

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA
NUTRICIÓN
SECRETARIA DE SALUD

**ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CRÓNICA BILATERAL DE LAS
RADIACIONES PRELEMNISCALES EN EL TRATAMIENTO DE
LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
AVANZADA.**

TESIS DE POSGRADO QUE PRESENTA EL:

M en C. JOSE DAMIAN CARRILLO RUIZ.

PARA OBTENER EL GRADO DE **DOCTOR EN CIENCIAS** MÉDICAS (ÁREA
DE NEUROCIRUGÍA).

TUTOR:
DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS

COTUTORES:
DR. MARCOS VELASCO CAMPOS
DR. JUAN JOSE CALVA MERCADO

México D.F.

2007.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

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

Bernard M. Baruch.

“ La maladie de Parkinson est une de ces affections qui renferment tant d'inconnues, elle reste pour nous un problème si absolument inexplicable, que nous y sommes sans cesse ramenés par l'attrait du mystérieux”.

E. Brissaud, 1894.

A G R A D E C I M I E N T O S

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

A la beca otorgada por CONACYT con número de registro 137742, en el periodo de marzo/2001 a febrero del 2003 para DOCTORADO 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 sincero reconocimiento.

INDICE

FRASES	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	6
• Las radiaciones prelemniscasales	11
• El tálamo motor	17
• La formación reticular.....	18
• El núcleo Pedúnculo pontino	20
Circuitos neuronales de los ganglios basales: el estriado, plataforma de llegada de la información cortical	21
Las proyecciones directas e indirectas estriatofugales	23
Múltiples vías indirectas	25
Modelos funcionales de los ganglios basales	28

Sistema extrapiramidal	30
Enfermedad de Parkinson	31
• Definición	31
• Concepto	31
• Frecuencia	31
• Herencia	31
• Etiología	31
• Factores ambientales	32
• Anatomía patológica	33
• Cuadro clínico	36
• Temblor	37
• Rigidez	38
• Hipocinesia: Acinesia y Bradicinesia	39
• Micrografía	40
• Trastornos de la marcha y del equilibrio	40
• Reflejos	42
• Otros síntomas	42
• Imagenología en la Enfermedad de Parkinson	43
• Electroencefalograma (EEG)	45
Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	45
• Procedimientos ablativos de la Enfermedad de Parkinson	46
• Palidotomía	47

• La experiencia de la Universidad de Toronto	48
• La experiencia de la Universidad de Nueva York y de la Universidad de California en Irvine	49
• La experiencia de la Universidad de Lund, Suecia	50
• Talamotomía	52
• Subtalamotomía	55
• Leucotomía de las Radiaciones Prelemniscasles (Raprl) Experiencia Hospital General de México	57
• Estimulación Eléctrica Cerebral	60
• Estimulación Talámica	61
• Estimulación Palidal	63
• Estimulación Subtalámica	65
• Estimulación Radiaciones prelemniscasles.....	68
• Estimulación Núcleo Pedunculopontino y Zona Incerta	68
JUSTIFICACIÓN	69
HIPÓTESIS	70
OBJETIVOS	71
DISEÑO Y DURACIÓN	72
FASES	73
MATERIAL Y MÉTODOS	74
• Tamaño de muestra	74
• Cirugía	77
• Análisis estadístico	79
• Aspectos éticos y de bioseguridad	79
RESULTADOS	81

- Imagenología 82
- Efectos de la Estimulación Eléctrica Aguda (EEA) en la clinimetría 87
- Efectos de la Estimulación Eléctrica Crónica (EEC) 89
 - A) Parámetros de estimulación 89
 - B) Resultados clinimétricos a largo plazo 90
 - C) Medicamentos 101

DISCUSIÓN 103

- ¿Qué son las Raprl?..... 103
- ¿Cuál es el efecto de la estimulación eléctrica sobre los signos clínicos de la enfermedad?.....106
- ¿Cuál es el papel de las Raprl en la Fisiopatología de la Enfermedad?.....110
- ¿Qué hace la estimulación eléctrica cerebral particularmente sobre las Raprl?.....116
- ¿Cuál es el efecto de la estimulación eléctrica de las Raprl sin y con la medicación antiparkinsónica?.....118
- ¿Cuáles son los efectos colaterales de la estimulación eléctrica bilateral de las Raprl?.....119
- ¿Puede considerarse a las Raprl un blanco neuroquirúrgico diferente del resto de los demás blancos (Gpi, tálamo, STN, NPP y Zi)?.....120
- ¿Cuáles son las ventajas de utilizar las Raprl como blanco de estimulación cerebral profunda?.....121

CONCLUSIONES123

ANEXO 1: RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA UPDRS 124

ANEXO 2: RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA ESCALA SCHWAB & ENGLAND 134

ANEXO 3: RECORD DE CALIFICACIONES PARA LA NYPDS Y PARA LA ESCALA HOEHN Y YAHR	135
REFERENCIAS	137
ARTÍCULO DE PUBLICACIÓN.....	160

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 o palidal.
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.
Sth o STN	=	Núcleo subtalámico
Voa	=	Núcleo ventral anterior pars oralis anterior del tálamo.
Vc	=	Núcleo ventrocaudal del tálamo.
Vop	=	Núcleo ventral anterior pars oralis posterior del tálamo.
Vim	=	Núcleo ventral anterior pars intermedia del tálamo.
Zi	=	Zona incerta

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 la estimulación unilateral suprime el temblor y la rigidez contralateral, en los casos valorados como moderados de la enfermedad de Parkinson, sin modificar la bradicinesia; además las Raprl pueden ser calculadas fácilmente por ventriculogramas.

El objetivo del trabajo es evaluar el efecto de la estimulación eléctrica bilateral de las Raprl en los síntomas y los signos de la Enfermedad de Parkinson avanzada principalmente la bradicinesia, marcha y postura, 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 cinco pacientes con Enfermedad de Parkinson en ambos lados son operados estereotácticamente al colocar un electrodo tetrapolar en las Raprl de cada lado. Se realizaron evaluaciones doble ciego preoperatorias a los 3, 6, 9 y 12 meses posteriores a la cirugía incluyendo las escalas ordinales convencionales internacionales. Asimismo, se realizaron estudios estereotácticamente orientados en una resonancia magnética de alta resolución con los electrodos en su sitio para determinar su localización anatómica. Se utilizó una prueba no paramétrica de Friedman y Wilcoxon, con una alfa de 0.05 de significancia.

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 y Zi. La estimulación bipolar a largo plazo (1 año) con parámetros de: 130 Hz, con 450 μ sec y un voltaje entre 1.5 a 3.4 V inducen una mejoría del temblor ($p < 0.001$), en la rigidez ($p < 0.001$) que ya eran conocidos en pacientes con PD unilateral, pero también hay una mejoría substancial en la bradicinesia ($p < 0.001$), en la marcha ($p < 0.01$) y de manera moderada en la postura ($p < 0.05$) en las escalas internacionales.

Las conclusiones indican que las Raprl son un blanco efectivo para suprimir el temblor, la rigidez, la bradicinesia, marcha y postura de la Enfermedad de Parkinson en estadios avanzados de la Enfermedad.

Por otro lado, los estudios neurofisiológicos e imagenológicos apuntan a pensar que este sistema de fibras es completamente independiente 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 rojo, sustancia negra y tálamo motor). Se hace hincapié en una descripción detallada de la región del subtálamo (núcleo subtalámico y zona incerta, así como de las fibras: ansa palidal, fibras de Forel y de manera especial sobre en las radiaciones prelemniscas), se hace también una narración de los circuitos involucrados sobretodo al estriado, y se hace una correlación de la fisiología y de como éstas 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 descripción del tratamiento de la enfermedad, principalmente el quirúrgico, haciendo énfasis en la lesión y en la neuromodulación.

ANATOMÍA

ANATOMÍA MACROSCÓPICA.

- 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. Se encuentran entre la corteza, los ventrículos y la vía piramidal. 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 anexa es la parte más antigua del núcleo amigdalino, aunque éste puede ser excluído de la clasificación de núcleos basales. Además algunos otros centros en la formación reticular del tallo cerebral (principalmente el núcleo pedunculopontino) 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 **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. **Arquiestriado:** La amígdala es la región más antigua de todas ellas.
2. **Paliestriado:** 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). El GPi se divide en lateral y medial.
3. **Neostriado:** Está constituido 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 extrema 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, que es una zona rica en dopamina, 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 tienen 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 rafe 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, al núcleo ventral anterior y ventral lateral del tálamo y al colículo superior.

- **El núcleo rojo (Ru).**

Es un componente motor importante del tegmento. El núcleo tiene forma ovoide (es redondo en forma trasversal), 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 corticorrubrales 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.

FIGURA 1

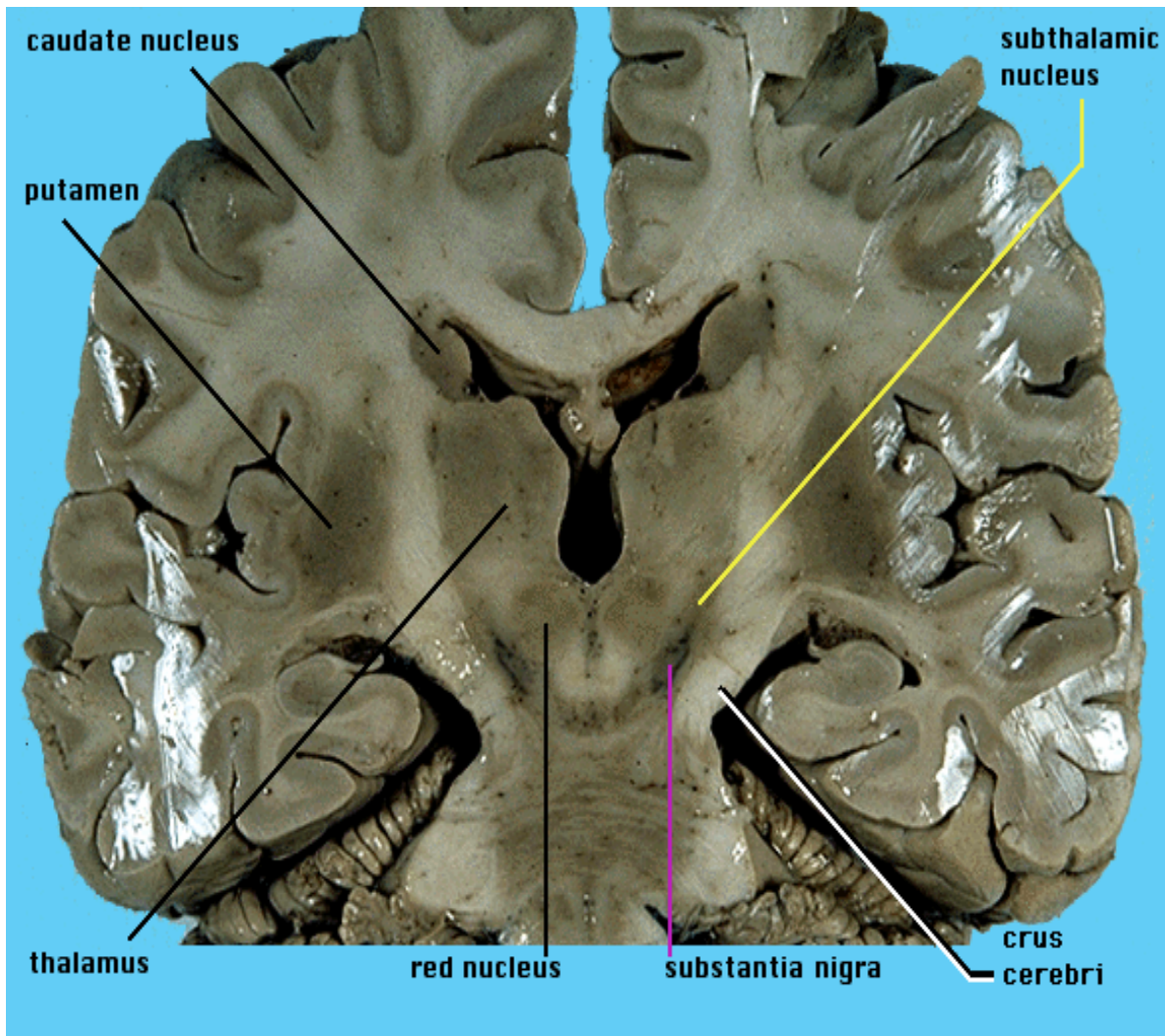


Figura 1. Anatomía macroscópica de los principales ganglios basales. Se observa la presencia de las estructuras que conforman los núcleos de sustancia gris subcorticales, pertenecientes a los ganglios de la base.

- **El subtálamo.**

Es un espacio de unos cuantos milímetros cúbicos que se encuentran en el diencéfalo, formando una pirámide trunca en su vértice (que es anterior), por debajo del tálamo y por atrás de la región hipotalámica. Consta de núcleos y fibras.

Los Núcleos se dividen en dos:

- a) Propios del Subtálamo:
 - a.1 Núcleo Subtalámico de Luys.
 - a.2 Zona Incerta.
 - a.3 Substancia Q de Sano.
- b) Prolongación del mesencéfalo:
 - b.1 Sustancia Negra.
 - b.2 Núcleo Rojo.

Las fibras se subdividen a su vez de anterior a posterior de la siguiente forma:

- a) Ansa Lenticular.
- b) Campos de Forel: H, H1 y H2.
- c) Radiaciones prelemniscas.
- d) Fascículo subtalámico.
- e) Vías cerebelosas.
- f) Lemnisco medio y haces sensoriales.
- g) Banda de Meynert.

NÚCLEOS

Los núcleos que se prolongan del mesencéfalo ya han sido descrito con anterioridad. Los otros dos núcleos se describen a continuación:

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. El borde externo queda 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 μ y otras mayores que ocupan la parte externa (Figura 2).

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 SNr.

FIGURA 2

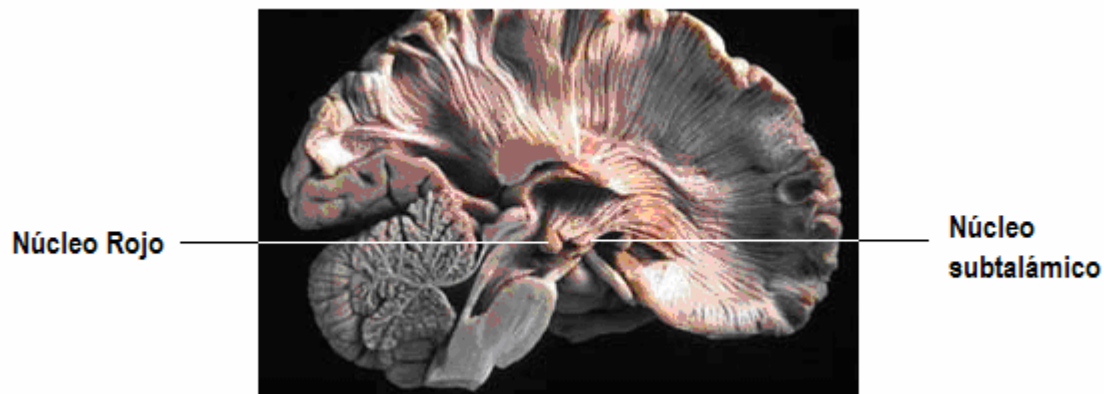


Figura 2. Núcleo rojo y Núcleo Subtalámico. La Posición del núcleo rojo es posterior en la parte posterior del subtálamo, en cambio el núcleo subtalámico es anterior.

La Zona incerta (**Zi**) fue descrita por primera vez por Forel. Es un núcleo derivado del tálamo ventral, es un núcleo heterogéneo diferente que permanece en la base del tálamo. Es un núcleo muy delgado, de contorno serpentiforme, que parte de la base de la SN hacia la región dorsal del diencéfalo y termina en los núcleos posteriores del hipotálamo. Se encuentra inmediatamente por arriba del NST, entre los haces de fibras de los campos de Forel y las Rapri

La Zi es dividida en cuatro sectores: rostral, dorsal, ventral y caudal. El componente rostral se extiende sobre la superficie dorsal y medial del STN, mientras que su zona caudal o motora permanece posteromedial al STN. La Zi recibe aferentes de los puntos de salida de los ganglios basales, que es el Globo pálido y la sustancia nigra pars reticulata, del sistema reticular activador ascendente y de las áreas motoras, asociativas y límbicas de la corteza cerebral. En cambio la Zi, manda eferentes hacia el núcleo centromediano y parafascicular del tálamo, el núcleo ventral anterior, los núcleos ventral lateral del tálamo, el área extrapiramidal mesencefálica, los núcleos de salida de los ganglios basales, y la corteza cerebral.

Las diferentes secciones de Zi tiene funciones diferentes: el sector rostral ha sido atribuido con el control visceral, su sector dorsal con el despertar, el área ventral con la orientación de los movimientos de ojos y cabeza, y el sector caudal en la generación axial y proximal de los miembros incluyendo la locomoción(Plaha, 2006).

FIGURA 3

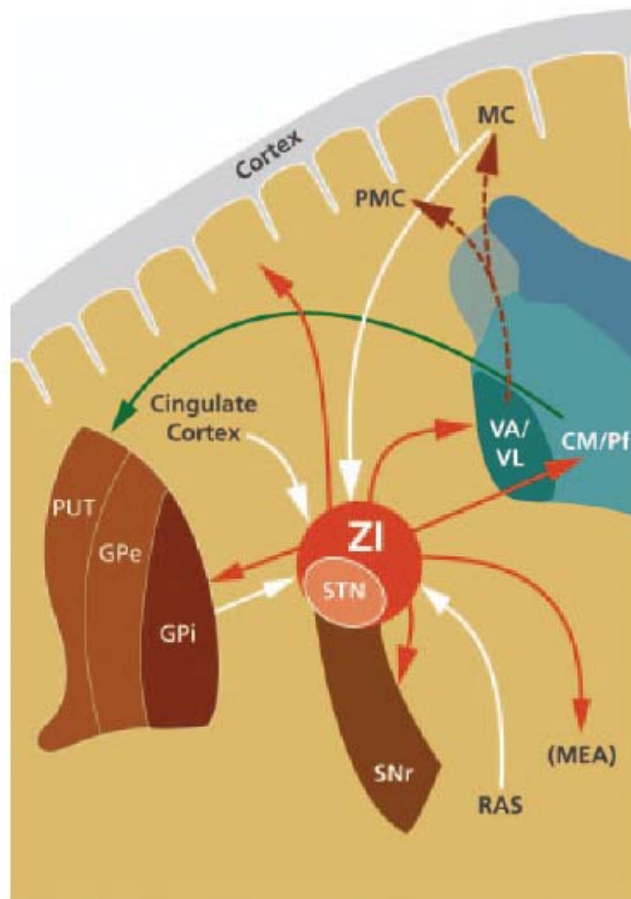


Figura 3. Zona incerta. Se aprecia la Zona incerta adyacente al núcleo subtalámico (STN). Se observa las principales aferencias en blanco y las vías en rojo para las eferencias. Las abreviaturas están indicadas en el inicio de la tesis. A excepción de MC: Corteza motora, PMC: Corteza motora primaria, RAS: Sustancia reticular ascendente.

La **substancia Q de Sano** fue descrita por el neurocirujano japonés Keiji Sano. Se encuentra por debajo de la Zi y adyacente también de manera inmediata a la SN. Su función no ha sido bien definida, es posible que sea parte de la formación reticular.

FIBRAS

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 subtálamo contiene tractos sensoriales, 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 intermedio, lugar donde terminan las fibras.

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 oral posterior (Vop) del núcleo ventral lateral del tálamo.

FIGURA 4

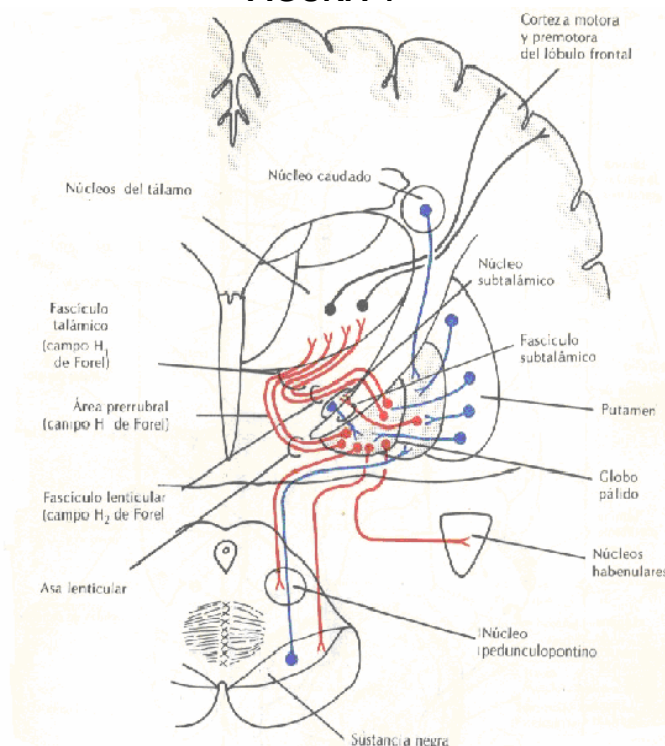
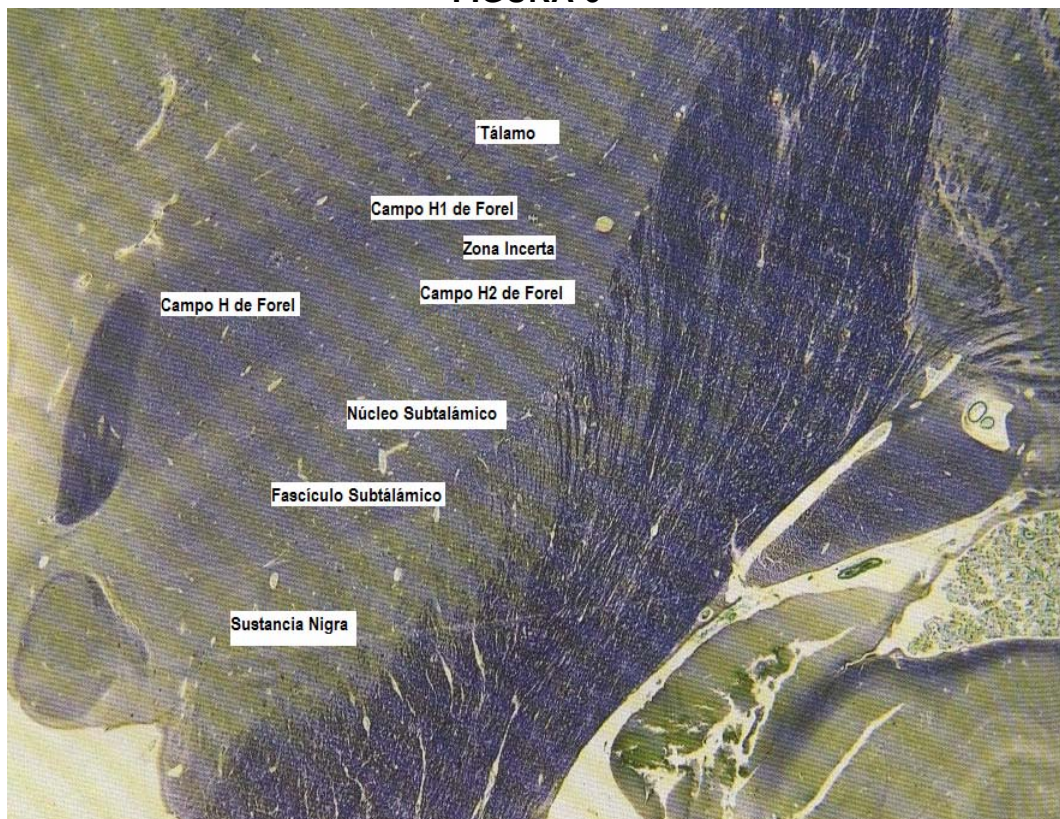


FIGURA 5



FIGURA 6



Figuras 4, 5 y 6. Zona subtalámica con núcleos y fibras. Se aprecia los núcleos de los ganglios basales: sustancia nigra, el núcleo subtalámico, la Zona Incerta y el tálamo motor. Entre ellos, las fibras respectivas: fascículo subtalámico, campo H2, H y H1 de Forel. El corte es más rostral por lo que no se observa el núcleo rojo ni las Raprl.

- **Las Radiaciones prelemniscasles.**

Entre el mesencéfalo y el diencefalo se encuentran hacia la parte posterior del subtálamo, en la porción de la calota mesencefálica (Figura 7), una zona de sustancia blanca que contienen un haz de fibras ubicadas y dispuestas de manera oblicua y ventral, además de laterales al Lemnisco medio (Lm), este conjunto de fibras son la parte más posterior y superior a la Zona incerta (Zi) y que por estar justo delante del Lm reciben el nombre de Radiaciones prelemniscasles (Raprl).

Forel describió, ya en 1877, la posición de las Raprl, éstas fueron llamadas por él como B. A. Th, distinguiéndolas claramente de los campos H, más mediales y anteriores, y que se muestra en el esquema inferior de la figura 8. La denominación original fue de Cécile Vogt-Mugnier, en 1909, para referirse a las Raprl como las radiaciones provenientes del cerebelo por delante del lemnisco (prelemniscasles) y es Hassler, como alumno suyo que en 1959, las incluye en la descripción de su atlas estereotáctico. También Talarach, en 1960, las incluye.

FIGURA 7

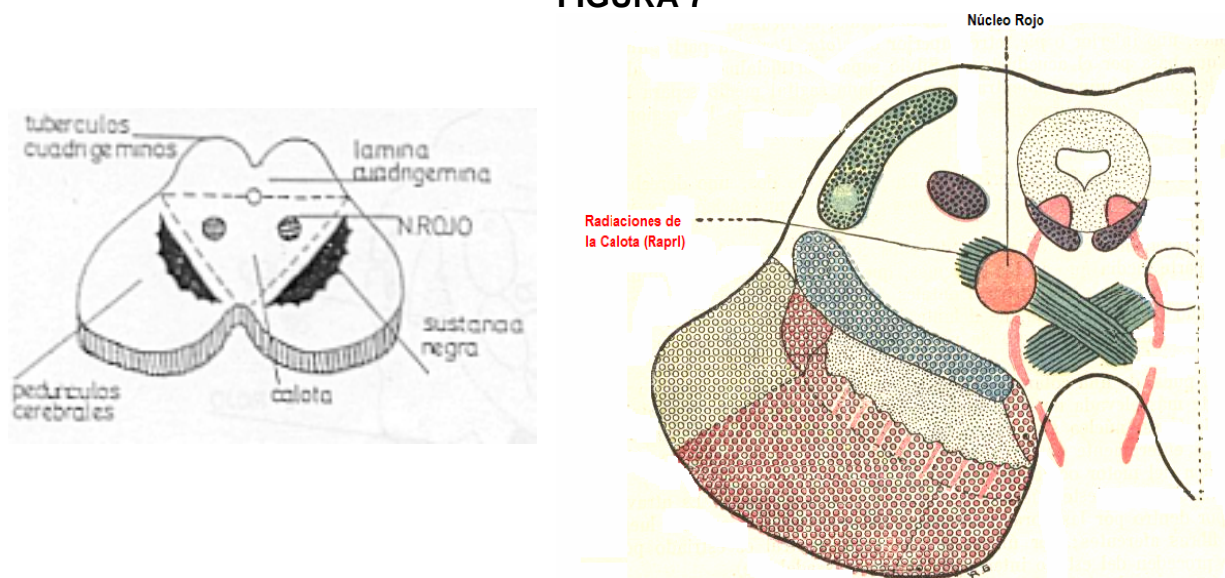


Figura 7. Calota o tegmentum mesencefálico. En el lado izquierdo, la calota se ubica entre los pedúnculos cerebrales por delante, y por una línea imaginaria horizontal que atraviesa el acueducto, formando un triángulo. En el lado derecho, se aprecia el núcleo rojo y las radiaciones de la calota, que son las Raprl.

FIGURA 8.

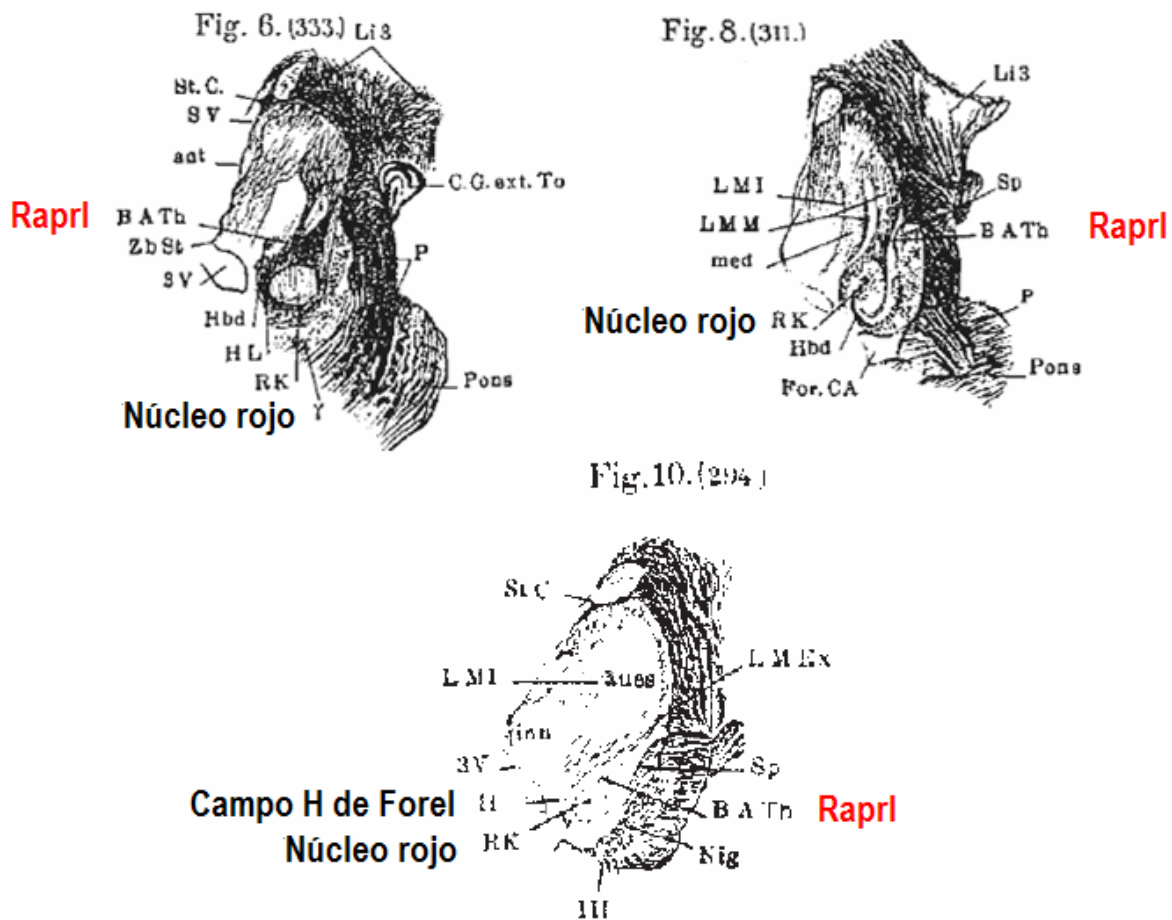


Figura 8. Descripción original de Forel de la región subtalámica. Cortes coronales con cierta oblicuidad. En la fig. 6 (333), fig 8 (311) y fig. 10 (294), se ubican a las Raprl como BATH, RK: Núcleo Rojo. En la última figura, Forel distingue perfectamente el campo H de las Raprl; 1877.

