



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**COMPARACION DE LA LESION VERSUS ESTIMULACION  
DEL GLOBO PALIDO INTERNO EN EL TRATAMIENTO  
DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.  
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**TESIS DE POSGRADO QUE PRESENTA EL:  
DR. HECTOR AUGUSTO RAMIREZ RODRIGUEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:  
NEUROCIROUGIA**

**TUTOR:  
DR. JULIAN EDUARDO SOTO ABRAHAM**

**MEXICO D.F. 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# AGRADECIMIENTOS

---

**TODO SE LO DEBO A:**

- **DIOS, EN TODAS SUS FORMAS.**
  - **HORTENCIA RODRIGUEZ, MI MADRE.**
    - **PEDRO RODRIGUEZ, MI PADRE.**
    - **BRUNO E. RAMIREZ VAZQUEZ, MI HIJO.**
    - **CHRISTIAN VELASCO M. MI COMPAÑERA.**

	<b>Pagina</b>
Agradecimientos	3
Índice	5
Abreviaturas	6
<b>INTRODUCCION A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b>	
Definición	7
Frecuencia	7
Etiología	7
Factores Ambientales	8
Anatomía Patológica	10
Cuadro Clínico	13
Temblor	13
Rigidez	15
Hipocinesia: Acinesia Y Bradicinesia	16
Micrografía	16
Trastornos De La Marcha Y Del Equilibrio	17
Reflejosomas	19
Otros Síntomas	19
<b>MÉTODOS DIAGNÓSTICOS</b>	
Imagenología En La Enfermedad De Parkinson	21
<b>TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON</b>	
Procedimientos Ablativos De La Enfermedad De Parkinson	25
Palidotomía	27
Procedimiento Quirúrgico; Experiencia De Hospital General De México	31
Estimulación Eléctrica Cerebral	35
<b>JUSTIFICACION</b>	40
<b>HIPOTESIS</b>	41
<b>OBJETIVOS</b>	41
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	42
<b>RESULTADOS</b>	42
<b>CONCLUSIONES</b>	50
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	52

## **ABREVIATURAS**

**Cpic = Cápsula interna**

**Gp = Globo pálido.**

**Gpe = Globo pálido externo**

**Gpi = Globo pálido interno.**

**PPT = Núcleo pedúnculo pontino.**

**Raprl = Radiaciones prelemniscasles.**

**Ru = Núcleo Rojo.**

**SN = Sustantia Nigra.**

**SNc = Sustantia Nigra, pars compacta.**

**SNr = Sustancia Nigra, pars reticularis.**

**Sth o STN = Núcleo subtalámico**

**Voa = Núcleo ventral anterior pars oralis anterior del tálamo.**

**Vc = Núcleo ventrocaudal del tálamo.**

**Vop = Núcleo ventral anterior pars oralis posterior del tálamo.**

**Vim = Núcleo ventral anterior pars intermedia del tálamo.**

**Zi = Zona incerta**

**Definición:**

La Enfermedad de Parkinson, es un desorden del movimiento lentamente progresivo, neurodegenerativo, caracterizado clínicamente por la presencia de bradicinecia, rigidez, temblor e inestabilidad postural.

La Enfermedad de Parkinson (EP) es por excelencia el ejemplo de un síndrome de movimientos involuntarios. Fue descrita por James Parkinson, en 1817, como **PARÁLISIS AGITANTE** de la siguiente manera: Movimientos temblorosos involuntarios con disminución de la fuerza muscular, en zonas que no están en actividad e incluso cuando se les ayuda; propensión a inclinar el tronco hacia delante y a pasar de la marcha a la carrera, mientras que los sentidos y el intelecto permanecen inalterados.

**Frecuencia:**

Constituye una de las enfermedades más frecuentes en el ámbito neurológico. Su prevalencia es variable, pero es de 50 a 180 por 100,000 habitantes en la población mundial; en México la cifra es más baja de lo encontrado a nivel mundial siendo de 44 por 100, 000 habitantes, (Otero y cols, 1996) más frecuente entre las edades de 65 años a 75 años. La incidencia es de 20 por 100,000 habitantes. Su proporción hombre /mujer es de 1.2/1.[2]

**Etiología:**

La causa de la EP es desconocida, pero se ha atribuido a una interacción de factores genéticos, ambientales y de envejecimiento. Últimamente se ha planteado la hipótesis de un aumento de estrés oxidativo, o de un incremento de las reacciones oxidativas

## Herencia:

La prevalencia de los familiares con EP es similar a los controles. Algunos estudios sugieren la presencia de parkinsonismos familiares, inclusive mencionando que es de 1 al 2%, siendo estos estudios sesgados, ya que habitualmente tienen carácter de esporádico. Los estudios de gemelos homocigóticos y dicigóticos excluyen la posibilidad de factores genéticos relevantes en la enfermedad.[3] La EP ha sido asociada con mutaciones en 4 genes: alfa-sinucleína, en el locus 4q21-23, parkin en locus 6q25-27, ubiquitin C-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1) en locus 4p14 y DJ-1 en 1p36.[4]

### Genes Associated with Parkinsonism

Gene	Locus	Inheritance	Phenotype	Reference
$\alpha$ -synuclein	4q21-q23	Autosomal dominant	Early onset PD	Kruger et al., 1998 [4]
Parkin	6q25.2-q27	Autosomal recessive	Juvenile onset PD	Kitada et al., 1998 [3]
UCH-L1	4p14	Autosomal dominant	Typical PD	Leroy et al., 1998 [12]
DJ-1	1p36	Autosomal recessive	Early onset	Bonifati et al., 2003 [13]
PARK3	2p13	Autosomal dominant	Typical PD	Gasser et al., 1998 [14]
PARK4	4p14-p16	Autosomal dominant	PD/Essential tremor	Farrer et al., 1999 [15]
PARK6	1p35-p36	Autosomal recessive	Early onset	Valente et al., 2001 [15a]
PARK8	12p11.2-q13.1	Autosomal dominant	Typical PD	Funayama et al., 2002 [16]

## Factores Ambientales:

La prevalencia de la enfermedad es mucho más alta en la raza blanca en comparación a la raza negra y amarilla. En cambio, los negros estadounidenses tienen una prevalencia ligeramente mayor que los blancos.

Con respecto al hábito del tabaco se ha demostrado que existe una relación inversa entre el fumar y la EP, es decir, las estadísticas muestran que el riesgo es la mitad en aquellos que fuman para tener la EP[5]. Este posible efecto protector está relacionado con la nicotina que parece estimular las vías dopaminérgicas, inclusive causando un efecto benéfico sobre los síntomas.

Otros factores de riesgo incluyen exposición a pesticidas[6] y metales (manganeso, cobre, plomo, hierro, mercurio, zinc, aluminio y otros)[7] virus, agua contaminada, vida rural y la agricultura han sido estudiados en muchos estudios epidemiológicos recientes[8]. Además hay también evidencia que el envejecimiento es un factor que contribuye.[3]

En el cerebro, en general, la sustancia negra está predispuesto a sufrir reacciones oxidativas, por diversos hechos: recibe grandes cantidades de oxígeno, contienen una alta concentración de hierro libre, hay gran cantidad neuronal de monoaminooxidasa (MAO) y aldehído-deshidrogenasa, con niveles elevados de autooxidación de dopamina, y además puede sufrir de mecanismos antioxidantes deficientes como son una disminución de la superóxido-dismutasa, de la catalasa, de la glutatión-peroxidasa, y de las vitaminas C y E.[9]

Estos hechos partieron de observaciones realizadas sobre un oxidante, el MPTP, que *per se* no es neurotóxico, pero sí su producto 1- metil-4-fenil-piridina (MPP+), que se obtiene por una reacción oxidativa mediada por la MAO-beta.

De conformidad con lo anterior, la administración de deprenilo u otros inhibidores de la enzima MAO-beta pueden evitar la neurotoxicidad.[10]

La dopamina se metaboliza a través de un proceso de desaminación oxidativa mediada a través de la MAO-beta, por autooxidación que genera peróxido de hidrógeno. La catecol-o-metiltransferasa está también involucrada en este proceso.

También se ha observado un aumento de la lipoperoxidación en la sustancia nigra de pacientes parkinsonianos que no se sabe si es causa o efecto de la EP. Existe además un aumento del hierro total y de sus iones, y una disminución de los metabolitos de la bipterina.[11]



## Anatomía Patológica:

Fue hasta 1912, cuando Frederick Lewy, fue el primero en describir la inclusión intranuclear diagnóstica de cuerpos asociada con la EP.[12] Pero en su reporte inicial estos cuerpos o inclusiones fueron reconocidos originalmente en neuronas de la sustancia innominada y en el núcleo motor dorsal del vago y fue hasta 1919 cuando Tretiakoff en su tesis a la universidad de París, donde resalta la importancia que involucra en la Pars Compacta de la Sustancia Negra en los casos de EP, especialmente con el involucro de los CUERPOS DE LEWY, por primera vez reconocidos en la enfermedad.

En la EP, se ha descrito que el cerebro macroscópicamente no tiene características especiales o que puede presentar solo cierta atrofia cerebral con una hidrocefalia *ex vacuo* (Okazaki y cols, 1975). Al corte en la superficie del mesencéfalo se revela la pérdida de pigmentación de la sustancia negra que es realmente aparente. La pérdida de la pigmentación puede ser completa o parcial. El **locus coeruleus** de igual forma está despigmentada en la mayoría de los casos. Es de notarse que la apariencia general de globo pálido, núcleo caudado y putamen permanece intacta.

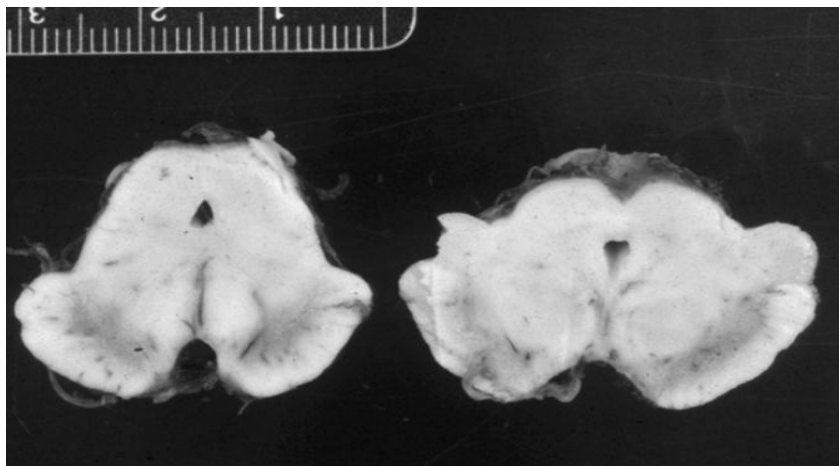


Fig. 1. Apariencia general de mesencéfalo, 2 niveles, en un caso de Enfermedad de Parkinson. Nótese la falta de pigmentación de la pars compacta de la sustancia negra.



Fig. 2. Enfermedad de Parkinson; Notese la despigmentacion de la sustancia negra del lado derecho en comparacion con un corte de un mesencefalo normal. Esta es la tipica imagen de una etapa de avanzada.

