

Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Descripción de un método de ablación y revisión

Gerardo López Flores¹, Lázaro Álvarez González¹, Raúl Macías González³, Ramsés Fernández Melo¹, Juan Teijeiro Amador¹, Jorge Guridi⁴, José Obeso⁴, Orlando Cruz García¹, Fernando Seijo Fernández⁵, Luís Menéndez Guisasola⁶, Carlos Salvador Aguiar⁶, Esther Suárez San Martín⁶, Ciara García Fernández⁶, Lic Rafael Rodríguez¹, Lic. Maylen Carballo-Barreda¹.

¹Servicio de Neurocirugía. CIMEQ-CIREN, La Habana. Cuba. ²Clínica de Trastornos del Movimiento. CIREN. La Habana. Cuba. ³Servicio de Neurofisiología. CIREN. La Habana. Cuba. ⁴Escuela de medicina, clínica universitaria, división de neurociencias, universidad de Navarra, Pamplona. ⁵Unidad de Neurocirugía Funcional. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ⁶Servicio de Neurología, Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN. La efectividad y seguridad de la cirugía ablativa de la enfermedad de Parkinson depende, entre otras cosas, de la localización de las lesiones en las regiones nucleares de interés (sensitivomotora) y del volumen de estas lesiones. Describimos un método de ablación con radiofrecuencia, ajustado al núcleo subtalámico, así como la comprobación postoperatoria de las lesiones. La subtalamotomía puede ser un proceder eficaz y seguro, con un mínimo de morbilidad quirúrgica. **Palabras claves:** cirugía ablativa, estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson, núcleo subtalámico, subtalamotomía.

SUMMARY. The effectiveness and security of the ablative surgery in P.D. depends, among other things, of the precise localizations of the lesions in nuclear regions of interest (sensitive-motor) and of the volume of these lesions. An ablative method with radiofrequency - adjusted to the subthalamic nucleus - as well as the methodology for the post-operative check up of lesion is described. Subthalamotomy can be an efficacious and safe procedure, with a minimum of surgical morbidity. **Key words:** ablative surgery, deep brain stimulation, Parkinson's Disease, subthalamic nucleus, subthalamotomy.

Correspondencia

Dr. Gerardo López Flores

Facultad de Medicina "Finlay Albarran". Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. . Ave. 25 No. 15805 e/ 158 y 160, Playa CP 11300 Ciudad de la Habana, Cuba. E-mail: gerardolf@yahoo.es

Las técnicas quirúrgicas ablativas han sido usadas para la enfermedad de Parkinson (EP) y otros trastornos del movimiento desde hace ya más de un siglo. Avances tecnológicos en el área de imágenes y técnicas de localización electrofisiológicas han permitido mejorar la exactitud en la localización de estas dianas quirúrgicas situadas profundamente en el cerebro humano. El continuo y creciente conocimiento sobre el funcionamiento de los ganglios basales (GB) y la fisiopatología de las alteraciones motoras de la EP condujeron a centrar la atención en el núcleo subtalámico (NST), considerando su rol como estructura moduladora nodal de la actividad eferente motora de los GB.

Fue entonces cuando se realizó, en 1993, la estimulación cerebral profunda (ECP) del NST por el grupo Benabid en Francia¹. La ECP se ha ido imponiendo en otros blancos quirúrgicos como el Ventralis Intemedialis (Vim) del tálamo y la región posteroventral del globo pálido interno (GPi) como la primera elección de tratamiento quirúrgico, desplazando a la cirugía ablativa a un segundo plano. La ECP del NST es el blanco preferido en la cirugía de la EP²⁻²⁰.

Lesiones del NST, aunque han mostrado efectividad en mejorar todos los signos motores de la EP en monos lesionados con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y otros modelos experimentales, no habían sido usadas extensamente en humanos con EP²¹⁻²⁹. En la década de los 60, sin la ayuda de una imagen estructural del cerebro en el pre y postoperatorio y sin registro electrofisiológico de la actividad eléctrica, se realizaron por varios grupos en el mundo, lesiones en la región subtalámica que incluían al NST y alguna de las regiones vecinas extendiéndose incluso hasta el tálamo. A pesar de que los resultados publicados fueron aceptables para la época, estos procedimientos fueron abandonados por múltiples causas³⁰⁻³². Lesiones en la región sensitivomotora del NST se realizaron en humanos por primera vez en 1995 en Cuba, y posteriormente publicados desde 1997³³⁻⁴². Seguidamente, otras interesantes experiencias han sido publicadas⁴³⁻⁵⁰.

La efectividad y seguridad de la cirugía ablativa de la EP depende, entre otras cosas, de una precisa localización de las lesiones en las regiones nucleares de interés (sensitivomotora) y del volumen de estas lesiones. A continuación describimos un método de ablación con radiofre-

cuencia, ajustado al NST, así como la metodología usada para la comprobación postoperatoria de las lesiones con imágenes de resonancia magnética. Se discute los resultados de este método con otros publicados.

Descripción del método de ablación

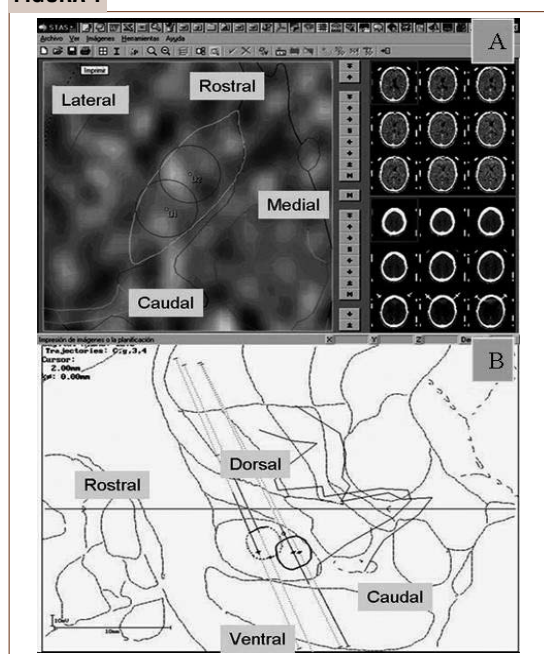
Localización y conformación de lesiones

El protocolo de lesión se dividió en dos partes: 1) método para localizar las lesiones intranucleares; y 2) conformación de las lesiones en relación con las dimensiones y forma de la región sensitivomotora del NST. Para la localización de las lesiones utilizamos tanto la información anatómica como electrofisiológica. Con ayuda de los software de planificación STASSIS (CIREN, Habana, Cuba)⁵¹,⁵² y software de registro y procesamiento digital

NDRS (Neurosurgical Deep Recording System) (CIREN, Habana, Cuba) y (NEURONICA, CENIC, Cuba)⁵³⁻⁵⁵, se simula en los diferentes planos las lesiones^{38, 39, 41}. Localizamos las mismas en los 2/3 dorsales, lateral y caudal o posterior, incluyéndose, generalmente, la mayoría de los puntos donde se registraron grupos celulares relacionados a movimientos y temblor, lo cual se corresponde con la región sensitivomotora somatotópicamente mejor organizada del NST. (Figura 1). Para la realización de la lesión se utiliza el neurogenerador Leksell (Elekta Instruments AB, Sweden).

