



Derleme

Geliş Tarihi: 10.08.2021
Kabul Tarihi: 16.08.2021

Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu-Uygun Hasta Seçimi ve Cerrahi Sonuçlar

Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease-Patient Selection and Surgical Outcome

Bekir TUĞCU, Ozan HAŞİMOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Bekir TUĞCU ✉ tugcubekir@gmail.com

ÖZ

Parkinson Hastalığının ilerleyen aşamalarında santral nöromodülasyon yöntemleri ile gündelik yaşam aktivitelerinde iyileşme sağlayan motor semptomlarda azalma, diskinezide azalma, gün içinde diskinezisiz iyilik hâlinin süresinin uzamasını sağlamak mümkündür. Derin Beyin Stimülasyonunun en iyi medikal tedaviye üstünlüğü, motor fluktuasyonları başlamış hasta grubunda net olarak ortaya konulmuştur. Ancak aksiyel semptomların, denge kusurlarının, konuşma bozukluklarının baskın olduğu durumlarda başarısız olunabileceği, dopamine belirgin yanıtı semptomların veya tedaviye yanıtı tremor yakınmalarının derin beyin stimülasyonundan daha çok fayda göreceğinin bilinmesi gerekir. Bu nedenle fayda görececek hasta grubunun öngörülebilmesi çok önemlidir ve cerrahi sonrası sonuçları direkt belirler. En iyi fayda görececek hasta grubunun, genç yaşta, dopamine iyi yanıtı ekstraaksiyel semptomların baskın olduğu, kognitif fonksiyonları korunmuş, motor fluktuasyonların gelişmesinden sonra kısa zaman geçmiş hasta grubu olduğu söylenebilir. Fonksiyonel bir cerrahi yöntemi olduğundan dolayı, beklenen yaşam süresini düşüren belirgin komorbid hastalıkların eşlik etmesi durumunda, ileri yaş grubunda, kontrolsüz psikiyatrik hastalık durumunda, sosyal uyumsuzluk ya da ileri demans hastalığının eşlik etmesi durumlarında cerrahiden kaçınmak doğrudur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Derin beyin stimülasyonu, Hareket bozukluğu hastalıkları, STN, Sonuçlar

ABSTRACT

Central neuromodulation methods may improve activities of daily living in Parkinson's Disease. It is also possible to reduce motor symptoms and dyskinesia and to extend the duration of dyskinesia-free well-being status. Deep brain stimulation is more effective than the best medical therapy in patients with motor fluctuations. It is also more effective for tremor and dopamine-responsive symptoms. However, DBS has a low success rate in patients with axial symptoms, balance impairment, and speech disorders. Therefore, patient selection is very important and directly affects the outcome. The patients who will benefit the most are the ones who are younger, have a good response to dopamine, present predominant extra-axial symptoms, and show preserved cognitive function, and whose motor fluctuations are at an early phase. However, surgery is less beneficial in patients with comorbidity, old age, uncontrolled psychiatric disease, social impairment, or severe dementia.

KEYWORDS: Deep brain stimulation, Movement disorders, STN, Outcome

■ GİRİŞ

Genel Bilgiler ve Uygun Hasta Seçimi

Idiopatik Parkinson Hastalığı (IPH) tipik olarak 55-65 yaşları arasında başlar. Tüm nörodejeneratif hastalıklar içinde prevalansı en hızla artan hastalık olup toplumun %0,3'ünü etkiler. Bazal ganglionlardaki motor ve non-motor nöral döngüleri etkiler (13). İstirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve yürüyüş bozuklukları gibi motor belirtileri yanında mizaç değişiklikleri, demans, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyonlar gibi non-motor manifestasyonları da içerir. Parkinson hastalığının tedavi yönetimi son derece karmaşıktır. Hastalar genellikle ilk 5 yılda Levodopa tedavisine iyi yanıt verirler. Daha sonra ise motor fluktuasyonlar ve diskineziler başlar. Daha çok ilaç alımları ile ilintili olmakla beraber öngörülemez de olabilen motor ve nonmotor semptomların alevlendiği "wearing off" periyodları ya da ilaç alımı ardından "diskenizeler" hastanın gündelik yaşam aktivitelerini kısıtlar (5).

Motor fluktuasyonların oluşması sonrası üç alternatif tedavi yaklaşımı düşünülebilir. Devamlı subkutan apomorfin infüzyonu ve devamlı intestinal levodopa/carbidopa pompa infüzyonu ve Derin beyin stimülasyonu (DBS) (17). Her biri için risk/fayda oranı ayrı ayrı değerlendirilmelidir. DBS genç hastalarda daha iyi sonuç verirken, dizarti ve yürüme bozukluğunu artırabildiği için bu bulguların ön planda olduğu hastalarda diğerleri ön planda düşünülebilir. İlaça dirençli tremor veya ciddi diskineziler ise en iyi DBS ile tedavi edilebilirler (28). DBS günümüzde 700'den fazla merkezde ve 150.000'den fazla hastada uygulanmıştır (18). Daha önce talamik ablasyon ya da pallidal ablasyon yapılan hastalarda bilateral STN DBS uygulanabilmektedir güvenle uygulanabilir.

