

CIRUGÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

*Por FEDERICO MICHELI, MARÍA CLARA SCORTICATI y ELENA ZEVALLOS**

RESUMEN

Se discuten los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad de Parkinson y la importancia de los diferentes núcleos. Se comentan las diversas técnicas lesionales como palidotomía, o talamotomía y la estimulación profunda cerebral.

SUMMARY

Physiopathologic aspects of Parkinson's disease and the importance of different nuclei are extensively discussed. Main lesional techniques, such thalamotomy and pallidotomy, and deep brain stimulation are commented.

PALABRAS-CLAVE : Ablación, cirugía estereotáxica, estimulación profunda.

KEY WORDS : Ablation, stereotaxic surgery, deep stimulation.

El tratamiento quirúrgico de la Enfermedad de Parkinson (EP) tiene una historia de más de 50 años, adquiriendo popularidad en los años 60 antes de la introducción de la levodopa y declinando rápidamente después de que el uso de ésta se generalizara. Luego de un primer período en el que el globo pálido resultó el blanco quirúrgico de elección, la talamotomía adquirió mayor relevancia. En la actualidad se ha renovado el interés por la cirugía y además de las técnicas lesionales, que incluyen al tálamo, pálido y

subtálamo, se han ensayado la estimulación cerebral profunda y los implantes de sustancia negra fetal.

El resurgimiento del interés en la cirugía del Parkinson probablemente sea secundario a múltiples factores. Por un lado, la levodopa no produce en el largo plazo los mismos beneficios que se obtienen en el corto y mediano plazo y peor aún, produce importantes efectos colaterales y por otra parte se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de los

* *Servicio de Neurología. Hospital de Clínicas "José de San Martín" Buenos Aires - Argentina
Correspondencia : F. Micheli. Olleros 2240 (1426) B.Aires -Argentina.*

ganglios basales y se han refinado las técnicas de imágenes y de registro neurofisiológico.

FISIOLOGÍA DE LOS GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales han sido considerados durante mucho tiempo únicamente como responsables del control motor, pero se sabe en la actualidad que su rol abarca otras funciones incluyendo una variedad de procesos cognitivos, oculomotores y aún procesos límbicos.

Estos reciben proyecciones topográficas provenientes de todas las áreas de la corteza cerebral y a su vez proyectan a la mayoría de estas las áreas a través de vías organizadas topográficamente que pasan por el tálamo. Actualmente hay evidencias que sugieren que los ganglios basales con sus conexiones corticales y talámicas pueden ser analizados como una familia de circuitos ganglios basales-tálamo-corticales organizados con una disposición en paralelo y separados el uno del otro tanto funcional como estructuralmente. El circuito *motor* está en relación con el área motora precentral. El *oculomotor* con los campos oculares frontales, los circuitos *prefrontales* con el cortex dorsolateral prefrontal y la región lateral del córtex orbitofrontal y el *límbico* con el córtex orbitofrontal medial y el cíngulo en su aspecto anterior. El circuito *motor* que nos interesa para esta revisión presenta una somatotopía muy definida en todos sus estratos diferenciándose claramente los canales para el miembro superior, inferior y orofaciales. También hay evidencia de una subdivisión del circuito motor de acuerdo a 1) tipo de comportamiento, por ejemplo canales para la preparación del movimiento y canales para la ejecución del movimiento y 2) subcanales con separación de las influencias de las distintas áreas corticales.

En el circuito motor existe una organización bimodal de las proyecciones estriopalidales, conformando los circuitos directo e indirecto.

Este circuito incluye las áreas motoras precentrales, áreas 4 y 6 y área motora suplementaria y las áreas sensitivas postcentrales 3 a-b, 2 y 1 que proyectan hacia el putámen organizadas somatotópicamente. Las fibras putaminales arriban al globo pálido interno y las pars reticulata de la sustancia negra a través de dos proyecciones diferentes que derivan de dos subpoblaciones neuronales putaminales distintas.

La vía directa, monosináptica, va desde el putamen hasta el globo pálido interno (Gpi) es gabaérgica aunque también intervienen la sustancia P (SP) y la dinorfina (Din), mientras que la vía indirecta se origina en neuronas putaminales gabaérgicas - encefalinérgicas que proyectan al globo pálido externo (Gpe). El Gpi finalmente proyecta hacia los núcleos ventrolaterales del tálamo a través del ansa lenticularis usando al GABA como neurotransmisor. La SNr tiene la misma proyección y neurotransmisión.

