



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E

**"ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON. UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA"**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA LETICIA PEREZ SOTO

DIRECTOR DE TESIS

DR. NOEL ISAIAS PLASCENCIA ALVAREZ

MÉXICO D.F. 2011



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.

Dra. Aura Erazo Valle

Subdirectora de Enseñanza e Investigación del Centro Médico Nacional “20 De
Noviembre” I.S.S.S.T.E

Dra. Lilia Núñez Orozco

Asesora de Tesis y Jefa del Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional
“20 De Noviembre” I.S.S.S.T.E

Dra. Claudia Leticia Pérez Soto

Autor de Tesis

Agradecimientos

A mi familia, maestros y amigos

Índice

1. Introducción.	5
2. Enfermedad de Parkinson	
a. Aspectos históricos de La enfermedad de Parkinson	5
b. Epidemiología de Enfermedad de Parkinson	6
c. Incidencia de acuerdo a edad y sexo	6
d. Tasas de prevalencia	6
e. Fisiopatología	7
f. Tratamiento	10
3. Estimulación Cerebral Profunda	
a. Antecedentes Históricos de la estimulación cerebral Profunda	12
b. Mecanismo de acción	14
c. Blancos Clínicos	16
d. Blancos experimentales	17
e. Efecto del tratamiento	22
f. Complicaciones del tratamiento	28
4. Hipótesis y objetivos del estudio	32
5. Conclusiones	33
6. Bibliografía	35

I. Introducción.

La enfermedad de Parkinson es una Enfermedad crónica y progresiva de la función motora los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson son la Bradicinesia, Rigidez, Temblor postural e Inestabilidad, la mayoría de los casos sufren enfermedad de Parkinson idiopática, de etiología no conocida, a pesar de que la progresión de la enfermedad es muy variable los síntomas de la enfermedad pueden progresar de tal manera que dentro de 10 – 20 años haya una perdida total de la movilidad pese a los medicamentos, esto dio lugar al surgimiento del tratamiento neuroquirúrgico de la enfermedad .Se realizo una revisión de la literatura donde se analizan los aspectos mas relevantes de la Enfermedad de Parkinson y del Procedimiento quirúrgico de estimulación cerebral profunda.

Aspectos Históricos de la Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson fue descrita por James Parkinson en abril de 1817. ¹ Quien reconoció la rigidez, el temblor, y los trastornos de la marcha. James Parkinson denomina a la enfermedad “parálisis agitante”. En sus propias palabras “***se caracteriza por movimientos trémulos involuntarios, con fuerza muscular disminuida, en las partes que no están en acción e incluso aunque se les brinde apoyo, con propensión de inclinar el tronco hacia adelante y pasar de un ritmo de marcha a uno de carrera, sin que los sentidos y el intelecto estén involucrados***”, llama la atención que su ensayo no contenga referencias a la rigidez o la lentitud de los movimientos, y que insista en forma excesiva en la reducción de la fuerza muscular. En la publicación de su descripción *essay on the shaking palsy* reporta 6 casos de los cuales solo tres atendió como pacientes, a dos los

observo casualmente en la calle y el ultimo solo lo vio a distancia . 40 años después de su muerte Charcot describe la rigidez y varios años después (1911) Moyer asocia con la rigidez el fenómeno de rueda dentada.²

CONTENTS.

CHAP. I.	PAGE
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.....	1
CHAP. II.	
PATHOGNOMONIC SYMPTOMS EXAMINED—TREMOR COACTUS—SCHLOTZKEU FESTINANS.....	19
CHAP. III.	
SHAKING PALSY DISTINGUISHED FROM OTHER DIS- EASES WITH WHICH IT MAY BE CONFUNDED.....	27
CHAP. IV.	
PROXIMATE CAUSE—REMOTE CAUSES—ILLUSTRATIVE CASES.....	33
CHAP. V.	
CONSIDERATIONS RESPECTING THE MEANS OF CURE..	56

AN
ESSAY
OF THE
SHAKING PALSY.
CHAPTER I.
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)
Involuntary tremulous motion, with lessened
muscular power, in parts not in action and
even when supported; with a propensity
to bend the trunk forwards, and to pass
from a walking to a running pace: the
senses and intellects being uninjured.

The term Shaking Palsy has been vaguely
employed by medical writers in general.
By some it has been used to designate or-



Epidemiologia de la Enfermedad de parkinson

La enfermedad de Parkinson idiopática (epi) es de causa desconocida; afecta al 1% de las personas mayores de 60 años, y 2% más de las personas mayores de 70 años. Con el envejecimiento de la población se anticipa un incremento sustancial durante los siguientes 25 a 30 años.²

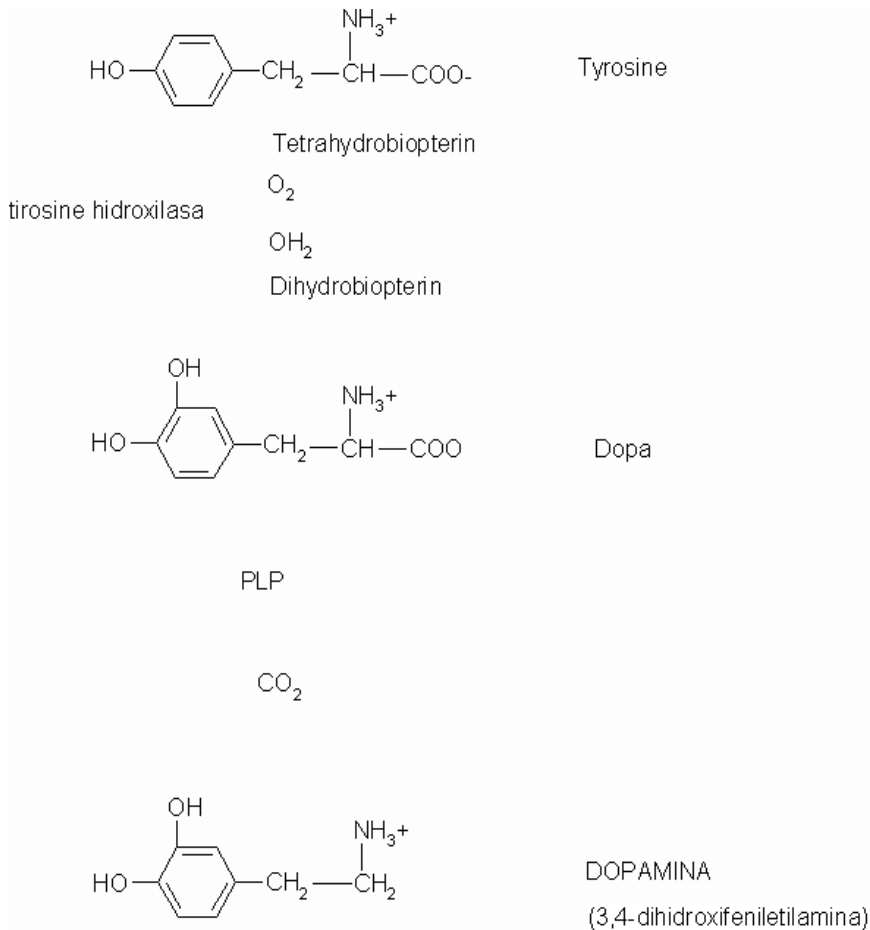
En México ocurre en 50 de cada 100, 000 habitantes con mayor frecuencia en hombres. El promedio de edad de inicio es de 55 años, aunque con la edad avanzada aumenta su frecuencia, se calcula que un millón de personas en los estados unidos de América son afectadas, 0.3% en población general y 3% en individuos entre 65 – 90 años, 5 a 10% inicia antes de los 40 años. 2

La prevalencia se refiere al número de casos en una población en un momento dado. Se han realizado estudios de prevalencia empleando tres metodologías la primera, que es incorrecta es la estimación de casos en los centros de referencia de la enfermedad; la segunda, probablemente igualmente incorrecta es el análisis de historias clínicas en

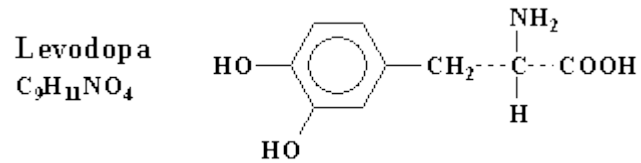
centros de salud; y por último la más certera es la evaluación de casos por el sistema puerta a puerta con posterior reevaluación de los casos positivos. Lamentablemente es el método más costoso por el tiempo que insume. Los estudios de este tipo han arrojado cifras que varían entre 18/100.000 en Shanghai 3, en una encuesta a 328/100.000 en Bombay 4, en un estudio puerta a puerta.

