
Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson

J. Guridi; MC. Rodríguez-Oroz y M. Manrique

Servicio de Neurocirugía. Departamento de Neurociencias. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. Pamplona

Resumen

Desde hace varios años, estamos asistiendo a un renovado interés en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. Esto ha sido debido, por un lado, a la progresión de la enfermedad y a que el tratamiento farmacológico no puede aliviar la aparición de complicaciones motoras y disquinesias que ocurren tras algunos años. En segundo lugar, al avance de las técnicas quirúrgicas, como la mejora en la técnicas estereotácticas con una disminución en la morbilidad quirúrgica. Por último, a la aparición de la estimulación cerebral a alta frecuencia que permite no lesionar estructuras cerebrales. En esta revisión mostramos la eficacia de los diferentes tratamientos quirúrgicos que actualmente se están realizando en los pacientes con esta enfermedad. Lesión, estimulación cerebral profunda y reinervación son revisados y discutidos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Palidotomía. Subtalomotomía. Estimulación cerebral profunda. Reinervación dopaminérgica.

Surgical treatment for Parkinson's disease

Summary

In the past years there has been an increasing interest in the surgical therapies for Parkinson's disease. This renewed interest is related to different factors. First, pharmacological treatments are still unable to alter substantially the progression of the disease and after a few years they generally cause motor complications and dyskinesias. Secondly, the great advances in the surgical techniques, especially with the improvement of stereotactic surgery, have decreased morbidity in recent years. Finally, the introduction of deep brain stimulation, now allows surgical treatment without damaging brain structures. In this review, different

surgical treatments are summarized. Ablative surgery, deep brain stimulation and reinnervation therapies are described.

KEY WORDS: Parkinson's disease. Palidotomy. Subthalamotomy. Deep Brain Stimulation (DBS). Dopaminergic reinnervation.

Introducción

Hace varios años, en 1995, cuando se reinició la cirugía como tratamiento en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) publicamos una revisión sobre el tema en *Neurocirugía*, en la cual se comentaban, por un lado las bases fisiopatológicas del funcionamiento de los ganglios basales (GB) y por otro los diferentes tratamientos quirúrgicos existentes²⁸. Desde entonces hasta la actualidad ¿qué es lo que ha cambiado respecto de aquellos conceptos? En primer lugar, podemos decir que, en principio, los estudios fisiopatológicos sobre los que nos basamos, en lo fundamental no han perdido vigencia, simplemente se han actualizado, ya que siguen siendo útiles para conocer el mecanismo de acción de la cirugía y nos permiten conocer el modo de actuar de los GB. El modelo creado de disquinesia (hipercinesia) y de parkinsonismo (hipocinesia) siguen estando vigentes para entender los circuitos en ambas condiciones fisiopatológicamente opuestas. En segundo lugar, las técnicas ablativas o lesivas que se han venido practicando en estos años, han sido claramente sustituidas

AMS: Área motora suplementaria. *DA:* Dopamina. *DBS:* Estimulación cerebral profunda (Deep brain stimulation). *DBS:* Estimulación cerebral profunda. *Núcleo subtalámico.* *EP:* Enfermedad de Parkinson. *GB:* Ganglios basales. *GDNF:* Factor neurotrófico glial. *GPe:* Globo pálido externo. *GPI:* Globo pálido interno. *MPTP:* (1-metil, 4-fenil. 1-2-3-6-tetrahidropirina). *NIH:* Instituto Nacional de Salud (Americano). *NST:* Núcleo subtalámico. *PET:* Tomografía por emisión de positrones. *PPN:* Núcleo pedúnculo pontino. *SNC:* Sustancia negra compacta. *SNr:* Sustancia negra "reticulada". *UPDRS:* Unified Parkinson's Disease Motor Score. *UPDRS ADL:* Actividades vida diaria

Neurocirugía 2004; 15: 5-16. Recibido: 10-11-03. Aceptado: 20-11-03

por las de estimulación cerebral profunda (DBS: deep brain stimulation) en nuestro entorno debido a la reversibilidad del procedimiento quirúrgico. Por otro lado, gran parte de los pacientes, presentan una sintomatología bilateral y la estimulación reduce en gran medida la posibilidad de producir un déficit derivado de la cirugía bilateral. En tercer lugar, podemos comprobar que la diana actual para el tratamiento quirúrgico de la EP, se ha desplazado hacia el núcleo subtalámico (NST), como en estudios experimentales previamente se había planteado desde el reinicio de la cirugía²⁷. La talamotomía, técnica realizada durante años, se realiza actualmente en pacientes con temblor esencial y la palidotomía ha dejado de realizarse en gran parte por su efecto unilateral. Por último, los implantes dopaminérgicos (DA) del estriado son otros de los tratamientos que desde hace años viene practicándose en estos pacientes, pero que en los últimos trabajos publicados, han mostrado unos datos no esperados por la comunidad científica. En este campo se están experimentando implantes con nuevos tejidos, así como otros nuevos procedimientos como describiremos. Todos estos son los puntos que comentaremos en esta revisión, con la intención de actualizar el tema de la cirugía en la EP.

Bases Fisiopatológicas de la cirugía. Modelos experimentales

Brevemente recordaremos que los estudios sobre el funcionamiento de los GB en modelos animales fueron desarrollados durante los años 80-90. Sin querer profundizar en el modelo de parkinsonismo inducido por la toxina MPTP (1-metil, 4-fenil, 1-2-3-6-tetrahidropiridina) en primates, ésta lesiona las neuronas DA de la sustancia negra compacta (SNc). Se ha podido demostrar desde el punto de vista tanto metabólico como electrofisiológico, por medio de registros neuronales, que en el modelo de parkinsonismo, paralelamente a la depleción DA, existe una hiperactividad del NST^{1,18}. Esta hiperactividad es el eje del funcionamiento patológico de los GB en la EP ya que el NST al tener un neurotransmisor excitador (ácido glutámico) hiperactiva sus dos eferencias, el globo pálido interno (GPI) y la sustancia negra reticulata (SNr), que son los dos núcleos de salida de los GB sobre el tálamo. Los mismos, están a su vez hiperactivos transmitiendo una sobreinhibición al tálamo (GABA como neurotransmisor) y éste a su vez sobre el córtex premotor explicando fisiopatológicamente el origen de la bradicinesia/acinesia como característica principal del modelo de parkinsonismo¹⁸. El papel que se atribuía al NST fue confirmado tras lesionar el mismo en primates previamente parkinsonizados^{10,29}. Los signos motores típicos de la enfermedad, temblor, rigidez y lentitud (bradicinesia) mejoraron tras la lesión y por otro lado, estudios metabólicos y fisiológicos mostraron la nor-

malización de los GB tras la subtalamotomía^{29,79}. Con estos trabajos desarrollados en el laboratorio, el NST se erigió como una futura diana quirúrgica para la EP²⁷.