Las características microscópicas de la pars compacta de la sustancia negra, se observa una pérdida de neuronas pigmentadas. Sin embargo la pérdida neuronal no es completa y es por grupos aislados de neuronas donde están intercaladas con grupos intactos. Las neuronas que están perdidas son las dopaminérgicas y las que proveen salida al striatum por medio de la vía nigroestriatal. Dentro de las neuronas restantes, algunas contienen grandes, brillantes y esféricos cuerpos de inclusión eosinofílicos, los cuales son referidos como CUERPOS DE LEWY. Los pigmentos de neuromelanina derivados de las neuronas que han sido perdidas, se encontrarían en la cercanía de neurofilo donde es referido como un pigmento incontinente. Adicionalmente algunos de estos pigmentos han sido fagocitados por macrófagos locales. Parece que los macrófagos son capaces de fraccionar la neuromelanina y este pigmento permanece visible dentro del citoplasma de los macrófagos. Finalmente dentro de la sustancia negra uno puede identificar grados variables de gliosis,

sin embargo astrocitos reactivos son raramente encontrados en esta región, aun cuando hay clara evidencia de daño neuronal severo

La presencia de cuerpos de Lewy clásicos se encuentran principalmente en neuronas sobrevivientes de la SN, pero también del Locus coeruleus (Lc), el núcleo dorsal del vago, tálamo, hipotálamo, sustancia innominada, sistema mesocorticolímbico, núcleos del rafé, núcleos pontinos, núcleos de Edinger- Westphal, columnas intermediolaterales de la médula espinal, bulbo olfatorio, neuronas simpáticas y parasimpáticas, plexo entérico nervioso y la médula adrenal. El tipo cortical se encuentra en las neuronas de las láminas V y VI de las regiones insulares, temporales y cíngulo.

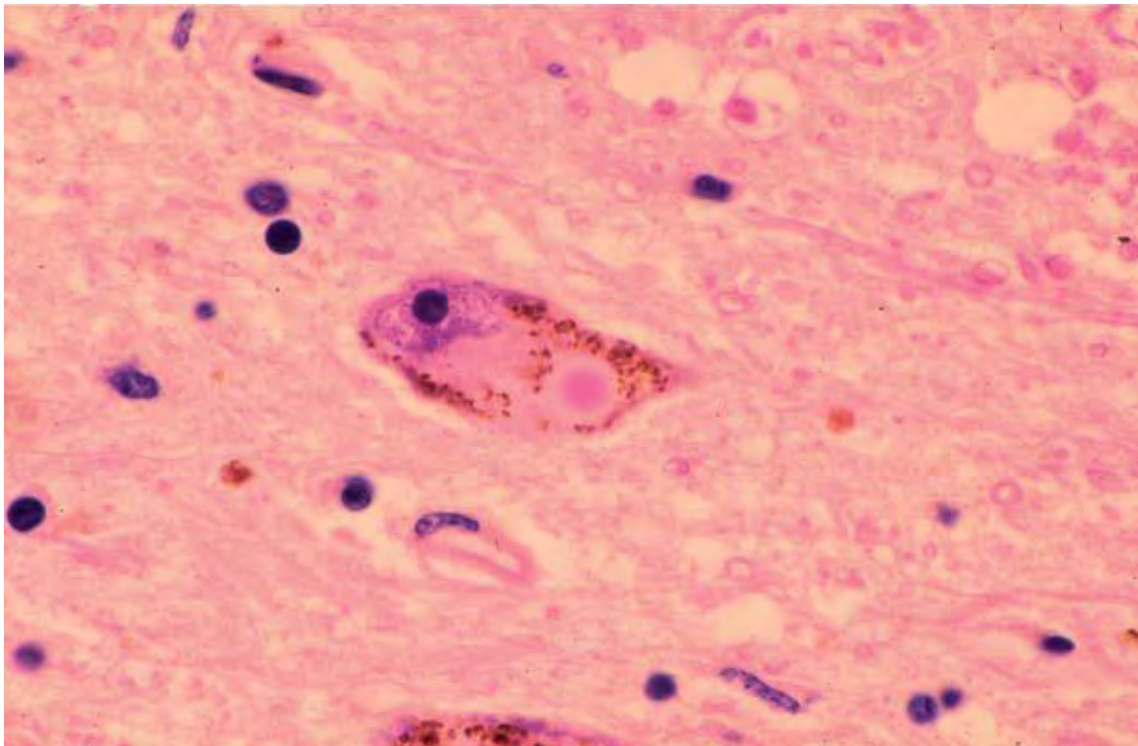


Fig. 3. Microfotografía de neuronas en la sustancia negra pars compacta en el caso de EP donde se muestra la presencia de un cuerpo de Lewy con formación de un prominente anillo interno concéntrico. Tinción de Hematoxilina y eosina.

## **Cuadro Clínico:**

La edad de comienzo de la EP se encuentra entre los 40 a 70 años de edad, correspondiendo a un 80% de los casos. La mitad de estos casos, empiezan la enfermedad entre los 50 a 60 años, mientras que las décadas previas o subsecuentes conforman el 20% de los casos [13].

Los síntomas iniciales a su instauración se presentan de manera lenta e insidiosa y a veces son difíciles de fijar con el tiempo. Con frecuencia se produce la pérdida de destreza manual para abrocharse los botones, anudarse los zapatos, etc. En ocasiones el paciente aprecia como primer síntoma el temblor por ser más ostensible. En los profesionistas, el primer síntoma suele ser la alteración en la escritura. Otros síntomas iniciales son la presencia de dolores en la región cervical y sobre todo en el hombro y en la parte proximal del miembro cefálico.

En un inicio los síntomas solo afectan las extremidades de un lado, manifestándose como un hemiparkinsonismo, para posteriormente afectar el lado contralateral. Es muy raro observar de inicio una EP que abarque ambos lados. A la larga, la evolución tiende a ser simétrica.

**Los principales síntomas y signos se describen a continuación:** [14]

### **Temblor**

Constituye tal vez el dato clínico más característico de la enfermedad, de ahí la denominación de parálisis agitante descrito en su inicio. En el 70% de los casos es el síntoma de inicio de la enfermedad, aunque en ocasiones ha sido precedido por micrografía o por alteración en los movimientos finos. El temblor es característicamente de reposo, y desaparece con el movimiento, lo que lo diferencia de otros tipos de temblor como el esencial o heredofamiliar, que se presenta cuando se mantiene una posición con

la extremidad superior en el espacio de manera voluntaria. El temblor cinético o atáxico es característico de lesiones cerebelosas y sus aferentes como el brachium conjuntivum, y consiste más bien en una forma de ataxia o disimetría que se observa al desplazar las extremidades en forma voluntaria hacia un objetivo, como en la prueba dedo-nariz.[\[15\]](#)

Las extremidades superiores suelen alterarse con mayor frecuencia que las inferiores. La intensidad del temblor varía según la fase evolutiva del proceso. Al inicio es leve, siendo perceptible por el enfermo como una vibración sentida solo por él. En esta fase el temblor es intermitente haciéndose perceptible solo con una intensificación del aspecto emocional.

Suele iniciarse en la mano, de manera especial en los dedos; en ocasiones el temblor inicia en uno o dos dedos y luego se extiende a los otros. En su más típica descripción, el pulgar y el índice, realizan movimientos de aducción-abducción y los otros dedos efectúan movimientos de flexo-extensión de manera repetitiva; y esto se describe como movimiento de liar el cigarro o de cuenta monedas. La progresión y extensión de los movimientos varían de forma notoria, y pueden permanecer localizados en la mano de 2 a 3 años o más. Después de la mano, se altera el pie ipsilateral o la otra mano. La mandíbula, el labio, la lengua y la cabeza son los últimos en afectarse. Generalmente durante la marcha el temblor en las extremidades inferiores remite, al tiempo que aumenta en las manos. La anestesia general o el sueño lo hacen desaparecer, la tensión nerviosa o la concentración lo aumentan. El enfermo puede voluntariamente controlar el temblor por un periodo pequeño. El temblor es de aproximadamente de 3 a 6 ciclos por segundo aunque en ocasiones puede llegar a tener hasta 8 Hz. No suele presentar un ritmo regular; en ocasiones el temblor suele ser tan intenso que es incapacitante.

El temblor de la EP es el único en presentarse en reposo. Algunos neurólogos insisten en que existen varios tipos de temblor en

la EP, pero el temblor de reposo es característico. Nunca se aprecia temblor durante la ejecución de movimientos voluntarios.

De manera tradicional, el temblor ha sido considerado como el resultado de las descargas oscilatorias talámicas, que han sido registradas en los diferentes tipos de temblor en animales y que se observa transquirúrgicamente en humanos, en aquellos pacientes a quienes se les realiza una talamotomía por tener el temblor como síntoma principal. [16]

## **Rigidez**

Se define como el aumento involuntario de la resistencia a los movimientos pasivos por un aumento del tono muscular (Marsden, 1982). Es frecuente como síntoma inicial, siendo el segundo síntoma cardinal de la enfermedad; se encuentra presente en el 90% a 95% de los casos. Involucra principalmente a los músculos flexores, siendo la musculatura cervical y proximal de las extremidades los grupos más afectados tanto en precocidad como en intensidad. Es tan característica que en su inspección permite el diagnóstico. El paciente presenta la cabeza y el tronco inclinados hacia delante, los brazos aducidos al cuerpo, de manera que las manos se sitúan por delante del cuerpo, y los codos y las rodillas ligeramente en semiflexión, siendo la flexión mucho más acentuada en los codos, la muñeca está semiflexionada y la articulación metacarpofalángica se encuentra también en flexión y las falanges en extensión o hiperextensión.

La rigidez junto con la bradicinesia producen la disminución o ausencia de expresión facial característica de la enfermedad, conocida como ***fascies amímica o de jugador de Poker***. Contribuye también en la génesis del dolor cervical y del hombro.[17]

La hipertonía extrapiramidal a diferencia de la espasticidad piramidal, es plástica, es decir, se mantiene igual desde el principio hasta el final de la realización del movimiento pasivo. El miembro movilizado se fija en la posición en que se ha colocado, esta **rigidez** ha sido calificada como de **cérea o en tubo de plomo**. La



movilización pasiva de las articulaciones al distender las masas musculares, pone de manifiesto el **fenómeno de rueda dentada de Negro**; es decir, el movimiento pasivo se efectúa con breves interrupciones repetidas del tono muscular hasta que finaliza el movimiento; se observa en cualquier articulación pero sobretodo en la muñeca y en el codo.

Al igual que el temblor suele iniciarse de manera unilateral, aumentando con la fatiga y las emociones, es menos manifiesta al despertarse o cuando hay relajación y con el sueño desaparece. Además el ejercicio la exacerba; una prueba basada en este hecho es la prueba de la **muñeca fijada de Froment**; esta prueba consistente en efectuar movimientos de flexión-extensión o de prono-supinación mientras el enfermo en la otra mano coge algún objeto, o bien, empuña la mano.[\[14\]](#)

### **Hipocinesia: Acinesia y Bradicinesia.**

Los síndromes extrapiramidales pueden cursar con hipercinesia o con hipocinesia. En la EP, la hipocinesia se manifiesta de dos formas: como acinesia, o incapacidad para iniciar el movimiento; así como bradicinesia, o aumento de latencia para el inicio del mismo[\[18\]](#). Sin embargo, los términos acinesia y bradicinesia son frecuentemente intercambiables. Aunque algunos autores creen que tiene que ver de manera directa con las alteraciones de las proyecciones eferentes de los ganglios basales al tallo cerebral, la mayoría piensa que la acinesia/bradicinesia es debida en gran parte a los cambios de procesamiento cortical originados por la alteración de la salida tónica y fásica de los ganglios basales.