Fisiopatología :

Se ha considerado que la enfermedad de Parkinson es un trastorno predominantemente motor sin embargo la presencia de síntomas neurovegetativos y del estado de ánimo principalmente depresión suelen aparecer en el transcurso de la enfermedad.⁵⁻⁶ La enfermedad de Parkinson se produce por causas aún desconocidas que producen la muerte de diversos grupos neuronales, incluyendo las neuronas dopaminérgicas preferentemente en la *pars compacta* de la sustancia nigra lo cual produce disminución de la concentración de la dopamina estriatal lo que condiciona la aparición de la rigidez muscular, lentitud de los movimientos y temblor, que caracterizan a la enfermedad de Parkinson Idiopática 2. La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica lo que impide su uso oral para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la tirosina, aminoácido esencial, se transforma en levodopa, precursor de la dopamina, mediante la enzima tiroxina hidroxilasa, que actúa como enzima reguladora por lo que la administración de una mayor cantidad de tirosina tampoco genera un incremento significativo de la dopamina en el sistema nervioso central. 7

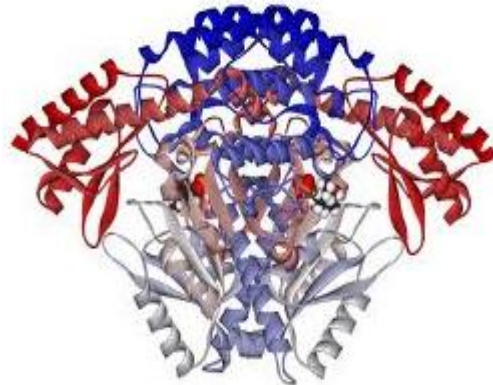


La levodopa es un aminoácido neutro de cadena larga esta presente en forma natural en ciertas legumbres pero en los mamíferos solo existe como un paso metabólico intermedio en la vía de síntesis de la dopamina. 7 La levodopa administrada es absorbida en el duodeno y las primeras porciones del yeyuno el estomago actúa como reservorio y su ingreso al torrente circulatorio desde el intestino es guiado por transporte activo. En este paso compete con otros aminoácidos para su absorción por ello aminoácidos aromáticos y de cadenas ramificadas de los alimentos pueden afectar su absorción. En el plasma sufre metabolismo hepático y depuración renal.8



La levodopa absorbida es convertida a dopamina por la enzima dopadecarboxilasa (ddc), es metabolizada a nivel hepático, músculos, riñones y glóbulos rojos por la catecol orto metiltransferasa (comt) formando 3-O-metillevodopa (3-oml) que tiene una vida media de 15 horas en el plasma y se acumula en concentraciones varias veces mayores a la de levodopa. Altas dosis de 3-oml interfieren el paso de la levodopa a nivel de la barrera hematoencefálica. Sin embargo en la práctica clínica contribuyen poco al grupo de aminoácidos neutros de cadena larga que compiten por la entrada de la levodopa a nivel de la barrera hematoencefálica. 8

Figura. Muestra Enzima Dopa descarboxilasa.



La conversión de levodopa a dopamina es altamente eficiente. La dopamina que circula en el plasma luego de la acción de la ddc. Sobre la levodopa produce múltiples y frecuentes efectos adversos siendo la estimulación del área postrema del bulbo, específicamente el centro del vomito, la que genera náusea y vomito, que hacen intolerable el tratamiento con levodopa. 8

Solo el 30% de la dosis administrada será encontrada a nivel sanguíneo Por este motivo se

requieren inhibidores eficientes de la ddc. como la carbidopa y la benserazida.

Anatomía Funcional:

El circuito motor es el más importante de todos los que pasan por los ganglios basales en cuando a su relación con la fisiopatología de la EP. Esta vía motora incluye las áreas motoras pre centrales (4 y 6 área motora suplementaria) y las áreas sensitivas postcentrales (3^a-b, 2,1,) que proyectan al putamen, las eferencias putaminales se contactan con el GPi, y la pars reticulata de la sustancia nigra, (SNr). Se conocen dos vías la directa y la indirecta. El GPi proyecta fibras inhibitorias gabaérgicas al área sensitivo- motora del núcleo subtálmico y también al GPi. El NST ejerce acción excitatoria sobre el GPi y la SNr que posteriormente proyectan al núcleo ventrolateral del tálamo (VL) en su camino hacia las áreas premotoras corticales. Las eferencias del GPi a través del ansa reticularis y de la SNr al tálamo son gabaérgicas y por lo tanto inhibitorias, La hiperactividad del NST y los núcleos de salida de los ganglios basales (GPi y SNr) se consideran en la actualidad las características fundamentales de la fisiopatología del Síndrome Parkinsoniano, el déficit dopaminérgico estriatal ocasiona también un descenso en la actividad de las neuronas GABA. Sustancia P- Dinordina y por lo tanto una disminución en la acción inhibitoria del circuito directo podría contribuir al estado de hiperactividad eferente de los ganglios basales.

Tratamiento

En este trabajo solo nos enfocaremos al tratamiento con levodopa y por supuesto a la respuesta estimulación cerebral profunda con el uso de neuroestimulador cerebral profundo.

Históricamente el uso de la levodopa en la enfermedad de Parkinson idiópatico comienza en

1961, cuando Birkmayer y Hornykiewicz describieron el uso de pequeñas dosis por vía iv. Un año antes Hornykiewicz había descrito el déficit de dopamina estriatal, en estudios postmortem de portadores de enfermedad de Parkinson idiopática. 9

Sin embargo el empleo clínico por vía oral de la levodopa se inició años más tarde cuando en 1967 Cotzias comunicó su empleo entre 4 y 8 g al día reportando de modo irrefutable la utilidad de este fármaco por vía oral en enfermedad de Parkinson idiopática. 10 La levodopa es el medicamento más potente disponible para la enfermedad de Parkinson, sin embargo, tras cinco años de tratamiento con levodopa, cerca del 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras manifestadas por la disminución de la duración del efecto, deterioro o fin de dosis, fluctuaciones motoras y discinesias asociadas al tratamiento con levodopa las discinesias tienen una fenomenología variada: las formas más habituales son los movimientos coreiformes y las posturas distónicas siendo menos frecuente el balismo, mioclonos, el blefaroespasmos y los movimientos repetitivos alternantes, aunque pueden afectar cualquier región corporal. La mayoría aparecen alrededor de 3 – 5 años de tratamiento, lo que conduce al uso de diversos medicamentos que se han utilizado por sí solos o en conjunto con dosis menores de levodopa, en un intento de retrasar las complicaciones motoras o para controlar complicaciones ya presentes en la enfermedad de Parkinson avanzada. 11-15

La estimulación eléctrica fue inicialmente un método para definir puntos de referencia anatómicos antes de la ablación. El uso de sistemas implantables desarrollados por Medtronic se informó por Mundinger en 1977 y por Benabid en 1980- 1990. Más tarde la estimulación se utilizó en humanos para imitar los efectos benéficos observados de lesionar el núcleo subtalámico en modelos de primates de la enfermedad de Parkinson. En la actualidad este método se considera una opción de tratamiento para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, distonía generalizada y temblor esencial.

