

11262
4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CRÓNICA DE LAS
RADIACIONES PRELEMNISCALES EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS (ÁREA DE
N E U R O C I R U R G Í A)**

P R E S E N T A :
DR. JOSE DAMIAN CARRILLO RUIZ

TUTOR:
DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS

COTUTORES:
DR. FIACRO JIMENEZ PONCE
DR. MARCOS VELASCO CAMPOS

Francisco Velasco Campos



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“NO HAY ENFERMEDADES QUE SEAN INCURABLES;
HAY SOLO ENFERMEDADES PARA LAS CUALES
EL HOMBRE NO HA ENCONTRADO UNA CURA”.**

Bernard M. Baruch.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis de Maestría se realizó bajo los auspicios de varias entidades gubernamentales:

A la beca otorgada por Conacyt con número de registro 147742, en el periodo de marzo/1999 a febrero del 2001 para la MAESTRÍA EN LA FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.

A la beca otorgada por la Secretaría de Salud como Residente en investigación dentro de la misma secretaría.

A la beca otorgada por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Mi más agradecido reconocimiento.

DEDICATORIA

Esta tesis está dirigida con todo mi amor, a mi esposa Selene, con el cariño más grande que le puedo dar.

A tí, José Rodrigo, por traerme anhelos de trascendencia.

Y a los próximos miembros de la familia Carrillo-Márquez.

Les amo...

AD MAIOREM DEI GLORIAM

A mis padres con la más sincera admiración y profundo amor. Con esta tesis intento corresponder a la vocación de lo que significó para ustedes formar un hombre....

A mis hermanos...

A mis amigos...

A mis suegros y cuñados ; a mis parientes...

A aquellos que me indujeron en el camino de las Neurociencias: al Dr. Jesús Machado Salas y al Dr. René Drucker-Colín.

A mis compañeros de laboratorio...

A mis compañeros de residencia...

A mis maestros y compañeros de trabajo...

A mis amigos de la maestría Everardo y Oliver.

Al Dr. Marcos Velasco Campos, a la Dra. Leticia Verdugo Díaz y al Dr. Juan Calva Mercado por sus indicaciones y comentarios en la modificación de esta tesis.

En especial al Dr. Francisco Velasco y al Dr. Fiacro Jiménez por enseñarme el arte de la Neurocirugía Funcional y la ciencia aplicada en la Neurocirugía, pero sobretodo por su ejemplo y amistad.

ABREVIATURAS

Bcj	=	Brachium conjunctivum
Cpic	=	Cápsula interna.
Gp	=	Globo pálido.
Gpe	=	Globo pálido externo
Gpi	=	Globo pálido interno.
H	=	Campo de Forel ó área prerrubral.
H1	=	Campo de Forel 1 ó Fascículo talámico.
H2	=	Campo de Forel 2 ó Fascículo lenticular.
Lm	=	Lemnisco medio.
Lc	=	Locus coeruleus.
PPT	=	Núcleo pedúnculo pontino.
Pu	=	Núcleo pulvinar del tálamo.
Rapl	=	Radiaciones prelemniscasles.
Ru	=	Núcleo Rojo.
SN	=	Sustantia Nigra.
SNC	=	Sustantia Nigra, pars compacta.
SNr	=	Sustancia Nigra, pars reticularis.
St	=	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

ÍNDICE

FRASE	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
DEDICATORIA	iv
ABREVIATURAS	vi
ÍNDICE	vii
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
Anatomía	2
• Definición	2
• La sustancia negra	3
• El núcleo rojo	4
• El subtálamo	5
• Las radiaciones prelemniscasales	6
• El tálamo motor	8
Circuitos neuronales de los ganglios basales: el estriado, plataforma de llegada de la información cortical	9
Las proyecciones directas e indirectas estriatofugales	11
Múltiples vías indirectas	13
Modelos funcionales de los ganglios basales	16
Sistema extrapiramidal	18
Enfermedad de Parkinson	19
• Definición	19
• Concepto	19
• Frecuencia	19
• Herencia	19

• Etiología	20
• Factores ambientales	20
• Anatomía patológica	21
• Cuadro clínico	23
• Temblor	24
• Rigidez	25
• Hipocinesia: Acinesia y Bradicinesia	26
• Micrografía	27
• Trastornos de la marcha y del equilibrio	27
• Reflejos	29
• Otros síntomas	29
• Imagenología en la Enfermedad de Parkinson	30
• Electroencefalograma (EEG)	32
Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	32
• Procedimientos ablativos de la Enfermedad de Parkinson	33
• Palidotomía	34
• La experiencia de la Universidad de Toronto	36
• La experiencia de la Universidad de Nueva York y de la Universidad de California en Irvine	37
• La experiencia de la Universidad de Lund, Suecia	38
• Talamotomía	39
• Subtalamotomía	42
• Leucotomía de las Radiaciones Prelemniscas (Rapri) Experiencia Hospital General de México	44
• Estimulación Eléctrica Cerebral	47
• Estimulación Talámica	48
• Estimulación Palidal	49
• Estimulación Subtalámica	50
JUSTIFICACIÓN	52
HIPÓTESIS	53
OBJETIVOS	54
DISEÑO Y DURACIÓN	55
FASES	56

MATERIAL Y MÉTODOS	57
• Tamaño de muestra y criterios de selección	57
• Cirugía	60
• Análisis estadístico	63
• Aspectos éticos y de bioseguridad	63
RESULTADOS	64
• Imagenología	65
• Efectos de la Estimulación Eléctrica Aguda (EEA) en la clinimetría	70
• Efectos de la Estimulación Eléctrica Crónica (EEC)	72
A) Parámetros de estimulación	72
B) Resultados clinimétricos a largo plazo	73
C) Estudios Neurofisiológicos	79
DISCUSIÓN	85
CONCLUSIONES	94
ANEXO 1: RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA UPDRS	95
ANEXO 2: RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA ESCALA SCHWAB & ENGLAND	103
ANEXO 3: RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA NYPDS Y PARA LA ESCALA HOEHN Y YAHR	104
ANEXO 4: ESCALA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO	106
REFERENCIAS	107

RESUMEN

Las radiaciones prelemniscas (Raprl), son un grupo de fibras ubicadas en la región posterior o tegmental del subtálamo, siendo éstas un blanco exquisito donde pequeñas lesiones suprimen el temblor y la rigidez, en los casos con enfermedad de Parkinson. Las Raprl pueden ser calculadas fácilmente por ventriculogramas.

El objetivo del trabajo es evaluar el efecto de la estimulación eléctrica de las Raprl en los síntomas y los signos de la Enfermedad de Parkinson en un ensayo clínico controlado de largo tiempo, así como determinar la localización del área estimulada por métodos de imagenología con la resonancia magnética orientados estereotácticamente.

El material y método son descritos como un estudio prolectivo y longitudinal en el que diez pacientes con Enfermedad de Parkinson con predominio en uno de los lados son operados estereotácticamente colocando la ubicación de un electrodo tetrapolar en las Raprl contralaterales al sitio donde los síntomas predominan. Se realizaron evaluaciones doble ciego preoperatorias a los 3, 6, 9 y 12 meses posteriores a la cirugía incluyendo las escalas ordinales convencionales internacionales y las evaluaciones dimensionales para amplitud y frecuencia de temblor, velocidad de desplazamiento y tiempo de reacción. Asimismo, se realizaron estudios estereotácticamente orientados en una resonancia magnética de alta resolución con los electrodos en su sitio para determinar su localización anatómica.

Los resultados muestran una supresión aguda del temblor que ocurre cuando los electrodos alcanzan el blanco en todos los casos. La estimulación más efectiva se obtuvo a través de un par de contactos ubicados en las Raprl. La estimulación a largo plazo (1 año) a 130 Hz, con 450 usec y un voltaje entre 1.5 a 3.4 V inducen una mejoría del temblor y en la rigidez, tanto en las variables cuantitativas como en las ordinales, así como una mejoría moderada en cuanto la bradicinesia en las variables dimensionales.

Las conclusiones indican que las Raprl son un blanco efectivo para suprimir tanto el temblor como la rigidez de la Enfermedad de Parkinson por la estimulación eléctrica, lo mismo que sucede en la lesión; sin embargo la neuromodulación de las Raprl tiene la ventaja de no inducir un incremento en la bradicinesia.

Por otro lado, los estudios neurofisiológicos apuntan a pensar que este sistema de fibras son completamente independientes del esquema tradicionalmente expuesto para explicar la enfermedad, reforzando la idea de que son parte del sistema reticular, independiente del núcleo subtalámico de Luys.

INTRODUCCIÓN

Para comprender a la enfermedad de Parkinson (EP) es necesario conocer la anatomía, fisiología y patología de los ganglios basales; para este fin se da una panorámica de los siguientes tópicos: en la anatomía se explican los ganglios basales y sus estructuras (núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico, núcleo rojo, tálamo motor y se hace incapié en las radiaciones prelemnisciales), se hace una descripción de los circuitos involucrados sobretodo al estriado, y se hace una correlación de la fisiología y de como estas fibras y sus neurotransmisores funcionan. A partir de aquí se toman los elementos para explicar la EP, su etiología, sus alteraciones genéticas, bioquímicas y patológicas. Se explica profundamente el cuadro clínico y cada uno de los síntomas, para posteriormente comentar sobre la electrofisiología y la imagenología; por último se hace una disección del tratamiento de la enfermedad, principalmente el quirúrgico, haciendo énfasis en la lesión y en la neuromodulación.

ANATOMÍA

• Definición

Se denomina **ganglios o núcleos basales** al conjunto de diferentes masas de sustancia gris subcortical, las cuales son las estructuras del sistema nervioso más cercanas a la corteza cerebral tanto desde el punto de vista fisiológico como filogenético. Incluyen diversas estructuras no próximas entre sí y relacionadas en su función. De esta manera se incluyen en este grupo al núcleo caudado, al putamen y al globo pálido y se suman a ellos otras estructuras como el núcleo subtalámico de Luys y la sustancia negra. Otro núcleo que se incluye en la parte más antigua es el núcleo amigdalino, aunque éste puede ser excluido de la clasificación de núcleos basales. Además algunos otros centros en la formación reticular del tallo cerebral y el núcleo rojo han sido considerados dentro de los ganglios basales, sin embargo sus conexiones son indirectas y no bien estudiadas; por último debe incluirse a la parte motora del tálamo dentro de los núcleos basales por su íntima relación funcional y anatómica (Barr M.L., 1986).

Una estructura particular de los núcleos basales es el de **cuerpo estriado**. El término fue acuñado por la apariencia de fibras que cruzan a los ganglios basales en una visión macroscópica del encéfalo y que no se observa en mamíferos inferiores. Se aplicó a los núcleos lenticular y caudado que están cruzados por fibras mielínicas y que le dan dicha apariencia. Filogenéticamente comprenden otras estructuras y puede ser dividido de la siguiente manera:

1. **Arqueestriado:** La amígdala es la región más antigua de todas ellas.

2. **Palestriado:** Corresponde al globo pálido, cuya denominación es debida a la presencia de una falta de coloración en comparación al tejido adyacente. Se divide en una parte interna (Gpi) y una externa (Gpe).
3. **Neostriado:** Está constituida principalmente por dos núcleos que son los más recientes en la aparición evolutiva. Estos son los ya mencionados putamen y núcleo caudado; el primero ubicado entre el pálido y la cápsula interna y el segundo formando parte del piso y la pared lateral del ventrículo lateral, y que tiene forma de "C" como una cauda de cometa. Este núcleo ubicado en el interior de la sustancia blanca posee una cabeza, un cuerpo y una cola. La cabeza y el cuerpo están situados en la parte anterior y en todo el trayecto del piso de la prolongación frontal del ventrículo lateral respectivamente; la parte posterior del cuerpo forma la pared anterior de la encrucijada ventricular y la cola se haya situada en el techo de la prolongación temporal del ventrículo lateral y termina en el núcleo amigdalino.

Asimismo, el **núcleo lenticular** es la unión del putamen con el globo pálido y está situado en el interior de la sustancia blanca del cerebro, queda por fuera y debajo del núcleo caudado. En un corte axial aparece en forma triangular con la base externa, pero en un corte parasagital tiene la forma de una lente biconvexa, de ahí su nombre.

La constitución histológica del neostriado es la misma en toda su extensión: formado por pequeñas células de cilindroeje corto y por un pequeño número de grandes células multipolares denominadas células de Hunt.

- **La sustancia negra (SN).**

La sustancia negra es un gran núcleo motor situado entre el tegmento y las bases de los pedúnculos a lo largo del mesencéfalo, se extiende hasta la región subtalámica del diencefalo. El núcleo está constituido por neuronas multipolares de tamaño mediano. Está dividido en dos porciones: **una porción compacta (SNc)** y **una porción reticular (SNr).**

La porción compacta contiene inclusiones citoplasmáticas en forma de gránulos de pigmento melánico, siendo más abundantes en los primates y principalmente en el hombre. Los gránulos son escasos al nacer, pero aumentan rápidamente en la infancia y de manera más lenta en el resto del de la vida.

La región que limita los pilares de los pedúnculos se llama reticular; las células en este sitio no tiene pigmentos, pero contienen grandes cantidades de hierro demostrables por histoquímica.

Las neuronas de la *pars reticulata* están atravesadas por axones de las neuronas de la *pars compacta*. Las aferentes se originan de los cilindros de los núcleos caudados y lenticular que se encuentran en el telencéfalo y en menor número de los núcleos subtalámicos y de los núcleos del *rafé* del mesencéfalo y la formación reticular pontina. Las fibras eferentes que tienen su origen en células de la porción compacta van principalmente al núcleo caudado y putamen y también algunas terminan en el núcleo amigdalino del lóbulo temporal. Las células de la porción reticular se proyectan al neostriado, a los núcleos ventral anterior y ventral lateral del tálamo y al colículo superior.

- **El núcleo rojo (Ru).**

Es un componente motor importante del tectum. El núcleo tiene forma ovoide (es redondo en forma transversal), extendiéndose desde el límite caudal del colículo superior a la región subtalámica del diencefalo. El núcleo tiene una coloración rosácea en los especímenes frescos por tener una mayor vascularización que el tejido circundante. El núcleo rojo tiene una apariencia punteada en los cortes con método de Weigert o Weil, debido a las fibras mielinizadas de los mismos.

El núcleo rojo se divide en dos regiones: La región caudal que es filogenéticamente la parte más antigua, y está formada por células grandes y se conoce como **porción magnocelular**. La porción rostral es más reciente y está especialmente desarrollada en el humano, se forma de células pequeñas, por lo que recibe el nombre de **porción parvicelular**.

En cuanto a las aferencias se puede decir que aquellas del cerebelo y la corteza cerebral han sido las mejor estudiadas. Las fibras que se originan en los núcleos cerebelosos (principalmente del núcleo dentado) forman los pedúnculos cerebelosos superiores y entran en el mesencéfalo. Algunas fibras terminan en el núcleo rojo, y otras lo rodean en su camino hacia el núcleo talámico (el núcleo ventral lateral) y de este punto hacia las áreas motoras del lóbulo frontal. Esas mismas áreas dan origen a numerosas fibras corticorubras y hay aferentes del colículo superior al núcleo rojo.

De las conexiones eferentes del núcleo rojo se encuentran las fibras del tracto rubroespinal que se cruzan en el plano medio en la decusación tegmental ventral (de Forel) y continúan en el tronco encefálico y el funículo lateral de la médula espinal. Algunas fibras terminan en el núcleo motor del facial y el núcleo reticular lateral que proyecta al cerebelo; algunas fibras terminan en el núcleo olivar inferior. Además hay algunas otras fibras que van al núcleo globoso y emboliforme del cerebelo.

- **El subtálamo.**

El subtálamo contiene tractos sensoriales, que son prolongaciones rostrales de los núcleos mesencefálicos (Ru y SN), haces de fibras del núcleo dentado del cerebelo y del globo pálido, y el núcleo subtalámico. Los tractos sensoriales son el lemnisco medio, el tracto espinotalámico y los tractos trigéminotalámicos que están extendidos inmediatamente por debajo del núcleo ventral posterior, lugar donde terminan las fibras.

La sustancia negra o locus niger y el núcleo rojo o locus ruber se extienden desde el mesencéfalo y penetran dentro del subtálamo. Las fibras dentadotalámicas que cruzan el plano medio a través de la decusación de los pedúnculos cerebelosos superiores, rodean y atraviesan los núcleos rojos y se continúan hacia adelante en el área prerrubral o campo de Forel (H, Haube, gorra en alemán). Las fibras dentadotalámicas contribuyen a formar los tractos talámicos y terminan en el núcleo ventral lateral del tálamo.

Las fibras eferentes del globo pálido están contenidas en dos haces diminutos, distintos uno del otro, el **fascículo lenticular** y el **ansa lenticular**. El fascículo lenticular está formado de fibras que atraviesan la cápsula interna para alcanzar el subtálamo, donde forman una banda de sustancia blanca conocida como campo H2 de Forel. La mayoría de las fibras que lo constituyen cambian de dirección en el área prerrubral o H de Forel, y penetran al fascículo talámico o campo de Forel H1, terminando en los núcleos ventral lateral y ventral anterior del tálamo. A un nivel más superior, el ansa lenticular forma una curva brusca alrededor del borde medial de la cápsula interna y termina en los núcleos ventral lateral y ventral anterior del tálamo. Solamente algunas fibras del globo pálido viran caudalmente y terminan en el núcleo pedúnculo pontino, que es uno de los núcleos del grupo lateral de la formación reticular situado entre la unión mesencefalopontina. La formación reticular mesencefálica se continúa dentro del subtálamo, donde aparece la Zona incerta entre los fascículos lenticular y talámico.

El **núcleo subtalámico** o **cuerpo de Luys (Sth ó STN)** es de color rosado, está situado en la zona de unión entre el casquete del mesencéfalo y el hipotálamo, debajo del tálamo. Las caras superior e inferior son convexas, quedando en contacto con la cápsula interna; su extremo posterior queda arriba del locus niger, la cara superior está separada de la cara inferior del tálamo por la Zona incerta y el fascículo lenticular. Tiene dos tipos de neuronas: unas pequeñas de 10 micras y otras mayores que ocupan la parte externa.

El Sth ó STN es uno de los núcleos motores y está mejor desarrollado en los primates. Las conexiones del núcleo subtalámico son recíprocas con el Gpi, estas fibras constituyen el fascículo subtalámico que corta a través de la cápsula interna. El núcleo subtalámico también recibe algunas fibras aferentes del núcleo pedunculopontino y envía algunas fibras eferentes hacia la SN.

- **Las radiaciones prelemniscasles.**

Entre el mesencéfalo y el diencefalo se encuentran hacia la parte posterior del subtálamo, en la porción de la calota mesencefálica, una zona de sustancia blanca que contienen un haz de fibras ubicadas de manera oblicua y ventral y medialmente al Lemnisco medio (Lm), este conjunto de fibras son la parte más posterior e inferior la Zona incerta (Zi) y que por estar justo delante del Lm reciben el nombre de Radiaciones prelemniscasles (Raprl).

En los tres planos quedarían las siguientes relaciones (Schaltenbrand G., Bailey P):

- a) En el plano coronal, las Raprl se ubican por debajo de los núcleos talámicos Voa y Vop ;Vimi y Vime; caudal a las Raprl está la sustancia Q de Sano; externamente está el núcleo reticular talámico, el STN y la Cpci; medialmente se encuentra el Ru, por delante están los campos de Forel, inmediatamente el Campo H1 y luego el H y H2; dorsalmente se encuentra el Lm.
- b) En el plano sagital se encuentran: rostralmente los núcleos talámicos ya comentados, caudalmente parte del STN, la SN y la sustancia Q; hacia adelante se aprecia la Zi y los campos de Forel, hacia atrás el lemnisco medial. Lateralmente está el STN y la cápsula interna, medialmente el Ru y brachium conjuntivum (Bcj).
- c) Por último, en el plano axial, en el cual se observa de arriba-abajo lo siguiente: por fuera de las Raprl el núcleo lenticular y el tálamo dividido ambos por la cápsula interna. Los núcleos talámicos son Voa, Vop y Vim, y por detrás el Vce. Ver figura 1.

FIGURA 1

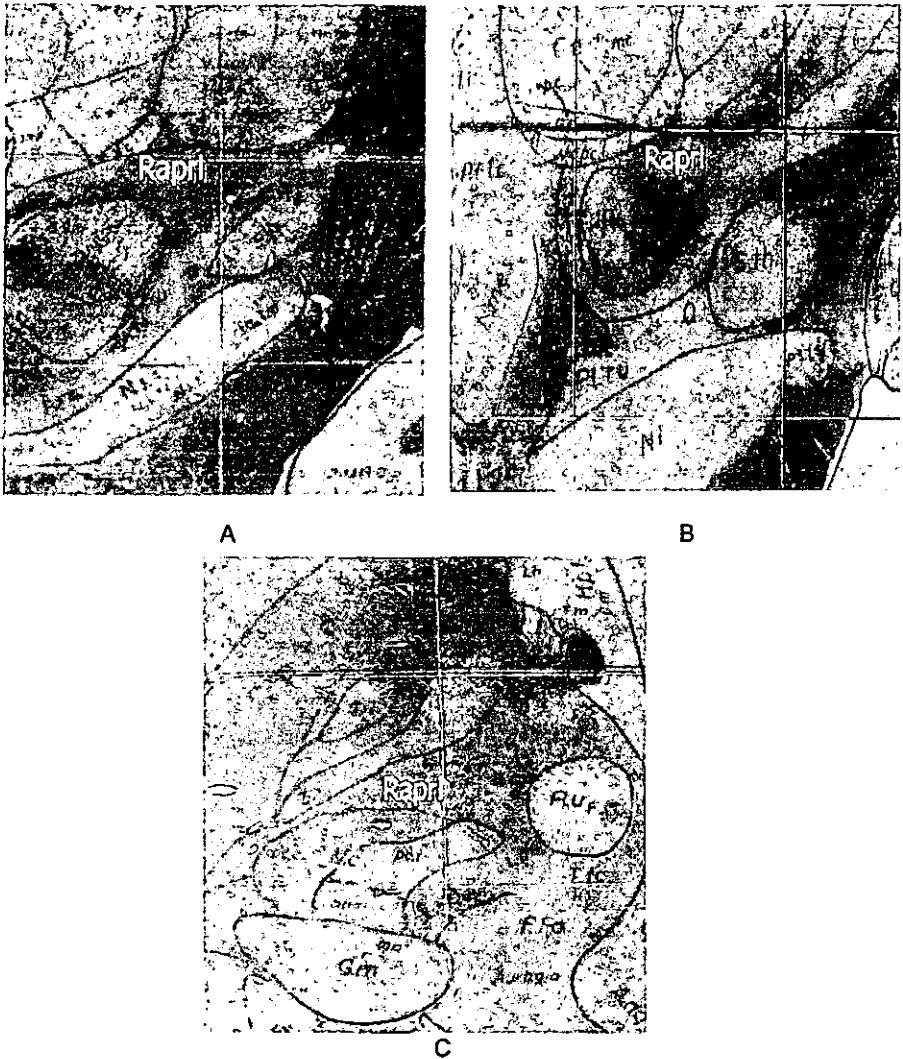


Figura 1: Cortes para localizar a las Rapri en humanos. A) Corte coronal donde resalta externamente la cápsula interna y el STN, medialmente el Ru, cefálicamente los núcleos talámicos (Vim y Vime, Ce), caudalmente la sustancia Q, el Ru y la SN. B) Corte sagital en donde se observa la disposición oblicua de las fibras con dirección hacia los núcleos talámicos (Vim, Voa y Vop). Caudalmente se observa el Ru y la SN. Rostralmente el STN. C) Corte axial que ubica a las Rapri entre el Ru medialmente, al núcleo Ce del tálamo dorsalmente; y anterior y lateral a la Zi y el STN.

Estudios anatómicos en los gatos han demostrado que, aunque no tienen la misma denominación que en el humano, esta área pertenece a la formación reticular por fibras que parten del tegmento mesencefálico y del núcleo ventral oral de la protuberancia y terminan en el tálamo (Nauta, W.J.H y Kuypers, H.G., 1958). En el mono, la misma zona corresponde a núcleos reticulares mesencefálicos (Ward, A.A. y cols 1948).

A pesar de su existencia, falta por dilucidar el origen y destino de las radiaciones prelemniscas, ya que electrofisiológicamente se han caracterizado y son completamente diferentes a las fibras motoras piramidales o sensoriales, tradicionalmente conocidas en el ser humano (Jasper H.H. y Bertrand, G, 1966).

- **El tálamo motor.**

El tálamo es uno de los complejos más importantes del encéfalo. Su anatomía es por demás compleja, y sus funciones son también múltiples. En este momento, la atención se centra en la relación tan estrecha que se establece con los centros que controlan el movimiento y con la repercusión neuroquirúrgica.

El tálamo motor permanece relativamente ventral, lateral y anterior dentro del tálamo como un todo. Se puede dividir en tres áreas de posterior a anterior, que serían: un **área cerebelosa** que recibe aferentes de los núcleos cerebelosos profundos, un **área palidal** que recibe aferentes del área posterolateral (motora) del Gpi, vía el asa lenticular y el fascículo lenticular; y un **área nigral** que recibe las aferentes de la SNr. El área cerebelosa proyecta hacia la corteza motora; mientras que el área palidal y nigral proyecta hacia el área motora suplementaria y premotora. Caudalmente al tálamo motor se encuentra el tálamo sensorial que corresponde al área lemniscal.

Un problema que se ha presentado en el transcurso del tiempo ha sido la denominación de los diferentes núcleos talámicos. Históricamente, hay dos clasificaciones del tálamo motor, que fueron presentadas por Hassler en 1959 y Walker en 1982, utilizadas para el hombre. Olszewski, en 1965, (ver en Macchi) trabajó con el tálamo de primates y le dió también una denominación. Recientemente, Jones y colaboradores, en 1990 reelaboraron la clasificación y la unificaron, ya que aunque la nomenclatura de Hassler es la más usada, la correlación de los estudios que principalmente se hace en monos es difícil de llegar a transpolarla al hombre. Así el área cerebelosa es el núcleo **ventral intermedio (Vim)**. El área cerebelosa es una área entre Vop y Vim según Tasker, y según Jasper y Velasco F. el Vim es propioceptivo. El área palidal es la unión del núcleo **ventral oral anterior (Voa) y ventral oral posterior (Vop)**. El área nigral corresponde al **núcleo lateropolaris magnocelular**. El área de recepción lemniscal corresponde al **núcleo ventrocaudal (Vc)**. El Vc recibe información

sensorial del haz espinotálámico y otros fascículos ascendentes. El lemnisco medio termina parte en el Vcpci y parte en el Vim. La figura 2 ilustra lo que anteriormente se ha descrito:

FIGURA 2

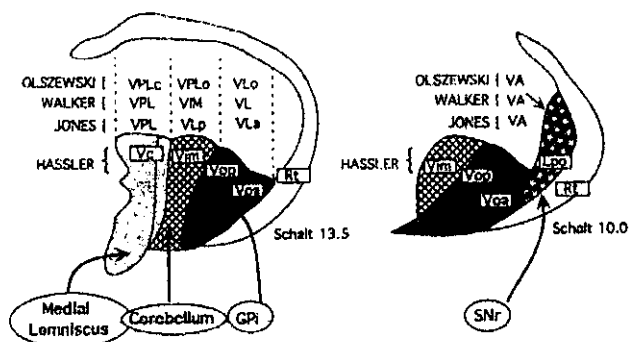


Figura 2: Tálamo motor. Se observan dos esquemas del atlas de Schaltenbrand-Bailey para humanos, donde están a 13.5 para A y 10.00 mm para B, en una vista sagital del tálamo. En A se observan las aferencias lemniscales, cerebelosas y palidales. En B se observan las aferencias nigrales.

CIRCUITOS NEURONALES DE LOS GANGLIOS BASALES: EL ESTRIBADO, PLATAFORMA DE LLEGADA DE LA INFORMACIÓN CORTICAL.

El estriado está compuesto de dos poblaciones de neuronas que se diferencian por la presencia o ausencia de espinas dendríticas. Las **neuronas con dendritas** densamente cubiertas por espinas sinápticas, tienen un tamaño medio, y son el 90% del total de la población, tienen una proyección estriatofugal y usan GABA como neurotransmisor (Chang H.T. y cols, 1981; Kawaguchi Y y cols, 1990; Wilson y cols, 1980).

Las **neuronas sin espinas** son pocas y funcionan como interneuronas que se clasifican en 4, según su componente químico:

1. Neuronas colinérgicas que contienen acetil-colín-transferasa (CAT).
2. Neuronas con parvalbúmina que contienen GABA y sintetizan la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).
3. Neuronas que contienen somatostatina, que inmunotienen para el neuropéptido Y, y para el óxido nítrico.

4. Neuronas que tienen para calretinina (Kamaguchi y cols, 1995).

La corteza cerebral y los núcleos intralaminares del tálamo son los principales sitios de donde emergen las aferentes excitatorias glutamatérgicas al estriado. Las terminales corticales forman sinapsis asimétricas con las neuronas densamente repletas de espinas y en menor grado con las interneuronas (Alexander G.E. y Crutcher M.D.;1990; Alexander G.E. y cols,1986); así las neuronas corticoestriatales de unión entre la corteza y el estriado tienen ciertas características especiales dividiéndose en (Cowan R.L. y cols,1994):

1. Las más comunes incluyendo **neuronas corticales grandes** ubicadas en la capa V cortical. Estas células tienen arborizaciones axonales intracorticales y emiten finas colaterales formando un plexo de 100 a 500 micras en el estriado.
2. Un grupo menos común de **neuronas piramidales, son de tamaño medio** y se encuentran en la superficie de la capa V. Estas neuronas están limitadas en sus arborizaciones, y terminan en el estriado ipsilateral.
3. El **tercer tipo** está localizado en la superficie de la capa V y en la profundidad de la capa III. Estas neuronas crecen en una arborización axonal formando un plexo de contralaterales estriatales. Sin embargo su avance no es mayor a 1 mm, siendo las sinapsis muy pocas y esparcidas.

La aferencia cortical excitatoria hacia el estriado interactúa con diferentes neuronas moduladoras extrínsecas e intrínsecas. Estas aferencias incluyen una vía dopaminérgica proveniente de la SNc, una aferencia serotoninérgica del núcleo dorsal y una aferencia intrínseca derivada de las interneuronas GABAérgicas. Además de manera recíproca, las neuronas corticales han hecho contacto con las terminales estriatales.

Por otro lado, en 1970, adicionalmente de acuerdo a la ausencia o presencia de receptores u opioides, el estriado se divide en **parches o estriosomas, y matriz** (Pert C.G y cols, 1976; Graybiel A.M.,1978).