El lenguaje se altera con extrema frecuencia, como consecuencia de la hipocinesia y la pérdida de los automatismos que coordinan los movimientos de los labios, lengua y la musculatura faringolaríngea. La palabra desde un inicio se vuelve monótona, sin la modulación e inflexiones de voz: es decir ha perdido la melodía o “canción del lenguaje” (aprosodia o hipoprosodia). El volumen de la

voz se reduce, en fases avanzadas el lenguaje se vuelve menos claro y se hace un farfalleo ininteligible, con monotonía verbal.

### **Micrografía**

La dificultad para llegar a realizar un movimiento voluntario fino, o bien, una limitación en la amplitud de los movimientos de los dedos se hace manifiesta en la escritura, que se modifica, haciéndose el trazo irregular y pequeño, a medida que el enfermo escribe. Inclusive llegándose a hacer el grafo de manera ininteligible.

### **Trastornos de la marcha y del equilibrio.**

Se encuentra como uno de los síntomas típicos de la enfermedad, sobre todo al inicio de la marcha. La mayoría de los enfermos andan lentamente, con pasos lentos, cortos y torpes. En un inicio de la enfermedad solo se presenta como fatiga, posteriormente éstos suelen ser muy frecuentes y permanentes. Hay una disminución o una pérdida del balanceo de los brazos durante la deambulación.

En un paciente con EP la pérdida de los movimientos asociados y espontáneos es frecuente; en un individuo normal, en la ejecución de un acto específico se participa de un modo automático e inconsciente en grupos musculares a distancia, y a veces ajenos al movimiento como sería el braceo o balanceo de los brazos. En el paciente parkinsoniano falta dicha actividad asociada.

La pérdida o disminución del balanceo de un brazo en los casos unilaterales es muy precoz y según muestra la experiencia es un signo constante y de los más fidedignos en las formas incipientes, especialmente en los casos sin temblor. El parpadeo espontáneo está disminuído, debido a la pérdida de los movimientos espontáneos, los enfermos guardan una inmovilidad completa cuando están sentados o en decúbito, tomando una actitud estatuaria. En sedentación rara vez mueven las piernas, aunque también puede estar alterados los brazos, y pueden realizar movimientos espontáneos con mayor rapidez.



El enfermo suele arrastrar el pie como consecuencia de la rigidez. El parkinsoniano suele presentar una pérdida del equilibrio, el enfermo teme caer y se detiene ante el más pequeño obstáculo, como el atravesar una puerta o efectuar un recorrido preciso a través de los espacios delimitados por muebles u otras estructuras constituyendo en ocasiones severa dificultad, ya que el procesamiento en estos pacientes se encuentra alterado. El giro sobre el mismo es torpe y lento.

Sin embargo, puede existir la característica ***la marcha festinante o en anteropulsión***, es decir, la marcha que se realiza con pasos cortos pero rápidos, con aceleración creciente, que en ocasiones es imposible frenar, deteniéndose sólo al topar con un obstáculo. En ocasiones la festinación sólo acontece al bajar una pendiente.

Se considera que la marcha festinante es resultado de la rigidez, mientras la marcha inestable o lenta pertenece más al resultado de la acinesia.

Por otro lado, los trastornos del equilibrio se deben a la pérdida de los reflejos posturales y de enderezamiento además de la rigidez. El desequilibrio es un síntoma constante, se explora mediante la maniobra de Romberg, esto es, con el enfermo de pie y en posición de firmes y con los ojos abiertos, se le aplica un empujón de delante hacia atrás, en la región medio esternal, siendo la respuesta normal la de una contracción de la musculatura del plano anterior. En el caso del paciente con EP, no se produce un reequilibrio y el paciente puede llegar a caerse o efectuar algunos pasos hacia atrás.

Se puede también puntualizar que el paciente rígido llega a tener una retropulsión, mientras que el paciente acinético cae.

## **Reflejos.**

El **reflejo orbicular** de los párpados es inagotable en los pacientes no tratados. Ello contrasta con la disminución o ausencia del parpadeo espontáneo.

El **reflejo palmomentoniano** suele estar presente y vivo, especialmente en el lado afectado.

Los **reflejos miotáticos** están presentes y con bastante frecuencia se encuentran exacerbados, pero con desplazamiento poco amplio del segmento interesado, principalmente en el paciente rígido. Los reflejos suelen ser asimétricos, siendo rara la simetría.

El **reflejo cutáneo plantar** puede ser indiferente e incluso en extensión.

## **Otros síntomas**

De acuerdo a la evolución de la enfermedad y dependiendo del avance de la abiotrofia, se presentan otros síntomas que son importantes e inclusive son considerados en las escalas de valoración de los pacientes con EP: A continuación se enumeran según esta evolución:

Trastornos vegetativos. Se presentan de manera diversa, en algunos pacientes se presenta sudoración excesiva, debido probablemente a la gran actividad muscular producida por el temblor. Alrededor del 80% de los pacientes presentan seborrea, lo que le da a la cara un aspecto untado, y en ocasiones también a la línea del cabello, cejas y pliegues nasolabiales. La constipación es habitual. En ocasiones hay edema maleolar al final de la jornada, por inmovilización. El control anal y vesical permanece intacto en la mayoría de los pacientes sin demencia, pero en casos de larga evolución puede observarse disfunciones vesicales supranucleares con micción de urgencia, poliaquiria o incontinencia, además de estreñimiento. Algunos enfermos no tratados tienen hipotensión ortostática ligera.

Otro síntoma poco frecuente es la presencia de **anosmia**, o alteraciones de la percepción del olor.

**Depresión.** Es muy frecuente, incluso puede ser de los síntomas iniciales de la enfermedad. Mejora con los tratamientos antidepresivos. Su frecuencia es entre el 13% al 80%[\[19\]](#).

**Sialorrea.** Es un aumento de saliva en la cavidad oral que incluso escapa por la boca y se debe a la falta de los movimientos automáticos de la deglución de la saliva, más que a un aumento de producción de la misma por las glándulas salivales.

**Discinecias.** Se describe como contracciones musculares sostenidas que causan movimientos repetidos y bamboleantes o posturas anormales; es frecuente en pacientes tratados con sustancias dopaminérgicas, es rara en pacientes sin tratamiento, y suele aparecer como síntoma inicial en un pie (Vitek J.L, 1998).

**Alteraciones de la movilidad ocular y de los párpados.** El blefaroespasma es raro en el paciente no tratado, pero puede observarse como efecto secundario a la medicación. Es característica la disminución del parpadeo espontáneo y la mayor apertura palpebral. Las alteraciones de la movilidad ocular comprenden la lentificación de los movimientos oculares rápidos, hipometría de las fijaciones, aumento de la latencia sacádica y persecución sacadizada, que son más frecuentes en la mirada vertical. Además está descrito las **crisis oculogíricas**, en el que el paciente moviliza rápidamente sus ojos sin tener control sobre los mismos, son de corta duración e incapacita al paciente para fijar la mirada.

**Trastornos de la deglución.** Se observa en algunos pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, suelen ser de intensidad moderada.

**Demencia.** En la descripción original fue descartada, sin embargo en las últimas dos décadas, los estudios clínicos y

psicológicos han evidenciado un porcentaje elevado de pacientes que presentaban durante fases más avanzadas de la evolución de la enfermedad, trastornos progresivos de la atención, de la memoria y otras funciones mentales.

La frecuencia es de 30% a 40% de los casos, tal vez siendo sobrestimada, porque ha sido confundida por la enfermedad de cuerpos de Lewy, pudiendo entonces establecerse entre el 15% al 20% de los pacientes[20].

## **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

### **Diagnóstico Por Imágenes**

Los métodos de neuroimágenes estructurales y funcionales han tenido una rápida difusión y expansión en los últimos años. Actualmente, se puede afirmar que las neuroimágenes desempeñan un papel importante en el diagnóstico, ya sea en confirmar el diagnóstico clínico de la EP, a través de la cuantificación del grado de degeneración neuronal del sistema dopaminérgico estriatal también en la fase precoz de la enfermedad, ya sea en el diagnóstico diferencial con otras formas de parkinsonismo.

### **Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada cerebral (TC) no evidencia alteraciones específicas en la EP; sin embargo, su uso permite excluir el posible origen secundario del cuadro clínico (hidrocefalia normotensa, lesiones vasculares o de otra naturaleza).

### **Resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) cerebral es generalmente normal en la EP idiopática; sin embargo, es posible observar a veces una hipointensidad de la *pars compacta* de la sustancia negra (en la secuencia T 2) en pacientes con la EP o con parkinsonismo atípico.

Tienen una mayor relevancia clínica los estudios en pacientes con AMS del tipo degeneración estriatonígrica. Se ha demostrado que la presencia de gliosis en la porción lateral del putamen con bandas hipointensas en la secuencia T2 e hiperintensa en la densidad protónica, puede considerarse específica y exclusiva de esta forma. Este dato puede ser de importancia clínica, dado que con la utilización de RM a 1,5 T y cortes finos de 3 mm de los ganglios basales, la sensibilidad puede aumentar hasta el 90%, en tanto que la especificidad es del 100%. Otros cuadros específicos se describen en diversos síndromes parkinsonianos, como el parkinsonismo vascular con áreas de señal alterada en la sustancia blanca y los ganglios de la base, la atrofia olivopontocerebelosa signos de atrofia del puente y del cerebelo, con aumento del tamaño del IV ventrículo.

### **Tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT cerebral)**

Este tipo de estudio ha tenido una amplia difusión, sobre todo por la introducción comercial de marcadores específicos para las terminales dopaminérgicas, que permiten su uso en los casos en los que el diagnóstico clínico de la EP no es seguro. El [<sup>123</sup>I]FP CIT es un marcador que se liga selectivamente al transportador cerebral de dopamina (DAT) en el estriado y puede considerarse como un indicador de la degeneración del sistema dopaminérgico. Varios estudios han demostrado que dicho marcador permite discriminar con una especificidad superior al 95% entre los pacientes con parkinsonismo, pacientes con TE o sujetos de control sanos. Una reducción bilateral en la captación de al menos un 40% respecto a los sujetos de control, se puede encontrar ya desde las primeras fases de la enfermedad, e incluso también en la fase presintomática. La indicación principal de este tipo de examen, más allá del diagnóstico diferencial con el TE, está relacionada con pacientes en los que se presenta el temblor de reposo aislado y en aquellos pacientes en los que existe la sospecha de que la sintomatología extrapiramidal pueda ser secundaria al uso de fármacos (parkinsonismo iatrogénico) o a la presencia de alteraciones vasculares.

Sin embargo, este examen no permite el diagnóstico diferencial entre la EP idiopática y los parkinsonismos atípicos.

Otros marcadores de SPECT, como el (99m) TcHMPAO o el (99m) TcECD, valoran el flujo cerebral, que puede considerarse un indicador de la actividad sináptica neuronal. Este tipo de marcadores permiten evaluar directamente el grado de afectación neuronal estriatal y de esta forma, proporcionan indicaciones importantes en aquellos pacientes en los que la presencia de alteraciones del sistema nervioso autónomo o la respuesta farmacológica insuficiente a la terapia dopaminérgica hagan sospechar una AMS del tipo de la degeneración negroestriatal . Por esta misma indicación, puede también hacerse una medición de la densidad de los receptores dopaminérgicos D 2 en el estriado, empleando el marcador [123I]IBZM. La presencia de una densidad normal de los receptores dopaminérgicos estriatales puede predecir la respuesta a la terapia farmacológica en pacientes *de novo* y afianzar el diagnóstico diferencial entre la EP y parkinsonismos atípicos.

