

# 第10章 手術療法

パーキンソン病に対する定位機能的外科手術は、L-Dopaが治療薬として使用される以前から行われており、治療の歴史としては長いがL-Dopaの登場以降はそれにとってかわられた。しかし、内服薬の長期使用に伴って発現する運動合併症に対して、それまでの基礎研究の知見からその有効性が再度見直されるようになった。近年、パーキンソン病に対しては非可逆的な破壊術より、可逆的な刺激療法が行われることが多い。また近年は、L-Dopa持続経腸療法という、胃瘻を造設して持続的にゲル状のL-Dopa/カルビドパ製剤を投与する方法も行われることがある（第1章参照）。本項目では定位機能的外科手術に関して取り上げる。

基本的にはRCT、メタ解析、システマティックレビューまたは前方視的観察研究、長期間の後方視的試験を採用した。

## I. 破壊術

### 10.1 | 視床腹中間核破壊術

#### 2008年10月以降のエビデンス

2008年に両側刺激療法と定位脳手術による一側破壊術とのRCTが1報（パーキンソン病23例、本態性振戦6例、多発性硬化症5例）<sup>1)</sup>、2012年に72例（パーキンソン病59例、本態性振戦13例）の24か月の経過を追ったガンマナイフによる一側破壊術の前方視的観察研究が1報<sup>2)</sup>、および2013年に1~152か月のガンマナイフによる一側破壊術の長期後方視的コホート研究が1報<sup>3)</sup>ある。

#### ガイドライン作成委員会の結論

##### 1. 有効性

パーキンソン病の振戦の治療に有効（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

いずれの報告においても振戦の改善には効果を認めるが、他のパーキンソニズムに関しての効果は低い。また、振戦に対する効果も手術後の年数の経過とともに低下していく傾向にある。

##### 2. 安全性

「パーキンソン病治療ガイドライン2002」では永続的な合併症の頻度は14~23%、「パーキンソン病治療ガイドライン2011」では6.7%と記載されている。今回引用した文献では0%<sup>2)</sup>と29%<sup>1)</sup>であり、歩行障害、構音障害が中心であった。いずれも一側破壊術のデータであり、以前のデータを考慮し、一側であればおそらく安全である。

##### 3. 臨床への応用

薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の振戦に対して有効である。

## 4. 今後検討されるべき事項

今後多数例での RCT が望まれる。

### ■文献

- 1) Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord.* 2008 ; 23(8) : 1146-1153.
- 2) Ohye C, Higuchi Y, Shibasaki T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor : a prospective multicenter study. *Neurosurgery.* 2012 ; 70(3) : 526-535 : discussion 535-536.
- 3) Kooshkabadi A, Lunsford LD, Tonetti D, et al. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg.* 2013 ; 118(4) : 713-718.

## 10.2 | 淡蒼球内節破壊術

### 2008年10月以降のエビデンス

2004年に報告された一側淡蒼球内節破壊術と両側視床下核刺激療法とのRCT<sup>1)</sup>の長期成績が2009年に報告され<sup>2)</sup>、同じ2009年に一側淡蒼球内節破壊術(18例)の5年間の後方視的観察研究が1報報告された<sup>3)</sup>。同じく2009年に一側視床下核破壊術(4例)と一側淡蒼球破壊術(6例)のRCTが報告されている<sup>4)</sup>。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### 1. 有効性

パーキンソン病の主要運動症状ならびに薬物療法による運動合併症に対して有効である(「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし)。

オフ時のUPDRS part IIIスコアの改善はすべての研究で報告されており、2009年の報告<sup>3)</sup>ではオン時のジスキネジアの改善も認められている。一側視床下核破壊術との間に効果に差は認められなかった<sup>4)</sup>。

#### 2. 安全性

おそらく安全だが、両側破壊術は合併症の頻度が増すので推奨されない。

Esselinkらの2009年の報告<sup>2)</sup>では、adverse eventとして認知機能低下や自殺が報告され、Cobanらの報告<sup>4)</sup>では、同名性半盲が報告されている。上記はいずれも一側破壊術の結果である。

#### 3. 臨床への応用

薬物療法で改善困難な運動合併症に対して有効である。

#### 4. 今後検討されるべき事項

今後多数例でのRCTが望まれる。

### 文献

- 1) Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD : a randomized trial. *Neurology*. 2004 ; 62(2) : 201-207.
- 2) Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. *Neurology*. 2009 ; 73(2) : 151-153.
- 3) Strutt AM, Lai EC, Jankovic J, et al. Five-year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Surg Neurol*. 2009 ; 71(5) : 551-558.
- 4) Coban A, Hanagasi HA, Karamursel S, et al. Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. *Br J Neurosurg*. 2009 ; 23(1) : 23-29.