La matriz recibe aferencias de las áreas corticales motora y somatosensorial, en cambio los estriosomas reciben aferencias de las áreas de asociación cortical y límbicas. Las neuronas localizadas en la capa V cortical se dirigen a los parches; en cambio las neuronas más superficiales inervan la matriz (Gerfen C.R., 1992).

Como ya se mencionó además de la corteza cerebral, los núcleos intralaminares talámicos son una fuente de aferentes glutamatérgicas. (Dubél y cols;1988). Sin embargo, no se ha estudiado con profundidad a esta vía. Recientemente se ha descubierto que el núcleo centromediano y el núcleo parafascicular del tálamo, proveen entradas en el estriado; específicamente en la matriz dorsal (Sadikot y cols, 1992). El centromediano proyecta masivamente a la parte postcomisural sensorimotora del putamen, en cambio el núcleo parafascicular inerva los territorios asociados al estriado-límbico. (Sadikot y cols, 1992).

Las neuronas con espinas son los principales blancos de las aferentes talámicas, pero en contraste a las terminales corticales que forman las sinapsis axo-dendríticas, las entradas de los núcleos centromediano y parafascicular terminan preferentemente en el axón de las neuronas estriatales. En contraste a las entradas corticales y dopaminérgicas que convergen en blancos postsinápticos comunes, el núcleo centromediano y las terminales dopaminérgicas están localizadas de manera más específica y organizada que una simple entrada aparente de las proyecciones talámicas en el estriado (Smith Y. y cols, 1994).

Tomando en cuenta los hallazgos mencionados, las proyecciones talamoestriadas están mejor organizadas de lo que se pensaba, quedando por dilucidarse sus mecanismos en el control cortical.

LAS PROYECCIONES DIRECTAS E INDIRECTAS ESTRIATOFUGALES

Una vez procesada la información cortical, a nivel del estriado, ésta se transmite por dos vías a los núcleos de salida de los ganglios basales, que son el Gpi y SNr:

- A) La **ruta directa** que se origina a partir de una subpoblación de neuronas con espinas y que proyectan directamente a los núcleos de salida (Parent A, 1990; Parent A y cols , 1995).
- B) La **ruta indirecta** que origina de una población indirecta de neuronas espiculadas que proyecta al núcleo Gpe, luego éste transmite la información al núcleo STN, que proyecta a la salida de los ganglios basales (Alexander G.E. y DeLong M.R., 1986). Ver figura 3.

FIGURA 3

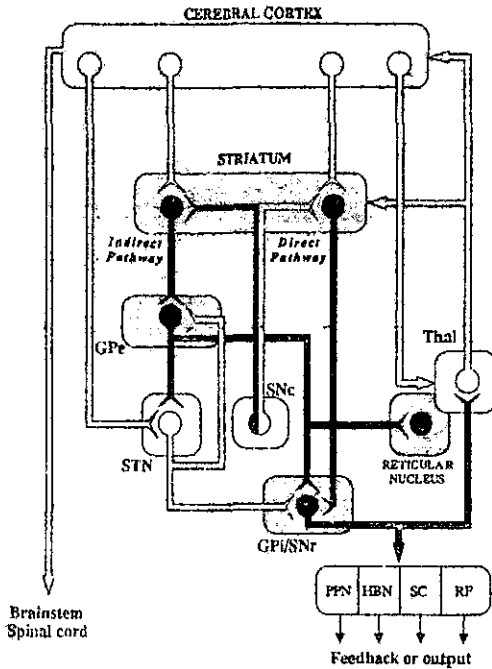


Figura 3: Circuito motor ganglios basales - talamocortical. Este esquema diseñado por Alexander y DeLong ejemplifica claramente como se inicia el circuito en la corteza cerebral y hace un relevo estriatal. A partir de aquí, se conforma una vía directa e indirecta. La vía directa pasa hasta el punto de salida del circuito que es el Gpi/SNr, en cambio la vía indirecta realiza varias escalas en los diferentes núcleos: Gpe, STN y Gpi/SNr. Las neuronas nigroestriatales regulan ambas vías. Por otro lado, el circuito se concentra en el tálamo para terminar en la corteza cerebral. Las flechas negras son las proyecciones inhibitorias reguladas por GABA. Las flechas blancas son las proyecciones excitatorias reguladas por glutamato. La vía directa regulada por receptores D1 y la indirecta por los D2. Las abreviaturas están indicadas al inicio de la tesis.

Aunque el neurotransmisor involucrado en ambas vías es el GABA, también cada vía está caracterizada por receptores, neurotransmisores y neuromoduladores específicos. Así, los principales neuromoduladores involucrados en la vía directa es la **substancia P** y la **dinorfina**, con una expresión preferente sobre el subtipo de receptor de dopamina D1. En la vía indirecta, el neuromodulador involucrado es la **encefalina** y el subtipo de receptor es D2 (Gerfen G.R., 1992).

Existe un efecto diferencial entre la vía directa e indirecta del estriado hacia los núcleos Gpi y SNr; la vía directa inhibe la actividad GABAérgica de éstos núcleos, mientras que la vía indirecta incrementa dicha actividad GABAérgica (figura 3). Finalmente los núcleos Gpi y SNr actúan sobre el tálamo en los núcleos Voa, CM y anterior talámico que produce glutamato (DeLong M.R., 1990).

El fenómeno de desinhibición es fundamental a la fisiología de los ganglios basales y subraya las funciones asociadas a los mismos, ya que existe la conectividad sináptica entre las neuronas estriatofugales directas e indirectas. Las neuronas espinosas tienen arborizaciones dentro o cerca al campo dendrítico de las neuronas; así lo demuestra los estudios en la microscopía electrónica demostrando varicosidades de las células corticales al neostriado, y ha sido además apoyado por estudios con inmunoteñido, para substancia P ó encefalina. La evidencia de estos estudios sugieren que las neuronas con espinas de la vía directa se entrelazan con la vía indirecta. Estas conexiones intraestriatales han sido consideradas como el principal sustrato de la inhibición GABAérgica de las neuronas estriatofugales (Sibidé M y Smith Y., 1996).

Como anteriormente se mencionó, existen vías que parten desde el núcleo talámico centromediano. Además hay estudios que muestran la aferencia del estriado al Gpe, en los que se encontró inmunoreactividad a c-fos que concuerdan a neuronas que poseen encefalina y que pertenecen a la vía indirecta (Parthasarathy H.B. y Graybiel A, 1997).

MÚLTIPLES VÍAS INDIRECTAS

A partir del modelo de vías directa e indirecta han surgido modificaciones. Así la vía indirecta tiene varios caminos que parten del núcleo Gpe de proyecciones GABAérgicas y que termina en las estructuras de salida de los ganglios basales así como en el núcleo reticular del tálamo.

A. Proyecciones estriato-Gpe-STN-Gpi y SNr.

El primer relevo para la vía indirecta es la proyección estriado-Gpe, que parte de una subpoblación de neuronas con espinas que expresan el receptor D2 y encefalina; se caracteriza por tener una arborización profusa, un alto nivel de grado de especificidad y un alto grado de densidad de inervación del estriado al Gpe. (Chang H.T. y cols, 1981).

Posteriormente, la información de aquí se dirige al STN, constituyendo la vía indirecta "clásica" (Alexander G.E., Crutcher M.D., 1990; DeLong M.R., 1990).

Las principales proyecciones del STN son dos: el Gpi / Ep (núcleo entopeduncular) y la SNr. Por otro lado, se sabe que hay una vía de retroalimentación directa del STN al Gpe (Bevan M.D. y cols, 1995; Morizumi T y cols, 1987) y existen también otras proyecciones menores del STN, tales como al estriado (Beckstead R.M., 1983; Smith Y. y cols, 1986), a la SNc (Kita H y Kita S.T., 1987; Smith I.D. y Grace A.A., 1992); al núcleo pedunculopontino (Hammond C. y cols, 1983, Kita H y Kita S.T., 1987) y a la médula espinal (Takada M. y cols, 1987).

Las células subtalamopalidales están localizadas en los 2/3 dorsolaterales del STN, y siendo el 1/3 restante ventral de neuronas subtálamonigrales (Matsumura m. y cols, 1992). Se han demostrado que las proyecciones del STN son al núcleo caudado, putamen, o al SNr. También existe la posibilidad de que sólo las neuronas del STN inerven los 2 segmentos del complejo palidal (Parent A., Smith Y., 1987).

B. Proyecciones palidonigrales y GPI/ núcleo entopeduncular.

Adicional al alcance de los núcleos de salida de los ganglios basales por la vía del circuito pálido- subtálamo- pálido, la información en la vía indirecta puede alcanzar los núcleos de salida a través de una vía directa por la proyección desde el Gpe a éstos (Bolam J.P. y cols, 1992; Hazrati L.N., 1990; Kita H, Kitai S.T., 1994). En monos, sólo las neuronas en el Gpe inervan un grupo confinado y pequeño de neuronas en el Gp/ Ep, siendo el patrón altamente específico (Shink E. y cols, 1996; Smith Y. y cols, 1994).

La existencia de las proyecciones palidonigrales ha sido demostrada en diferentes especies y por diferentes formas de trazado (Bevan M.D. y cols, 1996; Parent A y cols, 1995). Las terminales palidonigrales demuestran a la microscopía electrónica formaciones típicas de GABA; así las neuronas que emanan del pálido se proyectan al tálamo, tectum, núcleo peduncular pontino y la formación reticular (Smith Y. y cols, 1990 y 1991).

C. Proyecciones palidoreticulares.

Se ha demostrado una proyección palidoreticular con la existencia de proyecciones GABAérgicas desde el Gpe al núcleo reticular del tálamo en gatos (Bickford M. y cols, 1994), ratas (Asanuma C, 1989) y monos (Asanuma C, 1994). Estos hallazgos indican que la información desde los ganglios basales puede alcanzar al tálamo no solo por la vía Gpi / Ep y SNr, sino por proyecciones palidoreticulares directas. Se ha demostrado además que las neuronas estriado-Gpe inhiben a las células palidoreticular de manera tónica.

D. Proyección corticosubtalámica.

Las proyecciones de las neuronas STN inervan territorios de interconexión para Gpe y Gpi., constituyendo una vía en sí indirecta adicional. Es de una importancia crítica en la comprensión de cómo las interconexiones de los núcleos basales influyen sobre las neuronas de las vías indirectas que influyen sobre las neuronas de salida de los ganglios basales. Los hallazgos en el mono con trazadores demuestran una relación específica y somatotópica entre las neuronas que conectan la corteza sensorimotora, cognitiva y límbica que tienen territorios funcionales en el Gpe, Gpi y STN.

Un interés adicional es que las neuronas del STN poseen axones colaterales que inervan los dos segmentos del complejo palidal; así las interconexiones entre el Gpe, el STN y las salidas en el Gpi, son más específicas de lo que se esperaba (Shink E. y cols, 1998).

Aunque la principal vía de entrada al sistema de los núcleos basales es a través del estriado, el STN también recibe proyecciones glutamatérgicas excitatorias desde la corteza M1 ipsilateral, con una contribución menor cortical prefrontal y premotora. (Afshapour S., 1985).

La ubicación somatotópica se demuestra por la proyección (en el mono y en la rata) desde M1 y se ubica en la región dorsolateral del STN; las áreas premotoras; motoras suplementarias y cortical frontal adyacente inervan el 1/3 medial del núcleo, y el circuito prefrontal límbico al resto (Hartman-von Monakov K y cols, 1978; Nambu A. y cols;1996).

Al igual que la vía corticoestriatal, las proyecciones corticosubtalámicas son somatotópicas desde M1; así el área que corresponde a la cara permanece lateralmente, el área del brazo permanece central, y el área de la pierna medialmente. La corteza cerebral impone una función de segregación no solo en el estriado, sino en el STN (Whichmann T, y cols , 1994).

La parte dorsolateral del STN está relacionada a funciones sensorimotoras, mientras que las regiones ventromedial y medial permanecen principalmente como un proceso de asociación y de la información límbica respectivamente. Por otro lado, los núcleos intralaminares del tálamo, el rafé dorsal, el tegmento mesencéfalo pontino, y las células dopaminérgicas del SNc son fuentes adicionales de entrada al STN (Parent A. y cols, 1995).

El GPi, y la SNr, que son las dos estructuras de salida de los ganglios basales integran la información procesada y la proyectan a los núcleos ventral/ventrolateral e intralaminar del tálamo; así también como a los núcleos habenuclar y pedunculopontino. Con respecto a la SNr proyecta también a los mismos núcleos, pero inerva además al colículo superior y la formación reticular bulbar. Las fibras nigrocoliculares terminan principalmente en las neuronas tectoespinales y juegan un papel fundamental en el control de las sacadas de los ojos (Wurtz R.H, 1986). Por otro lado, las proyecciones nigroreticulares terminan en la formación reticular parvicelular, que contiene neuronas conectadas con los núcleos orofaciales (Chandler S.H, 1990; Von Krosigk, 1992).

MODELOS FUNCIONALES DE LOS GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales están involucrados en cinco circuitos que conectan entre ellos mismos, con el tálamo y con la corteza. Así cada circuito está relacionado con una función cortical ya sea motora, prefrontal, orbitofrontal, oculomotora y límbica. De esta manera los circuitos se cierran al entrar a los núcleos basales y regresar nuevamente a la corteza. En cada uno, el estriado sirve como el sitio de entrada a los ganglios basales y los sitios de salida son la SNr y el GPi (Salinas E y cols, 2000).

Dentro de los circuitos mencionados, el circuito motor recibe especial atención por su relevancia con los trastornos de movimiento. Está formado por las áreas sensorimotoras pre y postcentral; el nivel subcortical está constituido por áreas sensorimotoras en los núcleos basales y en el tálamo ventral anterior y ventro lateral. Las proyecciones corticales terminan en el putamen, y como se ha mencionado con anterioridad, la vía directa se dirige monosinápticamente hacia el GPi / SNc y la vía indirecta polisináptica por el GPe y de aquí a la puerta de salida, o por el STN.

Los aferentes del Gpi alcanzan el núcleo tálamico ventral lateral pars oralis (en el mono) y que equivale al núcleo ventral oralis anterior (en el hombre). Las mismas vías eferentes de los ganglios basales tienen colaterales hacia los núcleos del tálamo y del tallo cerebral (PPN) con información principalmente gabaérgica que es inhibitoria, y en menor grado glutamatérgica, que es excitatoria.

La **dopamina** es el neurotransmisor que funciona como modulador de los núcleos basales, es decir, balancea las vías directa e indirecta (Alexander y cols, 1986). La entrada de dopamina al estriado es desde la SNc. La dopamina facilita la transmisión sobre la vía directa, por el receptor D1 y por el contrario produce una inhibición en la vía indirecta utilizando el receptor D2. El efecto general de la acción de la SNc sobre el estriado es reducir la actividad de los ganglios basales; permitiendo así un incremento de la actividad de las proyecciones tálamo-corticales. La acción de la dopamina en las neuronas estriatales depende de cual de los cinco tipos de receptores a dopamina acoplados a proteínas G estén involucrados. Los receptores D1 y D5 estimulan la adenilato-ciclasa y pueden potenciar el efecto de las neuronas de la corteza en la entrada a las neuronas estriatales. Los receptores D2, D3 y D4 inhiben la adenilato-ciclasa (Gerfen C.R. y cols; 1988 y 1990; Albin R.L., 1989).

Se ha visto en primates, que el pálido tiene salida directa al campo motor precentral, a la corteza motora primaria, al área motora suplementaria y al área premotora arcuata; sirviendo como diferentes circuitos para funciones completamente específicas como serían las que salen del área motora y que tienen que ver en el control de la amplitud o velocidad de movimiento (Selemon L.D. y cols. 1985; Flaherty, A.W., Graybiel A.M. 1991; Graybiel A.M. y cols, 1994)

Otras proyecciones al PPN, están involucradas en mecanismos de regulación motora espinal, el reforzamiento conductual, la atención, y el sueño. En términos generales la actividad fásica de la porción motora de la vía directa aunado a los movimientos voluntarios resulta en la reducción de la inhibición tónica de la salida de los ganglios basales, permitiendo la desinhibición de las neuronas tálamo-corticales y la facilitación del movimiento. En contraste, la activación fásica de la vía indirecta permite la salida tónica de los ganglios basales y la inhibición del movimiento. Esto permite proponer a los ganglios basales como un centro regulador del movimiento, proponiéndose dos modelos para la salida del sistema: el primero llamado escalamiento y el segundo el modelo de foco.

En cuanto al modelo de escalamiento y la terminación de los movimientos, la salida estriatal puede inhibir primeramente la vía directa, facilitando el movimiento seguido por la desinhibición de las neuronas Gpi/SNr por la vía indirecta, permitiendo una inhibición del movimiento subsecuente.

En el modelo de *foco*, en contraste, la inhibición de las neuronas Gpi/SNr por la vía directa permiten movimientos a realizar, mientras movimientos no realizados pueden ser suprimidos por un incremento concomitante de la vía excitatoria de entrada en las neuronas Gpi/SNr. Estas hipótesis son difíciles de mantener (DeLong M., 1990).

SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL

Si bien existen bases anatómicas, filogenéticas y bioquímicas que sustentan el concepto de sistema extrapiramidal su concepción es fundamentalmente clínica. El término de sistema extrapiramidal fue empleado por primera vez en la clínica (Wilson L. 1912); y se describió una forma familiar de degeneración lenticular que cursan fundamentalmente con disturbios del movimiento y cirrosis hepática. Se utilizó este concepto para referirse a aquellas partes del sistema nervioso que están en relación con funciones motoras y sus disturbios que no forman parte del sistema piramidal ni cerebeloso. A partir de este momento, se ha empleado para describir uno de los sistemas suprasegmentarios que influyen en la función motora del hombre. Estos tres sistemas son: el piramidal, el cerebeloso y el extrapiramidal. Las lesiones que afectan cualquiera de los tres sistemas originan alteraciones de la actividad motora. Al sistema piramidal le compete la realización del movimiento voluntario y su lesión origina parálisis. El sistema cerebeloso rige la coordinación de los movimientos, y su lesión provoca incoordinación. **El sistema extrapiramidal tiene como función el mantenimiento de la postura del cuerpo y las extremidades, la producción de movimientos espontáneos y automáticos que acompañan al acto motor voluntario (actitud)** (Codina-Puiggros A., 1994). Las lesiones de este sistema originan movimientos involuntarios: hipercinesias (temblor), o hipocinesias (pérdida o disminución de los movimientos automáticos o voluntarios), y alteraciones de la postura con disminución o pérdida de reacciones posturales. Las lesiones de cada uno de los tres sistemas, además de las alteraciones del movimiento, originan trastornos del tono: hipertonia elástica o piramidal, hipotonía en el síndrome cerebeloso. El síndrome extrapiramidal puede cursar con hipotonía, pero más a menudo con hipertonia plástica o extrapiramidal.

Los núcleos grises de la base constituyen las principales estructuras del sistema extrapiramidal y se ha demostrado que existe una correlación importante entre las lesiones provocadas en los ganglios basales y las enfermedades extrapiramidales, por lo que estos procesos se denominaron ENFERMEDADES DE LOS GANGLIOS BASALES. La Academia Americana de Neurología y la Sociedad Internacional establecen que el nombre de extrapiramidal que se aplica a estas afecciones es incorrecto y que debe emplearse el de TRASTORNOS DE MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS.

Aunque todas las enfermedades del sistema extrapiramidal pueden cursar con discinesias, clínicamente cabe mencionar la siguiente clasificación: A) Síndromes rígido-acinéticos, y B) Síndromes discinéticos.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

- **Concepto.**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es por excelencia el ejemplo de un síndrome de movimientos anormales de tipo rígido-hipo/acinético. 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.**

Afecta a ambos sexos especialmente a partir de los 50 años. Cursa fundamentalmente con hipocinesia, rigidez, temblor de reposo y con alteración de los reflejos posturales. El curso es espontáneo y lentamente progresivo y conduce a la invalidez. A diferencia de los síndromes parkinsonianos o parkinsonismos sintomáticos, en que se conoce la causa, la EP no se debe a una enfermedad determinada o una etiología precisa, es por lo tanto idiopática.

- **Frecuencia.**

Constituye una de las enfermedades más frecuentes en el ámbito neurológico. Su prevalencia es variable, pero es de 550 por 100,000 habitantes 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 (Schoenberg y cols, 1985).

- **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 (Burton y Calne, 1990).

- **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.

- **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. No son relevantes el status socioeconómico o el habitat rural o urbano.

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. Este posible efecto protector está relacionado con la nicotina que parece estimular las vías dopaminérgicas, inclusive causando un efecto benéfico sobre los síntomas (McKeigue y Marmot, 1990).

Las lesiones tisulares oxidativas se deben a radicales libres, dichos radicales son átomos que contienen en sus orbitales externos la presencia de electrones libres no apareados. Este tipo de sustancias son inestables y tienden a reaccionar con moléculas vecinas causando oxidación. Así algunas de estas moléculas que están involucradas en este hecho son: el oxígeno en su forma desequilibrada, como sería un ion peróxido; los metales de transición como son el hierro, el cobre y el manganeso, así como otros tipos de peroxidación.

En el cerebro, en general, y sobretodo el locus niger está predispuesto a sufrir reacciones oxidativas, sobretodo 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. (Liu H y cols, 1999).

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 MAO-beta pueden evitar la neurotoxicidad. (Harik S.I. y cols, 1988). La dopamina se metaboliza a través de un proceso de desaminación oxidativa mediada a través de la MAO-beta, por autoxidación 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 el locus niger de 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 biopterina (Ondarza y cols, 1992).

Finalmente, en los pacientes con EP, se ha observado una disminución del complejo NADH-ubiquinona (coenzima Q-reductasa) dentro del locus niger, plaquetas y músculo. Esta enzima es un integrante de la cadena respiratoria mitocondrial en la síntesis de ATP y es un mecanismo de captura de los electrones libres y sustancias oxidantes (Codina-Puiggros, 1994).

• Anatomía Patológica.

La mayoría de los trastornos de la movilidad relacionados con los ganglios basales están relacionados a cambios *neurodegenerativos*, debido a la alteración morfológica que sufren por la pérdida neuronal que presentan y que pueden acompañarse también de astrocitosis en diversas partes del sistema nervioso central. Estos trastornos pueden o no estar acompañados de alteraciones del citoesqueleto (inclusiones neuronales o gliales), representando signos patológicos importantes.

Desde el punto de vista neuropatológico las características de los trastornos de movimiento de rigidez-acinesia abarcan: 1) Neurofilamentos asociados que comprenden los cuerpos de Lewy, 2) Neurofibrillas (tipo tau) 3) Inclusiones oligodendrogiales (Jellinger K.A., 1998).

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 se presenta en su superficie una palidez de la sustancia negra y del locus coeruleus.

La histopatología está caracterizada por la presencia de cuerpos de Lewy en asociación con una pérdida neuronal en los núcleos del mesencéfalo y de otros núcleos subcorticales, como el Gp y el caudado. Existe una pérdida grave de las neuronas melanizadas, que comprende del 45% al 66% del total (Ma S.Y. y cols, 1995; Pakkenberg B. y cols, 1991), y de las neuronas inmunorreactivas para tirosina-hidroxilasa (TH) en el grupo A9 de la pars compacta de la SN, especialmente en el área ventrolateral (área alfa de 97%) seguido del área gamma medioventral y dorsal (Fearnley J.M., 1991). Las áreas más afectadas de la SNc son el área ventral y el área caudal, compuestas de células ricas en melanina y con un inmunotefido muy tenue para la proteína de unión del calcio, **cabildina (CAB)** (Hirsch E.C. y cols, 1992). La degeneración de las neuronas tiene relación con la duración y gravedad de la sintomatología. Se ha estimado que los síntomas inician cuando el 50% de las neuronas se han perdido en la SN. En la EP, las neuronas GABAérgicas de la SNr están preservadas, pero en sus terminales hay una disminución de parvoalbúmina, que se demuestra en la inmunohistoquímica. Hay menos afectación del grupo A10 (tegmento ventral, núcleo parabraquial, y núcleo parabraquial pigmentado) que proyecta a las áreas corticales y límbicas; estos núcleos sufren del 40% al 50% de la pérdida neuronal (McRitchie D.A., 1997), aunque la región retrorubral A8 contiene solo unas pocas neuronas inmunopositivas a TH y casi no existe pérdida de las neuronas inmunotefidas para la CAB.

Estos cambios anatomopatológicos son similares a los que se observan en las lesiones producidas por MPTP y difieren considerablemente de los cambios por pérdida neuronal causados por la edad (Fearnley J.M., 1991; Halliday y cols, 1996). Este patrón particular de pérdida está relacionado con la vulnerabilidad que presentan las neuronas con gran expresión de RNAm del transportador de dopamina. En la EP, el daño celular se acompaña por una distribución de la melanina, con una recaptura de ésta por los macrófagos, con una reacción glial y con una proliferación de la microglia, todo ello indica una degeneración activa neuronal (McRitchie D.A., 1997).

Asimismo, la EP existen diferencias en la distribución de los cuerpos de Lewy los cuales son una inclusión característica de las neuronas dopaminérgicas en esta enfermedad (Jellinger K.A., 1998), a saber:

- 1) En general, en todas las neuronas cerebrales hay inclusiones esféricas, intraneuronales, citoplásmicas de 8 a 30 μm de diámetro con un corazón eosinofílico, hialino y un halo delgado teñido pálido. Esta inclusión está compuesta por 7 a 10 filamentos radiales, con un material denso en sus estructuras vesiculares y su centro está densamente empaquetado.

2) En las neuronas corticales, los cuerpos de Lewy son eosinofílicos, angulares o redondeados, sin un halo presente. Ultraestructuralmente presentan filamentos intermedios con material granular, y que están fosforilados con ubiquitina. La agregación de filamentos intermedios está dada por alfa-B-cristalina, aunque también contiene microtúbulos con proteínas asociadas como beta-amiloide y tubulina. Todas estas proteínas están en contacto con la ubiquitina, que es una proteína de fase aguda, por lo que hace pensar en el papel tan importante que tienen en el daño celular provocado por la cascada de acontecimientos oxidativos en la EP.

La presencia de cuerpos de Lewy clásicos se encuentran en neuronas sobrevivientes de la SN, del Locus coeruleus (Lc), el núcleo dorsal del vago, tálamo, hipotálamo, sustancia innominada, sistema mesocorticolímbico, núcleos del rafe, 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.

Basados en los antecedentes, existe una secuencia de degeneración neuronal que correlaciona con las diversas etapas clínicas en la EP.

- **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 subsiguientes conforman el 20% de los casos (Hoehn M.M., 1990).

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 (Codina-Puiggros, 1994):

- Temblores.

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. 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 ésto 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 transquirúrgicamente en humanos, a aquellos quienes se les realiza una talamotomía por tener el temblor como síntoma principal (Tasker, 1995).

Recientemente se ha descrito que las descargas anormales de los ganglios basales pueden involucrar a la producción de temblor. Apoyando esta idea se han registrado ráfagas de disparo en el tálamo y en monos lesionados con MTPT y en pacientes con EP, a quienes se les han realizado registros celulares durante el curso de una talamotomía. En este sentido, la supresión del temblor por procedimientos ablativos en las aferentes talámicas, (Tasker y cols, 1995; Lozano A. y cols, 1998) así como las lesiones del STN en monos con MTPT, han producido una disminución del temblor de manera significativa (DeLong, 1990). En conclusión, existen diferentes sitios de disparo relacionados con el temblor. Así la salida tónica de los ganglios basales puede promover la actividad oscilatoria talámica a través de la hiperpolarización de las células blanco talámicas. Esta tendencia tremorogénica de los osciladores rítmicos de las neuronas talamocorticales puede alcanzarse por ráfagas periódicas del tálamo reticular durante los momentos de inmovilidad (Ohye C y cols, 1989).

- **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 amímic*** o ***de jugador de Poker***. Contribuye también en la génesis del dolor cervical y del hombro (Brazis y cols, 1990).

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 (Codina-Puigros,1994).

La rigidez parece ser el resultado último de los cambios en la médula espinal que está involucrado por las anomalías de la actividad neuronal en los ganglios basales del cerebro y de la corteza. Uno de estos efectos aparece incrementado por la excitabilidad de las alfa-motoneuronas. Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto del procesamiento anormal de la información transmitida a la médula espinal por las aferentes *la*, se encuentra presente una anomalía en las mismas. En apoyo a este concepto, las raíces dorsales seccionadas en pacientes con EP abolen la rigidez (Delwaide y cols, 1991).

- **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, más que la lentitud de movimientos (Benecke R. y cols, 1987). 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 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. Un aumento de la acción inhibitoria GABAérgica del Gpi y SNr inhibiría la actividad tálamo-cortical y a su vez favorecería la bradicinesia.

El incremento de la inhibición tónica de las neuronas talamocorticales por la actividad incrementada de los ganglios basales puede inclusive "prender" las áreas precentrales, con un papel menor en la iniciación del movimiento y pueden interferir con la lista de funciones que han sido demostradas para ser altamente dependientes de la integridad de las vías de los ganglios basales. Una hipótesis propone que los ganglios basales actúan como un sistema de resonancia de las eferencias de los comandos corticales motores con una retroalimentación propioceptiva de la periferia y que puede generar un error de codificación a las áreas corticales motoras para ayudar con los movimientos finos.

En la EP, la actividad fásica incrementada en los ganglios basales puede tener una codificación errónea en la velocidad del movimiento o de exceso del mismo, permitiendo un arresto o una lentificación de los movimientos (Berradelli y cols, 1986).

También se sabe que el desarrollo de acinesia y bradicinesia depende de anomalías en los diferentes subcircuitos motores. La bradicinesia por ejemplo, puede resultar de anomalías en el subcircuito que nace de la corteza motora, donde la actividad está claramente relacionada con la ejecución del movimiento. En contraste, la acinesia puede estar relacionada con la carga anormal en el subcircuito de aquella actividad que es "preparatoria" que es el subcircuito que emana del área motora suplementaria (SMA) y de las áreas motoras corticales mesiales, llegándose a inhibir ambas. Esto ha sido corroborado por estudios electrofisiológicos como por imagenología a través de PET (Benabid y cols, 1996).

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.

Es importante resaltar que la taquifemia es un signo de la rigidez, mientras que la afonía es signo que denota acinesia. La fascies es diferente a la hipomimia, al mostrar una cara de idocia con la boca entreabierta y prácticamente con indiferencia al medio.