### **Tomografía por emisión de positrones (PET cerebral)**

La PET cerebral con el marcador [18F] fluorodopa ha proporcionado la primera demostración *in vivo* del daño del sistema dopaminérgico en pacientes con EP. El marcador lo captan las terminaciones dopaminérgicas negroestriatales y, posteriormente se metaboliza a [18F] dopamina, por lo cual refleja la actividad de la dopadescarboxilasa y la capacidad de almacenamiento de dopamina de las terminales dopaminérgicas en el estriado. Este método puede identificar de forma fiable la reducción de la captación del marcador, estrechamente relacionada con el número de células en la sustancia negra y con la gravedad de la afectación motora. Se ha observado que las manifestaciones clínicas aparecen cuando la reducción de la captación del marcador supera el 50% de los valores normales, ya que la PET logra revelar reducciones también inferiores, podría estar

capacitada para identificar la presencia de un parkinsonismo en fase precoz o de hecho, preclínica.

Otro marcador PET utilizado en la práctica clínica es el [11C] raclopride, que se liga selectivamente a los receptores estriatales dopaminérgicos D2. De forma análoga al marcador [123I]IBZM/SPECT, éste puede coadyuvar a la distinción de los pacientes con parkinsonismo de aquellos con EP idiopática, y mostrar la degeneración de las neuronas gabérgicas estriatales.

Finalmente, con el marcador [18F] FDG puede demostrarse la presencia de alteraciones del metabolismo cerebral cortical en pacientes con demencia de cuerpos de Lewy difusos o de daño estriatal en pacientes con AMS o PSP. Sin embargo, se recuerda que, a diferencia del SPECT, la PET es un examen que requiere una instrumentación costosa que se encuentra en pocos centros y que, por esta razón, no es posible usarla como método de diagnóstico en la población general.

### **Otros métodos de diagnóstico**

Al no disponer todavía de marcadores biológicos de la enfermedad con excepción de las investigaciones genéticas en los parkinsonismos monogénicos, se han valorado numerosas técnicas neurofisiológicas y estudios de análisis funcional del sistema nervioso autónomo con por su posible relevancia diagnóstica. En general, tales investigaciones no parecen proporcionar resultados típicos o exclusivos de la EP; Se han señalado, sin embargo, algunos hallazgos que deben hacer poner en duda el diagnóstico de la EP idiopática. En particular, los signos electromiográficos (EMG) de denervación crónica con reducción de la amplitud de los potenciales de acción compatibles con un sufrimiento neuropático subclínico, se han descrito en el 40% de los pacientes; las modificaciones de la conducción motora central se han observado en diversas formas de parkinsonismo atípico; diferentes alteraciones de la „reacción de sobresalto’ se han comunicado en las diversas formas de parkinsonismo y los signos de denervación de la musculatura del

suelo perineal (EMG del esfínter anal), modificaciones de los tests urodinámicos, afectación de la respuesta simpaticocutánea, alteraciones de los reflejos cardiovasculares. Debe recordarse, sin embargo, que tales alteraciones pueden encontrarse en otras formas de parkinsonismo y en la EP idiopática sobre todo en la fase más avanzada de la enfermedad. La sensibilidad y la especificidad de estos estudios instrumentales permanecen hasta el momento, todavía incierta.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

*El tratamiento de la EP puede dividirse en dos tipos:*

### **Médico y Quirúrgico.**

Con respecto al **tratamiento médico** se ha de comentar que la cirugía estereotáctica se mantuvo mermada tras el surgimiento de medicamentos antiparkinsonianos, particularmente con el advenimiento de la L-dopa en las pasadas dos décadas. Sin embargo, el tiempo ha demostrado que la terapia médica sustitutiva no mantiene un control sostenido de los síntomas y que al cabo de 5 años aproximadamente, el 80% de los pacientes muestran fluctuaciones en su efecto (fenómeno ON/OFF), con periodos de OFF progresivamente más prolongados. Además, ha traído efectos indeseables después de la ingesta a largo plazo como sería las discinesias posmedicamentosas, y fenómenos de congelamiento o discinesias bifásicas, entre otros[[14](#)].

Así el interés renovado de las **terapias quirúrgicas** se ha basado en la limitación de los tratamientos médicos, y en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, además de los avances en la neuroimagen, en los registros electrofisiológicos y las técnicas estereotácticas. El tratamiento quirúrgico se circunscribe a cuatro áreas:



## **Procedimientos Lesionales.**

1. Ablación de la corteza motora primaria.
2. Pedunculotomía mesencefálica.
3. **Palidotomía del Gpi.**
4. Talamotomía del Vim, Voa y Vop.
5. Campotomía.
6. Leucotomía de las Raprl.
7. Lesión del núcleo subtalámico.
8. Capsulotomía.
9. Lesión del STN.

## **Utilización de implantes.**

1. Utilización de implantes autólogos de médula suprarrenal.
2. Utilización de aloinjertos de SNc fetal.
3. Utilización de xenoinjertos de SNc fetal.

## **Neuroestimulación.**

1. Estimulación del Vim.
2. **Estimulación del Gpi.**
3. Estimulación del STN.
4. Estimulación de las Raprl.
5. Estimulación del Núcleo pedúnculo-pontino.
6. Estimulación de la Zi.

## **Terapias de recuperación.**

1. Aplicación de factores tróficos cerebrales

## **Procedimientos lesionales de la Enfermedad de Parkinson**

La historia de la técnica estereotáctica se remonta a Sir Victor Horsley, neurofisiólogo y neurocirujano, quien en conjunto con R. H.

Clarke, un matemático, crean el primer aparato estereotáxico para animales en 1908, y por medio de éste se introdujeron electrodos intracerebrales en experimentación. Sin embargo, no fue hasta 1947, que Ernest Spiegel y su alumno Henry Wycis idearon un aparato estereotáxico de las mismas características que las de Horsley y Clark, pero con la ventaja de utilizarse en seres humanos. A partir de aquí se crearon otros aparatos por Leksell, Hécaen y Talairach, Riechert y Wolf, Narabayashi, Walker, Bertrand, Cooper, Van Manen, Todd y Wells entre otros.

Desde este momento, se empezaron a realizar lesiones de diferentes maneras: se reprodujo nuevamente la forma en que Horsley y Clark lo hacían, Narabayashi utilizó procaína en aceite o con cera inyectada, Spiegel lo realizó con alcohol, y Cooper con un globo o una cánula, para posteriormente hacerlo con un crioprobo. Hassler y Riechter lo realizaron con radiofrecuencia, siendo la década de 1940 a 50 la de más auge en esta área. La técnica consistía en la introducción de la corriente alterna de 500,000 Hz por un electrodo monopolar.

Por otro lado y a la par Fénelon, Meyers y Bertrand realizaban las cirugías mediante el uso de un aparato con una asa distal que interrumpía los núcleos o las fibras nerviosas, denominado leucotomo, en vez de utilizar corriente eléctrica.

### **Palidotomía.**

Los esfuerzos por suprimir el temblor llevaron de manera temprana a la resección subpial de las áreas corticales 4 y 6 por Bucy y Buchanan en 1934. Otros intentos fueron la sección del tracto piramidal a nivel cervical superior por Guiot y Pecker y de los pedúnculos cerebrales por Meyers y Walker. Sin embargo, causaban siempre un grado de paresia. Bucy concluyó que era imposible abolir el temblor sin la destrucción de alguna parte del sistema corticoespinal.

Además, Meyers en 1940, enfocó la cirugía del temblor a los ganglios basales, ya que realizó la excisión de 2/3 del núcleo caudado reportando una mejoría del temblor; también realizó el corte de las fibras palidofugales en el ansa lenticular, pero por su pobre eficacia se dejó de utilizar. En 1959, Meyers reportó 54 pacientes con EP y discinesias que mejoraron el temblor y la rigidez, con la lesión de las fibras palidofugales. Con sus cirugías, Meyers demostró que la rigidez y el temblor se pueden desaparecer sin que el tracto corticoespinal esté dañado.

La experiencia de Meyers estimuló a Fénelon a usar un leucotomo o un electrocoagulador para cortar el asa lenticular por un abordaje directo a través de una craneotomía.

En 1950, Spiegel y Wycis por un lado y Talairach por otro, publicaron los primeros tratamientos estereotácticos para los trastornos del movimiento. En pocos años, los neurocirujanos realizaron palidotomías y ansiotomías con mayor frecuencia. El punto blanco en la palidotomía permanecía en la región anterodorsal y medial del núcleo, siendo que este procedimiento tenía un buen efecto en la rigidez, mientras que en el temblor su efecto era inconstante.

En 1952, Lars Leksell en Lund, Suecia, comenzó utilizando el mismo punto blanco ya mencionado.

En 1953, Cooper ligó accidentalmente la arteria coroidea anterior al tratar de realizar una pedunculotomía en un paciente con EP, el efecto obtenido fue una supresión del temblor sin hemiparesia, esto fue explicado como un infarto en el Gpi.

En 1956, los resultados obtenidos por Leksell fueron escasos por lo que se movilizó el punto de lesión a la región posteroventral y lateral del GP. Svennilson reportó junto con sus colaboradores, en 1960, que este punto era igual de efectivo que el tradicional para realizar la palidotomía.

Para 1985, Laitinien y colaboradores revaloran el sitio utilizado por Leksell y para 1992 publican una larga serie de 259 pacientes operados en Estocolmo de 1985 a este año.

Por otro lado, varios son los puntos responsables de la re-evaluación de la palidotomía en el tratamiento de la EP. Primero, la medicación antiparkinsónica tiene varios defectos, sobretodo en una respuesta inicial que posteriormente se modifica en los periodos “on-off” y con la presencia de discinesias, además de la aparición o empeoramiento de trastornos cognitivos y psiquiátricos. Segundo, el resurgimiento de la palidotomía es debido al avance en la neurocirugía estereotáctica, particularmente en la neuroimagen y el monitoreo neurofisiológico. Tercero, la fisiopatología y el sustrato responsable es mejor conocido por los modelos realizados en primates con neurotóxicos como el MPTP; así los monos que fueron inyectados con MPTP desarrollaron acinesia, rigidez, temblor y alteraciones posturales (Alexander y cols, 1990). Este modelo, como ya se mencionó, demostró que las alteraciones principalmente en los ganglios basales fueron la hiperactividad del STN y en el Gpi, causando una inhibición del sistema mediado por GABA, y como consecuencia una gran inhibición de la salida hacia el Gpi, que además está dada por otros dos factores importantes: un incremento excesivo de la acción glutamatérgica del STN y un descenso de ésta con inhibición sobre el estriado motor[21]. Así, la estrategia quirúrgica es la de seleccionar la lesión en el Gpi para liberar la alteración en el sistema motor. Para evitar complicaciones, las lesiones deben ser reservadas para los territorios motores y límbicos del Gpi, sin lesionar el Gpe y las vías ópticas adyacentes. Por último, la palidotomía ha demostrado unos resultados clínicos aceptables hasta la fecha; aunque el interés que existe por la neuromodulación la ha relegado.

**Indicaciones para la palidotomía.** Las indicaciones para realizar la palidotomía han ido cambiando con el tiempo, y por lo tanto evolucionando. Así hay pacientes en que predomina principalmente el temblor y otros en que el síndrome rígido/acinético es más común. Para este último grupo de pacientes la palidotomía está indicada, así los esfuerzos de la talamotomía están enfocados hacia el temblor,

mientras que la palidotomía está más enfocada hacia la rigidez y la acinesia.