## 10.3 | 視床下核破壊術

### 2008年10月以降のエビデンス

2008年にパーキンソン病患者に対して両側視床下核刺激療法と両側視床下核破壊術、一側視床下核破壊術＋一側視床下核刺激療法（総症例数16例）に関する報告<sup>1)</sup>と、2009年に一側淡蒼球内節破壊術とのRCT<sup>2)</sup>がある。

2009年に一側破壊術（89例）の最長36か月の報告がある<sup>3)</sup>。

2010年に両側破壊術の前方視的研究（10例）が<sup>1</sup>報ある<sup>4)</sup>。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### 1. 有効性

パーキンソン病の主要運動症状と薬物療法の運動合併症に対して有効である（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

オフ時のUPDRS part IIIスコア（一側破壊術の場合は対側の）は改善し、効果は3年程度持続し<sup>3)</sup>、L-ドパ換算用量相当量 Levodopa equivalent dose も減量できる<sup>1,2)</sup>。2009年の報告<sup>3)</sup>では、対側のUPDRS part IIIスコアは改善し、L-ドパ誘発性ジスキネジアについては、peak-dose ジスキネジアは悪化傾向にあるが、diphasic ジスキネジアは改善した。認知機能の悪化もなかった<sup>4)</sup>。

#### 2. 安全性

対側のヒョレアーバリズム様の不随意運動が出るることがあり、淡蒼球破壊術の追加<sup>1,3)</sup>や内服による治療が必要となる症例<sup>2)</sup>がある。

#### 3. 臨床への応用

薬物療法が困難な運動合併症に対して有効であるが、術後対側の不随意運動が生じる可能性があり、追加の治療が必要となることがある。そのため、他の手術方法が不可能の場合に限り、進行期のパーキンソン病の治療法として適応が検討される。

#### 4. 今後検討されるべき事項

前方視的研究はいずれも少数例の試験であり、今後、薬物療法との多数例でのRCTが望まれる。

### 文献

- 1) Merello M, Tenca E, Perez Lloret S, et al. Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients : a pilot study. Br J Neurosurg. 2008 ; 22(3) : 415-422.
- 2) Coban A, Hanagasi HA, Karamursel S, et al. Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. Br J Neurosurg. 2009 ; 23(1) : 23-29.
- 3) Alvarez L, Macias R, Pavon N, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease : results in 89 patients followed for up to 36 months. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 ; 80(8) : 979-985.
- 4) Bickel S, Alvarez L, Macias R, et al. Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010 ; 16(8) : 535-539.

## II. 脳深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS)

### 10.4 | 視床腹中間核刺激療法

#### 2008年10月以降のエビデンス

2008年に両側刺激療法と一側破壊術とのRCTが<sup>3</sup>1報（刺激療法：パーキンソン病22例，本態性振戦7例，多発性硬化症5例）ある<sup>1)</sup>。

#### ガイドライン作成委員会の結論

##### 1. 有効性

パーキンソン病の振戦に対して有効である（「パーキンソン病治療ガイドライン2011」から変更なし）。

パーキンソン病群においてUPDRS part IIIスコアが5年間改善効果を維持していたが，歩行，姿勢反射障害は経過とともに悪化をした。

##### 2. 安全性

上記試験では，疾患ごとの合併症の頻度の記載がないが，両側刺激療法全体での合併症の頻度は34例中6例で機器関連の合併症が発現し，すべてにおいて外科的処置を要した。機器関連以外では31例中6例で副作用が生じており，パーキンソン病では構音障害のみであった。

##### 3. 臨床への応用

薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の振戦に対して有効であるが，両側刺激療法の場合には構音障害の発現に注意する。

##### 4. 今後検討されるべき事項

今後，多数例でのRCTが望まれる。

#### 文献

- 1) Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP, et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord.* 2008; 23(8): 1146-1153.