- **Micrografía.**

La dificultad para llegar a realizar un movimiento voluntario fino 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, sobretodo 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 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 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 disminuido, debido a la pérdida de los movimientos espontáneos, los enfermos guardan una inmovilidad completa cuando están sentados o en decúbito, tomando una actitud estatuaría. En sedentación rara vez mueven las piernas, mueven los brazos, o realizan una amplia gama de movimientos espontáneos normales.

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. Es característica la *marcha festinante o en anteropulsión*, es decir, la marcha 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 Tandem, 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:

1. **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. 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 estrefimientto. Algunos enfermos no tratados tienen hipotensión ortostática ligera.

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

2. **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% (Hoeh M. Yahr, 1967).

3. 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.
4. Distonía. 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).
5. 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 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.
6. Trastornos de la deglución. Se observa en algunos pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, suelen ser de intensidad moderada.
7. 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 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 (Pakkenberg B. y cols, 1991).

- **Imagenología en la Enfermedad de Parkinson.**

Es importante mencionar que el diagnóstico de la EP es clínico, siendo los estudios de gabinete útiles para realizar diagnósticos diferenciales sobretudo por causas multiinfarto, o también para realizar seguimientos de los diferentes tratamientos quirúrgicos.

Las imágenes estructurales de la EP pueden ser de valor en el paciente con un grado inusual de asimetría de las manifestaciones clínicas. Las técnicas normales de rayos X, tomografía computada y resonancia magnética (RM) no muestran anomalías significativas y no juegan ningún papel en el diagnóstico.

Una secuencia de RM de alto campo (1.5 Teslas) produce en detalle una imagen del mesencéfalo y la SN se visualiza por un contenido de hierro en una secuencia de T2. Algunos investigadores han reportado anomalías en la EP en la forma de una alta señal alargada o desgarrada de la SN y del Ru. La demostración de estos cambios puede en el último de los casos ser diagnóstica o pronóstica, pero en los sistemas presentes no son suficientemente sensibles para la aplicación de la rutina clínica.

Aunque los cambios en la SN presentes en la EP se detectan en estudios de población, los factores técnicos como lo delgado de los cortes, el promedio de imagen y la posición pueden ser difíciles para definir estas anomalías en los pacientes de manera individual.

En vista de los cambios neuroquímicos, uno podría anticipar cambios significativos en la función de los ganglios basales con métodos funcionales imagenológicos. Las anomalías del metabolismo cerebral y del flujo sanguíneo han sido demostradas con la tomografía de emisión de positrones (PET) en los ganglios basales de los pacientes con predominio unilateral (Brooks D., 1998). Estos estudios sugieren una función palidal anormal en el lado contralateral al afectado. La presencia de las anomalías en pacientes con lesiones bilaterales es menos claro. En general, los estudios con el PET no son útiles en la práctica cotidiana clínica sino como una herramienta de investigación con cambios corticales y/o estriales en cuanto al flujo sanguíneo .

La patología de la EP afecta como se ha mencionado primariamente a la vía nigroestriatal. Es importante entonces utilizar un marcador que sea análogo a la dopamina como trazador, utilizándose la 6-fluorodopa, que requiere una descarboxilación de atrapamiento intravesicular en las terminales nerviosas nigroestriales. La falta de trazador es más marcada en el estriado posterior. La metodología de la fluorodopa-PET aparece sensible para identificar cambios tempranos en la EP. (Piccini P. y cols, 1997). La distribución de la fluorodopa puede hacer distinción con otras enfermedades degenerativas como la parálisis supranuclear progresiva.

Otra forma que ha servido es la visualización de los trasplantes de células dopaminérgicas al estriado, así aunque el implante de tejido medular adrenal no se modifica con la fluorodopa, si lo hace con la implantación de tejido mesencefálico fetal aumentando la recaptura (Freed C.R, y cols, 1992; Freeman T.B, 1995). Aunque también se ha registrado en pacientes con estimulación talámica (Jenkins I.H y cols, 1992) y del STN (Ceballos-Baumann A.O. y cols, 1997; Limousin P y cols, 1996).

En pacientes que no han recibido tratamiento en la EP, no hay incremento en la unión específica de la racloprida, un antagonista dopaminérgico D2, indicando un "upregulation" de los receptores de D2. La demostración de un incremento del antagonista D2 con el PET o SPECT no tratado en la EP provee una evidencia de un diagnóstico idiopático de la enfermedad (Greenberg y cols, 1998).

Otro punto importante a resaltarse es que aunque la enfermedad cursa con alteraciones motoras, hay también una anomalía cognitiva que se evidencia con un marcado hipometabolismo que afecta la corteza parietotemporal, así como una disminución del flujo en estos sitios como en la Enfermedad de Alzheimer.

- **Electroencefalograma (EEG).**

El EEG suele ser normal en la EP, o presentar exceso de ritmo lento, como sería ondas theta y de distribución difusa. En un pequeño porcentaje de pacientes se observan ocasionales ondas delta. Estas ondas lentas pueden aparecer en brotes. Además la incidencia de trazados anormales es mayor en pacientes con marcada rigidez (Onuaguluchi I, 1973). La incidencia por otro lado, con grafoelementos de bajo voltaje, sin ritmo alfa definido, es relativamente elevada en pacientes con EP.

Por otro lado, se ha descrito una lentificación del EEG en pacientes con EP avanzada y signos de acinesia, no así en los pacientes rígidos. Estos pacientes tenían también alteraciones de los potenciales provocados P200 y 300. Esta es una de las razones por las que se propone que la acinesia pueda ser secundaria a la degeneración mesencefálica que interfiere con el proceso de atención selectiva (Velasco M y Velasco F., 1983).

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 ha servido como se pensaba en un inicio, e inclusive ha traído efectos indeseables después de la ingesta a largo plazo como sería las discinesias posmedicamentosas (Codina-Puigros , 1994).

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:

1. Procedimientos ablativos.
 - 1.1. Ablación de la corteza motora primaria.
 - 1.2. Pedunculotomía mesencefálica.
 - 1.3. Talamotomía del Vim, Voa y Vop.
 - 1.4. Palidotomía del Gpi.
 - 1.5. Ablación del STN.
 - 1.6. Leucotomía de las Rapri.
 - 1.7. Lesiones perirrubrales.
 - 1.8. Campotomía.
2. Utilización de implantes.
 - 2.1. Utilización de implantes autólogos de médula suprarrenal.
 - 2.2. Utilización de aloinjertos de SNc fetal.
 - 2.3. Utilización de xenoinjertos de SNc fetal.
3. Neuroestimulación.
 - 3.1. Estimulación del Vim.
 - 3.2. Estimulación del Gpi.
 - 3.3. Estimulación del STN.
4. Terapias de recuperación.
 - 4.1. Aplicación de factores tróficos cerebrales: (NGF, BDGF).

En esta introducción se remitirá a enfocar el aspecto de los procedimientos ablativos (de éstos los más importantes) y de estimulación eléctrica en esta introducción, y se dejará aparte las otras dos modalidades.

- **Procedimientos ablativos 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 Welis entre otros.

A partir de este momento, se empezaron a realizar lesiones de diferentes maneras: se reprodujo nuevamente la forma en que Horsley y Clark lo hacían, Narabayashi utilizó procaina 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 ansa 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, Laitinen 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 antiparkinsoniana 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 (Gaybriel A.M., 1994). 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.

La experiencia de la Universidad de Toronto

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 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 acuerdo con Lozano, los pacientes con una enfermedad de Parkinson avanzada, (Hoehn y Yahr de 5) no son candidatos para realizar la palidotomía. Así mismo. Con respecto a la utilización de palidotomía bilateral se ha visto que causa alteraciones en el lenguaje y en las funciones cognitivas.

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 electrocauterio a 60 grados hasta llegar a 80 grados.

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.

La experiencia de la Universidad de Nueva York y de la Universidad de California en Irvine

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. Distonía/espasmos musculares.
7. Predominantes síntomas apendiculares.

Contraindicaciones:

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

La técnica quirúrgica es igual a la realizada en la Universidad de Toronto.

Durante el primer año el paciente es visto cada 3 meses en la consulta externa, posteriormente cada 4 meses en el segundo año, y luego anualmente. Se realizan escalas de UPDRS.

Complicaciones. Se resume en la siguiente información:

Complicación	Porcentaje
Hemorragia	1.0
Demencia progresiva	3.0
Parálisis facial transitoria	3.0
Convulsiones	0.5
Confusión temporal	1.0
Lenguaje alterado	0.5
Infarto capsular y déficit visual	0.0

PALIDOTOMIA BILATERAL: Solo a 11 pacientes se les ha realizado palidotomía en ambos lados. Se les ha realizado después de tener un tiempo de diferencia entre una y otra de al menos 6 meses. Se ha notado un beneficio secundario a la palidotomía, con una mediana de solo 10% de mejoría y se realizaron en aquellos pacientes que las discinesias por levodopa eran muy importantes. Se tuvo como complicación la presencia de un arresto del lenguaje.

La experiencia de la Universidad de Lund, Suecia

Como se ha mencionado, Leksell fue el precursor de la utilización de la palidotomía, quien realizó una serie larga de palidotomías entre 1958 a 1962, pero que jamás fueron publicadas; siendo posteriormente Laitinen el que en la década de los ochenta nuevamente retoma el sitio de lesión de Leksell.

La forma como se realizaron las cirugías fue en lugar de utilizar un set de prueba bipolar paralelo, como lo hizo Leksell, con un electrodo monopolar concéntrico y con un contacto para estimular de 1.8 mm de ancho y 2-mm de longitud. El punto blanco fue definido por TC (en ocasiones con RM). Se localizó de 2 a 3 mm por delante del punto medio comisural, 5 mm por debajo de la línea intercomisural y de 18 a 21 mm lateral de la línea media del tercer ventrículo. En 1992, la coordenada lateral fue cambiada a 21 mm en mujeres y 22 mm en hombres. La altura también fue modificada dependiendo de la impedancia y la estimulación eléctrica.

La palidotomía fue realizada el mismo día al estudio imagenológico ó 1 a 3 días posteriores. Después de realizar un trépano 2.5 cm lateral a la línea media, se realizó la introducción del electrodo y se monitorizó; mientras se introducía a 6 mm por arriba inmediatamente del blanco estereotáctico. Si la estimulación eléctrica en este nivel con 6 Hz de 10 mA y 60 Hz a 5 mA no causaban un efecto indeseable (vg; diplopia o paresia) se realizaba la lesión a 83°C con 60 segundos de duración; posteriormente se recorría 2 mm el electrodo y se realizaba el mismo procedimiento. Se verificaba que la rigidez, el temblor parkinsonico o discinético mejoraba.

Los pacientes no tuvieron confusión o fatiga inmediatamente después a la cirugía. No se les retiraba el medicamento, y después de la cirugía se les movilizaba con cautela. Todos los 259 pacientes fueron hospitalizados 48 hrs y luego dados de alta.

Complicaciones. El efecto más importante fue una visión central baja contralateral a la palidotomía, en un 4%. Algunos pacientes tuvieron otro tipo de complicaciones como la presencia de disartria, al combinar la palidotomía con la talamotomía, o apraxia con una de las extremidades. Otros dos pacientes tuvieron, uno convulsiones por edema en la zona de lesión y la otra con una hemorragia.

Luego de la cirugía se realizó a los pacientes TC o RM de control: el seguimiento a largo plazo ha sido difícil de realizar por ser pacientes de diferentes partes del orbe.

- **Talamotomía.**

Aunque la primer talamotomía fue utilizada en psicocirugía, por Spiegel y Wycis no fue sino más adelante cuando se utilizó como una medida efectiva en la EP.

Sin embargo, aunque la palidotomía fue la primera cirugía que se realizó para tratar la EP, posteriormente Cooper y Bravo, y Hassler y Riechert introdujeron una alternativa en el núcleo ventrolateral del tálamo. Este núcleo se lesionó principalmente en la región del Voa, y posteriormente se fueron modificando los blancos hacia el Vop y el Vim.

Las bases fisiológicas de la talamotomía comprenden a una serie de componentes principales (Lozano A., 2000). Dos mecanismos han sido propuestos para la presencia del temblor en reposo, que serían: 1) la hipótesis del oscilador central que el temblor involucra a las células marcapaso localizadas en los ganglios basales o en el tálamo, y 2) La hipótesis periférica que sugiere que el circuito de retroalimentación está inestable y oscila, resultando en temblor.

Indicaciones. La talamotomía del Vim es un tratamiento efectivo para el temblor y las discinesias causadas por la L-DOPA. Los efectos paliativos en la rigidez y en la bradicinesia son menos predecibles. Los criterios utilizados, por Burchiel en 1995, para tal fin son los siguientes:

1. Temblor como síntoma dominante.
2. EP unilateral (juvenil, idiopática, postencefálica o parkinsonismo).
3. Asimetría motora marcada.
4. Tratamiento de L-DOPA que produce discinesias.
5. Refractario a tratamiento médico.
6. Intolerancia a terapia médica (náusea o vómito).
7. Expectativa de una buena calidad de vida.

La selección de los pacientes con EP para una talamotomía bilateral (lado contralateral al ya operado) incluye los siguientes criterios:

1. Buena respuesta al tratamiento quirúrgico en cuanto desaparición de rigidez y temblor.
2. Mejoría inmediata postoperatoria después de la cirugía que ha continuado por 12 meses.
3. Progresión de los síntomas motores en el lado no operado.
4. Como sea posible el mayor tiempo de intervalo entre la primera y segunda cirugía.
5. Por debajo de 70 años.
6. Ausencia marcada de signos vegetativos u otras contraindicaciones.
7. Ausencia de trastornos del lenguaje en la 1ª intervención, sin otras complicaciones motoras o mentales (memoria).

TÉCNICA QUIRÚRGICA. La talamotomía siempre se realiza bajo anestesia local, para permitir la participación necesaria del paciente para la localización del punto blanco. Se emplea dexametasona 10 mg, antes del procedimiento y luego se continúa por unos días 4 mg cada 6 hrs. Se monitoriza de igual forma para cualquier cirugía.

El marco estereotáctico se aplica con anestesia local consistente en 0.5% de lidocaína/bupivacaína con epinefrina 1:200,000. Al paciente se le puede administrar analgésicos o sedantes.

Se utiliza la ventriculografía, aunque se ha ido desplazando por la presencia de la TC y la RM. Se emplean uno o más atlas de neurocirugía funcional, ya sea en forma de libro o inmersos en la computadora. Una vez obtenida la imagen se procede a realizar una ventriculografía con una técnica convencional, así se inyecta medio de contraste y si es necesario se inyecta aire para determinar el sitio de la comisura anterior y posterior. La forma de localizar el Vim es utilizando *la técnica de Guiot*, en el que una vez que se ha identificado la línea CA-CP o intercomisural (IC) se ubica su punto medio y se traza una línea perpendicular hasta el piso del ventrículo lateral (línea HT). Luego el punto intermedio de ésta línea se marca y se traza una línea paralela a la línea CA-CP que se denomina HT/2. Ambas líneas HT/2 y la CACP se dividen en doce partes iguales, empezando por el extremo CP. Se trazan líneas oblicuas que contendrán al Vim, y que son: de 2/12 IC a 4/12 HT/2 y 3/12 IC a 5/12 HT/2. La siguiente figura ubica perfectamente lo anteriormente descrito:

La selección de los pacientes con EP para una talamotomía bilateral (lado contralateral al ya operado) incluye los siguientes criterios:

1. Buena respuesta al tratamiento quirúrgico en cuanto desaparición de rigidez y temblor.
2. Mejoría inmediata postoperatoria después de la cirugía que ha continuado por 12 meses.
3. Progresión de los síntomas motores en el lado no operado.
4. Como sea posible el mayor tiempo de intervalo entre la primera y segunda cirugía.
5. Por debajo de 70 años.
6. Ausencia marcada de signos vegetativos u otras contraindicaciones.
7. Ausencia de trastornos del lenguaje en la 1ª intervención, sin otras complicaciones motoras o mentales (memoria).

TÉCNICA QUIRÚRGICA. La talamotomía siempre se realiza bajo anestesia local, para permitir la participación necesaria del paciente para la localización del punto blanco. Se emplea dexametasona 10 mg, antes del procedimiento y luego se continúa por unos días 4 mg cada 6 hrs. Se monitoriza de igual forma para cualquier cirugía.

El marco estereotáctico se aplica con anestesia local consistente en 0.5% de lidocaína/bupivacaina con epinefrina 1:200,000. Al paciente se le puede administrar analgésicos o sedantes.

Se utiliza la ventriculografía, aunque se ha ido desplazando por la presencia de la TC y la RM. Se emplean uno o más atlas de neurocirugía funcional, ya sea en forma de libro o inmersos en la computadora. Una vez obtenida la imagen se procede a realizar una ventriculografía con una técnica convencional, así se inyecta medio de contraste y si es necesario se inyecta aire para determinar el sitio de la comisura anterior y posterior. La forma de localizar el Vim es utilizando *la técnica de Guiot*, en el que una vez que se ha identificado la línea CA-CP o intercomisural (IC) se ubica su punto medio y se traza una línea perpendicular hasta el piso del ventrículo lateral (línea HT). Luego el punto intermedio de ésta línea se marca y se traza una línea paralela a la línea CA-CP que se denomina HT/2. Ambas líneas HT/2 y la CACP se dividen en doce partes iguales, empezando por el extremo CP. Se trazan líneas oblicuas que contendrán al Vim, y que son: de 2/12 IC a 4/12 HT/2 y 3/12 IC a 5/12 HT/2. La siguiente figura ubica perfectamente lo anteriormente descrito:

FIGURA 4

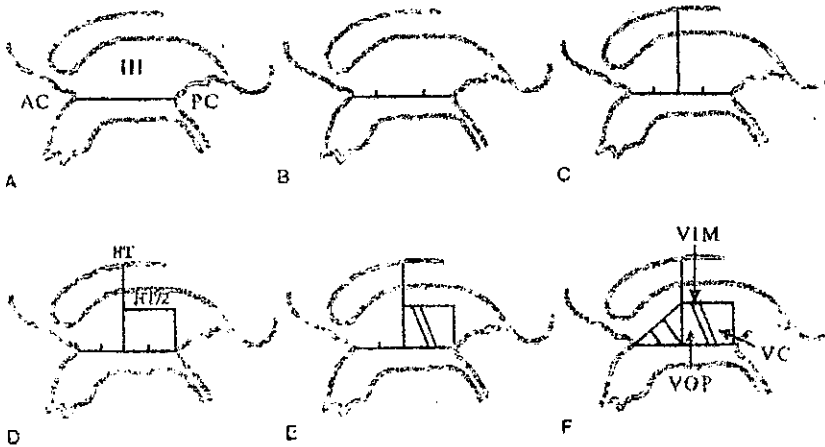


Figura 4: Método Geométrico de Guiot. Se representa el tercer ventrículo en una radiografía lateral. A) Línea intercomisural AC-PC. B) División en tercios C) Perpendicular en el sitio de la mitad. D) Línea HT que es la perpendicular. Línea HT/2 que corresponde a una paralela a HT en la comisura posterior. E) División oblicua de dos líneas en el tercio ya trazado con anterioridad. F) Núcleos Vop, Vim y Vc del tálamo.

Aunado a este mapeo estereotáctico, se realiza también un acercamiento electrofisiológico consistente en la utilización de los potenciales provocados por macro o semimicroelectrodos que son utilizados en el Vim. Tasker y cols. han logrado tener un mejor registro con alta impedancia (1 Mohm). Esta ventaja trae la capacidad de identificar la actividad individual de las neuronas y ser más específico. Así el avance a través del tálamo introduciendo el electrodo por el tálamo posterior en los diferentes núcleos es: 1) VC. Densidad de espigas extremas y potenciales evocados al tacto. 2) Vim- Se presenta potenciales provocados a los movimientos pasivos y espontáneos y después hay inversión, desapareciendo los potenciales evocados. 3) Vop- Espigas. 4) Reticular- Espigas pequeñas y 5) Cápsula interna- Quietud.

Para realizar la lesión se lleva a cabo entonces una temperatura menor para prevenir déficits neurológicos, y las microinyecciones de lidocaína también pueden servir para este propósito. Las lesiones son realizadas con un electrodo de 1.6 a 1.8 mm con 2 a 3 mm de largo, a 65°C a 78°C por 1 minuto. El volumen de lesión es de 40 a 60 mm³.

En cuanto a la evolución, la talamotomía es el tratamiento de elección en pacientes con temblor. La abolición del temblor es del 94% a 100% en EP y de igual forma en el temblor esencial. En cuanto el temblor contralateral es también igual de efectivo. La bradicinesia y la rigidez tienden a mejorar en menor grado.

En los estudios a largo plazo se demuestran que a 10 años, en la talamotomía unilateral, el 48% de los pacientes no empeoran su condición preoperatoria y del 22% al 40% mejoran su estado basal. Sin embargo, la medicación debe seguir administrándose.

Complicaciones. La morbilidad es de 3.2% para las operaciones unilaterales, y del 0.5% al 1% de la mortalidad, siendo muy raras éstas últimas. La confusión transitoria puede ser vista en 10%, con una paresia hemifacial en 8%. Puede haber entumecimiento de la boca o de los dedos en 5% y parestesias en el 1% al 2%.

Las complicaciones al utilizar la talamotomía bilateral es de hipofonía, disartria, o disfasia. Estas complicaciones deben ser esperadas en el 18% de los pacientes con ambas cirugías. Algunas otras alteraciones son la presencia de disfunciones de la memoria y del lenguaje.

- **Subtalamotomía.**

El subtálamo, como se explicó en la anatomía, es el paso de múltiples fibras y de núcleos cuyo papel en la fisiopatología está todavía por determinarse. En el transcurso del tiempo se han realizado lesiones en diferentes sitios:

En 1962, Spiegel reporta una serie de 23 casos de **campotomía** en los que se lesionaron las fibras que proyectaban desde Gpi al Voa del tálamo, involucrando aquellas que son rubrotalámicas, rubropalidales, fibras corticofugales al Ru y algunas otras como sería los campos de Forel, sin ser selectivos para sus diferentes componentes (H, H1 o H2); no se cuenta con una corroboración imagenológica clara o un seguimiento adecuado pues en aquel entonces la tecnología y la clinimetría no lo permitían.

En 1963, Andy y cols. reportan a un grupo de 58 pacientes a los cuales se les realiza 72 **subtalamotomías**, incluyendo cirugías bilaterales en las fibras perirubrales, Zi y parte de los Campos H de Forel. Esto lo hace mediante lesiones de radiofrecuencia, ubicando una reducción espontánea del temblor del 50% o más con la simple introducción del electrodo de lesión, indicando que el punto es mejor mientras más medial se encuentre y menos efectivo mientras más lateral este su posición. Concluyó que la lesión de esta área es mucho mejor que el Gp en la reducción del temblor y no produce hemibalismo, tal y como una lesión del núcleo subtalámico lo haría, con la implicación de una interrupción de las vías provenientes del cerebelo.

Mundinger, en 1965, realiza lesiones en el subtálamo y evidencia algunas ventajas sobre la talamotomía: 1) Hay una mejoría del temblor a largo plazo, 2) Hay un riesgo mínimo de ataxia, porque no involucran las vías cerebelosas, 3) No hay anomalías de movimientos oculares, y 4) Aunque es menos efectivo para la rigidez, no empeora la acinesia que es un problema frecuentemente visto al realizar la talamotomía.

Riechter, Kandel y otros han tratado una combinación de talamotomía con campotomía, con buenos resultados en otros trastornos del movimiento (Zager E.L., 1987).

La campotomía estereotáctica es frecuentemente una de las principales herramientas usadas en el tratamiento de diferentes discinesias y de manera menos frecuente en la EP, porque el subtálamo contiene múltiples fibras, sin embargo, hay una controversia sobre cuál de estas vías palidofugales deben ser lesionadas (Zager E.L., 1987).

Además de estos dos procedimientos ablativos, Obeso y cols, en 1997 y Alvarez y cols., en el 2001, utilizaron la **sección del núcleo subtalámico de Luys** basados en algunas experimentos en animales principalmente en monos (Bergman y cols, 1990), y en evidencias patológicas en que tradicionalmente ha sido asociado con trastornos hiperkinéticos por infartos o hemorragia a este nivel, causando un hemibalismo contralateral (Whittier J.R. ,1947); con fundamento de que a pesar de producir balismo, una lesión más puntual en el STN suprime el temblor.

Las influencias del STN en la "salida" del esquema planteado por DeLong en los ganglios basales debido a que es excitatorio, causa una entrada glutamatérgica directa en el Gpi y en la SNr. Un disparo del STN aparece como responsable de la gran inhibición talámica y en reducción de la conducción talamocortical. Así una lesión del STN reduciría una actividad excitatoria glutamatérgica en exceso, presente en la EP. La lesión reduciría una inhibición talamocortical.

En modelos de animales de EP tratados con MPTP, la lesión de los STN con ácido iboténico o con radiofrecuencia, revierten la bradicinesia, la rigidez y el temblor. Sin embargo, producen hemiparésia contralateral permanente o hemibalismo permanente (Alexander, 1990).

Históricamente y como conclusión, la región subtalámica ha sido el punto blanco de varios tipos de cirugía para la EP. Los campos de Forel, las fibras subtalámicas inmediatamente inferior al núcleo ventral oral del tálamo y el núcleo subtalámico han sido 3 puntos que continúan en debate para determinar cual es el mejor en cuanto a la terapéutica con base en las lesiones.

- **Leucotomía de las Radiaciones Prelemniscas (Raprl).**
Experiencia Hospital General de México.

Desde 1969, Bertrand y cols. y posteriormente Velasco y cols, en 1972, han dirigido las lesiones estereotácticas para el tratamiento del temblor a una zona crítica de la región subtalámica. Esta zona crítica, denominada Raprl, fue encontrada incidentalmente en el curso de operaciones estereotácticas al observar que en algunos casos el sólo impacto producido por la penetración de la punta del leucotomo, con diámetro menor a dos milímetros, en esta zona ubicada por debajo de la línea intercomisural, suprimía el temblor de forma inmediata y permanente. En estos casos la lesión requerida era mínima y no se acompañaba de algún déficit neurológico.

De esta manera se realizaron estudios de correlación radiológica, fisiológica y anatómica para corroborar el alto grado de probabilidad de localización estereotáctica para la ubicación de la lesión de las Raprl. La secuencia de eventos que llevaron a la validez interna de la técnica fueron la estandarización del diencefalo a partir de referencias radiológicas, la valoración estadística del área (de las Raprl) donde se localiza el temblor, el análisis vectorial de las funciones y las correlaciones anatomofuncionales. La determinación exacta del sitio que producía supresión óptima del temblor y la rigidez se obtuvo de la siguiente manera:

1. Se ubicó el sitio de cada uno de los casos que habían suprimido el temblor en tres coordenadas cartesianas medidas en milímetros.
2. Los mapas determinaron una zona con amplia dispersión en los tres planos; se sometió entonces a un análisis de intervalos de confianza que arrojó 3 paralelepípedos a 3 diferentes distancias de la línea intercomisural (CA-CP).
3. Se dividió la línea CA-CP en décimos y se transformaron las medidas originales de mm a décimos de acuerdo a la medida que cada línea CA-CP tuviera. La dispersión observada se disminuyó a menos de la mitad y el intervalo de confianza señaló solo un paralelepípedo a 5/10 lateral a la línea media, 2/10 anterior a la CP y 1/10 inferior a la línea CA-CP.
4. Este sitio se caracterizó electrofisiológicamente y se encontró:
 - a) Poca actividad de disparo multiunitario que muestra una gran diferencia con los núcleos talámicos inmediatamente superiores.

- b) Potenciales evocados tardíos muy fácilmente diferenciables de los potenciales tempranos del Lm y de los núcleos laterales del tálamo (Velasco F. y cols. 1972, 1973, 1975, 1976, 1983, 1986, 1990).

Ver figura 5.

FIGURA 5

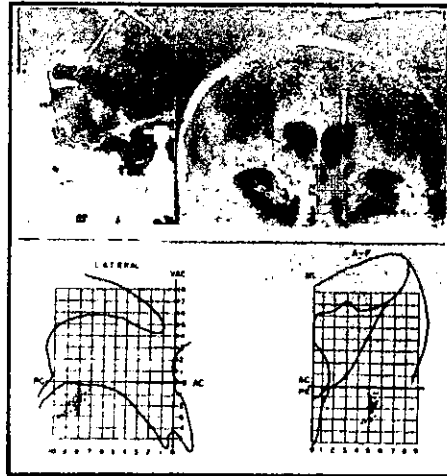


Figura 5: Localización Radiológica. Posiciones lateral (superior izquierda) y anteroposterior (A-P; superior derecha) de las placas radiológicas. Se muestran las comisuras CA y CP, junto con la línea intercomisural. VAC es la línea vertical a la comisura anterior. ML es la línea media. La línea intercomisural es dividida en 10 partes iguales, y esto da un modelo que se encuentra representado por 40 casos por puntos vistos por debajo de la línea CA-CP, tanto en vista lateral y AP (Velasco F. y cols, 1979).

Indicaciones. Las principales indicaciones inherentes al procedimiento son:

1. Pacientes con temblor como síntoma principal y de manera secundaria con rigidez, o con una combinación de ambos.
2. Pacientes con EP unilateral o bilateral incipiente.

3. Con tratamiento que responda inicialmente a L-dopa, pero que posteriormente:
 - a) Cursen con intolerancia a tratamiento médico, y/o sean
 - b) Refractarios al tratamiento médico.
4. Perspectiva de calidad de vida adecuada.

Contraindicaciones. Comprenden las siguientes:

1. Pacientes con lesión previa en el subtálamo ipsilateral al sitio del temblor.
2. Pacientes con riesgo quirúrgico ASA por arriba de III.
3. Pacientes con estado avanzado grado IV-V de Hoehn y Yahr.
4. Paciente con demencia.

Técnica. Al paciente se le suspende 24 hrs la ingesta del medicamento. Se realiza el procedimiento con anestesia local a través de un trépano precoronar parasagital a 1.3 cm de la línea media, utilizando un aparato Bertrand de estereotaxia y guiado por ventriculografías en vista AP y laterales (Bertrand y cols, 1958). El punto blanco se calcula una vez identificadas las dos comisuras y obteniendo la línea intercomisural, se divide en décimos para ubicar el punto blanco a 8/10 anteroposterior, 2/10 inferior y 5/10 lateral. Se introduce un leucotomo y se lesionan las fibras al extender el asa que tiene el leucotomo, y girar lentamente entre 90 a 180 grados, repasando en dos ocasiones. La ventaja de poder suprimir el temblor y la rigidez evita la utilización de registros con electrodos transoperatorios, el sitio es fácil de localizar con la técnica descrita y los resultados son muy confiables.