En estado de salud la activación corticoestriatal de la vía directa produce una inhibición mediada por la GABA de las neuronas del Gpi/SNr que a su vez desinhiben al tálamo facilitando la influencia talámica a las áreas motoras precentrales. El efecto neto de la estimulación de la vía directa es una retroalimentación positiva para los movimientos iniciados en la corteza. La estimulación de la vía indirecta produce una inhibición de Gpe mediado por neuronas que utilizan GABA/encefalina y secundariamente una facilitación del núcleo subtalámico (NST) que a su vez produce un aumento de la excitación al Gpi/SNr que aumentarían su inhibición sobre el tálamo y el tronco del encéfalo. El efecto neto de la estimulación de la vía indirecta es una retroalimentación negativa que podría traducirse desde el punto de vista funcional en una inhibición de las contracciones musculares no deseadas o como señales para detener un movimiento no deseado. Este rol dual facilitatorio/inhibitorio de los ganglios basales es de fundamental importancia para la armonía del control motor.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La fisiopatología de la EP se ha conocido en mayor detalle a partir del modelo experimental de parkinsonismo por MPTP en el mono.

La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SNc) comienza varios años antes que se manifiesten los primeros signos de la enfermedad de forma tal que cuando se establece clínicamente el diagnóstico de EP se calcula que se ha perdido un 80% de las neuronas presinápticas de la vía nigroestriada. La pérdida de estas neuronas reduce la inhibición de la vía nigroestriada sobre las neuronas GABA/encefalinérgicas, lo que aumenta su actividad sobreinhibiendo al Gpe. El tono inhibitorio del Gpe sobre NST se encuentra reducido y este aumenta su actividad excitatoria sobre el Gpi/SNr. Para algunos autores la hiperactividad del NST con la siguiente sobreestimulación de sus blancos es el hecho fisiopatológico más saliente de la EP. El aumento de la actividad del NST incrementa la actividad neuronal del Gpi/SNr provocando un aumento de la inhibición del tálamo y una menor activación tálamo-cortical lo que provocaría la hipoquinesia en esta enfermedad.

Estas anomalías no son las únicas responsables de la sintomatología en el Parkinson. Por el contrario, alteraciones en las descargas neuronales que incluyen las oscilaciones físicas y descargas hipersincrónicas probablemente sean las responsables del temblor. Estas se han detectado asociada al temblor tanto en el tálamo como así también en el NST, Gpi y Gpe. Las lesiones en el Gpi, en el NST y especialmente en el tálamo son capaces de producir la abolición del temblor. Recientemente se ha enfatizado el rol del Gpe en el síndrome parkinsoniano, no solamente gatillando la hiperactividad del NST sino por la falta de control y sintonización del mismo. La organización dual y recíproca del Gpe y el NST podría ser resumida de la siguiente forma: la excitación del NST induce una descarga neu-

ronal del Gpe con una latencia de 2-3 ms. antes que el NST comience a descargar nuevamente. Se piensa que la inhibición del Gpe es debida al arribo tardío del estímulo cortico-estriopalidal y que el rol más importante del Gpe sería la de mantener la actividad del NST dentro de límites normales.

En la EP, el déficit de dopamina produce una sobreinhibición del Gpe reduciendo su excitabilidad. El efecto excitatorio del NST a pesar de aumentar no es capaz de producir el grado y patrón de activación necesarios en el Gpe como para llevar la tasa de descarga neuronal del NST nuevamente a niveles fisiológicos ni prevenir descargas prolongadas en relación a estímulos aferentes como el input cortical hacia el NST durante el movimiento.

HISTORIA DE LA CIRUGÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ablaciones

HORSLEY en 1909¹ fue el primero en realizar ablaciones cerebrales para tratar de aliviar movimientos anormales. Realizó una escisión del córtex motor en un niño con coreoatetosis mejorando marcadamente los síntomas y promoviendo asimismo una mayor comprensión de la fisiopatología y anatomía de la vía motora. Fue recién unas décadas después en que las primeras cirugías para el tratamiento de la EP fueron llevadas a cabo. En 1939 BUCY y CASE² y en 1940 KLEMME³ efectuaron escisiones del córtex motor para tratar de mejorar el temblor parkinsoniano y la distonía. Desgraciadamente estas operaciones produjeron espasticidad y paresias inaceptables y fueron dejadas de lado.

Lesiones de la vía corticoespinal

PUTMAN⁴ produjo lesiones piramidales en la región cervical superior determinando una mejoría de los movimientos anormales pero a costa de una hemiparesia ipsilateral. Tal como se esperaba el grado de mejoría de los movimientos anormales se correlacionaba positivamente con la severidad de la paresia. WALKER⁵ posteriormente intentó lesiones en el

pedúnculo cerebral pero este procedimiento también produjo hemiplejías. Indudablemente el principio de estas cirugías radicaba en el hecho de lesionar la vía final común desde los hemisferios cerebrales, tronco del encéfalo hasta la médula espinal.