## 10.5 | 淡蒼球内節刺激療法

### 2008年10月以降のエビデンス

Best Medical Therapy (BMT) との RCT [視床下核 subthalamic nucleus (STN) および淡蒼球内節 globus pallidus (GPi)] が 2 報<sup>1,2)</sup> あるが、Williams らの報告<sup>2)</sup> は 99% の症例が STN-DBS の症例のため、**10.6** に譲る。2009 年の報告<sup>1)</sup> の刺激部位ごとの比較を 3 年間追跡した成績<sup>3)</sup>、BMT、GPi-DBS、STN-DBS 間の認知機能に関する評価<sup>4)</sup>、および症状ごとに分割した成績<sup>5)</sup> がその後発表されている。

両側 STN-DBS との RCT の報告は 3 報<sup>6-8)</sup> あり、2015 年には 2013 年の研究<sup>7)</sup> の認知機能に関する報告<sup>9)</sup>、2016 年には精神症状に関する報告<sup>10)</sup> がある。一側 STN-DBS と一側 GPi-DBS との RCT の報告<sup>11,12)</sup> もある。

STN-DBS と比較したメタ解析<sup>13,14)</sup> は 2 報あり、DBS と BMT を比較したメタ解析が 1 報ある<sup>15)</sup> が、後者は解析に含まれているもののほとんどは STN-DBS 例であるため、**10.6** に記載する。さらに、うつと不安への影響に関するメタ解析が 1 報ある<sup>16)</sup>。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### 1. 有効性

薬物療法が困難な運動合併症に有効である（「パーキンソン病治療ガイドライン 2011」から変更なし）。

オフ時間の短縮およびオン時間の延長<sup>1)</sup>、刺激オン/薬物オフ時（オン/オフ）の UPDRS part III スコアの改善<sup>1,6,11,12)</sup>、オン/オフ時のバランス改善<sup>8)</sup> が報告されている。STN-DBS との比較では、UPDRS part III スコアの改善度に差のないもの<sup>6,13,14)</sup> と STN-DBS のほうが良好であったもの<sup>7)</sup>、振戦優位の患者では GPi-DBS のほうが有効であった<sup>5)</sup> などの報告がある。Liu らのメタ解析<sup>14)</sup> ではベックうつ病自己評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) スコアの改善度は STN のほうが高かったが、一側 STN-DBS との比較<sup>12)</sup> では差を認めなかった。バランスに関してはオン/オフ時のバランスの改善を認めるが、STN-DBS との差は認めなかった<sup>8)</sup>。

#### 2. 安全性

##### a. 手術、機器に伴う合併症

2009 年の BMT との RCT<sup>1)</sup> では、40% の患者で serious adverse event があり、そのうちの 83% が手術によるもの、機器によるもの、もしくは刺激によるものであったが、刺激部位ごとの報告はない。ほとんどは 6 か月以内に改善した。2010 年の GPi-DBS との RCT<sup>6)</sup> では 50.7% に何らかの serious adverse event が認められた。手術に伴うと思われる合併症（創部感染、機器関連のトラブル、脳内血腫、脳出血）は 11.9% であったが、99% は 2 年以内に改善した。

2013 年の報告<sup>7)</sup> では 65 症例において 290 個の adverse events が生じているが脳出血、周術期痙攣、創部感染、麻痺は 9.6% であった。

##### b. 高次脳機能、精神症状、その他の神経症状などへの影響

2009 年の BMT との RCT<sup>1)</sup> では易転倒性、歩行障害、うつ、WAIS-3、phonic fluency の悪化が BMT より頻度の多いものとして挙げられているが、認知症評価スケールは BMT との差

は認められなかった。2009年の研究<sup>1)</sup>の経過を追った報告<sup>3)</sup>では認知機能はGPi-DBS群またはSTN-DBS群どちらも徐々に低下するが、よりSTN-DBS群でより顕著であった。2009年の一側STN-DBSと一側GPi-DBSとの比較試験では、BDIスコアは、どちらの群でも改善している。

2010年の研究<sup>6)</sup>の認知機能に対する評価<sup>4)</sup>では、DBS施行群ではいくつかのprocessing speedやworking memoryを評価するバッテリーで、BMTに比較して低下を示しており、Hopkins Verbal Learning TestではSTN-DBS群よりGPi-DBS群でより低下していた。