La conformación de la lesión por radiofrecuencia incluyó la selección de un electrodo de 1,1 mm de diámetro y 2 mm de largo de superficie activa (SA). Los dos trectos de lesión se realizaron con una potencia de 8-16 W, una temperatura de 60-70° y un tiempo de lesión de 60 segundos. Estos dos últimos parámetros y su re-

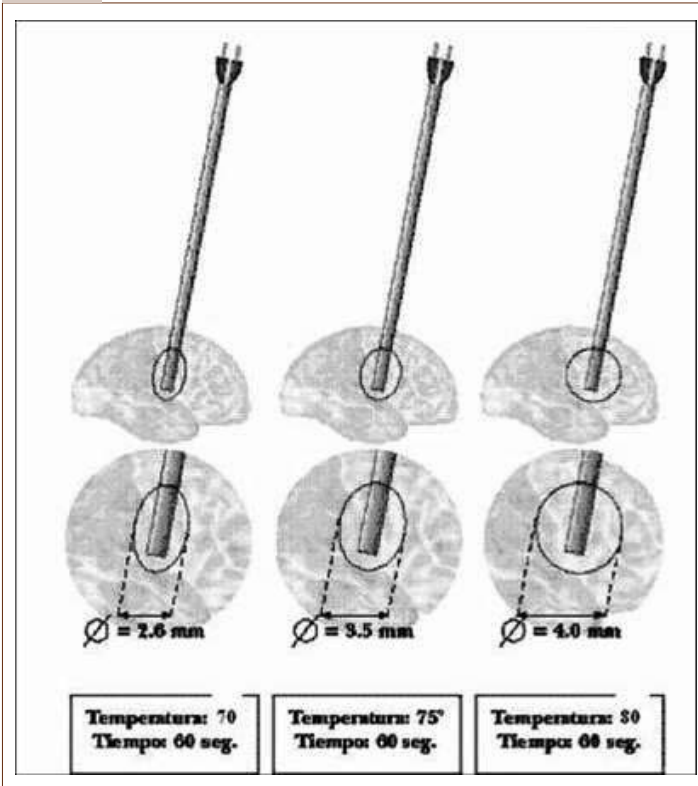
FIGURA 1



Se muestra la planificación de nuestro método para localizar las lesiones. A) En el STASSIS, se seleccionan dos trayectos de lesión, definiéndose en cada uno de ellos la relación entre la ubicación aparente de la lesión intranuclear y los límites del núcleo en dirección ántero-posterior o rostro-caudal y medio-lateral, representándose igualmente la relación entre las dos lesiones. Nótese la proyección de las lesiones aparentes 1 y 2 sobre un corte axial (3 mm por debajo del plano de las comisuras) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977; el atlas ha sido escalado con relación a las comisuras del paciente obtenidas en imágenes de TAC y nuevamente escalado después del "mapeo" electrofisiológico del núcleo subtalámico para ajustar los límites electrofisiológicos del núcleo con la imagen digitalizada del núcleo. B) Se muestra nuestro método para localizar las lesiones en sentido dorso-ventral sobre dos trayectorias previamente planificadas usando información

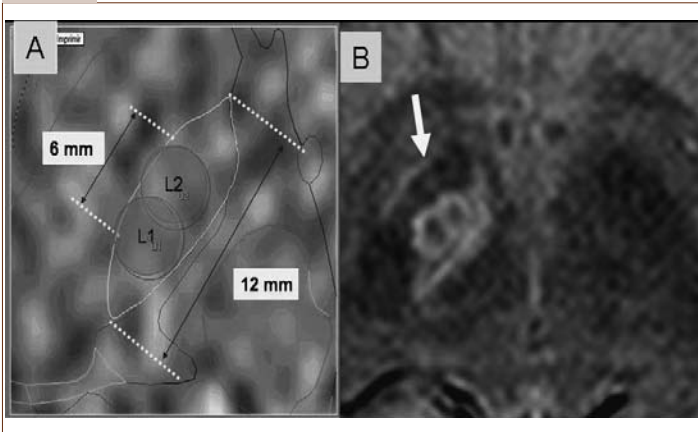
electrofisiológica derivada del registro multiunitario. Usando el NDRS, se seleccionan los trayectos de registros intranucleares incluidos en el supuesto volumen de la lesión, definiéndose en cada uno de ellos la altura del NST y las coordenadas estereotácticas de los límites del NST sobre la trayectoria; seguidamente, se correlaciona esta información electrofisiológica con cada uno de los trayectos de lesión, de forma que la superficie activa del electrodo se fije en el punto más conveniente para ubicar las lesiones a la altura requerida. Nótese en esta presentación del NDRS sobre un corte sagital (12,0) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, dos trayectos parasagitales a 65 grados en la dirección ántero-posterior en relación con el plano de las comisuras con electrodo de lesión de 1,1 x 2 mm de superficie activa o expuesta, y la localización aparente de dos lesiones en la región más dorsal (sensitivomotora) del NST definidas por la información electrofisiológica. Observe esta relación por separado entre la ubicación aparente de las lesiones 1 y 2 con la proyección del gráfico de la actividad eléctrica integrada de los trayectos de registro A y B respectivamente.

FIGURA 2



Esquema que representa el diámetro de las lesiones por radiofrecuencia en relación con la temperatura y el tiempo.

FIGURA 3



A) Esquema sobre una imagen de TAC usando el STASSIS con la representación en un plano axial de las dos lesiones, donde se muestran las dimensiones aproximadas de las mismas según los cálculos de diámetros para lesiones con radiofrecuencia en relación con los parámetros usados y su relación con las dimensiones del NST en su eje mayor en la dirección antero-posterior. B) Imagen axial de RM en densidad protónica realizada el día 10 del postoperatorio donde se puede observar la localización y confirmación real de las dos lesiones que conforman el volumen deseado con apariencia y dimensiones similares a lo planificado previamente con el STASSIS.

lación con el tamaño de las lesiones se estimaron de datos previamente publicados (Figura 2)^{56, 57}. La definición de este método para conformar lesiones surgió de las siguientes observaciones:

A) Al introducir el electrodo de lesión en un ángulo 60-65 grados (antero-posterior) en relación con la línea entre las comisuras y de 0-15 grados latero-mediales, garantizamos ajustar el volumen final de lesión a las dimensiones y forma de la región sensitivomotora del NST, de forma progresiva con más de un trayecto de lesión; lo que, además, permite evaluar paso a paso los resultados clínicos y posibles efectos adversos, resultando de esta forma una técnica ablativa más segura para el paciente.

B) En la realización del "test" de lesión, antes de alcanzar la temperatura de lesión "irreversible", es más seguro para el paciente cuando se realizan con electrodos que producen lesiones pequeñas.