La respuesta a levodopa antes de la cirugía predice que tanto mejorará la función motora. 16

Antecedentes Históricos de la Estimulación Cerebral Profunda.

Se ha intentado modular la actividad cerebral mediante estimulación eléctrica desde antes de Cristo. El pez denominado torpedo nobiliana por los romanos debido a su habilidad para causar torpeza en el movimiento cuando una persona era expuesta a su descarga eléctrica (17) (fig 1)

En el año 46 Scribonius Largus sugirió la aplicación del rayo de este pez en la cabeza de pacientes que sufrían dolor de cabeza (18). Este tratamiento fue usado posteriormente en varios padecimientos, incluyendo depresión y epilepsia. Hasta el siglo XVIII la electricidad de este pez fue usada en el control del dolor (18)



Pez Torpedo Nobiliana

Las aplicaciones periféricas de la corriente eléctrica mediante el uso de generadores se hicieron comunes en el siglo XIX en varios padecimientos incluyendo la inducción de anestesia. (1) Durante una de estas aplicaciones Hitzig observó movimiento contra lateral de

los ojos cuando se estimulaba en forma intensa sobre el cráneo. Con base en esta observación Fritsh y Hitzig llevaron a cabo una serie de experimentos en perros y publicaron sus resultados en 1870. Ellos encontraron que graduando la intensidad de la corriente aplicada en la piel cabelluda podían graduar la intensidad de la respuesta, desde pequeños movimientos de una extremidad a una crisis convulsiva tónico clónica generalizada (19) Un poco después Bartholow fue la primera persona en aplicar una corriente directamente en el cerebro de una paciente, este experimento es ahora conocido como el experimento Rafferty. Este consistió en insertar electrodos de aguja de diferentes tamaños directamente en el cerebro en una parte donde el cráneo se había erosionado por un carcinoma basocelular, los electrodos se conectaron a una batería con la finalidad de dar estímulos eléctricos, la paciente presentó crisis convulsivas y posteriormente coma durante 20 minutos, en las siguientes sesiones la paciente desarrolló alteraciones de la sensibilidad y debilidad, después de la sesión final, la paciente entró en coma y murió poco tiempo después. Los resultados de este estudio fueron publicados y fue el primer reporte sobre estimulación eléctrica en seres humanos. Cabe mencionar que este estudio fue muy criticado por la comunidad médica debido a la forma en que fue llevado a cabo (20)

A principios de los 50s se usó la estimulación cerebral eléctrica con la finalidad de disminuir el riesgo de lesionar estructuras cerebrales elocuentes. Chardack et al desarrollaron el primer marcapaso para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y trastornos del movimiento (21). El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson decayó con el uso de la levodopa, pero al presentarse las complicaciones motoras relacionadas con este medicamento, nuevamente resurgió el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. En 1991 Benabid et al así como Blond and Siegfried reportaron el beneficio de la estimulación cerebral profunda (DBS) talámica en el tratamiento del temblor (22, 23). Estudios posteriores demostraron que este procedimiento era más seguro que la

talamotomía (24) (fig. 2), años después se probó que la DBS del globo pálido interno era más segura que la palidotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson por lo que en el 2002 la FDA aprobó el uso del sistema Activa de Medtronic con la finalidad antes descrita (fig. 3). En el mismo año DBS del núcleo subtalámico fue aprobada (25) (fig.4). En la actualidad, la DBS es el tratamiento preferido cuando está indicada la cirugía en pacientes con trastornos del movimiento, incluyendo la enfermedad de Parkinson

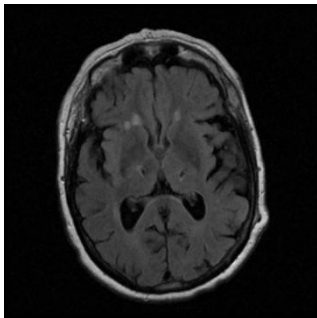


Fig 1 Estimulación talámica bilateral



Fig 2 Estimulación palidal bilateral

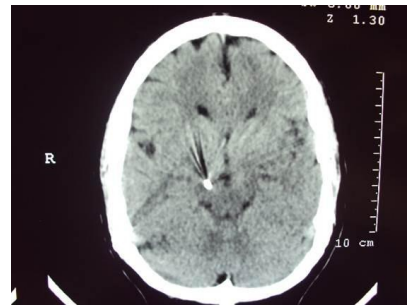


Fig.3 Estimulación del núcleo subtalámico derecho

Mecanismo de acción de la Estimulación Cerebral Profunda.

A pesar de la efectividad clínica de la DBS, mecanismos fisiológicos subyacentes de estos efectos aún no son claros (29, 31). Los efectos de la DBS en los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson y temblor esencial son muy dependientes de la frecuencia de estimulación (32). En sujetos con enfermedad de Parkinson los síntomas cardinales de la enfermedad (temblor, rigidez y bradicinecia) mejoran cuando la estimulación del núcleo subtalámico se incrementa y alcanza una estabilidad entre 130 y 185Hz. La estimulación a 130Hz mejora la bradicinecia. En forma inversa la estimulación del núcleo subtalámico a 10Hz, disminuye el movimiento en forma significativa (33, 34). Cuando se realiza DBS en el tálamo las frecuencias por debajo de 50Hz no suprimen el temblor y las frecuencias arriba de

90Hz suprimen el temblor. Las frecuencias por arriba de 90Hz no mejoran mas el temblor, pero la disminución del voltaje disminuye el temblor sin los efectos secundarios de frecuencias muy altas (35)

Existen varias teorías con respecto a los efectos celulares de la DBS, y estas se enfocan a tratar de explicar como la DBS excita o inhibe neuronas en los núcleos elegidos como blanco. Sabemos que los cuerpos celulares de las neuronas de el núcleo estimulado don inhibidas por altas frecuencias de estimulación y en la enfermedad de Parkinson Welter y cols, encontraron que la estimulación del núcleo subtalámico a 140Hz disminuye la frecuencia de disparo neuronal de 40 a 7Hz (36) y que la microestimulación del segmento interno del globo pálido inhibe la actividad de las neuronas cercanas al electrodo de estimulación (36). Por otra parte, hay abundante información acerca de que los axones eferentes de los núcleos estimulados son activados a altas frecuencias de estimulación (37,38) Los pacientes con trastornos del movimientos presentan cambios en la frecuencia de actividad en los ganglios basales, incluyendo los tálamos, pero primordialmente en el patrón de disparo de las neuronas y esto último parece estar mas relacionado con las manifestaciones motoras de la enfermedad (39). La DBS puede causar cambios en el patrón de actividad de las neuronas que rodean al electrodo que incluyen la frecuencia y patrón de disparo así como cambios en la actividad metabólica y todos estos dependen de la frecuencia de estimulación. La DBS a altas frecuencias disminuye las oscilaciones patológicas que se observan en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas (39) La DBS del núcleo subtalámico por arriba de 70Hz en sujetos con enfermedad de Parkinson reduce las oscilaciones beta palidales en una forma similar a los precursores de dopamina, en cambio la estimulación a 25Hz, incrementa el poder de las oscilaciones beta palidales (39) La DBS a altas frecuencias disminuye los brotes de actividad sincronizada anormal en los ganglios basales y el tálamo. De lo anterior se desprende que

los efectos de la DBS no están mediados solamente por la excitación o inhibición de los elementos neuronales y que son particularmente importantes los cambios en el patrón de actividad neuronal, la DBS corrige la actividad patológica en el núcleo estimulado y reemplaza la actividad con una disparo regular en los axones eferentes de dichos núcleos, Tanto los síntomas como los patrones de disparo neuronal son fuertemente dependientes de la frecuencia de estimulación

Blancos clínicos en Estimulación Cerebral Profunda.