En esta revisión trataremos de actualizar los diferentes tratamientos quirúrgicos que se practican actualmente. Por un lado los ablativos que se continúan realizando, los de estimulación cerebral del GPI y NST, así como los nuevos conceptos sobre reinervación estriatal. No haremos referencia a la talamotomía ni a la estimulación talámica, ya que han quedado destinadas para tratamiento contra el temblor y en la actualidad no se considera como una diana para tratar la EP.

Palidotomía

La palidotomía fue redescubierta como diana quirúrgica por el neurocirujano sueco Lauri Laitinen³⁹. Una lesión en el GPI, basados en los conceptos fisiopatológicos expuestos previamente, reduciría la hiperactividad palidal volviendo el sistema hipotéticamente a la normalidad. La ubicación de la lesión debe realizarse en la porción motora del núcleo y los beneficios son tanto en la situación de parkinsonismo (estado "off" motor) como sobre la reducción de disquinesias inducidas por la medicación (estado "on"). El temblor, la rigidez y la bradicinesia mejoran significativamente en el lado contralateral a la cirugía y su beneficio persiste con los años. A pesar de que el beneficio motor en el lado ipsilateral, suele ser no significativo y transitorio⁴⁰, recientemente se ha publicado por un grupo de trabajo, un beneficio ipsilateral significativo a los dos años desde la cirugía en 36 pacientes randomizados⁷³. La UPDRS (Unified Parkinson's Disease Motor Score) en su parte motora (III) mejora a los 6 meses tras la palidotomía, un 40.6% y a los 12 meses en un 45.3%, según han publicado Alkhani y Lozano tras una amplia revisión de la literatura². Los resultados entre los distintos grupos quirúrgicos son variables en la condición "off" motora, existiendo signos clínicos que responden mejor que otros, bien por la ubicación de la lesión o el volumen de la misma, pudiendo ambos ser factores determinantes en los resultados publicados. Las disquinesias, inducidas por la medicación, mejoran un 73% a los 6 meses y un 86.4% a los 12 meses, con un beneficio ipsilateral transitorio y que no permanece más de un año^{2,39}. Los pacientes intervenidos con esta técnica, no reducen la dosis diaria de medicación.

La mayoría de los estudios sobre palidotomía no han sido randomizados y, sólo en dos casos, los pacientes intervenidos fueron evaluados versus otro grupo con el mejor tratamiento médico^{16, 73}. La UPDRS ADL (II) (escala de actividades de la vida diaria) muestra en parte, la cantidad y calidad del tiempo "on", reflejando de esta manera la independencia del paciente. La lesión palidal mejora entre un 24-33% las actividades de la vida diaria, aunque^{2,40} para

otros autores esto no resulta significativo.

Cuando la palidotomía comenzó a realizarse, los pacientes sometidos a la misma eran de predominio asimétrico y con importantes disquinesias debidas al tratamiento crónico. La propia evolución de la enfermedad hace que pasado un tiempo desde la cirugía, aparezcan signos parkinsonianos en el lado no intervenido, por lo que el resultado a largo plazo de esta técnica podemos considerarlo como parcial. La palidotomía ha mostrado mejorar el tiempo de reacción en el lado contralateral a la cirugía³⁴ así como las tareas manuales, con un incremento en la perfusión del AMS (área motora suplementaria) y del córtex prefrontal¹⁵. Estos datos del PET (tomografía por emisión de positrones) muestran la mejoría de los circuitos motores tras la cirugía asemejándolo a la situación normal. Las complicaciones de la palidotomía son de 0.4% de mortalidad y un índice de efectos adversos persistentes de un 14%². La hemorragia con déficit motor durante el transcurso de la cirugía, la afectación de la cápsula interna o bien del tracto óptico debidos a la ubicación de la lesión, serían las complicaciones principales en esta técnica quirúrgica. Otras complicaciones menos importantes publicadas, han sido una reducción del aprendizaje verbal y de la fluencia del lenguaje en palidotomías realizadas en lado izquierdo⁷⁰.

Pocos pacientes han sido intervenidos de una palidotomía bilateral porque, a pesar de realizar la cirugía en dos tiempos y de la mejora desde el aspecto motor, existen importantes complicaciones de lenguaje y alteraciones cognitivas⁵⁰. Se ha publicado que el riesgo de presentar un problema de lenguaje llega a ser del 53% si el procedimiento es bilateral²⁰. Efectos secundarios sobre el comportamiento, déficits cognitivos, así como abulia y alteraciones cortico-bulbares han sido también descritos en la literatura²³. Esto ha llevado a la estimulación palidal bilateral (DBS-GPi) a ser el tratamiento electivo, aunque existen pocos pacientes intervenidos con esta técnica quirúrgica.

Estimulación palidal (Gpi-DBS)

La DBS-GPi muestra una mejoría en el estado parkinsoniano significativa así como también lo hace con las disquinesias¹⁴. En el estudio multicéntrico, doble ciego y randomizado realizado con 38 pacientes con estimulación palidal bilateral y seguido durante 6 meses, esta técnica quirúrgica, ha mostrado una mejoría en la UPDRS motora del 37% siendo significativa en todos los signos cardinales de la enfermedad¹⁷. Sin embargo, y a pesar de estos resultados en los pacientes intervenidos, no se ha reducido medicación antiparkinsoniana tras la cirugía. El análisis de los datos de los pacientes del estudio multicéntrico ha mostrado que la mejoría se mantiene durante tres años^{62,63}. Sin embargo algunos autores han referido que el beneficio motor decae

tras este periodo de tiempo⁷⁵.

El NST como diana quirúrgica. Características generales

Como hemos referido previamente, el NST es la diana quirúrgica actual de elección para tratar la EP y la estimulación del NST la cirugía de referencia en nuestro medio. La primera razón para ello es que la mayoría de los pacientes que se intervienen tienen un cuadro clínico bilateral, por lo que la estimulación reduce enormemente el riesgo de una cirugía bilateral. La elección de la estimulación del NST sobre la DBS-GPi o bien sobre otras cirugías, se debe a varias razones. La actuación sobre el NST tiene un efecto sobre las dos eferencias de los GB, así como sobre el sistema troncoencefálico, sobre todo sobre el núcleo pedúnculo pontino (PPN), pudiendo inducir una mejora en los signos axiales de la enfermedad. El abordaje quirúrgico del NST es fácil de ser identificado en el registro intraoperatorio por estar todo él rodeado de fibras. Así la actividad neuronal nos indica si nos encontramos fuera o dentro del núcleo. Al ser una diana de pequeño tamaño (160 mm cúbicos), las unidades neuronales se encuentren próximas entre sí y la respuesta a los movimientos músculo articulares contralaterales (neuronas kinestésicas) nos indican, basados en la somatotopía del núcleo, la proximidad a la cápsula y la lateralidad en la que nos encontramos. La respuesta del NST al temblor es excelente, siendo similar a la que se produce en el Vim (ventralis intermedius del tálamo)⁴², es decir la completa abolición del mismo. El GPi, por contrario, es un núcleo de un tamaño mayor (458 mm cúbicos)⁸², sus unidades están más distanciadas entre sí y en ocasiones existe una mayor dificultad en distinguirlo del GPe (globo pálido externo). La respuesta clínica de los diferentes síntomas/signos parkinsonianos no siempre es tan eficaz a la estimulación en éste núcleo³⁷. Por último, el NST es la única diana quirúrgica en la que se reduce la dosis de medicación mientras en el GPi, independientemente a los resultados, la levodoterapia no puede reducirse en los pacientes intervenidos. Éstas, serían algunas de las razones para la elección de la estimulación del NST (DBS-NST) como la cirugía de elección en la actualidad. Sin embargo, el alto coste de los procedimientos de estimulación cerebral profunda, así como la imposibilidad material de regular los parámetros de estimulación en algunos pacientes, hace que algunos grupos realicen lesiones del NST, debido a las desventajas de la estimulación.