En la mayoría de nuestras actuaciones, el tamaño aparente de las lesiones sobre cortes axiales no excedió los 6 mm en sentido antero-posterior, ni los 5 mm en sentido dorso-ventral, lo que representa igualmente un volumen aproximado, de 50-80 mm³ (Figura 3)^{38, 39, 41}. Para conocer la localización estereotáctica aparente de la lesión, después de realizar dos trectos de lesiones, consideramos que el centro del volumen de lesión (CVL) es estimado como el punto medio de los epicentros de todas las lesiones independientes, con las cuales se fue conformando el volumen total de lesión deseado.

Comprobación de las lesiones y estudio de sus dimensiones

Las imágenes de resonancia magnética (RM) postoperatorias (1,5T, Siemens, Germany) utilizadas son meticulosamente alineadas con el plano intercomisural y las coronales perpendiculares a este plano, preferentemente cortes axiales y coronales. Una descripción de nuestro protocolo de obtención de las imágenes postoperatorias se muestra en la Tabla I. Otros protocolos de obtención han sido previamente publicados^{4, 58-60}.

Estas imágenes son obtenidas en el primer mes del postoperatorio y son mostradas con la ayuda del software IMAGIS para hacer los estudios de comprobación correspondientes^{38, 39, 41}.

Para evaluar la localización real de las lesiones usamos tres métodos. El primero consiste en un método de visualización directa de la lesión y el núcleo. Para éste tomamos en cuenta que en cortes axiales de secuencia de RM-T2, la hipointensidad en forma de almendra, lateral al borde anterior del núcleo rojo y 8-12 mm por delante

TABLA I Protocolo de obtención de las imágenes de RM

Parámetros	T1. Sagital	T1. Sagital	T2. Coronal	T1-TIR. Axial
TR/TE	4000/105	4060/16	4020/108	7000/70
Tiempo de inversión (ms)	-	-	-	350
Ángulo de rotación (grados)	150	150	150	150
Número de cortes	10	24	19	19 (gap = 10)
Grosor del corte (mm)	3	2	2	1,5
Tamaño de la matriz	256 x 256	256 x 256	256 x 256	256 x 256

TR: tiempo de repetición. TE: tiempo de exposición. Min: minutos. Ms: milisegundos. mm: milímetros.

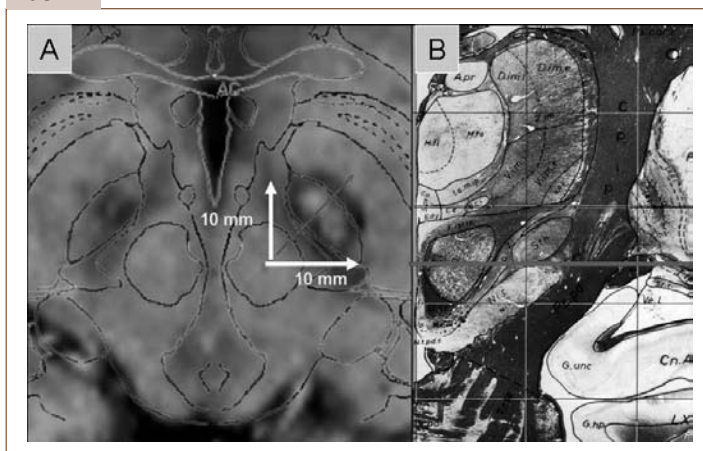
de la comisura posterior corresponde al NST; los bordes el mismo, y, en particular, el anterior, son imposibles de definir con precisión por el hecho de que los axones abundantes en esta posición contienen gran cantidad de hierro produciendo una imagen hipointensa muy similar al núcleo. Para resolver este inconveniente usamos STASIS superponemos a estas imágenes el atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977 de forma que se puede estimar con bastante precisión los bordes del NST y poder evaluar la relación de las lesiones en la dirección antero-posterior y latero-medial.

El segundo es un método indirecto usando las comisuras como referencia y tomando para la medición el centro de cada una de las lesiones que conforman el volumen total, esto nos permite comparar en las coordenada X, Y y Z la posición teórica de las lesiones con la posición real de las mismas.

El tercer método de confirmación es igualmente indirecto, tomando como referencia el núcleo rojo. Este núcleo presenta una mejor visualización de todos sus bordes y forma principal relación medial del NST. Para este análisis usamos el software IMAGIS, de la forma siguiente: sobre cortes axiales paralelos al plano de las comisuras, seleccionamos un corte 4 mm inferior al plano de las comisuras y definimos el centro del núcleo. A continuación, trazamos dos líneas formando un ángulo de 90 grados, una en dirección antero-posterior y otra en dirección medio-lateral, formándose un cuadrante en cuya bisectriz se proyecta el centro del NST en la dirección antero-posterior; esto permite evaluar la localización del volumen total de lesión en la dirección antero-posterior. Esto también nos brinda información de la posición de las lesiones en la dirección medio-lateral.

Por el inconveniente de no poder precisar la situación real de las lesiones en su relación dorso-ventral derivado del hecho de que el borde dorsal en ocasiones no se precisa y el ventral se confunde en muchos casos con la hipointensidad que igualmente produce la sustancia negra pars

FIGURA 4



A) se observa sobre cortes axiales de RM que contengan las lesiones, esquema que muestra el método de confirmación de las lesiones en la dirección antero-posterior y medio-lateral. B) En un corte coronal del atlas de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, se muestra la relación del NST con una línea que pasa por el centro del núcleo rojo. Teniendo en cuenta esta referencia las lesiones deben aparecer sobre esta línea.

reticulata (SNr) hacemos una última evaluación. Usando un corte coronal de RM-T2 que sea el más posterior donde mejor se observen las lesiones, que teóricamente debe corresponder a un plano coronal donde siempre se visualiza la mitad anterior del núcleo rojo, trazamos una línea paralela al plano axial y que pase por el "centro del núcleo rojo"; entonces, las lesiones bien ubicadas en los 2/3 dorsales del NST deben aparecer por debajo del borde ventral del tálamo y sobre esta línea, lo cual nos permite hacer un análisis directo e indirecto de la localización de las mismas teniendo en cuenta su posición mas dorsal (Figura 4)^{38, 39, 41}.

Para evaluar el tamaño de las lesiones se usa una de las utilidades del software IMAGIS que permite medir las lesiones, en cortes axiales, coronales y sagitales. Para las lesiones en estadio agudo consideramos la zona central hipointensa en tiempo de relajación T2 como la zona de

FIGURA 5



En la imagen axial de RM obtenida 24 horas después de la lesión unilateral del NST se puede observar los componentes de la lesión, zona central (hipointensa) (dist 1 = 3 mm de diámetro) que se corresponde con la zona de necrosis y un área intermedia (hiperintensa) que rodea en halo a la anterior (dist 2 = 6 mm de diámetro), más un área difusa de iguales características, lo que corresponde con el edema perilesional.

necrosis, que corresponde con la verdadera zona de lesión, una zona limitada intermedia alrededor de la primera que se muestra hiperintensa y otra zona más extensa, aún más periférica que se observa muy hiperintensa con los bordes difusos en tiempo de relajación T2 que se corresponde con edema perilesional y que puede ser variable entre pacientes. (Figura 5)^{38, 39, 41}.

