

Deep Brain Stimulation – Uma abordagem na Doença de Parkinson

Gabriella Lelis Silva
Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica
Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia, Brazil
ORCID: 0000-0002-1900-3127

Cassiana Gabriela Lima Barreto
Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Biomédica
Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia, Brazil
ORCID: 0000-0002-5616-646X

Adriano Alves Pereira
Faculdade de Engenharia Elétrica
Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia, Brazil
ORCID: 0000-0002-1522-9989

Resumo: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva e crônica, que acomete o sistema nervoso central (SNC), com perda dos neurônios dopaminérgicos devido à morte da substância negra. Dentre os tratamentos, destaca a estimulação cerebral profunda, que se trata de uma técnica cirúrgica que estimula áreas subcorticais por meio de eletrodos para reequilibrar circuitos neuronais danificados. O objetivo desse estudo é realizar uma revisão narrativa sobre o método da estimulação cerebral profunda na DP, analisando suas vantagens e desvantagens e, quais regiões corticais possuem melhores respostas aos sintomas motores da doença. Como resultado, encontrou que a técnica da DBS funciona bem para os sintomas motores de rigidez, tremor, lentidão, flutuações motoras e discinesia, sendo os principais alvos da estimulação cerebral profunda o núcleo subtalâmico e o globo pálido interno, não sendo muito eficaz para controlar desequilíbrio, congelamento da marcha (*freezing*) ou sintomas não motores. Assim, surgem novas investigações de alvos cerebrais para tratamento destes sintomas.

Palavras-chave — Doença de Parkinson, estimulação cerebral profunda, qualidade de vida.

I. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no Brasil e no mundo, causando um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de uma doença que acomete o sistema nervoso central (SNC), com perda dos neurônios dopaminérgicos devido à morte da substância negra [1]–[4].

Devido à deficiência da dopamina no gânglio basal, a região cerebral responsável pelo controle dos movimentos e da postura - o corpo estriado (*striatum*), apresenta dificuldade para auxiliar a coordenação dos movimentos, causando desordem dos movimentos. Têm-se como sinais motores cardinais da doença a bradicinesia, rigidez muscular, tremor de repouso e instabilidade postural com comprometimento da marcha [1], [3]–[6].

Atualmente, a principal base de tratamento da DP é a terapia farmacológica, a qual utiliza medicamentos que promovem a estimulação dopaminérgica ou que reduzem a estimulação colinérgica. O tratamento medicamentoso é o mais viável e efetivo no controle dos sintomas da DP, pois, este visa reduzir a progressão dos sintomas. Entretanto, à medida que a doença progride, as respostas aos medicamentos decrescem e novos sintomas surgem [7], [8].

Estudos relatam que o uso prolongado de alguns medicamentos utilizados no tratamento da DP, dentre eles a levodopa, possa acarretar outros comprometimentos, sendo eles: discinesia, flutuações motoras e *freezing*. Essas complicações motoras desencadeadas pelo uso a longo prazo,

afeta uma considerável parcela dos pacientes com DP, podendo ser encontradas em aproximadamente um terço dos pacientes após dois anos de tratamento [3], [9], [10].

A discinesia se refere à movimentos anormais repetitivos e involuntários. As flutuações motoras, também conhecidas como fenômenos de *wearing-off* e *on-off*, representa uma ausência de resposta e mudança brusca do estado de mobilidade do paciente, independente do horário da administração do medicamento, em outras palavras, as flutuações motoras são caracterizadas por alternância de períodos de bom controle dos sintomas e períodos em que ressurtem esses sintomas. Já o *freezing* se refere ao congelamento da marcha, o qual o paciente apresenta incapacidade temporária e involuntária de se mover [9], [11].

Para os pacientes que não conseguem obter um controle adequado dos sintomas com terapia medicamentosa otimizada, surge o tratamento alternativo e complementar da DP, a cirurgia de estimulação cerebral profunda (do inglês *Deep Brain Stimulation – DBS*) [9].

Diante do exposto é essencial o entendimento sobre a técnica da DBS para tratamento da DP. Assim, percebeu-se a necessidade de realizar este estudo, o qual tem como objetivo compreender o método do tratamento, analisar suas vantagens e desvantagens e, quais regiões corticais possuem melhores respostas aos sintomas motores da doença com menos efeitos colaterais possíveis.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

Para este estudo foi realizada uma revisão narrativa no período entre Junho a Novembro de 2020, com o intuito de oferecer ao leitor, conhecimento e atualização sobre a cirurgia de estimulação cerebral profunda na Doença de Parkinson em um curto espaço de tempo.