Lozano en 1998, señala las siguientes indicaciones de palidotomía en EP:

1. Paciente que tenga EP y no que presente parkinsonismo.
2. Menor de 80 años.
3. Incapacidad por **(de mayor a menor)**: discinesias inducidas por drogas, rigidez, bradicinesia,-trastornos posturales y temblor.
4. Respuesta parcial a L-DOPA.
5. Sin problemas de cognición (minimental < de 25).
6. Ha sido informado y tiene perspectivas realistas de la cirugía.
7. Síntomas con distribución asimetría corporal.

De manera muy concreta el procedimiento quirúrgico puede ser dividido en tres fases que son: primero la obtención de imágenes estereotácticas a través de ventriculografía, de tomografía o de RM; una segunda fase que es el mapeo fisiológico en el que se introducen macro y microelectrodos, que tienen como fin identificar grupos neuronales y discernir de las fibras, mediante registros electrofisiológicos; y por último la lesión misma que es a base de un calentamiento por radiofrecuencia que va desde 60 grados hasta llegar a los 80 grados entre 1 a 2 minutos.

Complicaciones. En algunas series lo más importante es el déficit visual secundario al daño al tracto óptico. En otras se ha presentado una debilidad facial con parálisis temporal, también hay en un porcentaje menor la presencia de hematoma parenquimatoso; y puede haber una disminución de las funciones mentales.

Jeffrey Gross y Michael Dogali expresan en 1998, las indicaciones y las contraindicaciones para someter a un paciente a la realización de palidotomía de la siguiente manera:

Indicaciones:

1. Discinesias inducida por L-DOPA.
2. Rigidez.
3. Bradicinesia.
4. Temblor.
5. Graves fluctuaciones "ON-OFF".
6. Disonía/espasmos musculares.
7. Predominancia de los síntomas en las extremidades.

Contraindicaciones:

1. Demencia.
2. Predominancia de síntomas axiales.
3. Inestabilidad postural.
4. Contracturas graves.
5. Hipometabolismo lentiforme en PET.

**Procedimiento Quirúrgico; experiencia de Hospital General de México.**

Bajo anestesia local, con solución de lidocaína al 2%, se fija el arco Zamorano- Dujovny (Stryker-Leibinger, Freiburg), alineando el arco con línea orbitofrontal.

Se realiza estudio de tomografía computada helicoidal (Croskiba X Press/HSI Toshiba Inc., Japan) contrastado con iopamiron. Cortes axiales son realizados para identificar el nivel de la comisura anterior(CA)-comisura posterior (CP). Posteriormente cortes de 5mm de grosor, con espacio de 2mm paralelos al nivel CA-CP fueron tomados. Las coordenadas del target variaron de 18.8mm a 27.5mm para las X, de 0 a 5mm anterior al punto medio comisural para las Y, y de 0 a 5mm debajo del nivel de CA-CP para Z. Una vez que el punto target fue establecido, el paciente se lleva a quirófano y se realiza trepano, el cual es colocado inmediatamente anterior a la sutura coronal, 25 a 30mm lateral a la línea media, para obtener una trayectoria oblicua del electrodo en dirección anteriorposterior de 60 a 70° de la línea CA-CP y 10 a 20° del plano medio sagital para la dirección medio lateral.

Se emplea un electrodo monopolar, para realizar estimulación a 130 Hz, 450  $\mu$ s, aumentado el voltaje de 1 a 5 V. La estimulación de Gpi induce una disminución de rigidez contralateral y a menudo es visible un aumento en la velocidad del habla y la intensidad de la

voz. Además durante la estimulación se realizan test de efectos indeseables, como son las contracciones motoras de la cara, parestesias contralaterales, hipofonia y escotomas. Posteriormente se substituye el electrodo por un leucotomo y la lesión es realizada mediante el corte del GPi ventroposterior con el asa del leucotomo. El tamaño del asa puede ser ajustada para producir lesiones de 6 a 12mm de diámetro. Se puede sustituir el leucotomo por electrodo de radiofrecuencia, para realizar la lesión y esto último no modifica los resultados finales.[22]

Las complicaciones que se observaron secundario a la lesion del GPi fueron: la paresia transitoria contralateral de la pierna, probablemente relacionada a una pequeña hemorragia ( <2cm de diametro) que se resolvió espontaneamente y dejó sin deficit despues de 3 meses e hipofonia que persistió despues de 6 meses.

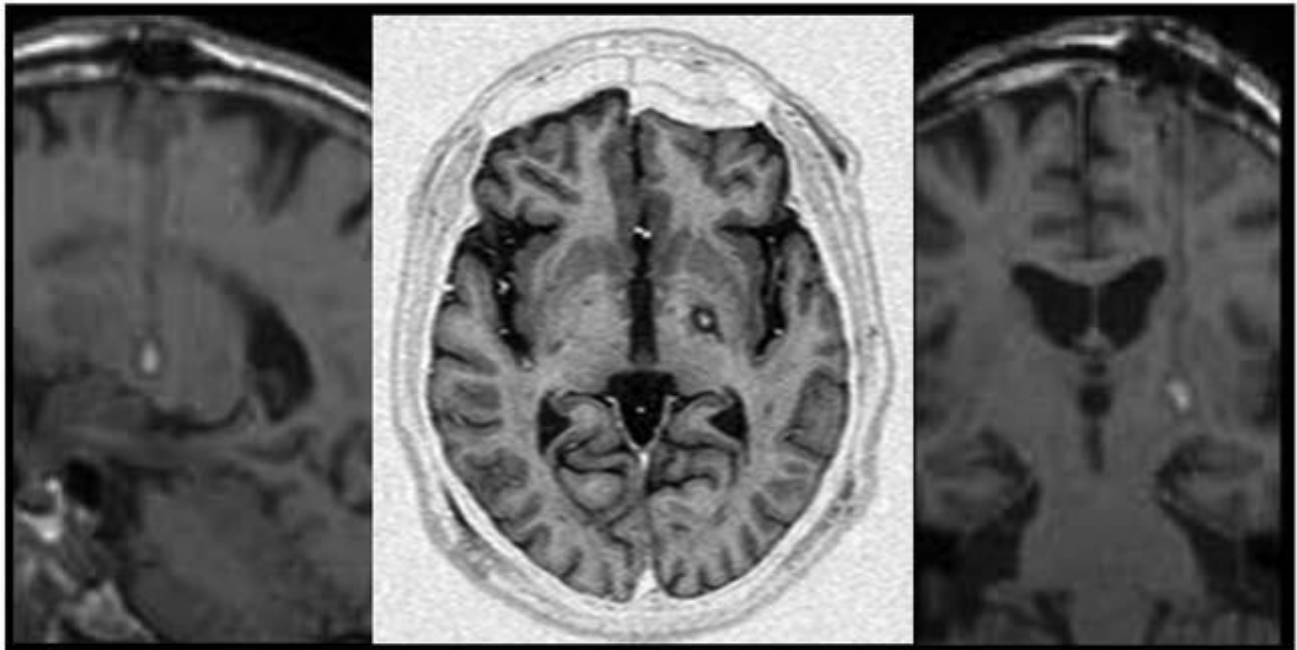


Fig.4 Imagen postoperatoria de IRM donde se confirma la localización de la lesión en planos axial, sagital y coronal. [1]

## **Estimulación Eléctrica Cerebral.**

La estimulación cerebral profunda o también llamada neuromodulación, tiene sus orígenes desde el mismo surgimiento de la neurocirugía funcional, cuando Horsley y Clarke, en 1908, introdujeron electrodos en animales de experimentación, concretamente en el núcleo dentado del mono y exploraron el resultado de estimular un tejido nervioso circundante *in vivo* y determinar su función.

El uso terapéutico de la estimulación eléctrica es una adquisición reciente al armamentario quirúrgico; así aparecen algunos reportes esporádicos utilizados en dolor, como el de Shealy y cols, en 1967, quienes realizaron la aplicación de electricidad en la columna dorsal del hombre para tratamiento del dolor; en 1973 Mazars y Hosobuchi estimularon varios sitios del tálamo, cápsula interna, y sustancia gris periacueductal para inducir analgesia. En el mismo año Cooper y cols. Estimularon la corteza cerebelosa en pacientes con epilepsia de difícil control y con espasticidad; en la década de los 80, Velasco F. y cols, estimularon el núcleo CM del tálamo para la epilepsia centroencefálica. En 1991, Tsubokawa y cols describen la estimulación eléctrica en la corteza motora para inducir analgesia en pacientes con dolor de desaferentación.

En cuanto a los movimientos anormales, se debe mencionar que se utilizaron electrodos intracerebrales en humanos en la década de los 60, cuando para verificar el sitio de lesión en pacientes con EP se hacían registros de la actividad neuronal; así además de obtener registros en el tálamo. Ohye en 1964, estimulaba de manera empírica el sitio a una alta frecuencia, para evidenciar los efectos terapéuticos con supresión del temblor. En 1980, Brice estimuló a pacientes con temblor cerebeloso por Esclerosis Múltiple para suprimir el temblor con buenos resultados.



No es sino hasta 1987, cuando el grupo de Benabid incursiona estimulando en un inicio el núcleo Vim del tálamo, lo mismo hace Siegfried en el globo pálido interno, para posteriormente hacerlo Blond, en 1992 en pacientes con EP. Otro paso importante, es en 1995 cuando del mismo equipo de Benabid, la neuróloga Patricia Limousin, reporta la experiencia del grupo francés de la estimulación de manera bilateral al STN obteniendo resultados sobresalientes en cuanto el temblor, pero sobretodo en la bradicinesia a un seguimiento de 1 año. Posteriormente se publicaría el seguimiento a 5 años de los mismos pacientes.

En 1994, Pahwa por un lado y Bejjani, en 1997 reportan otras experiencias sobre estimulaciones en el Gpi con resultados satisfactorios. A partir de este momento la neuromodulación hasta los días presentes, ha incrementado su experiencia en los blancos ya conocidos, y se ha establecido por diferentes grupos mundiales; a su vez que se han buscado nuevos blancos que mejoren a los pacientes emulando lo realizado en las lesiones; de esta forma la localización de los blancos de estimulación y las indicaciones para cada procedimiento no han sido completamente estandarizadas.

### **Estimulación palidal.**

En teoría, la interrupción de la actividad de la región motora del GPi debería disminuir la influencia inhibitoria al tálamo motor y restaurar la actividad tálamocortical disminuyendo así los síntomas parkinsonianos [[21](#), [23](#)].

Aunque esta técnica comenzó su uso en la década de los 50 después de que Cooper observó la mejoría de los signos parkinsonianos en un paciente con un infarto en el GPi secundario a la ligadura accidental de la arteria coroidea anterior, sus resultados fueron inconsistentes debido posiblemente a una inapropiada selección del blanco, situación que actualmente ha mejorado gracias a la gran resolución de imágenes de resonancia magnética y mayor precisión en las técnicas de estereotaxia [[24](#), [25](#)].

El blanco anatómico se localiza habitualmente a 20 mm. lateral a la línea media, 7 mm, bajo el plano entre las comisuras blancas anterior y posterior y 2 mm. delante del punto medio comisural [23, 26, 27].

Basándose en la ECP para el temblor, en 1993, Siegfried and Lippitz implantaron dos electrodos en la región ventroposterolateral del pálido, uno a cada lado en tres pacientes apreciando mejoría en los resultados de la evaluación clínica y en las fluctuaciones on-off hasta un año de seguimiento. Varios otros estudios subsecuentes han mostrado resultados satisfactorios mostrando mejoría en el temblor, rigidez, bradicinesia y discinesias inducidas por L-dopa; incluso con reducción de los medicamentos antiparkinsonianos hasta en un 50 % postcirugía si bien no en todos los estudios reportados. El intervalo de tiempo en "on" se incrementa significativamente en las evaluaciones a 3 meses de seguimiento [23, 24]. Hay varios casos en los que se ha observado un beneficio mayor hacia los dos meses de comenzada la estimulación y también hacia los tres meses y los resultados motores en la escala UPDRS con el estimulador en la fase off han sido significativamente mejores que los resultados basales y los del período postoperatorio inmediato, sugiriendo que los efectos de la estimulación persisten después de que el estimulador es apagado, a diferencia de lo observado en la estimulación talámica[23].