Discusión

ECP vs lesión del NST

Con el desarrollo de las técnicas de ECP, el papel de la cirugía ablativa sobre el NST para el tratamiento de pacientes con EP, ha sido cuestionada y expectante. Grupos con estudios para comparar ambas terapias consideran la elección de la ECP en la argumentación de la reversibilidad de los efectos adversos, habilidad para el uso bilateral sin alta incidencia de efectos adversos y el favorable potencial de optimización de la ECP mediante el ajuste de parámetros durante la programación de la estimulación⁶¹. En nuestra opinión, es este último aspecto el que realmente marca la diferencia si de efectividad se tratase y a

nuestro juicio es el más apasionante en términos de investigación.

Por otro lado, debemos de considerar algunas cuestiones no menos importantes sobre la ECP, como son la falta de claridad sobre el mecanismo de acción, la falta de estudio sobre los efectos secundarios a largo plazo en los síntomas motores y no motores, los problemas potenciales de fracturas del sistema y desconexión, la reposición de baterías, infecciones y lesiones de piel^{62, 63}, a lo que hay que adicionar, en nuestra opinión, las dificultades existentes en la actualidad para la comprobación postoperatoria de la localización del contacto activo derivadas del uso limitado de las técnicas de RM por el calentamiento del electrodo y la presencia de artefactos alrededor de los contactos que no permiten evaluar de forma directa las estructuras nucleares. Creemos que una técnica no excluye a la otra como sucede entre la palidotomía y el ECP del Gpi y que el debate sobre ECP versus lesión en el NST debe ser replanteado y no minimizado.

Lesiones localizadas en toda la región subtalámica se realizaron tan temprano como la década del 60³⁰⁻³². En aquellos años no se disponía de un método de localización precisa de la diana, ni se disponía de imágenes estructurales que permitieran la comprobación del lugar real de las lesiones; sólo se publicaron estudios anatomopatológicos *post-mortem*, donde se demostró que las lesiones no fueron confinadas al NST, sino que también interesaban a la zona inzerta, la SNr, campos de Forel y tálamo^{30, 32}.

Los estudios experimentales²¹⁻²⁹ han mostrado en alguna medida la posible efectividad de las lesiones del NST en pacientes con EP. Nuestro grupo (GLF, LAG y RMG) ya acumula una gran experiencia en la realización de lesiones, con más de 500 pacientes intervenidos a lo largo de 15 años, de los cuales, más de 160 recibieron lesiones en el NST tanto uni como bilaterales. Aunque este grupo tiene una amplia experiencia sobre lesiones en el NST, no existe en la literatura muchos artículos de grupos que realicen lesiones en el NST³³⁻⁵⁰. En nuestra opinión, la subtalamotomía no ha tenido una amplia práctica, por el hecho histórico de asociársele al posible desarrollo de hemibalismo.

Efectividad y seguridad

A diferencia de ECP, donde aún se especula sobre sus posibles mecanismos⁶⁵, cuando se realiza la subtalamotomía se conoce que el beneficio que se obtiene es por modulación de determinados circuitos neuronales al eliminar la hiperactividad patológica de determinados grupos neu-

TABLA II Comparación de los resultados clínicos entre la serie de lesión de Vilela y coles (50) y la revisión de varias series de estimulación cerebral profunda en periodo "on"^{1, 6, 10}

Variables	Grupo del CIREN (Cuba)	Vilela y col. (Brasil)	ECP (Varios grupos)
Bradínesia	55 %	68,2%	50-71% (57,2%)
Rigidez	75%	83,9%	52-65% (59%)
Temblores	80%	84,9%	80-86% (82,6%)
Alteraciones posturales	49%	66,5%	49-58% (53,5%)
Trastornos del lenguaje	NR	44,2%	NR
Discinesias	55%	74,2%	41-83% (61%)
Hoehn y Yahr	NR	23,4%	NR
Reducción de la L-Dopa	59 % (5 pacientes)	42,6%	37-56% (45,6%)
Mejoría global	45%	58,5%	10-41% (23,6%)
Evaluación personal del paciente	80%	84%	NR
Incremento de la condición "on"	NM	NM	26% a 52%

ronales mediante su destrucción. Por el carácter irreversible del proceder ablativo, éste demanda un método preciso y seguro que garantice lesiones en las regiones deseadas.

La efectividad de esta técnica ablativa está mediada entre otros aspectos por la correcta localización de las lesiones en la regiones sensitivo-motoras, y el ajuste en el volumen de las mismas que permita abarcar las neuronas con actividad relacionada con el movimiento y siguiendo su organización somatotópica, sin extenderse más allá de los límites de estas regiones y estos núcleos, evitando así, la aparición no deseada de efectos adversos. Esto quedó demostrado por Gross y cols⁶⁶, quienes publicaron que la localización de las lesiones en el GPi pueden tener diferente impacto en los signos motores de la enfermedad de Parkinson. Si tomamos en cuenta los niveles de organización existente en la región sensitivo-motora del NST, donde no necesariamente las extremidades superiores, la cara y las extremidades inferiores ocupan la misma posición espacial^{29, 67-69}, la adecuada conformación de la lesión, tiene mayor probabilidad de ofrecer un efecto antiparkinsoniano proporcional, en todo el hemicuerpo contralateral.

Haciendo un análisis sobre efectividad de la cirugía ablativa, hoy, la talamotomía en el Vim sigue siendo considerada como una técnica efectiva para pacientes con temblor esencial y comparable su eficacia con la ECP en el tálamo⁷⁰. Otro aspecto interesante es que se ha aceptado después de ser demostrado por varios grupos con ensayos clínicos aleatorizados que la palidotomía es efectiva y debe ser considerada como un tratamiento de la EP idiopática^{71, 72}. Aunque debemos reconocer que aún, tanto en el tálamo como en el globo pálido, sigue existiendo controversia en

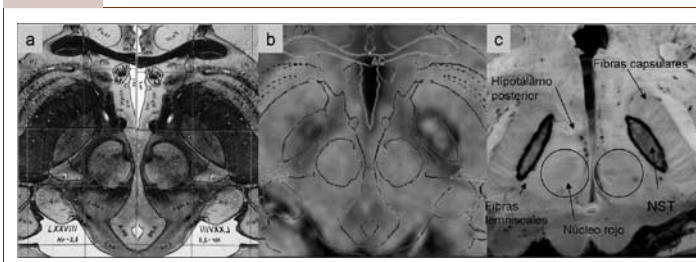
relación con el mejor sitio de lesión.

La efectividad de la inactivación del NST por técnicas de ECP y/o ablación ha quedado demostrada¹⁻⁵⁵. Una comparación en los resultados clínicos entre grupos y técnicas se muestran en la Tabla II.

Uno de los aspectos controversiales es el hecho de poder demostrar la efectividad de estas técnicas a largo plazo. Nosotros hemos realizado un seguimiento superior de dos años a nuestros pacientes, siendo todos evaluados según métodos estandarizados y aprobados internacionalmente como CAPIT y UPDRS on-of⁷³, demostrándose que el efecto clínico inicial se mantiene en el tiempo, aunque pensamos que un periodo mayor de seguimiento será necesario³⁷⁻⁴².