Para alcançar o objetivo deste estudo foi necessário reunir estudos publicados que versavam sobre DBS na Doença de Parkinson, a fim de compreender melhor a metodologia utilizada, suas vantagens e, quais principais alvos da estimulação cerebral profunda no tratamento da DP.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados BIREME, LILACS, IEEE, MEDLINE e Google acadêmico.

Para compreensão da técnica DBS a busca considerou resultados de artigos em inglês e português, utilizando as palavras chave “estimulação cerebral profunda”, “*deep brain stimulation*” “cirurgia”, “*surgery*”.

Para analisar os possíveis alvos cirúrgicos da DBS na Doença de Parkinson, foram utilizadas as palavras chave “estimulação cerebral profunda”, “doença de parkinson”, “núcleo subtalâmico”, “globo pálido interno”, núcleo pedunculopontino” em português e inglês. Foram incluídas revisões sistemáticas acerca do assunto, uma vez que estas já trazem as evidências sobre a eficácia da técnica DBS no tratamento da DP. Foram excluídos estudos que não relatavam a técnica de DBS nos alvos cirúrgicos para tratamento da Doença de Parkinson.

Não foi determinado o intervalo de publicação, uma vez que o intuito desta revisão narrativa foi incluir todos os estudos a respeito do tema.

III. RESULTADO

A estimulação cerebral profunda (do inglês *Deep Brain Stimulation* – DBS) é uma técnica cirúrgica que estimula áreas corticais por meio de eletrodos para reequilibrar circuitos neuronais danificados [10].

Esta técnica é comumente utilizada para o tratamento de distúrbios motores, tal como a Doença de Parkinson, tremor essencial e distonia. Os sintomas são controlados por meio de eletrodos implantados no cérebro [11], [12].

A cirurgia é bastante invasiva e reversível, realizada por multiprofissionais, os quais implantam um estimulador (gerador) abaixo da pele do paciente (semelhante a um marca-passo cardíaco) que possui uma bateria e um sistema que produz impulsos elétricos necessários a estimulação cerebral [11].

O gerador envia impulsos elétricos aos eletrodos, os quais são implantados em regiões específicas do cérebro. A partir da estimulação cria-se um campo elétrico que manipula o fechamento e abertura dos canais de sódio, gerando potenciais de ação que controlam a liberação de neurotransmissores nas vias direcionadas, bloqueando assim os estímulos que causam os sintomas motores da doença [11], [13].

Embora os eletrodos possam ser implantados em apenas um lado do cérebro, tipicamente são implantados bilateralmente, devendo ser avaliada as necessidades clínicas de cada paciente. Além disso, dependendo dos sintomas que se deseja tratar, os eletrodos podem ser implantados em diferentes regiões do cérebro, tal como talâmo, globo pálido interno, núcleo subtalâmico, núcleo pedunculopontino e até mesmo áreas corticais [11], [12], [14].

Para implante do eletrodo na região alvo é utilizada a técnica de estereotaxia, a qual envolve o uso de um quadro estereotático instalado ao redor da cabeça do paciente que combina imagens de ressonância magnética com tomografia computadorizada para obter a localização precisa da região cerebral que deseja implantar o eletrodo [10], [11], [14].

À medida que se implanta o eletrodo na região alvo, são realizadas micro-estimulações, permitindo ajustar a intensidade da estimulação e posicionamento dos eletrodos, garantindo maior eficácia no tratamento e o mínimo de efeitos adversos. Posteriormente, os eletrodos são conectados ao gerador através de um fio extensor subcutâneo [10], [14].

O sistema possui um dispositivo portátil, no qual é usado para programar o gerador, a fim de facilitar o ajuste da

estimulação. Para o seu funcionamento é utilizado corrente elétrica de baixa intensidade, entre 0 e 10V, alta frequência (100 – 250Hz) e largura de pulso variável (3 – 450 μ s), podendo este funcionar continuamente ou ciclos intermitentes [11].

O sistema DBS possui a vantagem de personalização dos parâmetros de estimulação de acordo com as necessidades de cada paciente, podendo ser alterada por profissionais da saúde durante exames de rotina do paciente, maximizando os benefícios ou, por exemplo, para diminuir efeitos colaterais [13].