Actualmente hay tres regiones que se consideran como objetivos para la neurocirugía funcional, para la Enfermedad de Parkinson, son el núcleo ventral intermedio del tálamo, el segmento interno del globo pálido y el núcleo subtálmico. Hay dos opciones disponibles para la cirugía funcional en estos sitios: las lesiones del SNC en estos sitios y la colocación del neuroestimulador cerebral profundo. (40)

Blancos experimentales del tratamiento con Estimulación Cerebral profunda:

El núcleo pedunculopontino parabraquial (NPP) se encuentra entre el lemnisco espinal, el pedúnculo cerebeloso superior (*brachium conjunctivum*) y el lemnisco medial. Es el centro de control del tallo cerebral para las conductas somáticas motora y cognoscitiva, entre ellas la locomoción, el aprendizaje motor y el sistema de recompensa. Incluye dos poblaciones de neuronas colinérgicas y glutamatérgicas, permiten que el núcleo participe en diversas funciones, se piensa que el núcleo tiene quizá dos funciones a) relevo entre la corteza cerebral y la medula espinal que sirve como un centro de control para la coordinación entre los miembros en la locomoción; y b) centro modulador que recibe impulsos excitadores de la corteza cerebral y rige la actividad de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra, de tal modo que influye en el aprendizaje motor y el sistema de recompensas, además del control motor voluntario. 15 Por lo que lesiones en este núcleo pueden producir acinesia. La actividad eléctrica cerebral incrementa la función motora, recientemente se ha sugerido que el NPP puede ser el blanco terapéutico para mejorar la marcha pacientes parkinsonianos (Mena-Segovia et al, 2004, Papahill y Lozano, 2000). Existen 2 informes recientes demostraron que la estimulación Cerebral Profunda (DBS) en el NPP puede ser beneficioso para los pacientes con enfermedad de Parkinson (Mazzone et al 2005, Plaba y Gill 2005) para mejorar la función motora. Si bien estos informes son alentadores, observaciones a largo plazo son necesarios. Continúan NPP como blanco de experimentación. 41

Hallazgos indican que los pacientes con enfermedad de Parkinson Avanzado mejoran con estimulación cerebral profunda bilateral en ambos blancos, puede ser usado para mejorar la

marcha y optimización mediada por dopamina en el estado ON particularmente en aquellos cuya respuesta solo de NST (núcleo subtalámico) se ha deteriorado con el paso del tiempo, Esta combinación de blancos también puede ser utilizado en trastornos extrapiramidales como la parálisis supranuclear progresiva. 41

En la Figura 1. Se muestra la planeación reconstruida por el sistema de Maronello basada en la planeación en la determinación de coordenadas. Donde se muestran las proyecciones axonometricas en diferentes puntos de vista espacial- centrado NPP y las estructuras de Viciniori.

- a) Imagen axonometrica oblicua izquierda
- b) Axonométrica posterior, anterior
- c) Derecha latero-lateral

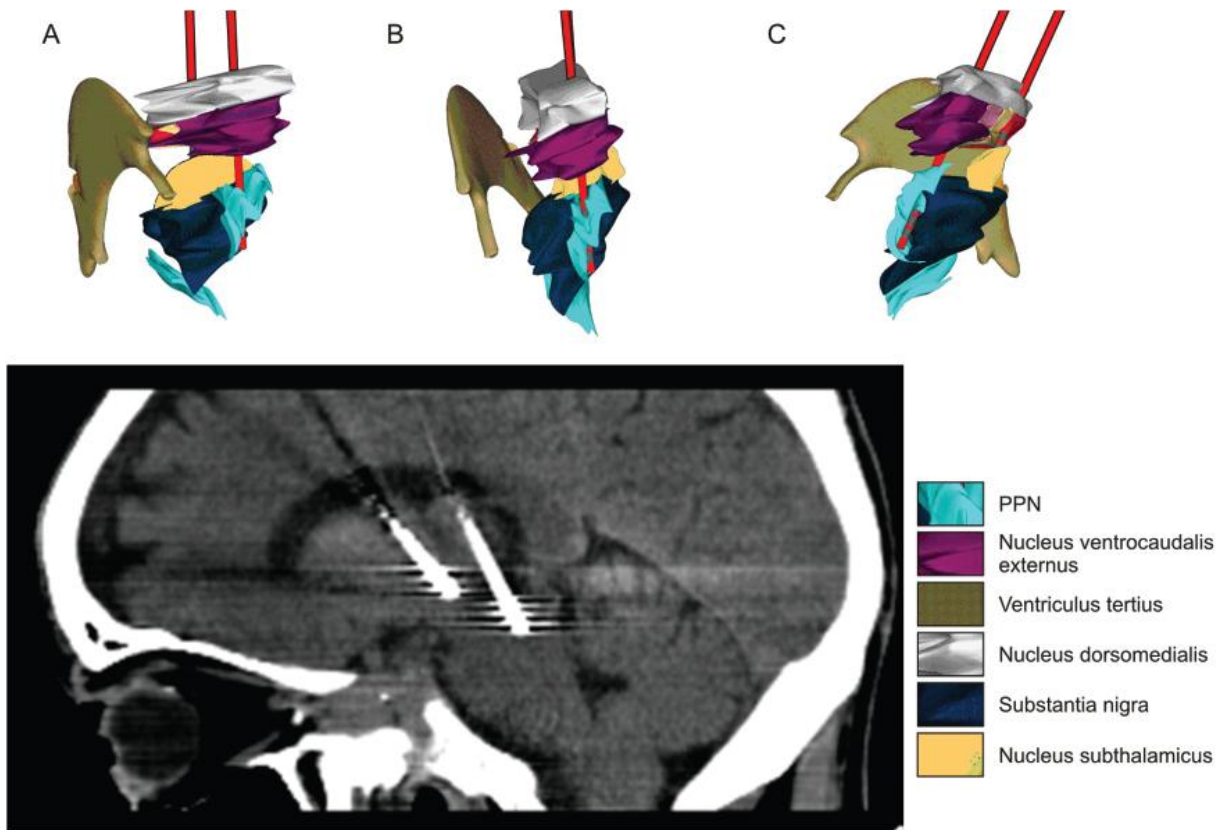


FIGURA 2. La última imagen TC simple muestra un ejemplo después de la implantación NST y NPP, plano sagital en 10.5mm lateral a la línea media.

El estándar de los parámetros de neuroestimulación, fueron los siguientes NPP (contacto Bipolar 0-1 y 4-5) 60ms ancho de pulso, 25HZ, 1,5 a 2V para NST 1 o 2 y 5 o 6 90ms ancho de pulso, 185 HZ, 1.5 a 2.4V.

La estimulación caudal de la zona incierta caudal es superior a la estimulación del núcleo subtálmico con mejoría del parkinsonismo contra lateral.

La zona incierta (ZI) es un derivado embriológico del tálamo ventral, es un núcleo que se encuentra en la base del tálamo dorsal, se divide en cuatro sectores (rostral, dorsal, ventral y caudal). La ZI recibe aferencias de la salida de los núcleos de los ganglios basales. La ZI se

relaciona con varias funciones fisiológicas, su sector rostral con el control visceral, su sector dorsal con la excitación, su sector ventral con movimientos de los ojos y orientación de la cabeza, su sector caudal con la generación de movimientos en la locomoción de una extremidad o axial. Figuras (2, 3).