İstenen sonucun alınamadığı Derin Beyin Stimülasyonu uygulamalarının üçte birinde sebep hasta seçimindeki hatalardır ve operasyonun başarısını belirleyen kritik faktör dikkatli hasta seçimidir (2,19,24). Öncelikle DBS uygulaması yapılacak merkez özellikli bir hastane olmalı ve hareket bozuklukları ile ilgili nöroloji hekimi, beyin cerrahisi uzmanı, psikiyatrist, nöropsikolog, nöroradyolog, nörofizyolog tarafından oluşturulan bir heyet cerrahi karar vermelidir. 1999'da yayınlanan CAPSIT-PD (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease) kriterleri hâlen ana rehber özelliğini devam ettirmektedir (6). CAPSIT-PD'e göre hastaların %1,6'sı DBS için uygun iken daha fleksibl kriterlerle bu oran %4,5 olarak bildirilmiştir (16).

Hastalık süresi; Çok erken dönemde DBS'in nöroprotektif olduğuna dair kanıt yoktur. Üstelik ilk 4-5 yılda cerrahi uygulamalar, atipik parkinsonizmlili hastaların da cerrahiye alınmasına neden olacaktır. Motor komplikasyonların gelişmesi ardından erken dönemde DBS yapılmasının ise medikal tedaviye göre çok üstün olduğu Schuepbach tarafından EARLY-STIM çalışması sonrasında bildirilmiştir (23). Son dönemde, IPH tanısı sonrası 4 yıl kadar beklenmesi ve motor fluktuasyonların gelişmesi ardından beklenmeden cerrahi kararı alınması yönünde eğilim vardır.

Hastalık ağırlığı; Cerrahi hasta seçiminde hastalık şiddetinin cerrahi sonuçlar üzerinde etkisi yoktur. Ağır motor bulguları olan hastalarda bile uygulanabilir ve etkilidir. Üstelik hastadan

hastaya değişkenlik gösteren öneme sahiptir hastanın sosyal hayatı mesleği gibi etkenler göz önünde tutulmalıdır.

Levodopa yanıtı; Nörostimülasyona yanıtın iyi olacağı için en iyi göstergesi Levodopaya olan cevaptır (2,33). *Kişisel* değerlendirme bu anlamda değerlidir. Levodopa testi ile aday hastada hangi bulguların daha iyi yanıt vereceğini hangi bulguların ise cevapsız kalacağı öngörülebilir. Levodopa testi ile Unified Parkinson Disease Rating Scale motor score (UPDRSIII)'da en kötü ve en iyi hâlinde en az %30'luk fark, tek ve kesin bir kriter olmasa da hastanın nörostimülasyondan fayda göreceğinin göstergesidir (21). Tek istisna ise levodopaya dirençli ciddi tremor varlığıdır. Son yıllarda bu farkın %50 üzerinde olmasının daha da belirgin bir prediktör olduğu ileri sürülmektedir (2,7). Hastanın kesin off periyodunda motor bulguları değerlendirmek için 12 saatlik dopaminerjik ilaçların kesilmesi ardından sabah saatlerinde değerlendirme yapılır ancak yine de bazı hastalarda en kötü hâline ulaşılamayabilir. Aynı şekilde en iyi on hâlinde değerlendirmede önemlidir ve bazen supratepatik doz vermek gerekebilir.

Levodopaya cevapsız motor ve nonmotor bulgular da bu esnada değerlendirilmelidir. En iyi hâlinde devam eden yürüme güçlüğü ve düşmeler genellikle DBS sonrası düzelmekte hatta kötüleşebilmektedir (1,2,13,24,27). Aynı şekilde DBS sonrası dizartirin genellikle düzelmeyebileceği hatta kötüleşebileceği ifade edilmektedir (25).

Yaş değerlendirmesi; Çok sayıda çalışmada daha genç yaşta DBS sonuçlarının daha başarılı olduğuna dair bulgular yayınlansa da veriler çelişkilidir. (3,13,22,26). İlerleyen yaş ile beraber hastaların daha frajil olması, komorbid hastalık sıklığının fazla olması, yaşam süresinin daha kısa olması, kognitif rezervin düşük olması, Levodopaya dirençli bulguların daha fazla olması gibi nedenlerle risk/fayda oranı değerlendirilmelidir. Yaş için kesin bir kontrendikasyon belirlenmemiş olsa da bazı merkezler 75 yaş üzerini relatif, 80 yaş üzerini ise kesin kontrendikasyon olarak kabul etmektedir, ancak biyolojik yaşın daha önemli olduğu göz önünde tutulmalıdır (31).