En algunos casos se han efectuado lesiones de Raprl bilaterales, en aquellos pacientes en que el temblor y la rigidez aparecieron o aumentaron en el lado no operado. La experiencia bilateral ha demostrado que se debe realizar después de algunos meses, ya que la lesión de las Raprl contralaterales aumentan la acinesia en los pacientes, así como un **síndrome llamado de inatención contralateral o "Neglect"**, que es la incapacidad para utilizar espontáneamente las extremidades tratadas, y que concierne principalmente a la extremidad que anteriormente temblaba.

Complicaciones: Se ha demostrado una baja morbilidad con alteraciones de confusión mental transitoria y disartria, y hemorragia cerebral en 5%, con efectos graves en <2%; y que son permanentes entre el 1% y el 3% de los casos aproximadamente.

La experiencia de 30 años abarca la cirugía de 630 pacientes.

- **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 y determinar su función.

El uso terapéutico de la estimulación eléctrica es una adquisición reciente al armamentario terapéutico; así aparecen algunos reportes esporádicos utilizados en dolor, en 1967 Shealy y cols iniciaron el uso 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 epilepsia de difícil control y también en epilepsia a partir de los 80, Velasco F. y cols, estimulan el CM del tálamo para epilepsia centroencefálica. En 1991, Tsubokawa y cols describen la estimulación eléctrica en la corteza motora para inducir analgesia en pacientes con dolor de deafferentación.

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 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 núcleo VL del tálamo, para posteriormente hacerlo Blond, en 1992 en pacientes con EP. Otro paso importante, es en 1995 cuando una colaboradora del 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.

En 1997, Bejjani, por un lado y Pahwa por el otro reportan las primeras 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. A continuación se hace un resumen los datos aportados para los tres blancos estimulados:

- **Estimulación Talámica.**

La estimulación crónica del tálamo motor es efectiva para la EP. Las indicaciones son las mismas que la lesión, principalmente el temblor sobre cualquier otro síntoma. La tabla 1 resume los procedimientos realizados en el tálamo por diferentes grupos:

TABLA 1

ESTIMULACION TALAMICA					
Serie	Dx	Pacientes	Tiempo	Mejoría	Complicaciones
Blond y Siegfried	EP	40	No reportado	70% Total 30% Parcial	10% Distonía de pie 25% Disartria. 5% Desequilibrio
Blond 1992	EP	10	27 meses	80%	No reportadas
Caparros Lefebvre 1994	TE	4	No reportado	75%	No reportadas
Siegfried y Lippitz, 1994	EP	23	12 meses	64%	7% Parestesias
Alesch et al 1995	TE	4	No reportado	18%	7% Parestesias
Benabid 1996	EP	80	0.5 años	83%	9% Distonía de pie 9% Parestesias
	TE	20	8 años	61%	36% Disartias
Hubble et al 1996-1997	EP	10	3 meses	100%	No reportadas
	TE	19	No reportado	84%	No reportadas
Ondo W et al 1998	PD y ET	19 y 14	3 meses	82 y 83%	Disartria
Caparros- Lefebvre 1999	PD	126	10 años	No reportado	No reportado
Straits-Troster 2000	PD	7	3 meses	60%	No reportado

Tabla 1: Estimulación Talámica. Esta tabla indica los procedimientos realizados tanto para EP, como para TE (temblor esencial) por diferentes autores, de 1991 al 2000. Se menciona el número de pacientes, el tiempo de seguimiento, la mejoría obtenida en cuanto al temblor y las complicaciones.

En una serie de más de 108 pacientes con 118 estimuladores implantados en el Vim, Benabid y cols, en 1996, encontraron que el 88% tiene una resolución completa del temblor con un seguimiento que va de 6 meses a 8 años. Efectos similares se han visto en otras series más pequeñas en Lille, Francia (Blond S. y cols, 1992; Caparros-Lefebvre D. y cols, 1993), Zurich (Blond S. y cols, 1991; Siegfried J., Lippitz B., 1994), Viena (Alesch F. y cols, 1995) y la Universidad de Kansas (Hubble J.P. y cols, 1997). Estos resultados son similares al alto índice de supresión de temblor a largo plazo reportada para la talamotomía. Un solo grupo ha reportado que la estimulación es efectiva en la reducción de discinesia (Caparros-Lefebvre D. Y cols, 1993). Sin embargo, la rigidez se modifica de manera mínima, y la acinesia no cambia (Benabid A.L., 1996).

En la talamotomía la principal complicación es la disartria, sin embargo es reportada como reversible cuando la estimulación se disminuye o se suprime.

- **Estimulación Palidal.**

Hay reportes que han demostrado que la estimulación uni o bilateral de Gpi produce una mejoría de los síntomas de la EP. La tabla 2 resume estos datos:

TABLA 2

ESTIMULACIÓN PALIDAL					
Serie	Dx	Pacientes	Tiempo	Mejoría	Complicaciones
Siegfried y Lippitz 1994	EP	3 Bilateral	6-12 Meses	60%	Ninguna
Iacono 1995	EP	1 Unilateral	6 Meses	75%	Ninguna
Pahwa 1994	EP	3 Unilateral 2 Bilateral	3 Meses	21 %	1 Hemorragia asintomática 1 Distonia Facial
Gross 1997	EP	7 Unilateral	2-3 Años	10-67 %	Ninguna
Tronnier 1997	EP	6 Bilateral	1-1.5 Años	Sin Cambio	Mayor congelamiento
Bejjani 1997	EP	5 Bilateral	10 Días	No reportado	Mayor acinesia
Krack 1998	EP	5 Bilateral	6 Meses	39 %	Mayor acinesia
Brown 1999	EP	6 Bilateral	6 Meses	60%	No reportado
Ardouin C 1999	EP	13 Bilateral	6 Meses	80% Memoria	Talante
Durif 1999	EP	5 bilateral 1 unilateral	6 Meses	47% Rigidez	No referido
Jahanshi 2000	EP	6 bilateral	6 Meses	10% función efectora	Ninguno

Tabla 2: Estimulación Palidal. De la misma forma que se estableció para la estimulación talámica, se resumen los principales procedimientos, junto con el número de pacientes, el tiempo, la mejoría de la escala UPDRS, las complicaciones de los diferentes neurocirujanos que reportan sus series.

De la serie reportada solo un total de 18 pacientes son los que han presentado resultados en términos de los índices internacionales usados como la escala de UPDRS (Unified Parkinson's Disease Scale). El mejoramiento de la escala UPDRS durante la estimulación abarca desde el 11% al 70% similar a lo reportado en la palidotomía unilateral. También similar la palidotomía, la estimulación del Gpi mejora el temblor contralateral, la rigidez y la bradicinesia. Aunque los síntomas de inestabilidad y de marcha mejoran, son pocos los pacientes para determinar por estas series si hay mejora substancial o no. Muchos de los pacientes con los estimuladores palidales no han disminuído la ingesta de L-DOPA.

En 1997, Gross y cols han observado, que el beneficio de la estimulación es notorio después de dos meses de funcionamiento. En el mismo año, Pahwa y cols, han encontrado que después de los tres meses de la estimulación crónica, los índices de UPDRS disminuyen 21%. Con el estimulador apagado son significativamente mejores que el basal y que aquellos con el postoperatorio inmediato, indicando que los efectos continúan inclusive después de que el aparato se encuentre apagado. Los mismos autores refieren que con el estimulador apagado existe una mejoría en la calificación de UPDRS, esto puede ser explicado por un efecto residual de la estimulación o por la sola presencia del electrodo en el Gpi. Estos datos no se han observado en la estimulación eléctrica del Vim.

Es importante mencionar que en el mismo grupo de Velasco, un colaborador, Fiacro Jiménez ha demostrado que existen mejores resultados con implantación unilateral del globo pálido para la rigidez y la marcha, y sin la utilización de microelectrodos de registro (datos en proceso de publicación).

Las complicaciones observadas hñ sido mínimas. Se relacionan sobretodo con el fenómeno visual dependiendo de los parámetros de estimulación. Contrario a lo observado en la palidotomía bilateral, la estimulación bilateral no altera el lenguaje o la cognición.

- **Estimulación Subtalámica.**

Basado en los datos encontrados por DeLong en monos, se ha realizado la estimulación bilateral del núcleo subtalámico de Luys.

En 1994, Benabid y cols, han implantado estimuladores bilaterales en el STN de pacientes parkinsonicos con un grado de rigidez y de bradicinesia importante. En los primeros tres pacientes que se utilizaron los índices de UPDRS mejoraron de un 42% a un 82% en los 3 meses posteriores a la cirugía. Otros seis pacientes adicionales mostraron beneficios similares. Estos cambios son comparables o mejores que los encontrados en la palidotomía del Gpi.

En la estimulación del STN no disminuyen las discinesias inducidas por la ingesta de L-DOPA; sin embargo, los pacientes son capaces de reducir dicha ingesta, con la disminución de las discinesias. En tres de los pacientes de la serie, el hemibalismo y las distonias axiales se indujeron por una estimulación con alto voltaje (más de 6 V). En dos de ellos, el beneficio terapéutico fue parcial por emplear un umbral bajo. Siempre hay movimientos involuntarios cuando se suspende la estimulación. En un estudio de PET con seis pacientes (Benazouzz y cols, 1995) con estimulación efectiva del STN se observa un incremento del flujo sanguíneo en el área motora suplementaria, la corteza cingular y la corteza prefrontal dorsolateral siendo los resultados estocásticamente significativos. Ni la estimulación palidal o talámica han demostrado tener algún efecto sobre la corteza prefrontal.

La tabla 3 resume los datos de la estimulación eléctrica en el STN:

TABLA 3

ESTIMULACIÓN DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO					
Serie	Dx	Pacientes	Tiempo	Mejoría UPDRS	Complicaciones
Limousin 1995	EP	3 Bilateral	3 Meses	58-88 %	Confusión y alucinaciones 33 %
1997	EP	6 Bilateral	3-6 Meses	35-82%	2 Corea 30%
Krack 1997	EP	14 Bilat/1 Uni	12 Meses	65 %	Ninguna
Krack 1998	EP	8 Bilateral	6 Meses	71 %	Ninguna
Limousin 1998	EP	24 Bilateral	12 Meses	60%	Parálisis y afasia (5%).
Brown 1999	EP	6 Bilateral	6 Meses	60%	No referido
Yokoyama 1999	EP	5 Bilateral	6 Meses	44%	Inestabilidad postural.
Kumar 1999	EP	10 Bilateral	18 Meses	54%	No referido
Ardouin C 1999	EP	62 Bilateral	6 Meses	60%	Talante
Dromey 2000	EP	10 Bilateral	6 Meses	20% Voz	Ninguno

Tabla 3: Estimulación subtalámica. Se reportan en esta tabla las diferentes series y los autores, de manera análoga a como se ha realizado para los otros dos blancos de estimulación (tálamo y pálido).

JUSTIFICACIÓN

La EP es una de las enfermedades neurológicas más estudiadas en cuanto a sus tratamientos médicos y quirúrgicos, a pesar de ello, dichos tratamientos solo alivian algunos de los signos motores de la entidad y el beneficio puede perderse paulatinamente con el transcurso del tiempo.

En virtud de lo anterior, la principal justificación de este trabajo la constituye el obtener un procedimiento para suprimir el temblor y la rigidez, más eficaz que los blancos ya existentes, y que al mismo tiempo sea menos riesgoso y pueda emplearse en pacientes con EP.

La lesión de las Rapri aumentan la bradicinesia del lado contralateral al lesionado, desconociéndose el efecto de la estimulación eléctrica sobre la bradicinesia. Por lo tanto, la estimulación de las Rapri plantea la necesidad de explicar otro circuito neuronal proveniente de la formación reticular del tallo cerebral.

De tal forma, esta propuesta se proyecta como un trabajo original de trascendencia en su área.

HIPÓTESIS

La estimulación crónica de las Radiaciones Prelemniscas en pacientes con Enfermedad de Parkinson mejora sustancialmente los síntomas del lado contralateral al estimulado; así el temblor, la rigidez y la bradicinesia mejoran más del 80% en comparación a su basal al término de un año de estimulación.

OBJETIVOS

Mediante esta investigación se pretende:

1. Realizar una definición operacional de las Rapri por:
 - a) Medios clínico-quirúrgicos con la supresión del temblor al momento de penetración de la punta del electrodo en el mesencéfalo;
 - b) Medios imagenológicos al identificar el electrodo entre el núcleo rojo y el subtalámico; y por
 - c) Medios neurofisiológicos al estimular los diferentes contactos y ubicar con precisión el sitio donde las Rapri abaten los síntomas.

Además de ausencia de componentes tempranos y presencia de componentes tardíos de los potenciales evocados somatosensoriales.

2. Caracterizar el efecto de la estimulación eléctrica de largo tiempo sobre las Rapri: sobre la rigidez, temblor y bradicinesia, que incluye una valoración:
 - a) CLINICA convencional (UPDRS, NYPDS, Hoehn y Yahr, Schwab & England),
 - b) FUNCIONAL (Escala Hospital General de México) y
 - c) NEUROFISIOLÓGICA (Amplitud y frecuencia del temblor, velocidad lineal y tiempo de reacción).

DISEÑO Y DURACIÓN

Según la arquitectura de la investigación médica (Feinstein A., 1970) se estableció como un estudio:

- POR PROPÓSITO:** El estudio fue comparativo, siendo un ensayo clínico controlado.
- POR EL TIPO DE AGENTE:** El estudio evaluó una maniobra, que fue la colocación unilateral del electrodo en la región subtafámica llamada Rapri.
- POR EL SEGUIMIENTO:** El estudio fue longitudinal.
- POR ASIGNACIÓN:** La asignación de la maniobra fue directa o no aleatorizada.
- POR RECOLECCIÓN DE DATOS:** Se estableció de manera prolectiva, con evaluaciones a doble ciego.

FASES

Se dividió de la siguiente manera:

1. Selección de pacientes.
2. Planteamiento metodológico pormenorizado y autorización del paciente y/o familiares.
3. Internamiento hospitalario para estudio clínico y neurofisiológico.
4. Implantación del electrodo y adecuación de parámetros de estimulación.
5. Internalización de sistema de estimulación crónica.
6. Estudio clínico y neurofisiológico de seguimiento al mes, 3, 6, 9 y 12 meses.
7. Análisis de datos y procesamiento estadístico.
8. Presentación de resultados y publicación.

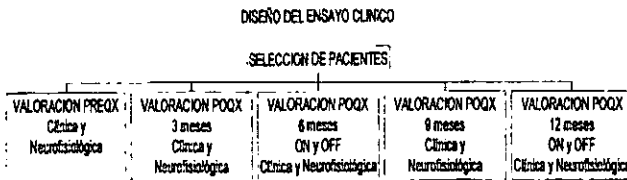
La duración del estudio fue de 24 meses, la cual inició a partir del 1 de marzo de 1999 y concluyó al 31 de marzo del año 2001.

Se planteó el siguiente cronograma:

1er SEMESTRE	2o SEMESTRE	3er SEMESTRE	4o SEMESTRE
fase 1, 2, 3, 4 y 5	Fase 4, 5 y 6	fase 6 y 7	fase 7 y 8

Ver diagrama de flujo metodológico.

Estimulación crónica unilateral de las Rap1 en la EP.



MATERIAL Y MÉTODOS

El universo de estudio lo constituyeron todos los pacientes con EP que acudieron a la Consulta Externa de la Unidad de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia por primera vez en un año, con falla a la terapéutica médica convencional y que fueron candidatos a cirugía estereotáctica, siendo aproximadamente 24 pacientes al año.

• Tamaño de muestra.

Se obtuvo el tamaño de muestra al considerar que la probabilidad de identificar a las Rapri para realizar la lesión fue por arriba del 98% (Velasco F. y cols., 1975). Limousin y cols., en 1997 en su estudio preliminar utilizó solo 3 pacientes implantados de manera bilateral encontrando significancia en sus datos.

Se aceptó un intervalo de confianza de 95%, se escogió una alfa de 0.05 con una beta de 0.20. Se utilizó la fórmula de comparación de grupos para proporciones de:

$$N = 2PQ (Zalfa + Zbeta)^2 / \delta^2$$

Se llegó a la conclusión que el tamaño de muestra es de 5. Sin embargo, nosotros lo establecimos en 10 pacientes. La casa Medtronic donó los estimuladores para tal fin.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes con EP de más de seis meses de evolución y en quienes se hubiere instalado un tratamiento médico adecuado de por lo menos 6 meses.
2. Pobre respuesta al tratamiento médico que se valoró de acuerdo a la convención internacional de mejoría menor al 50% de la calificación previa al tratamiento de la escala de Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).
3. Predominio de temblor y rigidez unilateral con calificación UPDRS máximo de 60 puntos y estadio de Hoehn y Yahr máximo de 4.
4. De ambos sexos y edades comprendidos entre 50 y 80 años.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Enfermedad degenerativa abiotrófica neurológica concomitante.
2. Cirugía cerebral previa del mismo lado a tratar.
3. Condiciones generales que constituyan un riesgo anestésico-quirúrgico ASA mayor de III.
4. Negativa del paciente a participar en el estudio.

Los criterios de eliminación (de análisis) fueron:

1. Decisión del enfermo de retirarse del estudio.
2. Rechazo del sistema.

Las variables a determinar se clasificaron en cuatro áreas:

I. Valoración Clínica. Comprendieron los siguientes aspectos:

1. Historia Clínica General.
2. Estudios de laboratorio preoperatorios y valoración cardiovascular en pacientes (solo en fase 1 y 2).
3. Estudios de gabinete que incluyeron resonancia magnética de cráneo.
4. Evaluación de acuerdo a las escalas UPDRS para funciones mentales, actividades cotidianas y signos de la enfermedad. La escala Hoehn y Yahr ha sido diseñada para estadificar la evolución natural de la Enfermedad, además de la Escala de New York Parkinson's Disease (NYPDS), la de Schwab and England y la del Hospital General de México.

II. Valoración Neurofisiológica.

1. Estudio de integración motora que sirvió para obtener registros gráficos de:
 - a) La frecuencia y amplitud del temblor se llevó a cabo utilizando un acelerómetro planimétrico (Grass, Instruments Inc., Quincy MA). Se coloca al paciente en una silla en donde con unos arneses se fija al paciente a ésta y se colocan unos guantes para introducir el transductor de manera ceñida y poder registrar el temblor. La frecuencia es medida en Hz o ciclos por segundo y la amplitud en cm o V.
 - b) La velocidad de desplazamiento lineal de extremidades superiores e inferiores se midió al instruirse al paciente a presionar lo más rápido posible dos botones, en forma alterna uno y luego otro. Dichos botones se encuentran situados a un metro entre ellos. La velocidad se midió en metros sobre segundo, y finalmente,
 - c) La latencia de respuesta se realizó colocando al paciente unos audífonos, para que posteriormente de manera aleatoria tuviera que responder lo más pronto posible a una señal auditiva (tono), presionando un botón o un pedal, realizándose en las cuatro extremidades. Se midió en milisegundos (Velasco F. y Velasco M., 1973).

2. Parámetros de estimulación que incluyeron la intensidad en microamperes, la duración del pulso en microsegundos, la frecuencia en Hertz y el programa de estimulación.

Efectos colaterales.

1. Dosis de medicamento y efectos colaterales.
2. Efectos colaterales producidos por la estimulación.
3. Complicaciones quirúrgicas o del sistema de estimulación.

Las determinaciones de parámetros se efectuaron en el periodo basal, a los tres, a los seis, a los nueve y a los doce meses.

Lo siguiente resume las variables y lo que miden:

PRUEBAS CLINICAS	¿QUE MIDE?	UNIDADES
UPDRS	Estado global del paciente en funcionalidad con él y su comunidad.	Ordinales
Schwab & England	Escala de Karnofsky aplicado a EP, con porcentaje dependencia/independencia.	Ordinales
Hoehn & Yahr	Estado unilateral o bilateral unido a la gravedad de la enfermedad.	Ordinales
NYPDS	Mide el nivel de temblor, rigidez, acinesia, marcha y postura de manera generalizada.	Ordinales
Hospital General	Especifica de manera particular la alteración en rigidez, temblor, bradicinesia, marcha y postura por separado para cada síntoma y para cada lado.	Ordinales

NEUROFISIOLÓGICAS

1) Integración Motora:

a) Acelerometria	Medición cuantitativa del temblor	Dimensional
b) Velocidad lineal	Medición cuantitativa de la rigidez	Dimensional
c) Tiempo de reacción	Medición cuantitativa de la bradicinesia.	Dimensional

- | | | | |
|----|-----------------------|---|-------------|
| 2) | Selección de puntas: | Ubicación electrofisiológica del sitio más eficaz que da una respuesta clínica. | Dimensional |
| 3) | Potenciales evocados: | Atención selectiva. | Dimensional |

Es importante mencionar que las escalas internacionales tienen la siguiente puntuación:

- UPDRS (del 0 que es lo normal hasta 164 que es completamente disfuncionante),
- Schwab & England (del 0 que es completamente incapacitante hasta el 100 que es lo normal),
- Hoehn & Yahr (del 0 que es normal hasta 5 que es muy grave), y
- NYPDS (del 0 que es lo normal hasta 20 que es muy grave).

La Escala Hospital General de México se creó por la necesidad de discernir con más detalle cual de los síntomas era el que predominaba sobre los otros; además de que valora cada extremidad por separado. En este caso no se suman las escalas, si no que dan una cantidad al signo de manera individual (del 0 que es normal o inexistente hasta el 4 que es la mayor intensidad del signo).

En cuanto a las pruebas cuantitativas, los valores para el temblor son expresados para la frecuencia en Hz y la amplitud en cm o en V. En cuanto al tiempo de reacción se midió en milisegundos (ms) y la velocidad en metros/segundo (m/s). La atención selectiva se expresó en microamperes (μAm).

• Cirugía.

Los procedimientos quirúrgicos fueron dos:

- I. Implantación del Electrodo en las Rapri: Con el paciente en decúbito dorsal y bajo anestesia local con lidocaína se centró y se fijó dentro de un aparato estereotáctico de tipo Bertrand (Bertrand C y cols, 1974). Se efectuó un trépano precoronal a 13 mm de la línea media, contralateral a los signos parkinsonianos, y se adaptó un sistema de fijación de electrodo tipo Burr-Hole Cap (Medtronic Inc.). Se efectuó una ventriculografía a través del trépano para poder visualizar la línea media, la comisura blanca anterior y posterior. Se dibujó el sistema ventricular y se determinó la línea intercomisural (CA-CP). Una vez obtenida la longitud de ésta se dividió en décimos y se fijaron las coordenadas estereotácticas a 8/10 posterior a la comisura blanca anterior, 1/10 inferior a la línea CA-CP y 5/10 lateral a la línea media.

Se centró el blanco estereotáctico del aparato y se colocó un electrodo profundo de estimulación eléctrica modelo 3387-28 (Medtronic Inc.) en el fantasma. Una vez posicionado se introdujo a través del trépano y corroborada la posición se fijó con el sistema *ex profeso*. La colocación correcta del electrodo suprimió inmediatamente el temblor y la rigidez contralateral. El extremo distal del electrodo fue conectado a una extensión de uso transitorio que se externalizó retroauricularmente y que sirvió para seleccionar los parámetros de estimulación y de registro a los potenciales somatosensoriales.

En general, después de 24 hrs de la cirugía se observó la reaparición de los signos motores, aunque de menor intensidad y se inició la **selección de puntas**, que consiste en probar cada uno de los contactos del electrodo con un "screening" que emite electricidad a diferentes voltajes para saber cuáles es el más efectivo clínicamente; y de los parámetros más adecuados para el paciente que suprimieron los signos permanentes y que no ocasionaron parestesias o trastornos del lenguaje, de la marcha, visuales y auditivos.

En los días siguientes a la implantación del electrodo y antes de internalizar el sistema se llevó a cabo una RM en un aparato Picker modelo Edge (Picker International, Highlands, OH, USA) de 1.5 Tesla, con una versión de software 9.3, usando una secuencia de eco de giro rápido-T2 con un tiempo de eco de 1112, con tiempo de repetición 4070, FOV 16.0, con matriz de 256 x 256, tomándose secciones de 2.5 mm de espesor sin espacio entre los cortes. Este estudio estuvo orientado de la misma forma como las secciones anatómicas están hechas en el atlas de Schaltenbrand y Bailey. Así el principal punto de referencia fue la línea CA-CP tomada desde la mitad de la CA hasta la mitad de la CP, y los cortes axiales, frontales y sagitales fueron orientados paralelamente, perpendicular y lateral a dicha línea. Así se estudia la ubicación del electrodo que debe ser posterior y medial al núcleo subtalámico, inferior a la línea intercomisural, lateral al núcleo rojo y medial a la cápsula interna y el pedúnculo cerebral.

En una cámara Faradizada, se llevaron a cabo estudios de potenciales evocados somatosensoriales (PES) por la estimulación del nervio mediano contralateral para determinar la ausencia de potenciales tempranos (N20) y la presencia de potenciales tardíos durante la prueba de atención selectiva (Velasco M, 1975). Los potenciales somatosensoriales fueron alcanzados por estímulos eléctricos, siendo que la intensidad fue ajustada al umbral para producir la respuesta de los músculos tenares. Se realizó mediante pulsos de 0.1 msec de duración, enviados de manera aleatoria con un intervalo promedio de 1 cada 4 segundos; además los potenciales fueron también registrados del cuero cabelludo y del electrodo intracerebral al mismo tiempo.

Se empleó un equipo Neuropack B (Nihon-Kohden Tokyo, Japón) para registrar en un paradigma de respuestas de la siguiente manera: a) Novedad. Se registraron el promedio de 64 respuestas de estimulación contralateral. b) Habitación. Se promediaron las últimas 64 respuestas de 200 estímulos contralaterales. c) Atención selectiva. En un paradigma de estímulos aleatorios a los nervios medianos ipsi y contralaterales, al paciente se le pidió que respondiera al apretar un botón con la mano contralateral a la estimulación únicamente a aquellos estímulos en el nervio mediano contralateral y d) Distracción. En el mismo paradigma se le pidió al paciente apretar el botón en respuesta solo a los estímulos al nervio mediano ipsilateral. (Velasco M. y cols 1975, Velasco F., 1979, Jiménez F., 2000). El motivo de realizar este estudio fue establecer fisiológicamente si el sitio de estimulación, correspondía al lemnisco o al tálamo sensorial o era parte de un sistema extrasensorial como las Raprí. Los contactos más profundos denotan una mayor amplitud del potencial y se observa amplitud decreciente en los más superficiales.

Por otro lado, se realizó la estimulación bipolar de los diferentes contactos de los electrodos para establecer la combinación que no provocaron efectos indeseables (parestesias por la proximidad del lemnisco medio), trastornos motores o del lenguaje (por la proximidad de la cápsula interna y el haz corticobulbar) y que tuvieran un efecto máximo sobre los síntomas de la EP.

- II. Internalización del sistema de estimulación. Una vez que se completó el protocolo de estudio se internalizó el sistema de estimulación por lo cual bajo anestesia general, con el paciente en decúbito dorsal, se efectuó una incisión infraclavicular de 7 cm del lado ipsilateral a la estimulación y se disecó una bolsa subcutánea que permitió alojar al neuroestimulador (Itrel 2 IPG modelo 7494, Medtronic Inc) y se colocó la extensión definitiva en forma rostrocaudal, subcutáneamente hasta alcanzar el neuroestimulador. Se conectó el sistema y se cerró el tejido subcutáneo y la piel.

Una vez colocado el sistema se esperaron 24 horas y se encendió el neuroestimulador. Se esperó una convalecencia de 48 hrs y se dió de alta hasta su primera valoración postoperatoria. Es importante mencionar que el sistema de estimulación pudo ser controlado desde el exterior a través de una programadora, para su encendido (ON) o apagado (OFF), intensidad, duración del pulso, frecuencia, etc. De esta manera las pruebas clínicas y el efecto fisiológico pudieron ser medidos con el paciente en diferentes condiciones, sin riesgo para el paciente y se pudieron cambiar los parámetros cuando fuera necesario para ajustarlo a las necesidades del paciente.

Las pruebas clínicas y neurofisiológicas se efectuaron en los laboratorios de Parkinson y de Neurofisiología de la Unidad de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia del Hospital General de México.

Los estudios de Imagenología (RM) son muy especializados y se realizaron en la Unidad de Resonancia, en el Servicio de Imagenología del Instituto Nacional de la Nutrición.

- **Análisis estadístico.**

El análisis de los datos que caracterizan al grupo de pacientes se efectuó por estadística descriptiva, obteniéndose la media y la desviación estándar, éstos datos incluyen la edad, el tiempo de evolución, la dosis de medicamentos y las calificaciones pretratamiento de cada escala clínica (UPDRS, Hoehn y Yahr, NYPDS, Schwab y England, y Escala Hospital General).

El análisis estadístico de los datos obtenidos a lo largo del estudio por medio de las escalas clínicas se efectuó utilizando estadística no paramétrica por medio de una prueba de análisis de Wilcoxon para comparar los datos basales contra los datos obtenidos a los 3, 6, 9 y 12 meses para el grupo total de pacientes.

El análisis estadístico de los datos obtenidos por las pruebas neurofisiológicas y de las variaciones de dosis de medicamento se efectuó con estadística paramétrica simple usando una prueba de T de Student pareada, para comparar diferencias entre cada periodo para el grupo total de pacientes.

- **Aspectos éticos y de bioseguridad.**

El uso de un sistema de estimulación eléctrica cerebral requirió del consentimiento y participación del paciente y de sus familiares, conllevó los riesgos propios derivados de la cirugía estereotáxica calculados en riesgo de morbilidad del 3% al 5% y de mortalidad menor de 0.1%. Actualmente a nivel internacional no se ha reportado mortalidad directa por la estimulación eléctrica crónica. Existe el riesgo adicional de rechazo del sistema que se ha calculado para grupos internacionales del 1% al 2% (Starr J y cols, 1998).

Los efectos de la EEC para la EP se pudieron revertir al suspender la misma. Se pidió a los pacientes que firmaran una hoja de consentimiento informado autorizada por el Comité de Ética del Hospital General de México (Ver anexo 5). Se publicaron los resultados del estudio en la revista *Neurosurgery*, una revista especializada con arbitraje internacional. Ver artículo anexo.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes con EP de los cuales 6 eran mujeres y 4 eran hombres, con edades comprendidas entre 57 a 74 años (media de 65 años). El tiempo de evolución promedio de la enfermedad hasta el momento de la cirugía fue de 7.75 años, al comprender desde 1.5 años hasta 25 años de evolución; todos tenían temblor y rigidez unilateral predominantemente, siete en el lado izquierdo y tres en el lado derecho, con alteraciones de la marcha, principalmente en la forma de claudicación unilateral, paso corto y pérdida de braceo mientras caminaban; algunos pacientes presentaron una bradicinesia moderada en la forma de lentitud del movimiento y la inestabilidad en un plano inclinado. La caracterización del grupo de manera general fue el de encontrarse en etapas medias de la enfermedad, con actividad diaria de normal a moderada y una incapacidad presente leve a moderada. Así lo demuestra la siguiente tabla en donde se resalta el temblor, la rigidez y la bradicinesia ipsilateral y contralateral y que corresponden a la Escala Hospital General comentada en el apartado de "Material y Métodos", así como a las escalas internacionales usadas para estadificar a la enfermedad. Están expresadas en medidas de tendencia central como sería la mediana y de dispersión reportadas entre mínimos y máximos.