2013年のSTN-DBSとGPi-DBSとのRCT<sup>7)</sup>の長期成績の報告では両者ともにうつや躁、社会生活への影響を調べるためのスケールは刺激前後に変化がなく、刺激部位間の差も認められなかったが<sup>10)</sup>、Stroop test、Wechsler Adult Intelligence ScaleはよりSTN-DBSで悪化する傾向にあった<sup>9)</sup>。2014年のメタ解析<sup>16)</sup>では、うつや不安は刺激後に改善傾向にある。

### 3. 臨床への応用

薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の運動合併症に対して有効である。合併症の多くは数か月以内に改善する。

### 4. 今後検討されるべき事項

高次脳機能およびうつへの影響および手術時期に関する検討が必要である。

#### 文献

- 1) Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease : a randomized controlled trial. JAMA. 2009 ; 301 (1) : 63-73.
- 2) Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2010 ; 9(6) : 581-591.
- 3) Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease : thirty-six-month outcomes. Neurology. 2012 ; 79(1) : 55-65.
- 4) Rothlind JC, York MK, Carlson K, et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease : comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 ; 86(6) : 622-629.
- 5) Katz M, Luciano MS, Carlson K, et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2015 ; 77(4) : 710-719.
- 6) Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2010 ; 362(22) : 2077-2091.
- 7) Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study) : a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2013 ; 12(1) : 37-44.
- 8) St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, et al. The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 ; 29(7) : 949-953.
- 9) Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. Neurology. 2015 ; 84(13) : 1355-1361.
- 10) Boel JA, Odekerken VJ, Geurtsen GJ, et al. Psychiatric and social outcome after deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease. Mov Disord. 2016 ; 31(3) : 409-413.
- 11) Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. J Neurol. 2009 ; 256(8) : 1321-1329.
- 12) Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation : the COMPARE trial. Ann Neurol. 2009 ; 65(5) : 586-595.
- 13) Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, et al. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 ; 85(9) : 982-986.
- 14) Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. J Neurosurg. 2014 ; 121(3) : 709-718.
- 15) Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease : meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 2014 ; 261(11) : 2051-2060.
- 16) Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, et al. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease : systematic review and meta-analysis. Acta Med Port. 2014 ; 27(3) : 372-382.

## 10.6 | 視床下核刺激療法

### 2008年10月以降のエビデンス

Best Medical Therapy (BMT) との RCT が 3 報<sup>1-3)</sup> あり、2012 年には 2009 年の報告<sup>1)</sup> の刺激部位ごとの比較を 3 年間追跡した成績<sup>4)</sup>、BMT、淡蒼球内節刺激療法 globus pallidus DBS (GPi-DBS)、視床下核刺激療法 subthalamic nucleus DBS (STN-DBS) 間の認知機能に関する評価<sup>5)</sup> および症状ごとに分割した成績<sup>6)</sup> がその後発表されている。

GPi-DBS との RCT の報告は 3 報あり<sup>7-9)</sup>、Oderken らのその後の認知機能への影響を追跡調査した報告が 2 報ある<sup>10,11)</sup>。2009 年に一側 STN-DBS と一側 GPi-DBS との RCT の報告がある<sup>12,13)</sup>。この 2 つの報告は同一の母集団である。2014 年に低頻度刺激と高頻度刺激の効果を比較した RCT が 1 報ある<sup>14)</sup>。

GPi-DBS と比較したメタ解析が 2 報<sup>15,16)</sup>、DBS と BMT を比較したメタ解析が 2014 年に 1 報<sup>17)</sup>、うつと不安への影響に関するメタ解析が 1 報ある<sup>18)</sup>。

### ガイドライン作成委員会の結論

#### 1. 有効性

パーキンソン病の主要運動症状ならびに薬物療法の運動合併症に対して有効である。抗パーキンソン薬の減量も期待できる。

運動合併症発現から 3 年以内の患者を対象とした研究では<sup>3)</sup>、術後 2 年間追跡し、PDQ-39 は BMT 群に比べ STN-DBS 群で有意に改善を認めた。

その他 2 報の BMT との RCT でもオン/オフ時の UPDRS part III スコアの改善が認められ<sup>1,2)</sup> メタ解析でも同様の結果であった<sup>17)</sup>。2012 年の 36 か月の経過観察の報告<sup>4)</sup> では、36 か月後のオン/オフ時の UPDRS part III スコアも試験開始前と比較して有意に改善していた。