Subtalamotomía

A pesar de ser considerado el NST como la principal diana quirúrgica para la EP, pocos resultados, con respecto a la lesión de esta estructura han sido publicados en la literatura. El temor a producir una hemiparésia postquirúrgica es

uno de los factores a considerar en la escasez de grupos que la practican. No existen muchos centros que actualmente estén trabajando en este tipo de cirugía, ya que la expansión de la estimulación en esta diana ha sido enorme. Alvarez y cols publicaron la experiencia del grupo cubano en 11 pacientes durante dos años de seguimiento, reportando una mejoría significativa en la UPDRS parte II (actividad de la vida diaria) y UPDRS parte III (motora). El efecto de la mejoría fue principalmente contralateral a la cirugía manteniéndose durante el periodo de seguimiento, mientras que la mejora ipsilateral no persistió a los 24 meses³. Existía también una mejoría en la marcha así como en la inestabilidad postural y la dosis de levodopa en los pacientes intervenidos disminuyó e incluso un paciente dejó la medicación. Las disquinesias no fueron un problema tras la cirugía, siendo únicamente permanentes en un paciente que presentó un problema vascular en la región subtalámica a los días de la intervención y la disquinesia persistió hasta que se le practicó una palidotomía al año³.

Recientemente, el grupo de Bristol ha publicado los resultados de subtalantomía en 21 pacientes seguidos un mínimo de 24 meses. La cirugía mejoró el temblor, la rigidez y la bradicinesia en el lado contralateral a la lesión. Estos pacientes no encontraron mejoría en signos axiales como la marcha e inestabilidad⁵⁷. Su y cols⁶⁷ han referido 8 pacientes con lesión del NST, en 3 de ellos unilaterales y 4 bilaterales falleciendo un paciente a los 6 meses. Todos los signos "off" de la enfermedad mejoraron significativamente y persistiendo la mejora excepto para el temblor a los 18 meses. Este grupo ha referido tres hemibalismos postquirúrgicos en los pacientes que presentaron lesiones de un tamaño mayor⁶⁷.

Nuestro grupo ha intervenido 6 pacientes con lesión en el NST, 5 subtalantomías unilaterales y en un caso un estimulador contralateral y un paciente con lesión bilateral. La mejoría ha sido importante para signos axiales como de extremidades, pero el corto número hace que no podamos extraer conclusiones definitivas, ni estadísticas, sobre esta cirugía.

En conclusión, la experiencia sobre la lesión del NST es corta, ya que hay pocos pacientes intervenidos y la acción unilateral de la cirugía es insuficiente a largo plazo. Es preciso, al cabo del tiempo, realizar una cirugía contralateral lesiva o por medio de estimulación. La subtalantomía bilateral, separadas las intervenciones por meses o bien realizadas en el mismo acto quirúrgico, mejora significativamente la enfermedad, sobre todo sus signos axiales, reduciendo la medicación y sin producir un déficit cognitivo en los tests realizados⁴. A esta conclusión ha llegado el grupo de trabajo cubano, tras la realización de 18 subtalantomías bilaterales, 7 de ellas realizadas en dos tiempos y 11 en la misma cirugía, estando estos datos pendientes de publicación⁴. En cualquier caso, respecto a

la lesión del NST bilateral, existen todavía pocos casos intervenidos por lo que su aplicación clínica no puede ser recomendada actualmente.

La aparición de una hemicoorea/balismo tras la cirugía no es un problema importante, ya que los grupos que realizan esta cirugía la refieren como leve y transitoria. La mayoría de los pacientes en los cuales se practica una lesión del NST, no presentan ningún tipo de movimiento, excepto el de una discreta disquinesia en el momento de la lesión (también ocurría este signo tras una palidotomía) que perdura horas. La ausencia de movimientos anormales tras una lesión en el NST, puede deberse a diferentes factores. Por un lado a que el volumen de lesión no sea suficiente como para inducir una disquinesia y lo sea para producir un beneficio motor, ya que el beneficio motor y la inducción de corea pueden no estar en la misma zona nuclear. Por otro lado, a que la propia lesión alcance el fascículo lenticular, que es dorsal al núcleo, produciendo un efecto similar a la palidotomía (el fascículo lenticular son proyecciones desde el GPI al tálamo)⁴⁶. Por último, el umbral disquinético puede ser mayor en los pacientes afectados de EP que en sujetos normales que presentan un cuadro vascular cerebral en esta estructura³⁰. Esto podría estar en relación con la hiperactividad del NST, por lo que este umbral puede ser más alto como se ha podido evaluar en animales de experimentación²⁹. La subtalantomía actual, que es la lesión del núcleo en su porción sensitivo-motora, no es comparable con las antiguas subtalantomías realizadas, ya que las lesiones se realizaban en el campo de Forel, (campotomías) es decir, lesiones en el fascículo y ansa lenticular, o bien en la región prelemniscal, pero dorsales al núcleo. En estas cirugías realizadas en los años 60, se trataba de lesionar las fibras, sin que la lesión alcanzase el propio núcleo. La campotomía era una alternativa a la talantomía cuya indicación era el temblor en pacientes que entonces no tomaban medicación.

Estimulación del NST

Todos los aspectos motores de la EP tratados con DBS-NST bilateral mejoran. Así el temblor lo hace en un 80%, la rigidez en un 60% y la bradicinesia en un 45%, siendo todas las mejoras publicadas significativas^{17,33, 8, 41,51,61,66,74,77}. Los signos axiales como marcha, congelamiento de la misma, inestabilidad, también lo hacen significativamente^{9,17,37,59,61}, aunque para otros autores las mejorías axiales no serían tan significativas⁸⁴. En el estudio multicéntrico publicado con 96 pacientes tratados y seguidos durante 6 meses, la UPDRS motora mostró un beneficio del 52%¹⁷. Este estudio ha sido el más importante llevado a cabo en estos años sobre estimulación en la EP con complicaciones motoras, tanto por el número de pacientes enrolados, así como por los distintos centros incluidos en el mismo. El estudio ha sido

doble ciego y con evaluación cruzada y los resultados de la estimulación del GPi y del NST han mostrado un significativo beneficio en ambas dianas, existiendo una discreta diferencia a favor de los intervenidos en el NST¹⁷. En las escalas de evaluación motora de la UPDRS, el porcentaje de mejoría ha sido descrito entre un 42% hasta un 67% por distintos grupos al año del implante^{14,17,33,41,51,74}. Las escalas se realizaron con el paciente en “on” estimulación y “off” medicación. El tiempo “on” sin disquinesias en los pacientes intervenidos con DBS-NST se incrementa en un 74%, por lo que las fluctuaciones motoras se reducen e incluso llegan a desaparecer. También mejora significativamente la distonía matutina¹⁷.