DEFINICIÓN

Las radiaciones prelemniscas o de la calota son fibras ubicadas en el área del subtálamo posterior y están compactadas y entremezcladas con una gran densidad de las siguientes estructuras anatómicas:

- 1) **Proyecciones dentorúblicas, dentotalámicas y rubrotalámicas.** Estas estructuras son el principal componente de las Raprl, por la cantidad de fibras involucradas mediante el sistema motor cerebelo-rubro-tálamo-cortical. El pedúnculo cerebeloso superior (brachium conjunctivum o de Von Monakov) reúne a los axones del núcleo dentado contralateral que se prolongan hasta el Ru, o que de manera directa

pasan hasta el tálamo motor. En el Ru, se anexa a fibras que parten de este núcleo hacia el tálamo. Figura 7 y 8.

FIGURA 9

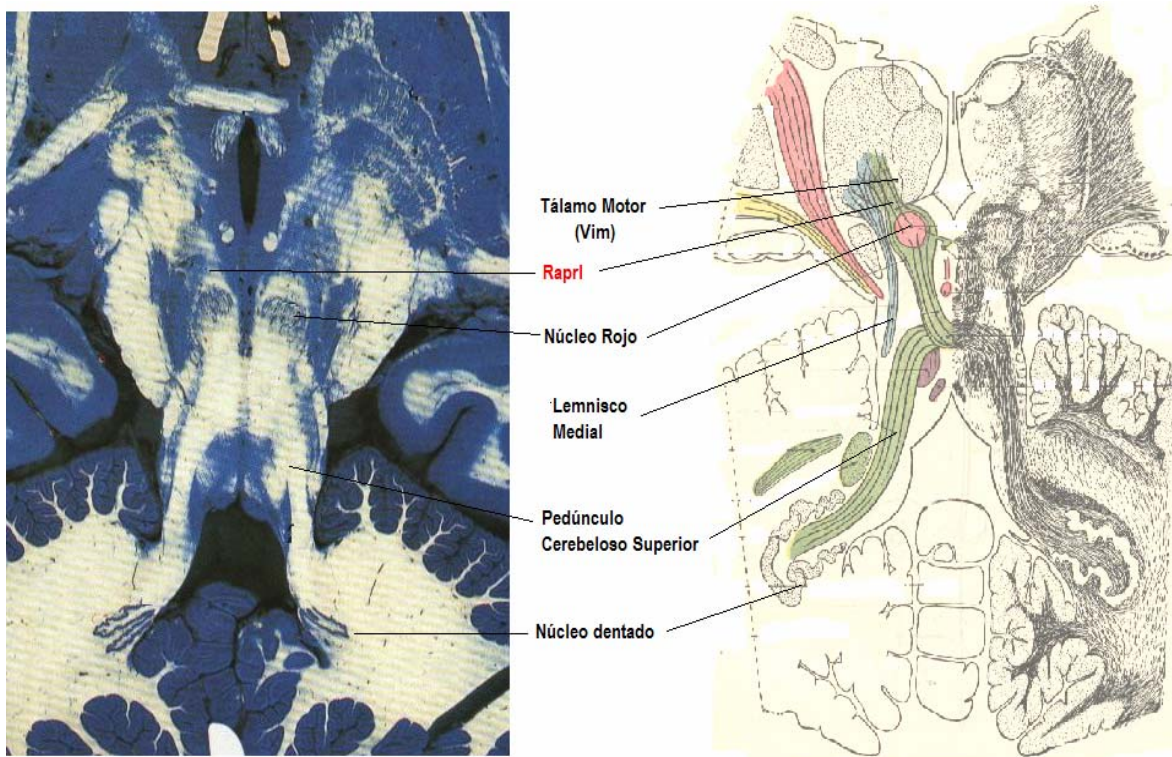


Figura 9. Fibras dentorúbricas, dentotalámicas y rubrotalámicas de las Rapri. En este corte de Flesching u horizontal, en un cerebro (izquierda) y en su esquematización (derecha) las Rapri forman un embudo de las fibras provenientes de diferentes partes del cerebelo y núcleo rojo. Obsérvese la ubicación anterior de las Rapri con respecto al lemnisco medial.

- 2) **Proyecciones de los ganglios basales.** Los globos pálidos se conectan con el tálamo motor, como ya se mencionó, mediante el asa lenticular y con los campos de Forel (H, H1 y H2), interconectándose también con otras estructuras como son el STN y la Zi. Es importante resaltar que los campos están anteriores y rostrales a las Rapri, y que no existe una división absoluta entre los dos, principalmente los campos H1 lateral y H medial, por lo que su camino hacia el tálamo están entrelazados. Además existen fibras que conectan al STN y SN mediante el fascículo subtalámico, que también pasa por esta zona. Los núcleos Ru tienen conexiones recíprocas con los STN, que también se compactan aquí. Figura 9 y 10.

FIGURA 10

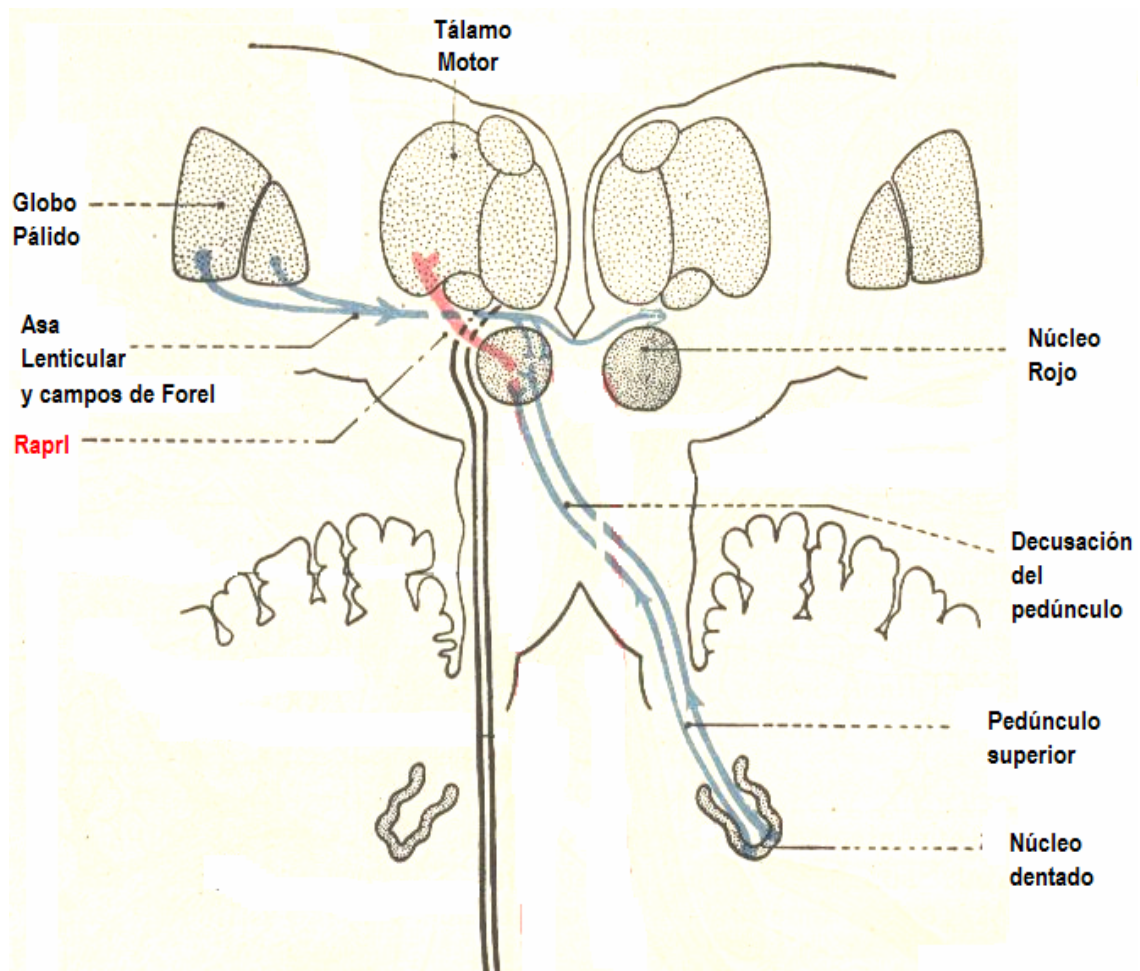


Figura 10. Componente de fibras de los ganglios basales en las Raprl. Obsérvese a las Raprl en su llegada al tálamo por la vía dentato-rúbrica y rubrotalámica, en conjunto con las vías provenientes del asa lenticular y de las fibras de los campos H, H1 y H2 de Forel que las cruzan en la región subtalámica posterior.

- 3) Proyecciones de la formación reticular.** Los núcleos de la formación reticular (bulbo, puente y mesencéfalo) ascienden hasta llegar a dos núcleos importantes en sus conexiones con el tálamo. El primero es la Zi, en que la formación mesencefálica termina y el otro el núcleo reticular talámico. El Zi está prácticamente adherido a las Raprl en todo su trayecto, por lo que de este núcleo salen fibras que se dirijan hacia el tálamo. Además existe una conexión importante de la Zi, con un núcleo motor de la formación reticular que es el núcleo pedúnculo pontino. Ver más adelante. 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). Ver figura 3 y 12B.

- 4) **Proyecciones diversas.** Existen además otros núcleos y fibras que son menores y que se encuentran en la calota mesencefálica, que también puedan formar parte de las Raprl. Algunos de estos son: fibras intercomisurales entre los núcleos subtalámicos, fascículo de la Calota de Gudden, que conecta al hipotálamo con el tálamo, fibras de núcleos accesorios de la cápsula interna, entre otros.

FIGURA 11

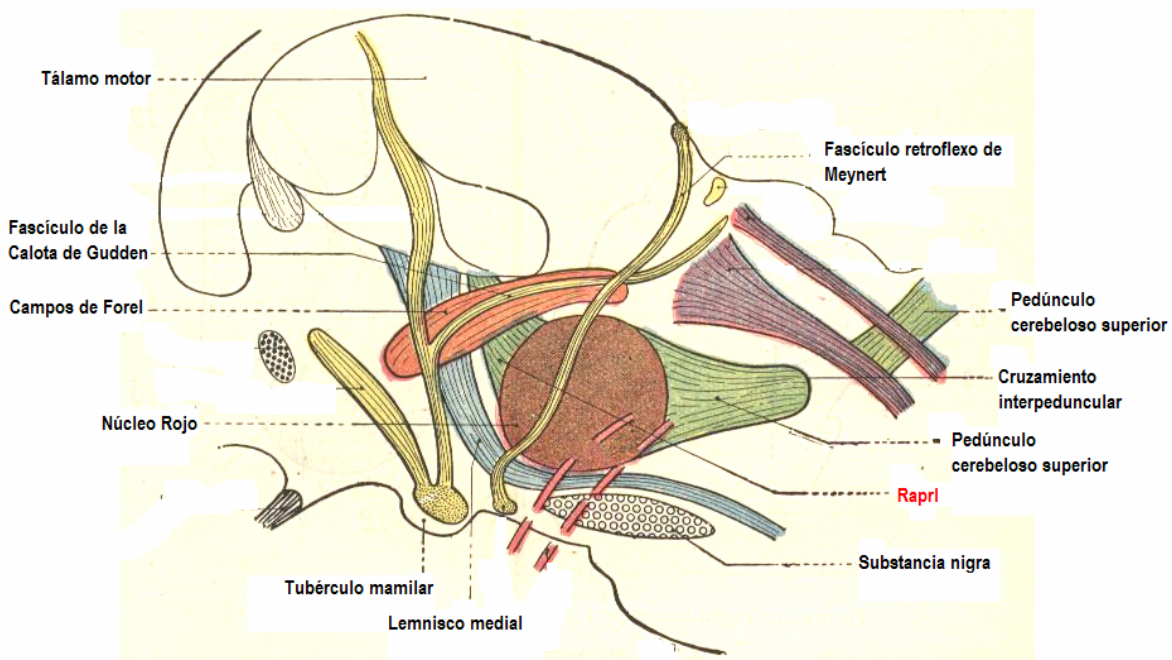


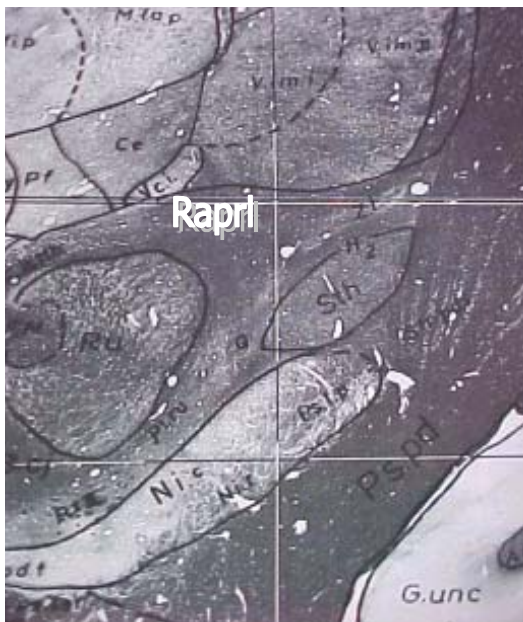
Figura 11. Diversas conexiones que constituyen las Raprl. Se observa que en la zona de las Raprl, existe confluencia de algunas otras estructuras como el fascículo de la Calota de Gudden, entre otros. Nótese nuevamente, como las Raprl están adyacentes al lemnisco, y su relación con los campos de Forel.

UBICACIÓN

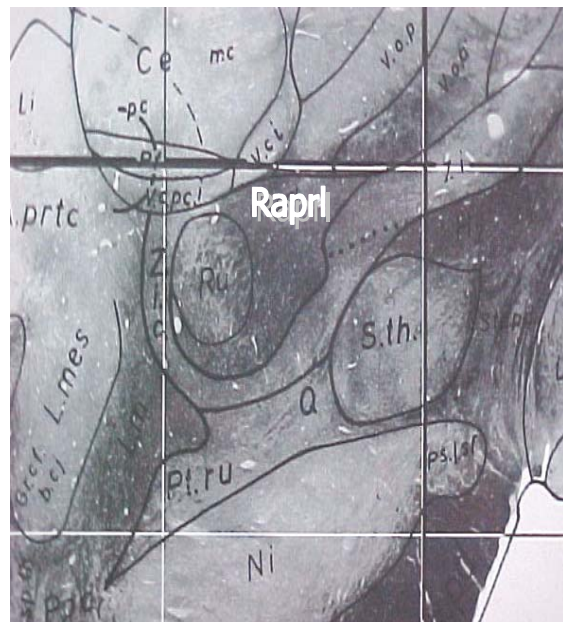
Entonces, en los tres planos quedarían las siguientes relaciones (Schaltenbrand G., Bailey P):

- 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. (figura 12A).
- 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) (figura 12B).
- 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.(Figura 12C).

FIGURA 12



A



B

C

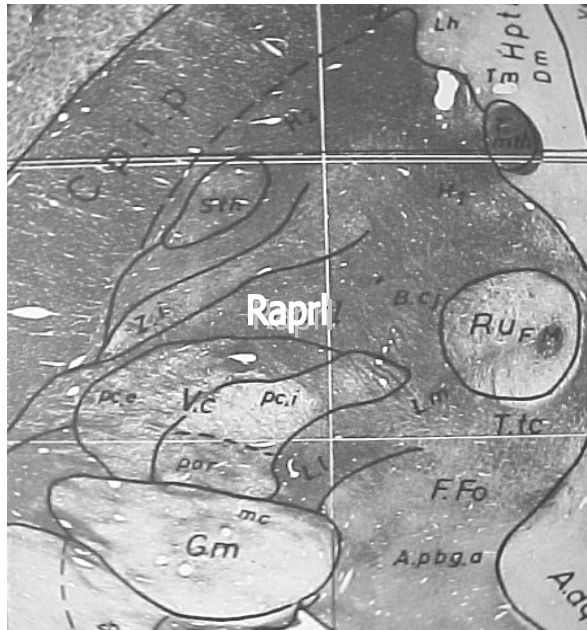


Figura 12: Cortes para localizar a las Rapri en humanos. A) Corte coronal donde resalta externamente la Zi, la cápsula interna y el STN, medialmente el Ru, cefálicamente los núcleos talámicos (Vimi y Vime, Ce), caudalmente la sustancia Q, el Ru y la SN. B) Corte sagital en donde se observa la disposición 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, anterior y lateral se encuentra la Zi y el STN.

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 las áreas palidal y nigral proyectan 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 referirla 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)**, aunque también el Vop está enfocado al cerebelo. 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 espinotalámico y otros fascículos ascendentes, principalmente para el tacto. El lemnisco medio termina parte en el Vcpci y parte en el Vim. La figura 4 ilustra lo que anteriormente se ha descrito:

FIGURA 13

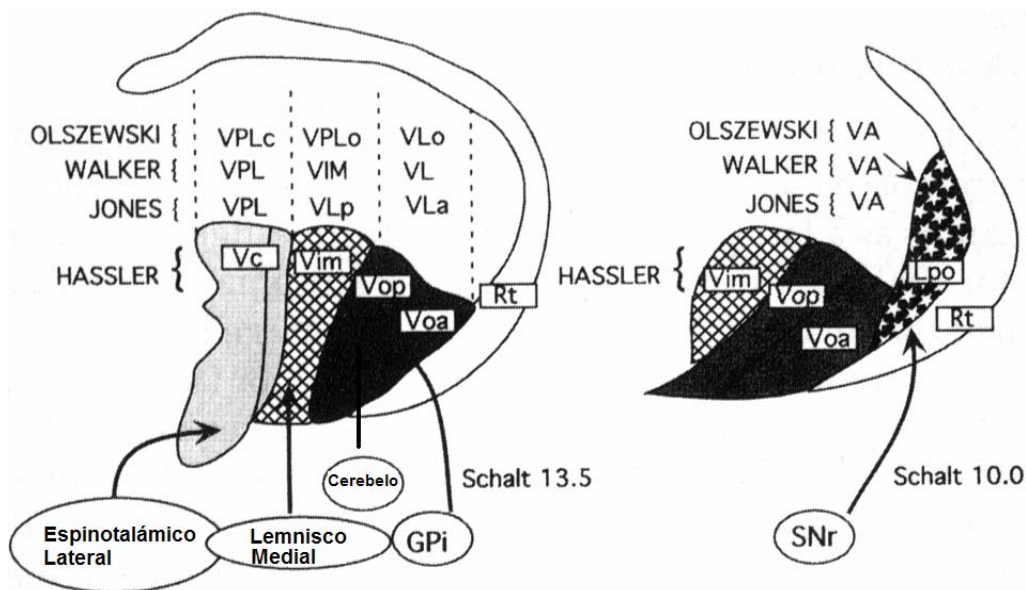


Figura 13. Tálamo motor. Se observan dos esquemas del atlas de Schaltenbrand-Bailey para humanos, donde están a 13.5 para A y 10.00 mm para B, en una vista sagital del tálamo. En A se observan las aferencias espinotalámicas y lemniscales, además de cerebelosas y palidales. En B se observan las aferencias nigrales.

LA FORMACIÓN RETICULAR.

Aunque esta tesis no está enfocada en la formación reticular *per se*, es importante mencionar algunos conceptos, que están relacionados con las Raprl. Desde el punto de vista morfológico la formación reticular está constituida por una red neuronal que se encuentra presente en gran parte del sistema nervioso central: médula espinal, tronco encefálico, diencefalo.

Las neuronas de la formación reticular del tronco encefálico forman una red cuyos axones se proyectan tanto hacia cefálico como hacia caudal. Es así como proyecciones de ella se extienden hacia el tálamo, el hipotálamo, cerebelo y médula espinal. Algunas de estas vías reticulares ascendentes transcurren por el tracto tegmental central del tronco y por la vía espino retículo talámica que es mas bien extralemniscal.

La formación reticular se distribuye en tres zonas del tronco encefálico de manera sagital: 1) zona paramediana, 2) zona medial y 3) zona lateral; y de manera transversal en: 1) Formación bulbar 2) Formación protuberencial 3) Formación mesencefálica.

En general la formación reticular recibe una continua información sensorial y sensitiva tanto de nervios craneanos como de médula espinal, luego la información se propaga ampliamente a diferentes áreas del sistema nervioso.

Los siguientes núcleos son de interés:

EL NÚCLEO RETICULAR MESENCEFÁLICO.

Es la continuación de la substancia reticular del bulbo y de la protuberancia, está constituida por columnelas de substancia gris dispuestas en una red que engloba en sus mallas fibras longitudinales, cruzadas a su vez por fibras arciformes y fibras radiadas. Al llegar a la región diencefálica, en la unión del cerebro medio y del subtálamo, se encuentra unido por una zona afiliada que es continuación de los campos de Forel y de la Zi, a nivel de la región del lemnisco medial.

En su origen está situada por debajo de la parte ventral y posterior del tálamo motor y por delante de los tubérculos cuadrigéminos. En los cortes superiores, ocupa un campo triangular comprendido entre el núcleo rojo por delante, la substancia gris central por dentro y las irradiaciones de la comisura posterior por atrás. Por detrás, se fusiona con la cápsula del núcleo rojo, transversalmente se extiende de la substancia gris central al lemnisco medial; en el sentido anteroposterior ocupa el espacio comprendido entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores y el núcleo rojo, y, más abajo los pedúnculos cerebelosos superiores.

La formación reticular es de constitución infinitamente compleja. Las fibras que pasan por ella siguen una dirección arciforme radiada longitudinal. Se enumeran sus orígenes: 1) Tubérculos cuadrigéminos superiores (CS). 2) Radiaciones de la calota (Raprl). 3) Fascículos rubroespinales 4) Pedúnculos cerebelosos superiores, fascículo sensorial central de la calota, el fascículo longitudinal posterior y el lemnisco medial. 5) El asa lenticular y el fascículo longitudinal de

Forel que mandan sus conexiones al núcleo rojo y pasan por la formación reticular
6) Fascículo de Gudden y pedúnculo del tubérculo mamilar. Figura 11.

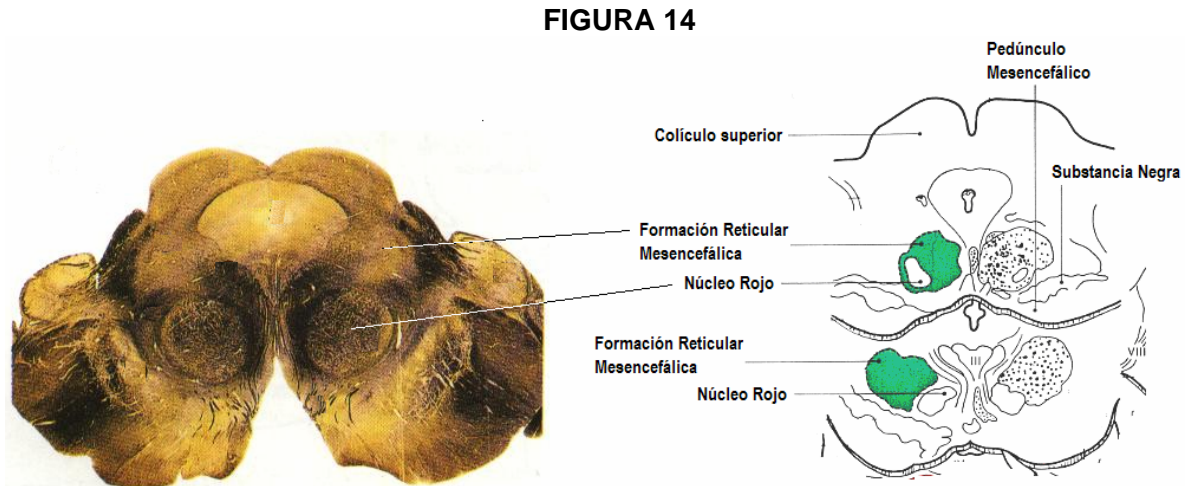


Figura 14. Formación reticular mesencefálica. Nótese la presencia de los núcleos rojos en el corte y en el esquema representado en verde, alrededor del núcleo rojo, se observa la formación reticular mesencefálica., que se encuentra incluida como parte del tegmento.

EL NÚCLEO PEDÚNCULO-PONTINO.

El NPP, localizado en la unión pontomesencefálica, está constituido por un grupo de neuronas colinérgicas que se conectan con múltiples regiones del cerebro, entre ellas los ganglios basales, el tálamo y el tronco cerebral. El NPP forma una banda de neuronas que se extienden caudalmente desde el *locus coeruleus* (LC) en la región peribraquial y rodea las regiones dorsal y lateral del pedúnculo cerebeloso superior hasta la región de la sustancia negra (SN) en dirección más rostral. La zona más caudal del NPP, conocida como región parabraquial, contiene una subpoblación de neuronas colinérgicas altamente empacadas que se conoce como parte compacta (NPPc). Por su parte, la zona posterior, conocida como región peribraquial, está formada por otro grupo de neuronas colinérgicas distribuidas de un modo menos compacto alrededor del pedúnculo cerebeloso superior, que se conoce como la parte disipada (NPPd). En relación con las interconexiones del NPP con las estructuras adyacentes, se han realizado estudios con trazadores anterógrados y retrógrados en ratas, gatos y primates. Como resultado de tales estudios, se ha usado el término NPP para referirse a neuronas colinérgicas y no colinérgicas situadas dentro de los límites colinérgicamente definidos de las porciones compacta y disipada.

El NPP se une recíprocamente a los ganglios basales. Una de sus principales aferencias es gabérgica y procede de la sustancia negra reticular (SNr) y el núcleo entopeduncular (NEP).

Los estudios con trazadores han obtenido una confirmación neurofisiológica, pues se ha observado que la estimulación eléctrica de la SNr inhibe las células del NPP

y produce un potencial postsináptico inhibitorio. Otra de las aferencias que recibe el NPP es de naturaleza glutamatergica y procede del núcleo subtalámico (NST).
Figura 13.

FIGURA 15

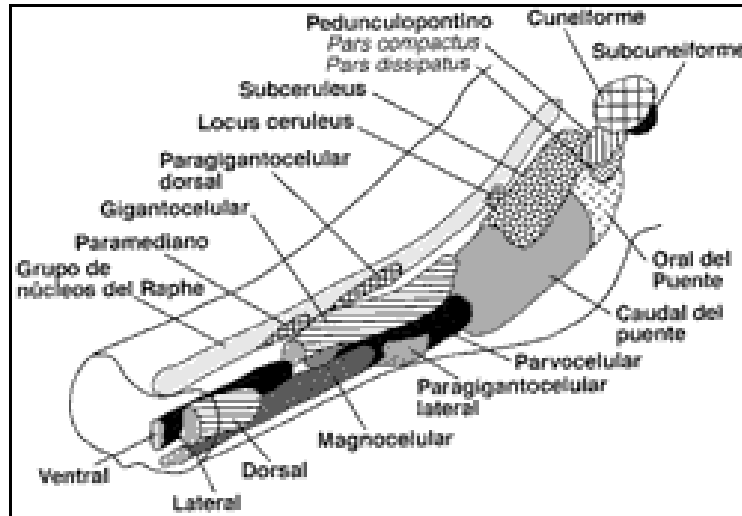


Figura 15. Dibujo que ilustra los principales grupos celulares de la formación reticular, en el que puede apreciarse la localización del NPP con sus dos partes, la compacta y la dispersa. Basado en Butler y Hodoss, 1996.

CIRCUITOS NEURONALES DE LOS GANGLIOS BASALES:

**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 sub-población 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 se origina de una población 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 16.

FIGURA 16

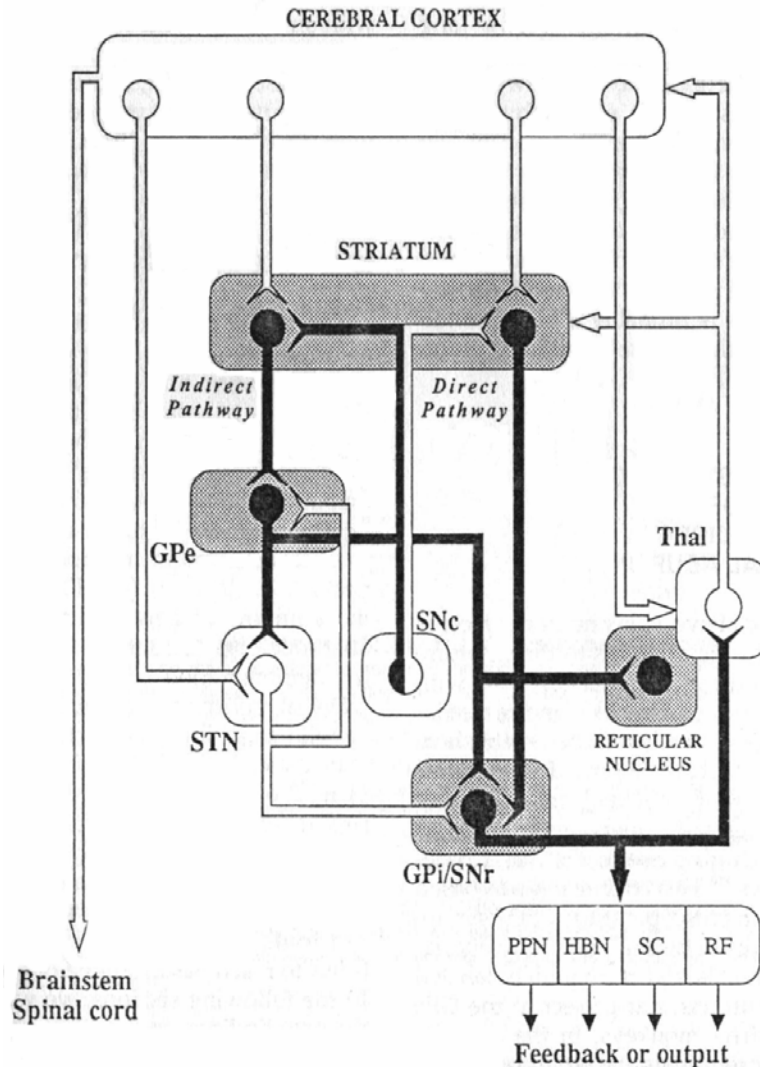


Figura 16: Circuito motor ganglios basales-talamocortical. Este esquema diseñado por Alexander y DeLong ejemplifica claramente como se inicia el circuito en la corteza cerebral y hace un relevo estriatal. A partir de aquí, se conforma una vía directa e indirecta. La vía directa pasa hasta el punto de 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 nigroestriales 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 son la **substancia P y la dinorfina**, con una expresión preferente sobre los subtipos de receptor de dopamina D1 y D5. En la vía indirecta, el neuromodulador involucrado es la **encefalina** y los subtipos de receptor es D2, D3 y D4 (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 estos núcleos, mientras que la vía indirecta incrementa dicha actividad GABAérgica (figura 15). 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 estriatales; así lo demuestran 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 sugiere 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).