Komorbiditeler; Birçok merkez ciddi sistemik komorbiditesi olan hastaları dışlar. Bu nedenledir ki ciddi karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir. Hipertansiyon varlığında DBS'e bağlı kanama riskinin 10 kat arttığı bir çalışmada gösterilmiştir (10). Yaşam süresini belirgin kısaltan maligniteler, unstabl kalp hastalıkları, ciddi serebrovasküler hastalıklar, aktif enfeksiyonlar risk/fayda oranı düşünüldüğünde kontrendikasyonlar olarak kabul edilmelidir (13).

Görüntüleme bulguları; Cerrahi riski artıracak yapısal beyin lezyonlarının dışlanması için beyin MR incelemesi şarttır. Lopiano'nun çalışmasında DBS nedeniyle yatırılan hastalarda en sık ikinci dışlanma sebebi MRG'de saptanan lezyonlar olarak bildirilmiştir (15). Hidrosefali, büyük kistler gibi hedefleme problemleri yaratan lezyonlar gibi ciddi kortikal atrofiler de cerrahiden uzaklaştırıcı nedenlerdendir.

Kognitif durum; Hemen tüm İPH'da demans eşlik eder. Hafif demansiyel durum nöromodülasyon için kontrendikasyon teşkil etmezken orta/ileri demans varlığı en önemli dışlama kriteridir. Erken postoperatif dönemde geçici kognitif bozulma

sık rastlanır ama daha önemlisi kalıcı kognitif defisittir (11). İleri yaşta kognitif rezervi düşük olan hastalarda bu risk yüksektir (12). Bu nedenle preoperatif değerlendirmelerde belirgin demansiyel süreç tespit edilen hastalar DBS için kontrendike olarak kabul edilmelidir. Kognitif bozulma konusunda GPi DBS'in DTN DBS'e göre daha avantajlı olduğu söylenebilir (9).

Psikiyatrik değerlendirme; gerek PH'a bağlı gerekse dopaminerjik medikasyona bağlı psikiyatrik tablolar sık gözlenir. Kontrol altında olmayan psikotik durumlarda ve majör depresyonda hastalık kontrol altına alınana kadar DBS planlanmamalıdır. Cerrahi sonrası intihar riskinin artışı özellikle kontrolsüz majör depresyonun kontrendikasyon olarak ele alınmasını gerektirir (4,29).

Çok önemli diğer bir konu ise hastaya ilişkin özel durumların, sosyal çevrenin de gözönüne alınması gerektiğidir. Evli-bekar, çalışan-çalışmayan, yalnız yaşayan-yakınları olan ayrımları önemlidir ve postoperatif dönem takiplerinde önemlidir. Yine gerçekçi beklentiye sahip olunmalıdır.

DBS Sonrası Sonuçlar;

DBS'in en iyi medikal tedaviye üstünlüğü hem erken hem de geç dönemde net şekilde ortaya konulmuştur (8,19,23,32). DBS sonuçları hem motor semptom düzelmesi hem de yaşam kalitesinde artma açısından değerlendirilmelidir. Metaanalizlere göre STN DBS sonrası medikal-off durumda motor bulgularda %52 düzelmeye (UPDRS 3), levodopa kullanımında %56 azalma ve yaşam kalitesinde %34 düzelmeye (PDQ 39) sağlanabilmektedir (11). STN DBS ile GPi DBS uygulaması arasında motor yanıtlar açısından belirgin bir fark yoktur, buna karşılık STN DBS ile levodopa dozunda daha fazla azalma sağlanabilmektedir (14,20,34). GPi hedeflemesi ile yaşam kalitesinde düzelmelerin daha fazla olduğuna dair yayınlar vardır. Kognitif kapasitede DBS sonrası azalma olabileceği söylenmekle beraber metaanalizler DBS sonrası kognitif açıdan anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermektedir (30). DBS sonrası sekonder sonuçlar olarak değerlendirilebilecek uyku, üriner sistem bozuklukları, sempatik sistem bozuklukları, anksiyete gibi problemlerde de belirgin düzeltilmeler sağlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, Onuk K, Odin PLA: Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: A multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin* 34:2063-2073, 2018
- Artusi CA, Lopiano L, Morgante F: Deep brain stimulation selection criteria for parkinson's disease: Time to go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med* 9(12):3931, 2020
- Azevedo P, Aquino CC, Fasano A: Surgical management of parkinson's disease in the elderly. *Mov Disord Clin Pract* 8(4):500-509, 2021
- Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, Bogousslavsky J, Villemure JG, Ghika J: Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 63(11):2170-2172, 2004
- Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel WH, Sethi K, Fernandez HH, Stocchi F: The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord* 51:9-16, 2018
- Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M: Core assessment program for surgical. *Interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD)*. *Mov Disord* 14:572-584, 1999
- Deuschl G, Follett KA, Luo P, Rau J, Weaver FM, Paschen S, Steigerwald F, Tonder L, Stoker V, Reda DJ: Comparing two randomized deep brain stimulation trials for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 132(5):1376-1384, 2019
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenz S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355(9):896-908, 2006
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 362(22):2077-2091, 2010
- Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg*. 102(5):888-96, 2005
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G: Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord Suppl* 14:290-304, 2006
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P: Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349(20):1925-1934, 2003
- Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, Ondo W, Pahwa R, Poewe W, Tröster AI, Uitti R, Voon V: Deep brain stimulation: Preoperative issues. *Mov Disord* 21 Suppl 14:171-196, 2006
- Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, Qin L, Deng F, Hu C, Chen L: Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 121:709-718, 2014
- Lopiano L, Rizzone M, Perozzo P, Tavella A, Torre E, Lanotte M, Bergamasco B: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: Selection of patients and clinical results. *Neurol Sci* 22(1):67-68, 2001
- Morgante L, Morgante F, Moro E, Epifanio A, Giralda P, Ragonese P, Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Contarino MF, Capusi L, Ceravolo MG, Marconik R, Ceravolo R, D'Ameliod M, Savettier G: How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord* 13: 528-531, 2007