La respuesta de los pacientes sometidos a esta cirugía, está en estrecha relación con la respuesta a una dosis máxima de dopa previa a la misma³⁷. Por tanto la respuesta de un paciente con esta técnica quirúrgica, puede predecirse en relación a su “on” previo a la intervención. Por otro lado, el temblor que es el signo que peor responde a la medicación, tiene una respuesta excelente a esta cirugía.

El seguimiento de los pacientes con estimulación subtalámica en la mayoría de las publicaciones es corto, suele estar entre los 6 meses y un año, aunque comienzan a referirse en la literatura seguimientos más largos. La mejoría de los pacientes a lo largo de los años, persiste con este tratamiento como ha podido ser evaluada en los pacientes del estudio multicéntrico a los tres años⁶³. Sin embargo otros grupos han referido que las mejoras a los 2 años del implante en la UPDRS motora se han reducido a un 41% en un grupo de 25 pacientes³⁵. Nuestro grupo de trabajo, ha seguido 10 pacientes intervenidos con DBS-NST por un periodo de 4 años. Tras este tiempo, continúa existiendo una mejora significativa con respecto a la situación motora preoperatoria. No ha existido diferencia estadística entre los resultados de este grupo al año de ser intervenidos y los 4 años^{62,63}. Los parámetros de estimulación no se han alterado significativamente y la reducción de medicación se continúa manteniendo al cabo de este periodo. A largo plazo además del beneficio motor, también las escalas de la vida diaria (UPDRS II) mejoran estadísticamente con una reducción en la medicación y sin alterar estadísticamente los parámetros de estimulación. Estudios con PET durante la realización de una tarea motora han mostrado que la DBS-NST, incrementa la activación en las áreas premotoras corticales, previamente disminuidas por la enfermedad¹³.

La cirugía conlleva una reducción significativa de la levodoterapia (40-80%) según lo publicado por todos los grupos que la realizan, llegando algunos pacientes a estar sin medicación^{17,37,41,51,74}. Esto no significa que desde el punto de vista motor el paciente se encuentre mejor, ya que el lenguaje puede empeorar por la ausencia de medicación, pudiendo existir cambios de humor así como depresión por

la desaparición de la dopa. La disminución de la medicación a su vez conlleva a una reducción de las disquinesias inducidas por la misma, por lo que también el NST a pesar de ser una diana prodisquinética, se comporta como anti-disquinética, similar al efecto de la palidotomía sobre las disquinesias. No se conoce con exactitud si la reducción de las mismas puede deberse exclusivamente a la reducción de la dosis total de levodopa tras la cirugía, o bien al propio efecto de la estimulación, actuando continuamente sobre el NST en contraposición con el efecto pulsátil de la medicación³⁷. Probablemente el efecto de la estimulación continua sobre el sistema motor sea el verdadero inductor de la mejoría de las disquinesias según ha sido recientemente publicado⁷⁸.

La incidencia actual de complicaciones en la estimulación cerebral, se puede considerar como baja. La mortalidad de la cirugía se sitúa entre el 0 y 2.9% y la incidencia de hemorragia intraparenquimatosa entre 0 y 5%, estando el porcentaje de otras complicaciones alrededor del 3-5%^{69,71}. A medida que el seguimiento se va haciendo más largo, las mismas pueden incrementarse como describió el grupo de Toronto, el cual refirió en un seguimiento de 33 meses, en 217 pacientes con 310 electrodos implantados, la incidencia de complicaciones relacionada con el sistema era de un 25.3%⁵⁵. Actualmente la incidencia se ha reducido, ya que es un procedimiento que en algunos centros se realiza habitualmente y la experiencia de los distintos grupos se ha incrementado. Se considera actualmente un riesgo alrededor de 2-3% en cirugía bilateral de complicaciones hemorrágicas y en grupos con experiencia y entre un 5-7% las complicaciones ulteriores relacionadas con el sistema implantado. En grupos quirúrgicos en fase de aprendizaje, el porcentaje de complicaciones puede incrementarse. Datos sobre una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en el NST comparativamente con el GPi no han sido referidas. Sin embargo, sí se ha publicado que la incidencia de éstas puede estar relacionada con un número mayor de pases o “tracks” durante el registro fisiológico¹⁷. Recientemente se han publicado en *Journal of Neurosurgery* dos artículos sobre DBS y complicaciones quirúrgicas que pueden aclarar datos sobre este aspecto de la cirugía^{69,71}. La disartria tras la cirugía puede empeorar por el efecto de la bilateralidad, o bien por la reducción de la medicación. En pacientes que la presenten previamente a la cirugía y que no mejora con la medicación, debe comentarse en el consentimiento informado el posible empeoramiento de la misma tras la intervención. No conocemos actualmente el porcentaje de complicaciones a largo plazo, años, de la estimulación en las distintas dianas empleadas, GPi o NST.

La finalidad de la DBS-NST es bloquear la actividad excitadora que desde el subtálamo envía a los núcleos de salida de los GB, bloqueando la hiperactividad inhibitoria que éstos envían sobre el tálamo. De esta manera e hipotéticamente,

al incrementar la actividad tálamo-cortical se produce una mejoría en la enfermedad. Sin embargo todavía no conocemos cómo funciona la estimulación cerebral. Se creyó inicialmente, ya que el efecto de la estimulación simulaba el efecto de la lesión, que las propias neuronas del núcleo serían inhibidas, en este caso las correspondientes a la porción motora del NST. Había sido demostrado previamente, que la lesión química del núcleo y por tanto la lesión de los somas neuronales exclusivamente, en animales tratados con MPTP mejoraba el cuadro parkinsoniano^{10,29}. Sin embargo en el NST no sólo existen somas neuronales, hoy sabemos que la excitabilidad de los axones a la corriente eléctrica, es al menos 10 veces mayor que las de los propios somas y los axones mielinizados son más excitables que los que no lo están⁵⁸. Así la corriente de estimulación estaría actuando sobre las fibras que rodean al núcleo y dentro del mismo sobre los axones y dendritas modulando la actividad del núcleo, antes de que la propia corriente haya actuado sobre los propios somas. Así sobre el núcleo puede existir una excitación de las fibras aferentes desde el GPe, inhibiendo las neuronas subtalámicas por una liberación GABAérgica que bloquee la actividad eferente^{8,19}. O por el contrario, o a la vez, si la corriente afecta a las eferencias glutamatérgicas de las neuronas, puede excitarlas modulando su actividad y produciendo incluso un incremento en la actividad glutamatérgica, efecto conocido como "jamming"⁷². Por tanto podemos concluir diciendo que actualmente no conocemos con exactitud el mecanismo de acción de la estimulación cerebral profunda existiendo distintos mecanismos, incluso contrapuestos, tratando de explicar el funcionamiento de la misma. Estudios con macacos portadores de estimuladores y microdiálisis sería interesante para reportarnos datos en este aspecto quirúrgico.