Otro aspecto está relacionado con la confirmación o corroboración de las lesiones en estu-

FIGURA 6



A) muestra un corte axial 3 mm por debajo del plano de las comisuras del atlas de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977. B) RM-T1, axial postoperatoria adquirida 24 horas después de realizada la lesión unilateral del NST, se superpone la misma imagen del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977. Nótese la relación lateral y ántero-posterior de las lesiones intranucleares. C) Foto de un corte anatómico realizado a un cerebro formalizado aproximadamente 3-5 mm debajo de las comisuras donde

dios postoperatorios, lo cual contribuye a evaluar más objetivamente la efectividad de esta técnica y a refinar los métodos de lesión sobre la base de los propios hallazgos y estudios de correlación con los resultados clínicos. Nosotros hemos publicado recientemente los primeros estudios de confirmación de lesiones⁴¹ observándose un tanto por ciento elevado de lesiones intranucleares que lo relacionamos al hecho de no sólo centrar la atención en la localización de las lesiones, sino, además, en la conformación de las mismas en la región sensitivomotora^{38, 39, 41}. Aún necesitamos hacer estudios de correlación clínica.

Teniendo en cuenta los estudios previamente publicados donde se estimó el diámetro de las lesiones en relación con la temperatura seleccionada para la lesión^{56, 57} (Figura 2) y las observaciones realizadas en nuestra previa experiencia de lesiones en GPI⁶⁴, podemos concluir que cuando se usan electrodos similares al nuestro con temperatura mayor de 70 grados se produce una lesión mayor de 3 mm, y a temperatura de 80 grados, o mayor que ésta, las lesiones se extienden hasta 4 mm, incrementándose de esta forma el riesgo de sobrepasar en alguna dirección los límites del núcleo y de la región sensitivomotora.

Se especula sobre la presencia de mayores efectos adversos en la cirugía bilateral cuando se aplica un método de lesión vs ECP. En nuestra opinión, mucho de estos efectos adversos pueden estar relacionados con la localización y tamaños de las lesiones más que con la propia bilateralidad del proceder ablativo. Nuestros resultados de lesión bilateral del NST recientemente publicados así lo demuestran⁴². Un estudio prospectivo que incluya la confirmación de lesiones, junto al estudio de los resultados clínicos, contribuirá a demostrar la eficacia y seguridad de estos métodos de lesión.

Diferencias metodológicas entre grupos

Uno de los aspectos que en muchas ocasiones no permite hacer un análisis entre series y que, además, introduce una variabilidad de resultados entre los diferentes grupos, es precisamente la utilización de diferentes métodos quirúrgicos y la poca estandarización en la realización de una técnica⁷⁴. Un ejemplo de esto lo apreciamos ya entre los pocos grupos que realizamos lesiones en el NST. En su artículo, Su PC y *col*^{45, 46} comentan la utilización de un sólo tracto de lesión, sin describir el ángulo de entrada, con un electrodo de 1,2 x 3 mm. Ellos comienzan con 60 grados, y si no hay efecto adverso aumentan a 75 grados durante 60 seg, generando una sola lesión de 5 x 5 mm con volúmenes promedios de 120-300

mm³. Además, en casos de núcleos pequeños prefieren extender la lesión 1 a 2 mm más dorsal al núcleo.

Nosotros pensamos que lesiones únicas de este diámetro pueden sobrepasar los límites del NST en sentido látero-medial y dorso-ventral, sin lograr la adecuada conformación en la región sensitivomotora. En un inicio, realizamos lesiones similares a Su PC y *col*^{45, 46}, 5 x 3 mm con volúmenes no mayores de 70 mm³ para una sola lesión y 100 mm³ para cuando ésta se ampliaba. Estas lesiones tenían la particularidad que se realizaron con ángulos del electrodo de lesión de 45 grados con relación al plano comisura anterior-comisura posterior, lo que garantizaba, a pesar de ser un solo tracto de lesión, mejor conformación en los 2/3 dorsales del NST. Como se aprecia, las lesiones producidas por Su PC y *col* tienen un volumen mayor al producido por nosotros y muy cerca del volumen total calculado para el NST (158 mm³)⁷⁵.

Su PC y *col*^{45, 46} observaron una reducción del volumen de la lesión crónica en más del 50%, comparándolo con el volumen de la lesión aguda. Nosotros también hemos observado reducciones similares del volumen de lesión (Figura 7)^{38, 39, 41}. Los resultados clínicos de Su PC y *col* son de una mejoría mayor al 50% de la condición motora en todos sus pacientes. Ellos presentaron en 3 pacientes hemibalismo, comprobando en imágenes postoperatorias volúmenes grandes de lesión³⁸.

Gill y *col*^{43, 44} comentan el uso de un solo tracto de lesión, de 1,24 x 2 mm con temperatura de 80 grados durante 60 segundos. También comentan que, en algunos casos, hacen una segunda lesión ventral a la primera. Nosotros, en una etapa inicial, realizamos en un número limitado de pacientes una lesión similar, produciendo volúmenes de lesión pequeños que no sobrepasaban los 45 mm³, pero posteriormente consideramos que es una lesión insuficiente para obtener un adecuado beneficio clínico al observar una disminución de la efectividad inicial en un grupo de estos pacientes.

El grupo de Gill y *col*^{43, 44} mostró una mejoría en todos sus pacientes de más del 50% en la UPDRS sección III. Al evaluar las lesiones encontraron que todas estaban en el NST, pero la mayoría de ellas se extendían dorsalmente hacia la zona inerta y el campo de Forel- H2. Esto, entre otras cosas, podría estar relacionado con el uso de temperatura mayor de 70 grados, lo cual teóricamente puede producir lesiones mayores a las estimadas por Gill y *col*^{43, 44}. Ellos comentan que esta extensión dorsal de la lesión es la causa de la mínima incidencia de discinesias severas, dos

casos de 26 pacientes con subtalantomía unilateral, y afirman que al evaluar las lesiones en estos pacientes estaban en su sitio correcto. A uno de los casos, con discinesia severa, le colocó un electrodo para estimulación ipsilateral a la lesión con los contactos en H2, observándose mejoría.

Paresh Doshi y *col*^{47, 48} presentaron su experiencia en tres pacientes sometidos a lesiones unilaterales con un sólo tracto de lesión y electrodo muy pequeño de 0,75 x 1 mm y temperatura de 70 grados durante 60 seg. Los tres pacientes presentaron discinesias transitorias. Este grupo realiza lesiones aún más pequeñas que las postuladas por Gill y *col*^{43, 44} basando su método en los criterios expuestos por Carpenter y *col*²⁴, en que exponen que lesiones mayores del 20% del volumen del núcleo son más proclives a producir hemibalismo. Sin embargo, nosotros, realizando lesiones de un volumen mayor el índice de discinesias severas y prolongadas fue menor del 10%³⁸.