TABLA 4

ESCALAS PREQUIRÚRGICAS ¹											
Caso	sexo	Tc	Ti	Rc	Ri	Bc	Bi	NYPDS	H&Y	S&E	UPDRS
VFG	M	2	0	2	0	1	0	8	1	80	35
BGR	F	3	0	2	1	1	0	8	3	80	30
INC	F	2	1	2	1	1	0	6	2	80	32
MIS	F	2	1	2	0	2	1	7	1	90	30
MZP	F	2	1	3	1	1	1	6	1	80	24
MAT	F	4	0	3	3	3	3	15	3	30	60
SAT	F	2	1	2	1	2	2	8	2	90	25
MTM	M	3	2	3	2	2	1	13	3	60	70
JGH	M	3	0	2	1	0	0	8	2	90	26
JGHI	M	3	3	2	3	1	1	10	3	70	42
Med		2.5	1	2	1	1	1	8	2	80	30
Mini		2	0	2	0	0	0	6	1	30	24
Máx.		4	3	3	3	3	3	15	3	90	70

Tabla 4. Caracterización del grupo de estudio

¹ Tc: Temblor contralateral, Ti: Temblor ipsilateral, Rc: Rigidez contralateral, Ri: Rigidez ipsilateral, Bc: Bradicinesia contralateral, Bi: Bradicinesia ipsilateral, NYPDS: New York Parkinson's disease Scale, H&: Hoehn y Yahr, S&E: Schwab and England, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Scale.

Una vez que se identificó al tipo de paciente a quienes estudiamos, se realizaron las cirugías obteniéndose los siguientes datos: en 6 de los 10 pacientes del estudio se logró una supresión inmediata del temblor y la rigidez al momento de introducir el electrodo; en 4 pacientes se recolocó el electrodo en el momento de la cirugía, pues se encontraba fuera del target. Finalmente en todos ellos se obtuvo el efecto buscado de supresión de los signos verificado en el tiempo transoperatorio. El segundo punto fue la verificación de la estimulación:

- **Imagenología.**

La figura 6 muestra una imagen axial donde se observa el electrodo en las Rapri. El electrodo se ubica entre los núcleos STN y Ru, encontrándose un décimo por debajo de la línea intercomisural. En el lado derecho se ejemplifica un diagrama de las estructuras, con los nombres de los núcleos más importantes.

FIGURA 6

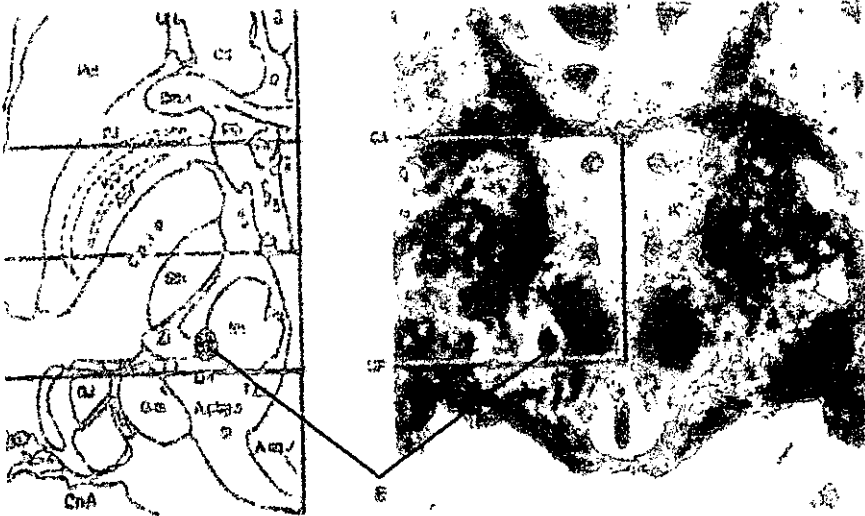


Figura 6: Posición del electrodo. En la imagen derecha se observa en la RM al electrodo entre el núcleo Ru y STN y que corresponde a las Rapri. En el lado izquierdo un esquema que indica cuales son los núcleos en el Atlas de Schaltenbrand y Bailey, además del electrodo. Nótese que las imágenes del atlas y la RM han sido estandarizadas ajustando la longitud de la línea intercomisural, entre la Comisura Anterior (CA) y la posterior (CP) del atlas y traspolándolo al mismo nivel en la RM.

La figura 7 muestra los cortes axiales de 10 RM realizadas en una secuencia T2, a 2.5 a 3 mm por debajo de la línea CA-CP, y que corresponde al sitio de transición diencefalo-mesencefálico. En todos se muestran con mucha claridad los Ru y en la mayoría de ellos el STN de manera externa; entre ellos en dos se ubica perfectamente el electrodo ocupando una posición contigua al Ru. Se observan tres electrodos izquierdos y siete derechos. Los electrodos se observan hipointensos con la característica de tener la forma redonda o en semiluna, acompañados de una halo hiperintenso alrededor.

FIGURA 7

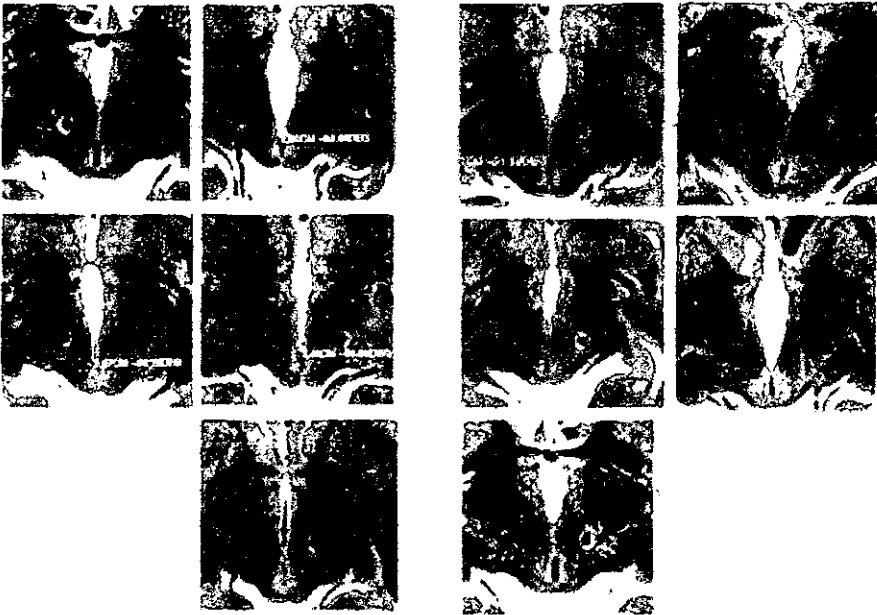


Figura 7: Localización del electrodo en cortes axiales de los 10 pacientes. Se observa una imagen redonda o en semiluna de características hipointensas y que corresponde al electrodo en todos los casos. Se identifica además los núcleos Ru mediales y externamente los núcleos STN.

La figura 8 muestra en los cortes coronales (A y B), la ubicación de las estructuras más importantes del mesencéfalo y del subtálamo, como serían la SN, el LM, el Ru, el STN, la Zi entre otros. En esta imagen se logró realizar un traslape del corte del atlas de Schaltenbrand y Bailey y se ha sobrepuesto a la RM, quedando de una manera exacta ambas configuraciones, pudiendo ubicar perfectamente donde se encuentra el electrodo (e).

FIGURA 8



Figura 8: Posición del electrodo en la RM. En A se observa un corte axial de 2.5 mm de grosor, a 2.5 mm inferior a la línea CA-CP. En el lado derecho se observa el electrodo (e) y en el lado izquierdo los contornos de las estructuras tomadas de la sección Hv-3.5 del atlas superimpuesto a la RM y ajustada la línea CA-CP para ambos. En B se encuentra un corte coronal de 2.5 a 5mm anterior a la CP, en el lado derecho se observan los diferentes contactos del electrodo y en el izquierdo la sección Fp7.00 del atlas adaptado nuevamente a la RM.

En la misma figura, pero en C y D, cortes sagitales de la RM. En el corte C, se representa la línea CA-CP de referencia, y en la imagen D se observa el atlas empalmada a la RM donde el procedimiento fue igualar la longitud de la línea CA-CP del corte anatómico y la RM y automáticamente se hace un ajuste al tamaño de ambos, encontrándose que la superposición de las imágenes es casi perfecta lo que corrobora la importancia del principio de la estandarización del encéfalo a partir de la línea intercomisural. Se observa con nitidez la punta y las cuatro marcas del electrodo, que corren a lo largo de las Rapri, y que no están abarcando ni el lemnisco ni el STN.

FIGURA 8 (CONTINUACION)

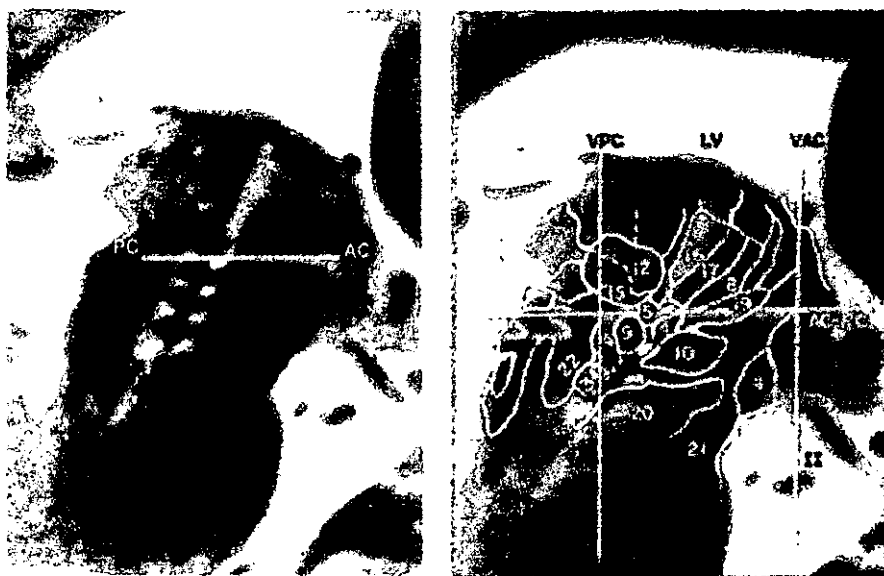


Figura 8: Posición del electrodo. En C se observa un corte sagital de 10 a 12.5 mm lateral a la línea media con el nivel de la línea CA-CP indicada. En D se observa también un corte sagital en donde se observa además el traslape de las estructuras del atlas de Schaltenbrand y Bailey en un corte a 10.0.

La figura 9 corresponde a lo que se denomina mapeo o plotting. Se observan las secciones sagitales y frontales de una copia del atlas de Schaltenbrand y Bailey. Aquí están ubicados los 10 electrodos, en donde existen círculos negros y cuadros vacíos. Los primeros corresponden a los contactos que fueron útiles durante la estimulación quedando siempre por debajo de la línea CA-CP, los segundos corresponden a los contactos que a pesar de ser estimulados se obtuvo una respuesta terapéutica menor o bien se acompañaban de efectos colaterales indeseables. Los contactos que están por debajo de los círculos negros correspondieron al área Q y por arriba al Vimi o Vime. Resalta que ningún contacto que tuvo mayor efecto se encuentra dentro del STN o en el Lm.

FIGURA 9

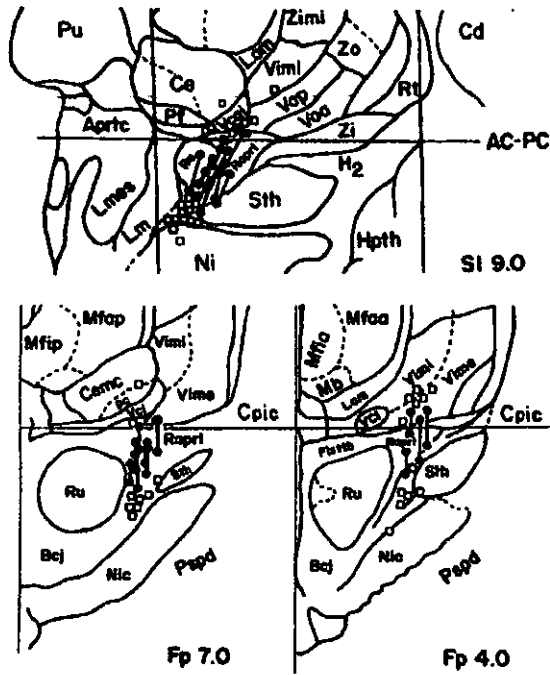


Figura 9: Mapeo cerebral que muestra las Rapr1 en un corte sagital (superior) y dos coronales (inferiores). Los círculos negros indican los contactos efectivos estimulados y los cuadros blancos muestran los contactos que presentaban efectos colaterales, tanto rostral como caudal a las Rapr1.

- **Efectos de la Estimulación Eléctrica Aguda (EEA) en la clinimetría.**

Antes de que se realizara la internalización de los electrodos en los pacientes, se realizó el ensayo clínico que consistió en la estimulación eléctrica aguda a través de las puntas de los electrodos, comenzando desde el contacto 0 hasta el contacto 3. Empezando con 0 V y aumentando de 0.5 V hasta alcanzar una Estimulación Eléctrica Aguda (EEA) efectiva; momento en que se produce una supresión de los síntomas, principalmente el temblor o encontrar un efecto colateral constante.

Así la tabla 4, indica cinco pacientes en los cuales se les realizó el procedimiento anotándose el temblor, la rigidez y la bradicinesia y el voltaje a los cuales fueron sometidos cada contacto y los efectos indeseables. Los contactos se enumeran del más distal al más proximal al trayecto del electrodo, así la punta 0 es la más distal y la 3 la más proximal. El electrodo se encontró localizado con la punta 0 en la región superior del mesencéfalo, en el área del Ru y la SN, cerca al LM y Bc_j; los contactos 1 y 2 se ubicaban en las Rap_{rl} y el contacto 3 se encontraba en el tálamo (localizado en el Vca_i-Vcp_{ci} en dos casos y en tres en el Vim). Esto permitió comparar los efectos de la EEA efectiva en la región mesencefálica superior, en las Rap_{rl} y en el tálamo del mismo paciente.

En todos los casos, la EEA causó una disminución de los signos en las Rap_{rl}; sin embargo los efectos colaterales fueron encontrados entre el mesencéfalo y las Rap_{rl} con la EEA efectiva, en contraste ningún paciente tuvo efectos indeseables al tener una EEA efectiva en las Rap_{rl}, excepto cuando se incrementó el voltaje y se obtuvo efectos colaterales en tres pacientes, a saber, claudicación contralateral, lateropulsión y hormigueo en la mano contralateral. En dos casos, cuyo contacto fue ubicado tanto en las Rap_{rl} como en el Vca_i-Vcp_{ci}, se encontraron parestesias en la región hemifacial contralateral y en el brazo superior al alcanzar la EEA efectiva, y un paciente con los contactos en Rap_{rl}-Vim se reportó con dolor en la mano contralateral.

De los otros cinco pacientes que no fueron incluidos en la tabla, cuatro de ellos tuvieron 2 contactos por debajo de las Rap_{rl} y la estimulación eléctrica de esos contactos produjo diplopia en dos pacientes, cuatro acompañados con mareo, dos con parestesias contralaterales y uno con sensación de caídas hacia atrás. Finalmente, un paciente con dos contactos dentro del tálamo tuvo con la estimulación un efecto discreto sobre el temblor. Esto al alcanzar la EEA efectiva. Resaltando, la EEA en las Rap_{rl} no produjeron efectos colaterales excepto en un caso en que se presentó una retracción del cuello.

TABLA 4

Caso	Sitio de estimulación	Voltaje	Temblo	Rigidez	Bradínesia	Efectos secundarios
VFG	Línea base	0	2	1	1	0
	MES-Rapri	1.5	1	0	1	0
		2	0	0	0	Lateropulsión y disartria
	Rapri	1.5	1	0	1	0
		2	0	0	0	0
	Rapri-Vcpcci	1.5	1	0	1	0
2		0	0	0	Parestesia, lateropulsión y disartria.	
MAT	Línea base	0	2	1	1	0
	MES-Rapri	1.5	3	1	1	0
		2.5	3	3	1	Dolor en miembros co.
	Rapri	2	0	0	1	♀
		3.5	0	0	1	Claudicación contralateral
	Rapri-Vcpcci	1.5	2	0	1	0
2.5		1	0	1	Parestesia contralateral y claudicación	
SAT	Línea basal	0	2	0	0	0
	MES-Rapri	1	1	0	0	Lateropulsión
		2	0	0	0	Lateropulsión, diptopia, mareo
	Rapri	1.5	1	0	0	0
		2	0	0	0	0
	Rapri-Vim	2	1	0	0	0
3		0	0	0	0	
INC	Línea base	0	3	3	1	0
	Lm-Rapri	1.5	2	2	1	Parestesia contralateral
		Rapri	1.5	1	0	0
		2.5	0	0	0	0
		3.5	0	0	0	Lateropulsión
	Rapri-Vim	1.5	2	0	1	0
3.5		0	0	1	0	
MAT	Línea base	0	2	0	0	0
	MES-Rapri	1	1	0	0	0
		3	1	0	0	Lateropulsión
	Rapri	1.5	0	0	0	0
		3	0	0	0	Caiambre mano derecha
	Rapri-Vim	1.5	1	0	0	0
2.5		0	0	0	Dolor en mano contralateral	

Tabla 4: Efectos de la EEA en los estudios clinimétricos.

• **Efectos de la Estimulación Eléctrica Crónica (EEC).**

A) Parámetros de estimulación.

Una vez que se internalizó el sistema, el voltaje y el pulso de duración se ajustó para optimizar el efecto de la abolición o disminución de los síntomas con el mínimo de los efectos colaterales durante el primer mes. La frecuencia se mantuvo en 130 Hz en todos los casos y el voltaje promedio fue de 2.8 V(DS de 1.3), con un pulso de duración de 450 usec (DS de 115usec). La tabla 5 muestra los datos más importantes al respecto y los efectos colaterales encontrados:

TABLA 5

Paciente	Voltaje	Ancho	Frecuencia	Puntas(+/-)	Programa	Efectos colaterales
VFG	2.0-6.5	450	130	2,3	Continuo	Vértigo transitorio Disartria.
BGR	2.5-3.0	450	130	0,1	Continuo	<volumen de voz
INC	4.5-2.8	450	130	1,0	Continuo	Depresión
MIS	2.2-1.3	450	130	1,2	Continuo	No
MZP	3.5-3.5	450	130	2,3	Continuo	Hemiparesia contralateral Transitoria.
MAT	1.5-2.6	450	130	2,3	Continuo	Hemiparesia contralateral, depresión
SAT	2.3-3.5	450	130	1,2	Continuo	Hemiparestesia contralateral, dolor opistótonos, disartria
MTM	2.5-3.5	450	130	1,2	Continuo	Disartria leve
JGH	2.6-3.0	450	130	1,2	Continuo	Disartria leve, diplopia depresión
JGHI	3.5-4.0	450	130	1,2	Continuo	Disartria transitoria
Promedio	2.7-3.3	450	130	————		
DS	.87-1.4	0	0	————		

Tabla 5: Parámetros de estimulación a largo plazo. Se observa a los 10 pacientes con la estimulación a la cual se manejó en el transcurso del año. Se identifica el voltaje, ancho de pulso, frecuencia, polaridad, modalidad de uso y efectos colaterales. Los efectos colaterales se presentaron exclusivamente al aumentar la intensidad del pulso, y se mantuvieron solo de manera transitoria.

B) Resultados clinimétricos a largo plazo.

La figuras 10 a 14 demuestran por separado como se encuentra la evolución de los pacientes durante el año de estimulación. Se observa tanto en la escala UPDRS como en la NYPDS y en la del HGM el temblor, la rigidez y la bradicinesia.

En la figura 10 se muestra la mejoría del grupo en la escala UPDRS a través del tiempo en este abordaje prolectivo, donde observamos claramente como en el estado basal hay un puntaje que a los tres meses de implantación y estimulación eléctrica se disminuye significativamente y a medida que avanza el tiempo los pacientes con la enfermedad tienden a aumentar su puntaje, aunque nunca al estado basal y conservando la significancia. Hay que recordar que esta escala mide la calidad global de vida del paciente que en los meses mejora hasta llegar al año. Las barras horizontales indican las medianas y los corchetes los máximos y mínimos. La p es < 0.05 .

FIGURA 10

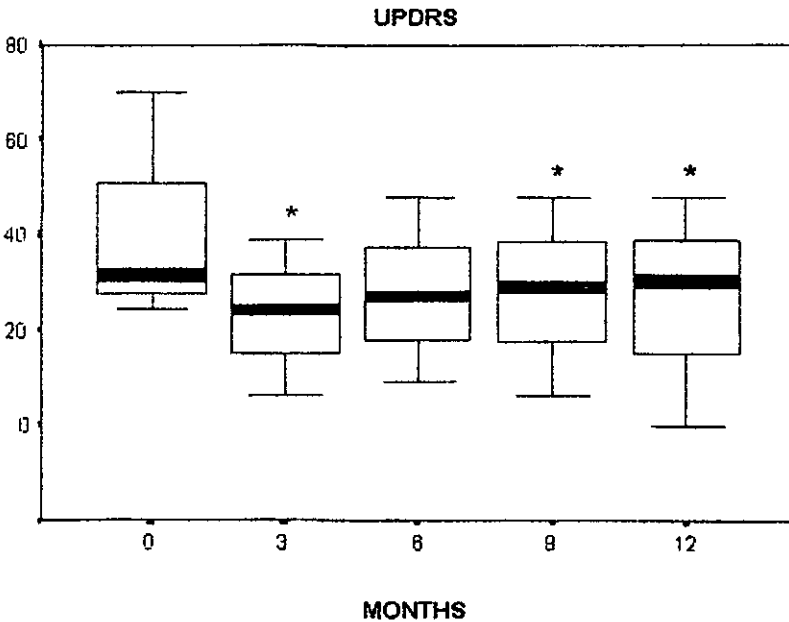


Figura 10: Evaluación longitudinal de los síntomas mediante la escala de UPDRS.

En la figura 11 se observa la valoración del grupo a través de la escala de NYPDS en la cual se observa la misma tendencia que la figura 9 donde el estado basal tiene un puntaje alto, que se abate cuando han pasado tres meses y que se conserva durante el año, siendo en todos los meses los cambios estocásticamente significativos. Los cuadros expresan las medianas y los corchetes los máximos y mínimos. Un asterisco indica una $p < 0.05$ y dos asterísticos una $p < 0.01$

La escala de NYPDS mide la mejoría de los síntomas sin indicar cuáles de los parámetros que la conforman han mejorado.

FIGURA 11

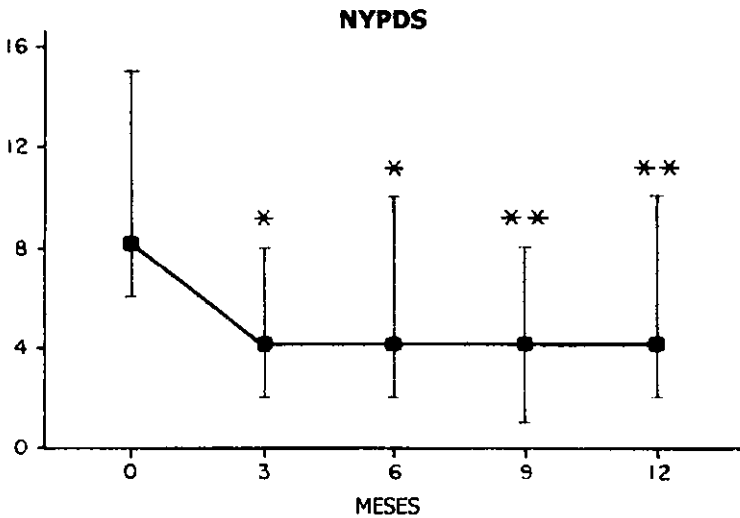


Figura 11: Evaluación longitudinal mediante la escala de NYPDS.

En la figura 12, se representa el temblor de ambas extremidades superiores. Se aprecia como el temblor contralateral a la estimulación en la extremidad superior se ha abatido en el mes doce y como desde el mes tercero esta diferencia es significativa con respecto a la evaluación inicial.

Los cuadros y los triángulos representan a las medianas y los corchetes a los máximos y mínimos de cada valor. El lado contralateral a la EEC está representado por los cuadrados y el lado ipsilateral por los triángulos. Los asteriscos muestran la presencia de la p , la cual es significativa menor de 0.01.

FIGURA 12

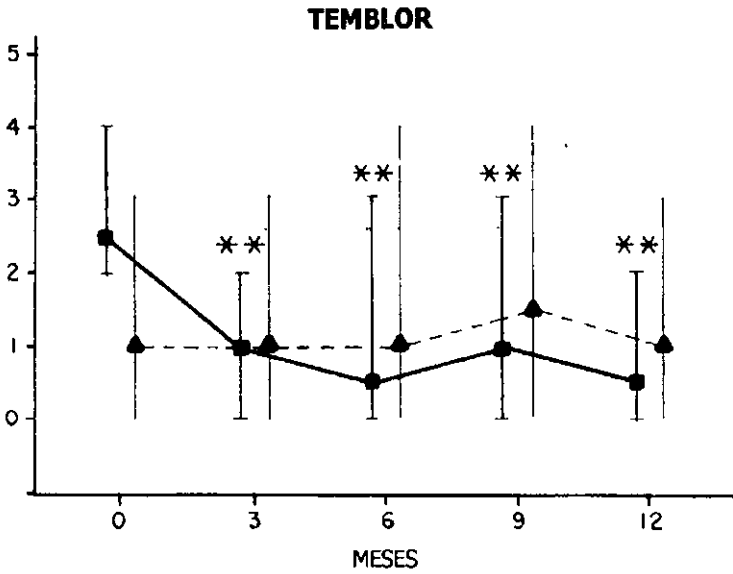


Figura 12: Evaluación longitudinal del temblor mediante la utilización de la escala Hospital General de México.

En la figura 13, se observa el efecto de la rigidez en las extremidades superiores, así el efecto de la rigidez contralateral al sitio de la estimulación en la extremidad superior es altamente significativa desde la primera evaluación hasta la cuarta evaluación al año, donde se percibe como esta tendencia a disminuir la puntuación se conserva, y la traducción clínica es por lo tanto una disminución importante de la rigidez.

FIGURA 13

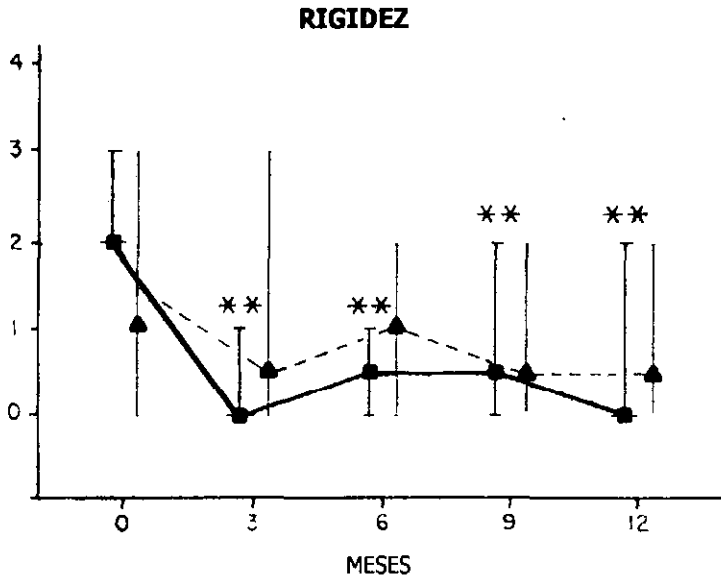


Figura 13: Evaluación longitudinal de la rigidez mediante la utilización de la escala Hospital General de México.

En la figura 14, se aprecia la medición de la bradicinesia tanto ipsi como contralateral. La primera está marcada con triángulos y con una línea entrecortada, mientras que la segunda es demostrada por un cuadrado y una línea continua. Es de llamar la atención que la bradicinesia no se modifica, es decir, mientras que pasa el tiempo no hay una mejoría en ambas extremidades, pero tampoco un empeoramiento.

FIGURA 14

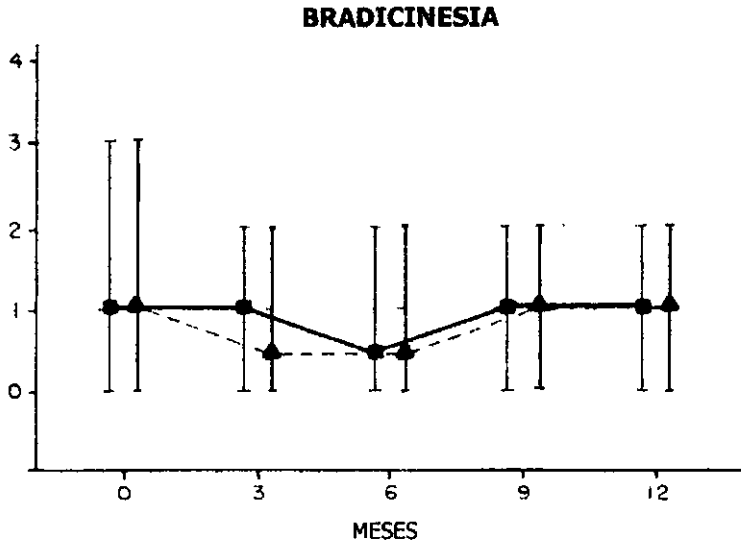


Figura 14: Evaluación de la bradicinesia mediante la utilización de la escala Hospital General de México.

Vale la pena resaltar que no hubo diferencias significativas al medir el temblor y la rigidez en la extremidad ipsilateral desde el punto de vista clinimétrico. Lo mismo que para las escalas utilizadas H&Y, y la S&E.