Lesiones de los ganglios basales

MEYERS^{6,7} fue el primero en realizarse operaciones en la profundidad de los hemisferios cerebrales para el tratamiento de los trastornos del movimiento. En este contexto analizó los efectos de las lesiones en los núcleos caudado y globo pálido encontrando en este último un mejor blanco ya que además de la mejoría del temblor, por primera vez logró un cierto alivio de la rigidez sin que se produjera debilidad o espasticidad. Otros cirujanos inmediatamente adoptaron esta estrategia, ya sea coagulando las fibras eferentes del pálido⁸ o lesionándolas por medio de un leucótomo⁹. En forma casual COOPER descubrió que la ligadura de la arteria coroidea anterior mejoraba dramáticamente la rigidez y el temblor parkinsonianos, inspirados por estas observaciones utilizó deliberadamente esta técnica en una serie de pacientes parkinsonianos^{10,11}.

Estereotaxia

HORSLEY & CLARKE¹² fueron los primeros en desarrollarla en animales y SPIEGEL *et al.* colaboradores¹³ quienes la aplicaron en humanos. Curiosamente la primera cirugía se efectuó en un paciente con Corea de Huntington¹⁴ que aparentemente se benefició con el procedimiento. Posteriormente SPIEGEL & WYCIS^{15,16} usaron esta técnica para lesionar el globo pálido y sus fibras eferentes en pacientes con EP.

Quimiopalidotomía y talamotomía

Para tratar de disminuir la alta tasa de morbimortalidad que producía la ligadura de la arteria coroidea anterior y en la seguridad que al ligarla los beneficios resultantes devenían de la necrosis del pálido medial y el grupo lateroventral del tálamo, COOPER comenzó a efectuar quimiopalidotomías inyectando procaina y alcohol por vía estereotáxica¹⁷. Con esta técnica se conservaron los efectos

beneficiosos de la lesión y disminuyó marcadamente la mortalidad que alcanzaba un 10%. Dado que el pálido proyecta al tálamo, HASSLER^{18,19} fué el primero en proponer la cirugía ablativa del núcleo ventrolateral del tálamo que probablemente fue realizada por primera vez por el mismo HASSLER & REICHERT²⁰.

Talamotomía para el temblor

NARABAYASHI²¹ en Tokio fue el primero en utilizar microregistros para localizar el blanco quirúrgico antes de producir la lesión determinando que el núcleo ventral intermedio medial (Vim) tiene un ritmo oscilatorio que coincidía con la frecuencia del temblor parkinsoniano de sus pacientes. La lesión del Vim es la más eficaz para controlar no sólo el temblor parkinsoniano sino otros tipos de temblores incluyendo el esencial, cerebeloso y post-accidente cerebrovascular²¹.

ESTADO ACTUAL DE LA CIRUGIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La cirugía en la EP ha sido retomada en los últimos años despertando un creciente interés por parte de los especialistas en movimientos anormales²².

Las técnicas actuales de cirugía en la EP incluyen la talamotomía, palidotomía y la subtalamotomía, y la estimulación cerebral profunda del tálamo, pálido y más recientemente del subtálamo, todos ellos realizados con estereotaxia. Si bien estas técnicas quirúrgicas se efectúan de rutina en muchos países, sus resultados no han sido cotejados entre sí ni contra los beneficios brindados por la medicación antiparkinsoniana. Las técnicas de implantes neuronales son más experimentales aún^{23,24}.

Palidotomía

SVENILSON *et al.*²⁵ fueron los primeros en observar que la lesión del pálido interno posteroventral producía un beneficio adicional a la mejoría del temblor interpretado como secundario a la mejoría en la bradicinecia. Con el advenimiento de la levodopa, de gran utilidad

en el tratamiento de la bradicinesia, las preferencias quirúrgicas se volcaron hacia la talamotomía, marcadamente más efectiva en el control del temblor. Sin embargo la administración crónica de levodopa produce una serie de efectos adversos tales como fluctuaciones en el rendimiento motor y discinesias. Inicialmente las discinesias se producen más frecuentemente asociadas a los picos plasmáticos de levodopa cuando el beneficio de la medicación es máximo pero con el progreso de la enfermedad pueden presentarse prácticamente en cualquier

momento. El tratamiento farmacológico solo es capaz de ofrecer beneficios parciales y ha sido en este marco que la cirugía ha resurgido. Numerosos investigadores publicaron resultados alentadores con respecto a la mejoría de los síntomas cardinales de la EP con la palidotomía²⁶⁻³¹.

Sin embargo los beneficios logrados son variables como se puede ver en la tabla I, denotando probablemente diferencias en los criterios de evaluación, en las indicaciones para la cirugía o en las poblaciones de pacientes.