Sin embargo, en la actualidad este modelo tiene serios cuestionamientos, ya que en los datos clínicos no todos los eventos encontrados experimentalmente son fácilmente explicables en la enfermedad de Parkinson.

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 Graybriel A, 1997).

MÚLTIPLES VÍAS INDIRECTAS

A partir del modelo de la vía 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 sub-población de neuronas con espinas que expresan el receptor D2 y encefalina; se caracteriza por tener una arborización profusa, con un alto nivel de grado de especificidad y un alto grado de densidad de innervación 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 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; Moriizumi 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 subtálamo-palidales están localizadas en los 2/3 dorsolaterales del STN, y siendo el 1/3 restante ventral de neuronas subtálamo-nigrales (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.

Adicionalmente, 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 Gpi, 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 pedúnculo-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 y SNr, sino por proyecciones palidoreticulares directas. Se ha demostrado además que las neuronas estriado-Gpe inhiben a las células que forman la vía 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 modifican 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.

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 que integran la información procesada y la proyectan a los núcleos ventral/ventrolateral e intralaminares del tálamo; así también como a los núcleos habenuar 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 los movimientos sacádicos 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). Estos son: 1) Circuito motor. 2) Circuito oculomotor 3) Circuito prefrontal dorsolateral 4) Circuito prefrontal orbitario y 5) Circuito límbico.

Dentro de los circuitos mencionados, el circuito motor recibe especial atención por su relevancia con los trastornos de movimiento. Está formado por las áreas sensitiva y motoras, pre y postcentral respectivamente; el nivel subcortical está constituido por áreas sensorimotoras en los ganglios basales y en el tálamo sensitivo y motor 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 al Gpi, a la puerta de salida, o bien por el STN.

Los aferentes del Gpi alcanzan el núcleo talámico 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 (NPP) 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 ganglios 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 en los ganglios basales (GPi y STN); 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 adenilatociclasa y pueden potenciar el efecto de las neuronas de la corteza en la entrada a las neuronas estriatales (vía directa). Los receptores D2, D3 y D4 inhiben la adenilatociclasa (vía indirecta) (Gerfen C.R y cols; 1988 y 1990; Albin R.L, 1989).

Se ha descrito que en primates, el pálido tiene salida 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 NPP, 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 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 de 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 complementarias (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 en 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 alteraciones 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, atetosis, corea o discinesias), 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: hipertonía elástica o piramidal, hipotonía en el síndrome cerebeloso. El síndrome extrapiramidal puede cursar con hipotonía, pero más a menudo con hipertonía 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 O MOVIMIENTOS ANORMALES. 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 INVOLUNTARIO DEL MOVIMIENTO.

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 involuntarios. Fue descrita por James Parkinson, en 1817, como *parálisis agitante* de la siguiente manera: **Movimientos temblorosos involuntarios con disminución de la fuerza muscular, en zonas que no están en actividad e incluso cuando se les ayuda; propensión a inclinar el tronco hacia delante y a pasar de la marcha a la carrera, mientras que los sentidos y el intelecto permanecen inalterados.**

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.

- **Frecuencia.**

Constituye una de las enfermedades más frecuentes en el ámbito neurológico. Su prevalencia es variable, pero es de 50 a 180 por 100,000 habitantes en la población mundial; en México la cifra es más baja de lo encontrado a nivel mundial siendo de 44 por 100, 000 habitantes, (Otero y cols, 1996) más frecuente entre las edades de 65 años a 75 años. La incidencia es de 20 por 100,000 habitantes. Su proporción hombre /mujer es de 1.2/1 (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, la sustancia negra está predispuesto a sufrir reacciones oxidativas, por diversos hechos: recibe grandes cantidades de oxígeno, contienen una alta concentración de hierro libre, hay gran cantidad neuronal de monoaminooxidasa (MAO) y aldehído-deshidrogenasa, con niveles elevados de autooxidación de dopamina, y además puede sufrir de mecanismos antioxidantes deficientes como son una disminución de la superóxido-dismutasa, de la catalasa, de la glutatión-peroxidasa, y de las vitaminas C y E. (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 enzima 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 autooxidación que genera peróxido de hidrógeno. La catecol-o-metiltransferasa está también involucrada en este proceso.

También se ha observado un aumento de la lipoperoxidación en la sustancia nigra de pacientes parkinsonianos que no se sabe si es causa o efecto de la EP. Existe además un aumento del hierro total y de sus iones, y una disminución de los metabolitos de la 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 inmunoteñido 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 SNc. 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 afección del grupo A10 (tegmento ventral, núcleo parabraqial, 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 inmunoteñidas 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).Figura 17.

Figura 17

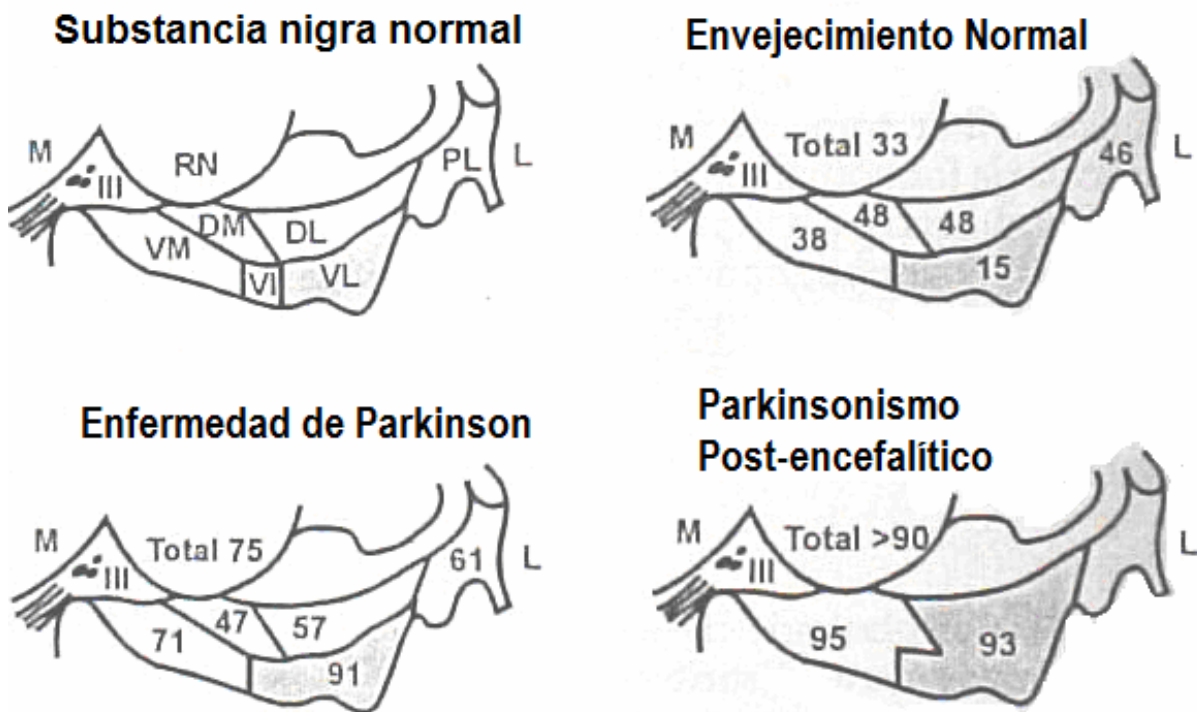


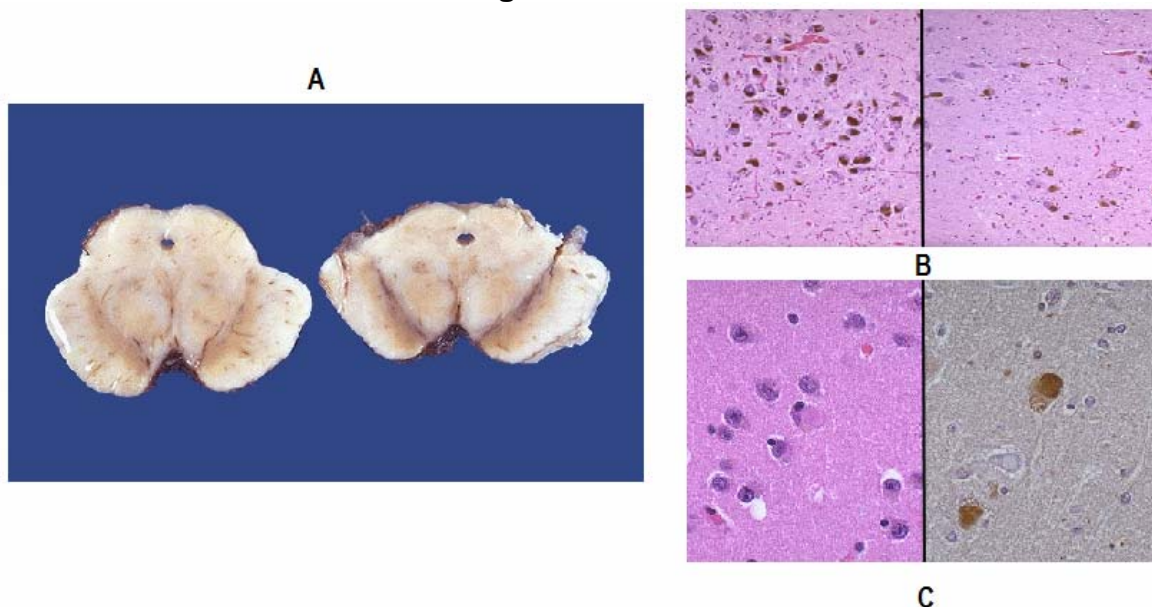
Figura 17. Substancia nigra y la disminución de la dopamina en sus principales componentes. Nótese como la parte más caudal, existe normalmente una disminución con la edad que es leve (15%) y que en el caso de la Enfermedad de Parkinson existe una disminución celular y dopaminérgica del 91%.

Asimismo, en 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 cuerpo 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. Figura 18.

Figura 18



Enfermedad de Parkinson Normal

Figura 18. Disminución neuronal y cuerpos de Lewy. En A, se observa una palidez por pérdida de pigmento en la sustancia nigra en el lado izquierdo, en comparación al lado normal derecho. En B, en el lado izquierdo, con número normal de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas vistas la microscopio (10x), y la despoblación neuronal en un paciente con EP. En C, se observan los característicos cuerpos de Lewy eosinofílicos.

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

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

- **Cuadro Clínico.**

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

- **Temblor.**

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

presenta cuando se mantiene una posición con la extremidad superior en el espacio de manera voluntaria. El temblor cinético o atáxico es característico de lesiones cerebelosas y sus aferentes como el brachium conjunctivum, y consiste más bien en una forma de ataxia o disimetría que se observa al desplazar las extremidades en forma voluntaria hacia un objetivo, como en la prueba dedo-nariz (Molina-Negro, 1972). 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 que se observa transquirúrgicamente en humanos, en aquellos pacientes a quienes se les realiza una talamotomía por tener el temblor como síntoma principal (Albe-Fessard y Guiot, 1966; Jaspe y Bertrand, 1972, Velasco y Velasco, 1979, 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 temblorogénica 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. Ver figura 19.

La rigidez junto con la bradicinesia producen la disminución o ausencia de expresión facial característica de la enfermedad, conocida como ***fascies amímica o de jugador de Poker***. Contribuye también en la génesis del dolor cervical y del hombro (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 exagera; 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, principalmente de la inhibición del GPi, sobre de la corteza motora y premotora. Uno de estos efectos aparece incrementado por la excitabilidad de las motoneuronas gamma, ya que la sección de las raíces dorsales afecta el mecanismo de hipertonía propiciado por la hiperactividad de las motoneuronas gamma, más que las alfa, tanto para rigidez como espasticidad. Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto del procesamiento anormal de la información transmitida a la médula espinal por las aferentes *1a*, 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 (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 proyecciones eferentes de los ganglios basales al tallo cerebral, la mayoría piensa que la acinesia/bradicinesia es debida en gran parte a los cambios de procesamiento cortical originados por la alteración de la salida tónica y fásica de los ganglios basales. Un aumento de la acción inhibitoria GABAérgica del Gpi y SNr inhibiría la actividad tálamo-cortical y a su vez favorecería la bradicinesia.

Los síntomas negativos de la enfermedad de parkinson son bradicinesia y cambios posturales. Esto es debido al producto de la despoblación neuronal en la sustancia negra del tegmento mesencefálico y los núcleos de la línea media del tálamo, otro de estos padecimientos característicos de esta zona es la enfermedad de Richardson-Steel-Olszewsky, con alteraciones de la posición espacial, bradicinesia y la incapacidad para la supraversion.

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 un déficit en el subcircuito de aquella actividad denominada “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 (lenguaje rápido entrecortado) es un signo de la rigidez, mientras que la hipotonía e hipoprosodia son signos 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. Puede existir sialorrea, por alteración en los músculos de la deglución, aunque también por exceso de saliva (ver más adelante alteraciones vegetativas).

- **Micrografía.**

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

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

Se encuentra como uno de los síntomas típicos de la enfermedad, 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 éstos suelen ser muy frecuentes y permanentes. Hay una disminución o una pérdida del balanceo de los brazos durante la deambulación.

En un paciente con EP la pérdida de los movimientos asociados y espontáneos es frecuente; en un individuo normal, en la ejecución de un acto específico se participa de un modo automático e inconsciente en grupos musculares a distancia, y a veces ajenos al movimiento como sería el braceo o balanceo de los brazos. En el paciente parkinsoniano falta dicha actividad asociada. La pérdida o disminución del balanceo de un brazo en los casos unilaterales es muy precoz y según muestra la experiencia es un signo constante y de los más fidedignos en las formas incipientes, especialmente en los casos sin temblor. El parpadeo espontáneo está disminuído, debido a la pérdida de los movimientos espontáneos, los enfermos guardan una inmovilidad completa cuando están sentados o en decúbito, tomando una actitud estatuaria. En sedentación rara vez mueven las piernas, aunque también puede estar alterados los brazos, y pueden realizar movimientos espontáneos con mayor rapidez.

El enfermo suele arrastrar el pie como consecuencia de la rigidez. El parkinsoniano suele presentar una pérdida del equilibrio, el enfermo teme caer y se detiene ante el más pequeño obstáculo, como el atravesar una puerta o efectuar un recorrido preciso a través de los espacios delimitados por muebles u otras estructuras constituyendo en ocasiones severa dificultad, ya que el procesamiento en estos pacientes se encuentra alterado. El giro sobre el mismo es torpe y lento. Sin embargo, puede existir la característica **la marcha festinante o en anteropulsión**, es decir, la marcha que se realiza con pasos cortos pero rápidos, con aceleración creciente, que en ocasiones es imposible frenar, deteniéndose sólo al topar con un obstáculo. En ocasiones la festinación sólo acontece al bajar una pendiente.

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

Por otro lado, los trastornos del equilibrio se deben a la pérdida de los reflejos posturales y de enderezamiento además de la rigidez. El desequilibrio es un síntoma constante, se explora mediante la maniobra de Romberg, esto es, con el enfermo de pie y en posición de firmes y con los ojos abiertos, se le aplica un empujón de delante hacia atrás, en la región medio esternal, siendo la respuesta normal la de una contracción de la musculatura del plano anterior. En el caso del

paciente con EP, no se produce un reequilibrio y el paciente puede llegar a caerse o efectuar algunos pasos hacia atrás.

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

FIGURA 19



Figura 19. Ilustración que refleja las alteraciones posturales y de marcha en un paciente con enfermedad de Parkinson. Dibujo original de Sir William Gowers, 1887.

- **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, por inmovilización. El control anal y vesical permanece intacto en la mayoría de los pacientes sin demencia, pero en casos de larga evolución puede observarse disfunciones vesicales supranucleares con micción de urgencia, poliaquiria o incontinencia, además de estreñimiento. Algunos enfermos no tratados tienen hipotensión ortostática ligera.

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

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. Discinecias. Se describe como contracciones musculares sostenidas que causan movimientos repetidos y bamboleantes o posturas anormales; es frecuente en pacientes tratados con sustancias dopaminérgicas, es rara en pacientes sin tratamiento, y suele aparecer como síntoma inicial en un pie (Vitek J.L, 1998).
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 la lentificación de los movimientos oculares rápidos, hipometría de las fijaciones, aumento de la latencia sacádica y persecución sacadizada, que son más frecuentes en la mirada vertical. Además está descrito las **crisis oculogíricas**, en el que el paciente moviliza rápidamente sus ojos sin tener control sobre los mismos, son de corta duración e incapacita al paciente para fijar la mirada.
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 fases más avanzadas de la evolución de la enfermedad, trastornos progresivos de la atención, de la memoria y otras funciones mentales.

La frecuencia es de 30% a 40% de los casos, tal vez siendo sobrestimada, porque ha sido confundida por la enfermedad de cuerpos de Lewy, pudiendo entonces establecerse entre el 15% al 20% de los pacientes (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 sobretodo 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 anormalidades significativas y no juegan ningún papel en el diagnóstico.

Una secuencia de RM de alto campo (9 Teslas) produce en detalle una imagen del mesencéfalo y la SN se visualiza por un alto contenido de hierro en una secuencia de T2. Algunos investigadores han reportado anormalidades en la EP, con una alta señal alargada en 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.

En vista de los cambios neuroquímicos, uno podría anticipar cambios significativos en la función de los ganglios basales con métodos funcionales imagenológicos. Las anormalidades 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 anormalidades en pacientes con lesiones bilaterales es menos clara. 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 estriatales 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 nigroestriatales. La falta de trazador es más marcada en el estriado posterior. La

metodología de la flourodopa-PET aparece sensible para identificar cambios tempranos en la EP (Piccini P. y cols, 1997). La distribución de la flourodopa 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 flourodopa, sí lo hace con la implantación de tejido mesencefálico fetal aumentando su recaptura (Freed C.R, y cols, 1992; Freeman T.B, 1995). También se ha llegado a registrar en pacientes a quienes se ha realizado 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 raclovida, un antagonista dopaminérgico D2, indicando un “up-regulation” de los receptores de D2. La demostración de un incremento del antagonista D2 con el PET o SPECT, en pacientes con EP no tratado médicamente y que 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, pueden existir anormalidades cognitivas que se evidencian con un marcado hipometabolismo en el PET, que afecta la corteza parietotemporal o frontobasal, 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 thetas 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 P300. 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 antiparkinsónicos, particularmente con el advenimiento de la L-dopa en las pasadas dos décadas. Sin embargo, el tiempo ha demostrado que la terapia médica sustitutiva no mantiene un control sostenido de los síntomas y que al cabo de 5 años aproximadamente, el 80% de los pacientes muestran fluctuaciones en su efecto (fenómeno ON/OFF), con periodos de OFF progresivamente más prolongados. Además, ha traído efectos indeseables después de la ingesta a largo plazo como sería las discinesias posmedicamentosas, y fenómenos de congelamiento o discinesias bifásicas, entre otros (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 Lesionales.

- 1.1. Ablación de la corteza motora primaria.
- 1.2. Pedunculotomía mesencefálica.
- 1.3. Palidotomía del Gpi.
- 1.4. Talamotomía del Vim, Voa y Vop.
- 1.5. Campotomía.
- 1.6. Leucotomía de las Rapl.
- 1.7. Lesión del núcleo subtalámico.
- 1.8. Capsulotomía.
- 1.9. Lesión del STN.

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.
- 3.4. Estimulación de las Raprl.
- 3.5. Estimulación del Núcleo pedúnculo-pontino.
- 3.6. Estimulación de la Zi.

4. Terapias de recuperación.

- 4.1. Aplicación de factores tróficos cerebrales: (NGF, BDNF, GDNF).

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 lesionales de la Enfermedad de Parkinson.**

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

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

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

- **Palidotomía.**

Los esfuerzos por suprimir el temblor llevaron de manera temprana a la resección subpial de las áreas corticales 4 y 6 por Bucy y Buchanan en 1934. Otros

intentos fueron la sección del tracto piramidal a nivel cervical superior por Guiot y Pecker y de los pedúnculos cerebrales por Meyers y Walker. Sin embargo, causaban siempre un grado de paresia. Bucy concluyó que era imposible abolir el temblor sin la destrucción de alguna parte del sistema corticoespinal.

Además, Meyers en 1940, enfocó la cirugía del temblor a los ganglios basales, ya que realizó la excisión de 2/3 del núcleo caudado reportando una mejoría del temblor; también realizó el corte de las fibras palidofugales en el asa 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 Fénélon a usar un leucotomo o un electrocoagulador para cortar el asa lenticular por un abordaje directo a través de una craneotomía.

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

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

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

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

Para 1985, 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 hasta la fecha; aunque el interés que existe por la neuromodulación la ha relegado.

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/acinéutico es más común. Para este último grupo de pacientes la palidotomía está indicada, así los esfuerzos de la talamotomía están enfocados hacia el temblor, mientras que la palidotomía está más enfocada hacia la rigidez y la acinesia.

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

1. Paciente que tenga EP y no que presente parkinsonismo.
2. Menor de 80 años.
3. Incapacidad por **(de mayor a menor)**: discinesias inducidas por drogas, rigidez, bradicinesia, trastornos posturales y temblor.
1. Respuesta parcial a L-DOPA.
2. Sin problemas de cognición (minimental < de 25).
3. Ha sido informado y tiene perspectivas realistas de la cirugía.
4. 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 calentamiento por radiofrecuencia que va desde 60 grados hasta llegar a los 80 grados entre 1 a 2 minutos.

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

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:

TABLA 1

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

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:

TABLA 2

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

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 en quienes 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 Laitinien el que en la década de los ochenta nuevamente retoma el sitio de lesión de Leksell.

La forma de realización de las cirugías fue mediante un electrodo monopolar concéntrico y con un contacto para estimular de 1.8 mm de ancho y 2-mm de longitud en lugar de utilizar una prueba bipolar, como lo hizo Leksell. 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 palidotomía fue realizada el mismo día del estudio imagenológico ó 1 a 3 días posteriores a la tomografía. 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 6 mm por arriba del blanco estereotáctico. Si la estimulación eléctrica en

este nivel con 6 Hz de 10 mA y 60 Hz a 5 mA no causaba 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 en 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 el mismo Cooper con 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 a la desaparición de temblor principalmente y de manera secundaria la rigidez.
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 techo del ventrículo lateral (línea HT). Luego se marca el punto intermedio de ésta línea y se traza una línea paralela a la línea CA-CP que se denomina HT/2. Ambas líneas HT/2 y la CA-CP 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 20

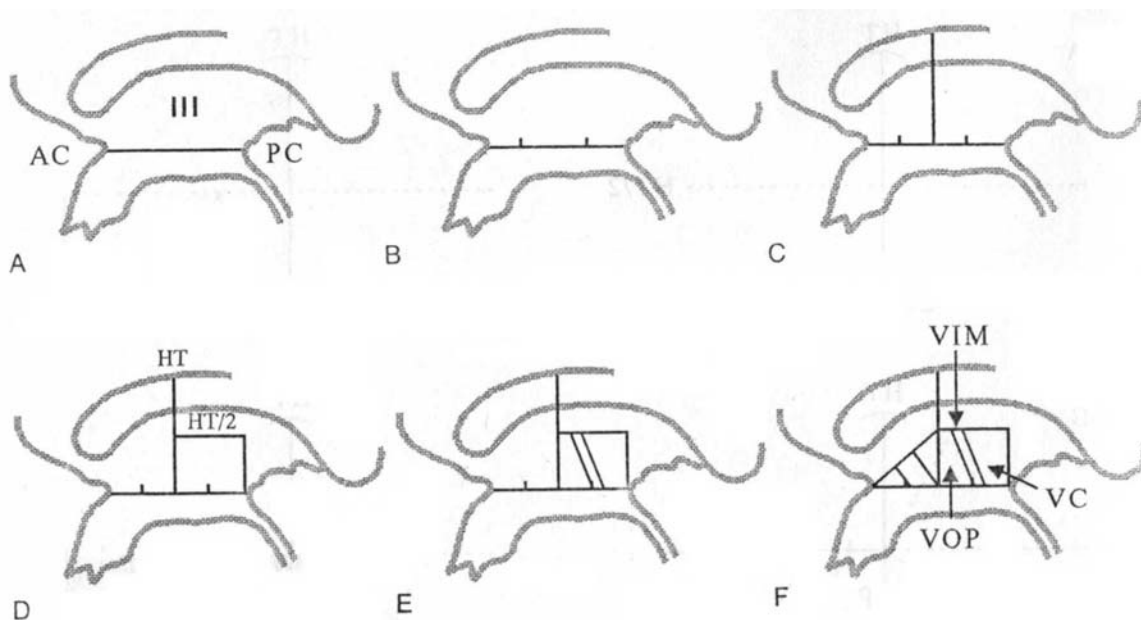


Figura 20. Método Geométrico de Guiot. Se representa el tercer ventrículo en una radiografía lateral. A) Línea intercomisural AC-PC. B) División en tercios. C) Perpendicular en el sitio de la mitad. D) Línea HT que es la perpendicular. Línea HT/2 que corresponde a una paralela a HT en la comisura posterior. 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 abordaje 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 son 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.

- **Subtalamotomías.**

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 a fibras perirubrales y fibras corticofugales al Ru, en lo que sería los campos de Forel H, excluyendo el campo H1 de Forel y la Zi; las coordenadas de 10 a 15 mm por delante de la comisura posterior, 5 mm laterales a la pared del ventrículo y 2 mm debajo de la línea intercomisural. Sin embargo, no se contaba 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 7 cirugías bilaterales en el campo de Forel H, Zi y el campo prerubral medial al STN. Las coordenadas están ubicadas entre el punto medio comisural y la comisura posterior, de 8 a 10.5 mm laterales a la línea media y de 2 a 6 mm inferiores a la línea. 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.

Mundingier, en 1965, realiza lesiones en el subtálamo incluyendo la Zi, campos de Forel H1 y H2, y parte de las Raprl y conexiones dentotalámicas 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 anormalidades 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. Las coordenadas son: 12 mm detrás del agujero de Monro, 5 mm anterior a la comisura posterior, 9 mm lateral del borde del tercer ventrículo y 7 mm por debajo de la línea intercomisural.

Riecheter, 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 hemicorea 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 Prelemniscasles (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 la validez interna de la técnica fue la estandarización del diencéfalo 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. En milímetros 11 a 13 mm laterales, 4 a 5 mm por delante de la Cp y 2.5 a 3 mm inferiores.
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 21.

FIGURA 21

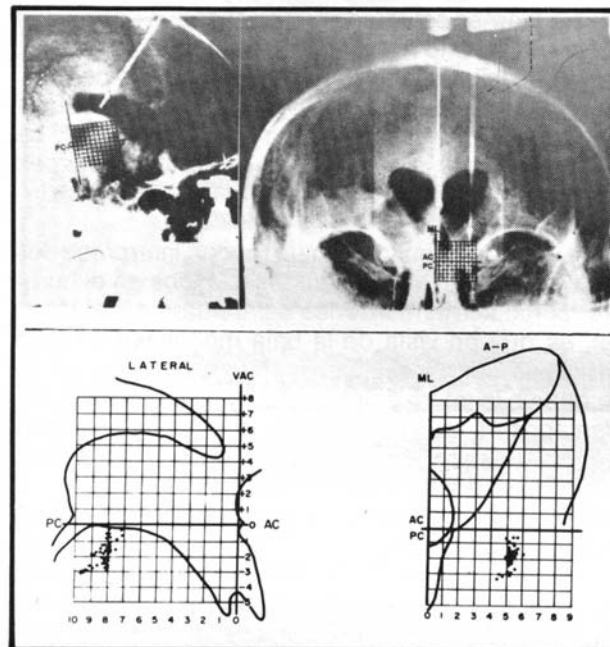


Figura 21. Localización Radiológica. Posiciones lateral (superior izquierda) y anteroposterior (A-P; superior derecha) de las placas radiológicas. Se muestran las comisuras CA y CP, junto con la línea intercomisural. VAC es la línea vertical a la comisura anterior. ML es la línea media. La línea intercomisural 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) Pérdida de la eficacia 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, con la simple introducción del leucotomo, y 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 la utilización inmediata a un solo lado, sumerge al paciente en una gran acinesia y apatía; por lo que se debe realizar después de algunos meses.

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.

Existe también 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. El porcentaje en estos casos es de < del 8%.

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 *in vivo* y determinar su función.

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

cols describen la estimulación eléctrica en la corteza motora para inducir analgesia en pacientes con dolor de desaferentación.

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

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

En 1994, Pahwa por un lado y Bejjani, en 1997 reportan otras experiencias sobre estimulaciones en el Gpi con resultados satisfactorios. A partir de este momento la neuromodulación hasta los días presentes, ha incrementado su experiencia en los blancos ya conocidos, y se ha establecido por diferentes grupos mundiales; a su vez que se han buscado nuevos blancos que mejoren a los pacientes emulando lo realizado en las lesiones; de esta forma la localización de los blancos de estimulación y las indicaciones para cada procedimiento no han sido completamente estandarizadas. A continuación, se hacen 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. Ver tabla 3.

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, sobretudo con estimulación bilateral, sin embargo es reportada como reversible cuando la estimulación se disminuye o se suprime.

La tabla 3 resume los procedimientos realizados en el tálamo por diferentes grupos:

TABLA 3					
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 referido
Caparros Lefebvre 1994	TE	4	No reportado	75%	No referido
Siegfried y Lippitz, 1994	EP	23	12 meses	64%	7% Parestesias
Benabid 1996	EP	80	0.5 años	83%	9% Distonía de pie 9% Parestesias
	TE	20	8 años	61%	36% Disartrias
Hubble et al 1996-1997	EP	10	3 meses	100%	No referido
	TE	19	No reportado	84%	No referido
Ondo W et al 1998	PD y TE	19 y 14	3 meses	82 y 83%	Disartria
Caparros- Lefebvre 1999	PD	126	10 años	No reportado	No referido
Mobin et al 1999	PD y TE	4 y 11	13 meses	58%	No referido
Hariz et al 1999	PD y TE	22 y 36	17 meses	70%	No referido
Straits-Troster 2000	PD	7	3 meses	60%	No referido
Ondo et al, 2001	PD y TE	8 y 16	6 meses	88%	No referido
Rehncrona et al, 2003	PD y TE	20 y 19	72 meses	82%	No referido
Putzke et al, 2003	PD	19	36 meses	53%	No referido
Kumar et al, 2003	PD	13	60 meses	50%	No referido
Tarsy et al, 2005	PD	17	66 meses	60%	No referido
Pahwa et al, 2006	PD	19	60 meses	85%	Parestesias 45%, dolor 41%, disartria (25%) y balance (56%)

Tabla 3: 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.

- **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 4 resume estos datos.

De la serie reportada, solo un total de 18 estudios 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 Jiménez y cols, 2006, han demostrado que existen buenos resultados con implantación unilateral del globo pálido para la rigidez y la marcha uni y bilateral, y sin la utilización de microelectrodos de registro.

Las complicaciones observadas han 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.