Barlas y *col*⁴⁹, presentan su experiencia en 9 pacientes, en los que realizaron subtalantomía unilateral con un sólo tracto, utilizando un electrodo de 1 x 3 mm, temperatura de 73 grados durante 60 segundos y diámetro de lesión de 2 x 4 mm, siendo sus volúmenes de lesión similares a los de Gill y *col*^{43, 44}. Ellos sólo presentaron discinesias transitorias inmediatas a la lesión en 1 paciente, y describen que ésta se encontraba en la localización deseada.

La descripción de las diferentes zonas de una lesión por radiofrecuencia en las primeras horas o días de realizadas^{76, 77} y que usamos para el reconocimiento más preciso en la imagen de la zona real de lesión ha contribuido a reconocer que existe un área total perilesional que pudiera ser afectada de forma temporal después de una lesión por radiofrecuencia en el cerebro humano. En fase crónica las lesiones se observaron en RM-T2, hiperintensas (Figura 7). Nosotros recomendamos hacer el estudio de comprobación de las lesiones en el primer mes de operado el paciente, después que halla disminuido el edema perilesional y aún no se halla producido la reducción de tamaño de la lesión derivada del proceso de gliosis postinflamación (Figura 7).

Filho y *col*⁵⁰ utilizan un sólo tracto de lesión a 40-45 grados con un electrodo de lesión de 1,1 x 3 mm y lesionan con 60-75 grados durante 60 seg. Ellos le realizaron RM a 16 de los 21 pacientes, unas en estadios agudos y otras en estadios crónicos, comparando la ubicación de las lesiones con un método diferente al descrito por nosotros; primero la relacionan con la comisura anterior, el apex de la fisura coroidea y línea media, después comparan esta ubicación con las

FIGURA 7

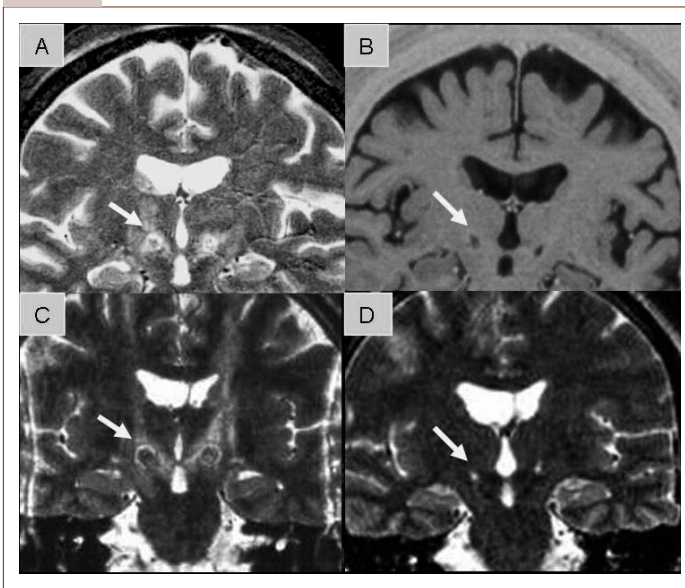


Imagen de RM en diferentes periodos del postoperatorio de dos pacientes a los que se les realizó lesión bilateral del NST (flechas) en igual tiempo quirúrgico. A y C realizadas a las 48 horas. B y D a los 2 meses. En las imágenes adquiridas a los 2 meses se observa la reducción de tamaño de las lesiones en aproximadamente el 50 % y la resolución del edema perilesional.

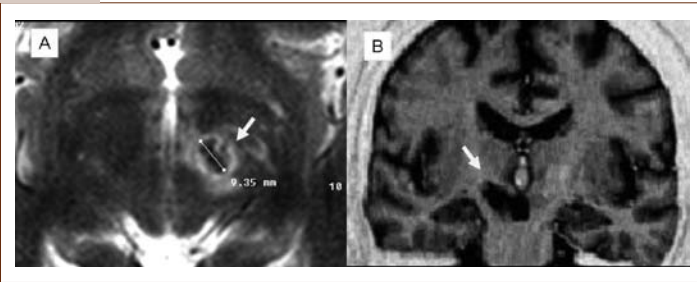
coordenadas de la lesión, encontrando que ésta se ubicó lateral en 3 pacientes, medial en 4, mixta en 9, central en 2 y no se definió en 3. El diámetro promedio fue 4,8 mm, inferior al nuestro. En la mitad de sus pacientes la lesión se extendió fuera del núcleo, mayormente a la zona inzerta.

De los 21 pacientes con lesiones del NST, a 8 se les realizó, además, en el mismo tiempo quirúrgico, lesiones en el Vim-Ventro oralis posterior (Vop) para controlar mejor el temblor en 6 pacientes y eliminar las discinesias severas inducidas por la lesión del NST en otros 2. Uno de sus casos con discinesias severas se encontró entre los 10 pacientes con extensión de la lesión y ninguno de los 9 pacientes con lesiones restringidas al NST desarrolló discinesias.

Estas observaciones de Filho y *col*⁵⁰, iguales a las de Su PC y *col*^{45, 46}, y las nuestras³⁸, corroboran el hallazgo de que fueron precisamente en lesiones más extensas en las que mayor incidencia de corea se presenta. Lozano y *col*⁷⁸ y Gill y *col*^{43, 44}, consideran que las lesiones que se extienden por fuera de los límites del núcleo pueden ser más efectivas en mejorar los signos motores de la EP y no producir discinesias al lesionarse concomitantemente fibras palidofugales, lo que se traduce en un efecto parecido a la palidotomía.

Discinesias y lesión del NST

FIGURA 8



A) Imagen axial de RM-T2 en el postoperatorio inmediato después de la lesión unilateral del NST; nótese (flecha) la extensión de la lesión en la dirección rotro-caudal o antero-posterior, alcanzado casi 10 mm. B) Se observa T1-RM coronal postoperatoria 6 meses después de la lesión unilateral del NST; nótese (flecha) la extensión de la lesión en la dirección ventral y medial al NST.

Se ha sugerido el papel del NST en la fisiopatología de las discinesias, basado en los hallazgos de que las lesiones vasculares de tipo hemorrágicas de la región subtalámica inducen hemibalismo⁷⁹. La ocurrencia de balismo inducido en monos por lesiones del NST es impredecible y pudiera no solamente ser explicada por el tamaño de las lesiones^{24, 25}. Nosotros compartimos igual apreciación. Algunas influencias sobre estructuras que rodean el NST podrían estar relacionadas con la ocurrencia de hemibalismo^{24, 25}. En algunos estudios realizados en monos tratados con MPTP donde se inactiva el NST, ya sea haciendo lesiones por radiofrecuencia, Aziz en 1991²¹, Hamada en 1992²⁵, Guridi en 1993¹⁷, o inactivándolo por alta frecuencia Benazzouz en 1993¹⁸, y en un artículo donde los signos motores parkinsonianos de los pacientes mejoraron después de una hemorragia en la región subtalámica^{80, 81}, las discinesias tendieron a desaparecer, mientras los efectos beneficiosos sobre la condición motora de la enfermedad permanecieron. El mecanismo por el que se producen las discinesias, al igual que el proceso compensatorio que las reduce, aún no está aclarado²⁹.