GPi-DBS との RCT では、いずれも L-ドパ換算用量は STN-DBS 群で刺激後に減少していたが、オン/オフ時の UPDRS part III スコアの改善に差のないもの<sup>7)</sup> と STN-DBS が優位とするもの<sup>8)</sup> とに結果が分かれている。2009 年の一側 GPi-DBS との RCT<sup>12,13)</sup> では 6 か月後のオン/オフ時の UPDRS part III スコアおよびベックうつ病自己評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) 2nd edition, PDQ-39 summary index の有意な改善を認めた。GPi-DBS とのバランスに関する RCT<sup>9)</sup> では刺激前後でのバランスは最も良いオンでは変化がなく、オン/オフ時のバランスは GPi のほうが改善傾向にあった。

低頻度刺激と高頻度刺激の RCT<sup>14)</sup> では、低頻度刺激のほうが刺激オン/薬物オン時の UPDRS part III スコアの改善度が高かった。

メタ解析では、UPDRS part III スコアの改善には両者には差がなかったが<sup>15,16)</sup>、抗パーキンソン薬は STN-DBS で有意に減量が可能であった<sup>16)</sup>。

#### 2. 安全性

##### a. 手術、機器に伴う合併症

2008 年以降の報告では 11.6<sup>7)</sup>~40%<sup>1)</sup> となっているが、永続的な合併症はほとんどなく、感染、出血が最も多い。GPi-DBS との差はない。

## b. 高次脳機能, その他の神経症状, 精神症状などへの影響

うつに関して, 対照群より頻度の高いとする報告<sup>3,15,16)</sup>と, 差を認めないとする報告<sup>4,11)</sup>があるが, 一側 STN-DBS と一側 GPi-DBS との RCT<sup>12,13)</sup>では, BDI スコアは, どちらの target 群でも改善している. また言語に関して, phonic fluency は対照群に比べ悪化するとの報告が多い<sup>2,8,17)</sup>. 認知機能に関しては, 対照群との差がないとの報告<sup>3,7)</sup>, 対照群より低下したとの報告<sup>4,10)</sup>がある. 2010 年の研究<sup>7)</sup>の認知機能に対する評価<sup>5)</sup>では, いくつかの処理能力を測るバッテリーで GPi-DBS 群より優位に低下していた.

## 3. 臨床への応用

薬物療法で改善が不十分なパーキンソン病の運動合併症および抗パーキンソン薬の減量に対して有効である. 構音障害や phonic fluency の低下の発現に注意を要する. うつに対する効果は報告によりまちまちであり, 一定したものはない. 認知機能への影響に関しても様々な報告があり, 結論付けることは難しい.

## 4. 今後検討されるべき事項

これまではベストオン時の症状の改善は難しいとされてきたが, いくつかの試験ではベストオン時の運動症状の改善を報告しているものもあり, 今後, 最適な手術時期の決定, ベストオン時の症状の改善の有無, 認知機能, うつに代表される非運動症状, 高次脳機能に対する評価が必要である.

## 文献

- 1) Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 ; 301(1) : 63-73.
- 2) Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial) : a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(6) : 581-591.
- 3) Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013 ; 368(7) : 610-622.
- 4) Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease : thirty-six-month outcomes. *Neurology*. 2012 ; 79(1) : 55-65.
- 5) Rothlind JC, York MK, Carlson K, et al. Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease : comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 ; 86(6) : 622-629.
- 6) Katz M, Luciano MS, Carlson K, et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2015 ; 77(4) : 710-719.
- 7) Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2010 ; 362(22) : 2077-2091.
- 8) Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study) : a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12(1) : 37-44.
- 9) St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, et al. The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014 ; 29(7) : 949-953.
- 10) Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, et al. Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology*. 2015 ; 84(13) : 1355-1361.
- 11) Boel JA, Odekerken VJ, Geurtsen GJ, et al. Psychiatric and social outcome after deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016 ; 31(3) : 409-413.
- 12) Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol*. 2009 ; 256(8) : 1321-1329.
- 13) Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation : the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009 ; 65(5) : 586-595.
- 14) Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, et al. Low-frequency subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease : a randomized clinical trial. *Mov Disord*. 2014 ; 29(2) : 270-274.

- 15) Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, et al. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 ; 85(9) : 982-986.
- 16) Liu Y, Li W, Tan C, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2014 ; 121(3) : 709-718.
- 17) Perestelo-Perez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease : meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2014 ; 261(11) : 2051-2060.
- 18) Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, et al. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease : systematic review and meta-analysis. *Acta Med Port*. 2014 ; 27(3) : 372-382.