TABLA 4

ESTIMULACION PALIDAL					
Serie	Dx	Pacientes	Tiempo	Mejoría (UPDRS)	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 referido
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
Kumar et al, 2000	EP	5 unilateral 17 bilateral	6 Meses	66%	8% Infección de la herida, 8% falla batería y 6% fractura del electrodo
Krause et al 2001	EP	6 bilateral	12 meses	14%	No referido
Deep-Brain stimulation group, 2002	EP	38 bilateral	6 meses	37%	No referido
Oler TJ et al, 2002	EP	6 unilateral y 10 bilateral	12 meses	58%	78% dolor, 44% disestesia
Volkman J et al, 2004	EP	11 bilateral	60 meses	60%	No referido
Minguez-Castellanos, 2005	EP	15 bilateral	12 meses	35%	Ninguno
Anderson et al, 2005	EP	10 bilateral	12 meses	39%	No referido
Melvin KG et al, 2005	EP	8 unilateral	13 meses	38%	No referido
Jiménez et al 2006	EP	9 unilateral	6 meses	50%	Ninguno

Tabla 4: 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.

- **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 parkinsonianos 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 distonías 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 5 resume los datos de la estimulación eléctrica en el STN:

TABLA 5

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	Ninguna

Houeto JL et al 2000	EP	23 Bilateral	6 Meses	67%	Depresión transitoria
Molinuevo et al 2000	EP	15 Bilateral	6 Meses	66%	Ninguna
Fraix et al 2000	EP	24 Bilateral	12 Meses	33.45%	No referido
Rodríguez-Oroz, 2000	EP	15 Bilateral	12 Meses	74%	Ninguna
Bejjani et al, 2000	EP	10 Bilateral	6 Meses	62%	No referido
Capus et al, 2001	EP	7 Bilateral	6 Meses	51%	Ninguna
Broggi et al, 2001	EP	17 Bilateral	18 Meses	28%	Inestabilidad postural (10%), hipotonía (21%) y confusión nocturna (21%)
Allert et al, 2001	EP	10 Bilateral	3 Meses	No referido	No referido
Volkman et al, 2001	EP	16 Bilateral	12 Meses	68%	No referido
Lopiano et al, 2001	EP	16 Bilateral	3 Meses	57 %	No referido
Katayama et al, 2002	EP	14 Bilateral	8 Meses	15 %	No referido
Valdeoriola et al, 2002	EP	16 Bilateral	17 Meses	50%	No referido
Vesper et al, 2002	EP	38 Bilateral	12 Meses	52%	Infecciones 5%, depresión 5%.
Ostergaard et al, 2002	EP	26 Bilateral	12 Meses	64%	Ninguna
Simuni et al, 2002	EP	12 Bilateral	12 Meses	47 %	Infección y hemorragia
Romito et al, 2002	EP	22 Bilateral	36 Meses	50%	Hipofonia y disartria, hipomanía e hipersexualidad
Starr et al, 2002	EP	44 Bilateral	12 Meses	45 %	No referido
Tavella et al, 2002	EP	47 Bilateral	24 Meses	63%	No referido
Welter et al, 2002	EP	41 Bilateral	6 Meses	65%	No referido
Houeto et al 2003	EP	41 Bilateral	6 Meses	68%	No referido
Pahwa et al, 2003	EP	19 Bilateral	28 Meses	28%	Convulsiones 6%, confusión 24%, hemibalismo 2%, problema visual 2%

Kleiner-Fisman et al 2003	EP	25 Bilateral	12 Meses	61 %	Ninguna
Romito et al, 2003	EP	33 Bilateral	36 Meses	52%	Ganancia de peso 11.1%, hipofonía y disartria, manía e hipersexualidad y galismo.
Krack et al, 2003	EP	49 Bilateral	60 Meses	54%	Demencia 5%,hemorragia parenquimatosa 5%, suicidio 5%.
Littlechild et al, 2003	EP	25 Bilateral	48 Meses	48%	No referido
Jaggi et al, 2004	EP	39 Bilateral	12 Meses	42%	No referido
Rodríguez-Oroz et al, 2004	EP	10 Bilateral	48 Meses	39%	Ninguna
Krause et al, 2004	EP	27 Bilateral	30 Meses	44%	Disartria y sialorrea
Germano et al, 2004	EP	12 Unilateral	12 Meses	50% Contralateral y 17% ipsilateral	No referido
Lezcano et al, 2004	EP	14 Bilateral	24 Meses	48%	No referido
Ford 2004	EP	30 Bilateral	12 Meses	29.5%	No referido
Viser-Vandewalle et al, 2005	EP	20 Bilateral	48 Meses	50%	25% Hipomania y mania.
Rodríguez-Oroz et al, 2005	EP	49 Bilateral	48 Meses	50%	Disartria y alteración postural
Ostergaard et al, 2006	EP	22 Bilateral	48 Meses	55%	Ninguna
Erola et al, 2006	EP	29 Bilateral	12 Meses	31.4%	No referido
Schupbach et al, 2006	EP	37 Bilateral	60 Meses	54%	Apraxia, ganancia de peso, hipomania, desinhibición, apatía, depresión, disartria.
Deuschl et al, 2006	EP	156 Bilateral	6 Meses	70%	Hemorragia cerebral 2%.
Cheng et al, 2006	EP	9 Unilateral	6 Meses	48% Contralateral, 20 ipsil	Ninguna

Tabla 5: 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).

Estimulación de las Raprl.

Lo mismo que ha existido para los otros blancos neuroquirúrgicos, también ha surgido la estimulación eléctrica en las Raprl. La experiencia al respecto es limitada, nacional e internacionalmente y este es el motivo de esta tesis. A continuación se resumen los principales trabajos de la neuromodulación en Raprl.

TABLA 6					
ESTIMULACION RAPRL					
Serie	Dx	Pacientes	Tiempo	Mejoría UPDRS	Complicaciones
Jiménez et al, 2000	EP	14 unilateral	No dice	No dice	Ninguna
Velasco et al, 2001	EP	10 unilateral	12 meses	50%	Disartria
Murata et al, 2003	ET	8 unilateral	No dice	81% Escala De temblor	Ninguna
Kitawaga et al, 2005	EP	8 unilateral	24 meses	44.3%	Ninguno
Carrillo-Ruiz et al, 2007	EP	15 unilateral y 5 bilateral	12 meses	66%	Disartria, mareo.

Tabla 6. Reporte de los resultados obtenidos en las Raprl. Nótese la cantidad limitada de pacientes y la mejoría.

Estimulación del núcleo pedúnculo-pontino y Zi.

Si para las Raprl, es novedoso el empleo de la estimulación eléctrica, en estos dos núcleos es todavía más limitada. A continuación, se enuncia cuales son los autores que reportan su experiencia. Los dos primeros para el núcleo pdecunculo pontino y el último para la zona incerta.

TABLA 7					
ESTIMULACION NPP y Zi					
Serie	Dx	Pacientes	Tiempo	Mejoría UPDRS	Complicaciones
Mazzone et al, 2005	EP	2	No referido	No referido	Ninguna
Plaha et al 2005	EP	2	No referido	57%	Ninguna
Plaha et al 2006	EP	35 bilateral	No referido	76%	Ninguna

Tabla 7. Resultados de la estimulación bilateral del NPP y del Zi. Existen solo tres estudios de estos dos blancos estereotácticos.

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 un trabajo previo realizado por nuestro grupo, demostramos que la estimulación eléctrica unilateral suprime el temblor y la rigidez, más eficaz que los blancos ya existentes, y que al mismo tiempo es menos riesgoso; por lo que se considera que la estimulación bilateral de las Raprl pudiera también suprimir el temblor y la rigidez de manera idéntica a como se hace unilateralmente.

Sin embargo, no sabemos cual es el efecto de la estimulación bilateral sobre las Raprl en otros signos de la enfermedad en fases más avanzadas de la misma: la bradicinesia, la acinesia, la marcha y la postura, por lo que sería sumamente benéfico obtener dicho conocimiento.

La lesión bilateral de las Raprl aumenta importantemente la bradicinesia general del paciente y genera un cuadro clínico con un estado de apatía e inmovilidad. Se desea saber cual es el efecto bilateral de la estimulación de las Raprl involucrando a estructuras del tallo cerebral en su fisiopatología.

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

HIPÓTESIS

La estimulación crónica bilateral de las Radiaciones Prelemniscas en pacientes con Enfermedad de Parkinson mejora sustancialmente los síntomas del lado contralateral al lado 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.

Es posible que los síntomas como marcha y postura mejoren más del 50% en estos pacientes.

OBJETIVOS

Mediante esta investigación se pretende:

1. Realizar una definición operacional de las Raprl 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 Raprl abaten los síntomas.
2. Caracterizar el efecto de la estimulación eléctrica de largo tiempo sobre las Raprl: sobre la rigidez, temblor, bradicinesia, acinesia, marcha y postura que incluye una valoración:

CLINICA convencional mediante las escalas internacionales:

- UPDRS,
- NYPDS,
- Hoehn y Yahr,
- Schwab & England.

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 bilateral de los electrodos en la región subtalámica llamada Raprl.
- 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.

F A S E S

Se dividió de la siguiente manera:

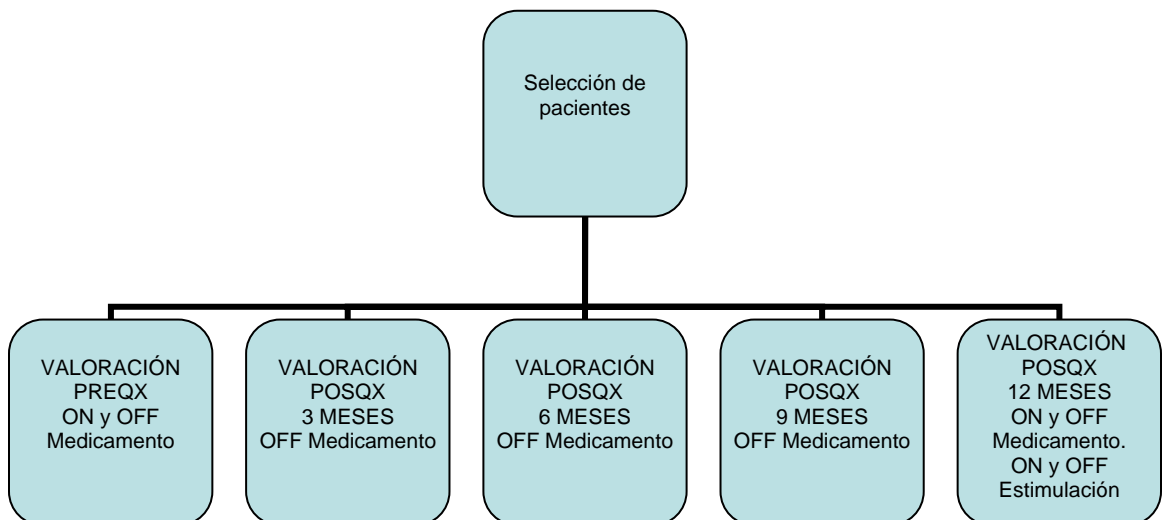
1. Selección de pacientes.
2. Planteamiento metodológico pormenorizado y autorización del paciente y/o familiares.
3. Internamiento hospitalario para estudio clínico y neurofisiológico.
4. Implantación de los electrodos y adecuación de parámetros de estimulación.
5. Internalización de los sistemas de 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 2001 y concluyó al 31 de marzo del año 2003.

Se planteó el siguiente cronograma:

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

Ver diagrama de flujo metodológico.



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 50 pacientes al año.

- **Tamaño de muestra.**

Se obtuvo el tamaño de muestra al considerar que la probabilidad de identificar a las Raprl 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 y con una delta de 0.50. Se utilizó la fórmula de comparación de grupos para proporciones de:

:

$$N = \frac{2(PQ)(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{D^2}$$

N= Número total de pacientes requeridos..

P= Valor significativo de datos previos (p <0.05).

Q = 1-P.

Z alfa=Desviación normal standar para alfa (Hipótesis alternative es de dos colas
Zalfa = 0.05)

Z beta= Desviación normal standar para beta (Beta= 0.20).

D= Tamaño del efecto esperado (Nosotros consideramos un efecto de 0.5).

$$N = \frac{2 (0.05)(0.95) (Z_{0.05} + Z_{0.20})^2}{(0.5)^2}$$

$$N = \frac{2 (0.0475) (1.96 + 0.84)^2}{(0.25)}$$

$$N = \frac{(0.095)(7.84)}{(0.25)}$$

$$N = \frac{0.74}{0.25}$$

N= 2.96 sujetos para cada grupo. En otras palabras 3 sujetos por grupo.

Este es un diseño experimental de auto-control, así el mismo número de pacientes fueron considerados iguales para el grupo 1 y 2, previo y después de la maniobra.

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), principalmente en su apartado motor (UPDRS parte III).
3. Predominio de temblor y rigidez unilateral con calificación UPDRS etapa III por arriba de 60 puntos y estadio de Hoehn y Yahr de 5.
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:

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.

II. Neurofisiológicos.

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

III. 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 parte III	Estado global del paciente sobretodo el aspecto motor, 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

NEUROFISIOLÓGICAS

Selección de puntas:	Ubicación electrofisiológica del sitio más eficaz que da una respuesta clínica.	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). La parte III llega hasta 120.
- 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).

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 (uAm).

- **Cirugía.**

Los procedimientos quirúrgicos fueron dos:

- I. Implantación de los Electroodos 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 parkinsonicos, y se adaptó un sistema de fijación de electrodo tipo Burr-Hole Cap (Compañía Medtronic). 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. Lo mismo se hizo para el lado contralateral, se inició en el lado derecho y al final el lado izquierdo.

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 una prueba de filtro o “screening” que emite electricidad a diferentes voltajes para saber cuál 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 paralela, perpendicular y lateralmente 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.

Por otro lado, se realizó la estimulación aguda bipolar de los diferentes contactos de cada uno de los electrodos para establecer el par que no provocó los 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. Se identificó la eficacia para el temblor, la rigidez, la bradicinesia y la marcha para cada punta.

- 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 ipisilateral a la estimulación y se disecó una bolsa subcutánea que permitió alojar al neuroestimulador o batería (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.; esto se realizó para cada lado.

Una vez colocado el sistema se esperaron 24 horas y se encendió el neuroestimulador. Se esperó una convalecencia de 48 hrs y se egresó al paciente del hospital 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, estos datos incluyen la edad, el tiempo de evolución y la dosis de medicamentos. En cambio, las calificaciones pre-tratamiento de cada escala clínica (UPDRS, Hoehn y Yahr, NYPDS y Schwab y England,) fueron expresadas en medianas, máximos y mínimos.

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 Friedman y 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 hasta el 10% (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 Acta Neurochirurgica, una revista especializada con arbitraje internacional. Ver artículo anexo.

RESULTADOS

Se estudiaron 5 pacientes con EP de los cuales 3 eran mujeres y 2 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 4 años hasta 13 años de evolución; todos tenían temblor y rigidez bilateral muy importante, con lentitud de movimientos también marcada y con alteraciones de la marcha, principalmente en la forma de marcha festinante o gran congelamiento, paso corto y recluidos en cama, además de presentar alteraciones posturales con caída espontánea sino se les sujeta y con lateropulsión, correspondiendo a un nivel de Hoeh y Yahr de 5. La caracterización del grupo de manera general fue el de encontrarse en etapas muy avanzadas de la enfermedad, con actividad diaria anormal y limitada y con una incapacidad presente muy grave; se usó las escalas internacionales 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 8

CASO	H & Y	SE	NYPDS	UPDRS III
1 CB	5	40	10	65
2 SH	5	10	16	84
3 LO	5	40	14	68
4 BR	5	50	16	68
5 LG	5	40	10	84
Mediana	5	36	15	68
Mínimo	5	10	10	65
Máximo	5	50	16	84

Tabla 8. Caracterización del grupo de estudio. Se observa los 5 pacientes en las diferentes escalas clínicas internacionales: H&Y, SE, NYPDS y UPDRS parte III.

Una vez que se identificó el tipo de paciente a quienes estudiamos, se realizaron las cirugías con el paciente despierto, obteniéndose los siguientes datos: en todos los pacientes al introducir el electrodo en el lado derecho se logró una supresión inmediata del temblor y la rigidez contralateral al momento de introducir el electrodo en las Raprl. En el momento de introducirlo en el lado izquierdo, se provocó una disminución del estado de alerta que fue transitoria, en el que el paciente disminuyó su estado de atención y de despierto, encontrándose también una disminución del temblor y de la rigidez. Finalmente en todos ellos se obtuvo el efecto buscado de supresión de los signos verificado en el tiempo transoperatorio: temblor, rigidez y en este caso también la valoración de la bradicinesia. La marcha y la postura fueron difícil de evaluar en la mesa de operaciones.

Imagenología.

La figura 22 muestra una imagen axial donde se observan los electrodos en las Raprl. Los electrodos se ubican 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 22

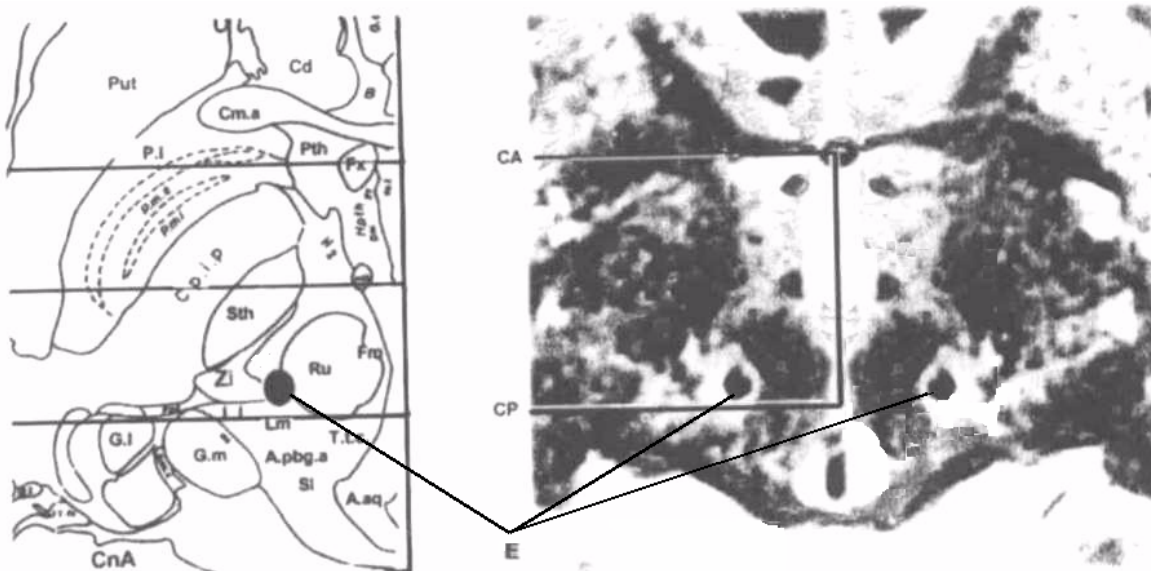


Figura 22: Posición de los electrodos. En la imagen derecha se observa en un corte axial de la RM a los electrodos (E) entre el núcleo Ru y STN y que corresponde a las Raprl. En el lado izquierdo un esquema que indica cuales son los núcleos en el Atlas de Schaltenbrand y Wahren, además del electrodo. 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 23 muestra los cortes coronales de una RM, en una secuencia T2 de los cinco pacientes, en donde se observan los electrodos de manera bilateral que son laterales a la línea media, en algunos de ellos se visualiza tres y en otros cuatro contactos como imágenes redondeadas hipointensas, con una halo blanco, que se encuentran ubicados entre el núcleo rojo y el NST. En las Rm, se observa más los Ru que el STN.

FIGURA 23

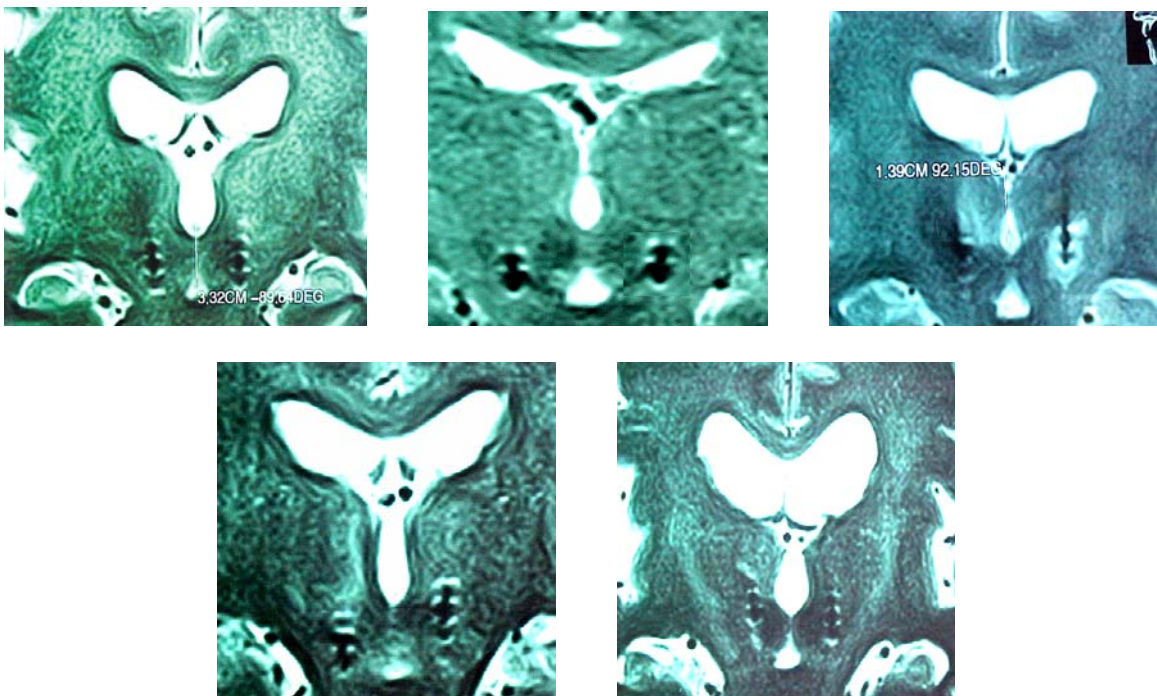


Figura 23: Posición de los electrodos en la RM. Se encuentra un corte coronal de 2.5 a 5 mm anterior a la CP, en ambos lados; los diferentes contactos del electrodo. Nótese los electrodos son inmediatamente laterales al núcleo rojo.

La figura 24 muestra los cortes axiales de RM de los 5 pacientes 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 medialmente 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. Los electrodos se observan hipointensos con la característica de tener la forma redonda o en semiluna, acompañados de un halo hiperintenso alrededor.

FIGURA 24

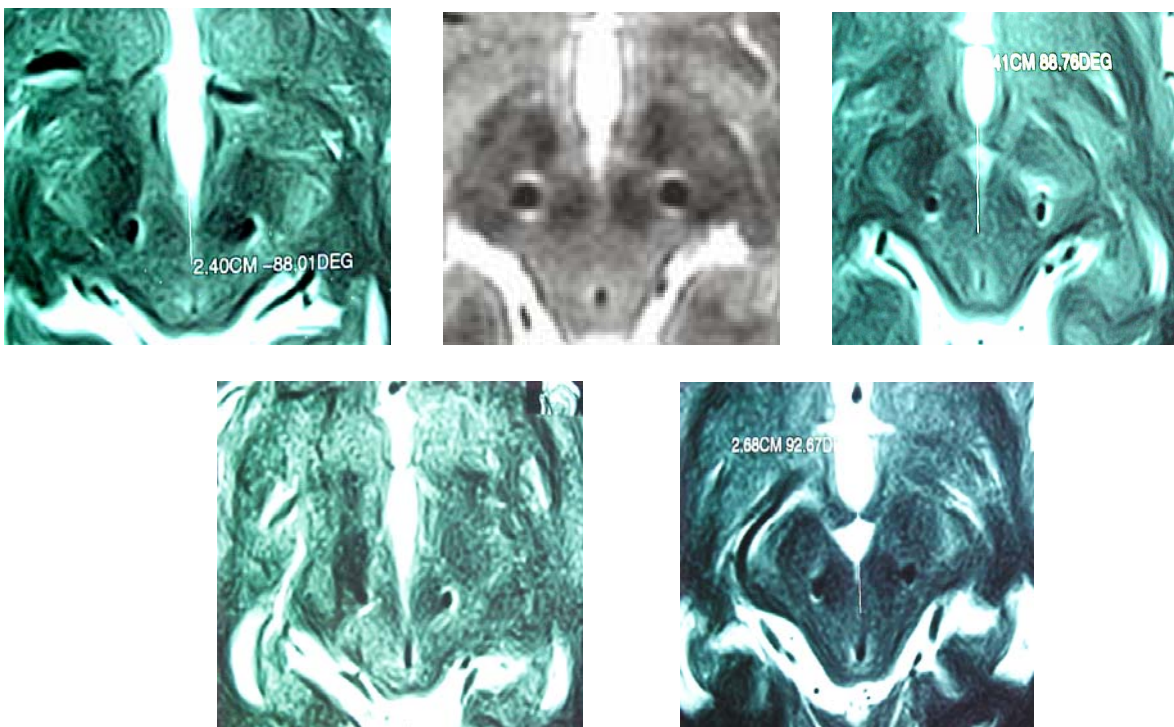


Figura 24: Localización de los electrodos en cortes axiales de los 5 pacientes. Se observa una imagen redonda o en semiluna de características hipointensas y que corresponde al electrodo en todos los casos, en ambos lados. Se identifica además los núcleos Ru mediales y externamente los núcleos STN.

La figura 25 muestra una representación tridimensional de las Raprl en diferentes proyecciones.

En el primer cuadro, en un corte sagital; en el segundo, tercero y quinto de forma oblicua anterior y en el cuarto cuadro en posición oblicua con una proyección posterior, se observa con mucha claridad como el electrodo a través del trépano, llega al tallo cerebral hacia el mesencéfalo, y como se observan los cuatros contactos del electrodo. Se aprecia como la punta y la posición del electrodo están por delante del lemnisco medial |

FIGURA 25

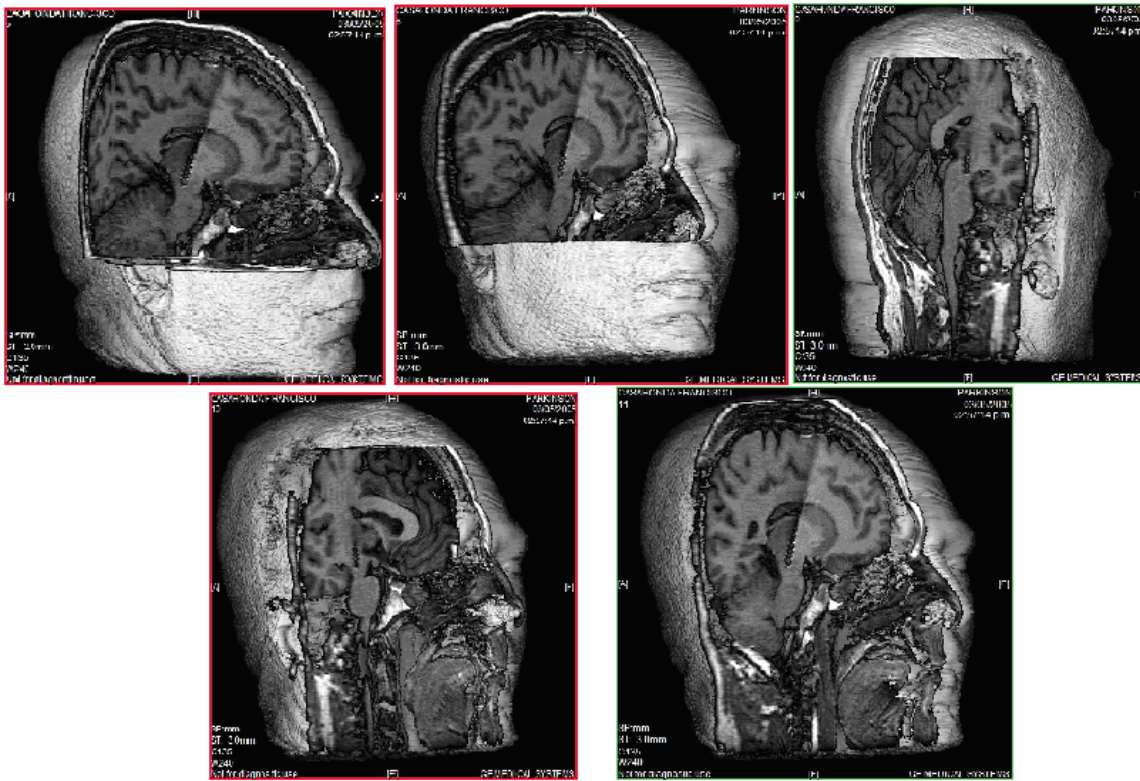


Figura 25. Reconstrucción tridimensional de una Resonancia Magnética de la posición de uno de los electrodos en las Raprl (un caso). Se nota como el electrodo entra oblicuo de manera antero-posterior, siguiendo la dirección de las Raprl. La punta se encuentra de manera inmediata al lemnisco, en el mesencéfalo del paciente. El resto de los contactos se encuentran en la unión mesencefálo-subtalámica, abarcando las Raprl, Zi y substancia Q (Ver mapeo en la siguiente sección).

La figura 26 corresponde a lo que se denomina mapeo o plotting. Se observan las secciones sagitales de una copia del atlas de Schaltenbrand y Wahren. Aquí están ubicados los 10 electrodos, en donde existen círculos negros y círculos vacíos. Los primeros corresponden a los contactos que fueron útiles durante la estimulación quedando siempre por debajo de la línea CA-CP y que están en las entre las Raprl, la Zi y la sustancia Q; 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. Resalta que ningún contacto que tuvo mayor efecto se encuentra dentro del STN o en el Lm.

FIGURA 26

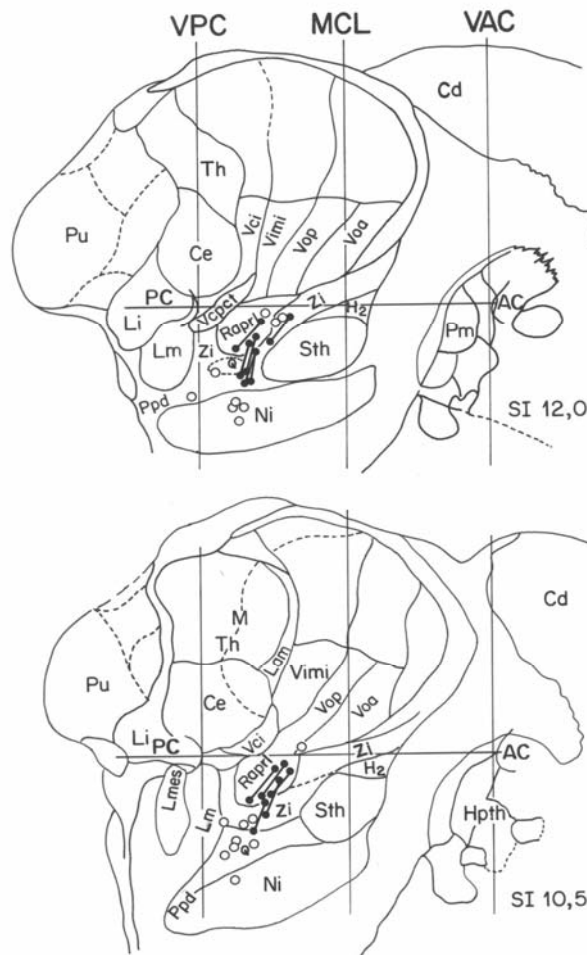


Figura 26: Mapeo cerebral que muestra las Raprl en dos cortes sagitales a 10.5 y 12.0 mm de la línea media. Los círculos negros indican los contactos efectivos estimulados y los círculos blancos muestran los contactos que presentaban efectos colaterales o menor efecto clínico, tanto rostral como caudal a las Raprl.