TABLA I
BENEFICIOS DE LA PALIDOTOMÍA

Svennilson ²⁵	Laitinen ²⁹	Sutton ²⁷	Dogali ²⁶	Iacono ³¹
•Temblor	•Rígidez	•Discinesias	•Rígidez	•Acinesia
•Rígidez	•Temblor		•Bradicinesia	•Off
•Bradicinesia	•Bradicinesia		•Discinesia	•Freezing
•Marcha	•Marcha			•Bradicinesia apen.
	•Lenguaje			•Discinesia
	•Distonía			•Distonía
				•Rígidez

Tal vez en este momento las discinesias, especialmente si son unilaterales, constituyan la indicación más importante para efectuar la palidotomía ofreciendo a los pacientes la oportunidad de aumentar la medicación antiparkinsoniana y obtener así un máximo beneficio de la misma³².

En su reciente análisis de 26 pacientes en quienes se efectuó palidotomía ventral medial unilateral, SAMUEL *et al.*³² encontraron una sustancial mejoría de las discinesias contralaterales a la lesión en un 67% y de las ipsilaterales en un 45%, los scores motores en Off también mejoraron en un 27% así como la rigidez en un 25%. Sin embargo la tan mentada mejoría en la bradiquinesia solo se mostró como una tendencia no significativa. Similares hallazgos fueron comunicados por SHANNON *et al.*³³ quienes encontraron que la palidotomía mejoraba el rendimiento motor en el estado

Off, así como las disquinesias pero no otros aspectos de la función motora. Si comparamos estos hallazgos con los que se comunicaron previamente daría la impresión que luego de un análisis optimista inicial se está llegando a reconocer la verdadera utilidad del procedimiento.

Entre los inconvenientes de la palidotomía podemos mencionar que de ninguna forma interviene en la evolución de la enfermedad, existe cierta morbimortalidad en relación con el procedimiento así como recidivas, no mejora uniformemente todos los síntomas sino sólo algunos de ellos, el procedimiento es tedioso y de duración prolongada, se efectúa con el paciente despierto y privado de medicación y por último tiene un elevado costo económico. Tampoco resulta en este momento muy claro el espectro de pacientes que pueden beneficiarse con el procedimiento y que técnicas se debe

utilizar en cada caso. Es también evidente que en el momento actual faltan comparaciones entre la palidotomía y talamotomía y entre ambas y la subtalamotomía; entre los resultados de cualquiera de estas cirugías y tratamiento farmacológico. Si bien se ha hecho mucho énfasis en las bondades del registro neurofisiológico para la detección del blanco lesional en relación a la radiología, estas técnicas no se han comparado entre sí. Tampoco se han comparado los distintos marcos estereotáxicos ni se ha determinado la morbimortalidad aceptable para estos procedimientos, ni se ha llegado a un acuerdo sobre el método radiológico de elección.

COOPER & BRAVO en 1957 publicaron los resultados de la quimiopaldotomía en 650 casos (si leyó bien : 650 !!) comunicando una mejoría en la rigidez en el 90% de los casos y del temblor en el 85%. Si esto realmente hubiera sido así cabría preguntarse porqué está fue abandonada posteriormente. Pasará lo mismo con las técnicas modernas? Sólo el tiempo y la experiencia que se gane con los casos ya operados sera capaz de contestar esta difícil pregunta.

Talamotomía

La época de oro de la talamotomía pareciera haber pasado sin embargo la indicación de talamotomía ventrolateral sigue vigente en aquellos pacientes con temblor especialmente unilateral que responden pobremente a la medicación antiparkinsoniana. Los beneficios adicionales incluyen una leve mejoría en la rigidez y la posibilidad de reducir la dosis de antiparkinsonianos³⁴. Lamentablemente casi el 60% de los pacientes experimenta complicaciones incluyendo disartria, hemiparesia y confusión que en general resuelve espontáneamente.

Estimulación Cerebral Profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) es otra alternativa quirúrgica que esta ganando adeptos entre los pacientes con EP, que ofrecerían algunas ventajas sobre la cirugía lesional.

La estimulación talámica se aplicaba durante la talamotomía con la finalidad de reconocer áreas próximas al VIM como los núcleos sensitivos ó el tracto cortico espinal y de este modo, evitar su lesión durante la cirugía. Fue introducida BENABID *et al.* en 1987 para el tratamiento del temblor especulando que dada la reversibilidad de la lesión evitarían los posibles efectos adversos de la cirugía lesional tradicional³⁵.

Por otra parte existe evidencia que la estimulación eléctrica en los mismos blancos usados para la lesión talámica es capaz de suprimir el temblor con la misma eficacia que ésta³⁶. Este efecto se obtiene a altas frecuencias (> de 100HZ) y desaparece inmediatamente después de suprimir la estimulación .