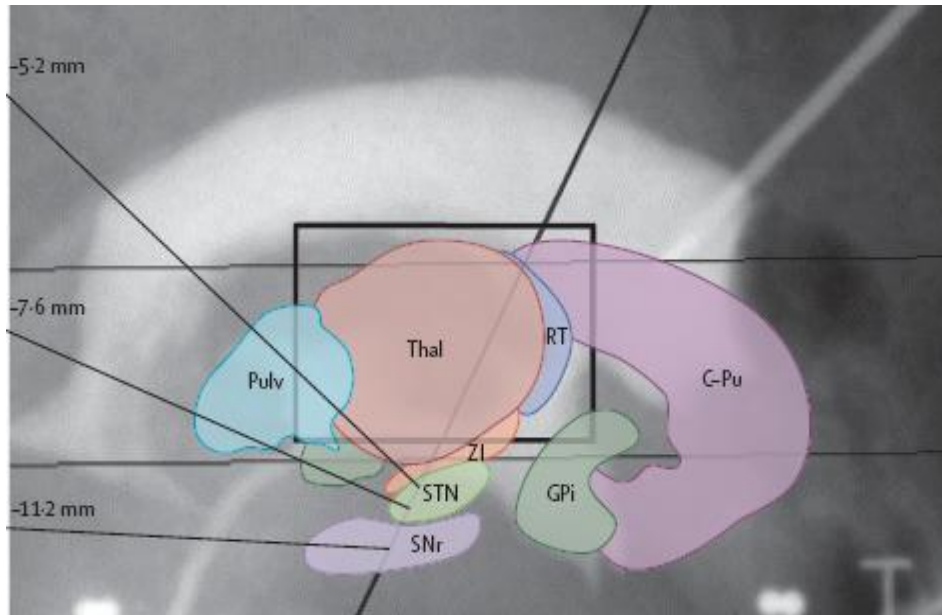
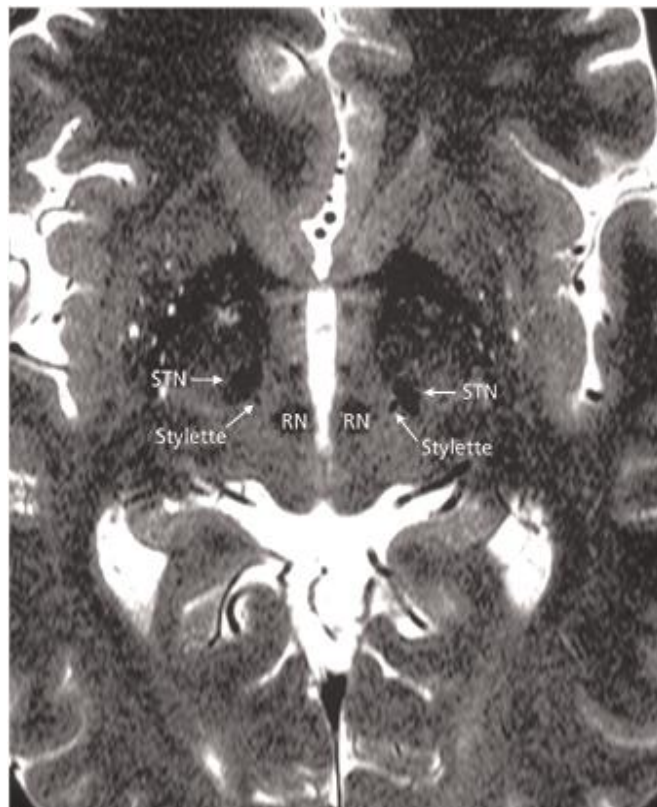


Figura 2: Zona Incierta.

Figura 3. IRM de encéfalo localización de la zona incierta.



La estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson idiopático , se ha tratado generalmente en el NST en la región dorsomedial sin embargo se considera como tratamiento la zona incierta caudal ya que varios grupos han reportado que hay mejoría notable en comparación con el NST dorsomedial en mejoría de la respuesta a disminución de los síntomas. Se analizaron grupos de pacientes con división en tres grupos de acuerdo a la zona de colocación de DBS el grupo 1 NST posterodorsal , grupo 2 dorso medial, grupo 3 caudal de la zona incierta.

Tabla 1. Clasificación por Grupos y de acuerdo a la localización DBS.

LOCALIZACION	CZI Grupo 3	Dorsolateral Grupo 2	Dorsomedial Grupo 1
Temblor	93%	86%	61%
Rigidez	76%	52%	50%
Bradicinesia	65%	56%	59%
UPDRS contralateral	76%	61%	55%
Levodopa disminución	33%	45%	47%

Se concluyo que los resultados de la estimulación de de cZI apuntan a un futuro al parecer más prometedor de las intervenciones neuroquirúrgicas en el futuro. 41

Efecto del tratamiento en pacientes con estimulación Cerebral Profunda.

Se han realizado una gran cantidad de estudios donde se evalúan los efectos del tratamiento a base de Estimulación cerebral profunda en la Enfermedad de Parkinson Avanzada, Resultados a largo plazo de un estudio multicentrico sobre estimulación de NST y palidal en Enfermedad de Parkinson Avanzada con un seguimiento a 6 años posterior a la colocación DBS en el NST bilateral y GPi, se analizaron en un inicio 1134 pacientes fueron implantados con NST bilateral ó GPi en Enero de 1996 a Julio de 1998, concluyéndose el estudio con 8 centros e cirugía con número total de 51 pacientes hasta los 6 años 35 NST y 16 de GPi . El primer cambio medido fue el efecto de la estimulación en la enfermedad de Parkinson medido mediante la escala del UPDRS, la segunda

medición fue cambio en la medicación ON – OFF con y sin medicamentos. Los resultados demostraron que hay una mejoría notoria tanto con estimulación en NST y GPi del UPDRS motor y en la calidad de vida en comparación previo a la cirugía. El 35.5% mejoría de las discinesias y actividades de la vida diaria se mejoró significativamente en ambos grupos, los medicamentos anti-EP se redujeron significativamente solo en el grupo de NST, sin embargo los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de NST estos resultados confirman la eficacia a largo plazo de NST y GPi en enfermedad de Parkinson avanzada. La mejoría en el UPDRS motor fue de 45.4% , con mejoría del temblor 81.1%, rigidez 59.1%, estabilidad postural 66.6%, marcha 33.3%, con excepción de la mejora del habla. Tanto el NST como GPi han demostrado ser eficaces en el tratamiento con mejora de signos motores con un beneficio sostenido de 5-6 años de seguimiento observándose mayor mejoría de signos motores y mejora en la calidad de vida mientras el GPi - DBS los pacientes experimentaron menos efectos adversos. 42

Se realizó un nuevo estudio donde se evaluó el rol de la edad en los resultados de la estimulación cerebral profunda en el NST.

El momento de la selección de pacientes para la cirugía sigue siendo objeto de debate, ya que la edad considerada como un valor predictivo clínico no está claramente identificado en la mayoría de los estudios, aunque los estudios no encuentran correlación significativa, entre la edad entre el momento de la cirugía y la clínica post operatoria, la edad media en el momento de la cirugía está entre 55 y 65 años reportado en estudios previos. Se analizaron en este estudio 87 pacientes operados desde Noviembre de 1997 y 4 en 2005 fueron incluidos, se dividieron en dos grupos por edad, comparándose hasta 2 años después del momento de la cirugía, los efectos clínicos, calidad de vida, efectos secundarios. Dividiéndose en dos grupos nombrados como pacientes jóvenes y pacientes de edad. Pacientes Jóvenes menos de 65 años y de edad mayor de 65 años. La edad media fue de

57.4 (49 años) En pacientes Jóvenes, y de 68.8 (+/- 2.8 años) Pacientes de edad.

