

Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson

Bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung und ausgebauter dopaminergener Therapie kann häufig keine suffiziente Einstellung der motorischen Symptome erzielt werden. Es zeigen sich motorische Fluktuationen mit raschen und nicht kontrollierbaren Wechsel zwischen einer Off- und einer On-Symptomatik. Neben der Möglichkeit von subdermalen oder duodenalen Pumpentherapien ist die tiefe Hirnstimulation eine etablierte und evidenzbasierte Therapieoption, von der viele Patienten profitieren können. Bei sorgfältiger Patientenselektion und Beachtung von Kontraindikationen ist die Operation mit einem geringen Risiko durchführbar, und es kann die Lebensqualität des Patienten mit Parkinsonerkrankung wesentlich verbessern.

Foto: z/vg



Florian Hatz

von Florian Hatz

Die Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation ist eine wirksame Ergänzung der Therapie bei der fortgeschrittenen idiopathischen Parkinsonerkrankung. Diese zeichnet sich durch einen zunehmenden Verlust dopaminergener Neurone aus. Krankheitsrelevant ist dabei vor allem der zunehmende Verlust der terminalen Axone (1). Diese speichern das Dopamin, das bei Aktivierung in den synaptischen Spalt abgegeben wird; sie können das Dopamin aber wieder aufnehmen und erneut verwenden. Dabei haben die terminalen Axone eine Speicherfunktion für Dopamin. Diese Speicherfunktion erleichtert die Therapie des Morbus Parkinson im frühen und mittleren Erkrankungsstadium. Die körpereigene Produktion von Dopamin reicht zwar nicht mehr aus, aber durch Zuführung von Levodopa (z. B. Madopar®, Sinemet®), das über aktive Transporter vom Darm ins Blut und dann vom Blut ins Gehirn transportiert wird und letztlich in den terminalen dopaminergen Axonen in Dopamin verstoffwechselt wird, werden die Speicher in den terminalen Axonen aufgefüllt und somit die Restfunktion der verbliebenen dopaminergen Nervenendigungen potenziert (2). Sind aber nun im fortgeschrittenen Stadium nicht mehr ausreichende Dopamin-Speichermöglichkeiten vorhanden, kann eine pulsatile Gabe von externem Dopamin nicht mehr von den Speichern abgefangen werden. Der pulsatile Gabe von Levodopa korrelierend, kommt es zu einer Überaktivierung der dopaminergen Rezeptoren und sekundär einer Dysregulation des Systems (3). Das führt zu motorischen Fluktuationen, die sich bei verstärkter dopaminergener Wirkung in Dyskinesien und bei verminderter dopaminergener Wirkung in Blockaden zeigen. Die dafür ursächliche Dysregulation findet sich in

den Basalganglien, die für motorische Aufgaben viele dopaminerge Rezeptoren enthalten. Ein Dopaminmangel zeigt sich in einer vermehrten Aktivierung des Globus pallidus internus und des Nucleus subthalamicus, die zu einem verminderten Output des basalganglionären Systems über den Thalamus führen (3).

Darüber hinaus sind auch nicht motorische Fluktuationen vorhanden, die sich insbesondere in Stimmungsschwankungen (Depressivität versus Euphorie), Impulskontrollstörungen und häufig auch Halluzinationen zeigen (4). Die ursächliche pathologische Dysregulation findet sich in mesolimbischen Strukturen, insbesondere dem ventralen Striatum (5). Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinsonerkrankung führt die kontinuierlich ausgebaute dopaminerge Medikation zu einer Überstimulation des mesolimbischen Systems, was in voller Ausprägung zu einem dopaminergen Dysregulationssyndrom und Impulskontrollstörungen führen kann (6). Die Therapie besteht darin, die dopaminerge Stimulation zu reduzieren. Therapien mit Dopaminagonisten sind dabei vorzugsweise zu limitieren, da diese die mesolimbischen Strukturen überproportional aktivieren. Ziel einer Therapie im fortgeschrittenen Stadium einer Parkinsonerkrankung ist es, die pulsatile Gabe dopaminergener Therapie zu reduzieren und damit motorische sowie nicht motorische Wirkfluktuationen zu verringern und den Gesamtbedarf an dopaminergener Therapie zu reduzieren (3). Therapeutische Möglichkeiten sind die kontinuierliche Gabe einer dopaminergen Therapie transdermal oder auch gastrointestinal, die in diesem Artikel nicht diskutiert werden. Alternativ besteht die Möglichkeit eines zerebral-chirurgischen Vorgehens, das es erlaubt, dopaminerge Therapien langfristig deutlich zu reduzieren und damit motorische wie nicht-motorische Fluktuationen sehr wirksam zu behandeln (7).