Un segundo punto a comentar de la DBS-NST, es que no se conoce con exactitud, cual es la localización exacta de la estimulación para producir la mejoría clínica. Los electrodos que se colocan en esta diana (Medtronic 3389, de 7.5 mm y 4 contactos) atraviesan el núcleo y pasan por la parte dorsal del mismo hacia el fascículo lenticular y la zona incerta. Los contactos que están en la porción dorsal del núcleo (región sensitivo motora del NST) y los situados inmediatamente superiores, pero fuera del núcleo, son los contactos clínicamente activos^{32,64,68,74,83}. Varios estudios de imagen han sido referidos sin que aporten nuevos datos sobre esta duda. Si los contactos activos deben ser intranucleares necesitando actuar sobre las estructuras dorsales del NST o bien es la zona incerta, dorsal al núcleo, la activa a la estimulación, actualmente no se conoce. En este segundo caso nuevamente volveríamos al concepto de efecto palidotomía, por ser las fibras desde el GPi al tálamo las que bloquearían la actividad.

El reto actual de la DBS-NST para la EP, es realizar la cirugía en pacientes jóvenes y en los cuales acaben de apa-

recer las complicaciones motoras, es decir a los pocos años de comenzar a tratarse la enfermedad. Actualmente los pacientes que se intervienen tienen una enfermedad avanzada, con complicaciones motoras, bien deterioros fin de dosis, dosis ineficaces, importantes problemas de marcha, disquinesias, así como problemas psiquiátricos, todo ello relacionado con la propia evolución de la enfermedad. Conociendo el porcentaje de mejora de los pacientes intervenidos, la persistencia de los resultados en el tiempo y la reducción ulterior de medicación así como asumiendo las complicaciones inherentes a la cirugía, esta terapia, creemos, debe de plantearse antes en el tiempo. Por último, debemos comentar que la estimulación no ha demostrado que prevenga la muerte neuronal de la SNC, a pesar de que la subtalamotomía ha demostrado un efecto protector en animales de experimentación⁵³. Hipotéticamente una cirugía temprana tendría un efecto antiglutamatérgico y sería una terapia neuroprotectora sobre el resto de las estructuras de proyección subtalámica pero esto hasta la fecha es únicamente un deseo, ya que los resultados actualmente no han aportado estos datos^{60,81}. Por el contrario, en animales de laboratorio, la estimulación a alta frecuencia del NST induce un incremento en los niveles de ácido glutámico en el globo pálido ipsilateral y en la SNr según ha podido demostrarse en estudios realizados con microdiálisis^{80,81}. Por tanto, el adelantar la intervención por obtener un efecto neuroprotector no está científicamente demostrado.

Implantes dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson

Es conocido que cuando aparecen los primeros signos parkinsonianos, temblor o lentitud, la enfermedad está en un estado avanzado. El número de neuronas DA de la SNC que han muerto son más del 50-60% de la población inicial y la denervación del estriado, principal proyección de la vía DA, es muy severa, 70-80%¹¹. El cuadro clínico no aparece antes, debido a la compensación del resto de neuronas funcionantes, o bien a otros mecanismos no del todo conocidos, pero esta situación es también transitoria. La reinervación estriatal por medio de implantes DA, ha sido empleada quirúrgicamente durante el último decenio mostrando eficacia terapéutica. Mejorías clínicas han sido publicadas en pacientes seleccionados²¹, con mejoras en pruebas de imagen como la PET con fluorodopa, que se utilizó para determinar la viabilidad del implante⁴³. Incluso en casos de autopsia en pacientes, se evidenció la supervivencia del implante a largo plazo y la restauración DA estriatal³⁶. Para otros grupos, la cirugía abierta implantando tejido DA en la cabeza del caudado, era una alternativa para pacientes en grados IV o V de Hoehn y Yahr con mejoría clínica⁴⁵. Durante un tiempo se pensó que en modelos de parkinsonismo, la mejoría postintervención sería depen-

diente del número de células del implante que sobreviven, así como de la densidad y extensión de la reinervación putaminal. Con estas premisas se podría restaurar la fisiología alterada de la neurotransmisión DA⁴⁴.

En los últimos años y tras los estudios clínicos en grupos abiertos de estos pacientes, el Instituto Nacional de la salud (NIH) americano decidió realizar un estudio doble ciego, cirugía con implante versus cirugía placebo, en pacientes con enfermedad avanzada, para controlar el grado de mejora en estos pacientes. Con esta finalidad, han sido publicados dos estudios contra placebo de trasplantes DA en el estriado^{22,56} que podemos considerar que han sido desalentadores al no poder mostrar una mejoría significativa en el "off" comparado con la cirugía placebo. En el primero de ellos, 40 pacientes con un seguimiento de 1 año, la diana quirúrgica era el putamen o caudado. La mejoría clínica mostrada ha sido muy escasa, 18% para todo el grupo ($p < 0.11$) y un 34% para los pacientes menores de 60 años ($p < 0.01$)²², a pesar de que el PET con F-fluorodopa mostró la supervivencia del implante⁵². Por otro lado, un 15% de los pacientes intervenidos presentaron importantes disquinesias durante la fase "off" debidas al propio trasplante y no al efecto de la medicación. Éstas aparecieron entre los 24-48 meses postintervención sin acompañarse de una mejora clínica^{25,31}. La conclusión del estudio ha sido que los implantes de neuronas DA sobreviven en los pacientes con EP y resultan beneficiosos clínicamente en algunos de ellos²². En el segundo estudio realizado, fueron 34 los pacientes randomizados y con una mayor cantidad de tejido DA sin llegar tampoco a mostrar ningún beneficio tras la cirugía. La diana quirúrgica a implantar fue el putamen postcomisural y el seguimiento de 24 meses. La conclusión del estudio ha sido que el trasplante de células DA no mejora los signos parkinsonianos e induce en un importante porcentaje de pacientes (56%) disquinesias durante el periodo "off"⁵⁶. Actualmente los datos no muestran que éstas se deban a un sobrecrecimiento del implante³¹, pudiendo estar más relacionado con la colocación del mismo dentro del estriado⁴⁸. La intensidad de las mismas ha sido lo suficientemente severa como para que varios de estos pacientes hayan sido sometidos a DBS-NST para aliviarlas (desconocemos los resultados quirúrgicos)⁵⁶. Estos estudios han puesto en alerta a toda la comunidad científica respecto a este tema de la reinervación, ya que posiblemente, la cantidad de tejido DA del implante no tenga relación con la respuesta clínica y sea el propio paciente y su grado de denervación los factores a considerar^{5,12}. Ambos trabajos nos indican que el implante en el estriado en pacientes con EP avanzada, a pesar de sobrevivir y crecer, como lo indica el incremento en la captación del PET, no hace una restauración fisiológica del déficit DA y clínicamente los pacientes no obtienen un beneficio motor. Por todo ello, la reinervación DA desde embriones actualmente no puede

ser recomendado como terapia para tratar la EP⁵⁶.