- **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 en el temblor o encontrar un efecto colateral constante.

Así la tabla 9, presenta a los cinco pacientes en los cuales se les realizó una estimulación en ambos lados y en que el procedimiento se le anotó el temblor, la rigidez y la bradicinesia; 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 substancia Q; los contactos 1 y 2 se ubicaban en las Raprl-Zi o STN y el contacto 3 se encontraba en el Raprl-tálamo (localizado en Vop) o Raprl-Zi. Esto permitió comparar los efectos de la EEA efectiva en la región mesencefálica superior, en las Raprl o en el tálamo del mismo paciente.

En todos los casos, la EEA causó una disminución de los signos en las Raprl; en los que resalta el temblor y la rigidez, y en menor magnitud la bradicinesia. Sin embargo, estando en las Raprl, estas tres disminuyen de manera importante, siendo muy eficaz la estimulación a este nivel. Por otro lado, los efectos colaterales fueron encontrados entre el mesencéfalo y las Raprl con la EEA efectiva, en contraste ningún paciente tuvo efectos indeseables al tener una EEA efectiva en las Raprl.

Los efectos colaterales se encontraron en las puntas bajas que están en la cercanía del lemnisco, entre los que se encuentran diplopia transitoria, lateropulsión y hormigueo en la mano contralateral.

TABLA 9

CASO	LADO	CONTACTOS	ESTRUCTURA ANATÓMICA	V	EFECTOS EN LOS SIGNOS			EFECTOS COLATERALES
					T	R	B	
CB	DER	0-1	Ni-Q	1.5	-2	-2	-2	DIPLOPIA TRANSITORIA DIPLOPIA TRANSITORIA PARESTESIAS
		1-2	Q-Raprl	3.0	-4	-6	-2	
2-3		Raprl	2.0	-2	-6	-2		
IZQ	0-1	Ni-Q	1.0	0	0	-2	LATEROPULSION NO NO	
	1-2	Q-Raprl	1.5	-6	-2	-2		
	2-3	Raprl	2.0	-6	-2	-2		
SH	DER	0-1	Ni-Sth	1.0	0	-2	0	PARESTESIAS NO NO
		1-2	Sth-Raprl	2.0	-4	-2	-2	
2-3		Raprl	2.0	-4	-2	-2		
IZQ	0-1	Ni-Raprl	2.0	-4	-4	-2	PARESTESIAS NO NO	
	1-2	Raprl	2.0	-4	-4	-4		
	2-3	Raprl	2.0	-4	-4	-4		
LO	DER	0-1	Lm	2.0	-8	-4	-4	LATEROPULSION, MAREO NO NO
		1-2	Lm-Zi	2.5	-8	-4	-4	
2-3		Raprl	3.0	-8	-4	-4		
IZQ	0-1	Lm-Raprl	2.0	-8	-4	-4	LATEROPULSION, DIPLOPIA NO NO	
	1-2	Raprl-Ru	2.0	-8	-4	-4		
	2-3	Raprl-Vop	3.0	-8	-4	-4		
BR	DER	0-1	Ni-Q	2.0	-4	-4	-2	PARESTESIAS NO NO
		1-2	Q-Zi	2.0	-4	-4	-2	
2-3		Zi	2.5	-4	-4	-2		
IZQ	0-1	Q-Zi	2.5	0	-4	-2	PARESTESIAS NO NO	
	1-2	Zi-Raprl	3.0	-4	-4	-2		
	2-3	Raprl	3.0	-4	-2	-2		
LG	DER	0-1	Q-Zi	3.0	-6	-4	-2	PARESTESIAS NO NO
		1-2	Zi-Raprl	3.0	-6	-4	-2	
2-3		Raprl	1.5	-6	-4	-2		
IZQ	0-1	Ni-Sth	3.0	-6	-4	-2	PARESTESIAS NO NO	
	1-2	Sth-Raprl	3.0	-4	-4	-2		
	2-3	Raprl	1.5	-6	-4	-2		

Tabla 9: Efectos de la EEA en los estudios clinimétricos. En la 1ª columna se encuentra la inicial del paciente, en la siguiente columna de la derecha se indica el lado, la que columna que sigue las puntas usadas, la cuarta el lugar anatómico en donde se encuentran las puntas; luego el voltaje usado y la disminución en el puntaje del efecto de la estimulación sobre el temblor, la rigidez y la bradicinesia (subitems de UPSDRSIII), así como los efectos colaterales.

- **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 2.5-3.3 V (DS .87-1.4) en el lado derecho y de 2.24 a 2.94 (DS 0.76-1.2) en el lado izquierdo, con un pulso de duración de 450 μ sec. Entre los efectos colaterales se encuentra depresión, disartria, parestesias contralaterales y la inestabilidad postural. La tabla 10 muestra los datos más importantes al respecto y los efectos colaterales encontrados:

TABLA 10

Caso	Volts Der	Puntas (+/-)	Volts Izq	Puntas (+/-)	Ancho	Frecuencia	Programa	Efectos colaterales
1 CB	1.5-2.6	2,3	1.5-2.3	2-,3	450	130	Continuo	Disartria, depresión e inestabilidad postural
2 SH	2.3-3.5	1,2	2.1-3.0	1,2	450	130	Continuo	Ninguna
3 LO	2.5-3.5	1,2	2.2-3.2	1,2	450	130	Continuo	Ninguna
4 BR	2.6-3.0	1,2	2.2-2.7	1,2	450	130	Continuo	Disartria leve,
5 LG	3.5-4.0	2,3	3,2-3.5	2,3,	450	130	Continuo	Inestabilidad postural
Promedio	2.5-3.3		2.24-2.94	----- ---	450	130		
DS	.87-1.4		0.76-1.2	----- ---	0	0		

Tabla 10: Parámetros de estimulación a largo plazo. Se observa a los 5 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.

Las figuras 27 a 36 demuestran por separado como se encuentra la evolución de los pacientes durante el año de estimulación. Se observa tanto en la escala UPDRS parte III como en la NYPDS y en los subíndices para el temblor, la rigidez, la acinesia, la bradicinesia, la marcha y la postura.

En la figura 10, se muestra la mejoría del grupo en la escala UPDRS parte III (escala motora) 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 disminuir su puntaje hasta ser la diferencia muy significativa hacia los 12 meses. Hay que recordar que esta escala mide la calidad global de vida del paciente, que en el subíndice motor se enfoca a la movilidad y que en los meses mejora hasta llegar al año. Las barras horizontales indican las medianas y los corchetes los máximos y mínimos. Los asterísticos para todas las gráficas son: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

FIGURA 27

UPDRS III

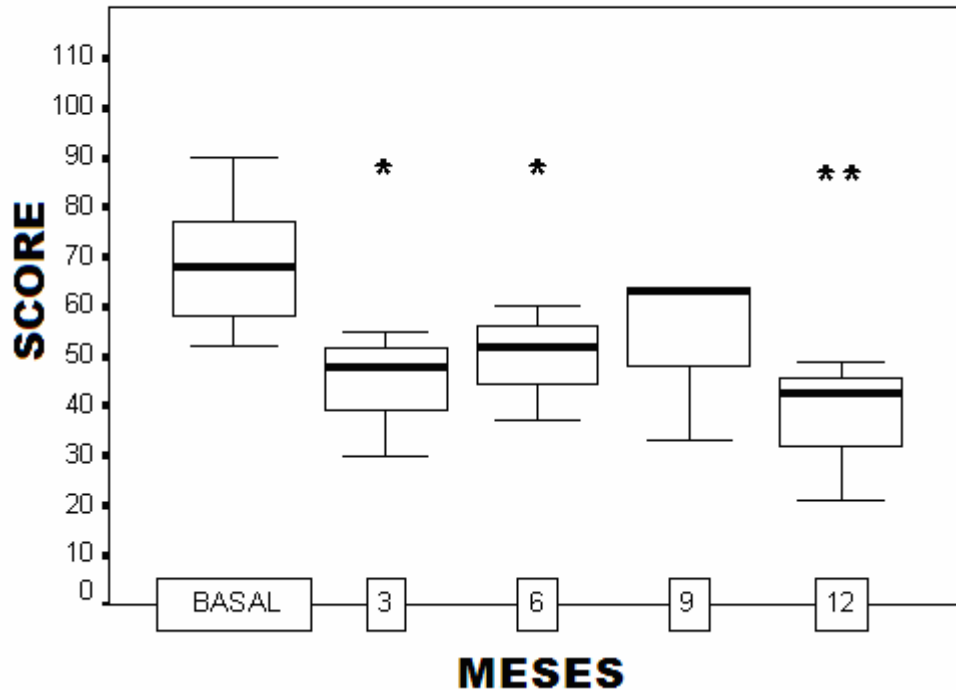


Figura 27: Evaluación longitudinal de los síntomas mediante la escala de UPDRS Parte III, que es el registro motor de la escala global.

En la figura 28, 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. Dos asteriscos indican una $p < 0.01$ y tres asteriscos una $p < 0.001$

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

FIGURA 28
NYPDS

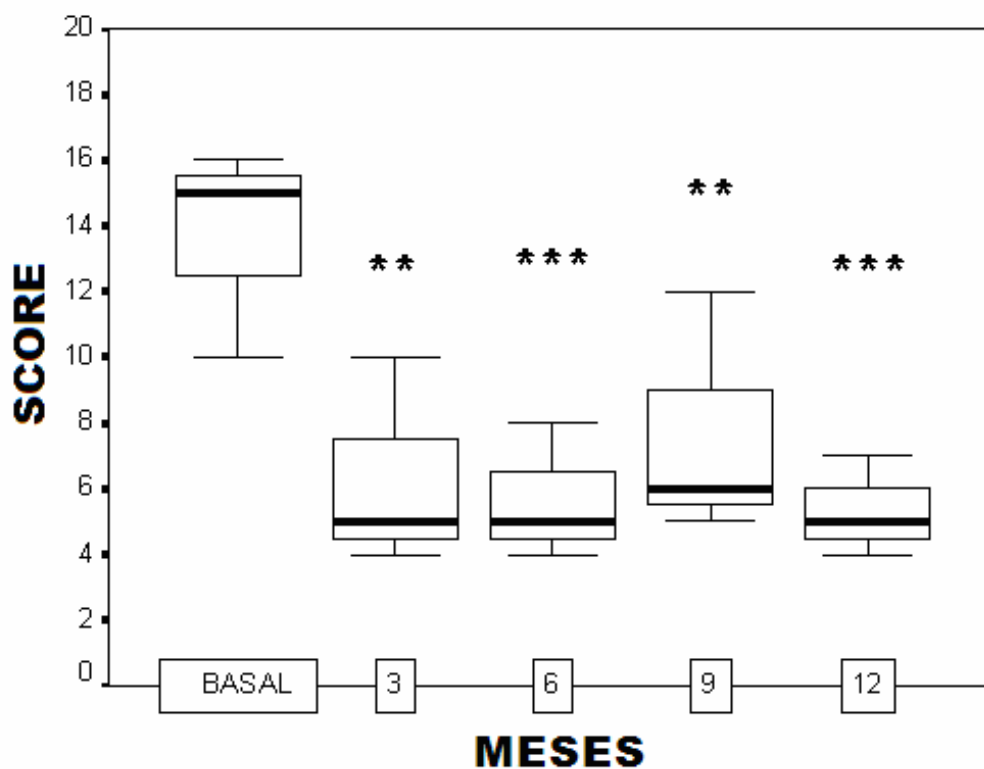


Figura 28: Evaluación longitudinal (1 año) mediante la escala de NYPDS,

En la figura 29, se aprecia la evolución del estado de Hoehn y Yahr, en donde los pacientes de encontrarse en un estado 5, que es el máximo -con el paciente recluido en cama y en silla de ruedas- se le aplica la estimulación en los siguientes meses, con una disminución significativa desde el tercer mes, tal y como se observa en la gráfica.

GRÁFICA 29

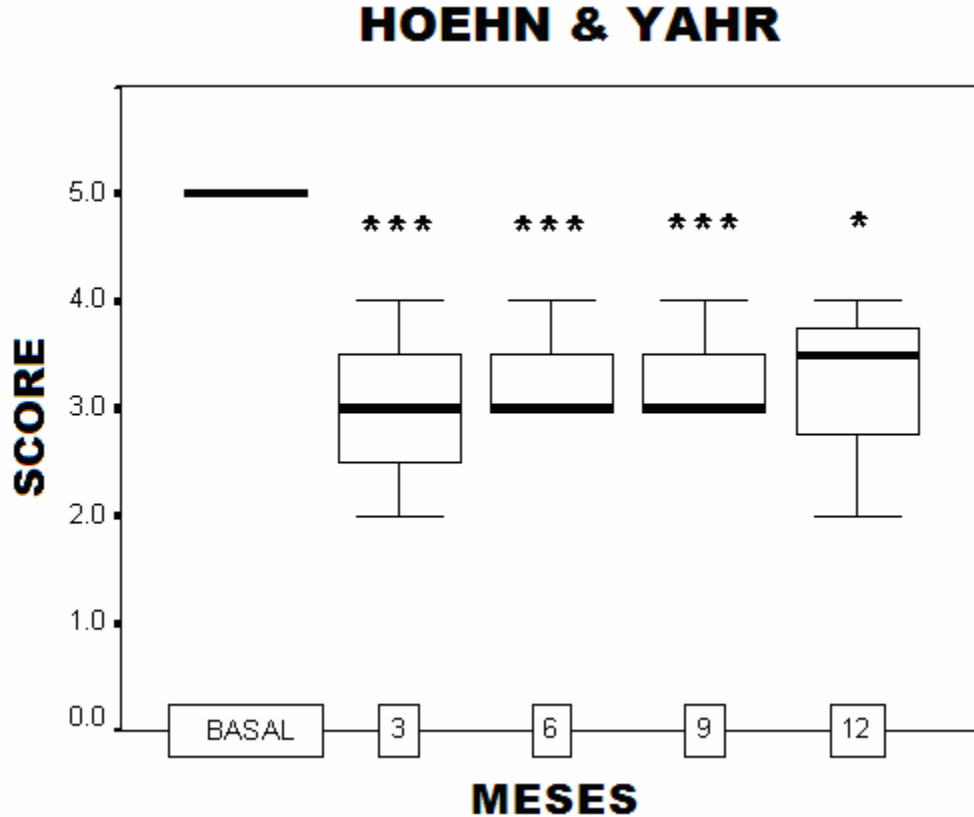


Figura 29. Evaluación protectora de los pacientes con estimulación bilateral, mediante el uso de la escala Hoehn y Yahr.

En la figura 30, se representa el temblor de las cuatro extremidades tanto superiores, inferiores y la cabeza, cada una valorada entre el 0 al 4, con un resultado máximo de 20, que es el subíndice 20 de la escala UPDRS III. Se aprecia como el temblor contralateral a la estimulación en las extremidades superiores e inferiores se ha disminuido de manera dramática y significativa desde el tercer mes hasta el mes doce y se aprecia desde el mes tercero esta diferencia es estocásticamente significativa con respecto a la evaluación inicial. Los *** asteriscos son de $p < 0.001$.

FIGURA 30

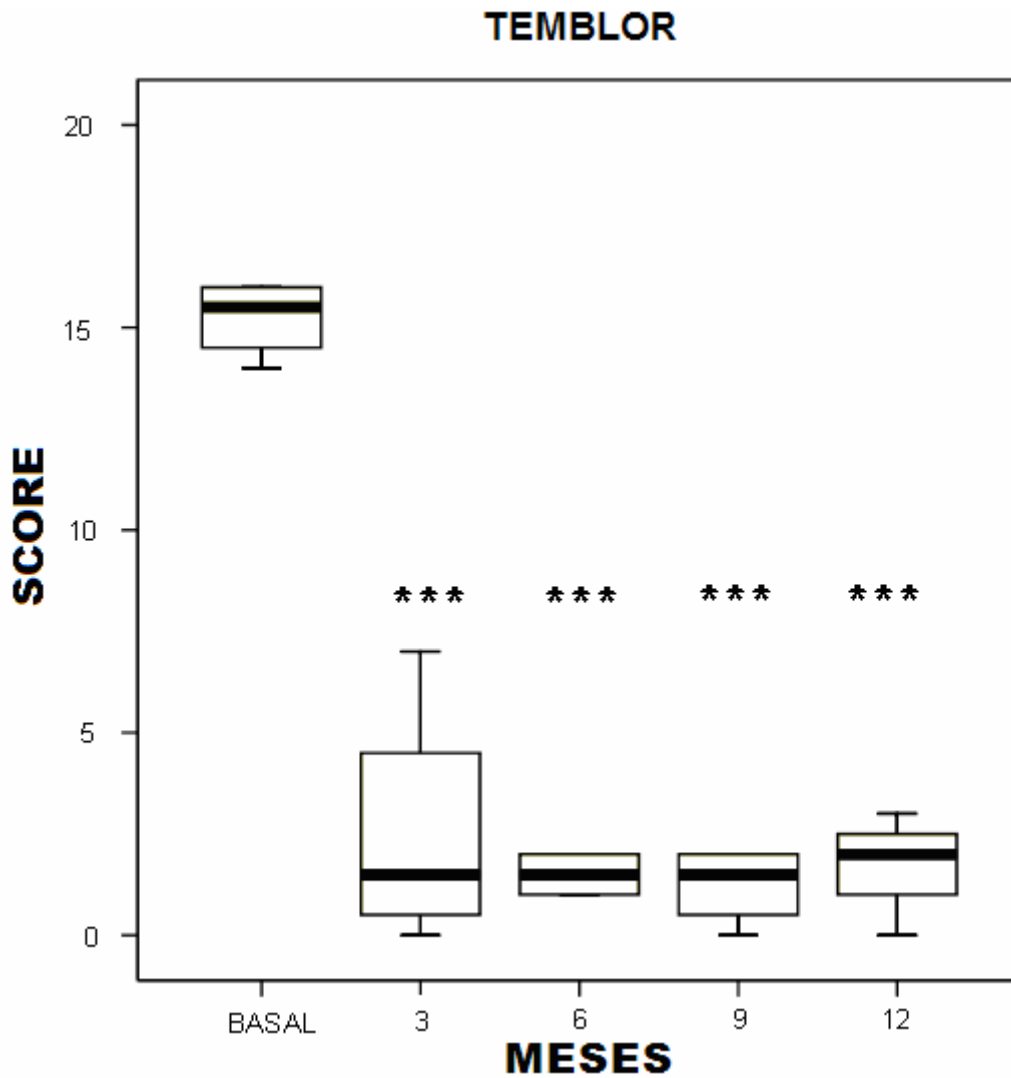


Figura 30: Evaluación longitudinal del temblor mediante la utilización del número 22 de la escala UPDRS parte III.

En la figura 31, utilizando el subíndice no. 22 de la UPDRS III, se observa el efecto de la rigidez en las extremidades superiores, inferiores y cabeza; el número de valor es igual de 0 a 4 en cada extremidad y cabeza, con un total de 20; así el efecto de la rigidez contralateral al sitio de la estimulación en el hemisferio contrario es altamente significativa desde la primera evaluación hasta la cuarta evaluación al año, donde se percibe que ésta tendencia a disminuir la puntuación se conserva, y la traducción clínica es por lo tanto una disminución importante de la rigidez. La significancia es la misma que en las otras gráficas.

FIGURA 31

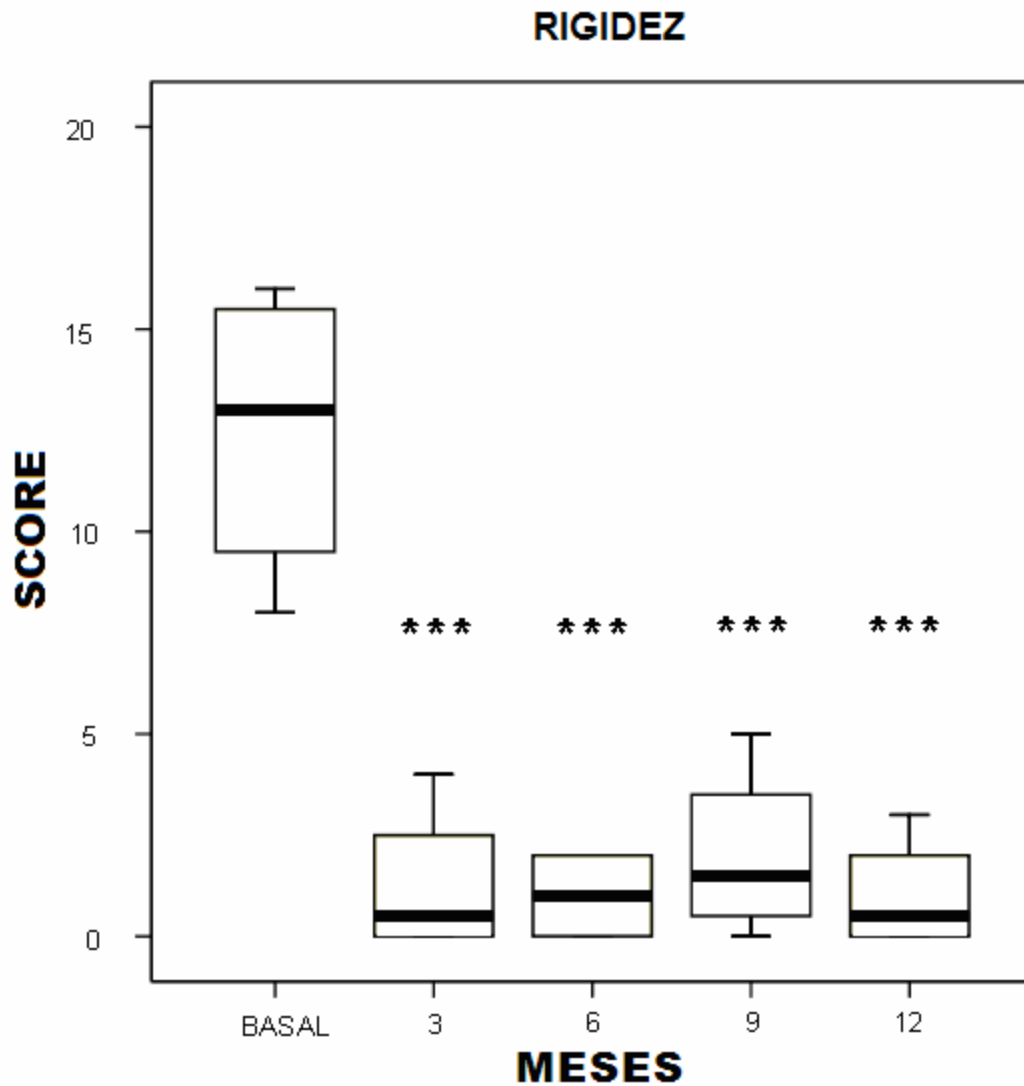


Figura 31: Evaluación longitudinal de la rigidez mediante la utilización del número 23 de la escala UPDRS parte III.

En la figura 32, se aprecia la medición de la bradicinesia tanto ipsi como contralateral. Es el subíndice 32 de la parte III de UPDRS. El máximo es 4. La bradicinesia se modifica substancialmente desde los tres primeros meses, pero es muy significativa a partir del 6 mes hasta el 12. Los pacientes mejoraron su lentitud.

FIGURA 32

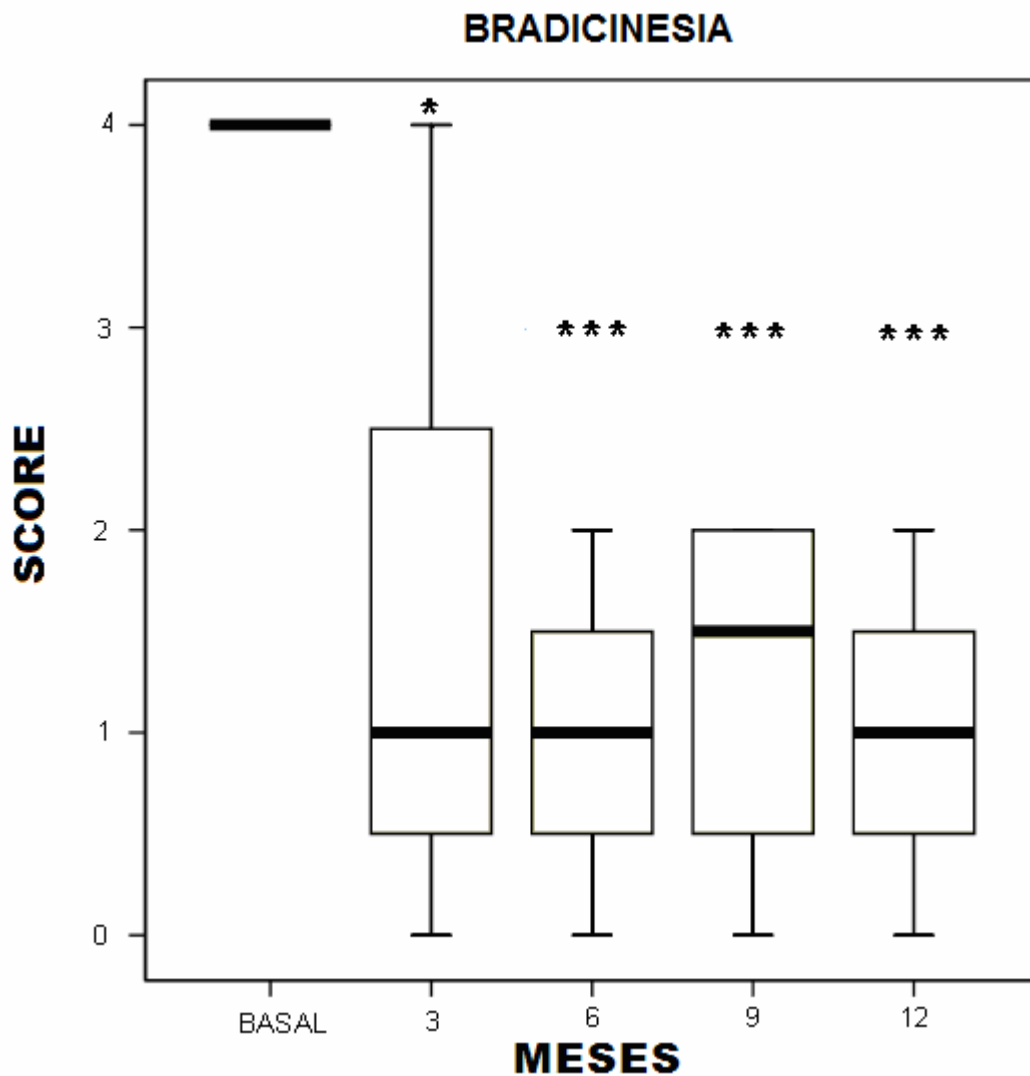


Figura 32: Evaluación de la bradicinesia mediante la utilización del sub-score no 32 de la UPDRS parte III.

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 figura 33 se evidencia la acinesia tomada también de los subíndices, que corresponden a los números 23 a 26 del índice motor-parte III de UPDRS, donde se evalúa la movilidad de los dedos, la elevación de brazo y manos, la prono-supinación y el movimiento rítmico de los pies. El máximo es de 32, siendo 0 a 8 al sumar ambos lados. Hay también una disminución importante después de la estimulación eléctrica bilateral en las Raprl, que es muy significativa al final del año.

FIGURA 33
AKINESIA

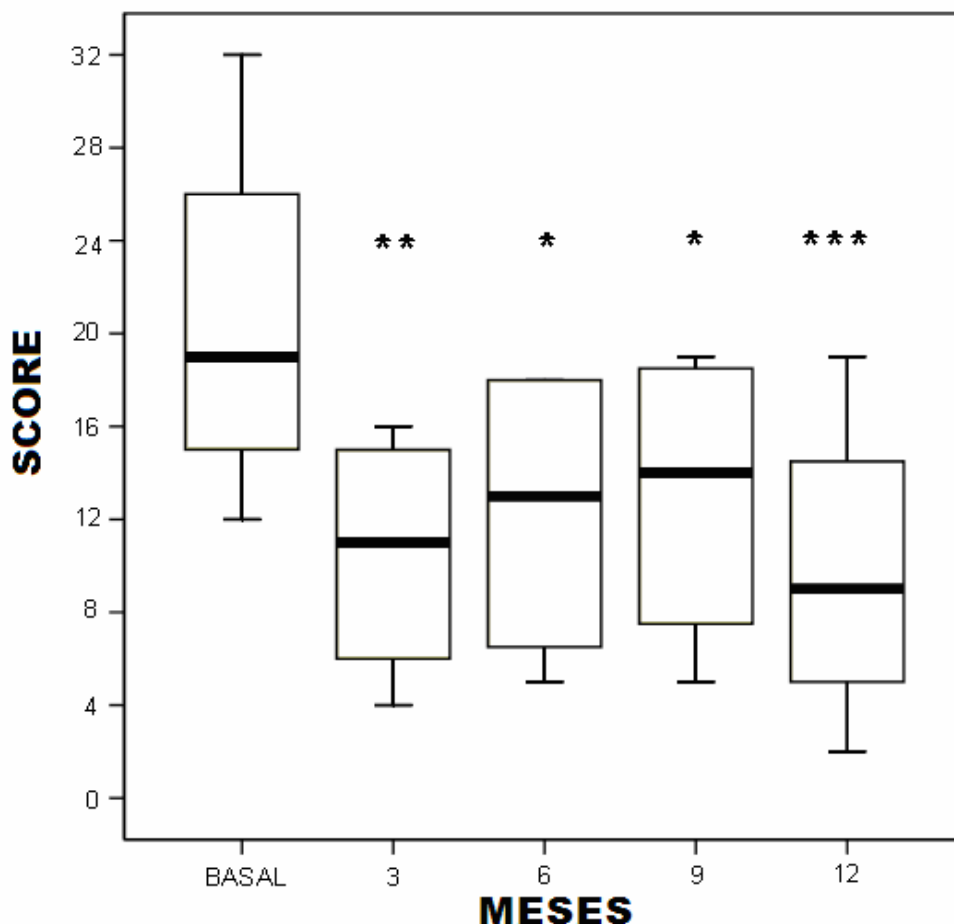


Figura 33: Evaluación prolectiva que representa al paciente con el estimulador en ON y OFF de medicación, para la acinesia.

La figura 34 demuestra la valoración para la marcha, en la que observamos la presencia de una disminución moderada, recordando que estos pacientes se encontraban recluídos a la silla de ruedas y/o cama, principalmente con una mejoría en los primeros seis meses que fue estadísticamente significativa, para después tener un retroceso de medio punto, pero que establece una diferencia con la basal, pero sin ser significativa a los 9 meses y al año.