Mecanismo de acción

No existen datos suficientes para explicar el efecto de la ECP sobre los síntomas motores de la EP, aunque la similitud de los cambios motores observados luego de la destrucción y la estimulación a alta frecuencia sugieren un posible mecanismo neuro-inhibidor³⁷. Las frecuencias de estimulación efectivas oscilan entre 100 y 200 HZ³⁸ dependiendo en gran medida de la región estimulada. La inhibición podría ser secundaria a la estimulación de interneuronas gabaérgicas, o bien a la activación no fisiológica y sincrónica a alta frecuencia de una gran población de neuronas o fibras que liberarían un mensaje incomprendible. No se conoce aún si existe un efecto lesional progresivo inducido por la estimulación eléctrica. Los criterios clínicos para la elección de los pacientes son los mismos que los de la cirugía lesional. Con la ECP las complicaciones relacionadas con la termolesión, por ej. hemorragias o isquemias estarían ausentes. Asimismo la reversibilidad del procedimiento y la adaptabilidad del mismo en el tiempo son otras ventajas.

La talamotomía y/o palidotomía bilaterales pueden provocar trastornos del lenguaje, del equilibrio y cognitivos en más de un tercio de

los pacientes³⁹⁻⁴¹ por lo que la ECP evitaría estos efectos adversos permanentes⁴²⁻⁴⁴.

La estimulación eléctrica es el procedimiento de elección cuando el blanco quirúrgico es el núcleo subtálmico debido al riesgo de un hemibalismo secundario a la lesión. ECP tiene un costo mayor que la cirugía lesional ya que además del procedimiento estereotáxico, requiere electrodos y un estimulador que debe ser reemplazado cada 5 años aproximadamente. Por otra parte existiría cierta posibilidad de desarrollar un fenómeno de tolerancia particularmente en aquellos pacientes con un componente intencional del temblor⁴⁴.

Implantes Neurales

Luego de algunos intentos fallidos la restauración de la actividad dopaminérgica en las regiones afectadas por el proceso

degenerativo de la EP con tejido suprarrenal, las preferencias se inclinaron al tejido fetal. En la actualidad existen evidencias que indican que en animales de experimentación con cuadros parkinsonianos, el impante de tejido fetal en el estriado denervado es capaz de mejorar los trastornos motores⁴⁵. Se ha demostrado que los implantes de células dopaminérgicas son capaces de establecer conexiones sinápticas con las células del huésped y de reinervar hasta dos tercios del estriado⁴⁶.

Estos hallazgos en animales de experimentación son los que han sentado a las bases para efectuar ensayos clínicos en humanos. Actualmente son numerosos los grupos que se han dedicado a explorar esta posibilidad terapéutica sin embargo los resultados no han sido consistentes por lo que estos procedimientos solo se realizan en el marco de ensayo de investigación.

BIBLIOGRAFIA

- HORSLEY, V. (1909): "The functions of the so-called motor areas of the brain" *Br Med J*; 124:528.- 2. BUCY, P. CASE, T. (1939): "Tremor physiologic mechanism and abolition by surgical means". *Arch Neurol*; 41: 721-746.- 3. KLEMME, R. (1940): "Surgical treatment of dystonia, paralysis agitans and athetosis". *Arch Neurol Psychiat*; 44:926.- 4. PUTNAM, T. (1938): "Relief from unilateral paralysis agitans by section of the lateral pyramidal tract". *Arch Neurol Psychiat*; 40:1049.- 5. WALKER A (1952): "Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements II. Parkinsonian tremor" *J Nerv Ment Dis*; 116: 776-775.- 6. MEYERS, R. (1940): "Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of premotor fibres". *Arch Neurol Psychiat*; 44: 455-457.- 7. MEYERS, R. (1942): "The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal gangli" *Proceedings Assoc Nerv Ment Dis*; 21:602-665.- 8. FENELON, G. THIBAUT, F. (1950): "Essais du traitement neurochirurgical du syndrome parkinsonien par intervention directe sur les voies extrapyramidales immédiatement sous-strio-pallidales (anse lenticulaire)" *Rev Neurol*; 83: 437-440.- 9. GUIOT, G. BRION, S. (1952): "Traitement neurochirurgical de syndromes choreo-athetosiques et Parkinsoniens" *Semaine Hospital (Paris)*; 49: 2095-2099.- 10. COOPER, I. (1953): "Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements of parkinsonism" *Psychiat Quart*; 27: 317-319.- 11. COOPER, IS. Surgical alleviation of parkinsonism: effects of occlusion of the anterior choroidal artery. *J Am Geriatr Soc* 1954; 11:691-717.- 12. HORSLEY, V. CLARKE, R. (1908): "The structure and functions of the cerebellum examined by a new method" *Brain*; 31: 45.- 13. SPIEGEL, E. WYCIS, H. MARKS, M. LEE, A. (1946): "Stereotaxic apparatus for operations on the human brain" *Science*; 106: 349-359.- 14. SPIEGEL, E. WYCIS, H. (1950): "Pallidotomy in corea" *Arch Neurol Psychiatry*; 64: 295-296.- 15. SPIEGEL, E. WYCIS, H. (1954): "Ansotomy in paralysis agitans" *Arch Neurol Psychiatry*; 71: 598-614.- 16. SPIEGEL, E. WYCIS, H. BAIRD, H. (1958): "Long-range effects of electropallidotomy in extrapyramidal and convulsive disorders" *Neurology*; 8: 734-740.- 17. COOPER, I. (1954b): "Intracerebral injection of procaine into the globus pallidus in hyperkinetic disorders" *Science*; 119: 417-418.- 18. HASSLER, R. (1955a): "The pathological and pathophysiological basis of tremor and parkinsonism". *Proc Second Intl Congr Neuropath Excerpta Medica Foundation*, Amsterdam, 1955a: 2940.- 19. HASSLER, R. (1955b): "The influence of stimulations and coagulations in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism" *Proc Second Intl Congr Neuropath, Excerpta Medica Foundation*, Amsterdam: 637-642.- 20. HASSLER, R. RIECHERT, T. (1954): "Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperation." *Nervenarzt*; 25: 441-447.- 21. FUKAMACHI, A. OHYE, C. NARABAYASHI, H. (1973): "Delineation of the thalamic nuclei with a microelectrode in stereotaxic surgery for parkinsonism and cerebral palsy" *J Neurosurg*; 39: 214-225.- 22. NARABAYASHI, H. (1982): "Surgical approach to tremor". En: Marsden C, Fahn S. (eds) *Movement Disorders*, London, Butterworth Scientific: 292-299.- 23. WIDNER, H. REHRONA, S. BRUNDIG, P. et al. (1992): "Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: 1'years

- clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants" *Ann Neurol*; 31: 155-165.- 24. KORDOWER, J. FREEMAN, T. SNOW, B. *et al.* (1995): "Neuropathological evidence of graft survival and striatal denervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with parkinson's disease" *N Engl J Med*; 332: 1118-1124.- 25. SVENILSON, E. TORVIK, A. LOWE, R. LEKSELL, L. (1960): "Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesion in the pallidal region". *Acta Psychiatr Neurol Scand*; 35: 358-377.- 26. DUGALI, M. FAZZINI, E. KOLODNY, E. *et al.* (1995): "Stereotactic ventral pallidotomy for parkinson's disease" *Neurology*; 45: 753-761.- 27. SUTTON, J. COULDWELL, W. LEW, M. *et al.* (1995): "Ventroposterior medial pallidotomy in patients with advanced parkinson's disease" *Neurosurgery*; 36: 1112-1117.- 28. BARON, M. VITEK, J. BAKAY, R. *et al.* (1996): "Treatment of advance parkinson's disease by posterior Gpi pallidotomy: 1-year results of a pilot study" *Ann Neurol*; 40: 355-366.- 29. LAITINEN, L. (1995): "Pallidotomy for parkinson's disease" *Neurosurg Clin Nam*; 6: 105-112.- 30. LOZANO, A. LANG, A. GALVEZ GIMENEZ, N. *et al.* (1995): "Effect of Gpi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease" *Lancet*; 346: 1383-1387.- 31. IACONO, R. SHIMA, F. LONSER, R. *et al.* (1995): "The results, indications, and physiology of poseroventral pallidotomy for patients with Parkinson's disease" *Neurosurgery*; 36: 1118-1125.- 32. SAMUEL, M. CAPUTO, D. BROOKS, D. SCHRAG, A. *et al.* (1998): "A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease: clinical outcome. MRI location and complications" *Brain*; 121: 49-75.- 33. SHANNON, K. PENN, R. KROIN, J. *et al.* (1998): "Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients" *Neurology*; 50: 434-438.- 34. JANKOVIC, J. HAMILTON, W. GROSSMAN, R. (1977): "Thalamic surgery for movement disorders". En: *The basal ganglia and new surgical approaches for Parkinson's disease*. Obeso J, DeLong M. Oyhe C, Marsden CD (eds) Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia: 221-223.- 35. BENABID, A. POLLAK, P. LOUVEAU, A. *et al.* (1987): "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease". *Appl Neurophysiol*; 50: 344-346.- 36. NARABAYASHI, H. (1989): "Stereotaxic Vim thalamotomy for treatment of tremor" *Eur Neurol*; 29:29-32.- 37. BENABID, A. POLLAK, P. HOFFMANN, D. LE BAS, F. GAO, D. (1995): "Chronic high-frequency thalamic stimulation in Parkinson's disease". En: Koller W, Paulson G. *Therapy of Parkinson's disease*, 2nd edition. New York: 381-402.- 38. BENABID, A. POLLAK, P. GERVAISON, C. *et al.* (1991): "Long-term suppression of tremor by stimulations of the ventral intermediate thalamic nucleus" *Lancet*; 403-406.- 39. KRAYENBUEHL, H. WYSS, O. YASARGIL, M. (1961): "Bilateral thalamotomy and pallidotomy as treatment for bilateral parkinsonism" *J Neurosurg*; 18: 429-444.- 40. MATSUMOTO, K. ASANO, T. BABA, T. MIYAMOTO, T. OHMOTO, T. (1976): "Long-term follow-up results of bilateral thalamotomy for parkinsonism" *Appl Neurophysiol*; 39: 257-260.- 41. KELLY, P. GILLINGHAM, F. (1980): "The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopatherapy in patients with parkinson's disease: A 10-year follow-up study". *J Neurosurg*; 53: 332-337.- 42. BLOND, S. CAPARRO, D. PARKER, F. ASSAKER, R. PETIT, H. GUIEU, J. (1992): "Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotactic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus" *J Neurosurg*; 77: 62-68.- 43. ALESCH, F. PINTER, M. HELSCHER, R. *et al.* (1995): "Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor-dominated parkinson's disease and essential tremor" *Acta Neurochir*; 136: 75-81.- 44. BENABID, L. POLLAK, P. GAO, D. *et al.* (1996): "Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a tratment of movement disorders" *J Neurosurg*; 84: 203-214.- 45. BJORKLUND, A. STENEVI, U. DUNNET, S. *et al.* (1981): "Functional reactivation of the deafferented neostriatum by nigral transplants" *Nature*; 289: 497-499.- 46. WUERTHELE, S. FREED, W. OLSON, L. *et al.* (1981): "Effectis of dopamine agonists and antagonists electrical activity of substantia nigra neurons transplanted into the lateral of the rat". *Exp Brain Res*; 22: 1-10.