En este campo de la restauración se está trabajando actualmente con otros tejidos. Así los factores de crecimiento nervioso (GDNF, glial derived neurotrophic factor) derivados de fibroblastos inducen a una significativa reinervación DA en animales de experimentación. En primates tratados previamente con MPTP, la infusión crónica de GDNF intraventricular o bien intraestriatal, mejoró significativamente la función motora de los mismos, sin inducirse efectos secundarios por la administración de la misma²⁶. Los factores neurotróficos estimularían las terminales DA existentes, mejorando los síntomas de la enfermedad. En este contexto, podemos decir que actuarían como neuroprotectores, respondiendo también mejor los pacientes con una menor afectación estriatal. Sin embargo, en un estudio reciente en pacientes con inyección intraventricular de GDNF, no se ha mostrado ninguna eficacia clínica y ha conllevado importantes efectos secundarios⁵⁴. En 50 pacientes que fueron tratados con GDNF intraventricular contra placebo, no se ha evidenciado mejoría clínica ni en el "off" ni en el "on" de la UPDRS para ninguna de las dosis utilizadas⁵⁴. El GDNF desde el LCR no llega a difundir lo suficiente a través del epéndimo para llegar al estriado, siendo su difusión local. Sin embargo, en un reciente estudio de infusión intraestriatal de GDNF en 5 pacientes, uno unilateral y 4 bilaterales ha sido publicado una significativa respuesta motora ($p < 0.005$). El porcentaje de mejoría en las escalas de evaluación ha sido del 45% en el "off" a los 12 meses²⁴. El factor de crecimiento, GDNF, en este grupo de pacientes parkinsoniano, fue introducido intraestriatal por medio de una bomba de infusión. Además del claro beneficio motor, las disquinesias en estos pacientes también se redujeron significativamente, así como la medicación (80%)²⁴. Actualmente está en marcha un estudio doble ciego, GDNF versus placebo, randomizado intraestriatal bilateral en pacientes con enfermedad avanzada y con complicaciones motoras.

También se están utilizando nuevos tejidos como las células epiteliales pigmentadas derivadas de retina envueltas en gelatina (esferamina) que han sido implantadas estereotácticamente en el putamen postcomisural unilateral de pacientes con buenos resultados⁷⁶. Este trabajo está también pendiente de ser evaluado, en pacientes intervenidos bilateralmente y enfrentándolo a placebo. Las células provenientes del cuerpo carotídeo, han demostrado revertir los déficits motores tras la lesión DA en animales de experimentación⁴⁷. El glomus carotídeo posee células que son capaces de sobrevivir en condiciones bajas de oxígeno y liberar DA. Recientemente se ha publicado un estudio piloto con este tipo de implante en el estriado bilateral de 6 pacientes con EP avanzada⁷. Los resultados han sido variables ya que el beneficio obtenido por los pacientes ha variado entre el 26-74% a los 6 meses de la cirugía. Por otro

lado, a lo largo del estudio, la mejoría clínica fue perdiendo eficacia con el paso del tiempo. Durante el seguimiento, el beneficio clínico fue inverso a la edad de los pacientes, ya que los pacientes jóvenes, teóricamente, presentaban una menor depleción DA estriatal, por lo que tuvieron una respuesta mejor al implante⁷. No se conoce con exactitud el mecanismo de mejoría para estos pacientes, ya que el tejido carotídeo que es rico en células DA, en la EP las ha podido perder, mientras que los factores de crecimiento nervioso existentes en el cuerpo carotídeo podrían ser los inductores de la mejora.

Otras técnicas de enorme interés, pero futuras, son las de la obtención de células DA desde las células madre (stem cell). Las células madre son totalmente indiferenciadas con distinta procedencia (embriones, médula ósea, bulbo olfatorio) y con una gran pluripotencialidad. La posibilidad de inducir una diferenciación, ha llevado a que las mismas se utilicen en trabajos de investigación de diferentes enfermedades degenerativas, no sólo en el sistema nervioso. La diferenciación celular hacia neuronas DA no es tarea fácil como recientemente ha publicado Arenas⁶. Se trata de un campo con gran futuro en la reinervación, sin embargo todavía se encuentra en fase de desarrollo y no está lo suficientemente maduro para ser probado en clínica, ya que le queda camino que recorrer en el laboratorio. Por último, referir que también han sido probados los xenotrasplantes de tejido embrionario mesencefálico porcino en pacientes con EP sin una clara mejoría⁶⁵. Este tipo de implante, a su vez, lleva implícito otra serie de problemas como el de la inmunosupresión.

El fracaso de los implantes DA, tras la publicación de los trabajos referidos, nos tiene que hacer reflexionar sobre que la restauración no está bien planteada, bien por la selección de pacientes, ya que la situación del estriado denervado puede ser irreversible, o bien por el propio implante (bloques de tejido DA versus suspensión) o bien por ambos. La reinervación no puede ser únicamente la colocación y crecimiento de "islotos" de tejido DA en el estriado, esto sería demasiado simplista y no responde a la fisiología del sistema nigroestriatal. Los pacientes que responden a la reinervación DA, bien a los factores de crecimiento nervioso o bien a las células de cuerpo carotídeo son los pacientes que parece que presentan mejor respuesta a la dopa y por tanto, los que tienen una menor depleción DA del estriado. Cuando esta capacidad se ha perdido, por el avance de la enfermedad, ningún tejido reinervará o inducirá respuesta DA de las terminales presentes en el estriado. Por otro lado, todos los estudios a realizarse en un futuro con implantes, deberían de ser evaluados contra placebo, a pesar de que esto conlleve un gran esfuerzo e incluso podemos decir, cierta agresividad. Es conocido el enorme potencial del placebo en cirugía y en enfermedades de tipo degenerativo, por lo que los estudios actuales han llevado a los investiga-

dores en este campo a tener que realizar cualquier estudio contra placebo para valorar la eficacia no sólo del material a implantar sino de la propia técnica quirúrgica. Lo mismo ocurre con la estimulación cerebral, pero al poder evaluar al paciente sin el efecto de la misma (apagando el estimulador), el propio paciente es también su control placebo. Por último, tampoco conocemos si es el estriado el único lugar a implantar, ya que las terminaciones desde la SNc llegan a diferentes estructuras como el pálido y el NST entre otras dianas además del estriado. Esto ha hecho que en un estudio piloto en 3 pacientes, los implantes DA se hayan realizado intraestriatales e intranigrales con mejora en las escalas de evaluación motora, así como un incremento de la captación de fluorodopa en el PET realizado a los 12 meses de seguimiento⁴⁹.