FIGURA 34

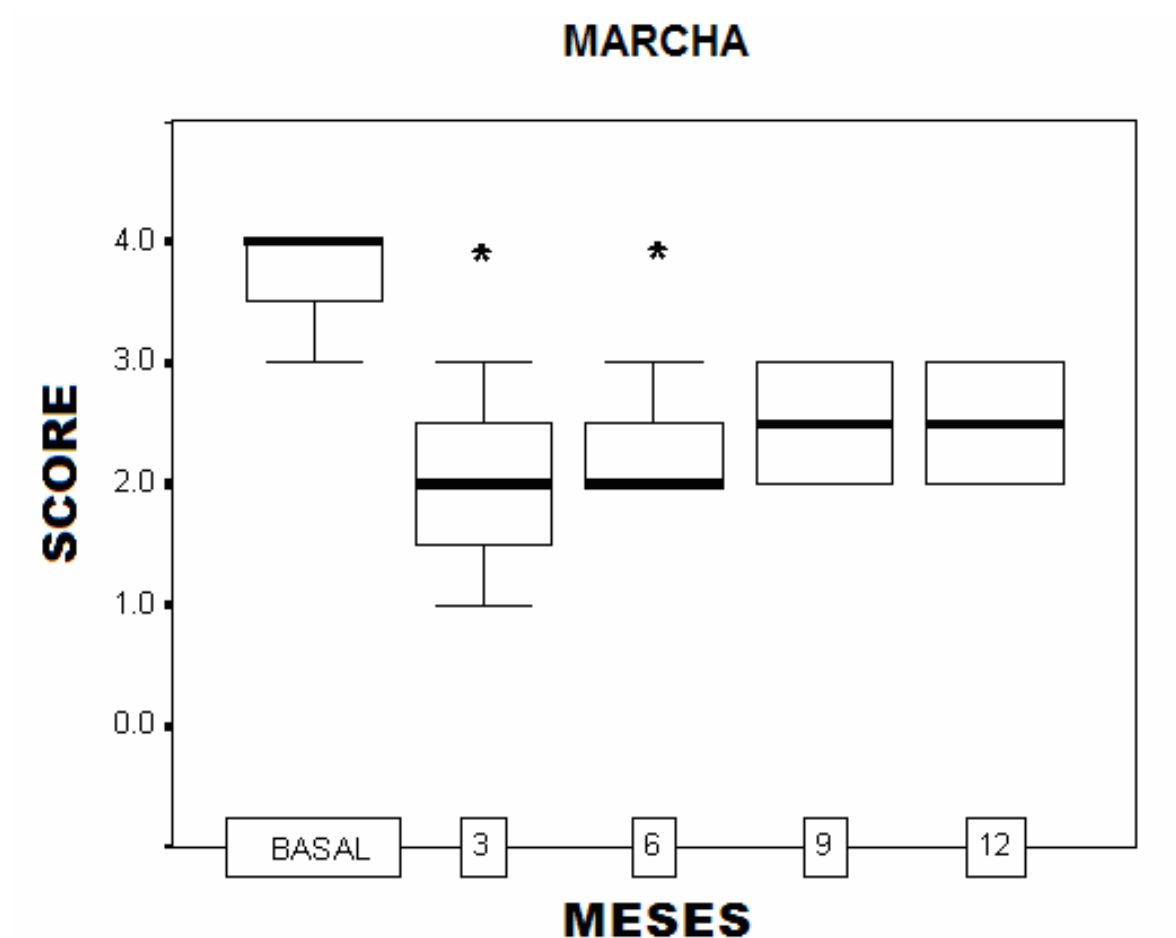


Figura 34: Evaluación prolectiva a 12 meses de la marcha en los pacientes con enfermedad de Parkinson, en el máximo grado de incapacidad de la marcha de 4 a 2.5.

En la figura 35, se observa las evaluaciones realizadas para la postura de todos los pacientes. Nótese la inestabilidad en la que se encontraban inicialmente y posterior a la estimulación como hay una mejoría, que aunque presentan una disminución no es substancial, con una diferencia significativa de $p < 0.05$ a los 6 meses. El grado máximo obtenido es de 4 y al final del periodo es de 2.5.

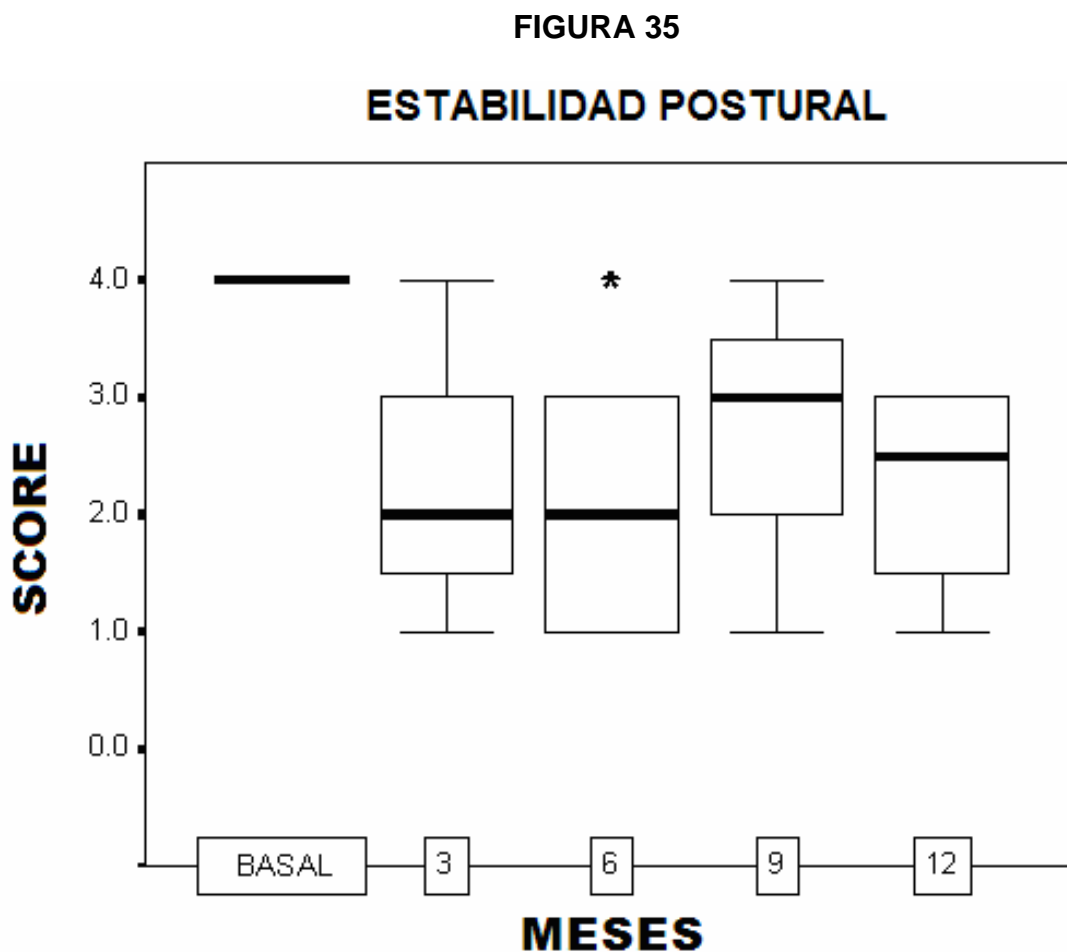


Figura 35: Evaluación prolectiva a 12 meses de la estabilidad postural en los pacientes con enfermedad de Parkinson, en el máximo grado de incapacidad de la marcha de 4 a 2.5 al final. Solo el sexto mes fue significativo.

En la figura 36, se resume el verdadero efecto de la estimulación eléctrica en las Raprl al final de los 12 meses de tratamiento. En el punto superior izquierdo (a), se encuentra a los pacientes en un apagado del estimulador (OFF

estimulación) y sin medicamento (OFF medicación), en el punto inferior en esta misma columna (c) se presenta con medicación (ON medicación), pero sin estimulación (OFF estimulación), que baja importante. En la extrema derecha, se observa un punto superior (b), que corresponde exclusivamente al uso de la estimulación (ON estimulación), pero sin medicación (OFF medicación); por último, el punto más importante (d) ya que el uso de la estimulación (ON medicación) y de la medicación (ON medicación) hacen que haya un efecto aditivo y que exista una mejoría muy clara de la combinación de estas dos terapéuticas.

FIGURA 36

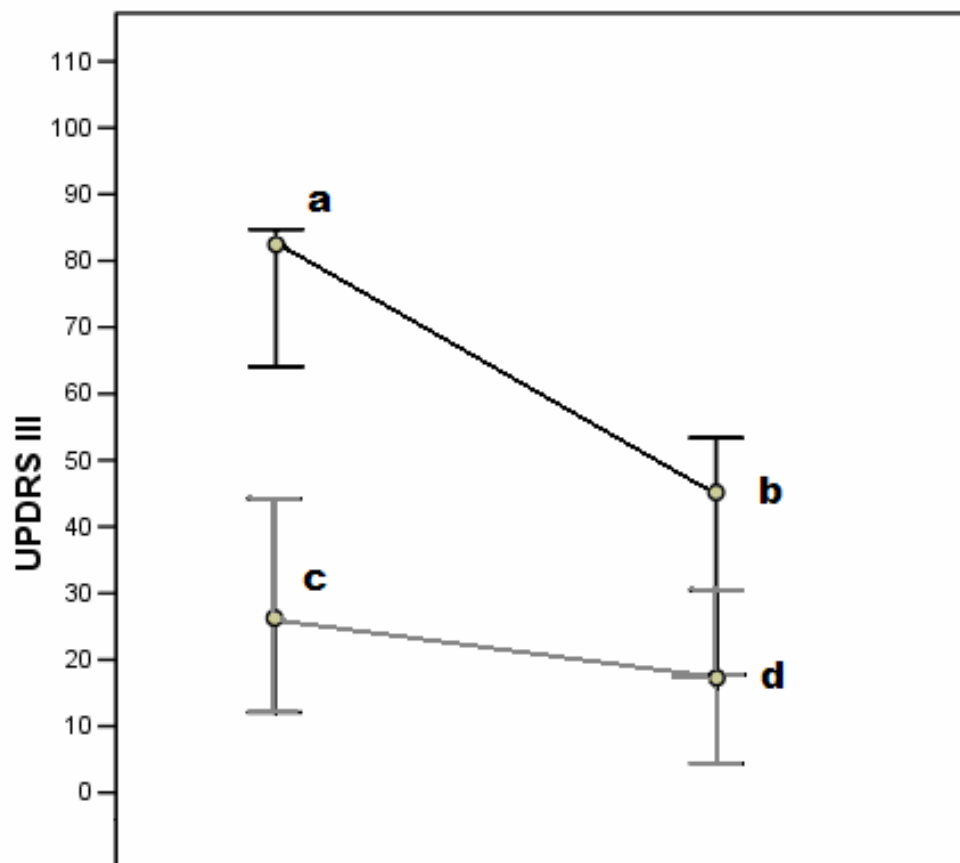


Figura 36. Efecto de la estimulación y de la medicación en sus dos estados: ON (prendido/tomado) y OFF (apagado/no tomado). Punto a: OFF medicación y OFF estimulación; Punto b: OFF medicación y ON estimulación. Punto c: ON medicación y OFF estimulación y punto d: ON medicación y ON estimulación. Véase el texto.

La tabla 11 demuestra los valores de los datos de cada situación, con sus correspondientes significancias que existe en los datos anteriormente expuestos.

TABLA 11

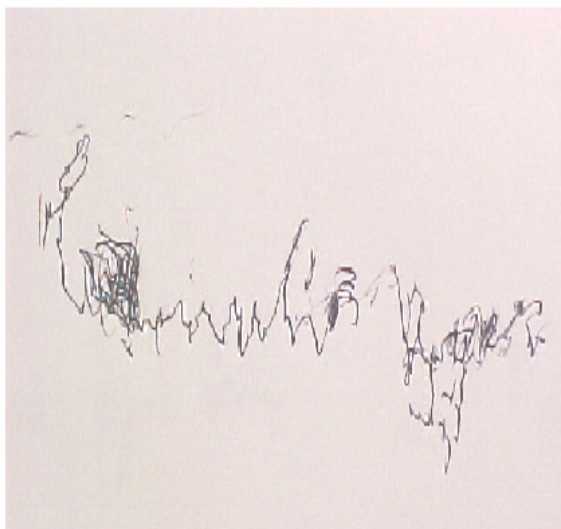
SCORE	BASAL		12 MESES			
			OFF ESTIMULACION		ON ESTIMULACION	
	OFF	ON Medicación	OFF Medicación	ON Medicación	OFF Medicación	ON Medicación
UPDRS III	68 (65-84)	58 (37-73)	83 (66-85)	46 (18-54)	26 (13-46)	18 (7-33)
p	----	<0.05	----	<0.05	<0.05	<0.05

Tabla 11: Datos de las medianas (mínimos y máximos) de los estados ON y OFF tanto para la medicación como para la estimulación, junto con sus significancias estadísticas.

En la figura 37, se observa la presencia de un ejemplo gráfico de lo anteriormente dicho. El paciente se encuentra con una condición presente de ON medicación y con dos situaciones: en el lado izquierdo en OFF estimulación, en donde a los 12 meses a pesar de tomar el medicamento el paciente persiste con gran temblor, siendo ilegible la escritura de su nombre. Solo cuando se enciende el aparato, ON estimulación, el paciente puede escribir sin tener problema alguno, e identificándose claramente cada una de las letras del nombre. Este estudio se realizó a los 12 meses, es decir, al terminar el protocolo.

FIGURA 37

Estimulación apagada (OFF)



Estimulación prendida (ON)

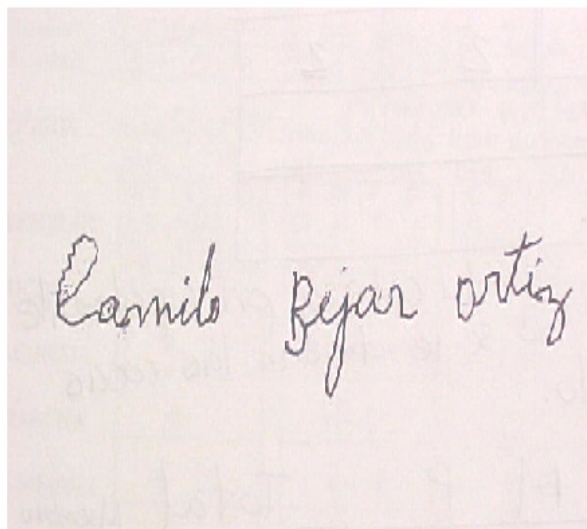


Figura 38. Efecto de la estimulación eléctrica de las Raprl sobre el temblor. Se nota la diferencia que existe a los 12 meses, cuando a pesar del medicamento (ON medicación), existe en el paciente un temblor importante que incapacita para escribir de manera legible. Esta es la situación OFF de la izquierda; en cambio en el lado derecho se observa un efecto claro de la estimulación en las Raprl, que hace que el temblor del paciente desaparezca y el paciente puede escribir claramente su nombre.

MEDICAMENTOS.

En lo que respecta a la cantidad de medicamento los pacientes tomaban en promedio 1150 (± 435.88) mg diarios y 4 (± 1.87) mg 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 segundo hubo una disminución a 375 (± 176.77) mg, en el sexto mes de 500 (± 318.68) mg, noveno mes de 468.75 (± 213.48) mg y en el décimo segundo mes de 437.5 (± 239.357) mg con una reducción total con respecto a la basal de **62%**, fue estadísticamente significativa la 9 mes con $p < 0.01$.

En cuanto al biperiden también una diferencia en el transcurso de año, pero no significativa. De un basal de 4 (± 1.87) mg a una continuación de tres meses de de 2 (sin DS), a los seis meses de 1.6 (± 2.19) mg, a los nueve meses de 0.8 (± 1.789) mg y al final de 2.4 (± 3.57) mg. La disminución en porcentaje correspondió al 40%.

Solo un paciente tomó pergolide y disminuyó al final de estudio de 6 a 4, es decir, 33 %.

En la tabla 12, se observa la presencia de los medicamentos más usados: L-DOPA, biperiden (BP) y PLE (pergolide). Obsérvese la disminución tan importante con una reducción de un 62% al final de la evaluación de la L-DOPA, de 40% para BP y de 33% para el PLE.

TABLA 12

	Precirugia			3 Meses			6 Meses			9 Meses			12 Meses		
	PLE	L-DOPA	BP	PLE	L-DOPA	BP	PLE	L-DOPA	BP	PLE	L-DOPA	BP	PLE	L-DOPA	BP
Caso	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
CBO	no	1500	2	no	187.5	0	no	125	0	no	375	0	no	250	0
SHV	no	1000	2	no	500	4	no	500	4	no	250	4	no	500	4
LMO	6	562.5	5	2.5	500	0	4	500	0	4	500	0	4	250	8
BDRA	no	1500	5	no	125	2	no	1000	0	no	750	0	no	750	0
LGP	no	600	6	no	375	4	no	375	4	no	no	0	no	no	0
Media	6	1150	4	2.5	375	2	4	500	1.6	4	468.75	0.8	4	437.5	2.4
DS	no	435.8899	1.87083	no	176.777	2	no	318.689	2.19089	no	213.48	1.789	no	239.357	3.5777
p	NO	NO	NO	NO	0.18095	0.15427	NO	0.08053	0.13597	NO	0.0198	0.094	NO	0.06341	0.4256
%		100%												62%	

Tabla 12. Cambios en el transcurso del tiempo de los fármacos tomados por los pacientes. Existe un decremento importante de la ingesta de fármacos de 1150 (± 435) mg de L-Dopa a 437.5 (± 239.36) mg a los 12 meses, teniendo una reducción de 62% al final del estudio, siendo significativa al 9 meses ($p < 0.01$). El biperidén (BP) también disminuyó, siendo que todos tomaban al principio del estudio y solo la final lo tomaba un solo paciente. La dosis de disminución es de 4 (± 1.87) a 2.4 (± 3.57), correspondiendo a 40%. En cuanto al pergolide (PLE), solo un paciente lo tomaba en su inicio, y disminuyendo también las dosis.

DISCUSIÓN

La discusión versará a manera de apartados con una pregunta específica y profunda sobre la esencia de este trabajo con una respuesta basada en hechos demostrables o de probables explicaciones sobre el cuestionamiento, se hace a continuación la mención de los puntos más importantes a reflexionar de esta tesis:

1) ¿Qué son las Raprl?

El punto central de este trabajo se ubica sobre un sitio exquisito del encéfalo, de las fibras que se dirigen hacia el tálamo directamente hacia los núcleos Voa y Vop, las llamadas RADIACIONES PRELEMNISCALES O RADIACIONES DE LA CALOTA MESENCEFALICA. Estas prolongaciones nerviosas, son fibras que están situadas en una encrucijada de unos cuantos milímetros por donde también 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 afluyente de la sensibilidad, además de estar rodeadas significativamente por el núcleo rojo, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico, que son los núcleos controladores de la motricidad.

EL PUNTO DE VISTA ANATÓMICO.

Uno de los principales puntos clave de discusión de los trabajos realizados con las Raprl ha sido definir con exactitud que son estas fibras y de donde vienen. Como se ha dicho en la introducción, las Raprl fueron ya identificadas en el trabajo original de 1877, por Forel, donde distingue perfectamente a los campos que llevan su nombre, de las Raprl (llamadas por él BATH), así lo demuestran los esquemas dibujados por el mismo Forel. Posteriormente, la denominación de las Raprl se establece por Cécile Vogt, en 1909, al nombrar a las fibras provenientes del cerebelo con dirección al tálamo.

Anatómicamente, Testut desde 1907 y Talairach, 1950, establecen que las radiaciones de la Calota provienen de:

- 1) Un **sistema cerebeloso y rubrotalámico** con dirección a los núcleo motores talámicos (Vim, Vop y Voa).
- 2) Un **sistema de los ganglios basales** proveniente del Gpi rumbo al tálamo motor y que se mezcla con las fibras de los campos de Forel.
- 3) Un **sistema reticular** que asciende del tallo cerebral, pasa por el subtálamo (Zi) y se encona en las Raprl para llegar al tálamo motor y núcleos de la línea media, con dirección a la corteza cerebral.
- 4) Un **sistema alternativo** compuesto por otras fibras que atraviesan la zona mesencéfalo-diencefálica, como las de Gudden.

Es cierto, que todavía falta por dilucidar con exactitud de que otros sitios emanan estas fibras, y corroborar de manera propositiva los puntos de unión con otras estructuras cerebrales, inclusive con técnicas de trazado de fibras con sustancias de inmunoteñido y retrógradas más finas. Este será un trabajo morfológico por proponer en un futuro; baste reconocer aquí que un punto anatómico muy específico y concreto del encéfalo puede ser influenciado mediante una terapéutica eléctrica para modificar los signos de la enfermedad de Parkinson, como a continuación se considera.

EL PUNTO DE VISTA NEUROFISIOLÓGICO.

La caracterización neurofisiológica de las Raprl está dada por una serie de estudios importantes, llevados tanto en los monos como en el ser humano.

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 parkinsónico (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, 1967) del tálamo, pero son menos frecuentes y prominentes. Además de tener una morfología completamente al STN. Ver figura 38. Actualmente se está realizando un estudio detallado sobre este sitio, que es motivo de otra tesis doctoral.

Además, la obtención de los potenciales evocados tardíos ya descritos con anterioridad (Velasco F. y cols 1988) corrobora 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. 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 espontáneo” 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).

Actualmente se trabaja en un estudio sobre la caracterización electrofisiológica fina de las Raprl, a través de microelectrodos que registran el área subtalámica.

FIGURA 38

REGISTRO SUBTALÁMICO

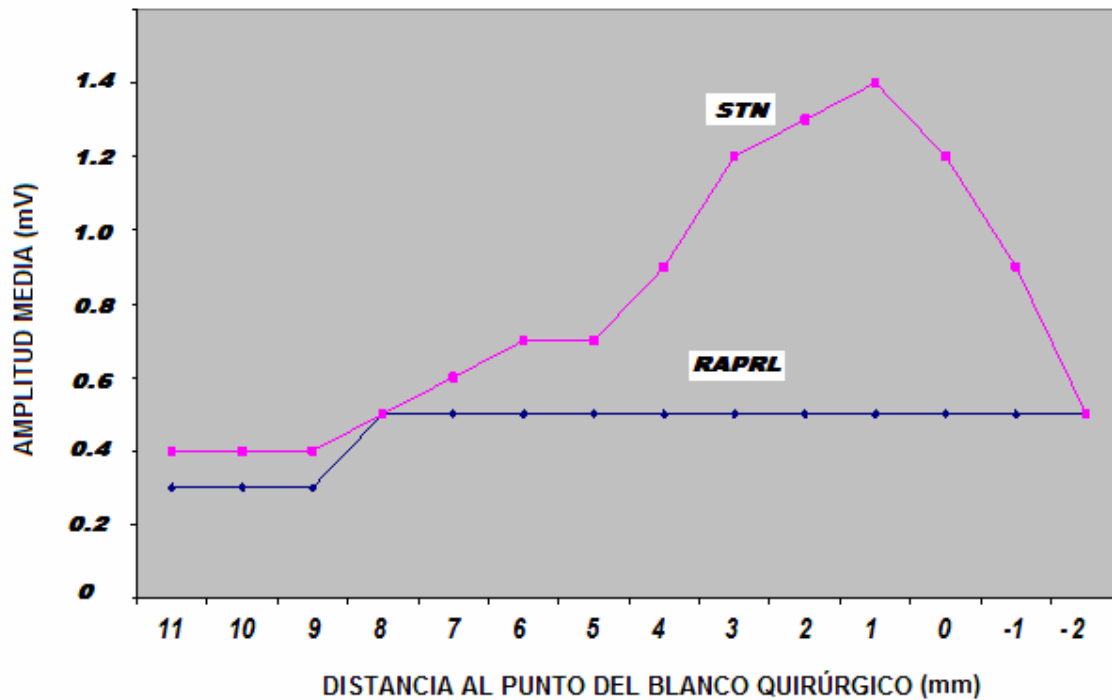


Figura 38. Comparación STN y Raprl. Diferencia de voltaje en el sitio donde se encuentra las neuronas disparando en el sitio del STN, en comparación de las Raprl, donde prácticamente hay un ruido fisiológico correspondiente a fibras y unas cuantas neuronas disparando.

2) ¿Cuál es el efecto de la estimulación eléctrica bilateral de las Raprl en el tratamiento de los signos clínicos de la Enfermedad de Parkinson?

El principal objetivo de esta tesis es el estudio pormenorizado de que es lo que sucede en ambos lados del cerebro, cuando las Raprl son estimuladas simultáneamente, y su repercusión en los signos de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. La hipótesis de trabajo propuesta es que la misma manera en que funcionó unilateralmente para el temblor y la rigidez, también se pudiera reproducir este mismo efecto en ambos lados, pero además investigar que es lo que sucede en otros signos de la enfermedad que no se presentan en fases más tempranas, como sería la bradicinesia, la acinesia, la marcha y la postura; apostando que la estimulación eléctrica modifica sustancialmente estos signos como lo han hecho para la estimulación en un solo lado.

Antes de discutir cual es el efecto de la estimulación sobre el signo de manera concreta, vale la pena explicar que se reproduce lo que sucede en la lesión de las Raprl, cuando con la sola inserción del electrodo existe la disminución o desaparición del signo del lado contralateral al sitio de inserción. Esto acaece de manera dramática con el temblor y la rigidez; para la bradicinesia también se presenta una disminución, y es difícil valorar los otros dos signos con el paciente en decúbito dorsal. La explicación sobre este fenómeno ha sido descrita desde las talamotomías o subtalamotomías, en donde se causa una microlesión con la inserción del asa o del electrodo de radiofrecuencia con el trayecto y la punta del instrumento sobre el tejido nervioso, que hace que el circuito motor sea bloqueado por la presencia física del objeto. Una vez en el post-operatorio, los signos clínicos reaparecen en el paciente. Lo mismo ocurre con la introducción de un solo electrodo primeramente, al modificar los signos mencionados, y que al introducir el segundo electrodo también existe el mismo efecto en el lado contrario de la implantación.

A continuación, se sintetiza los resultados sobre cada signo y la explicación factible con la correlación anatómica, así como la comparación con alguno de los otros blancos quirúrgicos usados para tal fin, o del efecto de la lesión sobre el signo.

- a) **TEMBLOR.** El efecto de la estimulación sobre el temblor es indiscutible y contundente. La estimulación unilateral de las Raprl muestra que entre un 85% a 90% del temblor en los pacientes desaparece. Si se observa la figura especificada para temblor, existe una disminución muy significativa del temblor de las cuatro extremidades y de la cabeza. Esto corresponde de igual forma a un porcentaje muy importante de disminución 85 a 94%. El grupo de Murata (2003) ha descrito también una disminución del temblor, pero el porcentaje es mucho menor a los dos años de estimulación exclusivamente unilateral, con una disminución del 78%. Espinoza, (2006) reporta una disminución de 90% del temblor aen un tiempo menor al año.

La lesión unilateral en las Raprl, desde antaño, ha demostrado un efecto muy importante en este signo. Andy ha demostrado una disminución del 50% (1963); Bertrand (1963) del 60% al 90% (1974); Mundingner (1965) de 75%; Hassler con una disminución de 61.5% (1965) a 90-100% (1970); Houdart (1966) con disminución de 75%; Hullay (1971) con disminución del 95% del temblor; Velasco del 44% (1972) al 100% (1975), Struppler (1972) con un porcentaje no especificado, Driollet (1974) con un porcentaje no especificado; Ito (1975) con 93% de disminución y Bubhov (1975) con un dato no especificado.

Sin duda alguna la vía involucrada para producir el temblor principalmente es el sistema cerebeloso, a través del pedúnculo cerebeloso superior que llega directamente al tálamo a través del BCj y al Ru, y las vías dento-rúbricas; un hecho que además apoya este hecho es que de los datos obtenidos en diferentes estudios, algunos de ellos mencionan la presencia de pacientes con temblor esencial o cerebeloso, que también mejoran con la lesión de las Raprl, por lo que el sistema cerebeloso está involucrado en la génesis del temblor parkinsoniano y de actitud; por otro lado, en un segundo término, y en menor grado el sistema de los ganglios basales con los campos de Forel H1 y H, también está involucrado en la creación del temblor, ya que Spiegel y Wycis (1964) produjeron en sus pacientes con Enfermedad de Parkinson, temblor estimulando los campos de Forel, a baja frecuencia de 20 a 30 Hz, y lo inhibían por arriba de 100 Hz, para después lesionar esta área y suprimir el temblor.

Las fibras una vez que llegan al tálamo se distribuyen en abanico en el Vim, Vop y Voa. Esta es la razón por la que a pesar de ser efectiva la supresión del temblor por las talamotomías o estimulación eléctrica del Vim, el mejor sitio de supresión del temblor es en el reborde tálamo-subtalámico, que corresponden a las Raprl y no cada núcleo junto o por separado (Tasker, 1967; Nguyen, 1993; Benabid, 1996;). El STN mejora el temblor, entre un 60 a 80%, en los estudios pero no es el blanco ideal para tratar el temblor (Krack, 2004) e inclusive se prefiere a nivel internacional el uso de la estimulación del Vim sobre el STN, cuando el paciente solo presenta temblor y no algún otro síntoma de la enfermedad.

El Gpi, es un blanco quirúrgico que no disminuye más allá del 50% el temblor, por lo que no es un buen sitio anatómico para quitar el temblor ipsi o contralateral.

- b) **RIGIDEZ.** Si existe un efecto unilateral de la mejoría aguda y a largo plazo en el temblor, el efecto de la estimulación de las Raprl sobre la rigidez es perfectamente claro e inclusive es mucho mayor el porcentaje de mejoría, con una significancia estadística muy importante. Esto se ha demostrado en nuestro estudio previo (Velasco, 2001) con disminución del 93%, también reproducido por el grupo japonés (Murata, 2003) de 95

a 100%. Lo mismo que la estimulación unilateral, en el caso de la estimulación bilateral, la mejoría es muy similar siendo del 95 al 100%; por lo que prevalece el efecto. Es de llamar la atención, que hay pocos estudios de lesión que mencionen la mejoría en la rigidez además del temblor. Uno de ellos, es el trabajo de Mundinger (1965), que también refiere una mejoría superior de la rigidez del 85% vs 75% del temblor cuando se lesiona las Raprl-Zi.; Ito (1975) menciona también una mejoría cercana al 100%. Otros estudios de lesión que mencionan mejoría en la rigidez son los de Andy (1962), Houdart (1965) y Driollet (1974) aunque no se menciona el porcentaje de mejoría.

El mecanismo mediante el cual se da la mejoría de la rigidez pudiera estar involucrado el sistema de los ganglios basales, que también estimula de manera secundaria las fibras palidofugales al hacerlo mediante los campos de Forel.

La estimulación del Vim sobre la rigidez no es buena (menor del 40%), por lo que no es el mejor método para tratar a pacientes rígido-acinéticos, este hecho reafirma lo anteriormente expuesto de que el temblor está más involucrado con la vía cerebelosa, que de la ruta de los núcleos de la base. Sin embargo, tanto el STN como el GPi son buenos blancos para mejorar la rigidez, pero a pesar de esto, las Raprl tienen un porcentaje de mayor de eficacia.