Schon Anfang des 20. Jahrhunderts wurde erste chirurgische Operationen zur Behandlung der Parkinsonerkrankung versucht (8). Dabei handelte es sich um eine zervikale posteriore Rhizotomie im Jahr 1912, mit wenig Erfolg. 1939 erfolgten durch Meyers die ersten chirurgischen Operationen an den Basalganglien mit einer Erfolgsrate von 60% und einer Mortalitätsrate von 10%. Ähnliche Ergebnisse erzielte Irving Cooper 1952 mit Ligatur der Arteria choroidea anterior, die zu Ischämien und Funktionsverlust in den Basalganglien führte. Ab 1947 standen erste stereotaktische Systeme zur Verfügung (9), die es über ein Koordinatensystem und eine mechanische Vorrichtung erlaubten, Stereotaxienadeln zu einem spezifischen Punkt im Gehirn zu führen und dort durch Kauterisation kleine Läsionen zu setzen. Insbesondere Ziele im Thalamus (10) und im Globus pallidus (11) wurden bis in die späteren 1950er Jahre zur Behandlung des Morbus Parkinson und Tremor definiert. 1968 wurde Levodopa für die Therapie des Morbus Parkinson entdeckt (12), und die stereotaktischen Operationen gerieten für kurze Zeit aus dem Fokus. Als allerdings die Einschränkungen der Therapie mit Levodopa bei fortgeschrittener Erkrankung erkannt wurden, wurden ab den 1990er Jahren wieder stereotaktische Pallidotomien und Thalamotomien durchgeführt. 1997 wurde dann das erste Deep-Brain-Stimulations-(DBS-)Gerät der Firma Medtronic auf den Markt gebracht. Zielpunkte waren der Thalamus für Tremor und der Globus pallidus zur Behandlung von Rigor und Hypokinese bei Morbus Parkinson, ab 1998 auch der Nucleus subthalamicus (13). Die Systeme zur zerebralen stereotaktischen Stimulation bestehen dabei aus Stimulationselektroden, die heutzutage herstellerunabhängig mehrere Stimulationselektroden auf unterschiedlichen Höhen und mit unterschiedlicher Ausrichtung haben und, die einzeln angesteuert werden können (14). Die Stimulationselektroden werden über ein Verlängerungskabel, das unter die Haut gelegt wird mit einem Schrittmacheraggregat verbunden, welches pectoral oder abdominal implantiert wird. Die meisten Schrittmacheraggregate besitzen eine Lithiumbatterie, die eine Betriebsdauer von mehreren Jahren erlaubt. Diese Aggregate müssen nach Entleerung der Batterie ausgetauscht werden. Es existieren aber auch Aggregate, die transdermal induktiv geladen werden und dann über längere Zeiträume (≥ 15 Jahre) genutzt werden können (15). Die Implantation der zerebralen Stimulationselektroden erfolgt im Rahmen einer Operation. Der behandelnde Neurochirurg, der Neurologe und der Patient entscheiden sich wahlweise für eine Operation in Vollnarkose oder eine Wach-Operation (16). Die Wach-Operation erlaubt die Austestung der Stimulationseffekte auf die Parkinsonsymptomatik während der Operation. Dies erfordert allerdings das vorhergehende Absetzen der dopaminergen Therapien und auch die Kooperation des Patienten während der Operation. Die Operation in Vollnarkose ist für den Patienten deutlich stressfreier und die dopaminerge Therapie muss präoperativ nicht komplett sistiert werden. Vor- und Nachteile der beiden Operationsmöglichkeiten werden individuell präoperativ abgewogen und mit dem Patienten diskutiert.