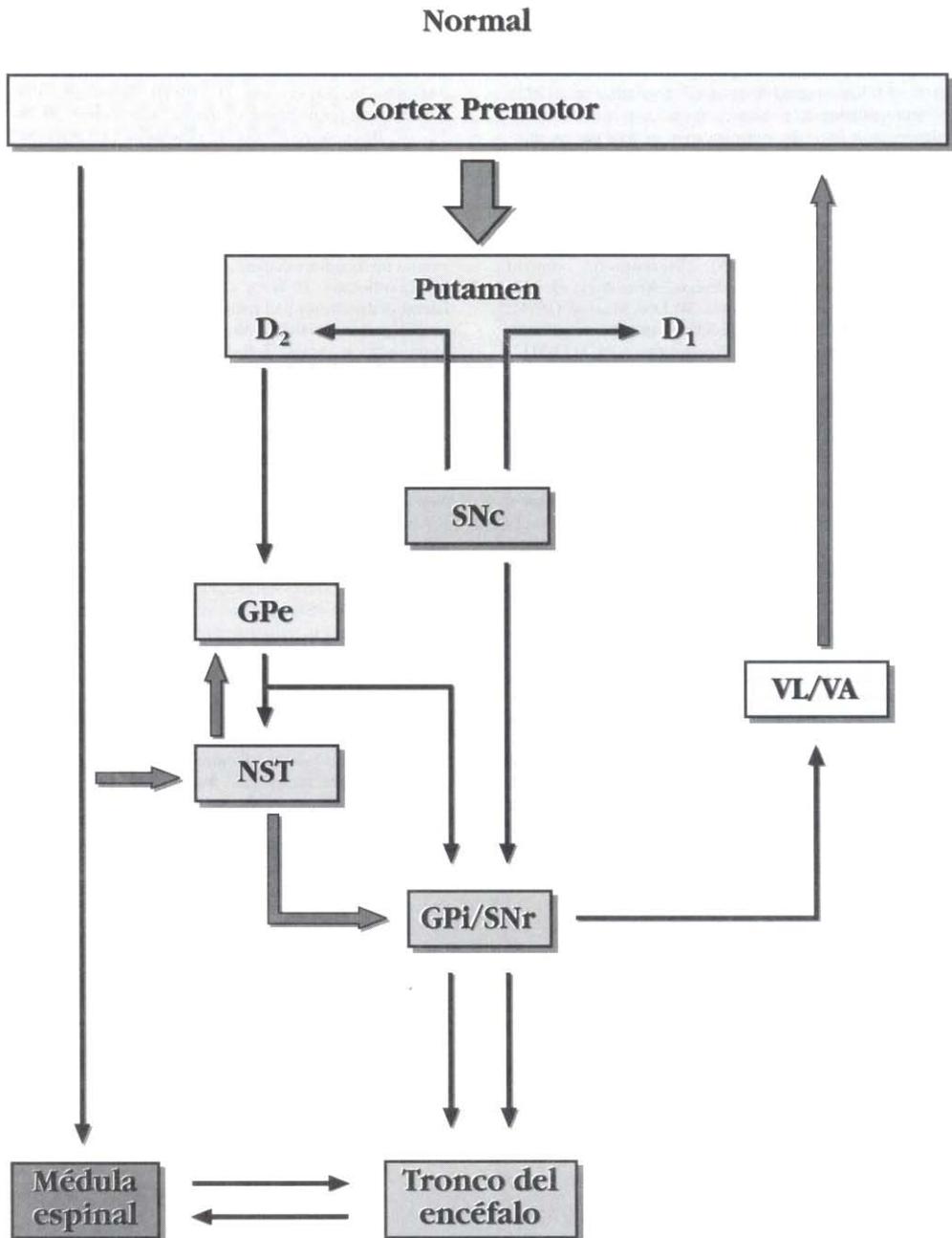


Fig. 1: Esquema simplificado de los circuitos de los ganglios basales en condiciones de normalidad. Las conexiones inhibitorias se muestran como líneas negras mientras que las excitatorias son líneas blancas.