Embora existam inúmeras vantagens em relação a técnica de DBS, existe uma desvantagem do método em relação a questão econômica, por se tratar de um procedimento que dispense um alto custo. Além disso, trata-se de um método em que o resultado a longo prazo não está muito claro e apresenta um pequeno risco de infecção (4 a 5%), assim como em qualquer outra cirurgia de implante de corpos estranhos ao corpo [11].

O tratamento cirúrgico na DP foi popularizado no século XX, antes mesmo do advento da terapia farmacológica eficaz. Após 1960, com a introdução da levodopa e a sua eficácia no tratamento da Doença de Parkinson, as cirurgias ablativas foram abandonadas [15], [16].

Com o passar do tempo observou-se limitações e complicações a longo prazo das terapias farmacológicas utilizadas para tratamento da doença, fazendo ressurgir as intervenções neurocirúrgicas. Em 1987, graças ao longo trabalho realizado por *Benahib* e colegas (1987), foi realizada a primeira cirurgia utilizando estimulação crônica de alta frequência do tálamo intermediário ventral (VIM) para alívio de tremor em pacientes com Doença de Parkinson [15]–[17].

A técnica de estimulação cerebral profunda tem se mostrado eficaz no tratamento de pacientes com DP que apresentam flutuações motoras, tremores resistentes à medicamentos e ou discinesia. Além disso tem sido utilizada no tratamento para melhorar os sintomas cardinais da doença e, em alguns casos, redução das doses de medicamentos [16].

Assim, a cirurgia de estimulação cerebral profunda na DP tem como objetivo reduzir a gravidade dos períodos *off*, aumentar o período *on*, reduzir a discinesia, melhorar o desempenho de atividades diárias e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida desses pacientes [9].

D. Radhakrishnan e V. Goyal (2018) relataram em sua revisão que o tratamento cirúrgico na DP é preferido em casos de incapacitação devido a flutuações motoras e discinesia, mesmo quando os pacientes apresentam melhora dos sintomas motores por levodopa. Além disso, os autores destacaram que após a cirurgia de DBS, a dose total diária de medicamentos dopaminérgicos é reduzida em cerca de 60%, melhorando entre 60-70% das discinesias apresentadas pelos pacientes.

No Brasil, foi aprovada a Portaria conjunta nº10, de 31 de outubro de 2017, a qual aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Parkinson. Nesta Portaria são citados os critérios utilizados para selecionar os pacientes para uma possível intervenção cirúrgica [9].

Possíveis candidatos à cirurgia de estimulação cerebral profunda incluem pacientes com diagnóstico confirmado da doença e, com pelo menos 5 anos da doença (diminuindo

riscos de casos de parkinsonismo atípico), que tenham apresentado melhora com o uso de medicamentos, especialmente a levodopa, porém não conseguem um controle satisfatório com essas medicações. E aqueles que apresentam controle insatisfatório de sintomas motores após adequação ao melhor tratamento medicamentoso possível [9], [18].

Além disso, pacientes que possuem o tremor de repouso incapacitante como sintoma predominante são candidatas a cirurgia DBS, independente da resposta prévia à levodopa e com menos de 5 anos de doença [9], [18].

Por outro lado, pacientes que possuem controle adequado dos sintomas com o medicamento não é recomendada a cirurgia DBS. Além disso, pacientes com comorbidades clínicas instáveis, com demência, psicose aguda e depressão grave são uns dos critérios de exclusão para cirurgias de estimulação cerebral profunda [3], [9], [18].

Cabe a uma equipe multidisciplinar, envolvendo neurologistas, neurocirurgiões, psiquiatras, fonoaudiólogos, psicólogos, enfermeiros, dentre outros profissionais da saúde, a responsabilidade e decisão de selecionar possíveis candidatos à cirurgia DBS no tratamento da Doença de Parkinson [17], [18].

Após um acompanhamento no pré-operatório e decisão de intervenção cirúrgica, os pacientes podem ser submetidos à cirurgia acordados na maior parte do procedimento, de modo que a equipe cirúrgica interaja com esse paciente avaliando as possíveis melhoras dos sintomas, facilitando os ajustes da estimulação. Por outro lado, existem equipes cirúrgicas que optam pela anestesia geral. Embora haja vantagens do método realizado com o paciente acordado, não há comprovações de superioridade de nenhum dos métodos [14].

Cientistas estão testando implantar os eletrodos em diferentes partes do cérebro para monitorar sintomas como desequilíbrio, *freezing* e sintomas não motores, além de melhorar os dispositivos causando menos efeitos colaterais e com uma maior duração de bateria [15], [16], [19].