Die Selektion der Patienten ist zentral für den Erfolg einer chirurgischen Therapie. Wichtigstes klinisches Kriterium ist dabei eine vorhandene Dopamin-Responsivität, da insbesondere Hypokinese und Rigor nur auf die

elektrische Stimulation ansprechen, wenn diese auch auf eine dopaminerge Therapie ansprechen (8). Diese Aussage gilt nur partiell für die Behandlung eines Tremors. Insbesondere eine thalamische Stimulation im Nucleus ventralis intermedius kann einen Tremor auch suffizient behandeln, der nicht oder nicht gut auf eine medikamentöse Therapie anspricht. Zudem sind absolute und relative Kontraindikationen zu beachten. Neben chirurgischen Kontraindikationen wie eine schwere Allgemeinerkrankung oder strukturelle Veränderungen, die eine Implantation einer zerebralen Stimulationselektrode verunmöglichen, stellt ein relevanter kognitiver Abbau eine Kontraindikation dar, da häufig eine postoperative Verschlechterung der Kognition zu einem schlechten Operationsergebnis führt und auch das Risiko für ein perioperatives Delir deutlich erhöht. Auch eine relevante bzw. schwerere Depression sollte erst suffizient behandelt sein, bevor eine Operation durchgeführt werden kann. Entsprechend haben sich in Zentren, die Behandlungen mittels tiefer Hirnstimulation anbieten, interdisziplinäre Teams aus Neurologen, Neurochirurgen, Psychiatern und Neuropsychologen gebildet. Patienten müssen auch über die schwerwiegende Komplikation einer möglichen intrakraniellen Blutung im Rahmen der Implantation der Stimulationselektroden informiert sein. Dieses Risiko liegt bei zirka 1% (0,2 bis 5,6%) (17). Wichtigstes Kriterium zum Entschluss für eine Operation ist immer, dass sich die Patienten der Chancen und Risiken einer Operation bewusst sind und sich vor einer Operation klar dafür entscheiden können.

Die Operation kommt zudem nur für Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung in Frage, da Patienten mit atypischen Parkinsonerkrankung wie einer PSP (progressive supranukleäre Paralyse), MSA (Multisystematrophie) oder CBD (kortikobasale Degeneration) nicht oder nicht ausreichend von einer Operation profitieren (18). Der optimale Zeitpunkt einer DBS-Operation im Verlauf einer Parkinsonerkrankung muss individuell festgelegt werden. Eine Arbeit, die eine optimierte orale Medikation mit einer Pumpentherapie und der DBS verglich, zeigte für die jejunalen Pumpentherapie und die DBS eine relativ ähnliche Wirksamkeit auf die Reduktion von Off-Phasen und die Verbesserung der Lebensqualität (19). Dabei ist aber festzuhalten, dass eine jejunale Pumpe insbesondere für jüngere und aktive Patienten weniger in Frage kommt, da die Einlage einer PEG-Sonde und die tägliche Wartung des Systems einschränkend sind. Eine DBS dagegen ist, einmal umgesetzt und eingestellt, über mehrere Jahre praktisch wartungsfrei, notwendig sind nur Anpassungen der Stimulationstherapie im Rahmen der regelmässigen Konsultationen und der Aggregatwechsel alle paar Jahre. Zudem hat sich in Verlauf der letzten Jahre der empfohlene Zeitpunkt für eine DBS-Operation etwas nach vorne verschoben. Die Early-Stimulation-Studie zeigte, dass Patienten schon beim ersten Auftreten von motorischen Fluktuationen von einer Operation profitieren und mittelfristig einen besseren Verlauf betreffend Lebensqualität haben, als Patienten, die weiter medikamentös behandelt werden (20). Eine weitere Studie verglich Patienten, die früh im Krankheitsverlauf beim Auftreten erster motorischer Komplikationen operiert wurden, mit Patienten, die erst später operiert wurden (21). Auch diese Studie zeigte eine Verbesserung der

Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson (30)

Indikation	Kontraindikation
Morbus Parkinson	sekundäres oder atypisches Parkinsonsyndrom
gutes Ansprechen auf Therapie mit Levodopa (Levodopa-Test mit mindestens 33% Verbesserung)	Demenz (ausführliche präoperative neuropsychologische Testung notwendig [31])
motorische Fluktuationen, die durch Optimierung der medikamentösen Therapie nicht zufriedenstellend reduziert werden können	schwere, nicht ausreichend behandelte psychiatrische Komorbidität (insbesondere Depression)
Tremor, der nicht zufriedenstellend medikamentös behandelt werden kann	schwere Allgemeinerkrankung
	chirurgische Kontraindikationen für eine Hirnoperation

Lebensqualität der Patienten mit früher Operation. Die Ergebnisse basieren allerdings auf retrospektiven Daten und sind damit nur eingeschränkt aussagekräftig. Eine prospektive Studie läuft derzeit in China (22), die Resultate sind noch nicht publiziert. Aufgrund der vorhandenen publizierten Daten kann zusammenfassend festgehalten werden, dass Patienten mit ersten motorischen Komplikationen von einer DBS profitieren und die Chance besteht, dass im Vergleich zur einer DBS zu einem späteren Zeitpunkt der Langzeitverlauf verbessert werden kann.

Präoperativ ist der Zielpunkt für die DBS festzulegen. Steht eine Tremor-Symptomatik im Vordergrund, kann eine Stimulation im Thalamus (Nucleus ventralis intermedius, Vim) erwogen werden (23). Dieser Zielpunkt verbessert allerdings weder Hypokinese noch Rigor. Somit kann postoperativ die dopaminerge Medikation nicht wesentlich reduziert werden. Eine Alternative stellt der Nucleus subthalamicus (STN) als Zielpunkt dar, der zumindest in einer retrospektiven Studie eine vergleichbare Wirksamkeit auf den Parkinson-Tremor zeigte (24). Da aber die Zielpunkte für die einzelnen Patienten basierend auf deren Beschwerden gewählt wurden, darf an der Vergleichbarkeit gezweifelt werden, und aus Sicht des Autors ist bei deutlich im Vordergrund stehender Tremor-Symptomatik nach wie vor eine Stimulation im Vim zu diskutieren. Zur Behandlung von Hypokinese und Rigor kann zwischen einer Stimulation im STN und Globus pallidus internus (GPI) gewählt werden. Beide Targets haben in grösseren Studienpopulationen ihre Wirksamkeit bewiesen, wobei eine Stimulation im STN etwas wirksamer zu sein scheint, bei etwas höherer Nebenwirkungsrate (25).

Nach einer erfolgreich durchgeführten DBS-Operation mit Einlage von Elektroden in den STN oder GPI erfolgt eine Reduktion der dopaminergen Medikation, wobei bei einer Stimulation im STN die Medikation deutlich stärker reduziert werden kann als bei einer Stimulation im GPI. Das führte in den letzten Jahren dazu, dass die STN-Stimulation gegenüber der GPI-Stimulation bevorzugt wurde. Die Stimulation im GPI ist aber aufgrund der geringeren Nebenwirkungsrate bei schon älteren Patienten immer zu diskutieren (26).

Für die postoperative Einstellung der Stimulationsparameter kann anhand einer postoperativen Bildgebung die definitive Lage der Elektroden modelliert und die Programmierung dadurch vereinfacht werden. Auch

sind die intraoperativ gewonnenen Daten für die anschliessend Programmierung von Nutzen. Bei einer Operation in Vollnarkose sind dies nur die Mikroelektrodenableitung, die insbesondere für den STN ein sehr typisches Entladungsmuster zeigen. Bei der Wach-Operation sind zusätzlich die Ergebnisse der intraoperativen Teststimulationen vorhanden. Beide können einfach mit den Höhen der definitiv implantierten Elektroden korreliert werden. Neuere Programmierungstools können die eingestellten Stimulationsparameter visuell simulieren. Dabei sind die Elektroden zur Stimulation frei wählbar. Auch lassen sich die Stimulationsparameter wie Dauer der Stimulationsimpulse oder deren Frequenz verändern. In den ersten Monaten nach Operation ist meist eine häufigere Anpassung der Stimulation und teils auch der Medikation notwendig. Später im Verlauf sind nur noch seltenere Kontrollen erforderlich (27).