17. Nijhuis FAP, Esselink R, de Bie RMA, Groenewoud H, Bloem BR, Post B, Meinders MJ: Translating evidence to advanced parkinson's disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 36(6):1293-1307, 2021
18. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, Burn D, Halliday GM, Bezdard E, Przedborski S, Lehericy S, Brooks DJ, Rothwell JC, Hallett M, DeLong MR, Marras C, Tanner CM, Ross GW, Langston JW, Klein C, Bonifati V, Jankovic J, Lozano AM, Deuschl G, Bergman H, Tolosa E, Rodriguez-Violante M, Fahn S, Postuma RB, Berg D, Marek K, Standaert DG, Surmeier DJ, Olanow CW, Kordower JH, Calabresi P, Schapira AHV, Stoessl AJ: Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Mov Disord* 32:1264-310, 2017
19. Okun MS: Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 367(16):1529-1538, 2012
20. Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L: The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97(35):e12153, 2018
21. Pollak P: Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection. *Handb Clin Neurol* 116:97-105, 2013
22. Rusmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 63(10):1952-194, 2004
23. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, Gruber D, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F, Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinski MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368(7):610-622, 2013
24. Syed NM, Bertoni J, Bhatti DE: Deep brain stimulation for Parkinson's disease in Pakistan: Current status, opportunities and challenges. *J Pak Med Assoc* 70(12(A)):2247-2254, 2020
25. Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, Holl E, Petersen E, Roughton M, Hariz MI, Limousin P: Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology* 76(1):80-86, 2011
26. Tsai ST, Lin SH, Chou YC, Pan YH, Hung HY, Li CW, Lin SZ, Chen SY: Prognostic factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: A comparative study between short- and long-term effects. *Stereotact Funct Neurosurg* 87(4):241-248, 2009
27. Van Nuenen BF, Esselink RA, Munneke M, Speelman JD, van Laar T, Bloem BR: Postoperative gait deterioration after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 23(16):2404-2406, 2008
28. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, Deuschl G, Eggert K, Houeto JL, Kulisevsky J, Nyholm D, Odin P, Østergaard K, Poewe W, Pollak P, Rabey JM, Rascol O, Ruzicka E, Samuel M, Speelman H, Sydow O, Valldeoriola F, van der Linden C, Oertel W: Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: An evidence-based review. *J Neurol* 260(11):2701-2714, 2013
29. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E: A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 131:2720,2728, 2008
30. Wang J, Pan R, Cui Y, Wang Z, Li Q: Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus on neurocognitive function in patients with parkinson's disease compared with medical therapy: A meta-analysis. *Front Neurol* 12:610840, 2021
31. Wang XH, Zhang L, Sperry L, Olichney J, Farias ST, Shahlaie K, Chang NM, Liu Y, Wang SP, Wang C: Target selection recommendations based on impact of deep brain stimulation surgeries on nonmotor symptoms of parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 128(24):3371-3380, 2015
32. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerck J, Huang GD; CSP 468 Study Group: Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 301(1):63-73, 2009
33. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y: Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125(Pt 3):575-583, 2002
34. Xu F, Ma W, Huang Y, Qiu Z, Sun L: Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease: A meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:1435-1444, 2016