Conclusiones

En el futuro las técnicas quirúrgicas para tratar la EP, irán unidas a los nuevos conocimientos que obtengamos sobre la enfermedad en el campo experimental. El modelo de primate tratado con MPTP, continúa siendo actualmente válido para la evaluación de nuevas técnicas que podrán ser empleadas en clínica en el futuro en el campo de la reinervación y de la estimulación cerebral. Actualmente, el tratamiento que podemos recomendar para tratar la EP en estado avanzado es el DBS-NST, ya que es una técnica quirúrgica de la que conocemos su beneficio antes de realizarla, la persistencia del mismo en el tiempo, así como sus complicaciones. Sin embargo, y en contraposición, de lo que actualmente disponemos es de cirugías para tratar sintomáticamente la enfermedad así como para tratar sus complicaciones. No disponemos de ninguna terapia que frene la muerte neuronal y por tanto sea considerada como verdaderamente neuroprotectora. Es en este campo en el cual la cirugía posiblemente trabajará en los próximos años, en la búsqueda de un buen candidato quirúrgico y una neuroprotección de las neuronas DA de la SNc. La EP es una enfermedad progresiva en la que no únicamente se pierden neuronas DA, sino que con los años aparecen complicaciones motoras, problemas cognitivos, disfunciones autonómicas, desequilibrio, etc, que reflejan la afectación multisistema de la enfermedad y es por lo que la simple terapia restauradora no es totalmente eficaz y por lo que los candidatos quirúrgicos disponen de un "timing" quirúrgico. Lo mismo ocurrirá en el futuro con otras enfermedades de tipo degenerativo, la neuroprotección será la única alternativa para estos pacientes y en este campo la neurocirugía irá muy unida al desarrollo de la reinervación.

Por último, pensamos que se debe valorar el concepto de neuromodulación dentro del sistema nervioso. La introducción de un campo eléctrico a través de un electrodo, en una determinada estructura anatómica, circuito neuronal o

bien a nivel cortical, conllevan una serie de cambios en los mismos que alteran e inducen nuevos “patrones de descarga”. Éstos, actúan sobre los patrones previos anormales con los que el sistema fisiopatológicamente alterado trabajaba, inhibiéndolos mismos. Así no únicamente el patrón anormal de descarga neuronal del NST es alterado o inhibido tras la colocación de un estimulador en un paciente parkinsoniano, sino que el patrón distónico en los ganglios basales, hemibálico, mioclónico, tremórico o del tipo que sea, puede también ser alterado hasta su desaparición, con lo que conlleva la desaparición de la sintomatología de la enfermedad. La estimulación cerebral (neuromodulación mejor que estimulación) continuará siendo utilizada en dianas distintas, pero siempre con la idea de modificar patrones patológicos e inductores de signos de enfermedad. Es por tanto, otro campo con un gran interés futuro en este tipo de enfermedades, aunque no puede alterar la fisiopatología de las mismas por no poder actuar sobre su causa, sino únicamente sobre sus repercusiones en los circuitos neuronales.

Bibliografía.

1. Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B.: The functional anatomy of the basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
2. Alkhani, A., Lozano, A.M.: Pallidotomy for Parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg* 2001; 94: 43-49.
3. Alvarez, L., Macías, R., Guridi, J., López, G., Alvarez, E., Maragoto, C., Teijeiro, J., Torres, A., Pavón, N., Rodríguez-Oroz, M.C., Ochoa, L., Hetherington, H., Juncos, J., DeLong, M.R., Obeso, J.A.: Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 72-78.
4. Alvarez, L., Macías, R., López, G., Alvarez, E., Pavón, N., Rodríguez-Oroz, M.C., Juncos, J., Maragoto, C., Guridi, J., Litvan, I., Tolosa, E.S., Koller, W., Vitek, J., DeLong, M.R., Obeso, J.A.: Bilateral dorsal subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial response and evolution after 2 years. *Mov Disord* 2002; 17 (Supl 5): 95
5. Apuzzo, M.: Cellular and molecular neurosurgery: fetal grafting to treat Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2001; 49: 575-585.
6. Arenas, E., Saltó, C.: Células madre como fuente de neuronas dopaminérgicas. *Neurología* 2003; 18 (Supl 1): 99-108.
7. Arjona, V., Mínguez-Castellanos, A., Montoro, R., Ortega, A., Escamilla, F., Toledo-Aral, J.J., Pardal, R. y cols.: Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2003; 53: 321-330.
8. Asbhy, P., Strafella, A., Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M.: Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. *Brain* 1999; 122: 1919-1931.
9. Bejjani, B.P., Gerveis, D., Arnulf, I.: Axial parkinsonism symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 68: 595-600.
10. Bergman, H., Wichmann, T., DeLong, M.R.: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.
11. Bernheimer, H.: Brain dopamine and the syndrome of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20: 415-455.
12. Björklund, B., Dunnet, S., Brundin, P., Stoessl, Freed, C., Breeze, R., Levivier, M., Peschanski, M., Studer, L., Barker, R.: Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet* 2003; 2: 437-445.
13. Brooks, D.J., Samuel, M.: The effects of surgical treatment of Parkinson's disease on manual function: PET finding. *Neurology* 2000; 55 (Supl 6): S 52-59.
14. Burchiel, K.J., Anderson, V.C., Favre, J. y cols.: Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999; 45: 1375-1384.
15. Ceballos-Bauman, A.O., Obeso, J.A., Vitek, J.L., DeLong, M.R. y cols.: Restoration of the thalamo cortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 814.
16. De Bie, R.M., de Haan, R.J., Nijesen, P.C. y cols.: Unilateral pallidotomy in Parkinson disease: a randomized, single blind, multicentre trial. *Lancet* 1999; 354: 1665-1669.
17. Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease group. Deep-Brain Stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956-963.
18. DeLong, M.R.: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.
19. Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M.: Mechanism of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 (Supl 3) 63-68.
20. Favre, J., Burchiel, K., Taha, J.M., Hammerstad, J.: Outcome of unilateral and bilateral pallidotomy for Parkinson's disease: patient assessment. *Neurosurgery* 2000; 46: 344-353.
21. Freed, C.R., Breeze, R.E., Rosenberg, N.L., Schneck, S.A., Krieg, E.: Survival of implanted fetal dopamine and neurologic improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1549-1555.
22. Freed, C.R., Green, P.E., Breeze, R., Tsai, W-Y., DuMouchel, W., Dillon, S., Winfield, H., Culver, Trojanowski, J., Eidelberg, D., Fahn, S.: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.
23. Ghika, J., Ghika-Schmid, F., Fackhauer, H., Assal,

G., Vingerhoets, F., Albanese, A., Bogousslavsky, J., Favre, J.: Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: neurophysiological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 91: 313-321.

24. Gill, S.S., Patel, N.K., Hottot, G.R., O'Sullivan, K., McCarter, R., Bunnage, M., Brooks, D.J., Svendsen, C.N., Heywood, P.: Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* 2003; 9: 589-595.