Inicialmente, o alvo principal das cirurgias de estimulação cerebral profunda no tratamento da DP era o tálamo intermediário ventral (VIM). Em 1997, foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), o VIM como alvo para tratamento do tremor associado à DP e do tremor essencial. Entretanto, atualmente tem sido utilizada técnica de DBS no VIM para tratamento de tremores essenciais e tremores não parkinsonianos [11], [12], [15].

Atualmente, têm sido os alvos principais das cirurgias de estimulação cerebral profunda no tratamento da Doença de Parkinson o núcleo subtalâmico (STN) e o globo pálido interno (GPi) [16], [18]–[21].

Sabe-se que o STN e o GPi são as principais regiões eferentes dos núcleos da base que fornecem o tônus inibitório aos neurônios do tálamo e do tronco encefálico, que por sua vez, regulam a função motora por meio das suas conexões com os sistemas motores no córtex cerebral e na medula espinhal. Ambas as estruturas estão envolvidas na função cognitiva, comportamental e motora, formando nós da rede fronto-basal-gânglio-tálamo-cortical. Assim, diante das anormalidades presentes nessa rede, há uma associação de características motoras e não motoras da DP [11], [16].

Recentemente, muitas revisões sistemáticas avaliaram a eficácia do tratamento utilizando o STN e GPi como alvo de estimulação da DBS na DP. A maioria demonstrou que não houve diferença estatística significativa na eficácia do tratamento dos sintomas motores. Assim, para escolha do alvo da DBS tem como base os fatores individuais do paciente, com base na natureza dos sintomas, na probabilidade de uma resposta à terapia, na pesagem dos prós e contras, e a preferência e experiência do cirurgião [7], [11], [15], [18].

Segundo a revisão realizada por L. Almeida *et al.* (2017) a estimulação cerebral profunda realizada no STN proporcionou uma redução significativa dos medicamentos dopaminérgicos ao longo do tempo, entretanto, tem sido associado a uma maior incidência de efeitos colaterais, tais como problemas neuropsiquiátricos e cognitivos no período pós-operatório, disfagia, anormalidades da fala e disfunção de marcha e equilíbrio. Por outro lado, os resultados apontam para o favorecimento do uso da técnica de DBS no GPi em casos de discinesia grave, problemas psiquiátricos ou cognitivos. P. Rizek, N. Kumar e M. S. Jog (2016) relataram que a estimulação cerebral profunda no STN e GPi possuem semelhanças na melhoria dos sintomas e eventos adversos, entretanto, pacientes com estimulação cerebral profunda no STN necessitavam de doses mais baixas de medicamentos dopaminérgicos, porém, apresentavam depressão após o procedimento, havendo melhora quando o alvo era o GPi.

Corroborando com os achados, H. Xu *et al.* (2017) relataram uma preferência pela estimulação no STN devido à melhoria nas funções motoras e redução de medicamentos, embora a estimulação do GPi tenha vantagens em relação à humor e cognição. P. Brandão *et al.* (2018) relataram que o STN deve ser alvo em casos de pacientes com bradicinesia, rigidez e distonia fora do período, possuindo melhor perfil econômico (uma vez que necessita de menor densidade de carga e menor dosagem de medicamentos), entretanto, observa-se efeitos colaterais cognitivos e comportamentais. Já o GPi DBS parece ser superior no controle de discinesia e distonia no controle, não afetando o humor e apatia, podendo ser devido à uma redução menos significativa de medicamentos dopaminérgicos quando comparados ao STN DBS. O estudo de L. Peng *et al.* (2018) sobre a avaliação da eficácia do tratamento a longo prazo, demonstrou que não houve diferença estatística significativa entre os dois alvos da técnica de DBS, sendo que ambos melhoram as funções motoras. Além disso, relataram que em relação à qualidade de vida, segundo o questionário PDQ-39, teve uma melhora nos pacientes com estimulação no GPi, enquanto STN DBS foi mais eficaz na redução dos medicamentos.

Embora as regiões do núcleo subtalâmico e globo pálido interno tenham mostrado eficácia no tratamento de sintomas motores da doença, tais como rigidez, tremor, bradicinesia, flutuações motoras e discinesia, há uma preocupação em relação aos demais sintomas, levando a uma investigação de novos alvos cerebrais para tratamento dos demais sintomas da DP, como sintomas não motores, distúrbios da marcha e equilíbrio [16], [18]–[21].

A. Tekriwal e G. Baltuch (2015) destacou o núcleo pedunculopontino (PPN) e substância nigra pars reticulada (SNr) como possíveis alvos para tratamento de outros sintomas da DP, entretanto, não era totalmente compreendido como essas regiões contribuíam para a disfunção.