- c) **BRADICINESIA/ACINESIA.** Una de las principales aportaciones de esta tesis, es la de dilucidar el efecto de la estimulación bilateral de las Raprl sobre la bradicinesia, acinesia, marcha y postura, ya que en ninguno de los estudios previos tanto del grupo mexicano o japonés menciona algún efecto sobre estos rubros, ya que los pacientes no presentaban alteraciones en esta parte.

La acinesia está evaluada por cuatro puntos (23 a 26) de la escala UPDRS parte III, definiéndose como el tiempo de latencia para iniciar el movimiento. Se aprecia como los pacientes presentan una acinesia importante en el estado basal y que en el transcurso del tiempo posterior a la estimulación, esto mejora notablemente hasta los 12 meses. La bradicinesia está representada por un solo ítem (31 de UPDRS III), y valora el grado de lentitud del paciente, nuevamente aquí hay una mejoría. En términos generales del 63%.

Sólo existe un estudio lesional que indica la presencia de la evaluación de acinesia después de lesionar las radiaciones de la calota unilateralmente, que es el de Houdart (1965), en donde no hay cambio de la acinesia en los pacientes; claro está que en aquella época no existían escalas clínicas como las que actualmente conocemos por lo que es difícil llegar a otras conclusiones.

La explicación de la bradicinesia-acinesia como signos negativos ha sido abordada de manera magistral por Martin (1962), en donde clara el involucramiento de los ganglios basales, principalmente del Gpi sobre el circuito hacia el tálamo, también de las vías propioceptivas provenientes del tallo cerebral mediante la formación reticular. Nuevamente es interesante pensar que el sistema extrapiramidal y el reticular, con alteraciones en la atención selectiva, puedan ser la base anatómica de la mejoría de las Raprl sobre éste signo.

La estimulación del Vim no es útil para mejorar la bradicinesia. El STN y el Gpi, por igual mejoran estos signos, siendo prácticamente igual el porcentaje que se tiene para las Raprl, de 65% aproximadamente.

- d) **MARCHA.** No existe ningún estudio lesional o de estimulación sobre las Raprl, que abarque los efectos sobre la bipedestación y el caminar. Por lo que es fructífero los resultados de este estudio, recordando que los pacientes tenían una gran alteración para caminar, con una reclusión a la cama o a la silla de ruedas (Hoehn-Yahr de 5) y que mejoran disminuyendo su puntaje a la mitad, pudiendo deambular con dificultad. Esto es significativo desde el punto de vista estadístico solo hasta los seis meses. Luego se observa la disminución y la tendencia al cambio. El mecanismo de la marcha es muy complejo, ya que involucra una parte en el que el sistema nervioso comanda las acciones de movimiento motor coordinado mediante la vía piramidal, extrapiramidal (ganglios basales y y cerebelosa) involucrando también al sistema de equilibrio a nivel del tallo cerebral y de la formación reticular. Por otro lado, una parte biomecánica, en la que las articulaciones y músculos lo conforman, que tiene que estar íntegra para poder realizar las actividades cotidianas. Los pacientes con la Enfermedad de Parkinson en fases avanzadas tienen alterada los circuitos motores con la pérdida de dopamina y otros neurotransmisores, como el glutamato, principalmente; pero también la parte biomecánica, que en conjunto dan la armonía del andar y que está deteriorada. Una última parte en este mismo tenor, es la percepción para dar el paso, ya que los pacientes tienen alteraciones cognitivas visuoespaciales que impide que el paciente produzca el paso y que pierdan confianza en ellos mismos, entendiendo la marcha festinante como un conjunto de todas estas alteraciones. En este sentido los blancos anatómicos en la mejoría de la marcha, suelen ser el STN y el GPi, ya que ambos a través de estudios específicos sobre la marcha han demostrado su eficacia. El porcentaje es mejor que para las Raprl; 50% vs 45%; aunque se ha de mencionar que los pacientes con Raprl están muy deteriorados y que en los pacientes con STN se tiene una variación de grados de Hoehn y Yahr, por lo que no son completamente comparables.
- e) **POSTURA.** Por último de los signos que hemos mencionado, quedaría desarrollar la estabilidad postural. De otra forma también depende de la

conservación de las neuronas que inervan los núcleos vestibulares del tallo, que en fases tardías presentan disminución de las fibras y neuronas. Esto hace que el paciente tenga un control imperfecto de su centro de gravedad en el plano sagital, y que no pueda coordinar sus movimientos incluida la marcha (Martin, 1962). Entonces la mejoría tiene una disminución moderada del índice de 35%, con una significancia estadística en el noveno mes, pero con un decremento de la escala en el tiempo.

El STN es un buen ejemplo de mejoría también regular, pero mejor que la estimulación de las Raprl. Esto puede ser debido a las conexiones con el tallo cerebral del STN y también de los estadios de estudio de los pacientes. El Vim y el GPI, no son buenos sitios para mejorar la postura (Benabid, 1996, 1998, 2006).

- f) **OTRAS ESCALAS CLINIMÉTRICAS.** Además de lo anteriormente dicho hay otras escalas que también están involucradas en la evaluación de la enfermedad. La NYPDS, que evalúa el conjunto de los síntomas mencionados, es muy alta en nuestros pacientes de 15, y hay un decremento importante en todos los meses. El problema de la comparación con los otros sitios quirúrgicos es que no ha sido reportados estimulaciones eléctricas con ésta escala, por lo que no se puede concluir nada.

La escala más usada es la UPDRS, en su parte III, donde realmente los pacientes de este estudio se encuentran con un puntaje alto (entre 60 a 90), donde normalmente en los otros estudios en promedio no ascienden de 50. Esto es debido al gran deterioro motor del paciente. Después de la estimulación, la escala mejoró notablemente (total de 63% vs 35 a 66% del STN) hasta el mes 12. No existió discinesias en los pacientes, por lo que no hubo cambio.

Otra escala que se uso fue la Schwab & England, donde no existió cambio significativo. Tanto para STN y Gpi hay diferencia en algunos estudios después de la estimulación, pero son inconsistentes los resultados.

3) ¿Cuál es el papel de las Raprl en la Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson?

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 16 en la introducción), se observa que ninguno de los hallazgos de este estudio 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 del 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. Las vías de ascenso palidales y que llegan al tálamo se ha comentado, no son las Raprl, 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 estar incluidas en las mismas Raprl; sin embargo esto no se contempla en el esquema de Alexander.

Otras fibras que no se adaptan al 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 Raprl. Sin embargo, también existe la contraparte que los estudios en monos han demostrado que en modelos de la EP, no quitan el temblor al estimularse exclusivamente el Ru y al contrario produce un efecto de vértigo por sus eferencias con los núcleos vestibulares (Velasco F. y cols 1976).

Las Raprl 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 o estimulación de las Raprl, lo que se hace es bloquear completamente la información aberrante que llevan las vías. Muy probablemente funcione de la misma forma en que Iacono 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 Raprl pudiera ocurrir lo mismo al traer información de la formación reticular, de las fibras perirrubrales, del Bcj y de otros lados como del STN 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).

UN SISTEMA RETICULO-TALÁMICO.

De la descripción original, en 1990, del esquema de Alexander se circunscribieron con los datos que existían en el momento exclusivamente a los núcleos subcorticales clásicos. Sin embargo, en 1998, Yoland Smith, Erick Shink y Mamadou Sibidé realizan una modificación al esquema en donde se incluyeron varios elementos más. Tres de ellos importantes que serían: el NRT, el NPP y la formación reticular (FR). Sin embargo, aunque incorporados al modelo, no se especifica su función.

La propuesta de un sistema reticular-talámico en el humano fue dada por Velasco y colaboradores, en 1979, basados más por los elementos neurofisiológicos que neuroanatómicos. En este trabajo se demostraba que los potenciales tempranos de los potenciales somatosensoriales eran captados por el lemnisco medial y que los potenciales tardíos se llevaban a cabo mediante un sistema reticulo-talámico que era abolido por la lesión de las Radiaciones Prelemniscas, que suprimían el temblor en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Sin embargo ¿Cómo se puede establecer una secuencia anatómico-funcional lógica a este respecto?

La FR fue descrita originalmente en 1949 por Moruzzi y Magoun para identificar un sistema de sueño-vigilia y de atención. Sin embargo actualmente se conoce que existen una serie de funciones anexas como es el control de la respiración, del automatismo cardíaco, de la regulación hormonal, de la emotividad y de la motricidad (Butler AB & Hodos W, 1996). Starzl y Magoun, en 1951, describen su función a nivel diencefálico.

En 1970, M. L. Shik propuso el término “**Región locomotora mesencefálica**” (**RLM**) refiriéndose a un grupo de núcleos involucrados en la generación del movimiento, que son diferentes a la corteza motora, premotora y motora suplementaria. Estos núcleos correspondían inicialmente al núcleo CNF y SCNF para posteriormente ampliarse al NPP, a la substancia gris periacuadectal (SGPA) en el mesencéfalo y al Locus Coeruleus (LC) en el puente; y que a su vez eran parte de la FR en la parte más lateral y superior, con excepción de la SGPA que es mas bien medial que lateral.

De los núcleos mencionados, el que más se ha estudiado es el NPP. Prácticamente es considerado el punto de unión entre el estriado y la formación reticular (Inglis W.L. & Winn P, 1995).

El NPP fue descrito por Jacobson a principios de siglo. Se extiende desde el límite caudal del Ru al núcleo parabraquial. Tiene dos subnúcleos: uno llamado compacto y otro llamado dissipatus. El NPP está integrado por neuronas colinérgicas y no colinérgicas. Las neuronas colinérgicas también marcan con la técnica de NADPH-diaforasa; los árboles dendríticos de las neuronas colinérgicas del NPP son comparables a la mayoría de las células reticulares y se prolongan hasta 300 um fuera del NPP. Las neuronas no colinérgicas contienen glutamato, sustancia P y GABA.

La mayor parte de las conexiones de NPP son recíprocas. Las proyecciones aferentes más densas llegan al NPP desde distintas estructuras de los ganglios

basales principalmente de la SNr, del Gpi, del caudado-putamen ventrolateral y del núcleo accumbens. Además las estructuras de la formación reticular que integran el sistema reticular activador ascendente proyectan al NPP, recibiendo información de los núcleos del rafé, locus coeruleus y del núcleo contralateral.

Las proyecciones eferentes son de dos tipos también: las ascendentes y las descendentes. Las ascendentes llegan al tálamo, a los ganglios basales y al prosencéfalo basal. En cuanto al tálamo llegan principalmente a los núcleos intralaminares, de la línea media y al NRT. La proyección es colinérgica y se ha considerado el substrato anatómico del sistema reticular activador ascendente que despolariza las neuronas talamocorticales y produce desincronización en el electroencefalograma (Jones BE, 1991).

Con respecto a los ganglios basales, la pars dissipata es la que se encuentra en mayor contacto sobretodo con la SN, con el Gp, el pálido ventral y el NST. Su principal neurotransmisor es acetilcolina con acción excitadora, aunque también se ha encontrado glutamato. Al parecer la proyección al estriado es escasa.

Las proyecciones descendentes parecen ser más escasa que las ascendentes (Spann BM & Grofova I, 1987), dirigiéndose las fibras a la protuberancia caudal, que es un área inductora de sueño REM; al bulbo mediolateral, que es un área inductora de la locomoción; y al bulbo ventrolateral para la regulación de la presión arterial.

Desde el punto de vista funcional se ha planteado la hipótesis de que el NPP forme parte de un complejo ritmogénico, un marcapaso del tronco encéfalo, que regule funciones cronobiológicas (García-Rill & Skinner, 1988; García Rill 1991). Tres son las funciones: la regulación del ciclo sueño-vigilia, la locomoción y la integración límbico-motora.

La implicación del NPP en la actividad locomotora está en relación a los ganglios basales, que carecen de conexiones directas a los centros motores del tronco o médula espinal. Este hecho es trascendente en la EP, ya que se han encontrado pérdida neuronal y cuerpos de Lewy en el NPP de cerebros de pacientes con EP idiopática (Hirsch E. et al, 1987). El deterioro de la innervación colinérgica del tálamo, que proviene vía NPP y que pasa a través de la Zi, lo más probable que sea por las Raprl, es importante sobre el temblor en la EP (Búzsaki G. et al, 1990). Se ha sugerido que los trastornos locomotores y posturales pueden ser consecuencia no solo de la inhibición talámica secundaria a la excesiva actividad gabaérgica del GP, secundaria a su vez a la disminución de la innervación gabaérgica proveniente de un estriado deficitario de dopamina, sino también a la inhibición excesiva del NPP, que interviene en el control locomotor y recibe proyecciones del GP (Erro E. & Jiménez-Amaya J.M., 2002). Las lesiones excitotóxicas en el NPP en primates producen hemiparkinsonismo y en consecuencia es debido a la disminución de la actividad de neuronas nigroestriadas provocadas por la deficiente innervación del NPP a la SN.

Basados en estos hechos se ha encontrado recientemente que la lesión del NPP y la estimulación eléctrica a altas frecuencias en la región del NPP y Zi en el primate normal produce acinesia, y la estimulación a baja frecuencia puede inducir temblor (Nandi D. et al, 2002a). En monos tratados con MPTP, la bicuculina, un antagonista gabaérgico, inyectado en el NPP mejora la acinesia.

(Nandi D. et al, 2002b). Con estos datos, se ha estimulado en la Zi en un paciente con esclerosis múltiple para suprimir el temblor y la acinesia. (Nandi et al 2002c). y recientemente (Mazzone, 2006) se ha implantado a dos pacientes con enfermedad de Parkinson , como se pone en la tabla 7.

La función de la RLM se circunscribe a lo expuesto (H.M. Sinnammon, 1993), que sugiere que los núcleos de la RLM están distribuidos anatómicamente y que responden a diferentes condiciones de conducta. Se ha diferenciado tres tipos de conducta: un sistema exploratorio, un sistema de defensa y un sistema de apetito primario.

Con respecto al sistema exploratorio este mismo autor, explica que está centrado en el subpálido. Los circuitos de la locomoción exploratoria involucran las proyecciones hipocampales al Núcleo accumbens (NA), del NA al subpálido, y de éste hacia y a través de la Zi y las terminaciones al NPP. Se ha encontrado (S.M. Brudzynski & D. Wang, 1996), que en los animales con actividad locomotriz inmediata previa incrementaba la cantidad de C-fos en la SGPA, CNF y PPN comparado contra su grupo control.

En cuanto al sistema de defensa, Sinnammon comenta que el hipotálamo medial y la SGPA son el centro del control de esta conducta, que corresponde al salto, lucha, corrida y huida. Sin embargo otros autores (Sirota M.G. 1973, Mitchell I et al, 1988, Mori S et al, 1989, Sander G. et al, 1992) han encontrado resultados similares a las propuestas por Sinnammon.

El sistema de apetito primario comparte en el telencéfalo las mismas estructuras que en el sistema de defensa, sin embargo en el hipotálamo corresponde a la región lateral/perifornical.

La función motora de los núcleos reticulares puede explicarse de la siguiente manera: existe una parte excitadora y una parte inhibidora.

La parte excitadora está comandada fundamentalmente por el núcleo gigantocelular en la parte más inferior del bulbo. Su principal neurotransmisor involucrado es el glutamato y acetilcolina. La parte inhibitoria está constituida por tres núcleos, de cefálico a caudálico, que serían el núcleo ponto-oralis, ubicado en el puente; el magnocelular ubicado en la parte más rostral del bulbo y por último el gigantocelular que se encuentra en la parte más caudal del bulbo. El principal neurotransmisor involucrado en este sistema inhibitor es el GABA (Newman D.B. 1995).

Si se mantiene el foco sobre el núcleo gigantocelular se puede observar que es un núcleo tanto excitador como inhibitorio, al ser punto de confluencia tanto del glutamato como GABA; al mismo tiempo de que existe la activación de los músculos que funcionan como activos, debe existir un mecanismo que relaje los músculos pasivos; es decir, debe existir un balance entre los músculos agónicos-antagónicos que la información baja a través de la médula espinal.

Este hecho no tendría ninguna relevancia si no fuera por que existen conexiones importantes entre el NPP y todos los núcleos ya mencionados.

Además de una RLM existe una **región locomotora subtalámica (RLS)**, que se encuentra circunscrita a la Zi y a las fibras perirrubrales posteriores, justamente

en el sitio que corresponden a las Raprl, y que lo mismo que la RLM tienen una función de coordinación motriz en los animales.

Con lo expuesto anteriormente se hace la proposición de la figura 39, siguiente:

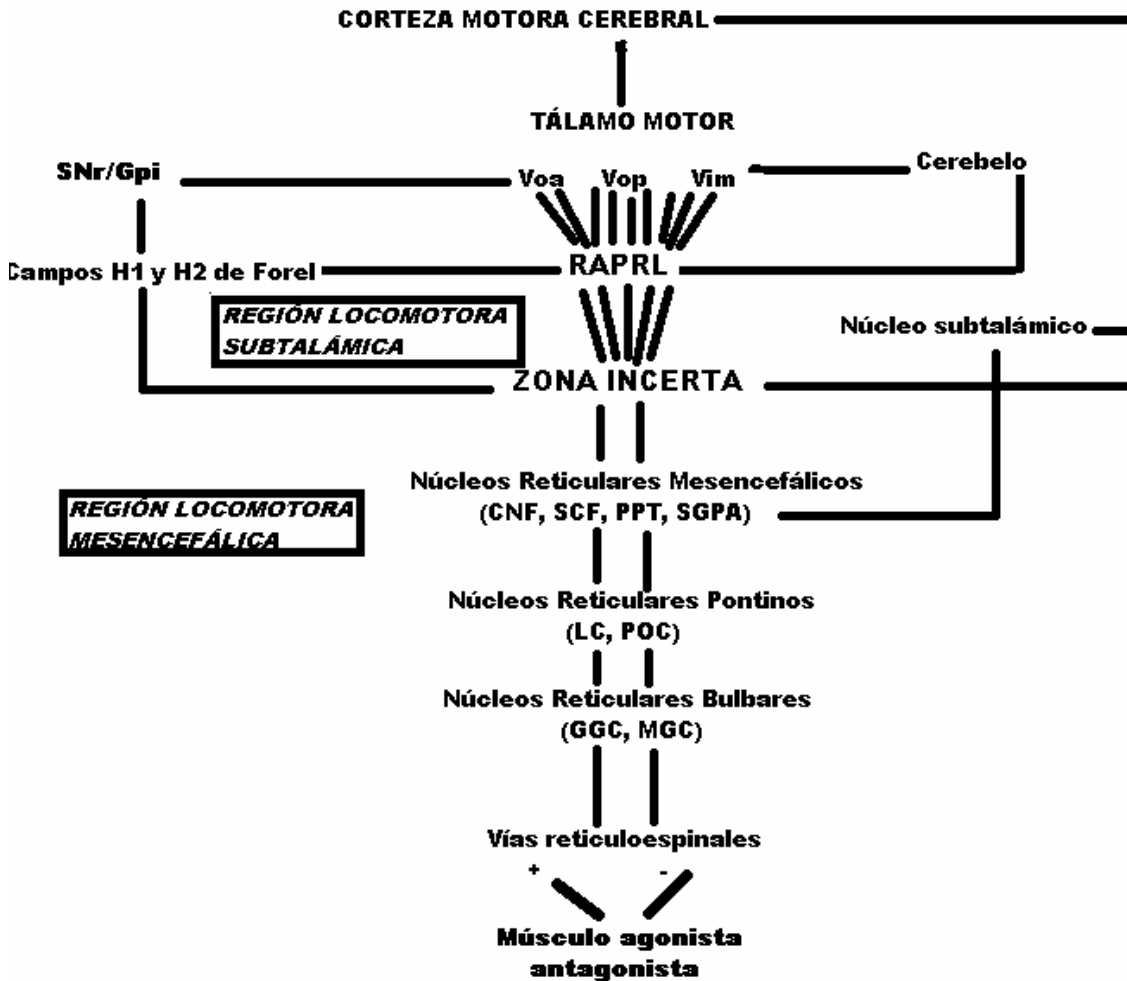


Figura 39. Se aprecia que las Raprl que provienen de:1) La Zona Incerta. 2) Cerebelo 3) Campos de Forel y Gpi. Esta tiene múltiples afluentes principalmente de la FR, de la Corteza, del NST y de la SNr. Nótese que los núcleos Cuneiforme, Subcuneiforme, Pedunculopontino y de la Substancia Gris Periacueductal forman el marcapaso o **región motora mesencefálica**; mientras que la Zona Incerta, la región perirubral y las Raprl forman **la región motora subtalámica**. Las Raprl llegan al Voa, Vop y Vim. Los Campos de Forel solo terminan en el Voa y el cerebelo en el Vim. La Zona Incerta emite fibras y forma los campos de Forel. Se aprecia como el Núcleo Pedunculopontino también inerva el Núcleo subtalámico.

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 reticulo-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 Raprl dependen de las proyecciones de las fibras de las Raprl a otros núcleos talámicos, como al Vop, que parece involucrarse más en el control postural y en los movimientos voluntarios (Tasker y cols, 1967) o en la difusión de la corriente eléctrica de las fibras cerebelotalámicas.

4) ¿Qué hace la estimulación eléctrica profunda en el sistema nervioso central, particularmente en las Raprl?

Los efectos experimentales de la estimulación eléctrica en el sistema nervioso han 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).

En tejido de experimentación y en animales in vivo, se determinó que 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 μA), una carga de densidad también pequeña (50 a 150 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$) y una frecuencia de igual forma (10-40 Hz). La inhibición neuronal se obtiene a partir de un amperaje mayor (40 a 80 μA), con carga de (400 a 800 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$) y una frecuencia mayor (40 a 60 Hz); al final, los datos de lesión se establecen cuando estos últimos parámetros son excedidos. Sin embargo, esta clasificación funcional en el tejido nervioso animal, no debe ser transpolada exactamente igual a las neuronas de los seres humanos.

Si se quiere hacer la puntualización de que estamos haciendo en los pacientes con estimulación eléctrica en las Raprl, 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, 1989), cuando ocurrió a una frecuencia mayor de 100Hz. Entonces el grupo francés propuso la hipótesis que la estimulación de los circuitos sensorimotors reverberan (jamming) 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, 1996, 2000). **¿Jamming?**

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).

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 actualmente estudios realizados en pacientes con EP con 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, poner más **autores**).

En lo que respecta a la forma como funciona la estimulación eléctrica en las Raprl, 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 Raprl 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 "temblorogénica". 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 observa en los pacientes cuando se apaga el estimulador sobre el temblor y en el tiempo de reacción (Velasco et al, 2001), 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 Raprl 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 Vcai-Vcpci del tálamo, que están a la misma distancia del STN o Vim, en aquellos pacientes con neuromodulación crónica.

Además a esto hay dos hechos que apoyan que la respuesta a la estimulación eléctrica de las Raprl es precisa: una es en el momento de la introducción del electrodo en el sitio y que de no encontrarse en la zona subtalámica puntual 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, la rigidez, la bradicinesia desaparecen completamente. El otro hecho relevante es que la estimulación en las puntas cefálicas (Voa o Vop) o caudales (Substancia Q o substancia Negra) a las Raprl provoca una disminución inefectiva de los síntomas o muestra efectos colaterales. Esto contrapone de manera contundente el hecho que cualquier zona del encéfalo estimulada eléctricamente puede abatir los síntomas; no, sólo áreas puntuales del encéfalo pueden abolir los síntomas de la Enfermedad.

5) ¿Cuál es el efecto de la estimulación eléctrica de las Raprl y la medicación antiparkinsónica?

El mismo efecto que sucede en la estimulación unilateral ocurre en la estimulación bilateral, donde se hace una disminución del medicamento, sobretodo L-DOPA, al existir un decremento de la ingesta al final del estudio tanto de L-DOPA, con un 64% (siendo significativa al 9 mes con respecto a su basal) como de biperideno al 40%, de la dosis original.

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, 1995).

En los estudios de STN en cuanto medicación, uno de los criterios de selección pronósticos es que el paciente responda adecuadamente a la L-DOPA para que funcione la estimulación en el núcleo (Welter, 2004), en nuestro caso

todos los pacientes respondieron al uso de la L-DOPA. También en este tenor, la gran mayoría de los pacientes del STN presentan discinesias, en comparación a nuestros pacientes que a pesar de usar dosis elevadas de los medicamentos, no las tenían.

Es interesante lo que sucede con el efecto de la estimulación sola (ON-estimulación), de la medicación sola (ON medicación) y de la unión de ambas terapéuticas (ON estimulación/ ON medicación). En un efecto basal donde no hay ni medicación o estimulación eléctrica (OFF estimulación/OFF medicación), la evaluación de UPDRSIII es muy cercana al punto de inicio de la enfermedad. Cuando solo se da medicina (ON medicación), el resultado es que disminuye de manera importante. Luego con la evaluación que evalúa solo la estimulación (ON estimulación), existe también una disminución considerable, pero cuando se combina ambas (ON estimulación/ON medicación) el efecto es mucho mayor, y que los resultados son estadísticamente significativos en todos los casos con respecto al basal. Esto se observa también en los efectos a largo plazo sobretodo del GPi (Kumar, 2000; Deep brain stimulation group, 2002, Volkmann, 2004), en donde la mejoría varía de 37 hasta 66% y del STN (Krack 1998,2003; Molinuelo, 2000, Bejjani, 2000; Volkmann, 2001; Katayama, 2002; Houeto, 2002; Pahwa, 2003; Rodríguez-Oroz, 2004, 2005; Krause, 2004; Viser-Vandewalle, 2005; Schupbach, 2006; Cheng, 2006) y las mejorías comprenden desde 17 hasta el 74%). En el caso de las Raprl, la mejoría va del 64% hasta el 74% también ya con la medicina.

6) ¿Cuáles son los efectos colaterales de la estimulación eléctrica bilateral de las Raprl?

Llama la atención los efectos colaterales de un estado de somnolencia y de apatía, que sucede al introducir los electrodos de forma bilateral, y que pudiera ser debido al bloqueo de las aferencias talámicas del sistema reticular activador ascendente en las Raprl. Esto es transitorio y el estado de despierto regresa a su normalidad unas horas después. En algunos pacientes con implantación del STN, también ha sucedido en ocasiones dicho fenómeno (Limousin, 1995; Houeto, 2002; Pahwa, 2003).

En una estimulación aguda, existen como se asentó en los resultados los siguientes datos: diplopia, parestesias, lateropulsión y mareo que fueron transitorias, y su explicación radica en la cercanía del lemnisco medial, y estructuras del tallo cerebral adyacentes. En una estimulación a largo plazo y durante el transcurso del tiempo se presentó disartria (2 pacientes, que es el 40%), con inestabilidad postural (2 pacientes, 40%) y depresión (a más largo plazo: 2 años en uno de los pacientes, 20%).

Hay un efecto colateral, que se ha encontrado en las lesiones unilaterales de las Raprl, pero que no se ha observado con la estimulación uni o bilateral de las mismas, que es el **síndrome de heminegligencia o desatención**, en el que

los pacientes se les pide que realicen sus acciones que normalmente hacían, como agarrar algún objeto; el paciente que previo a la cirugía lo podía realizar sin ningún problema, después de la subtalamotomía “se olvidaba” hacer el mismo procedimiento hasta que el examinador le pedía que lo hiciera con la mano operada, pudiéndolo hacer sin ninguna alteración.

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. Se han descrito una gran cantidad de efectos colaterales de la estimulación del Vim, del Gpi y del STN. En las siguientes líneas se describen los efectos colaterales:

- a) Vim: Distonía de pie 9 a 10%, disartria 25 a 36%, parestesias 7 a 45% y dolor 41%.
- b) GPi: Disestesias 44%, infección de la herida 8%, falla de la pila 8%, fractura del equipo de estimulación 6%, dolor 78%; además de distonía, hemorragia asintomática y mayor acentuación de la acinesia (se desconoce el porcentaje).
- c) STN: Neurológicos: Corea y hemibalismo del 2 al 30%, inestabilidad postural 10%, hipotonía 21%, hemorragia parenquimatosa 5%, hipofonía y disartria del 5 al 10%, problemas visuales 2%, convulsiones 6%. Psiquiátricas: Confusión de 21 al 33%, demencia 5%, depresión 5%, suicidio 5%, hipomanía 25%, hipersexualidad del 2 al 7%, ganancia de peso 5 al 11%, por último infecciones del 5% al 10%. Ver tabla 7 de la introducción.

En este sentido las Raprl, comparten como complicación la disartria del Vim y del STN, y la inestabilidad postural y la depresión del STN. La disartria se explica como la interferencia que causa la estimulación sobre la vocalización, la inestabilidad postural por los efectos sobre las vías vestibulares, y los efectos psiquiátricos son más difíciles de entender.

7) ¿Puede considerarse a las Raprl un blanco neuroquirúrgico diferente del resto de los demás blancos (Gpi, tálamo, STN, NPP y Zi)?

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), 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 modificación de la lesión realizada en las Raprl a la neuromodulación, puede convertirse en un mecanismo más plástico neuronal ajustable y reversible.

Sin embargo, como se ha propuesto en el rubro de fisiopatología y Raprl, el núcleo pedúnculo pontino, que funcionan en pacientes que predominan la rigidez-acinesia (Mazzone, 2006) y la zona incerta (Pahla, 2006), con pacientes

con mejoría del temblor y la rigidez, pueden ser parte del mismo sistema, según nuestra propuesta.

Por otro lado, algunos de los estudios realizados sobre el STN, han demostrado que el sitio donde las puntas de los electrodos es más efectivo no es propiamente el mismo núcleo, sino se encuentra por fuera del STN, detrás del mismo en el borde dorsal e interno, que corresponde al unión de las Raprl-Zona incerta (Yokohama, 2001; Lanotte, 2002; Hamel, 2003; Yelnik, 2003).

8) ¿Cuáles son las ventajas de utilizar las Raprl como blanco de estimulación cerebral profunda?

Las ventajas se establecen en que no hay duda alguna de lo predecible y reproducible, que es nuestra **validez interna**; 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 microelectrodos, 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.

Esto mismo ha sido corroborado por otros grupos mundiales como serían los japoneses, con Murata (2003) y Kitagawa (2005); y Espinoza (2006), dando una **validez externa** al procedimiento para la estimulación unilateral.

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-Lefevbre, 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 Raprl. No hay tampoco una mejoría sustancial en la bradicinesia al estimular al Vim, cosa que con las Raprl no empeora clínicamente en la estimulación unilateral (Velasco, 2001), con una franca mejoría en la estimulación bilateral.

Por otro lado, es más difícil realizar la comparación de la estimulación de las Raprl 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 Raprl 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 Raprl 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, como es la Enfermedad de Parkinson. 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 bilateral en las Radiaciones Prelemniscas es efectiva en 5 pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- 2.- Las Radiaciones prelemniscas 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 prelemniscas de los pacientes al ser estimuladas mejora estocásticamente los síntomas de temblor (92 al 98%) y rigidez (90 al 100%) de las extremidades contralaterales al sitio de estimulación, tal y como lo hace de manera unilateral; pero además mejora la bradicinesia (65%), la marcha (50%) y en menor grado la postura (35%). 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 Prelemniscas 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.