Neuere Stimulatoren beinhalten auch ein Sensing. Das Sensing erlaubt eine Messung der hirneigenen über das implantierte System, wobei zum Beispiel eine pathologische Betaaktivität im STN mit der klinischen Symptomatik (Rigor und Hypokinese) korreliert (28). Zukünftige Entwicklungen sollen Closed-Loop-Systeme ermöglichen, bei welchen die Stimulation dem Bedarf angepasst wird (29). Dabei werden sowohl intrakranielle Ableitungen (z. B. das Sensing) als auch extern angebrachte Sensoren verwendet. Diese Systeme sind noch in Entwicklung und stehen noch nicht für eine klinische Anwendung zur Verfügung. Auch werden zusätzliche Zielpunkte für die DBS ausgetestet wie z.B. der Nucleus pedunculo-pontinus zur Behandlung des Freezings oder die posteriore subthalamische Area zur Behandlung von Tremor (8). Beide Zielpunkte konnten sich bis jetzt noch nicht klinisch durchsetzen.

Fazit

Zusammenfassend ist die Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation eine wirksame Therapie des Morbus Parkinson im mittleren und späteren Erkrankungsstadium und kann drei der vier Kardinalsymptome Hypokinese, Rigor und Tremor sehr wirksam behandeln. Einzig die Reduktion der posturalen Reflexe/Stabilität lässt sich bis anhin nicht wirksam mittels DBS behandeln. Werden Kontraindikationen beachtet und die Patienten gut selektioniert, zeigt die Operation ein gutes Nutzen-Risiko-Profil. In der Schweiz werden die Kosten für diese Therapie von den Krankenkassen übernommen.

Merkmale:

- Die tiefe Hirnstimulation ist eine etablierte und evidenzbasierte Therapieoption bei fortgeschrittenen Parkinsonerkrankungen, die sich medikamentös nicht mehr ausreichend einstellen lassen.
- Voraussetzung für ein erfolgreiches Ansprechen auf die tiefe Hirnstimulation ist eine eindeutige Dopa-Responsivität der motorischen Symptome (mit Ausnahme von Tremor).
- Kontraindikationen sind eine demenzielle Entwicklung, eine schwere Allgemeinerkrankung oder eine schwere, medikamentös nicht behandelbare Depression.

men. Zentren, welche die Operationen durchführen, müssen dafür einen HSM-Leistungsauftrag (hochspezialisierte Medizin) haben.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Florian Hatz

*Oberarzt, Neurologische Universitätsklinik, Leiter der
Spezialprechstunde für Bewegungsstörungen*

Universitätsklinik Basel

Konsiliararzt Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau

Universitätsklinik Basel

Petersgraben 4

4031 Basel

E-Mailadresse: florian.hatz@usb.ch

Referenzen:

- Burke RE et al.: Axon Degeneration in Parkinson's Disease. *Exp Neurol.* 2013;246:72. doi:10.1016/j.expneurol.2012.01.011.
- Jenner P: Treatment of the later stages of Parkinson's disease – pharmacological approaches now and in the future. *Transl Neurodegener.* 2015;4(1):3. doi:10.1186/2047-9158-4-3.
- Guridi J et al.: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2012;2012:1-15. doi:10.1155/2012/943159.
- Franke C et al.: Chapter Thirty-Three - Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease. In: Chaudhuri KR, Titova N, eds. *International Review of Neurobiology.* Vol 134. Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face. Academic Press; 2017:947-971. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.021.
- Chen L et al.: Altered functional connectivity of nucleus accumbens subregions associates with nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(12):2308-2318. doi:10.1111/cns.13979.
- Fenu S et al.: Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol.* 2009;20(5-6):363-379. doi:10.1097/FBP.0b013e32833109a0.
- Marsili L et al.: Parkinson's disease advanced therapies - a systematic review: More unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;83:132-139. doi:10.1016/j.parkrel.2020.10.042.
- Koller WC et al.: Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. In: *Surgical Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders.* Vol 0. Humana Press; 2002:41-50. doi:10.1385/1-59259-312-7:41.
- Spiegel EA et al.: Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science.* 1947;106(2754):349-350. doi:10.1126/science.106.2754.349.