Las complicaciones se observaron igual en ambos grupos de pacientes sin encontrar diferencias significativas utilizando la escala de Clasificación UPDRS III y la evaluación de Wisconsin y la escala de Schwab and England sin embargo se encontró una ligera mejoría con respecto a la movilidad, actividades en la vida diaria, emoción y cognición, en esta última en los pacientes jóvenes en relación con los pacientes de edad, concluyéndose en este estudio la mejoría que no está claramente especificada ya que en este estudio se encontró disminución significativa por igual en ambos grupos de la sintomatología motora, solo obteniéndose varias hipótesis a este respecto una de ellas es que hay mayor empeoramiento axial en los pacientes de edad, en el mejor estado de encendido en los pacientes ancianos, otros estudios han demostrado empeoramiento en UPDRSII en pacientes de edad relacionados con mejoría en la calidad de vida. No se encontraron tampoco diferencias significativas con respecto a las complicaciones, siendo el efecto adverso más importante el empeoramiento de la disartria 13 casos en pacientes jóvenes y 5 de edad, segundo efecto con aumento de peso esto probablemente relacionado a la disminución de actividad motora, 8 pacientes presentaron demencia esto más que relacionado a la colocación de DBS a la progresión de la enfermedad 3 pacientes jóvenes y 5 pacientes de edad. 17 Se realizó un estudio similar donde se incluían pacientes mayores de 70 años de edad, con colocación de Estimulación cerebral Profunda en pacientes con Enfermedad de Parkinson donde concluyen existe disminución en la respuesta de calidad de vida incluso con el empeoramiento, en comparación con edades más jóvenes de colocación de DBS, coincidiendo con mayor incremento en la inestabilidad de la postura y axial. 43

Efectos en la memoria de trabajo y función motora. Con colocación DBS unilateral Vs Bilateral en la Enfermedad de Parkinson.

La estimulación con DBS en NST puede reducir la memoria de trabajo mientras mejora la

función motora depende de la asimetría de la enfermedad (del lado del cerebro más afectado) ejemplo si hay mas afectación motora de lado izquierdo se considera con mejor respuesta del hemisferio cerebral derecho. El objetivo de este estudio fue determinar la relación de DBS unilateral vs DBS bilateral en la respuesta motora medido a través de la escala UPDRS III motora y memoria de trabajo. Se midieron 49 pacientes, 28 pacientes con afectación de Hemisferio Cerebral Derecho y 21 pacientes con afectación en Hemisferio Cerebral Izquierdo, La colocación de DBS- NST bilateral , tiene mayor respuesta UPDRS motor en el lado mas afectado pero mayor afectación de la memoria de trabajo, la colocación de DBS- NST unilateral la respuesta fue similar que con el DBS profundo bilateral con respecto a la memoria de trabajo. Estos resultados clínicos arrojan que la asimetría clínica interactúa con el NST, también depende de la ubicación exacta del electrodo, modulan las respuesta ejemplo la estimulación cerca del NST ventral puede tener efecto adverso cognitivo que la estimulación de NST dorsal. (44)

Cambios neurológicos psiquiátricos después de DBS en pacientes con Enfermedad de Parkinson estudio multicentrico aleatorizado,

Se estudiaron 156 pacientes con Enfermedad de Parkinson Avanzado y con fluctuaciones motoras fueron asignados al azar para la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico. 123 pacientes contaban con exámenes neuropsicológicos y psiquiátricos para evaluar los cambios entre la colocación del neuroestimulador y después de 6 meses se encontraron 60 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir DBS- NST y 63 pacientes para tener tratamiento medico . Posterior a 6 meses se observaron en los pacientes con DBS-NST alteraciones en la función ejecutiva y depresión, con disminución de la ansiedad en comparación con el tratamiento medico, 10 pacientes del grupo de DBS (13%) y 8 pacientes (10%) tenían graves trastornos psiquiátricos, los episodios depresivos habían remitido a los 6 meses siguientes de haber sido examinados inicialmente, la depresión fue mas común posterior a la colocación de DBS. La Psicosis fue mayor en

tratamiento médico. 45

Cognición y estado de ánimo en la enfermedad de Parkinson en el NST en comparación con GPi DBS, Se estudiaron 52 sujetos asignados aleatoriamente DBS- NST unilateral ó DBS- GPi. La medida primaria fue mediante la escala visual análoga del estado de ánimo y la fluidez verbal a los 7 meses posterior a la colocación de DBS comparado pre- DBS. Los resultados fueron 45 sujetos 23 Gpi y 22 NST. El estudio no reveló diferencias del estado de ánimo y cognición en NST y GPi, se mostró mayor alteración de fluencia verbal NST. No hubo diferencias en la mejoría motora UPDRS entre los objetivos. 46

Se realizó una revisión de la literatura Cognición seguida de DBS en el NST de la Enfermedad de Parkinson. Diseñándose una búsqueda bibliográfica, realizándose mediante los siguientes criterios, 1) al menos 5 sujetos seguidos mediante una media de al menos 3 meses después de la cirugía, 2) evaluación pre y post operatoria cognitiva, con al menos una media estandarizada, 3) resultados de estudios con adecuados reportes usando media y desviación estándar, los resultados de 2 recientes meta análisis encontró leves deficiencias post operatorias, en el aprendizaje verbal y la función ejecutiva, en los pacientes que se sometieron a cirugía de DBS, sin embargo estudios han revelado mejora en la memoria de trabajo, y la velocidad psicomotora en el estado ON, estimulación vs OF, por lo que se puede considerar un déficit en el lenguaje como una complicación del procedimiento de la intervención quirúrgica, por lo que se concluyó que si bien el deterioro cognitivo se ha observado en algunos ámbitos, la revisión de los datos sugiera que la estimulación de NST con DBS es un método útil y seguro para tratar la enfermedad de Parkinson. 47

Seguimiento cognitivo a largo plazo y la incidencia de demencia después de DBS- NST en Enfermedad de Parkinson.

Se realizó este estudio con el objetivo de evaluar el perfil cognitivo a largo plazo y la incidencia de demencia en una cohorte de enfermedad de Parkinson de los pacientes

tratados con DBS – NST . Se evaluaron 57 pacientes con un seguimiento de 3 años después de la cirugía con una batería de evaluaciones neuropsicológicas, se registraron 24.5% de los pacientes evaluados pasaron a Demencia en este periodo, con una incidencia de 89 de 1.000 por año. El resto de la Cohorte se mantuvo cognitivamente estable. Se encontraron diferencias preoperatorias entre Enfermedad de Parkinson Demencia (PDD) y Enfermedad de Parkinson (EP), incluyen edad avanzada (69.2, 5.8 años; 62.6 , 8 años) presencia de alucinaciones, peor puntuación en la evaluación ejecutiva, (10.1, 5.9 ; 5.5, 4.4) De acuerdo a la revisión de la literatura la Demencia en Enfermedad de Parkinson presento factores de riesgo preoperatorios similares a los descritos en los pacientes tratados con tratamiento médico. Estas observaciones sugieren que la demencia es secundaria mas bien a la evolución natural de la enfermedad, más que un efecto directo de la colocación de estimulación cerebral profunda en el núcleo subtálmico. 48

Expectativa en el efecto del tratamiento placebo en la Enfermedad de Parkinson , con estimulación cerebral profunda en el núcleo subtálmico.