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 = Períodos 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Uso de cubiertos

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

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Caídas (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.

14. “Congelamiento” al caminar

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

15. 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.

16. 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.

17. 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

18. 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.

19. Expresión facial

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. Estabilidad postural (respuesta súbita a desplazamiento posterior producido por empujon 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.

31. Bradicinesia corporal (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.

IV. DISCINESIAS.

Agregar.

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 lentitud, 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 lentecimiento.
- 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 = Deambulaci3n libre, pasos adecuados y facilidad al voltear.
- 1 = Camina lentamente, puede arrastrar los pies con pasos cortos pero no hay festinaci3n o propulsi3n.
- 2 = Camina con moderada dificultad y requiere de poca o ninguna asistencia.
- 3 = Disturbios severos en la marcha que requieren ayuda frecuentemente, festinaci3n, pasos cortos, "congelamiento" y propulsi3n.
- 4 = No puede caminar, aun con ayuda.

ESTABILIDAD POSTURAL

(Si el Romberg es normal, juzgar la respuesta al desplazamiento posterior s3bito producido por un "empuj3n" sobre el estern3n).

- 0 = Normal
- 1 = Retropulsi3n pero recupera la postura sin ayuda.
- 2 = Ausencia de respuesta postural, podr3a caer si el examinador no lo detiene.
- 3 = Muy inestable, cae espontaneamente durante el Romberg.
- 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; f3sicamente independiente

ESTADIO 4 = Severa inestabilidad, a3n capaz de caminar o mantenerse sin Asistencia

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

REFERENCIAS

- 1) Adey W.R., Walter D.O., Lindsley 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 MM, Hellsch RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WT: Simulation 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* 13:266-275, 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) Allert N, Volkmann J, Dotse S, Hefter H, Sturm V, Freund HJ. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 16(6):1076-85, 2001.
- 9) Alvarez L., Macías R., Guiridi J., López G., Alavarez E., Maragoto C., Teijeiro J., Torres A., Pavón N., Rodríguez-Oroz M.C., Ochoa L., Hetlerington H., Junces J., DeLong M.R., Obeso J.A. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001, 16(1):72-8.
- 10) Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62(4):554-60, 2005.
- 11) Andy OJ, Jurko MF, Sias FRJr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonism tremor. *J Neurosurg* 20: 860-870, 1963.
- 12) Andy OJ: Thalamic simulation for control of movement disorders. *Appl Neurophysiol* 46:107-111, 1983.
- 13) Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P, Arnulf I, Benabid AL, 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.
- 14) 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: 4746-4750, 1989.
- 15) Asanuma C. GABAergic and pallidal terminals in the thalamic reticular nucleus of the squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 101:439-446, 1994.

- 16) Bakay R.A.E.: Surgical treatment of movement disorders. *Neurosurgery Clinics of North America*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, pp 381-404, 1998.
- 17) 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.
- 18) Beckstead R.M., A reciprocal axonal connection between the subthalamic nucleus and the neostriatum in the cat. *Brain Res* 275:137-146, 1983.
- 19) Bejjani B., Damier P., Arnulf I., Bonnet AM., 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.
- 20) Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, Cornu P, Damier P, Agid Y. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(5):595-600, 2000.
- 21) 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.
- 22) Benabid A.L., Pollak P., Gervason C., Hoffman D., Gao D.M., Hommel M., Perret J.E., deRougement J: Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403-406, 1991.
- 23) Benabid A.L., Pollak P., Gao D., Hoffmann D., Limousin P., Gay E., Payen I., Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 84:203-214, 1996.
- 24) Benabid A.L., Koudsié 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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 Psychiatry* 50.296-303, 1987.

- 29) 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 Psychiatry* 49:1273-1279, 1986.
- 30) Bergman M., Whichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesion of subthalamic nucleus. *Science* 249:1436-1438, 1990.
- 31) 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.
- 32) Bertrand C., Molina-Negro, P., Martínez, 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.
- 33) 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* 361: 491-497, 1995.
- 34) 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.
- 35) Bickford M.E., Günlük 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.
- 36) 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.
- 37) Blond S., Siegfried J.: Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 52:109-111, 1991.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) Brice J., McLellan L. Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation. *Lancet* 7:1221-1222, 1980.

- 43) Brooks D.J. Positron Emission Tomography studies in movement disorders. In: Neurosurgery Clinics of North America, Saunders Eds. Vol.9, 2, 1998, pp.263-277.
- 44) Broggi G, Franzini A, Ferroli P, Servello D, D'Incerti L, Genitrini S, Soliveri P, Girotti F, Caraceni T. Effect of bilateral subthalamic electrical stimulation in Parkinson's disease. *Surg Neurol* 56(2):89-94; 2001.
- 45) Brown RG, Dowsey PL, Brown P, Jahanshahi M, Pollak P, Benabid AL, Rodriguez-Oroz MC, Obeso J, Rothwell JC. Impact of deep brain stimulation on upper limb akinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 45(4):473-88, 1999.
- 46) Burchiel K.J. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clin North Am* 6:55-71, 1995.
- 47) Butler AB & Hodos W, The reticular Formation. En Wiley-Liss ed. *Comparative vertebrate neuroanatomy. Evolution and adaptation*. New York 1996; 13:165-186.
- 48) Burton K, Calne D.B. Aetiology of Parkinson's disease. *Neurology*, 1988; 36:1490-1496.
- 49) Buzsáki G., Smith A., Berger S., Fisher L.J., Gage F.H. Petit mal epilepsy and parkinsonian tremor; hypothesis of a common pacemaker. *Neuroscience* 36:1-14, 1990.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Caparros-Lefebvre D, Blond S, Feltin MP, Pollak P, Benabid AL. Improvement of levodopa induced dyskinesias by thalamic deep brain stimulation is related to slight variation in electrode placement: possible involvement of the centre median and parafascicularis complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(3):308-14, 1999.
- 53) Capus L, Melatini A, Zorzon M, Torre P, Carraro N, Moretti D, Gioulis M, Moretti R, Sarra MV, Marsala SZ. Chronic bilateral electrical stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci* 22(1):57-8, 2001.
- 54) 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.
- 55) Codina-Puiggros. *Tratado de Neurología*, Ed. Libro del año, pags 361-419, 1994, España.
- 56) Cooper I.S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements in parkinsonim. *Psychiatr Q* 27:317-9:1953.
- 57) 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.

- 58) Chan H.T., Wilson C.J., Kitai ST: Single neostriatal efferent axons to the globus pallidus: A light and electron microscopic study. *Science* 213: 915-7, 1981.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 345(13):956-63, 2001.
- 62) 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.
- 63) DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 13:281-295, 1990.
- 64) Delwaide P.J., Pepin J.L., Maertens de Noordhout A. Short-latency autogenic inhibition in patients with parkinsonian rigidity. *Ann Neurol* 30:83-89, 1991.
- 65) Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinski MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 31; 355(9):896-908, 2006.
- 66) Driollet R, Schvarcz JR, Orlando J. Optimum target for arrest tremor. *Confin Neurol* 36: 355, 1974.
- 67) 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.
- 68) Durif F, Lemaire JJ, Debilly B, Dordain G. Acute and chronic effects of anteromedial globus pallidus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67(3):315-22, 1999.
- 69) Erola T, Karinen P, Heikkinen E, Tuominen J, Haapaniemi T, Koivukangas J, Myllylä V. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in Parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord* 11(2):89-94, 2005.

- 70) Erro E. & Jiménez-Amaya J.M. El núcleo tegmental pedunculo pontino. Anatomía, consideraciones funcionales e implicaciones fisiopatológicas. *Ann Univ Navarra* ,22 (2): 1-25, 2002.
- 71) Espinoza J, Arango GJ. Surgical management of Parkinson's disease. Deep brain stimulation of the prelemniscal radiations. *Mov Dis* 20 (suppl 10): S159-160, 2005.
- 72) Fearnley J.M., Lees A.J. Aging and parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114:2283-2301, 1991.
- 73) 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.
- 74) Feinstein A.R. Clinical biostatistics. IV. The architecture of clinical research (continued). *Clin Pharmacol Ther* 11:595-610, 1970.
- 75) Ford B, Winfield L, Pullman SL, Frucht SJ, Du Y, Greene P, Cheringal JH, Yu Q, Cote LJ, Fahn S, McKhann GM 2nd, Goodman RR. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(9):1255-9, 2004.
- 76) Forel A. Untersuchungen über die Haubenregion und ihre oberen Verknüpfungen im Gehirne des Menschen und der Säugetiere, mit Beiträgen zu den Methoden der Gehirn-Untersuchung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, Berlin 7(3). 393-495, 1877.
- 77) Flaherty, A.W., Graybiel, A.M. Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol* 66:1249-1263, 1991.
- 78) Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsie A, Benabid AL. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 55(12):1921-3, 2000.
- 79) Freed C. R., Breeze R.E., Rosenberg N.L. Survival of implanted fetal dopamine cells and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 327:1549-1554, 1992.
- 80) Freeman T.B., Olanow C.W., Hauser R.A. Bilateral fetal nigra transplantation into the post-commissural putamen as a treatment of Parkinson's disease: Six months of follow-up. *Ann Neurol* 38:379-385, 1995.
- 81) García-Rill E. & Skinner R.D. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 27:639-654, 1988.
- 82) García-Rill E. The pedunculo pontine nucleus. *Prog. Neurobiol* 36:363-389, 1991.
- 83) Gerfen C.R. The neostriatal mosaic: Multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 15:285-297, 1992.
- 84) 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.

- 85) Gerfen C.R., Young, W.S., III. Distribution of striatonigral and striaopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: An in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Res.* 460:161-167, 1988.
- 86) Germano IM, Gracies JM, Weisz DJ, Tse W, Koller WC, Olanow CW. Unilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: a double-blind 12-month evaluation study. *J Neurosurg* 101(1):36-42, 2004.
- 87) Graybiel A.M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trens Neurosci* 13:244-256, 1990.
- 88) Graybiel A.M., Aosaki T., Flaherty A.W., Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265: 1826-1831.
- 89) Greenberg J. O., *Neuroimaging*, Mc Graw-Hill, pag 8-10, 1995.
- 90) 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.
- 91) Gross J.D., Dogali M., Pallidotomy for parkinson's disease. Part 1. The New York University/University of California at Irvine Experience. In: *Gildenberg P.L. /Tasker R.R. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 1998.
- 92) Guiot G, Brion S. Traitment Neurochirurgical des Syndromes Choreo-athétosiques et Parkinsoniens *Sem Hop Oaris* 49.2095-2099, 1952.
- 93) 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
- 94) Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, Pfister G, Muller D, Volkmann J, Deuschl G, Mehdorn HM. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrodes contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 74(8): 1036-46, 2003.
- 95) Hammond C., Rouzair-Dubois B, Féger J. Anatomical and electrohistological studies of the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculo-pontinus in the rat. *Neuroscience* 9:41-52, 1983.
- 96) Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz G, Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1999; 72(2-4):208-18.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) Hassler R, Riechter T. Indikationen und Lokalisationsmethode der Gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* 25:441-447, 1954.

- 100) Hassler R: Anatomy of the thalamus, in Introduction to Stereotaxis, with an Atlas of the Human Brain. Stuttgart, Thieme, 1959, pp 230-290.
- 101) Hassler R, Mundinger F, Riechert T. Correlations between clinical and autoptic findings in stereotaxic operations of parkinsonism. *Confin Neurol* 26: 282-290, 1965.
- 102) Hassler R, Mundinger F, Riechert T. Pathophysiology of tremor at rest derived from the correlation of anatomical and clinical data. *Confin Neurol* 32: 79-87, 1970.
- 103) 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.
- 104) Heath R.C Studies in Schizophrenia. Cambridge, Harvard University Press, 1954.
- 105) Hirsch E.C., Graybiel A.M., Duyckaerts C., Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5976-5980, 1987.
- 106) 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.
- 107) Hoehn MM, Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442, 1967.
- 108) Houdart R, Mamo H, Dondey M, Cophingnon J. Résultats des coagulations sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson. *Rev Neurol* 112 (6): 521-529, 1965.
- 109) Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, Staedler C, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 55(5):728-30, 2000.
- 110) Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Mallet L, Agid Y, Bejjani BP. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 60(1):154-5, 2003.
- 111) Horsley V, Clarke R.H. The structure and function of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31: 45-124, 1908.
- 112) 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.
- 113) 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.
- 114) 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.
- 115) 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.

- 116) Inglis W.L., Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: Where the striatum meets the reticular formation *Prog Neurobiol* 47:1-15, 1995.
- 117) 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.
- 118) Jahanshi
- 119) Jaggi JL, Umemura A, Hurtig HI, Siderowf AD, Colcher A, Stern MB, Baltuch GH. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical efficacy and prediction of outcome. *Stereotact Funct Neurosurg* 82 (2-3):104-14, 2004.
- 120) 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.
- 121) Jellinger K.A. Neurodegenerative disorders with extrapyramidal features. A neuropathological overview. *J Neural Transm Suppl* 46:33-56, 1995.
- 122) 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.
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 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.
- 126) Jimenez F, Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Garcia L, Madrigal A, Velasco AL, Marquez I. Comparative evaluation of the effects of unilateral lesion versus electrical stimulation of the globus pallidus internus in advanced Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 84 (2-3):64-71, 2006.
- 127) Jones B.E. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* 40:637-656, 1991.
- 128) 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.
- 129) Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Ogawa K, Mizutani T. Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson disease: benefits observed in levodopa-intolerant patients. *J Neurosurg* 95(2):213-21, 2001.

- 130) 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.
- 131) Kamaguchi Y., Wilson C.J., Augood S.J. Striatal interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci* 18:527-534, 1995.
- 132) 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.
- 133) Kita H, Kitai S.T. The morphology of the globus pallidus projection neurons in the rat: An intracellular staining study. *Brain Res* 636:308-314, 1994.
- 134) Kitawaga M., Murata J., Uesugi H., Kikuchi S., Saito H., Tashiro K., Sawamura Y. Two-year follow-up of chronic stimulation of the posterior subthalamic white matter for tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery* 56: 281-289, 2005.
- 135) Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 99(3):489-95, 2003.
- 136) 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).
- 137) 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.
- 138) 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.
- 139) Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 13; 349(20):1925-34, 2003.
- 140) Krause M, Fogel W, Heck A, Hacke W, Bonsanto M, Trenkwalder C, Tronnier V. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 70(4):464-70, 2001.
- 141) Krause M, Fogel W, Mayer P, Kloss M, Tronnier V. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15; 219(1-2):119-24, 2004.
- 142) Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 53(3):561-6, 1999.

- 143) Kumar R, Lang AE, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, Limousin P, Pollak P, Benabid AL, Guridi J, Ramos E, van der Linden C, Vandewalle A, Caemaert J, Lannoo E, van den Abbeele D, Vingerhoets G, Wolters M, Obeso JA. Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology*.55(12 Suppl 6):S34-9, 2000.
- 144) Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology*. 61(11): 1601-4, 2003.
- 145) Laitinen L.V., Liliequist B, Fagerlund M. An adapter for computed tomography-guided stereotaxis. *Surg Neurol* 23:559-575, 1985.
- 146) 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.
- 147) Lavoie B, Parent A. Pedunculo-pontine nucleus in the squirrel monkey: Projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tracing methods. *J Comp Neurol* 344: 210-220, 1994.
- 148) 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.
- 149) Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand* 99:229-233, 1949.
- 150) Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lambarri I, Madoz P, Bilbao G, Pomposo I, Garibi J. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol* 11(7):451-4, 2004.
- 151) 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.
- 152) Littlechild P, Varma TR, Eldridge PR, Fox S, Forster A, Fletcher N, Steiger M, Byrne P, Tyler K, Flintham S. Variability in position of the subthalamic nucleus targeted by magnetic resonance imaging and microelectrode recordings as compared to atlas co-ordinates. *Stereotact Funct Neurosurg* 80(1-4):82-7, 2003.
- 153) Limousin PL, 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.
- 154) 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.
- 155) 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.

- 156) Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998 Oct 15;339(16):1105-11.
- 157) Lopiano L, Rizzone M, Perozzo P, Tavella A, Torre E, Lanotte M, Bergamasco B. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: selection of patients and clinical results. *Neurol Sci* 22(1):67-8, 2001.
- 158) 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.
- 159) Lozano A.M. Vim thalamic stimulation for tremor. *Arch Med Res* 31; 3: 266-269, 2000.
- 160) 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.
- 161) 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.
- 162) 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.
- 163) Martin J.P., Hurwitz L.J., Fynlayson M.H. The negative symptoms of basal ganglia disease. *Lancet* vol II (7246): 62-66, 1962.
- 164) Marsden C.D. The mysterious motor function of the basal ganglia. The Robert Watenburg Lecture. *Neurology* 32: 514-539, 1982.
- 165) Matsumura M., Kojima J., Gardiner T.W., Visual and oculomotor functions of the monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 67:1615-1622, 1992.
- 166) Mazzone P, Lozano A, Stanzione P, Galati S, Scarnati E, Peppe A, Stefani A. Implantation of human pedunculo-pontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 28; 16(17):1877-81, 2005.
- 167) McKeigue P.M., Marmot M.G. Epidemiology of Parkinson's disease. En: Stern G. *Parkinson's disease*. London. Chapman and Hall Medical, 1990, pages 295-306.
- 168) 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.
- 169) Melvin KG, Doan J, Pellis SM, Brown L, Whishaw IQ, Suchowersky O. Pallidal deep brain stimulation and L-dopa do not improve qualitative aspects of skilled reaching in Parkinson's disease. *Behav Brain Res* .160(1):188-9, 2005.
- 170) Meyers R. Surgical procedure for postencephalitic tremor with notes on the physiology of the premotor fibers. *Arch Neurol Psychiatry* 44:455-461, 1940.

- 171) 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.
- 172) Minguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Martin-Linares JM, Meersmans M, Ortega-Moreno A, Arjona V. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(1):34-9, 2005.
- 173) Mitchell I, J., Dean P., Redgrave P. The projections from superior colliculus to cuneiform area in the rat II. Defense-like responses to stimulation with glutamate in cuneiform nucleus and surrounding structures. *Exp Brain Res* 72: 626-639, 1988.
- 174) 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.
- 175) Mobin F, De Salles AA, Behnke EJ, Frysinger R. Correlation between MRI-based stereotactic thalamic deep brain stimulation electrode placement, macroelectrode stimulation and clinical response to tremor control. *Stereotact Funct Neurosurg.* 72(2-4):225-32, 1999.
- 176) Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, Rumia J, Valls-Sole J, Roldan H, Ferrer E. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 57(7):983-8, 2000.
- 177) Mori S., Sakamoto T., Ohta Y., Takakusaki M.K. Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem, *Brain Res* 505:66-74.
- 178) 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* 265:159-165, 1987.
- 179) Moruzzi, G. & Magoun H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG, *Electroenceph Clin. Neurophysiol.*, 1: 455-473, 1949.
- 180) Mundinger F. Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. *Confin Neurol* 26:222-230, 1965.
- 181) Murata J.I., Kitawaga M., Uesegi H., Hisatoshi S., Iwasaki Y., Kikuchi S., Tashiro K., Sawamura Y. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 99: 708-715, 2003.
- 182) 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.

- 183) Nandi D, Liu X, Winter JL, Aziz TZ, Stein JF. Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. *J Clin Neurosci* 9(2):170-4, 2002.
- 184) Nandi D, Aziz TZ. Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurophysiol* 21(1): 31-9, 2004.
- 185) Narabayashi H., Shimazu H., Fujita Y. Procaine-oil-wax pallidotomy for double athetosis and spastic states in infantile cerebral palsy. *Neurol* 10:61-69, 1960.
- 186) 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.
- 187) Nava Segura J., *Neuronatomía Funcional*, Ed. El Ateneo, Capítulo 2 (pag 56-66), 1978.
- 188) Newman D.B. Anatomy and Neurotransmitters of Brainstem motor system. In: Negative Motor Phenomena. Fahn S., Hallett M., Lüders H.O., Marsden C.D. eds. *Advances in Neurology*, vol 67. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1995.
- 189) Nguyen JP, Degos JD. Thalamic stimulation and proximal tremor. A specific target in the nucleus ventromedialis thalami. *Arch Neurol* 50:498-500, 1993.
- 190) 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.
- 191) Okazaki B., *Atlas of Neuropathology*. Lipcot Ed. 1975 pag 230.
- 192) Ohye C., Kubota K., Hongo T., Nagao T., Narabayashi H.: Ventrolateral and subventrolateral thalamic stimulation. *Arch Neurol* 11:427-434, 1964.
- 193) Onuaguluchi, G. The electroencephalogram in parkinsonism. Cap IX en *Parkinsonism*. Butterworths, Londres, 1964.
- 194) 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.
- 195) Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 51(4):1063-9, 1998.
- 196) Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch Neurol* 58(2):218-22, 2001.
- 197) Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 17(4):693-700, 2002.

- 198) Ostergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 21(5):624-31, 2006.
- 199) Otero E. Parkinson: Incidencia y prevalencia. En: *Parkinson: enfoque al futuro*, Ed Fondo de Cultura Económica, 1996, pp.19-24.
- 200) 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.
- 201) Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *J Neurosurg* 99(1):71-7, 2003.
- 202) Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, Norregaard T, Hubble JP, Smith DA, Hauser RA, Jankovic J. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg.* 104(4):506-12, 2006.
- 203) 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 stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:30-33, 1991.
- 204) Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13: 254-265, 1990.
- 205) 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.
- 206) 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.
- 207) Parkinson J. An Essay on the shaking palsy. Whittin Ghaham y Rowland. Londres 1817.
- 208) 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.
- 209) 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.
- 210) 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.
- 211) Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 28; 16(17):1883-7, 2005.
- 212) Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 129(Pt 7):1732-47, 2006.

- 213) Pudenz R.H., Bullara L.A., Jacques P., Hambrecht F.T. Electrical stimulation of the brain. III. *Ann Biomed Eng* 16: 463-470, 1988.
- 214) Putzke JD, Wharen RE Jr, Wszolek ZK, Turk MF, Strongosky AJ, Uitti RJ. Thalamic deep brain stimulation for tremor-predominant Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10(2):81-8, 2003.
- 215) Ranck J.B.: Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res* 98:417-440, 1975.
- 216) Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 18(2):163-70, 2003.
- 217) Riechert T., Wolff M: Die Entwicklung und Klinische Bedeutung der Gezielten Hirnoperationen. *Med Klin* 46:609-611, 1951.
- 218) Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Rodriguez-Palmero M, Obeso JA. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 55(12 Suppl 6):S45-51, 2000.
- 219) Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(10):1382-5, 2004.
- 220) Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 128(Pt 10):2240-9, 2005.
- 221) Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tonali P, Albanese A. Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 58(10):1546-50, 2002.
- 222) Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Iacoangeli M, Bentivoglio AR, Albanese A. Bilateral high frequency subthalamic stimulation in Parkinson's disease: long-term neurological follow-up. *J Neurosurg Sci* 47(3):119-28, 2003.
- 223) Sander G., Di Scala G., Rocha B., Anst M.J. C-fos immunoreactivity in the brain following unilateral electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray in freely-moving rats. *Brain Res* 573:276-283, 1992.
- 224) 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.
- 225) 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.

- 226) 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.
- 227) Schaltenbrand G., Bailey P.: Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Stuttgart Verlag-Thieme, Vol IV, 1959.
- 228) 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.
- 229) Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, Maltete D, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A, Agid Y. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76(12):1640-4, 2005.
- 230) 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.
- 231) Sellal F., Hirsch E., Lisovski F., Mustschler V., Collard M., Marescaux C.: Contralateral disappearance of parkinsonian signs after subthalamic hematoma. Neurology 42: 255-256, 1992.
- 232) Shik, M.L., Severin R.V., Orlovsky G.N. Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. Biophysics 11:756-765, 1966.
- 233) 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 pedunculo-pontine nucleus. J Comp Neurol 382:348-354, 1997.
- 234) 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.
- 235) 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 squirrel monkey. J Comp Neurol 364:445-456, 1996.
- 236) 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.
- 237) Siegfried J., Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. Neurosurgery 35:1126-1129, 1994.
- 238) Siegfried 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.

- 239) Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, Hurtig HI, Colcher A, Siderowf AD, Ravina B, Skolnick BE, Goldstein R, Stern MB, Baltuch GH. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg*.96(4):666-72,2002.
- 240) Sinnamon H.M. Preoptic and spinal cord mechanism neurons in the initiation of locomotion in the anesthetized rat. *Prog. Neurobiol* 41: 323-344, 1993.
- 241) Sirota M.G. Motor response to electrical stimulation on the tegmentum mesencephali in chronic experiments on cats. *Bull Exp Biol Med* 75: 229-232, 1973.
- 242) Smith I.D., Grace A.A. Role of the subthalamic nucleus in the regulation of nigral dopamine neuron activity. *Synapse* 12:287-293, 1992.
- 243) 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.
- 244) Smith Y., Parent A. Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey. *Neuroscience* 18:347-358, 1986.
- 245) 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.
- 246) 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.
- 247) 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.
- 248) Spann BM & Grofova I. Cholinergic and non cholinergic neurons in the rat pedunculopontine nucleus. *Anat Embryol* 186:215-227, 1992.1989.
- 249) Spiegel E.A., Wycis H.T., Marks M. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106:349-350, 1947.
- 250) Spiegel E.A., Wycis H.T. Stimulatioon of Forel's field during Stereotaxic operation in human brain *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 16: 537- 48.
- 251) Starzl T.E., Taylor,C.W., Magoun H.W. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiology* 14:461-477, 1951.
- 252) Starr P.A., Vitek J.L., Bakay R.A.E.: Deep-brain stimulation for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 9:381-402, 1998.
- 253) Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, Lindsey N, Byrd D, Mosley A, Marks WJ Jr. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 97(2):370-87, 2002.

- 254) Straits-Troster K, Fields JA, Wilkinson SB, Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, Troster AI. Health-related quality of life in Parkinson's disease after pallidotomy and deep brain stimulation. *Brain Cogn.* 2000 ;42(3):399-416.
- 255) Struppler A, Lücking CH, Erbel F. Neurophysiological findings during stereotactic operation in thalamus and subthalamus. *Confin Neurol* 34: 70-73, 1972.
- 256) Svennilson E., Torvik A., Lowe R. Treatment of parkinsonisms by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 35:358-365, 1960.
- 257) 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.
- 258) Talairach. Atlas stéréotaxique du cerveau. Ed Masson, pp: 73-225, 1950.
- 259) Tasker R.R. Surgical aspects: Symposium on extrapyramidal disease. *Appl Ther* 9: 454-462, 1967.
- 260) Tarsy D, Scollins L, Corapi K, O'Herron S, Apetauerova D, Norregaard T. Progression of Parkinson's disease following thalamic deep brain stimulation for tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 83(5-6):222-7, 2005.
- 261) Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Rizzone M, Torre E, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long term follow-up, *Neurol Sci*, 23 Suppl 2:S111-2, 2002.
- 262) Testut L. Tratado de Anatomía Humana. Segundo tomo: Angiología-Sistema Nervioso Central Ed. Salvat. pp: 875-1121, 1947.
- 263) Tronnier V.M., Fogel W., Kronenbuerger M., Steinvorth S.: Pallidal stimulation. An alternative to pallidotomy? *J Neurosurg* 87:700-705, 1997.
- 264) 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.
- 265) Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E, Molinuevo JL, Rumia J, Ferrer E. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord* 17(1):125-32, 2002.
- 266) Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T, Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol* 57(5):306-11, 2002.
- 267) 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.
- 268) Velasco, F., Molina-Negro, P. And Velasco, M.: La estimulación eléctrica del subtálamo humano. *Arch. Invest. Méd. (Méx)* 3:11-26, 1972.
- 269) Velasco, F., Velasco, M.: A quantitative evaluation of the effects of L-Dopa on Parkinson's disease. *J. Neuropharmacol* 12:89-99, 1973.

- 270) Velasco, F., Molina-Negro, P.: Electrophysiological topography of the human diencephalon. *J. Neurosurg.* 38:204-214, 1973.
- 271) 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.
- 272) 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.
- 273) 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.
- 274) Velasco, F. And Velasco, M.: A reticulo-thalamic system mediating proprioceptive attention and tremor in man. *Neurosurgery* 4:30-36, 1979.
- 275) 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.
- 276) 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.
- 277) 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.
- 278) Velasco, M., Velasco, F.: La neuroestimulación como recurso de diagnóstico y de investigación clínica. *Gaceta Médica (México)* 121:139-142, 1985.
- 279) Velasco, F., Velasco, M., Ogarrío, C.: Neglect induced by thalamotomy in man: a quantitative appraisal of the deficit. *Neurosurgery* 19:744-751, 1986.
- 280) 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.
- 281) 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.
- 282) 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.
- 283) Velasco, F., Velasco, M., Velasco, G.: La neurocirugía funcional y la neurofisiología quirúrgica. *Rev. Méd. Hosp. Gral. (Mex.)* 53:166,173, 1990.

- 284) 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.
- 285) Velasco F. Neuromodulation: An overview. *Arch Med Res* 31,3: 232-236, 2000.
- 286) Velasco F., Jiménez F., Pérez M.L., Carrillo-Ruiz J., Velasco A.L., Ceballos J., Velasco M. Electrical Stimulation of Prelemniscal Radiation in the Treatment of Parkinson's Disease. An Old target revised with new techniques. *Neurosurgery* 49 (2):293-308, 2001.
- 287) Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spincemaille G, Caemaert J. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 11(3):157-65, 2005.
- 288) Vitek J.L. Surgery for dystonia. In: *Neurosurgery Clinics of North America* vol 9, no.2, 1998, pp 345.
- 289) Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 56(4):548-51, 2001.
- 290) Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 55(6):871-5, 2004.
- 291) Vogt C. La myelocytoarchitecture du thalamus du cercopithèque, 1909.
- 292) Vogt C, Vogt O. Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems. *Journal für Psychologie und Neurologie* 1920; 25: 631–846.
- 293) 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 retrobulbar field with project to the medullary reticular formation. *Neuroscience*, 50; 531-540, 1992.
- 294) 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.
- 295) Ward, A.A., Macculloch, V.S., Magoun, H.W. Production of alternating tremor in monkeys. *J Neurophysiol* 11:317-328, 1948.
- 296) Watson R.T., Heilman K.M., Miller B.D., King F.A.: Neglect after mesencephalic reticular formation lesions. *Neurology* 24: 294-298, 1974.
- 297) Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125(Pt 3):575-83, 2002.
- 298) Whichmann T, Bergman H., DeLong M.R. The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 72: 494-500, 1994.

- 299) 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.
- 300) Whittier J.R. Ballism and the subthalamic nucleus. *Arch Neurol Psych* 58: 672-692, 1947.
- 301) Wurtz R.H., Hikosaka O. Role of the basal ganglia in the initiation of saccadic eye movements. *Progr Brain Res* 64:175-184, 1986.
- 302) 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.
- 303) 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):41-7; 1999.
- 304) Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Akamine S, Namba H. Optimal stimulation site for chronic stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 77(1-4):61-7, 2001.
- 305) 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.
- 306) Zager E.L.: Neurosurgical management of spasticity, rigidity, and tremor. *Neurol Clin* 5:631-647.