En un análisis retrospectivo anatomopatológico de pacientes sometidos a cirugía de los GB (tálamo o región subtalámica), se demostró, en muchos casos, en que las discinesias fueron una

manifestación importante, que las lesiones no eran intranucleares.

Otros elementos de interés son los hallazgos de Carpenter y col²⁴ al formular en animales de experimentación que para producir discinesias o balismo las lesiones debían ser mayores que el 20% del volumen nuclear. También se demostró en monos de experimentación que para que se produjeran discinesias se tenía que destruir un volumen nuclear mayor del 60%²⁸. Como se puede apreciar, al parecer, existen varios factores relacionados con las discinesias y como plantean estos autores no solo el volumen de la lesión se relaciona con la incidencia de ésta. Nosotros presentamos un número limitado de discinesias permanentes, lo cual pudiera estar en relación entre otros factores, con la selección de los pacientes y la realización de lesiones intranucleares en la región sensitivomotora, con volúmenes que no exceden los 60 mm³ en la mayoría de ellos, lo que representa menos del 50% del volumen total del núcleo^{38, 39, 41}. En todos los casos donde hemos observado discinesias severas hemos igualmente encontrado la extensión no deseada de la lesión (Figura 8).

Nosotros pensamos que las discinesias transitorias observadas en un grupo de nuestros pacientes pudiera estar relacionada, entre otras causas, con la disfunción transitoria de un volumen nuclear mayor que el volumen lesionado por el edema perilesional asociado en las lesiones por radiofrecuencia (Figura 5 y 7). En nuestra experiencia, las complicaciones relacionadas con la lesión se presentaron en un tanto por ciento aceptable, no encontrándose ninguna en relación con las particularidades de la técnica³⁸.

Conclusiones

Nuevas estrategias que permitan una selectividad mayor de la técnica, junto a la estandarización de la misma, permitiría obtener resultados más replicables entre grupos y mejores análisis entre series. Estudios prospectivos y aleatorizados donde se combinen técnicas ablativas y ECP pudieran ayudar a mejorar el conocimiento de la efectividad y seguridad de estas técnicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 76-84.
- 2.- Guridi J, Obeso J. The role of the subthalamic nucleus in the origin of hemiballism and parkinsonism: New surgical perspectives. *Adv Neurol* 1997; 74: 235-248.
- 3.- Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie

- A, Krack P, Piallat B, Pollak P. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol* 2000; 47 (1): 189-192.
- 4.- Bejjani B, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000; 92: 615-625.
 - 5.- Burchiel KJ, Anderson VC, Faure J, Hammerstad JP. Comparison of Pallidal and Subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's: Results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1998; 45: 1375-1384.
 - 6.- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-457.
 - 7.- 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: 73-82.
 - 8.- Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 283-291.
 - 9.- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Bas JL, Broussolle E, Perret JE, Benabid A. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-95.
 - 10.- Limousin P, Pollak P, Hoffman D, Benazzouz A, Perret JE, Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996; 11: 231-235.
 - 11.- Olanow CW. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 11: 598-599.
 - 12.- Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74: 213-220.
 - 13.- Starr P, Feiwel, Marks W Jr. Placement of deep brain stimulations into the subthalamic nucleus: Technical Approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 247.
 - 14.- Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Vemura K. Subthalamic Nucleus Stimulation for Gait Disturbance in Parkinson's Disease. *Neurosurgery* 1999; 45: 41-46.
 - 15.- Yoon M, Munz M. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 145-149.
 - 16.- Germano I. Chronic deep brain stimulation: Indications and techniques. In: Germano I, editors. *Neurosurgical Treatment of Movement Disorders*, Park Ridge: AANS, 1998: 159-68.
 - 17.- Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA. The subthalamic nucleus: A possible target for stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 421-429.
 - 18.- Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-289.
 - 19.- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.
 - 20.- Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, Lang AE. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 850-855.
 - 21.- Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991; 6: 288-292.
 - 22.- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioral and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-1727.
 - 23.- Piallat B, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus lesions in rats prevents dopaminergic nigral neurons degeneration after striatal 6-OHDA injection: Behavioral and biochemical studies. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1408-1414.
 - 24.- Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey, surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1950; 92: 293-331.
 - 25.- Hamada I, DeLong MD. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992; 68: 1850-1858.
 - 26.- Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea. Evidence from 2-deoxyglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989; 112: 1533-1548.
 - 27.- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 98-102.
 - 28.- Bergman H, Wichman T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.
 - 29.- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus III. Changes in motor

- behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72: 521-529.
- 30.- Andy OJ, Jurko MF, Sias FR Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963; 20: 860-870.
 - 31.- Mundinger F. Subthalamotomy in the treatment of extrapyramidal motor disorders. *Germ Med Meth* 1965; 10: 440-443.
 - 32.- Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams J, Flanagan M, Baird HW III: Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 1963; 20: 871-881.
 - 33.- Obeso J, Alvarez L, Macias RJ, Guridi J, Tejeiros J, Juncos J, Rodriguez M, Ramos E, L Inazasoro GJ, Goroscope A, DeLong M: Lesion of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1997; 48 (Suppl): A138 (Abstr).
 - 34.- Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 111-118.
 - 35.- Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Tejeiro J, García A, Villegas A, Piedra J, León M, Pavón N, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Obeso JA. Bilateral Subthalamotomy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15 (3): 65 (abstr).
 - 36.- Alvarez L, Macias R, Rodriguez-Oroz MC, Lopez G, Alvarez E, Guridi J, Juncos J, Tolosa ES, Koller WC, Litvan I, Vitek J, De Long MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56 (3): A273 (abstr).
 - 37.- Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, E. Alvarez, C. Maragoto, J. Tejeiro, A. Torrez, N. Pavon, M.C. Rodriguez-Oroz, L. Ochoa, H. Hetherington, J. Juncos, M.R. DeLong, J.A. Obeso. Dorsal Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2001; 16 (1): 72-78.
 - 38.- Lopez-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, Vitek J, Perez-Parra, S, Fernández-Melo R, Maragoto C, Alvarez E, Alvarez L, Macías R, Obeso J. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery* 2003; 52: 817-831.
 - 39.- Gerardo López Flores, Ramsés Fernández, Raúl Macías, Lázaro L. Álvarez, Juan Teijeiro Amador, Eduardo Alvarez, Carlos Maragoto, Orlando Cruz, Eduardo Fermín, José Jordán, Rolando Palmero, Rafael Rodríguez, Maylen Carballo-Barreda. Subthalamotomía Estereotáctica. Nota Técnica. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2004; 35 (2): 45-56.
 - 40.- Gerardo López Flores, Juan Miguel Morales, Juan Teijeiro Amador, Ramsés Fernández, Lázaro L Álvarez, Raúl Macías, Orlando Cruz, Eduardo Fermín, Rolando Palmero, Rafael Rodríguez, Maylen Carballo-Barreda. Localización bilateral y simetría del núcleo subtalámico. *Rev Neurol* 2003; 37 (5): 404-412.
 - 41.- Gerardo López Flores, Ramsés Fernández, Lázaro L Álvarez, Raúl Macías, Juan Teijeiro Amador, Juan Miguel Morales, Carlos Maragoto, Eduardo Alvarez, Wilberto Bouza, Orlando Cruz, Eduardo Fermín, Jose Jordán, Rolando Palmero, Jerrold Vitek. Subthalamotomía selectiva en la enfermedad de Parkinson. Implementación y validación del método de lesión. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4 (4): 213-226.
 - 42.- Alvarez L, Macias R, López G, Alvarez E, Pavon N, Rodríguez-Oroz MC, Juncos J, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral dorsal subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial and long term response. *Brain* 2005; 128 (3): 570-583.
 - 43.- Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1224.
 - 44.- Patel KN, Heywood P, O'Sullivan, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1136-1145.
 - 45.- Su PC, Tsang H-M. Subthalamotomy for end-stage severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 625-27 (letter).
 - 46.- Su PC, Tseng H-M, Liu M-H, Yen F-R, Liou H-H. Subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *J. Neurosurg* 2002; 97: 598-606.
 - 47.- Doshi P, Bhatt M. Hemiballism During Subthalamic Nucleus Lesioning. *Mov Disord* 2002; 17: 848-849 (letter).
 - 48.- Bhatt MH, Doshi PK. Subthalamic Nucleus lesioning for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 15 (3): 200-204.
 - 49.- Barlas O, Hanagasi HA, Imer M, Sahin HA, Sencer S, Emre M. Do unilateral ablative lesions of the subthalamic nucleus in Parkinsonian patients lead to Hemiballism? *Mov Disord* 2001; 16: 306-310.
 - 50.- Filho V O, Silva J D. Unilateral Subthalamic nucleus lesioning. A safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 935-948
 - 51.- Torres Montoya A, Pereira J. Testing the precision of stereotactic planning systems. *Comput Med Imaging Graph* 1998; 22: 317-321.
 - 52.- Carballo M, Rodriguez R, Lopez G, Torres A. Sistema tridimensional de planeamiento quirúrgico para PC. Ingeniería electrónica automática y comunicaciones 2005; 26 (1): 19-23.
 - 53.- Teijeiro Amador J, Macías González RJ, Ohye C, Muñoz JL, Alvarez LM, Ochoa Zaldívar L, Soler Alayón W, Antelo JM, Guerra Figueredo E, López