Después de comenzar el protocolo se realizó un protocolo doble ciego para valorar el efecto de la estimulación, siendo los pacientes programados para apagar el aparato a los 6 meses; sin embargo al momento de hacerlo el paciente presentó un fenómeno de rebote descrito ya con anterioridad (Benabid, 1996) en el temblor contralateral, que hizo obvio para el paciente y el examinador que el estimulador estaba apagado.

En las figuras 15 y 16 se evidencia la presencia de un estudio también prolectivo, pero en un periodo de 24 horas que se realizó con el aparato de estimulación prendido (ON) o apagado (OFF).

La figura 15 muestra como el temblor contralateral a la estimulación para la extremidad superior se modifica en el momento de apagar la pila, situación que no sucede para la mano ipsilateral; para la rigidez no existe ningún cambio, sin embargo para la bradicinesia en la mano contralateral como la ipsilateral existe un cambio aunque no es estadísticamente significativo.

Los cuadros indican la mano contralateral y los triángulos la ipsilateral a la EEC. El color indica que el aparato se encuentra prendido y en color blanco cuando está apagado.

FIGURA 15

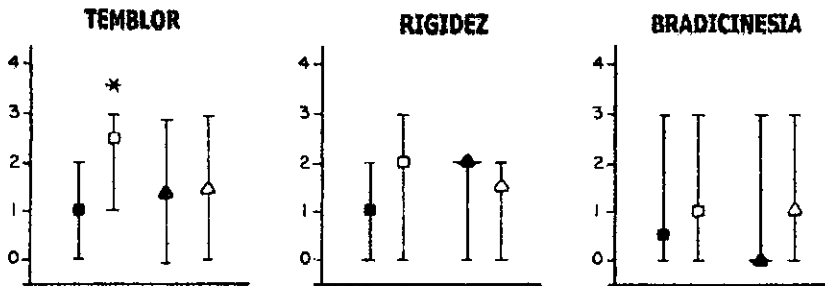


Figura 15: Evaluación prolectiva corta (24 hrs) que representa al paciente con el estimulador en ON y en OFF tanto para el temblor, la rigidez y la bradicinesia.

La figura 16 demuestra como en las escalas internacionales hay una modificación de la escala NYPDS después de apagar el estimulador, siendo mucho mayor el puntaje después de suspender la estimulación; en la escala S&E se observa que de tener un estado basal superior con el estimulador prendido se disminuye de manera importante también el puntaje después de apagar el aparato. En ambas circunstancias hay diferencias estadísticamente significativas.

No hay ninguna modificación después de hacer la valoración para la escala de UPDRS:

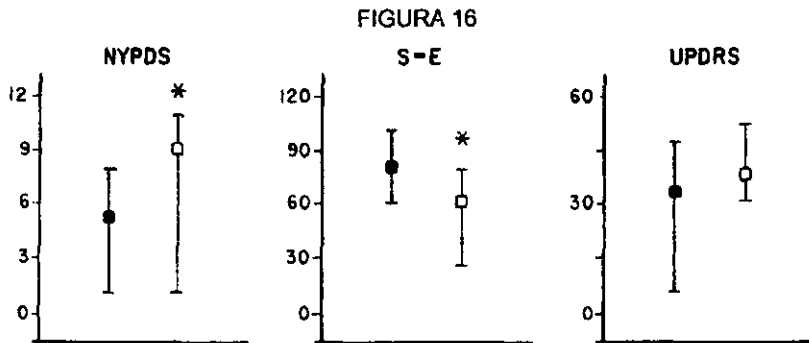


Figura 16: Evaluación prolectiva corta (24 hrs) que representa al paciente con el estimulador en ON y en OFF tanto para las escalas de NYPDS, S&E y UPDRS.

En lo que respecta a la cantidad de medicamento los pacientes tomaban en promedio 438.89 mg (DS 195.7) diarios y 6 mg (3.15) de biperideno. En el transcurso del ensayo clínico hubo una disminución de los mismos en los 3, 6, 9 y 12 meses, quedando siempre por debajo de la mitad de lo que tomaban antes.

En el caso de la L-DOPA en el tercero y sexto mes hubo una disminución significativa a 207.64 g (DS 224.81) y de 188.89 (DS 210.69) respectivamente, siendo estos datos significativos con una $p < 0.05$ en el primer caso y en el segundo de una $p < 0.01$. Los otros dos meses fueron menores, pero no fueron significativos.

En cuanto al biperidén también una diferencia significativa, pero sobretodo en el último semestre, siendo de 2.06 g (DS 2.24) para los 9 meses (con una significancia de $p < 0.03$) y de 2.43 g (DS 2.44) a los 12 meses (con una significancia de una $p < 0.05$).

C) Estudios Neurofisiológicos.

Los estudios neurofisiológicos se dividieron en:

INTEGRACIÓN MOTORA.

1) Acelerómetro. Se hicieron los registros de los 10 pacientes al colocar el transductor en la mano ipsi y contralateral a la estimulación. Se hicieron las mediciones prequirúrgicas y posquirúrgicas con el aparato prendido (ON) y apagado (OFF) a las 24 hrs tratando que este estudio se realizara entre los 6 a los 9 meses.

En la figura 17 se observa como el temblor en la extremidad contralateral a la estimulación se encuentra en 1.7 Hz cuando el paciente está con la estimulación ON y como al realizarse la valoración en OFF hay una diferencia estocásticamente significativa ($p < 0.001$) colocando a la amplitud en 4.3 Hz y por lo tanto incrementándose.

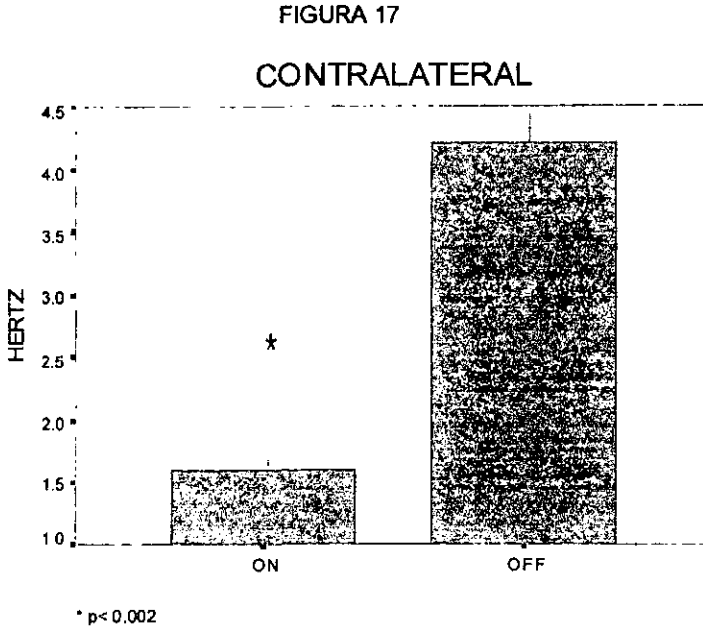


Figura 17: Registro de la frecuencia del temblor con el estimulador prendido (ON) y apagado (OFF). Nótese la diferencia tan importante de la frecuencia entre uno y otro estado.

En la figura 18 se observa la amplitud del temblor en la extremidad superior contralateral. Hay una línea basal de 1.4 cm antes de la EEC y después de realizar la estimulación disminuyó a 0.7 cm, siendo esta diferencia no significativa. Sin embargo cuando se apaga el estimulador, es decir, un estado OFF durante 24 hrs hay un rebote importante hasta 2.5 cm, que en comparación con la basal es significativa ($p < 0.005$), pero sobretodo cuando el estimulador está en ON ($p < 0.001$).

Es importante resaltar que el acelerómetro no se realizó en las extremidades inferiores por infactibilidad.

FIGURA 18

TREMOR

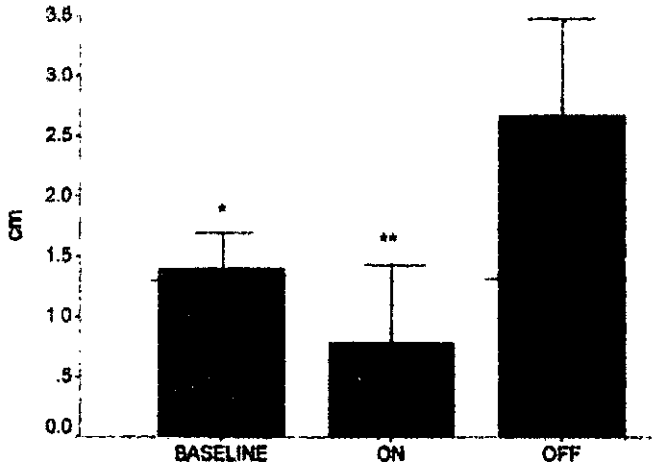


Figura 18: Registro de la amplitud del temblor con el estimulador prendido (ON) y apagado (OFF). Nótese la diferencia tan importante de la amplitud entre uno y otro estado; además de la comparación del estado OFF contra el estado basal.

2) **Tiempo de reacción.** Al igual que el temblor tanto en la amplitud, como en la frecuencia, el tiempo de reacción se encuentra también modificado. Sin embargo el tiempo de reacción basal en la extremidad superior contralateral a la estimulación es prácticamente el mismo en el estado basal que en el estado ON, no así con respecto al estado OFF donde hay significancia como si fuera un "estado de rebote" para el tiempo de reacción, o bien, la otra posibilidad es que la enfermedad hubiese avanzado. La figura 19 muestra estos datos:

FIGURA 19

REACTION TIME

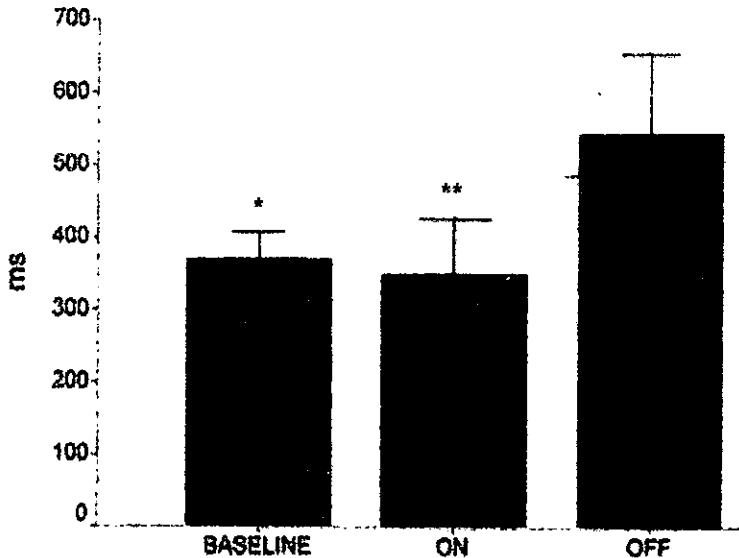


Figura 19: Muestra el estado basal en comparación con el estimulador prendido (ON) y en apagado (OFF). Lo más importante es que hay una disminución al prender el aparato con respecto al basal, siendo el cambio mínimo. Sin embargo, es notable como al apagar el aparato hay un empeoramiento del paciente causando un fenómeno de rebote.

La tabla 11 refleja una base de datos donde se observa el tiempo de reacción para la extremidad inferior contralateral, en donde no hay diferencia estadística alguna.

TABLA 6

TIEMPO DE REACCIÓN DEL PIE CONTRALATERAL			
Caso	ON ms	OFF ms	Delta
VFG	470	367	-103
BGR	339	298	-41
INC	500	495	-5
MIS	480	544	-64
MZP	240	580	+340
MAT	272	1080	+808
SAT	570	450	-120
MTM	604	480	-124
JGH	447	498	+51
JGHI	532	564	+32
Promedio	445.4	535.6	
DS	123.17	210.18	
P		0.25	

Tabla 6: Tiempo de Reacción en el pie contralateral.

3) **Velocidad lineal.** La velocidad de desplazamiento en los diez pacientes en la extremidad contralateral al sitio de estimulación demostró que tanto para la extremidad superior como para la inferior, no hay una real diferencia de movimiento que sea significativa.

En cuanto a la frecuencia, tiempo de reacción y velocidad de desplazamiento ipsilateral al sitio de estimulación no se encuentra tampoco ningún cambio estocástico.

Potenciales evocados somatosensoriales (PES).

De tres contactos colocados cerca del Lm, se encontraron prominentes componentes tempranos (N18), pero no tardíos (N250). Los componentes N18 no cambiaron en amplitud bajo los diferentes condiciones de atención. En dos casos con los contactos en la región reticular y en 4 en las Rap1, los componentes N250 fueron prominentes, pero no se registraron N18. La amplitud de los componentes N250 disminuyó de un estado de novedad a la habituación, incrementó de habituación a la atención y disminuyó de la atención a la distracción. En todos los casos los cambios fueron estadísticamente significativos de $p < 0.001$.

FIGURA 20

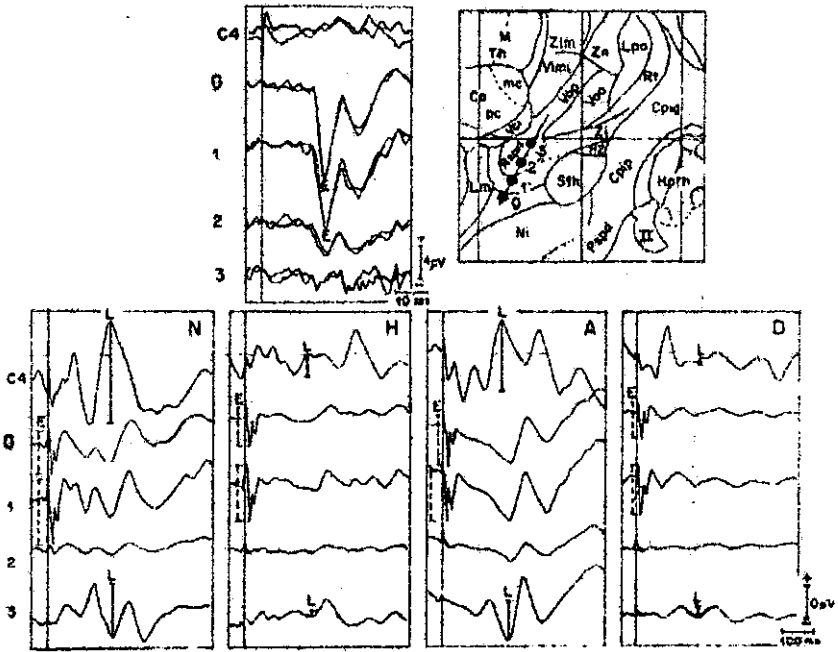


Figura 20: Potenciales evocados somatosensoriales. Se observa en la cuadro superior derecho un mapa con el electrodo y las cuatro puntas ubicadas en las Raprl. En el cuadro superior izquierdo el registro de los potenciales en cada punta especificada por números del 0 al 1, siendo C4 el registro cortical. El recuadro superior evidencia los potenciales tempranos(E) <N18-20> registrados de los contactos 0 y 1, próximos al lemnisco medio (Lm) y los recuadros inferiores los potenciales tardíos(N250) registrados de contactos 3 y del vértex (C4) cuya amplitud marcada por una línea es máximo en novedad (N) y atención selectiva (A) y disminuyen en habitación (H) y distracción (D).

DISCUSIÓN

El punto central de este trabajo versa sobre un sitio exquisito del encéfalo, esto es, aquellas fibras que se dirigen hacia el tálamo y de manera directa hacia los núcleos Voa y Vop, las llamadas **RADIACIONES PRELEMNISCALAS O RADIACIONES DE LA CALOTA MESENCEFALICA**. Estas prolongaciones nerviosas, como se ha dicho en la introducción, son fibras que están situadas en una encrucijada de unos cuantos milímetros donde están inmiscuidas otras fibras de ascenso y de descenso hacia varios núcleos de relevo superior e inferior del cerebro, resaltando principalmente los haces que suben a través del lemnisco que es la principal afluente de la sensibilidad, además de estar rodeadas principalmente por el núcleo rojo, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico, que son los núcleos controladores de la motricidad.

Aunque todavía no está completamente dilucidado de donde emanan estas fibras desde el punto de vista anatómico, la evidencia fisiológica apunta a constituir parte del sistema de activación del estado de alerta, es decir, del sistema reticular activador ascendente.

¿Qué se ha encontrado en este ensayo clínico y neurofisiológico que aporte elementos nuevos a la explicación de la fisiopatología de la EP?

Lo primero a resaltar es que a través de un embalaje fino radiológico mediante la utilización de la ventriculografía y posteriormente con la utilización de la RM y con el traslape exacto a la Comisura Anterior y Posterior del atlas de Schaltenbrand y Bailey se pudo corroborar la correcta ubicación del electrodo al sitio donde estaba planeado llegar. Luego con un mapeo fisiológico se diseccionó tanto en una fase aguda como de manera crónica el sitio de mayor efecto con una correlación clínica inmediata y precisa para posteriormente ser evaluado a un largo plazo mediante escalas tanto clinimétricas como neurofisiológicas, o sea, el emplear la combinación de variables ordinales y dimensionales para tratar de establecer una real correlación del efecto de la estimulación eléctrica en este sitio ya mencionado. Gracias a las diversas herramientas se encontraron datos valiosos en los que resaltan los siguientes hechos:

Las Rapri son fibras que al ser estimuladas eléctricamente producen una disminución clínica importante del temblor y la rigidez contralateral al sitio de la estimulación, y no así en la extremidades ipsilaterales. Esta premisa muestra que ésta es la primera vez que dichas fibras se estimulan crónicamente para observar su implicación en la EP, ya que con anterioridad solo se había realizado lesiones de este sitio con la supresión del síntoma temblor (Velasco y cols 1972,75,76,79,

86, 90, y Jiménez y cols 1994); así el estimular eléctricamente produce una abolición del temblor en los primeros 6 meses, con disminución del mismo durante los 6 restantes. Es de llamar la atención que también el síntoma rigidez mejora, tal y como se observa en las escalas HGM. Estos hechos repercuten en que la evaluación de la escala NYPDS también disminuya en el transcurso del tiempo de manera significativa y perdure durante todo el año.

Un dato que sobresale es que la estimulación eléctrica crónica no tuvo efecto sobre el lado ipsilateral, lo que demuestra una ausencia de acción producida por la estimulación en el lado ipsilateral, toda vez que las vías de descenso son exclusivamente contralaterales al sitio estimulado, por lo tanto la estimulación de las Rapri no causan un efecto en el mismo lado de estimulación.

Clinicamente lo que se observa en otros síntomas de la enfermedad son resultados que son difíciles de analizar; así la bradicinesia aunque está presente en los pacientes no es muy marcada y aunque no mejora significativamente en ninguna de las dos extremidades tampoco empeora, por lo que la participación de las Rapri en este rubro está por determinarse en estudios posteriores. En cuanto a la marcha y la postura tampoco hay cambios sustanciales, sin embargo la mayoría de los pacientes se encuentran en grados en que la EP no está tan avanzada, siendo en las escalas de H y Y de 1 a 3 (hay dos pacientes en grado 4) mejoran a 1-2, lo mismo sucede en cuanto a la evaluación de S & E en que la disminución no es significativa, indicando que el paciente puede realizar sus actividades dentro de un margen de independencia/dependencia adecuado. En lo que respecta a la escala de UPDRS que expresa la actividad global del paciente, sí hay diferencias significativas con respecto a la valoración basal y al final del año, ya que durante la EEC, el paciente puede realizar más actividades, aunque con la tendencia a perder su habilidad en el tiempo. Lo que parece deberse a que la enfermedad empeora en las extremidades ipsilaterales, ya que los síntomas contralaterales persistieron bajo control.

Al corroborar en el estudio realizado en fase aguda que ocurre si el aparato se apaga y se queda el paciente sin medicamento, se observa nuevamente que el temblor es el síntoma que predomina, empeorando en el momento en el que el aparato se encuentra en OFF, que se traduce en un empeoramiento de la NYPDS y de la S&E, con una tendencia de agravamiento también para la UPDRS que no es significativa. No es claro este efecto para la rigidez, por lo que se sospecha un efecto residual de la EEC sobre la rigidez.

Desde el punto de vista neurofisiológico, las Rapri son fibras que al ser estimuladas eléctricamente disminuyeron la frecuencia y la amplitud del temblor, y que también tuvieron un efecto de disminución sobre el tiempo de reacción en los pacientes con EP, lo que podrá indicar que, aunque en las escalas clínicas la bradicinesia no se modificó en forma significativa, en las pruebas cuantitativas

existe una mejoría que podría ser mayor en casos con mayor grado de bradicinesia.

En este estudio, el síntoma que más predominaba en los pacientes era el temblor, y al realizarse las pruebas de integración motora lo que más sobresalió fue el hecho de que el temblor disminuyó radicalmente en todos los pacientes antes y después de estimularse, observación que se hizo tanto para la frecuencia como para la amplitud del registro y que al momento de apagar el aparato se observó con un "fenómeno de rebote" posterior al apagado.

Lo mismo ocurrió para el tiempo de reacción que midió la bradicinesia, por lo que hay una disminución leve con respecto a la basal y que en el momento de realizar el apagado del aparato se representa como un aumento importante, más cerca de las mediciones de estos síntomas antes de iniciar la estimulación (condiciones basales). Es posible que el "rebote" obtenido al apagar el estimulador sea en parte debida a que la enfermedad ha seguido su curso, porque se observa que ha sido enmascarado por la estimulación, por lo que cualquier aseveración obtenida en el presente estudio es difícil de comparar.

La estimulación de las Rapri mejora el temblor y el tiempo de reacción, pero no así la velocidad lineal que ha sido establecida como una medición de la rigidez (189). Posiblemente la forma en que neurofisiológicamente se esté registrando la rigidez, a través del desplazamiento lineal, sea demasiado burda y necesita de un refinamiento de la técnica.

En cambio, en la bradicinesia hay datos positivos para la medición cuantitativa y no para la ordinal.

Sin embargo, en un estudio actualmente inédito realizado por Velasco M. y cols, 2001 (en revisión) en este mismo grupo de pacientes, se recolectaron datos neurofisiológicos en un estudio que corresponde a una electromiografía, donde se hace una medición fásica que corresponde al temblor y una medición tónica, que corresponde a la rigidez, en donde tanto en una fase aguda como en una crónica se obtienen resultados en que el temblor y la rigidez se disminuyen.

De esta forma los elementos clínicos y neurofisiológicos apuntan a que existe una mejoría de los síntomas de la EP, concretamente el temblor, la rigidez y la bradicinesia cuando las Rapri son estimuladas eléctricamente.

El siguiente punto sería establecer que relación tiene estos hallazgos con lo que actualmente se conoce de la fisiopatología conocida tanto en animales como en seres humanos. Si se remite al esquema de Alexander y DeLong (ver figura 3 en la introducción), se observa que ninguno de los hallazgos aquí presentes encuadran en él. Si se presta atención a la vías directa e indirecta tienen su punto de salida en el Gpi/Snr y dependiendo de sus aferencias podrá venir de Putamen o del STN, respectivamente, sin embargo en este esquema no se especifica que vías son las que se utilizan a partir del STN o del Gpi. Es poco probable que las vías de ascenso palidales y que llegan al tálamo sean las Rapri, ya que anatómicamente la forma de hacerlo es mediante los campos de Forel que son anteriores al sitio de interés; por otro lado no se puede descartar que las fibras que emanan del STN puedan ser las mismas Rapri; sin embargo esto no se contempla en el esquema de Alexander.

Otras fibras que no se contemplan en el esquema de DeLong son las que provienen del cerebelo a través del BcJ y que se dividen en dos: las que van directamente hacia el tálamo motor o las que llegan al Ru (y de aquí al tálamo motor), y que pudieran estar en contacto con las Rapri. Sin embargo, los estudios en monos han demostrado que en modelos de la EP, no quitan el temblor al estimularse el Ru y al contrario produce un efecto de vértigo por sus eferencias con los núcleos vestibulares (Velasco F. y cols 1976).

Las Rapri en condiciones fisiológicas parece que llevan la información involucrada en los mecanismos de postura. Cuando de una u otra forma, se ha perdido el equilibrio por la neurodegeneración en la EP con la consecuente pérdida de neurotransmisores (principalmente la dopamina), las vías que originalmente mantenían al paciente en un proceso homeostático adecuado, se desvirtúan. Entonces las fibras que soportaban el estado postural transforman su información al deteriorarse el sistema y se manifiesta clínicamente como temblor y rigidez, y a medida que pasa el tiempo en alteraciones de la marcha, bradicinesia y postura en la mayoría de los pacientes. Al realizarse una lesión de las Rapri, lo que se hace es bloquear completamente la información aberrante que llevan las vías. Muy probablemente funcione de la misma forma en que lacono y cols (1997), lo propuso para el Gp, en que la información se encona en el *ansa lenticularis* como punto de salida; así en las Rapri pudiera ocurrir lo mismo al traer información de la formación reticular, de las fibras perirubrales, del STN y posiblemente del BcJ y que se enconan rumbo al tálamo. La lesión puntual de esta zona densamente empaquetada de fibras que asciende al tálamo es sumamente efectiva (Velasco F. y cols, 1972).

Por otro lado, los estudios electrofisiológicos en las Raprl que se han hecho con anterioridad han demostrado que los registros transoperatorios con microelectrodos con anestesia local y sin sedantes han registrado que el área de 2 a 3 mm por debajo de la salida del tálamo motor tiene una actividad unitaria en el que no se demuestra algún disparo neuronal, solo escuchándose la actividad de fondo que se organiza de tiempo en tiempo con ráfagas de 4 a 6 cps, similar a la frecuencia del temblor parkinsonico (Velasco F. y cols 1973, 1975), también reportado por otros (Birk y Struppler, 1989; y Luecking y cols, 1971). Estas ráfagas de actividad rítmica recuerdan las registradas en el Vim (Jasper H., 1966) y el Voa (Tasker, 1988) del tálamo, pero son menos frecuentes y prominentes.

Además, la obtención de los potenciales evocados tardíos ya descritos con anterioridad (Velasco F. y cols 1988) corroboran el involucramiento de la formación reticular en la EP. Los eventos relacionados con potenciales evocados somáticos (PES) inducidos por la estimulación del nervio mediano durante el paradigma de atención selectiva se ha registrado en las Raprl. En esta área, únicamente los componentes tardíos (P200, P300), pero no los tempranos (N20) fueron registrados, tal y como se hizo en esta ocasión en los pacientes. Los componentes tardíos varían significativamente en amplitud durante el efecto de atención, así existe una amplitud máxima durante la atención selectiva y nueva; y hay una mínima amplitud durante la habituación y la distracción (Velasco M y Velasco F, 1975, Velasco F y Velasco M, 1979; Velasco M. y cols, 1980; Jiménez y cols, 2000). En contraste, los PES registrados del lemnisco inmediatamente posterior y medial demuestran un prominente N20, pero no componentes tardíos P200 y P300. Estos hallazgos sitúan a las Raprl como un sistema extralemniscal y están en contradicción con otros reportes (Birk y Struppler, 1989; Luecking y cols, 1971; Momma y cols, 1980). Los componentes similares P200 sin componentes tempranos han sido registrados en la formación reticular mesencefálica (Velasco F y cols, 1980). Aún más, en monos las lesiones con radiofrecuencia realizadas en un área subtalámica equivalente a las Raprl y la formación reticular mesencefálica abaten el temblor en las extremidades contralaterales producidas por lesiones ubicadas previamente en la SNc (Velasco F. y cols, 1979). Además en humanos (Andy y cols, 1963 y Velasco F. y cols, 1980) y en animales de experimentación (Adey y cols, 1962 y Watson y cols, 1974) las lesiones de ésta área, pueden producir una "falta de uso espontaneo" de las extremidades contralaterales llamado *neglect*. En humanos, esto aparece solo ocurrir cuando hay una atrofia subcortical adicional en el tálamo (Velasco F y cols, 1986). En vista de estas observaciones, la existencia de un sistema retículo-talámico que media la atención y el temblor fue propuesto (Velasco F y Velasco M, 1979).

Anexo a esta información se encuentra que la simple inserción del electrodo quita el temblor también en el Vim, aunque no es un efecto constante como ocurrió con las Raprl (Benabid y cols, 1996). Es posible que estas estructuras puedan ser parte del mismo sistema retículo-talámico involucrado en la génesis del temblor; tal vez porque el arreglo compacto de las fibras en las Raprl y los arreglos celulares

más separados en el Vim pueda establecerse la diferencia entre la predicción de la obtención de la respuesta en la inserción del electrodo. La diferencia del efecto de la rigidez entre la estimulación del Vim y de las Rapri dependen de las proyecciones de las fibras de las Rapri a otros núcleos talámicos, como al Vop, que parece involucrarse más en el control postural y en los movimientos voluntarios (Tasker y cols, 1998) o en la difusión de la corriente eléctrica de las fibras cerebelotalámicas.

ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA.

Los efectos experimentales de la estimulación eléctrica en el sistema nervioso ha permitido las respuestas conductuales y/o electrofisiológicas que se han utilizado en la práctica terapéutica.

Algunos modelos experimentales han sido usados para estudiar el efecto electrofisiológico y/o lesional de la estimulación eléctrica en las propias neuronas. Uno de los modelos más simples es el uso de electrodos implantados en la corteza motora en el gato para realizar una microestimulación controlada mientras que los potenciales inducidos ortodrómicamente son registrados del pedúnculo cerebral (Agnew W. y cols, 1983), y ha sido demostrada por histología o microscopía electrónica (Pudenz y cols, 1975).

A partir de ciertos parámetros se pudo establecer diferentes conceptos como serían el de excitación neuronal, inhibición neuronal y lesión. La excitación neuronal se obtiene cuando hay una intensidad pequeña (5 a 15 μ A), una carga de densidad también pequeña (50 a 150 μ C/cm²) y una frecuencia de igual forma (10-40 Hz). La inhibición neuronal se obtiene apartir de un amperaje mayor (40 a 80 μ A), con carga de (400 a 800 μ C/cm²) y una frecuencia mayor (40 a 60Hz); al final los datos de lesión cuando estos últimos parámetros son excedidos.

Si se quiere hacer la puntualización de que estamos haciendo en los pacientes con estimulación eléctrica en las Rapri, se puede concluir que la intensidad de corriente y los paradigmas de estimulación usados para la clínica, inducen a una inhibición del tejido estimulado (Velasco F, 2000). Así el término neuromodulación es más apropiado que el de estimulación eléctrica cerebral.