D₁ : vía directa; D₂: vía indirecta; SNC: pars compacta de la sustancia nigra; Gpe : globo pálido externo; VL : núcleo ventrolateral.

Enfermedad de Parkinson

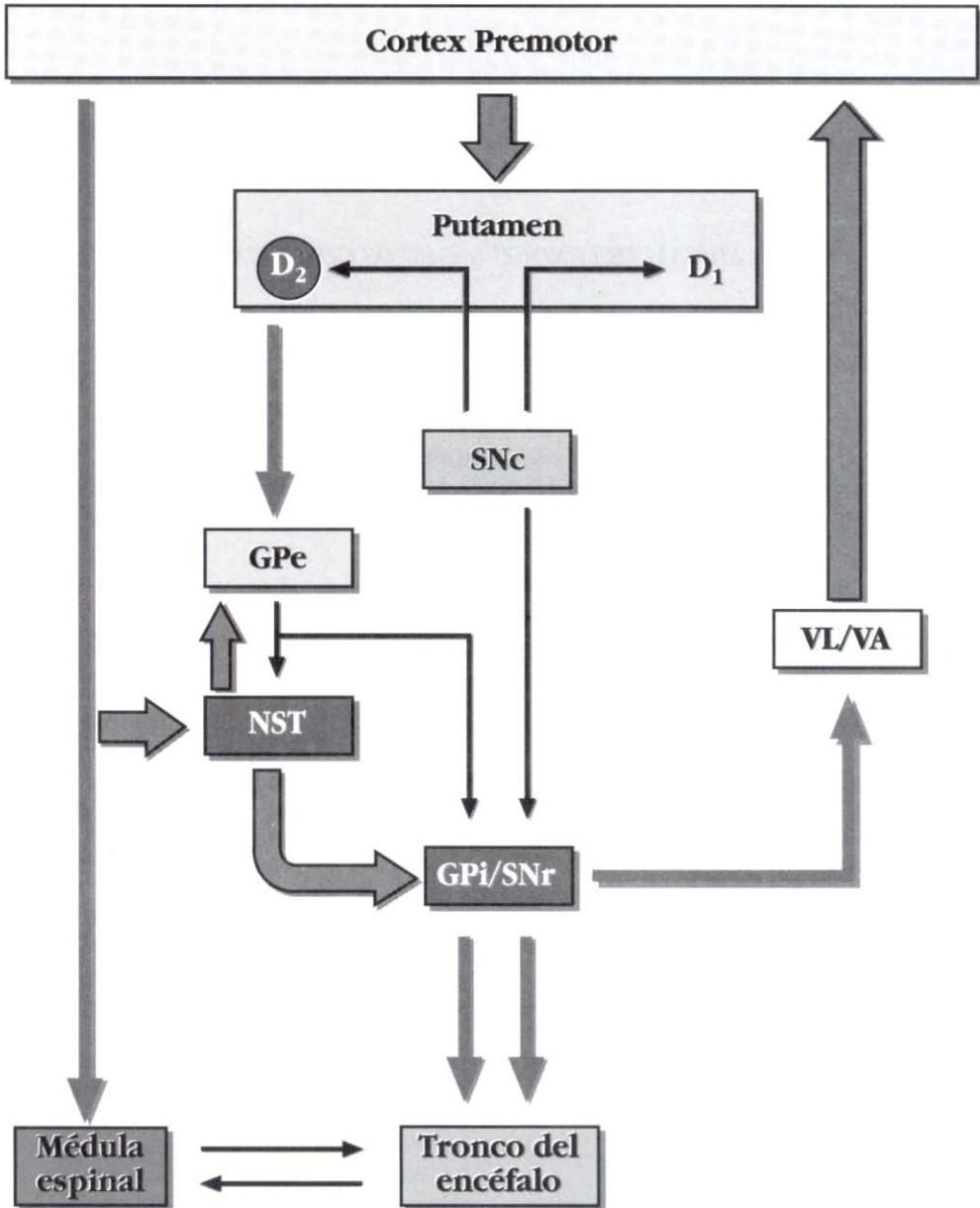


Fig. 2: Cambios que se producen en la enfermedad de Parkinson.