- Flores G. Automatización de la correlación anatómofisiológica de las estructuras profundas del sistema nervioso central en la neurocirugía funcional estereotáctica. *Rev Neurol* 1996; 9 (11): 320-331.
- 54.- PC-Based System for Three-dimensional Anatomic-Physiological Correlation during Stereotactic and Functional. J. Teijeiro, R. Macías, J. Morales, E. Guerra, G. López, L. Alvarez, F. Fernández, C. Maragoto, F. Seijo, E. Alvarez. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2000; 75:176-187.
- 55.- Sistema Automático para la Correlación Anatómofisiológica en Tres Planos Simultáneos durante la Neurocirugía Funcional. J. Teijeiro, R. Macías, J. Morales, E. Guerra, G. López, L. Alvarez, F. Fernández, C. Maragoto, F. Seijo, E. Alvarez. *España, Rev Neurol* 2001; 32 (11): 1005-1012.
- 56.- Cosman ER. Radiofrequency lesions. In: Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1997: 973-86.
- 57.- Cosman ER, Cosman BJ. Radiofrequency lesion making in the nervous system. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editor. *Neurosurgery*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p 4119-4138.186. Nowinski W. Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrand-Wahren Brain microseries. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 103-116.
- 58.- Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RAE. Magnetic Resonance Imaging-based Stereotactic Localization of the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus. *Neurosurgery* 1999; 44: 303-314.
- 59.- Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ. Comparison of anatomical and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2000; 47: 282-294.
- 60.- Krauss JK, King DE, Grossman RG. Alignment correction algorithm for transformation of stereotactic anterior commissure/posterior commissure-based coordinates into frame coordinates for image-guided functional neurosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 806-812.
- 61.- Merello M, Nouzeilles MI, Kuzis G, et al. Unilateral radiofrequency lesion versus electrostimulation of posteroventral pallidum: a prospective randomized comparison. *Mov Disord* 1999; 14: 50-56.
- 62.- Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50: 1268-1274.
- 63.- Lyons KE, Koller WC, Wilkinson SB, Pahwa R. Surgical and device-related events with deep brain stimulation. *Neurology* 2001; 56 (Suppl.): A147.
- 64.- Alvarez L, Macías R, López Flores G, Álvarez E. Palidotomía Posteroventral Selectiva guiada por semimicroregistro en el tratamiento de los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson idiopática. *Rev Mex Neuroci* 2001; 2 (2): 87-96.
- 65.- Jerrold L. Vitek. Mechanisms of Deep Brain Stimulation: Excitation or Inhibition. *Mov Disord* 2002; Suppl (3): S69-S72.
- 66.- Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, et al. Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease [see comments]. *Brain* 1999; 122: 405-416.
- 67.- Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrowsky JO, Lanj AE, Lozano AM. Neurophysiologic identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 622-8.
- 68.- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72: 494-506.
- 69.- Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Mewes K, Chockman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The Subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124: 1777-1790.
- 70.- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-468.
- 71.- De Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 1999; 354: 1665-1669.
- 72.- Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 558-569.
- 73.- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT). CAPIT Committee. *Mov Disord* 1992; 7 (1): 2-13.
- 74.- Okun MS, Vitek JL. Lesion Therapy for Parkinson's Disease and other Movement Disorders: Update and Controversies. *Movement disorders* 2004; 19 (4): 375-389.
- 75.- Yelnik J. Functional Anatomy of the Basal Ganglia. *Mov Disord* 2002; Suppl (3): S15-S21.
- 76.- Tollefson TT, Burns J, Wilkinson S, Overman J, Kieleyka J, Goodman SH, Koller WC, Troster A, Lyons K, Pahwa R, Batnitzky S, Wetzel L, Gordon M. Comparative Magnetic Resonance Image-Based evaluation of Thalamotomy and Pallidotomy lesion Volumes. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 131-44.
- 77.- Tomlinson F, Kelly JP. Sequential magnetic resonance imaging following stereotactic radiofrequency ventralis oralis thalamotomy. *J Neurosurg* 1991; 74: 579-584.

- 78.- Lozano AM. The subthalamic nucleus: myth and opportunities. *Mov Disord* 2001; 16: 183-184.
- 79.- Martin JP. Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (The syndrome of the body of Luys). *Brain* 1927; 50: 637-651.
- 80.- Sella F, Hirsch E, Lisovsky F, Mutschler V, Collard M, Marescaux C: Contralateral disappearance of Parkinsonian signs after subthalamic hematoma. *Neurology* 1992; 42: 255-256.
- 81.- Yamada A, Takeuchi H, Miki H: Unilateral abolition of parkinsonian rigidity after subthalamic nucleus hemorrhage [in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32: 887-889 (abstr).
- 82.- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.