El mecanismo involucrado en la estimulación cerebral profunda de alta frecuencia en pacientes con EP no se ha resuelto del todo, pero obviamente directa o indirectamente induce una inhibición de los blancos celulares porque en todos los casos, la destrucción de estos blancos produce efectos similares. Esto fue observado en el núcleo Vim del tálamo (Benabid y cols, 1986), cuando ocurrió a una frecuencia mayor de 100Hz. Entonces el grupo francés propuso la hipótesis que la estimulación de los circuitos sensorimotors reverberan la actividad oscilatoria de los impulsos originados en los haces musculares, y que convergen el cuerno posterior de la médula espinal, y regresan a través del tálamo y la

corteza al cuerno anterior de la médula espinal por las vías motoras. Este circuito de retroalimentación puede ser alterado por el ruido de fondo, como en los circuitos eléctricos. Este ruido de fondo puede borrar los patrones oscilatorios de los datos, permitiendo que hay una incapacidad de discernimiento de las estructuras y por lo tanto no pudiendo identificar la conducta oscilatoria que es la base actual del temblor (Benabid y cols, 2000).

Esta hipótesis de la estimulación es difícil de probar experimentalmente porque el Vim no existe en ratas o en monos, que corresponde al VPLo, así los modelos animales de temblor son difíciles de alcanzar (Ohye y cols, 1974; 1979, 1989).

En el caso de la estimulación de los ganglios basales Gpi y STN, la hipótesis de la estimulación de un influjo oscilatorio de datos propioceptivos es más difícil de considerar, en particular cuando los pacientes no tienen temblor y esencialmente muestran bradicinesia y rigidez.

Concerniente a la capacidad de lesión de los electrodos y de la neuromodulación hay un estudio realizado en un paciente con EP con una estimulación eléctrica de dos años de evolución y que el protocolo post-mortem en el tálamo solo demostró una discreta gliosis en el trayecto de los electrodos y sin pérdida neuronal en el sitio concreto de la estimulación, que era el Vim (Caparros-Lefebvre y cols, 1994).

En lo que respecta a la forma como funciona la estimulación eléctrica en las Rapri, lo mismo que sucede para el Vim, el STN y el Gpi, el mecanismo de acción está por determinarse; sin embargo la hipótesis más adecuada de como actúa en estas fibras es por una inhibición directa que hace que la transmisión no se lleve a cabo inhibiendo el temblor y la rigidez principalmente y de manera secundaria la bradicinesia; y como se ha comentado a través del bloqueo del sistema reticular activador ascendente. El mecanismo de acción propuesto en esta tesis es que la inhibición de las Rapri llevada a cabo por la estimulación eléctrica, provoca entonces un cese de la transmisión axonal, tanto la retrógrada como anterógrada, haciendo que el potencial de reposo de la membrana neuronal quede en un estado de hiperpolarización permanente y evitando que se produzca un potencial de acción que transmita la información "tremorogénica". Esto se corrobora cuando a los pacientes se les apaga el estimulador y el temblor regresa de manera inmediata; inclusive el fenómeno de rebote que se observó en el temblor y en el tiempo de reacción, podría explicarse pensando que la estimulación estuviera enmascarando el signo y que en el momento de apagar el aparato, observáramos la real historia natural de la degeneración neuronal.

Podría quedar la duda si el flujo de corriente en el momento de la estimulación eléctrica desde el sitio blanco en las Rapri pudiera expandirse hasta el STN o el Vim, pudiendo ser esta la causa de la disminución de los síntomas. Sin embargo, en contra de este supuesto está el hecho de que las intensidades de corrientes usados en este estudio no causaron parestesias u otros síntomas sensoriales por difusión de corriente hacia el lemnisco medial o hacia el núcleo Vcal-Vcpci del tálamo que están a la misma distancia del STN o Vim.

Además a ésto hay dos hechos que apoyan que la respuesta a la estimulación eléctrica de las Rapri es precisa: una es en el momento de la introducción del electrodo en el sitio y que de no estar en la zona no suprime el temblor en el tiempo quirúrgico, al realizar los estudios del protocolo el temblor regresa al paciente a la semana de operado, sin embargo una vez que el paciente es estimulado de manera aguda y luego crónica, el temblor y la rigidez desaparecen completamente. El otro hecho relevante es que la estimulación en las puntas cefálicas o caudales a las Rapri provocan una disminución inefectiva de los síntomas o muestra efectos colaterales. Esto contraponen de manera contundente el hecho que cualquier zona del encéfalo estimulada eléctricamente puede abatir los síntomas; no, solo áreas puntuales del encéfalo pueden abolir los síntomas de la Enfermedad.

Si se hace referencia a la medicación utilizada en los pacientes se puede decir que la disminución tanto de L-DOPA como de biperideno también se ha visto por diferentes grupos después de la utilización de la estimulación cerebral en el Vim (Benabid A.L. y cols, 1996) y en el STN (Limousin P y cols, 1998). Los efectos colaterales encontrados como la disartria, distonía o parestesias pueden ser encontrados en otros blancos (Benabid y cols, 1996; Blond y cols, 1992), y dependerá directamente de la cantidad de estimulación eléctrica usada para tratar de disminuir los síntomas en el enfermo.

Desde el punto de vista quirúrgico ¿Son las Rapri un blanco subtalámico diferente a los reportados en otros estudios? La respuesta concreta es que sí lo son y se ha comentado en la introducción ampliamente sobre el punto en que son diferentes a la campotomía (Spiegel E.A., 1962), a la lesión subtalámica o de fibras perirubrales (Andy y cols, 1963), al Vim (Benabid y cols, 1987), al sistema lemniscal (Birk y cols, 1989) y al STN (Limousin y cols, 1995), lo único a comentar en esta discusión es que la conversión de la lesión realizada en las Rapri, la neuromodulación, puede convertirse en un mecanismo más plástico neuronal ajustable y reversible.

Entonces ¿Cuáles son las ventajas de utilizar las Rapri como blanco de estimulación cerebral profunda? Las ventajas se establecen en que no hay duda alguna de lo predecible y reproducible que es la introducción del electrodo en el sitio apropiado para suprimir el temblor siendo a su vez también seguro; ahorrando tiempo en el procedimiento quirúrgico cuyo tiempo de implantación dura en

promedio 1 a 2 hr aproximadamente, y también obvia la utilización de procedimientos electrofisiológicos complicados (registros con microelectrodo, ensayos de microestimulación múltiple e imagenología complicada). Además de que se debe emplear solo un mínimo de facilidades, que hacen que el tratamiento sea menos costoso.

Si se comparan los efectos de la estimulación con los otros blancos se podrá apreciar que el temblor también disminuye de manera importante como lo hace el Vim (Benabid A.L. y cols, 1991; Benabid A.L. y cols, 1996; Blond y cols, 1992; Caparros-Lefebvre, 1993; Krack y cols, 1997); sin embargo la mejoría en el Vim en lo que respecta a la rigidez no es tan benéfica como lo es la estimulación de las Rapri. No hay tampoco una mejoría sustancial en la bradicinesia al estimular al Vim, cosa que con las Rapri no empeora clínicamente y hay una mejoría reflejada neurofisiológicamente.

Por otro lado, es más difícil realizar la comparación de la estimulación de las Rapri con otros sitios como sería el STN y el Gpi, por dos razones importantes: la primera de ellas que los criterios de inclusión son completamente diferentes, así los pacientes que utilizan estimulación del STN y del Gpi son pacientes que predomina la bradicinesia y la rigidez, mientras que los síntomas preponderantes en la estimulación de las Rapri son el temblor y la rigidez. Una segunda razón por lo mismo es que se encuentran en diferentes estadios de la enfermedad; por lo que tratar de realizar comparaciones en este momento sería prematuro.

La estimulación cerebral profunda de las Rapri de manera aguda y luego crónica se aúna más en la búsqueda de entender mejor la forma de como están alteradas las vías en la EP, lo que constituye el entendimiento de la enfermedad y de la misma manera y junto con la estimulación de otras estructuras cerebrales proveer de herramientas adicionales y de instrumentos dentro del armamentario neuroquirúrgico; jugando un papel pivote en el entendimiento de las enfermedades, específicamente en el campo de los procesos neurodegenerativos. Además a esta aplicación terapéutica, la suma de esfuerzos que se ha incrementado en los trastornos de movimientos involuntarios, podrá traer una nueva clase de agentes terapéuticos, adaptables a la enfermedad y a los blancos, en base al conocimiento más profundo de la fisiopatología.

CONCLUSIONES

1.- La neuromodulación o estimulación cerebral profunda en las Radiaciones Prelemniscuales es efectiva en 10 pacientes con Enfermedad de Parkinson.

2.- Las Radiaciones prelemniscuales son un sitio preciso y exquisito ubicado en la región subtalámica posterior que fueron ubicadas durante la cirugía estereotáxica después de la introducción del electrodo al suprimirse el temblor y la rigidez en todos los casos, y mediante técnicas convencionales imagenológicas coincidiendo la ventriculografía, la Resonancia Magnética Nuclear y el plotting imagenológico; además de la ubicación electrofisiológica mediante los potenciales evocados sensoriales.

3.- Las Radiaciones prelemniscuales de los pacientes al ser estimuladas mejora estocásticamente los síntomas de temblor y rigidez de las extremidades contralaterales al sitio estimulado, de manera principal; y de manera secundaria la bradicinesia. Para corroborar estos datos se usaron escalas ordinales en los aspectos clinimétricos y cuantitativas, en los aspectos electrofisiológicos; ambas validaron el estudio.

4.- La estimulación de los sitios supra e infraadyacentes a las Radiaciones Prelemniscuales produjo un efecto clínico o neurofisiológico menor sobre los síntomas de la Enfermedad, o bien efectos colaterales, lo que explica que esta vía involucra de manera más directa la transmisión de los síntomas de la enfermedad.

5.- Los potenciales evocados sensoriales ubican la respuesta de la estimulación de las Radiaciones prelemniscuales como un sitio que pertenece al Sistema Reticular Activador Ascendente y que media el proceso de atención selectiva.

ANEXO 1.

RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA UPDRS.

I. MENTALIZACION CONDUCTA Y TALANTE

1. Deterioro intelectual

- 0 = Ninguno
- 1 = Leve. Olvidos con recuerdo parcial de los eventos.
- 2 = Perdida moderada de la memoria, desorientación, alguna dificultad para resolver problemas complejos. Leve pero definitivo deterioro de la función en casa, con necesidad ocasional de ayuda.
- 3 = Severa perdida de la memoria con desorientación de tiempo y lugar. Marcado deterioro para resolver problemas.
- 4 = Similar al anterior pero incapaz de hacer juicios. Requiere de ayuda todo el tiempo y no puede ser dejado solo.

2. Alteraciones del pensamiento (no debidas a demencia o intoxicación por drogas)

- 0 = Ninguna.
- 1 = Sueños vividos.
- 2 = Alucinaciones incipientes ligeramente recordadas.
- 3 = Alucinaciones frecuentes y/o delirio ocasional que podría interferir con su actividad diaria.
- 4 = Alucinaciones y delirio persistentes, psicosis florida. No se puede cuidar el solo.

3. Depresión

- 0 = Ausente.
- 1 = Periodos de tristeza o culpa, nunca persisten por más de una semana.
- 2 = Depresión sostenida por una semana o más.
- 3 = Depresión sostenida con síntomas vegetativos (Insomnio, anorexia y perdida de peso).
- 4 = Similar al anterior con pensamientos o intentos suicidas.

4. Motivación e iniciativa

- 0 = Normal.
- 1 = Menos positivo que lo usual, más pasivo.
- 2 = Pérdida de la iniciativa al elegir actividades no rutinarias.
- 3 = Pérdida de la iniciativa en las actividades cotidianas (rutinarias).
- 4 = Aislado, completa pérdida de la motivación.

II. ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA.

1. Lenguaje

- 0 = Normal.
- 1 = Leve afectado. Se puede entender.
- 2 = Moderadamente afectado. Algunas veces tenderá a repetir oraciones.
- 3 = Severamente afectado. Frecuentemente repite oraciones.
- 4 = Ininteligible casi siempre.

2. Salivación

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeramente nota un exceso de saliva en la boca.
- 2 = Aumento moderado de saliva, "babeo" mínimo.
- 3 = Exceso de saliva con "babeo" la mitad del tiempo.
- 4 = Sialorrea marcada, requiere constantemente de un pañuelo.

3. Deglución

- 0 = Normal.
- 1 = Rara vez el alimento pasa a las vías aéreas.
- 2 = La mitad del tiempo presenta este problema.
- 3 = Requiere alimentos blandos.
- 4 = Para alimentarse necesita gastrostomía o sonda nasogástrica.

4. Escritura.

- 0 = Normal.
- 1 = Ligeramente lenta o pequeña.
- 2 = Moderadamente lenta o pequeña, todas las palabras son legibles.
- 3 = Muy afectada la mitad de las palabras no son legibles.
- 4 = Escritura casi no legible.

5. Uso de cubiertos

- 0 = Normal.
- 1 = Algunas veces lento y torpe, no necesita ayuda.
- 2 = Puede cortar los alimentos y aveces necesita ayuda.
- 3 = Alguien debe cortar los alimentos pero él puede comer lentamente.
- 4 = Necesita ser alimentado.

6. Vestirse

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento, sin ayuda.
- 2 = Ocasionalmente asistencia para abotonarse.
- 3 = Requiere ayuda considerable pero algunas cosas las puede hacer solo.
- 4 = Auxilio completo.

7. Higiene

- 0 = Normal.
- 1 = Lento pero sin ayuda.
- 2 = Necesita ayuda para bañarse o lo hace lentamente.
- 3 = Requiere asistencia para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño o peinarse.
- 4 = Requiere sonda vesical y aseo mecánico.

8. Dar vuelta en la cama y destenderla

- 0 = Normal.
- 1 = Algo lento y torpe, sin ayuda.
- 2 = Puede voltearse solo o cubrirse pero con gran dificultad.
- 3 = Inicia los movimientos pero no los termina.
- 4 = Auxilio completo.

9. Caldas (no relacionadas a "congelamiento")

- 0 = Ninguna.
- 1 = Rara vez.
- 2 = Ocasionalmente, menos de una vez al día.
- 3 = En promedio una vez al día.
- 4 = Más de una vez al día.

10. "Congelamiento" al caminar

- 0 = Ninguno.
- 1 = Rara vez, puede tener indecisión al iniciar la marcha.
- 2 = "Congelamiento" ocasional.
- 3 = "Congelamiento" frecuente. Caídas ocasionales por el mismo.
- 4 = Caídas frecuentes por "congelamiento".

11. Marcha

- 0 = Normal.
- 1 = Leve dificultad. Quizas no balancee los brazos y tal vez arrastre las piernas.
- 2 = Moderada dificultad, poca o ninguna asistencia.
- 3 = Disturbio severo de la marcha requiere ayuda.
- 4 = No puede caminar sin ayuda.

12. Temblor

- 0 = Ausente.
- 1 = Ligero e infrecuente.
- 2 = Moderado y molesto para el paciente.
- 3 = Severo e interfiere con muchas actividades.
- 4 = Marcado e interfiere con la mayoría de las actividades.

13. Molestias sensoriales relacionadas a Parkinsonismo

- 0 = Ninguna.
- 1 = Ocasionalmente entumecimiento, escozor o adolorimiento.
- 2 = Son frecuentes los síntomas anteriores pero no angustiantes.
- 3 = Es frecuente el dolor angustiante.
- 4 = Dolor intolerable.

III. EXAMEN MOTOR

1. Lenguaje oral

- 0 = Normal.
- 1 = Ligera pérdida de la expresión, dicción y/o volumen.
- 2 = Monótono, mala pronunciación pero comprensible.
- 3 = Deterioro marcado, difícil de entender.
- 4 = Incomprensible.

2. Expresión facial

- 0 = Normal.
- 1 = Mínima hipomimia, podría ser normal "cara de palo".
- 2 = Leve pero definitiva disminución de la expresión facial.
- 3 = Hipomimia moderada, labios ligeramente separados.
- 4 = Cara de máscara, pérdida completa de la expresión facial, labios separados un cuarto de pulgada o más.

3. Temblor en reposo

- 0 = Ausente.
- 1 = Ligero e infrecuente.
- 2 = De amplitud leve y persistente. De moderada amplitud pero intermitente.
- 3 = De moderada amplitud pero persistente.
- 4 = Muy marcado y persistente.

4. Temblor de acción o postural en las manos

- 0 = Ausente.
- 1 = Ligero, presente en la acción.
- 2 = Moderado, presente en la acción.
- 3 = Moderado, presente en la acción y en las posturas de sostén.
- 4 = Marcado, interfiere con la alimentación.

5. Rigidez

- 0 = Ausente.
- 1 = Ligera y detectable solo por comparación.
- 2 = Leve a moderada.
- 3 = Marcada con rango completo de movimiento fácilmente alcanzado.
- 4 = Severa con rango de movimiento alcanzado con dificultad.

6. Toque de dedos (el paciente toca el dedo pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible, cada mano por separado).

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente retardado y/o reducción en amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

7. Movimientos de mano (el paciente abre y cierra la mano en rápida sucesión con la máxima amplitud y cada mano por separado).

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente retardado y/o reducción en la amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

8. Movimientos rápidamente alternantes de manos (pronación supinación, movimiento vertical y horizontal, máxima amplitud y ambas manos a la vez)

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente retardado y/o reducción en la amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

9. Agilidad de pies (el paciente tocará el suelo con el talón en rápida sucesión, manteniendo un pie arriba. La amplitud será de aproximadamente 3 pulgadas).

- 0 = Normal.
- 1 = Levemente retardado y/o reducción en la amplitud.
- 2 = Deterioro moderado. Se fatiga rápidamente. Puede tener movimiento incompleto.
- 3 = Deterioro severo. Indecisión para iniciar el movimiento o se para en el proceso.
- 4 = Apenas puede realizar la prueba.

10. Levantarse de una silla (el paciente intentará levantarse de una silla de respaldo recto con sus brazos cruzados sobre el tórax).

- 0 = Normal.
- 1 = Lento y necesita más de un intento.
- 2 = Necesita jalarse hacia arriba.
- 3 = Tiende a caer hacia atrás pero puede mantenerse sin ayuda.
- 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

11. Postura

- 0 = Normalmente erecta.
- 1 = No muy recto, ligeramente inclinado, tal vez normal para ancianos.
- 2 = Moderadamente inclinado, puede ser ligeramente desbalanceado hacia algún lado.
- 3 = Severamente inclinado con xifosis, moderadamente desbalanceada hacia un lado.
- 4 = Marcada flexión, postura extremadamente anormal.

12. Marcha

- 0 = Normal.
- 1 = Camina lentamente, pasos cortos, no festinación o propulsión.
- 2 = Camina con dificultad, poca o ninguna asistencia, ligera festinación o propulsión.
- 3 = Disturbios severos, requiere asistencia.
- 4 = No puede caminar aún con ayuda.

13. Estabilidad postural (respuesta súbita a desplazamiento posterior producido por empujón sobre los hombros con el paciente parado, los ojos abiertos, los pies ligeramente separados y advertido).

- 0 = Normal.
- 1 = Retropulsión, se recupera por sí solo.
- 2 = Ausencia de respuesta, puede caer si el examinador no lo detiene.
- 3 = Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
- 4 = Incapaz de mantenerse de pie sin ayuda.

14. Bradicinesia corporal y acinesia (combinación de enlentecimiento, indecisión, disminución del balanceo de brazos, disminución en la amplitud, y pobreza de movimientos)

- 0 = Ninguna.
- 1 = Mínimo enlentecimiento, movimientos con carácter deliberado, amplitud reducida. Tal vez normal.
- 2 = Leve enlentecimiento, pobreza de movimientos, reducción en la amplitud.
- 3 = Moderado enlentecimiento, movimientos pobres y poco amplios.
- 4 = Severo enlentecimiento, movimientos pobres y poco amplios.

ANEXO 2.

RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA ESCALA SCHWAB & ENGLAND

- 100% = Completamente independiente. Capaz de hacer todas las faenas sin lentitud, dificultad o deterioro. Esencialmente normal. Ignora cualquier dificultad.
- 90% = Completamente independiente, capaz de hacer sus faenas con algo de enlentecimiento, dificultad o deterioro. Debe tomar dos veces el tiempo para una actividad que antes tardaba la mitad. Empieza a notar dificultad.
- 80% = Completamente independiente en la mayoría de las tareas. Tarda el doble en sus faenas. Consciente de la dificultad y del enlentecimiento.
- 70% = Algo de dependencia. Mas dificultad con algunas tareas. Tarda tres a cuatro veces el tiempo normal en sus faenas. Debe gastar gran parte del día en sus quehaceres.
- 60% = Algo de dependencia. Puede hacer casi todo muy lento y con mucho esfuerzo. Errores y algunas tareas imposibles.
- 50% = Mas dependencia. Ayuda en la mitad de las tareas. Dificultad con todo.
- 40% = Muy dependiente. Necesita ayuda casi en todo pero algunas actividades las hace solo.
- 30% = Muy pocas cosas las hace solo o con mucho esfuerzo y requiere mucha ayuda.
- 20% = Nada lo hace solo. En algunas cosas requiere poca ayuda. Severamente invalido.
- 10% = Totalmente dependiente. Siempre requiere ayuda. Completamente invalido.
- 0% = Funciones vegetativas alteradas, falla del control de esfínteres, salivación constante. Confinado a la cama.

ANEXO 3.

RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA NYPDS

RIGIDEZ

(Juzgado sobre movimientos pasivos de articulaciones mayores con el paciente relajado en posición sentada. "La rueda dentada" es ignorada. Se evalúa en cuello, hombros, codos, muñecas y rodillas).

- 0 = Ausente
- 1 = Ligero o detectable solo por comparación
- 2 = Moderado
- 3 = Marcado pero con un rango de movimiento completo y fácilmente alcanzado.
- 4 = Severo, el rango de movimiento alcanzado con dificultad.

TEMBLOR

(Evaluado en extremidades y cara del lado predominantemente afectado)

- 0 = Ausente
- 1 = Ligero e infrecuente
- 2 = Moderado en amplitud pero intermitente
- 3 = Moderado y presente casi todo el tiempo

BRADICINESIA

(Combina inicio, lentitud y pobreza de movimientos).

- 0 = Ninguna
- 1 = Mínima lentitud, para algunas personas normal.
- 2 = Moderado grado de lentitud y pobreza de movimiento pero definitivamente anormal.
- 3 = Severa lentitud, indecisión ocasional al iniciar el movimiento y se detiene durante el proceso.
- 4 = Marcada lentitud y pobreza, frecuentemente "congelamiento", marcado retraso al iniciar el movimiento o acinesia completa.

MARCHA

- 0 = Deambulación libre, pasos adecuados y facilidad al voltear.
- 1 = Camina lentamente, puede arrastrar los pies con pasos cortos pero no hay festinación o propulsión.
- 2 = Camina con moderada dificultad y requiere de poca o ninguna asistencia.
- 3 = Disturbios severos en la marcha que requieren ayuda frecuentemente, festinación, pasos cortos, "congelamiento" y propulsión.
- 4 = No puede caminar, aun con ayuda.

ESTABILIDAD POSTURAL

(Si el Romberg es normal, juzgar la respuesta al desplazamiento posterior súbito producido por un "empujón" sobre el esternón).

- 0 = Normal
- 1 = Retropulsión pero recupera la postura sin ayuda.
- 2 = Ausencia de respuesta postural, podría caer si el examinador no lo detiene.
- 3 = Muy inestable, cae espontáneamente durante el Roberg.
- 4 = Incapaz de mantenerse parado sin ayuda

RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA ESCALA HOEHN Y YAHR

ESTADIO 0 = Sin signos de enfermedad

ESTADIO 1 = Enfermedad unilateral

ESTADIO 2 = Enfermedad bilateral sin deterioro del balance

ESTADIO 3 = Enfermedad bilateral leve a moderada, algo de inestabilidad postural; físicamente independiente

ESTADIO 4 = Severa inestabilidad, aún capaz de caminar o mantenerse sin Asistencia

ESTADIO 5 = Confinado a una silla de ruedas o postrado en cama a menos que lo auxiliien

ANEXO 4

ESCALA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TEMBLOR

- 0 = Ausente.
- 1 = Presente intermitentemente.
- 2 = Presente todo el tiempo, no incapacitante.
- 3 = Interfiere con la escritura.
- 4 = Incapacitante.

RIGIDEZ

- 0 = Ausente
- 1 = Detectable solo por examinación. Signo de rueda dentada.
- 2 = Cambios posturales en flexión. Pérdida del balanceo de los brazos.
- 3 = Marcha festinante y congelamiento intermitente.
- 4 = Incapacidad para pararse desde una silla o caminar debido al congelamiento grave.

BRADICINESIA

- 0 = Ausente.
- 1 = Lentitud para realizar la prueba de dedo-nariz o talón-rodilla.
- 2 = Toma más del doble del tiempo para realizar pruebas motoras, caldas en un plano inclinado.
- 3 = Requiere asistencia para caminar debida al desequilibrio.
- 4 = Incapacidad para estar parado y caminar por la inestabilidad.

MARCHA Y POSTURA

- 0 = Ausente.
- 1 = Lentitud en realizar las pruebas de dedo-nariz y talón-rodilla.
- 2 = Toma el doble que el tiempo para realizar tareas motoras: caída en el plano inclinado.
- 3 = Requiere asistencia para caminar debido al desbalance.
- 4 = Incapacidad para estar de pie y caminar por la desestabilidad.

REFERENCIAS

- 1) Adey W.R., Walter D.O., Lindsay D.F.: Subthalamic lesions. Arch Neurol 6: 34-47, 1962.
- 2) Afsharpour S. Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. J Comp Neurol 236: 14-20, 1985.
- 3) Agnew W.F., Yuen T.G., McCreery D.B. Morphological changes following prolonged electrical stimulation of the cat's cortex at defined changes densities. Exp. Neurol 79:397-403, 1983.
- 4) Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 12:366-375, 1989.
- 5) Alesch F., Pinter M.M., Hensch R.J., Ferti L., Benabid A.L., Koos W.T.: Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. Acta Neurochir (Wien) 136:75-81, 1995.
- 6) Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 13:268-275, 1990.
- 7) Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9:357-378, 1986.
- 8) Alvarez L., Macías R., Guiridi J., López G., Alvarez E., Maragoto C., Teijeiro J., Torres A., Pavón N., Rodríguez-Oroz M.C., Ochoa L., Hetherington H., Juncos J., DeLong M.R., Obeso J.A. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. Mov Disord 2001, 16(1):72-8.
- 9) Andy DJ: Thalamic stimulation for control of movement disorders. Appl Neurophysiol 46:107-111, 1983.
- 10) Ardouin C., Pilon B., Peiffer E., Bejjani P., Limousin P., Damier P., Arnulf I., Benabid A.L., Agid Y., Pollak P. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. Ann Neurol 46, 2:217-23, 1999.
- 11) Asanuma C. Axonal arborizations of a magnocellular basal nucleus input and their relation to the neurones in the thalamic reticular nucleus of the rats. Proc Natl Acad Sci U S A 86: 4748-4750, 1989.

- 12) Asanuma C. GABAergic and pallidal terminals in the thalamic reticular nucleus of the squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 101:439-446, 1994.
- 13) Bakay R.A.E.: Surgical treatment of movement disorders. *Neurosurgery Clinics of North America*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, pp 381-404, 1998.
- 14) Barr M.L., Kierman J. A. *El Sistema Nervioso Humano. Un punto de vista anatómico*. Cuarta edición, Ed. Harla, capítulo 11 pag., 204-208, 1986.
- 15) Beckstead R.M., A reciprocal axonal connection between the subthalamic nucleus and the neostriatum in the cat. *Brain Res* 275:137-146, 1983.
- 16) Benjani B., Damier P., Arnulf I., Bonnet A.M., Vidailhet M., Dormont D., Pidoux B., Cornu P., Marsault C., Agid Y: Pallidal stimulation for Parkinson's disease: Two targets? *Neurology* 49:1564-1569, 1997.
- 17) Benabid A.L., Pollak P., Louveau A., Henry S., de Rougemont J., Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the Vim thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 50:344-356, 1989.
- 18) Benabid A.L., Pollak P., Gervason C., Hoffman D., Gao D.M., Hommel M., Perret J.E., de Rougemont J: Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403-406, 1991.
- 19) Benabid A.L., Pollak P., Gao D., Hoffmann D., Limousin P., Gay E., Payen I., Benazzouz A.: Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 84:203-214, 1996.
- 20) Benabid A.L., Koussié A., Benazzouz A., Fraix V., Ashraf A., Le Bas J.F., Chabardes S., Pollak P. Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease. *Arch Med Res*. 31, 3:282-289, 2000.
- 21) Benazzouz A, Boraud T., Féger J., Burbaud P., Bioulac B., Gross C.: Allevation of experimental hemiparkinsonism by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in primates: A comparison with L-DOPA treatment. *Mov Disord* 11:627-632, 1996.
- 22) Benazzouz A., Gross C., Féger J., Boraud T., Bioulac B.: Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP- treated monkeys. *Eur J Neurosci* 5:382-389, 1992.

- 23) Benazzouz A., Piallat B., Pollak P., Benabid A.L., Responses of substantia nigra reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci. Lett* 189:77-86, 1995.
- 24) Benecke R., Rothwell J.C., Dick J.P.R. Simple and complex movements off and on treatment patients with parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psichiatriy* 50.296-303,1987.
- 25) Berardelli A, Dick J.P.R.,Rothwell J.C. Scaling of the size of the first agonist EMG burst during rapid wrist movements in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psichiatriy* 49.1273-1279,1986.
- 26) Bertrand C.: A pneumotoxic technique for producing localized cerebral lesions and its use in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 15: 251-264,1958.
- 27) Bertrand C., Molina-Negro, P., Martinez, N., Velasco, F.: Stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Progress in Neurological Surgery*. Krayenbuhl, H., Maspes, P. And Sweet, W. (Eds.)Year Book Medical Publishers, Vol. V. 1974.
- 28) Bergman M., Whichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesion of subthalamic nucleus. *Science* 249:1436-1438,1990.
- 29) Bevan M.D., Francis C.M., Bolam J.P. The glutamate-enriched cortical and thalamic input to neurones in the subthalamic nucleus of the rat: Convergence with GABA-positive terminals. *J Comp Neurol* 381: 491-497, 1995.
- 30) Bevan M.D., Smith A.D., Bolam J.P., The substantia nigra as a site of synaptic integration of functionally diverse information arising from the ventral pallidum and the globus pallidus in the rat. *Neuroscience* 75: 5-16, 1996.
- 31) Bickford M.E., Günölk A.E., Van Horn S.,C. GABAergic projections from the basal forebrain to the visual sector of the thalamic reticular nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 348: 481-495, 1994.
- 32) Birk P., Struppler A. Functional neuroanatomy of the target area for the treatment of pathological tremor: an electrophysiological approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 52:164-170, 1989.