Kumar comparó los efectos de la palidotomía ventroposteromedial y la estimulación del GPi. Apreciaron una mejoría similar en el estado "off" para el esquema motor UPDRS, la acinesia, rigidez, marcha e inestabilidad postural[24].

Como complicaciones se han descrito algunos casos de hemorragia intracraneal asintomática, también hemiparesia, distonía, corea y parestesias transitorias.

Pahwa y cols. Publican en 1997 una serie de 5 casos con una media de edad de 56 años y 16 años de EP, 3 de ellos con implante bilateral, con resultados de mejoría en la escala de UPDRS de un 25% para el estado mental y de 19% de mejoría en el estado "off" y de

42% en el estado "on" para los puntajes de actividad de la vida diaria (ADL). Muestran también una categórica disminución de las discinesias en estado "on" de un 40 a un 12%. Estos pacientes requirieron un promedio de 4,8 ajustes del estimulador y generalmente durante el primer mes. Como efectos colaterales hubo un caso de hemorragia asintomática y otros transitorios de trastorno del lenguaje y hemiparesia, distonía y parestesias faciales.

Procedimiento Quirúrgico; experiencia de Hospital General de México. Como en el procedimiento en los pasos previos en el procedimiento de lesión, se coloca un electrodo que este caso es un electrodo de 4 contactos (DBS 3387, Medtronic, Inc.), que se empleo para estimulación transoperatoria, como se describió anteriormente. El electrodo fue fijado, empleando el anillo de plástico proporcionado junto con el electrodo. Inmediatamente después de la cirugía se realiza una nueva IRM y las imágenes obtenidas se fusionan con el atlas de cortes anatómicos[28]. El estimulador es internalizado al día siguiente, bajo anestesia general, conectando el electrodo al generador de pulso (IPG Itrel II, Medtronic ) mediante un cable de extensión subcutánea. En el periodo postoperatorio, los parámetros de estimulación se ajustaron de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. En todos los casos la estimulación bipolar fue empleada, algunas ocasiones por medio de los contactos adyacentes y otras veces alternando los contactos, pero rara vez usando los contactos distales. Los parámetros de estimulación fueron: frecuencia de 130 Hz, amplitud de onda de 270-330  $\mu$ s y una amplitud de 1.5-2.5V durante 24h/d.

Las complicaciones que se observaron secundario a la estimulación cerebral, al colocar el electrodo mas medial indujo desviación de la comisura oral transitoria al lado contralateral a 130 Hz, 450  $\mu$ s y 5.0 V. Sin embargo, cuando los parámetros fueron ajustados a 130 Hz, 210  $\mu$ s y 1.5 V síntomas mejoraron sin efectos adversos.

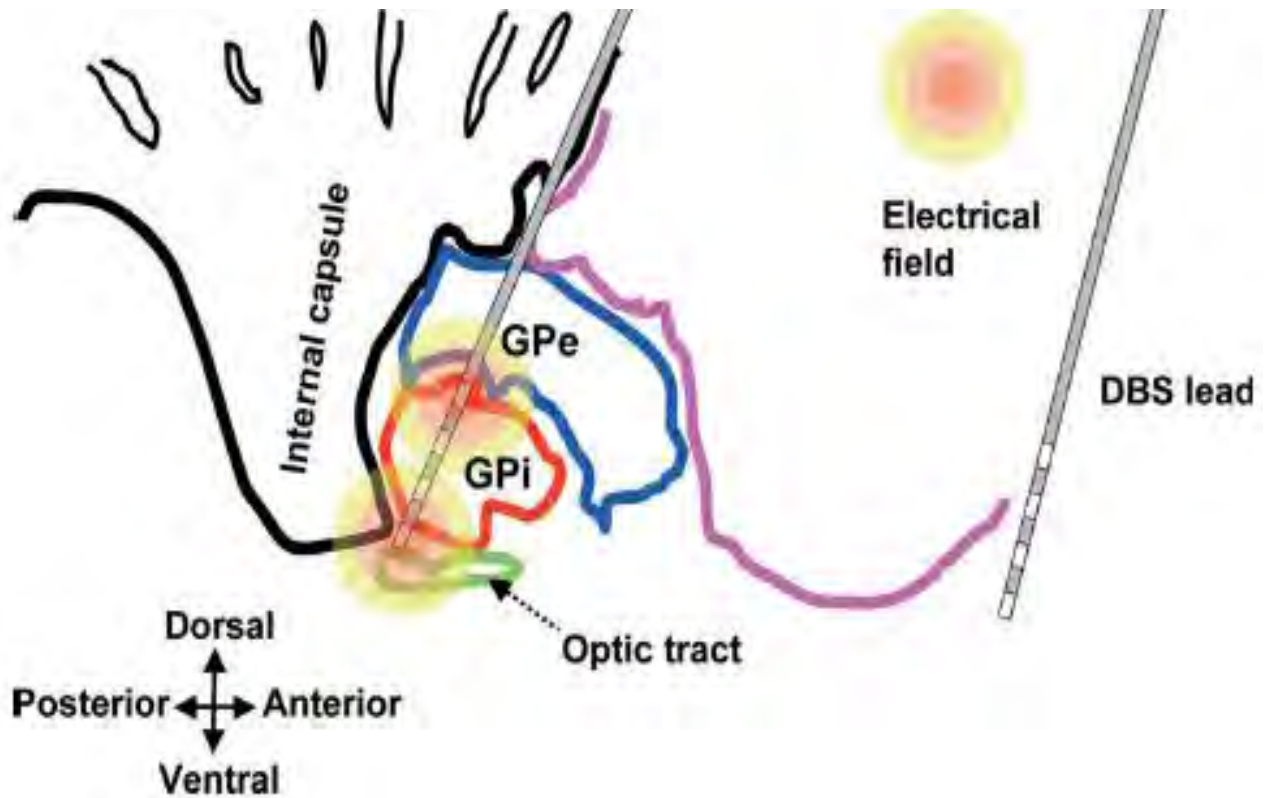


Fig.5. Se observa un corte sagital 22 mm lateral al nivel de CA-CP que muestra Gpi (Verde), DBS que es llevado muy ventral, en este caso la estimulación se propaga a fibras del tracto óptico, causando alteraciones visuales tales como fosfenos, una forma de evitar los fosfenos es mover el campo eléctrico hacia arriba, esto se logra empleando los contactos mas dorsales. Otra forma empleada incluye usando la configuración bipolar, iniciando con una onda bipolar amplia y después ir reduciendo la estimulación bipolar, tanto como sea necesario.[28]

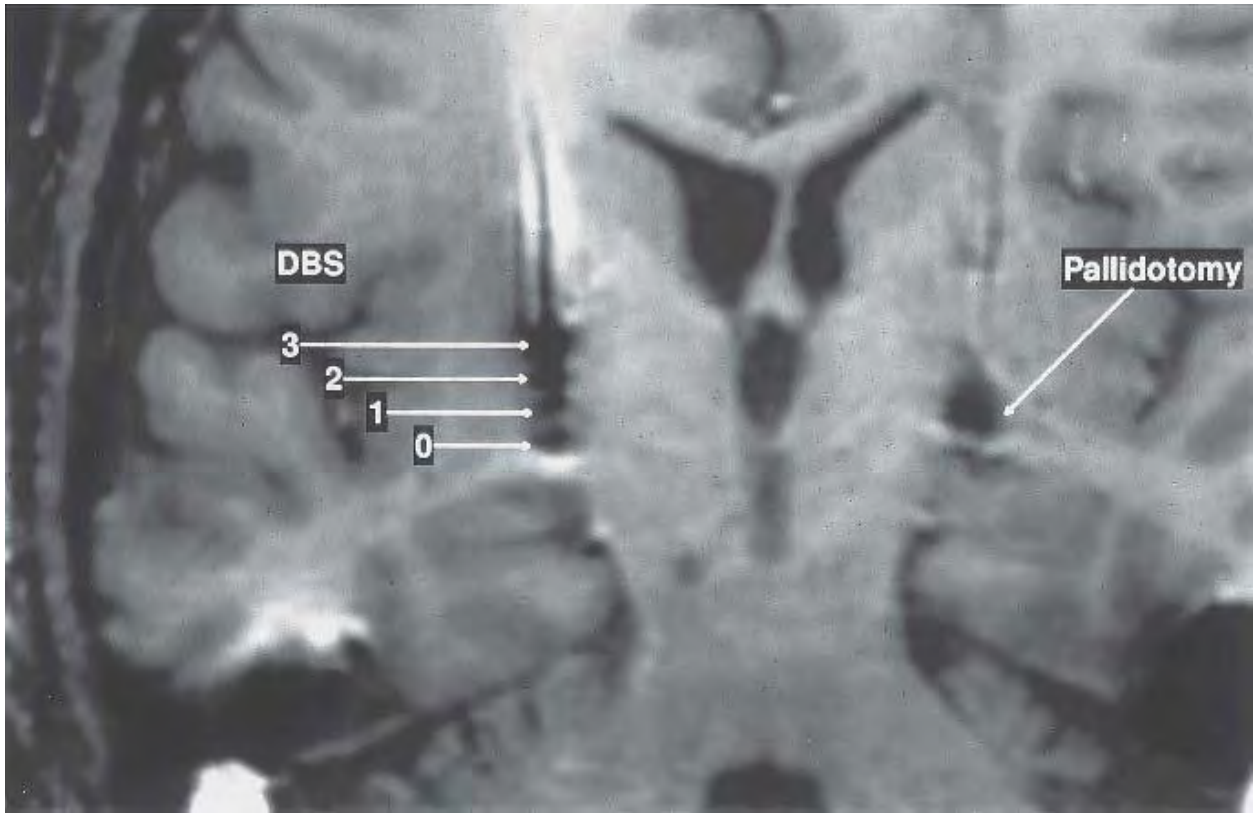


Fig.6. Se observa un corte coronal de IMR de una palidotomia izquierda y la colocación de un recién electro de de estimulación crónica. Actualmente un número mayor de palidotomias unilaterales son acompañadas de dispositivos de estimulación cerebral profunda del lado contralateral. La estimulación cerebral tiene la ventaja de poder ajustarse y así evitar complicaciones vistas de palidotomia bilateral. [29]

## **JUSTIFICACION.**

La enfermedad de Parkinson es una de las entidades crónicas degenerativas que vemos con mayor frecuencia en nuestra institución, y en especial en la clínica de movimientos involuntarios, siendo los casos de difícil manejo aproximadamente el 35% , de este grupo de pacientes son los que se consideran para un posible tratamiento quirúrgico, y esto va a depender de la sintomatología predominante, el estadio de la enfermedad en el que se encuentren ( clasificación de Hoehn y Yahr) y muy relevante en este aspecto es si la sintomatología es unilateral o bilateral, En nuestra institución se tiene experiencia y se ofrece como alternativas de tratamiento tanto los procedimientos de neuromodulación así como los ablativos. Sin embargo por las características demográficas y socioeconómicas de la población que acude a nuestra institución y al carecer de un sistema de seguridad social el hecho de adquirir un sistema para estimulación cerebral profundo ( Medtronic TM) oscila alrededor de 19,000 USD de forma unilateral costo que absorbe el paciente, esto hace un hecho que esta fuera del alcance de un gran número de la población , por otro lado de acuerdo a la literatura y a nuestra experiencia el uso de equipo de neuromodulación implica un gran apego del paciente y el riesgo latente de efectos adversos sobre todo el relacionado al rechazo del sistema. Es por lo anterior que el uso de procedimientos ablativos se mantiene vigente en nuestra institución sobre todo en los casos de pacientes con síntomas unilaterales.