Los resultados en este estudio apoyan la hipótesis de que el DBS en NST en Enfermedad de Parkinson se asocia con un efecto placebo. Un análisis reciente de la literatura sugiere que la magnitud del efecto de DBS en NST es decir ON – OFF es significativamente mayor cuando los pacientes son conscientes de la de la estimulación condición que cuando ellos desconocen la información cambia de forma significativa. Siguiendo esta línea de análisis, en este estudio la magnitud del efecto de la participación activa DBS fue del 20.1 y representa la equivalencia de 34.8% cuando los pacientes eran conscientes de la estimulación ON- OFF, esto coincide con el 39% mencionado por De La Fuente Hernandez en su informe. En las tres características más importantes en la enfermedad de parkinson evaluada la puntuación motora UPDRS, rigidez, temblor, bradicinesia, la que muestra la diferencia significativa de el estar conciente o no de ON o OFF a la estimulación es la

Bradicinesia. Por lo que se concluye hay importantes variaciones en la medición del UPDRS que se hace evidente cuando los pacientes son concientes o no del estado de estimulación. En pacientes tratados con DBS en NST corroborándose un efecto placebo de este. Aunque se sabe el efecto beneficioso que causa la colocación de DBS en NST en los pacientes con discapacidad por enfermedad de Parkinson independientemente de si son concientes de la condición de la estimulación. 49

Complicaciones del tratamiento con Estimulación Cerebral profunda:

Estimulación cerebral Profunda bilateral en Enfermedad de Parkinson, estudio multicentrico con un seguimiento de 4 años.

Se reportan 69 pacientes tratados con Enfermedad de Parkinson con DBS en NST bilateral o GPi, . Los pacientes fueron evaluados un año antes de la cirugía UPDRS III y 3 – 4 años después de la cirugía. Encontrándose con la evaluación 3- 4 años deterioro significativo de UPDRSIII, actividades de la vida diaria, la marcha, inestabilidad postural, sin diferencia en NST y GPi, así como el habla , dificultad para hablar, deterioro cognitivo en DBS – NST, concluyéndose un beneficio marcado con cualquier estimulación NST y GPi que se atenuo 3-4 años en pacientes con Enfermedad de Parkinson Grave.

Se revisan las complicaciones del tratamiento en un estudio Multicentrico de DBC en Enfermedad de Parkinson 4 años posterior a la cirugía.

69 pacientes con EPA recibió tratamiento con DBS en NST ó GPi en 8 Centros de estudio, se realizo un seguimiento a 4 años posteriores a la cirugía reportándose 53% en NST y 8 pacientes 35% en post operados en GPi.

Encontraron que los pacientes que presentaron las complicaciones tenían más tiempo de

progresión de la enfermedad. La mayoría de las afecciones fueron no graves, y la mayoría de estas en pacientes post operados de DBS en NST.

Los resultados de mejora del UPDRSIII en pacientes con DBS en NST fue de 50% y con GPi del 39% , las discinesias mejoraron en ambos grupos, 6 pacientes de NST requirieron cirugía adicional para tratar las complicaciones relacionadas con el dispositivo como fractura del cable, infección de la piel, absceso de la piel, infección en la localización de la pila, termino de la batería, y solo un paciente con GPi, , dispositivos no relacionados con efectos adversos 26 de los 49 (53%) en NST y 7 de 20 (35%) Gpi, con un total de 64 reacciones adeversas, se muestran en la tabla .

Tabla. Distribución de efectos adversos (EA) en pacientes post operados DBS en NST ó GPi en un seguimiento de 4 años.

	DBS NST	DBS GPi
Número de pacientes	49	20
N. (%) de pacientes con EA	26 (53%)	7 (35%)
Total de No. Pacientes EA	64	8
	No. De EA (%)	No. De EA (%)
Cognicion/ pérdida de la memoria/trast. psiquiátricos	12 (18.8)	1 (12.5)
Depresión/Apatia/ansiedad/trastornos del estado de animo	3 (4.7)	0
Hipersexualidad	1 (1.5)	1 (12.5)
Dificultades del Habla/Disfonía/Disartria.	9 (14.1)	1 (12.5)
Disfagia	3 (4.7)	0

Desequilibrio/caída/inestabilidad postural.	8 (12.5)	0
Trastornos de la marcha	9 (14.1)	0
Distonias/calambres/dolor/opresión	1 (1.5)	1 (12.5)
Discinesias	1 (1.5)	1 (12.5)
Trastornos del sueño	2 (3.1)	1 (12.5)
Incremento de los síntomas de Enfermedad de Parkinson	1 (1.5)	1 (12.5)
Fluctuaciones Motoras	1 (1.5)	0
Debilidad/Fatiga	2 (3.1)	0
Apertura de los párpados/apraxia	2 (3.1)	1 (12.5)
Babeo	2 (3.1)	0
Ortostatismo	1 (1.5)	0
Diplopia	1 (1.5)	0
Dolor	2 (3.1)	0
Paresias	1 (1.5)	0
Fractura de Hueso	2 (3.1)	0

Se concluye que es importante distinguir entre las complicaciones que son posterior a la colocación de DBS , a las de la progresión de la enfermedad y a las debidas por los medicamentos, estudios de pacientes asignados a cirugía o tratamiento médico, tales como el recientemente estudio publicado alemán de 22 años, o la investigación médica Concil, actualmente en estudio en el Reino Unido puede ayudar a resolver esta cuestión. 50

.Complicaciones quirúrgicas con estimulador cerebral profundo colocado en NST en una serie de 160 procedimientos.

No se encontró en este estudio que ningún paciente presentara una complicación seria de la cirugía que resultada en muerte o déficit neurológico permanente, un paciente presento un infarto hemorrágico sin déficit permanente, 2.5% presento infecciones que requirieron eliminación del sistema, 3.7% infecciones que requirieron en retiro del sistema, 26.2% presento complicaciones con la pila y el cable como migración, fractura del cable, absceso, mal funcionamiento del generador, reacción al cuerpo extraño. Concluyéndose que las manifestaciones más comunes en 26.2% son del equipo de estimulación cerebral profunda.

(51)

Complicaciones intraoperatorias de la colocación del equipo de neuroestimulador cerebral profundo. (52)

Embolismo Venoso	El aire puede ser arrastado a través del hueso o ve las venas durales provocando una embolia venosa. Se pueden encontrar signos como hipocapnia, hipoxemia disminución de CO2 espirado. Se estima una incidencia del 3%.
Hemorragia Intracerebral	La incidencia es alrededor de 2% al 4% con factores de riesgo hipertensión crónica aguda, hipertensión intraoperatoria, la evidencia sugiere que el mantenimiento de una presión arterial sistólica menos de

	140mmHg puede ser protectora.
Infecciones tras la colocación de estimulador cerebral profundo.	Las tasas de infección varían en menos de 1% hasta el 15%

1. Justificación:

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un deterioro motor progresivo, cuyo tratamiento farmacológico con levodopa y otros medicamentos es muy efectivo en promedio durante 5 años. Posteriormente la lesión de núcleos específicos y la estimulación cerebral profunda constituyen las alternativas para mejorar al paciente.

La estimulación cerebral tiene una gran ventaja sobre la lesión neurológica ya que es potencialmente reversible. Esto es, si por alguna razón la estimulación no se realiza en el sitio correcto o no funciona en el blanco elegido, se puede retirar el electrodo de estimulación y recolocarse en otro sitio para obtener así un mejor resultado.

2. Objetivo:

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura sobre la estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson con la finalidad de conocer el estado del arte en este tema.