Ao longo dos anos, as evidências têm demonstrado que o PPN pode ser um possível alvo no tratamento de distúrbios da marcha, especialmente o *freezing*. Dados recentes indicam que a denervação colinérgica devido à degeneração dos neurônios PPN pode estar por trás dos sintomas motores que não respondem ao tratamento dopaminérgico, como distúrbio da marcha e comprometimento do equilíbrio na DP [23].

C. Hamani *et al.* (2016) buscou relatar a anatomia do PPN de modo a compreender como esse possível alvo poderia contribuir no tratamento da DP, entretanto, destacou uma falta de clareza quanto aos limites do PPN e, conseqüentemente, a dificuldade em direcionar e determinar a localização do alvo para tratamento cirúrgico. Por outro lado, os autores relataram que existem uma variedade de estudos utilizando o PPN como alvo da DBS para tratamento da DP, os quais indicaram melhoria em relação ao *freezing*. Por fim, o estudo citou que os resultados do PPN DBS entre os pacientes têm sido variáveis, podendo ser explicado pela seleção do paciente, heterogeneidade na seleção dos alvos e a diferença na metodologia cirúrgica e nos ambientes de estimulação.

Wagle Shukla e M. S. OKUN (2014) destacaram possíveis alvos cerebrais para tratamento da Doença de Parkinson. O núcleo pedunculopontino foi alvo em diversos estudos apoiando a melhora do controle da marcha e o *freezing*, podendo ter a estimulação do PPN combinado com a estimulação do STN. Possíveis combinações, com estimulações simultâneas de múltiplos alvos, pode se tornar uma tentativa para melhorar os resultados clínicos.

IV. CONCLUSÃO

Diante dos estudos incluídos nessa pesquisa, conclui-se que a técnica de DBS funciona bem para os sintomas motores de rigidez, tremor, lentidão, flutuações motoras e discinesia, não sendo muito eficaz para controlar desequilíbrio, congelamento da marcha (*freezing*) ou sintomas não motores. De modo geral, sintomas da DP que não respondem bem à terapia dopaminérgica, não responderão bem a técnica de DBS [7], [14], [16].

Diversos estudos [7], [16], [18], [20], [21] demonstraram que não houve diferença significativa na eficácia do tratamento utilizando STN e GPi como alvos da estimulação, ambos apresentaram melhorias nos sintomas motores e dos eventos adversos. Entretanto, a estimulação cerebral profunda no STN apresentava quadros de depressão após o procedimento, diferentemente ao que se observou no GPi.

Além disso, novos alvos corticais, tal como o núcleo pedunculopontino, têm sido estudados com intuito de avaliar outros sintomas da DP, tal como sintomas não motores, distúrbios da marcha e equilíbrio [15].

Assim, surge a ideia de estimulações combinadas em múltiplas regiões corticais como tentativa de tratamento de diversos sintomas e, conseqüentemente, melhora na qualidade de vida dos pacientes [15].

Cabe ressaltar que a cirurgia com implante DBS não interrompe a progressão da doença e não é curativa, ou seja, ela não corrige a causa da doença, a intervenção cirúrgica apenas melhora os sintomas da DP [9].

Para trabalhos futuros, destaca-se a importância de realização de uma revisão sistemática sobre os alvos cirúrgicos para técnica de DBS na abordagem da Doença de

Parkinson, de forma a apoiar à tomada de decisão de profissionais da área da saúde baseada em evidências científicas. Além disso, avaliar as tecnologias utilizadas no dispositivo, destacando as vantagens e limitações de cada uma.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflito de interesse.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Programa CAPES/DFATD-88887.159028/2017-00), Programa CAPES/COFECUB-88881.370894/2019-01). A. A. Pereira é bolsista de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, (310911/2017-6).