- Hassler R et al.: [Indications and localization of stereotactic brain operations]. *Nervenarzt.* 1954;25(11):441-447.
- Svennilson E et al.: Treatment of parkinsonism by stereotactic thalamotomy in the pallidum region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Scand.* 1960;35(3):358-377. doi:10.1111/j.1600-0447.1960.tb07606.x.
- Cotzias GC: L-Dopa for Parkinsonism. *N Engl J Med.* 1968;278(11):630. doi:10.1056/nejm196803142781127.
- Benabid AL et al.: Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1998;13 Suppl 3:119-125. doi:10.1002/mds.870131321.
- Schnitzler A et al.: Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* 2022;25(6):817-828. doi:10.1111/ner.13407.
- Hitti FL et al.: Reduced long-term cost and increased patient satisfaction with rechargeable implantable pulse generators for deep brain stimulation. *J Neurosurg.* 2018;131(3):799-806. doi:10.3171/2018.4.JNS172995.
- Chen W et al.: The efficacy and safety of asleep and awake subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease patients: A 1-year follow-up. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1120468. doi:10.3389/fnagi.2023.1120468.
- Yang C et al.: Intracranial hemorrhage risk factors of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a 2-year follow-up study. *J Int Med Res.* 2020;48(5):030006051985674. doi:10.1177/0300060519856747.
- Artusi CA et al.: Deep brain stimulation for atypical parkinsonism: A systematic review on efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;96:109-118. doi:10.1016/j.parkrel.2022.03.002.
- Antonini A et al.: Comparative Effectiveness of Device-Aided Therapies on Quality of Life and Off-Time in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1269-1283. doi:10.1007/s40263-022-00963-9.
- Schüpbach WMM et al.: Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2007;68(4):267-271. doi:10.1212/01.wnl.0000250253.03919.fb.
- Merola A et al.: Earlier versus later subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(8):972-975. doi:10.1016/j.parkrel.2015.06.001.
- Jiang L et al.: Early versus Late Application of Subthalamic deep brain Stimulation to Parkinson's disease patients with motor complications (ELASS): protocol of a multicentre, prospective and observational study. *BMJ Open.* 2017;7(11):e018610. doi:10.1136/bmjopen-2017-018610.
- Honey CR et al.: Deep Brain Stimulation Target Selection for Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2017;44(1):3-8. doi:10.1017/cjn.2016.22.
- Parihar R et al.: Comparison of VIM and STN DBS for Parkinsonian Resting and Postural/Action Tremor. *Tremor Hyperkinet Mov.* 2015;5(0):321. doi:10.5334/tohm.247.
- John Van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, Stoker TB, Greenland JC, John Van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, eds. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Codon Publications; 2018. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.
- Azevedo P et al.: Surgical Management of Parkinson's Disease in the Elderly. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8(4):500-509. doi:10.1002/mdc3.13161.
- Wagle Shukla A et al.: DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2017;2017:1-11. doi:10.1155/2017/8492619.
- Lofredi R et al.: Subthalamic beta bursts correlate with dopamine-dependent motor symptoms in 106 Parkinson's patients. *NPJ Park Dis.* 2023;9. doi:10.1038/s41531-022-00443-3.
- Marceglia S et al.: Deep brain stimulation: is it time to change gears by closing the loop? *J Neural Eng.* 2021;18(6):061001. doi:10.1088/1741-2552/ac3267.
- Hartmann CJ et al.: An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419838096. doi:10.1177/1756286419838096.
- Floden D et al.: Global cognitive scores do not predict outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015;30(9):1279-1283. doi:10.1002/mds.26292.