CONCLUSIONES:

El conocimiento del sustrato bioquímico de la enfermedad y la aparición de la levodopa en el mercado farmacéutico a finales de la década de 1960, contribuyeron a la casi desaparición de las opciones quirúrgicas de la enfermedad de Parkinson. El uso crónico de levodopa generó nuevos perfiles clínicos de la enfermedad, en ocasiones más complejos que los síndromes originales, debido a la presencia de complicaciones motoras tardías. Debido a que la mitad de los pacientes con tratamiento dopaminérgico, 4 a 6 años después de iniciado el mismo presentaron disminución de las funciones motoras y con aumento de complicaciones secundarias al uso de medicamento como discinesias, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson fue nuevamente considerado y esto dio lugar al nacimiento de la estimulación cerebral profunda. Podemos concluir en esta revisión en base a lo reportado en la literatura que hay una mejoría notable con respecto en la función motora ya sea con la colocación de estimulación cerebral profunda en el Núcleo Subtálamico o en el Globo Pálido Interno, sin embargo se encuentra mayor aparición de complicaciones con la colocación en el NST, aunque es importante señalar que es de llamar la atención que en la mayoría de los estudios analizados existía una población mayor con colocación del estimulador cerebral en el NST. La mayoría de las complicaciones que se encuentran en la mayoría de las revisiones de la literatura son menores sin comprometer la vida de los pacientes, una de las complicaciones más comunes encontradas fueron las alteraciones en la fluencia verbal, en otros pacientes se observó la aparición de demencia, encontrándose en varios artículos la misma relación que más que como una complicación de la colocación del neuroestimulador es secundaria a la evolución de la misma enfermedad. La edad es importante sin encontrarse diferencia en la respuesta a la función motora con la colocación de neuroestimulador ya sea en el NST y Gpi pero si se evidenció que no hay mejoría en la calidad de vida en los pacientes de edad avanzada. Pese a la mejora en la función motora. Esto requerirá de más investigaciones para determinar la causa específica. Con respecto a

la función cognitiva sí existe una correlación con el aumento de déficit en la función cognitiva con la colocación de estimulación cerebral profunda esto siendo mayor en el núcleo subtálmico, que revertía a los 6 meses de realizado el procedimiento quirúrgico. Al momento se encuentran nuevos blancos en investigación que de acuerdo a los resultados apuntan al parecer a un futuro más prometedor en las intervenciones neuroquirúrgicas, Encontramos también que hay una relación importante del efecto placebo de los pacientes cuando son informados con respecto al estado del neuroestimulador ON- OFF, siendo más favorable cuando se les informa que esta en ON y empeorando en OFF esto solo en la Bradicinesia, no así en el temblor ni rigidez. Aun falta mucho por estudiar de esta enfermedad, sin embargo existe un futuro prometedor siempre en busca del beneficio del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Parkinson J. An Essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely & Jones 1817;66
2. Morens Dam, Davis JW, Grandinetti A, Rooss GW, Popper JS, White RL. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: Incidence and mortality a prospective study of middle-aged men, *neurology* 1996; 46:1044-1050.
3. Shi. Y Study on the prevalence of Parkinson Disease in Hongku District, Shanghai. *Chin Epidemiol* 1987; 4:205-9
4. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha EA, et al; prevalence of Parkinson Disease in the Parsy community of Bombay India. *Arch Neurol* 1988; 45:1321-3
5. Carlsson A. Treatment of Parkinson's with L dopa. The early discovery phase, and a comment on current problems. *J neural transm* 2002; 109 :777-87.
6. Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet neurol* 2004; 3:466-74
7. Mituzani Y, Okada Y, Ogawa M, Hasegawa T, Nabeshima T. Pharmacokinetic model of oral levodopa and role of carbidopa in parkinsonian patients *Biol pharm bull* 1995;18;1729-37
8. Apaydin H, Ertan S, Ozekmekci S. Broad bean (*vicia faba*)- a natural source of L-dopa-prolongs on periods in patients with Parkinson's disease who have on-off fluctuations. *Mov disord* 2000; 15;164-6
9. Katzenschlager R, Evans A, Manson A, Patsalos PN, Ratnara N, Watt H, et. Al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease : a double blind clinical and pharmacological study *J neurol neurosurg psychiatry* 2004; 75:1672-7
10. Nutt JG, Woodward W.R. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1986;36:739-44
11. Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson disease. *Clin pharmacokinetic* 1996; 30:463-81.

12. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa)-effect in Parkinson akinesia. *Wien klin wochenschr* 1961;73:787-8
13. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960;38, :236-9
14. Vidailhet M, Bonnet A.M., Marconi R, Goudier Khouja N, Agid Y. Do parkinsonian symptoms and levodopa induced dyskinesias start in the foot: *Neurology* 1994;44:16136.
15. Melamed E. Early morning dystonia. A late side effect of longterm levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch. neurol* 1979;36:30810
16. Wesley Thevathasan, Ralph Gregory. Deep brain stimulation for movement disorders. *Pract neurol* 2010;10:16:26
17. Rossi U. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain. In: Simpson BA, ed. *Electrical stimulation and the relief of pain*, 1st ed. Amsterdam: Elsevier B.V., 2003: 5–16.
18. Kellaway P. The part played by the electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bull Hist Med* 1946;20:112–137.
19. Fritsch G, Hitzig E. The electrical excitability of the cerebrum. In: Wilkins RW, ed. *Neurosurgical classics*, 1st ed: American association of neurological surgeons, 1992:15–27.
20. Bartholow R. *Medical electricity: a practical treatise on the application of electricity to medicine and surgery*, 2nd ed. Philadelphia: Henry C. Lea's Son & Co., 1882.
21. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery* 1960;48:643–654

22. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403–406.
23. Blond S, Siegfried J. Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;52:109–111.
24. Schwalb JM, Lozano AM. Surgical management of tremor. *Neurosurg Q* 2004;14:60–68.
25. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994;35:1126–1129; discussion 1129–1130.
26. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13(suppl 1): 73–82.
27. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005;56:1313–1321; discussion 1321–1314.
28. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1239–1248.
29. Grill WM, McIntyre CC. Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation. *Thalamus Relat Syst* 2001;1:269–277
30. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17(suppl 3):S63–68.
31. Fogelson N, Kuhn AA, Silberstein P, et al. Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease *NeurosciLett* 2005;382:5–9
32. Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, et al. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1328–1333

33. Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 2004;15:1137–1140.
34. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 2004;61:89–96.
35. Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, et al. Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 2003;61:816–821.
36. Zhao YB, Sun BM, Li DY, Wang QS. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on resting-state cerebral glucose metabolism in advanced Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)* 2004;117:1304–1308.
37. Wichmann T, DeLong MR. Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2003;991:199–213.
38. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:15222–15227
39. Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;188:480–490.
40. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) DEEP BRAIN STIMULATION FOR PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE Dec 2002 No. 14
41. Wesley Thevathasan,¹ Ralph Gregory², Deep-brain stimulation of the Subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in parkinson's disease *engl j med* 2001;345(13): 45-50
42. Yamada K. Hamasaki T. Kuratsu J. Subthalamic nucleus stimulation applied in the earlier vs. advanced stage of Parkinson's disease - *Parkinsonism & Related Disorders*. 15(10):746-51, 2009
43. Yamada K. Hamasaki T. Kuratsu J. Subthalamic nucleus stimulation applied in the earlier vs.

advanced stage of Parkinson's disease - retrospective Parkinsonism & Related Disorders. 15(10):746-51, 2009 Dec.]

44. Hershey T. Wu J. Weaver PM et al . Unilateral vs. bilateral STN DBS effects on working memory and motor function in Parkinson disease. *Experimental Neurology*. 210(2):402-8, 2008 Apr.

45. Witt K. Daniels C. Reiff J. Krack P et al .Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurology*. 7(7):605-14, 2008 Jul.

46. Okun MS. Fernandez HH. Et al . Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Annals of Neurology*. 65(5):586-95, 2009 May.

47. Halpern CH. Rick JH. Et al Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 24(5):443-51, 2009 May.

48. Aybek S. Gronchi-Perrin A.Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 22(7):974-81, 2007 May 15.

49. Mercado R. Constantoyannis C. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation.

50. Rodriguez-Oroz MC. Obeso JA. Lang AE. Houeto JL. Pollak P Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 128(Pt 10):2240-9, 2005 Oct.

51. Kelly E. Lyons, PhD; Steven B. Wilkinson Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation A series of 160 procedures *MD NEUROLOGY* 2004;63:612–616

52. Deiner S. Hagen J. Parkinson's disease and deep brain stimulator placement. [Review] [124 refs] *Anesthesiology Clinics*. 27(3):391-415, table of contents, 2009 Sep.