REFERENCES

- [1] E. M. dos S. Steidl, J. R. Ziegler, and F. V. Ferreira, “Doença de Parkinson: revisão bibliográfica,” *Discip. Sci. Saúde*, vol. 8, no. 1, pp. 115–129, 2007.
- [2] G. E. Berrios, “Introdução à ‘Paralisia agitante’, de James Parkinson (1817),” *Rev. Latinoam. Psicopatol. Fundam.*, vol. 19, no. 1, pp. 114–121, Mar. 2016, doi: 10.1590/1415-4714.2016v19n1p114.9.
- [3] D. Radhakrishnan and V. Goyal, “Parkinson’s disease: A review,” *Neurol. India*, vol. 66, no. 7, p. 26, 2018, doi: 10.4103/0028-3886.226451.
- [4] H. A. Teive, “O papel de Charcot na doença de Parkinson,” *Arq Neuropsiquiatr.*, vol. 56, no. 1, pp. 141–145, 1998.
- [5] D. A. C. Lamônica, “Distúrbios da comunicação em pacientes portadores da doença de Parkinson,” *Mimesis, Bauru*, vol. 18, no. 1, pp. 109–118, 1997.
- [6] J. P. de Mattos, C. Cechela, J. G. Adams, and J. M. B. de Lima, “Aspectos neuroquímicos do parkinsonismo: revisão da literatura,” *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 40, no. 3, pp. 289–295, Sep. 1982, doi: 10.1590/S0004-282X1982000300012.
- [7] P. Rizek, N. Kumar, and M. S. Jog, “An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease,” *Can. Med. Assoc. J.*, vol. 188, no. 16, pp. 1157–1165, Nov. 2016, doi: 10.1503/cmaj.151179.
- [8] T. P. da Silva and C. R. A. de Carvalho, “Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos,” *Cad. Bras. Ter. Ocup.*, vol. 27, no. 2, pp. 331–344, 2019, doi: 10.4322/2526-8910.ctoao1229.
- [9] M. da S. Brasil, “Portaria Conjunta Nº 10, de 31 de Outubro de 2017,” *Diário Of. da União*, 2017.
- [10] D. A. M. dos Santos, “Estimulação Cerebral Profunda: Passado, Presente e Futuro,” *Tese Mestr.*, p. 46, 2012.
- [11] F. I. de Sampaio and C. Xavier, “Estimulação Cerebral Profunda: Abordagem na Doença de Parkinson - Revisão Bibliográfica,” 2015.
- [12] T. M. HERRINGTON, J. J. CHENG, and E. N. ESKANDAR, “Mechanisms of deep brain stimulation,” *J. Neurophysiol.*, vol. 115, no. 1, pp. 19–38, 2016.
- [13] C. C. MCINTYRE and R. W. ANDERSON, “Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation,” *J. Neurochem.*, vol. 139, pp. 338–345, Oct. 2016, doi: 10.1111/jnc.13649.
- [14] N. Malek, “Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease” *Neurol. India*, vol. 67, no. 4, p. 968, 2019, doi: 10.4103/0028-3886.266268.
- [15] A. WAGLE Shukla and M. S. OKUN, “Surgical Treatment of

Parkinson's Disease: Patients, Targets, Devices, and Approaches," *Neurotherapeutics*, vol. 11, no. 1, pp. 47–59, Jan. 2014, doi: 10.1007/s13311-013-0235-0.

- [16] L. ALMEIDA *et al.*, "Current Practice and the Future of Deep Brain Stimulation Therapy in Parkinson's Disease," *Semin. Neurol.*, vol. 37, no. 02, pp. 205–214, May 2017, doi: 10.1055/s-0037-1601893.
- [17] A. L. Benahib, P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, and J. De Rougemont, "Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 50, no. 1–6, pp. 344–346, 1987, doi: 10.1159/000100803.
- [18] P. BRANDÃO *et al.*, "Decisions about deep brain stimulation therapy in Parkinson's disease," *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 76, no. 6, pp. 411–420, Jun. 2018, doi: 10.1590/0004-282x20180048.
- [19] D. J. LEE and A. M. LOZANO, "The Future of Surgical Treatments for Parkinson's Disease," *J. Parkinsons. Dis.*, vol. 8, no. s1, pp. S79–S83, Dec. 2018, doi: 10.3233/JPD-181467.
- [20] H. XU *et al.*, "Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review," *J. Int. Med. Res.*, vol. 45, no. 5, pp. 1602–1612, Oct. 2017, doi: 10.1177/0300060517708102.
- [21] L. PENG, J. FU, Y. MING, S. ZENG, H. HE, and L. CHEN, "The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease," *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, no. 35, p. e12153, Aug. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000012153.
- [22] A. TEKRIWAL and G. BALTUCH, "Deep Brain Stimulation: Expanding Applications," *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, vol. 55, no. 12, pp. 861–877, 2015, doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0172.
- [23] C. Hamani *et al.*, "Pedunclopontine Nucleus Region Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: Surgical Anatomy and Terminology," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 94, no. 5, pp. 298–306, 2016, doi: 10.1159/000449010.