- 33) Blond S., Siegfried J.: Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52:109-111, 1991.
- 34) Blond S., Caparros-Lefebvre D., Parker F., Assaker R., Petit H., Guier J.D., Christiaens J.L.: Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg* 77:62-68, 1992.
- 35) Bolam J.P., Smith Y. The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: A double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *J Comp Neurol* 321: 456-475, 1992.
- 36) Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C.: High-frequency stimulation of the internal globus pallidus (Gpi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of Gpi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 215:17-20, 1996.
- 37) Brazis P.W. The localization of lesions affecting the basal ganglia. In: *The localization in clinical Neurology*, Little Brown Co., ed second, 1990, 353-4.
- 38) Brice J., McLellan L. Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. *Lancet* 7:1221-1222, 1980.
- 39) Brooks D.J. Positron Emission Tomography studies in movement disorders. In: *Neurosurgery Clinics of North America*, Saunders Eds. Vol.9, no.2, 1998, pp.263-277.
- 40) Brown R.G., Dowsey P.L., Brown P., Jahanshahi M., Pollak P., Benabid A.L., Rodríguez-Oroz M.C., Obeso J., Rothwell J.C. Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 45(4):473-88, 1999.
- 41) Burchiel K.J. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clin North Am* 6:55-71, 1995.
- 42) Burton K, Calne D.B. Aetiology of Parkinson's disease. *Neurology*, 1988; 36:1490-1496.
- 43) Caparros-Lefebvre D., Blond S., Vermersch P., Pécheux N., Guieu J.D., Petit H. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:268-273, 1993.

- 44) Caparros-Lefebvre D., Blond S., Feltin M.P., Pollak P., Benabid A.L. Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement: possible involvement of the centromedian and parafascicularis complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:308-314, 1999.
- 45) Caparros-Lefebvre D., Ruchoux M.M., Blond S., Petit H., Percheron G.: Long-term thalamic stimulation in Parkinson's disease: Postmortem anatomoclinical study. *Neurology* 44:1856-1860, 1994.
- 46) Ceballos-Baumann A.O., Bartenstein P, Von Falkenhayn I. Parkinson's disease ON and OFF subthalamic nucleus stimulation: A PET activation study. *Neurology* 48 (Suppl 2): A250, 1997.
- 47) Cooper I.S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements in parkinsonim. *Psychiatr Q* 27:317-9:1953.
- 48) Cooper I.S., Rickland M., Amim I., Cullinan T. A long term follow up study of cerebellar stimulation in man. New York, Raven Press, 1978, p19-22.
- 49) Codina-Puiggros. *Tratado de Neurologia*, Ed. Libro del año, pags 361-419, 1994, España.
- 50) Cowan R.L., Wilson C.J. Spontaneous firing patterns and axonal projections of single corticostriatal neurons in the rat medial agranular cortex. *J Neurophysiol* 71:17-25, 1994.
- 51) Chan H.T., Wilson C.J., Kitai S.T: Single neostriatal efferent axons to the globus pallidus: A light and electron microscopic study. *Science* 213: 915-7, 1981.
- 52) Chandler S.H., Turman J., Jr., Salem L. The effects of nanoliter ejections of lidocaine into the pontomedullary reticular formation on cortically induced rhythmic jaw movements in the guinea-pig. *Brain Res* 526:54-64, 1990.
- 53) Davis K.D., Taub E., Houle S., Lang A.E., Dostrovsky J.O., Tasker R.R., Lozano A.M.: Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. *Nat Med* 3:671-674, 1997.
- 54) Deiber M.P., Pollak P., Passingham R., Landais P., Gervason C., Cinotti L., Friston K., Frackowiak R., Mauguière F., Benabid A.L.: Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor: Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. *Brain* 116:267-279, 1993.

- 55) DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 13:281-295, 1990.
- 56) Delwaide P.J., Pepin J.L., Maertens de Noordhout A. Short-latency autogenic inhibition in patients with parkinsonian rigidity. *Ann Neurol* 30:83-88,1991.
- 57) Dromey C., Kumar R., Lang A.E., Lozano A.M. An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Mov Disord*, 15:1132-8, 2000.
- 58) Dubé L., Smith A.D., Bolam J.P. Identification of synaptic terminals of the thalamic and cortical origin in contact with distinct medium-size spiny neurons in the rat neostriatum. *J Comp Neurol* 267:455-468, 1988.
- 59) Durif F. Lemaire J.J., Debilly B., Dordain G. Acute and chronic effects of anteromedial globus pallidus stimulation in Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 3:315-322, 1999.
- 60) Fearnley J.M., Lees A.J. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114:2283-2301, 1991.
- 61) Fénelon F. Essais de Traitement Neurochirurgical du Syndrome Parkinsonien par Intervention Directe sur le Voies Extrapyramidales immédiatement Sousstriopallidales (ou lenticulaires). *Rev Neurol* 83:437-440, 1950.
- 62) Feinstein A.R. Clinical biostatics. IV. The architecture of clinical research (continued). *Clin Pharmacol Ther* 11:595-610,1970.
- 63) Flaherty, A.W., Gray biel, A.M. Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol* 66:1249-1263, 1991.
- 64) Freed C. R., Breeze R.E., Rosenberg N.L. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after trasplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 327.1549-154, 1992.
- 65) Freeman T.B., Olanow C.W., Hauser R.A. Bilateral fetal nigra transplantation into the post-comissural putamen as a treatment of Parkinson's disease: Six moths of follow-up. *Ann Neurol* 38.379-385,1995.
- 66) Gerfen C.R. The neostriatal mosaic: Multiple levels of compartamental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 15:285-297,1992.

- 67) Gerfen C.R., Engber, T.M., Mahan L.C., Susel, Z., Chase T.N., Monsma, F.J. Sibley, D.R. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250, 1429-1432, 1990.
- 68) Gerfen C.R., Young, W.S.,III. Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: An in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res.*460:161-167, 1988.
- 69) Graybiel A.M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trens Neurosci* 13:244-256,1990.
- 70) Graybiel A.M., Aosaki T., Flaherty A.W., Kimura M. The basal ganglia and adaptative motor control. *Science* 265: 1826-1831.
- 71) Greenberg J. O., *Neuroimaging*, Mc Graw-Hill, pag 8-10,1995.
- 72) Gross J.D., Dogali M., Pallidotomy for parkinson's disease. Part 1. The New York University/University of California at Irvine Experience. In: Giidenberg P.L. /Tasker R.R. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1998.
- 73) Gross C., Rougier A., Guehl D., Boraud T., Julien J., Bioulac B. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: A study of seven cases. *J Neurosurg* 87:491-498, 1997.
- 74) Guiot G, Brion S. Traitment Neurochirurgical des Syndromes Choreo-athétosiques et Parkinsoniens. *Sern Hop Oaris* 49.2095-2099,1952.
- 75) Halliday G.M., McRitchie D.A., Cartwright H.R. Midbrain neuropathology in idiopathic Parkinson's disease and diffuse Lewy body disease. *J Clin Neurosci* 3:52-60,1996.
- 76) Hammond C., Rouzaire-Dubois B, Féger J. Anatomical and electrohistological studies of the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience* 9:41-52,1983.
- 77) Harnois C, Filion M. Pallidofugal projections to the thalamus and midbrain: A quantitative antidromic activation study in the monkeys and cats. *Exp Brain Res* 47: 277-286, 1982.
- 78) Hartmann-von Monakow K., Akert K., Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and the other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 550: 142-153, 1991.

- 79) Hassler R, Riechter T. Indikationen und Lokalisationsmethode der Gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* 25:441-447, 1954.
- 80) Hassler R: Anatomy of the thalamus, in *Introduction to Stereotaxis, with an Atlas of the Human Brain*. Stuttgart, Thieme, 1959, pp 230-290.
- 81) Hazrati L.N., Parent A., Mitchell S. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates. A PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res* 533: 171-178, 1990.
- 82) Heath R.C *Studies in Schizophrenia*. Cambridge, Harvard University Press, 1954.
- 83) Hirsch E.C., Mouatt A., Thomasset M. Expression of cabildin D (28K)-like immunoreactivity in catecholaminergic cell groups of the human midbrain: Normal distribution and pathological distribution in Parkinson's disease. *Neurodegeneration* 1:83-93, 1992.
- 84) Hoehn MM, Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442, 1967.
- 85) Horsley V, Clarke R.H. The structure and function of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31: 45-124, 1908.
- 86) Hosobuchi Y., Adams J.E., Fields H.L. Chronic thalamic and internal capsular stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa and dysesthesia of the thalamic syndrome. *Adv. Neurol* 1973, 4:783-8.
- 87) Hubble J.P., Busenbark K.L., Wilkinson S., Pahwa R., Paulson G.W., Lyons K., Koller W.C.: Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. *Mov Disord* 12:337-341, 1997.
- 88) Hubble J.P., Busenbark K.L., Wilkinson S., Penn R.D., Lyons K., Koller W.C. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 46:1150-1153, 1996.
- 89) Iacono R.P., Loser R.R., Maeda G., Kuniyoshi S., Warner D., Mandybur G., Yamada S. Chronic anterior pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 137:106-112, 1995.
- 90) Iacono R.P., Lonser R.R., Mandybur G., Yamada S.: Stimulation of the globus pallidus in Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 9:505-510, 1995.
- 91) Inglis W.L., Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus: Where the striatum meets the reticular formation *Prog Neurobiol* 47:1-15, 1995.

- 92) Jackson A, Crossman A.R. Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 10:725-730,1983.
- 93) Jahanshahi M., Ardouin C.M., Brown R.G., Rothwell J.C., Obeso J., Albanese A., Rodriguez-Oroz M.C., Moro E., Benabid A.L., Pollak P., Limousin P., Dowsey P.: The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain*, 123:1142-54, 2000.
- 94) Jasper, H.H., Bertrand C. Thalamic unit involved in somatic sensation and voluntary and involuntary movements in man. En: *thalamus*, Purpura D.P., y Yahr M.D. (eds) N.Y., Columbia University Press., pp 365-375, 1966.
- 95) Jellinger K.A. Neurodegenerative disorders with extrapyramidal features. A neuropathological overview. *J Neural Transm Suppl* 46:33-56, 1995.
- 96) Jenkins I.H., Bains P.G., Colebatch J.G. A PET study of essential tremor: Evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 34:82-86, 1993.
- 97) Jiménez F., Velasco, F., Velasco, M., Velasco, A.L. Tratamiento médico quirúrgico de la enfermedad de Parkinson: Estudio a largo plazo. *Rev. Med. Hosp. Gen. (Méx.)* 57:74-80, 1994.
- 98) Jiménez, F., Velasco, F., Velasco, M., Velasco, A.L. Long-term observations of Parkinson's disease patients subjected to different medical and surgical treatments. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 62:85-89, 1994.
- 99) Jiménez F., Velasco F., Velasco M., Brito F., Morel C., Márquez I., Pérez M.L., Subthalamic prelemniscal radiation stimulation for the treatment of the Parkinson's Disease: Electrophysiological characterization of the area. *Arch Med Res* 31,3:270-281, 2000.
- 100) Jones E.G. Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotact Funct Neurosurg* 54/55:1-20, 1990.
- 101) Kamaguchi Y., Wilson C.J., Emson P.C. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *J Neurosci* 10:3421-3429,1990.
- 102) Kamaguchi Y., Wilson C.J., Augood S.J. Striatal interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 18:527-534,1995.

- 103) Kita H., Kitai S.T. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol* 260:435-447, 1987.
- 104) Kita H., Kitai S.T. The morphology of the globus pallidus projection neurones in the rat: An intracellular staining study. *Brain Res* 636:308-314, 1994.
- 105) Krack P., Pollak P., Limousin P., Benazzouz A., Benabid A.L.: Modifications of the stimulation site within GPi induce different motor effects in parkinsonian patients. *Mov Disord* 12 [Suppl 1]:84, 1997 (abstr).
- 106) Krack P., Pollak P., Limousin P., Benazzouz A., Benabid A.L. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in parkinson's disease. *Lancet* 350:1675, 1997.
- 107) Krack P., Pollak P., Limousin P., Hoffman D., Xie J., Benazzouz A., Benabid A.L. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121:451-457, 1998.
- 108) Kumar R., Lozano A.M., Sime E., Halket E., Lang A.E. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 11,53(3):561-6, 1999.
- 109) Laitinen L.V., Liliequist B, Fagerlund M. An adapter for computed tomography-guided stereotaxis. *Surg Neurol* 23:559-575, 1985.
- 110) Laitinen L.V., Bergenheim A.T., Hariz M.I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 76:53-58, 1992.
- 111) Lavoie B, Parent A. Pedunculo-pontine nucleus in the squirrel monkey: Projections to the basal ganglia as revealed by anterograde trac-tracing methods. *J Comp Neurol* 344: 210-220, 1994.
- 112) Lee H.J., Rye D.B., Hallanger A.E. Cholinergic vs noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei. *J Comp Neurol* 275: 469-472, 1988.
- 113) Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand* 99:229-233, 1949.
- 114) Liu H., Iacono R.P., Schoonenberg T., Kuniyoshi S., Buchholz J. A comparative study on neurochemistry of cerebrospinal fluid in advanced Parkinson's Disease, *Neurobiol Dis.* 6, 35-42, 1999.

- 115) Limousin P.L., Pollak P., Benazzouz A., Hoffmann D., Bas J.L., Broussolle E., Perret J.E., Benabid A.L. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345:91-95, 1995.
- 116) Limousin P., Pollak P., Hoffman D., Benazzouz A., Perret J.E., Benabid A.L. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 11:231-235, 1996.
- 117) Limousin P., Greene J., Pollak P., Rothwell J., Benabid A.L., Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 42:283-291, 1997.
- 118) Limousin P., Krack P., Pollak P., Benazzouz A., Ardouin C., Hoffman D., Benabid A.L. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998 15;339(16):1105-11,1998.
- 119) Lozano A.M.; Lang A.E. Pallidotomy for Parkinson's disease. Part 2. The Toronto Hospital Experience. In: Gildenberg P.L. / Tasker R.R. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1998.
- 120) Lozano A.M. Vim thalamic stimulation for tremor. *Arch Med Res* 31; 3: 266-269, 2000.
- 121) Luecking C.H., Struppler A., Erbel F., Reiss W. Spontaneous and evoked potentials in human thalamus and subthalamus. *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 31:351-2, 1971.
- 122) Ma S.Y., Rinne J.O., Collan Y. A quantitative morphometrical study of the neuron degeneration in the substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 140: 40-45, 1995.
- 123) Macchi G., Jones E.G.: Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg* 86:670-685,1997.
- 124) Marsden C.D. The mysterious motor function of the basal ganglia. The Robert Watenburg Lecture. *Neurology* 32,514-539,1982.
- 125) Matsumura M., Kojima J., Gardiner T.W. Visual and oculomotor functions of the monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 67:1615-1622,1992.
- 126) Mazars G.L., Merienne L., Cioloca C. Stimulation thalamiques intermittentes antalgiques. *Rev Neurol (Paris)* 1973;128:136-145.

- 127) McKeigue P.M., Marmot M.G. Epidemiology of Parkinson's disease. En: Stern G. Parkinson's disease. London. Chapman and Hall Medical, 1990, pags 295-306.
- 128) McRitchie D.A., Cartwright H.R., Halliday G.M. Specific A10 dopaminergic nuclei in the midbrain degenerate in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 144:202-213,1997.
- 129) Meyers R. Surgical procedure for postencephalitic tremor with notes on the physiology of the premotor fibers. *Arch Neurol Psychiatry* 44:455-461,1940.
- 130) Meyers R., Fry W.J., Fry F.J. Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. *J Neurosurg* 16:32-45, 1959.
- 131) Momma H., Sabin H.I., Branston N.M.: Clinical evidence supporting origin of P15 wave of the somatosensory evoked potentials to median nerve stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 67:134.
- 132) Moriizumi T., Nakamura Y., Kitao Y. Ultrastructural analyses of afferent terminals in the subthalamic nucleus of the cat with a combined degeneration and horseradish peroxidase tracing methods. *J Comp Neurol* 265:159-166, 1987.
- 133) Nambu A, Takada M, Inase M. Dual somatotopical representations of the primate subthalamic nucleus: Evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 16: 2671-2680,1996.
- 134) Narabayashi H., Shimazu H, Fujita Y. Procaine-oil-wax pallidotomy for double athetosis and spastic states in infantile cerebral palsy. *Neurology* 10:61-69,1960.
- 135) Nauta, W.J.H., Kuypers, H.G.: Some ascending pathways in the brain stem reticular formation. Henry Ford Hospital Symposium of Reticular Formation of the Brain. Jasper H.H., Proctor L.D., Knighton, R.S (Eds), Boston, Little Brown Co, 1958, pp 3 15.
- 136) Nava Segura J., *Neuronatología Funcional*, Ed. El Ateneo, Capítulo pag 56-66, 1978.
- 137) Obeso J.A., Alvarez L.M., Macías R.J. Lesion of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease (PD). *Neurology (Suppl 3):A138*,1997.
- 138) Okazaki B., *Atlas of Neuropathology*. Lipcot Ed. 1975 pag 230.

- 139) Ohye C., Kubota K., Hongo T., Nagao T., Narabayashi H.: Ventrolateral and subventrolateral thalamic stimulation. *Arch Neurol* 11:427-434, 1964.
- 140) Ohye C., Saito Y., Fukamachi A., Narabayashi H. An analysis of the spontaneous rhythmic and non-rhythmic burst discharges in the human thalamus. *J Neurol Sci* 22:245-52, 1974
- 141) Ohye C., Narabayashi H. Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurosurg* 50:290-9, 1979.
- 142) Ohye C., Shibasaki T., Hirai T., Wada H., Hirato M., Kawashima Y. Further physiological observations on the ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurophysiol* 61:488-496, 1989.
- 143) Ondo W., Jankovic J., Schwartz K., Almaguer M., Simpson R.K., Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 51(4):1063-9, 1998.
- 144) Onuaguluchi, G. The electroencepalogram in parkinsonism. Cap IX en Parkinsonism. Butterworths, Londres, 1964.
- 145) Ondarza R.R., Velasco, F., Velasco, M., Flores, G., Aceves, J.: Neurotransmitter levels in cerebrospinal fluid in relation to the severity of symptoms and response to medical therapy in patients with Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 62:90-97, 1994.
- 146) Pahwa R., Wilkinson S., Smith D., Lyons K., Miyawaki E., Koller W.C.: High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 49:249-253, 1997.
- 147) Pakkenberg B, Moller A., Gundersen H.J.G. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased sterological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:30-33, 1991.
- 148) Parkinson J. An Essay on the shaking palsy. Whittin Ghaham y Rowland. Londres 1817.
- 149) Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13: 254-265, 1990.
- 150) Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 20:91-100, 1995.

- 151) Parent A., Smith Y. Organization of the efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Res* 436:296-305,1987.
- 152) Parthasarathy H.B., Graybiel A.M. Cortically driven immediate-early gene expression reflects modular influence of sensorimotor cortex on identified striatal neurons in the squirrel monkey. *J Neurosci* 17: 2477-2484, 1997.
- 153) Pert C.B., Kuhar M.J., Snyder S.H. Opiate receptor: Autoradiographic demonstration of localization in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 73:3729-3736, 1976.
- 154) Piccini P, Morrish P.K., Turjanski N. Dopaminergic function in familial Parkinson's disease: A clinical and 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* 41:222-227,1997.
- 155) Pudenz R.H., Bullara L.A., Jacques P., Hambrecht F.T. Electrical stimulation of the brain. III. *Ann Biomed Eng* 16: 463-470, 1988.
- 156) Ranck J.B.: Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res* 98:417-440, 1975.
- 157) Riechert T., Wolff M: Die Entwicklung und Klinische Bedeutung der Gezielten Hirnoperationen. *Med Klin* 46:609-611,1951.
- 158) Sadikot A.F., Parent A., Francois C. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A PHA-L study of subcortical projections. *J Comp Neurol* 315:137-145,1992.
- 159) Sadikot A.F., Parent A., Smith Y. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J Comp Neurol* 320:228-236, 1992.
- 160) Salinas E., Opris I., Zainos A., Hernández A., Romo R., Motor and Non-motor roles of the cortico-basal ganglia circuitry. In *Brain Dynamics and the striatal complex*. Robert Miller and Jeffrey Wickens ed. *Conceptual Advances in Brain Research*, vol 1, Harwood Academic, pp 237-255, 2000.
- 161) Schattenbrand G., Bailey P.: Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. *Stuttgart Verlag-Thieme, Vol IV*, 1959.
- 162) Schoenberg B.S., Anderson D.W., Haerer A.F. Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi. *Neurology* 35:841-845, 1985.

- 163) Selemon, L.D., Goldman-Rakic, P.S. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381;1986.
- 164) Sellal F., Hirsch E., Lisovoski F., Mustschler V., Collard M., Marescaux C.: Contralateral disappearance of parkinsonian signs after subthalamic hematoma. *Neurology* 42:255-256, 1992.
- 165) Shealy C., Mortimer J., Hagtors N. Dorsal column electroanalgesia. *J Neurosurg* 32:560-6, 1970.
- 166) Shink E, Sidibé M., Smith Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey:II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculoportine nucleus. *J Comp Neurol* 382:348-354,1997.
- 167) Shink E., Bevan M.D., Bolam J.P. The subthalamic nucleus and the external pallidum: Two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73:335-345, 1996.
- 168) Sibidé M., Smith Y. Differential synaptic innervation of striatofugal neurones projecting to the internal or external segments of the globus pallidus by thalamic afferents in the squarrel monkey. *J Comp Neurol* 364:445-456, 1996.
- 169) Sibidé M., Bevan M.D., Bolam J.P., Efferent connections of the internal internal globus pallidus in the squirrel monkey: I. Topography and synaptic organization of the pallidothalamic projection. *J Comp Neurol* 382: 323-330, 1997.
- 170) Siegfried J., Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A news therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35:1126-1129, 1994.
- 171) Sigfried J., Lippitz B. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: Personal experience since 1982. *Stereotact Funct Neurosurg* 62:71-75, 1994.
- 172) Smith I.D., Grace A.A. Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse* 12:287-293, 1992.
- 173) Smith Y., Bolam J.P. Convergence of synaptic inputs from the striatum and the globus pallidus onto identified nigrocollicular cells in rat: A double anterograde labelling study. *Neuroscience* 44:45-55, 1991.

- 174) Smith Y., Parent A. Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey. *Neuroscience* 18:347-358, 1986.
- 175) Smith Y., Bolam J.P. The output neurones and the dopaminergic neurones of the substantia nigra receive a GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *J Comp Neurol* 296:47-53, 1990.
- 176) Smith Y., Bennet B.N., Bolam J.P. Synaptic relationship between dopaminergic afferents and cortical or thalamic input at the single cell level in the sensorimotor territory of the striatum in monkey. *J Comp Neurol* 344:1-13, 1994.
- 177) Smith Y., Whichmann T., DeLong M.R. Synaptic innervation of the neurones in the internal pallidal segment by the stimulation nucleus and the external pallidum in monkeys. *J Comp Neurol* 343: 297-304, 1994.
- 178) Spiegel E.A., Wycis H.T., Marks M. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106:349-350, 1947.
- 179) Starr P.A., Vitek J.L., Bakay R.A.E.: Deep-brain stimulation for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 9:381-402, 1998.
- 180) Straits-Troster K., Fields J.A., Wilkinson S.B., Pahwa R., Lyones K.E., Koller W.C., Troster A.I. Health-related quality of life in Parkinson's disease after pallidotomy and deep brain stimulation. *Brain Cogn*, 42: 399-416, 2000.
- 181) Svennilson E., Torvik A., Lowe R. Treatment of parkinsonisms by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 35:358-365, 1960.
- 182) Takada M., Li Z.K., Hattori T. Long descending direct projection from the basal ganglia to the spinal cord: A revival of the extrapyramidal concept. *Brain Res* 436: 129-135, 1987.
- 183) Tasker R.R. Surgical aspects: Symposium on extrapyramidal disease. *Appl Ther* 9: 454-462, 1967.
- 184) Tronnier V.M., Fogel W., Kronenbuerger M., Steinvorth S.: Pallidal stimulation An alternative to pallidotomy? *J Neurosurg* 87:700-705, 1997.
- 185) Troster A.I., Fields J.A., Wilkinson S.B., Pahwa R., Miyawaki E., Lyons K.E., Koller W.C. Unilateral pallidal stimulation for Parkinson's disease: Neurobehavioral functioning before and 3 months after electrode implantation. *Neurology* 49:1078-1083, 1997.

- 186) Tsubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wein)* 52:137-42, 1991.
- 187) Velasco, F., Molina-Negro, P., Bertrand, C., Hardy, J.: Further definitions of the subthalamic target for the arrest of tremor. *J. Neurosurg.* 36:184-191, 1972.
- 188) Velasco, F., Molina-Negro, P. And Velasco, M.: La estimulación eléctrica del subtálamo humano. *Arch. Invest. Méd. (Méx)* 3:11-26, 1972.
- 189) Velasco, F., Velasco, M.: A quantitative evaluation of the effects of L-Dopa on Parkinson's disease. *J. Neuropharmacol.* 12:89-99, 1973.
- 190) Velasco, F., Molina-Negro, P.: Electrophysiological topography of the human diencephalon. *J. Neurosurg.* 38:204-214, 1973.
- 191) Velasco, M., Velasco, F., Maldonado, H., Machado, J.: Differential effect of thalamic and subthalamic lesions on early and late components of somatic evoked potentials in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 39:163-171, 1975.
- 192) Velasco, F., Velasco, M., Machado, J.P.: A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor: *Applied Neurophysiol.* 38:38-46, 1975.
- 193) Velasco, F., Velasco, M. Maldonado, H.: Identificación y lesión de las radiaciones prelemniscas en el tratamiento quirúrgico del temblor. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 7:29-42, 1976.
- 194) Velasco, F. And Velasco, M. A reticulo-thalamic system mediating proprioceptive attention and tremor in man. *Neurosurgery* 4:30-36, 1979.
- 195) Velasco, F., Velasco, M., Romo, R., Maldonado, H. Production and suppression of tremor by mesencephalic tegmental lesions in monkeys. *Exp. Neurol.* 64:516-527, 1979.
- 196) Velasco, F., Velasco, M. and Romo, R. Effect of the perfusion of carbachol and atropine in the mesencephalic tegmentum and caudate nucleus on experimental tremor in monkeys. *Exp. Neurol.* 78:450-460, 1982.
- 197) Velasco M., Velasco, F. Atención selectiva y temblor. Un estudio electrofisiológico utilizando electrodos de profundidad en el cerebro humano. *Gaceta Médica (Méx.)* 119:29-34, 1983.

- 198) Velasco, M., Velasco, F. La neuroestimulación como recurso de diagnóstico y de investigación clínica. *Gaceta Médica (México)* 121:139-142, 1985
- 199) Velasco, F., Velasco, M., Ogarrio, C. Neglect induced by thalamotomy in man: a quantitative appraisal of the deficit. *Neurosurgery* 19:744-751, 1986.
- 200) Velasco, F., Velasco, M. Estandarización del tamaño del diencefalo en la localización estereotáxica de las estructuras subcorticales del hombre. *Gaceta Médica. (Méx.)* 122:213-220, 1986.
- 201) Velasco, F., Velasco, M. La formación reticular en el control motor supraespinal y la atención selectiva. Un estudio en primates y en el hombre. En: *tendencias actuales de la primatología*. J. Martínez Contreras Ed. U.A.M editorial. México, D.F. pp. 37-48, 1988.
- 202) Velasco, F., Velasco, M. Reticular lesions suppress experimental tremor in monkeys. In Galbraith G.C. et. Al. (eds.) *Neurophysiology and Psychophysiology Experimental and Clinical Applications*. Laurence Elbaum. New Jersey: pp. 38-43, 1988.
- 203) Velasco, F., Velasco, M., Velasco, G. La neurocirugía funcional y la neurofisiología quirúrgica. *Rev. Méd. Hosp. Gral. (Mex.)* 53:166,173, 1990.
- 204) Velasco, F., Velasco, M., Rodríguez, Cuevas, H., Jurado, J., Olvera, J., Jiménez, F. Autologous adrenal medullary transplantation in advanced Parkinson's Disease with particular attention to selective improvement in symptoms. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 57:191-212, 1991.
- 205) Velasco F., Velasco M., Jiménez F., Velasco A.L., Brito F., Rise M., Carrillo-Ruiz J. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the Centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 47, 2:295-305, 2000.
- 206) Velasco F. Neuromodulation: An overview. *Arch Med Res* 31,3:232-236, 2000.
- 207) Vitek J.L. Surgery for dystonia. In: *Neurosurgery Clinics of North America* vol 9, no.2, 1998, pp 345.
- 208) Von Krosigk M., Smith Y., Bolam J.P. Synaptic organization of GABAergic inputs from the striatum and the globus pallidus onto neurones in the substantia nigra and reticulobulbar field which project to the medullary reticular formation. *Neuroscience*, 50:531-540, 1992.

- 209) Walker A.E.: Normal and pathological physiology of the human thalamus, in Schaltenbrand G, Walker A.E (eds): *Stereotaxy of the Human Brain: Anatomical, Physiological and Clinical Applications*. Stuttgart, Thieme, 1982, ed 2, pp 181-217.
- 210) Ward, A.A., Macculloch, V.S., Magoun, H.W. Production of alternating tremor in monkeys. *J Neurophysiol* 11:317-328, 1948.
- 211) Watson R.T., Heilman K.M., Miller B.D., King F.A. Neglect after mesencephalic reticular formation lesions. *Neurology* 24: 294-298, 1974.
- 212) Whichmann T, Bergman H., DeLong M.R. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72: 494-500, 1994.
- 213) Whittier J.R. Ballism and the subthalamic nucleus. *Arch Neurol Psych* 58: 672-692, 1947.
- 214) Wilson C.J., Groves P.M. Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: A study employing intracellular injection of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 194:599-604, 1980.
- 215) Wurtz R.H., Hikosaka O. Role of the basal ganglia in the initiation of saccadic eye movements. *Progr Brain Res* 64:175-184, 1986.
- 216) Wycis H.T., Szekely E.G., Spiegel E.A.: Tremor on stimulation of the midbrain tegmentum after degeneration of the brachium conjunctivum *J Neuropath Exp Neurol* 16: 79-84, 1957.
- 217) Yokoyama T., Sugiyama K., Nishizawa S., Yokota N., Ohta S., Uemura K. Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 45,1:41-9,1999.
- 218) Young R.F., Vermeulen S.S., Grimm P., Posewitz A.: Electrophysiological target localization is not required for the treatment of functional disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 66[Suppl 1]: 309-319, 1997.
- 219) Zager E.L.: Neurosurgical management of spasticity, rigidity, and tremor. *Neurol Clin* 5:631-647,1987.