De los síntomas mas discapacitantes y que se presentan con mayor frecuencia en la clínica de movimientos involuntarios tenemos la rigidez, bradicinesia , los trastornos de la marcha y en los pacientes de difícil manejo los efectos de dosis elevadas de levodopa como son las disquinesias. En estos casos como ya se explicó con anterioridad en nuestro marco teórico uno de los blancos quirúrgicos propuestos para mejorar dicha sintomatología es el Globo Pálido interno en su porción posteroventral. Y se ha visto que en los casos de síntomas unilaterales la utilización de un procedimiento ablativo como

estimulación unilateral pudiera tener resultados similares. Por lo anterior proponemos un estudio comparativo entre estos dos tipos de procedimientos para evaluar su eficiencia en la mejoría de la sintomatología antes citada.

### **Pregunta de Investigacion.**

¿Es la Palidotomía Unilateral igual de eficiente que la estimulación eléctrica del GPi en la mejoría de los síntomas de rigidez, bradicinesia y trastornos de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson con predominio de estos síntomas y de forma unilateral?

### **Hipotesis**

La palidotomía o a estimulación eléctrica unilaterales disminuirán en más de un 50% la rigidez, la bradicinesia sin diferencia en sus efectos colaterales.

### **Criterios de Inclusión.**

- Pacientes con Enfermedad de Parkinson con diagnostico de 3 a 5 años de evolución
- Pacientes con difícil control a manejo farmacológico.
- Pacientes en estadio III a IV de la clasificación de Hoehn y Yahr de predominio de la sintomatología rigidez y bradicinesia

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con Enfermedad de Parkinson de recién diagnostico y sin inicio de terapia farmacológica
- Pacientes con parkinsonismo de otra etiología diferente al idiopático.
- Pacientes con deterioro cognitivo
- Pacientes con cirugía cerebral previa
- Pacientes con riesgo quirúrgico elevado

## **Criterios de Eliminación.**

- Trastorno intercurrente
- No completar ningún seguimiento

## **Material y Métodos.**

- Evaluación prequirúrgica sin medicación
- Indicación quirúrgica por sorteo
- X= 18 a 22 mm, Y= 2 a 4 mm anterior al punto medio comisural y Z= 2 a 4 mm debajo de la CA-CP
- Lesión esterotáctica en Gpi contralateral al lado mas afectado 120 s, 80°C.
- Implantación de electrodo Medtronic 3387
- RM postoperatoria
- Seguimiento a 3,6,9 y 12 meses

## **Resultados.**

Un total de 27 pacientes fueron evaluados en un periodo de dos años de los cuales de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión y en base a un sistema al azar se seleccionaron para cada uno de los procedimientos, procurando que las características demográficas fueran homogéneas en ambos grupos al final se dividió de la siguiente manera 14 para el grupo de pacientes en el que se realizó palidotomía y 13 para quienes se realizó estimulación eléctrica unilateral, lo anterior se explica en la siguiente tabla (tabla 1)



## Resultados Demográficos

	Palidotomía	EE Gpi
<b>n</b>	<b>14</b>	<b>13</b>
<b>M/F</b>	<b>7 y 7</b>	<b>6 y 7</b>
<b>edad</b>	<b>54</b>	<b>59</b>
<b>años con EP</b>	<b>8</b>	<b>10</b>
<b>temblor</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>rigidez</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>bradicinesia</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

### Tabla 1 Resultados

En lo que respecta a la evaluación clinimétrica de acuerdo a la UPDRS en el capítulo III se obtuvo un rango de 30 a 90 puntos con una mediana de 58 en grupo de estimulación y 63 el de lesión respectivamente, los pacientes presentaban síntomas bilaterales en diferentes grados de discapacidad y la dosis de levodopa oscilaba de 150 mg a 1250mg día con terapia concomitante como selegilina, rasagilina, biperideno, amantadina, pramipexol, ropirinol con dosis estándar. En lo que respecta a la levodopa la totalidad de los pacientes presentaban efectos adversos en diferentes grados como intolerancia gástrica y diskinecias al medicamento sobre todo a mitad de dosis que en ocasiones resultaban más discapacitantes. Se les realizó IRM de cráneo para descartar otra etiología sobre todo de tipo vascular.

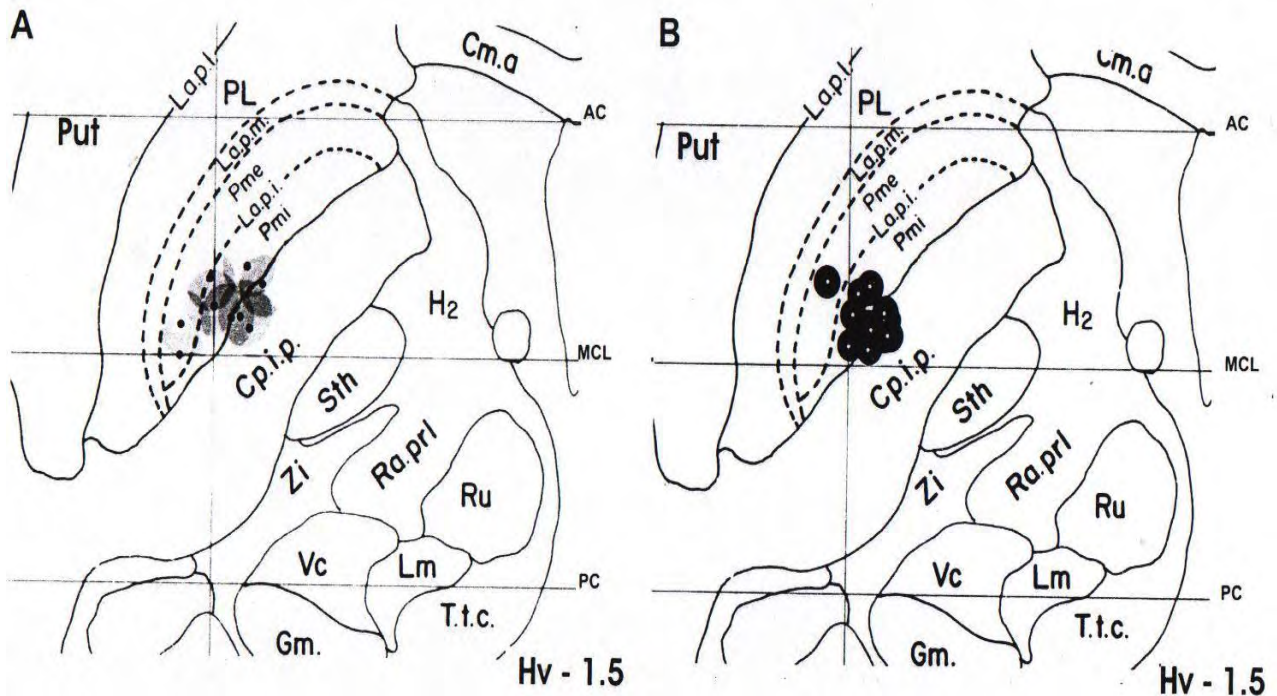
A todos los pacientes se les realizó evaluación con las escalas que como sabemos es de tipo semiquantitativo aplicando el uso de la siguiente batería, Schwab and England, UPDRS en su capítulo III, y la escala de New York Parkinson's Disease Scale NYPDS, dichas evaluaciones se realizaron en el periodo OFF de medicación en preoperatorio y a los 3, 6, 9, 12 meses de seguimiento en el grupo de Palidotomia, y de la misma manera en el estimulación salvo que en periodo OFF de 24 horas y en ON de estimulación. El análisis se llevo a cabo usando estadística no paramétrica, en este caso usando una prueba de Wilcoxon considerando como significancia una  $p < 0.05$  y las diferencias entre los dos grupos utilizando una prueba de U de Mann-Whitney.

Se les realizó IRM de control postoperatorio para verificar situación de la lesión y localización del electrodo. Y se corroboró con el uso del atlas de Schalterband and Wahren en el plano de la línea intercomisural 1.5mm por debajo, la localización de las lesiones se tenía la porción posterior y ventral del GPi, sin embargo algunas con extensión a la porción lateral adyacente la capsula interna. En lo que respecta a la colocación de los electrodos la mayoría se encontraba en la parte medial del GPi. Y en relación a los parámetros de estimulación se muestra en la tabla 2 teniendo como promedio 3.1 Voltios de amplitud 125 hz de frecuencia 207 ms de ancho de pulso y 6 pacientes se les realizó estimulación monopolar y 7 bipolar

<b>sexo</b>	<b>amplitud</b>	<b>Fz</b>	<b>ancho</b>	<b>mono/bi</b>
LY F	3.5	130	450	bi
EE F	2	130	330	bi
CG F	3.8	130	60	bi
DG M	2.5	130	60	mono
AH F	3	130	450	bi
ML M	1	130	450	bi
ER M	2	130	330	bi
JCh M	2	130	60	mono
ESM F	4.5	130	210	bi
SSS	5.5	130	60	mono
ECG	2.5	130	60	mono
ACM	4.5	100	120	mono
MFZE	3.7	100	60	mono
promedio	3.1	125.4	207.7	6m/7b

**Tabla 2. Parámetros de estimulación en el grupo de pacientes.**

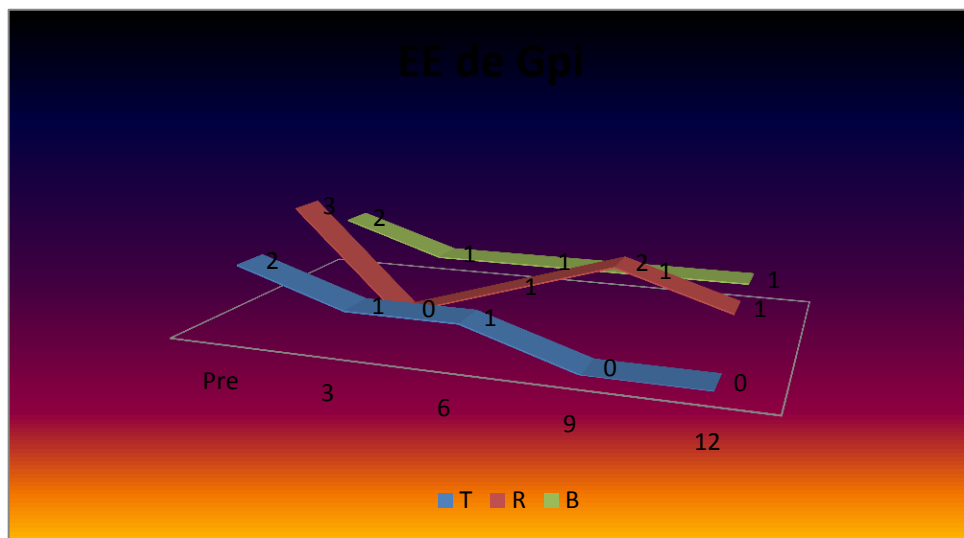
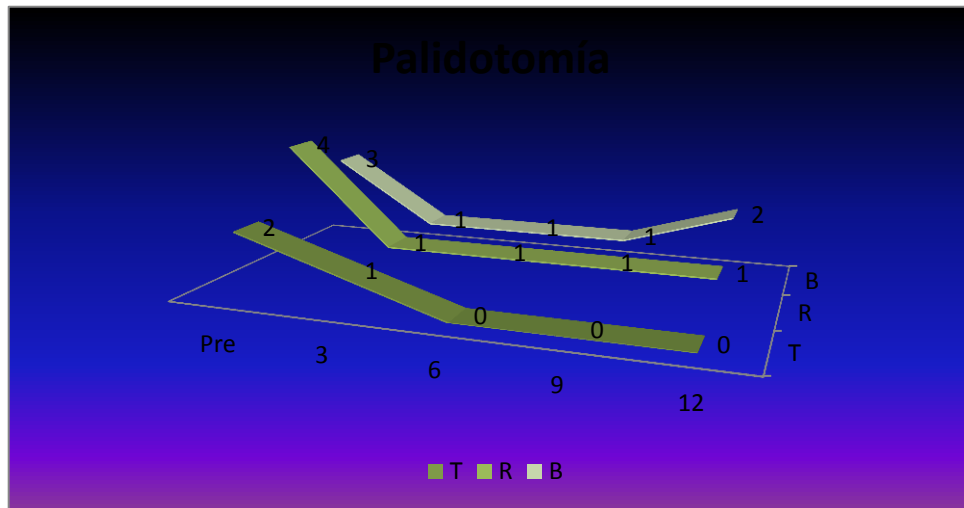
# Lesión o Estimulación Eléctrica del Gpi En La Enfermedad De Parkinson



**Fig.7. Resultado de situación de la lesión en el GPI (A) y localización de los contactos de los electrodos (B).**

En cuanto a los resultados clínicos, en la figura 8 y 9 se realiza el comparativo de los signos intragrupo específicamente en lo que respecta a Temblor, Rigidez y Bradicinesia desde el basal y el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses.

# Comparación de signos intragrupo



**Fig. 8 y 9 Grupo de Palidotomía y Estimulación respectivamente.**

Y de acuerdo a la anterior grafica se observa que a diferencia del grupo de estimulación el de la Palidotomia presenta una mejoría visual a los 6 meses en comparación con el de la estimulación y de acuerdo al análisis estadístico entro los grupos no se encontró significancia.

En la Tabla 3 se muestra el análisis estadístico a un año de seguimiento de acuerdo a las diferentes escalas y en comparación a los síntomas ipsilaterales y contralaterales en los dos grupos , donde se demostró que de acuerdo a la escala de S-E no demostró una significancia relevante en ambos grupos, en cuanto al análisis individual de los síntomas se obtuvo que de acuerdo al temblor contralateral hubo una mejoría en ambos grupos a partir del 3 mes sin ser de relevancia clínica, aclarando que este sitio no fue planeado para mejoría de este síntoma en particular. En cuanto a la rigidez contralateral este síntoma dramáticamente mejoro en ambos grupos a partir del 3 mes sobre todo en el grupo de estimulación, sin embargo el de lesión la mejoría fue sustancial a lo largo del seguimiento. En lo que respecta a la bradicinesia la mejoría fue significativa en ambos grupos siendo más relevante en el grupo de estimulación a partir del 3 mes.

En cuanto a los síntomas ipsolaterales hubo mejoría sobre todo en la rigidez y bradicinesia sin ser significativo y con duración de aproximadamente de 3 a 6 meses en ambos grupos, esto en gran manera se explica por la distribución de las vías a través del GPi.

En lo que respecta a la presencia de diskinecias por L-Dopa en ambos grupos desaparecieron prácticamente y se logró reducir la dosis de medicamento en un promedio de 30 a 35 % sin embargo sin significancia estadística.

# Análisis Estadístico a un Año

		Ipsilateral						Cont				
		SE	UDPRS	NY	TI	RI	BI	TC	RC	BC	M	P
Lesión	% Mejoría	60	46	57.1	0	50	50	100	75	33	33.3	60
	p (pre - post)	0.004	0.002	0.003	0.161	0.007	0.01	0.098	0.004	0.012	0.039	0.031
EE Gpi	% Mejoría	16.6	33.3	53.3	0	66.6	25	100	66.6	50	33.3	0
	p (pre - post)	0.506	0.009	0.005	0.238	0.02	0.059	0.026	0.007	0.033	0.026	0.317

Prueba de Wilcoxon  $p < 0.05$

**Tabla 3 : Análisis de acuerdo a las diferentes escalas a un años de seguimiento y en comparación con los síntomas ipsolaterales y contralaterales entre ambos grupos utilizando estadística no paramétrica, en color rojo se muestran los datos con significancia estadística.**

En cuanto a la presencia de complicaciones y efectos colaterales se presentó en el grupo de Palidotomía un caso de hipofonia que correspondería a un 7.1%, no se presentó ninguna otra como correspondería a sangrado o infección o lo reportado en la literatura.

En lo que respecta al grupo de estimulación tuvimos en dos casos exposición del sistema de estimulación principalmente en el sitio de colocación de extensión que correspondería al 15.4%, que en uno de los casos se tuvo que retirar todo el sistema y explantar el mismo y el otro cedió con asistencia de Cirugía Plástica y Reconstructiva, rotando un colgajo cutáneo.

### **Conclusiones:**

Ambos procedimientos resultan en una mejoría significativa en cuanto a la mejoría de los síntomas principalmente rigidez y bradicinesia y esto se demuestra en el seguimiento a largo plazo y en relación al uso de las escalas sin embargo esto sucede de manera más rápido con el uso de la estimulación. A continuación se enumeran los datos de relevancia con respecto a la comparación de ambos grupos:

1. La rigidez mejora de manera significativa mas de un 50% en ambos lados con ambos procedimientos
2. La bradicinesia mejora significativamente contralateral con la EE e ipsilateral con la palidotomía
3. El temblor contralateral mejora con ambos procedimientos
4. La marcha mejora un 33.3% con ambos procedimientos
5. La postura y S-E mejoran un 60% solo con la palidotomía
6. No obstante la que los cambios en la NYPDS son similares las actividades cotidianas responden mejor con palidotomía
7. Los efectos colaterales son los esperados.

Por lo que concluimos que si bien se ha demostrado ampliamente que el uso de la neuromodulación en la mejoría de la sintomatología y específicamente en el GPi es de manera considerable sobre todo



en los casos de forma bilateral resultando aun controversial el uso de palidotomia bilateral por los efectos adversos específicamente en relación con la hipofonia y cambios cognitivos. Pero en lo que respecta a los casos unilaterales se demuestra que ambos procedimientos son eficientes en cuanto a la mejoría de los síntomas y lo que encontramos como de relevancia es los cambios en la NYPDS en relación a las actividades cotidianas es mejor en el grupo de palidotomia y esto se podría considerar por la impresión que se tiene de los pacientes al encontrarse con un sistema implantado y su codependencia al mismo. También es de notar el costo del sistema que si bien en este estudio fue absorbido a través de un proyecto, en la cotidianidad no está al alcance de todos los pacientes. Y la adecuada selección de los casos para lesión unilateral permite a futuro la combinación de otros blancos anatómicos para tratamiento de síntomas contralaterales ya sea ( Vim. STN o Raprl) por medio de lesión o si se cuenta con el medio con neuromodulacion y en este caso en el mismo GPi.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

1. Lozano, A., et al., *Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy*. J Neurosurg, 1996. **84**(2): p. 194-202.
2. Schoenberg, B.S., D.W. Anderson, and A.F. Haerer, *Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi*. Neurology, 1985. **35**(6): p. 841-5.
3. Calne, D.B. and J.W. Langston, *Aetiology of Parkinson's disease*. Lancet, 1983. **2**(8365-66): p. 1457-9.
4. Leroy, E., et al., *The ubiquitin pathway in Parkinson's disease*. Nature, 1998. **395**(6701): p. 451-2.
5. Gorell, J.M., et al., *Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship*. Neurology, 1999. **52**(1): p. 115-9.
6. Priyadarshi, A., et al., *A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides*. Neurotoxicology, 2000. **21**(4): p. 435-40.
7. Gorell, J.M., et al., *Occupational metal exposures and the risk of Parkinson's disease*. Neuroepidemiology, 1999. **18**(6): p. 303-8.
8. Lai, B.C., et al., *Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2002. **8**(5): p. 297-309.
9. Liu, H., et al., *A comparative study on neurochemistry of cerebrospinal fluid in advanced Parkinson's disease*. Neurobiol Dis, 1999. **6**(1): p. 35-42.
10. Riachi, N.J., et al., *Potent neurotoxic fluorinated 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine analogs as potential probes in models of Parkinson disease*. J Neurochem, 1988. **50**(4): p. 1319-21.
11. Ondarza, R., et al., *Neurotransmitter levels in cerebrospinal fluid in relation to severity of symptoms and response to medical therapy in Parkinson's disease*. Stereotact Funct Neurosurg, 1994. **62**(1-4): p. 90-7.
12. Lewy, F., *Paralysis agitans 1. Pathologisch Anatomie*. Handbuch der Neurologie., 1912. **3**: p. 920-933.
13. Diamond, S.G., et al., *An examination of male-female differences in progression and mortality of Parkinson's disease*. Neurology, 1990. **40**(5): p. 763-6.
14. Codina-Puiggrós, A., *Tratado de neurología*. 1994, Madrid: Editorial Libro del Año. 917, lxxvii p.
15. Velasco, F.C., et al., *Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor*. J Neurosurg, 1972. **36**(2): p. 184-91.
16. Albe-Fessard, D., et al., *Electrophysiological studies of some deep cerebral structures in man*. J Neurol Sci, 1966. **3**(1): p. 37-51.
17. Brazis, P.W., J.C. Masdeu, and J. Biller, *Localization in clinical neurology*. 4th ed. 2001, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xii, 596 p.
18. Benecke, R., et al., *Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(3): p. 296-303.
19. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology, 1967. **17**(5): p. 427-42.
20. Pakkenberg, B., et al., *The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an*

- unbiased stereological method*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. **54**(1): p. 30-3.
21. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. Second of two parts*. N Engl J Med, 1998. **339**(16): p. 1130-43.
  22. Jimenez, F., et al., *Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidus internus in advanced Parkinson's disease*. Stereotact Funct Neurosurg, 2006. **84**(2-3): p. 64-71.
  23. Starr, P.A., J.L. Vitek, and R.A. Bakay, *Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease*. Neurosurgery, 1998. **43**(5): p. 989-1013; discussion 1013-5.
  24. Koller, W.C., et al., *Surgical treatment options in Parkinson's disease*. Neurosurg Clin N Am, 1998. **9**(2): p. 295-306.
  25. Koller, W.C., et al., *Surgical treatment of Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 1999. **167**(1): p. 1-10.
  26. Dogali, M., et al., *Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease*. Neurology, 1995. **45**(4): p. 753-61.
  27. Kim, R., et al., *Efficacy of bilateral pallidotomy*. Neurosurg Focus, 1997. **2**(3): p. e8.
  28. Schaltenbrand, G. and A.E. Walker, *Stereotaxy of the human brain : anatomical, physiological, and clinical applications*. 2nd, rev. and enl. ed. 1982, New York: Thieme-Stratton. xiv, 700 p.
  29. Tarsy, D., J.L. Vitek, and A.M. Lozano, *Surgical treatment of Parkinson's disease and other movement disorders*. Current clinical neurology. 2003, Totowa, N.J.: Humana Press. xi, 352 p.