25. Green, P.E., Fahn, S., Tsai, W-Y, Breeze, R.E., Eidelberg, D.: Severe spontaneous dyskinesias: a disabling complication of embryonic dopaminergic tissue implants in a subset of transplanted patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 904.

26. Grondin, R., Zhang, Z., Cass, A.Y., Maswood, N., Anderson, A., Elsberry, D., Klein, M., Gerhardt, G., Gash, D.M.: Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys. *Brain* 2002; 125: 2191-2201.

27. Guridi, J., Luquin, M.R., Herrero, M.T., Obeso, J.A.: The subthalamic nucleus: A possible target for stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 421-429.

28. Guridi, J., Obeso, J.A.: Nuevas perspectivas de la cirugía esterotáctica en la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía* 1995; 6: 32-43.

29. Guridi, J., Herrero, M.T., Luquin, M.R., Guillén, J., Ruberg, M., Obeso, J.A.: Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-1727.

30. Guridi, J., Obeso, J.A.: The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a surgical dogma. *Brain* 2001; 124: 5-19.

31. Hagell, P., Piccini, P., Björklund, A., Brundin, P., Rehn-crona, S., Widner, H. y cols.: Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002; 5: 627-628.

32. Hamel, W., Fietzek, U., Morsnowski, A., Shrader, B., Herzog, J., Weinert, D., Pfister, G., Müller, D., Volkman, J., Deuschl, G., Mehrdorn, H.M.: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1036-1046.

33. Houeto, J.L., Damier, P., Bejjani, P.B.: Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57: 461-465.

34. Jankovic, J., Ben-Arie, L., Schwatz, K.: Movement and reaction times and fine coordination task following pallidotomy. *Mov Disord* 1999; 14: 57-62.

35. Kleiner-Fisman, G., Fisman, D., Sime, E., saint-Cyr, J., Lozano, A.M., Lang, A.E.: Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003; 99: 489-495.

36. Kordower, J.H., Freeman, T.B., Snow, B.J., Vingerhoets, M.D.: Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 1118-1124.

37. Krack, P., Pollak, P., Limousin, P. y cols.: Subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-457.

38. Kumar, R., Lozano, A.M., Sime, E.: Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999; 53: 561-566.

39. Laitinen, L., Bergerhein, T., Hariz, M.I.: Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.

40. Lang, A.E., Lozano, A.M., Montgomery, E., Duff, J., Tasker, R.R., Hutchison, W.: Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1036-1042.

41. Limousin, P., Krack, P., Pollak, P.: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.

42. Limousin, P., Speelman, J.D., Gielen, F., Janssens, M., Pollak, P., Benabid, B.: Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 289-296.

43. Lindvall, O., Brundin, P., Widner, H.: Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990; 247: 574-577.

44. Lindvall, O.: Cell transplantation: a future therapy for Parkinson's disease? *Neurología* 1994; 9: 101-107.

45. López-Lozano, J.J., Bravo, G., Brera, B., Millán, I., Dargall, y cols.: Long-term improvement in patients with severe Parkinson's disease after implantation of fetal ventral mesencephalic tissue in a cavity of the caudate nucleus: 5-year follow up in 10 patients. *J Neurosurg* 1997; 86: 931-942.

46. Lozano, A.M.: The subthalamic nucleus: myth and opportunities. *Mov Disord* 1998; 13: 183-184.

47. Luquin, M.R., Montoro, R.J., Guillén, J., Saldise, L., Insausti, R., Del Rio, J. y cols.: Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen. *Neuron* 1999; 22: 743-750.

48. Ma, Y., Feigin, A., Dhawan, V., Fukuda, M., Shi, Q. y cols.: Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET study. *Ann Neurol* 2002; 52: 628-634.

49. Méndez, I., Daugherty, A., Hong, M., Gaudet, P., Weerasinghe, S., McAlister, V., King, D., Desrosiers, J., Darvesh, S., Acorn, T., Robertson, H.: Simultaneous intrastriatal and intranigral fetal dopaminergic grafts in patients with Parkinson's disease. Report of three cases. *J Neurosurg* 2002; 96: 589-596.

50. Merello, M., Starkstein, S., Nouzeilles, M.I., Kuzis, G. y cols.: Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic aki-

nesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 611-614.

51. Moro, E., Scerrati, M., Romito, L.M.: Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53: 85-90.

52. Nakamura, T., Dhawan, V., Chaly, T.: Blinded positron emission tomography study of dopamine cell implantation for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 181-187.

53. Nakao, N., Nokai, E., Nakai, K., Itakura, T.: Ablation of the subthalamic nucleus supports the survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *Ann Neurol* 1999; 45: 640-651.

54. Nutt, J.G., Burchiel, K.J., Comella, C.L., Lang, A.E., Laws, E.R. y cols.: Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60: 69-73.

55. Oh, M., Abosh, A., Kim, S., Lang, A., Lozano, A.M.: Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50: 1268-1276.

56. Olanow, C.W., Goetz, Ch., Kordower, J., Stoessl, J., Sossi, V., Brin, M., Shannon, K., Nauert, M., Perl, D., Godbold, J., Freeman, T.: A double controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403-414.

57. Patel, N.K., Heywood, P., O'Sullivan, K., McCarter, R., Love, S., Gill, S.S.: Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1136-1145.

58. Ranck, J.B. Jr.: Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res* 1975; 98: 417-440.

59. Robertson, L.T., Horak, F., Andrewson, V., Burchiel, K., Hamnestad, J.: Assessment of axial motor control during deep brain stimulation in parkinsonian patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 544-552.

60. Rodríguez, M.C., Obeso, J.A., Olanow, C.W.: Subthalamic nucleus mediated exotoxicity in Parkinson's disease: A target for neuroprotection. *Ann Neurol* 1998; 44 (Supl 1): S175-188.

61. Rodríguez-Oroz, M.C., Gorospe, A., Ramos, E., Guridi, J., Linazasoro, G., Rodríguez-Palmero, M., Obeso, J.A.: Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55 (Suple 6): 45-51.

62. Rodríguez-Oroz, M.C., Zamarbide, I., Guridi, J., Obeso, J.A.: Double-blind evaluation of the efficacy of deep brain stimulation in Parkinson's disease 4 years after surgery. *Neurology* 2001; 56: (Suple 3) 273.

63. Rodríguez-Oroz, M.C.: Group of Advanced Parkinson's disease postmarket surveillance. Long-term antiparkinsonian effects of bilateral brain stimulation (DBS) in advanced

Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: (Suple 5); 93.

64. Saint-Cyr, J., Hoque, T., Pereira, L., Dostrovsky, J., Hutchison, W., Mikulis, D., Abosch, A., Sime, E., Lang, A., Lozano, A.M.: Localization of clinically effective stimulating electrodes in the human subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2003; 97: 1152-1166.

65. Schumacher, J.M., Ellias, S.A., Palmer, E.P., Kott, H.S., Dinsmore, J., Dempsey, P.K., Fischman, A.J., Thomas, C., Feldman, R.G., Kassissieh, S., Rainieri, R., Manhart, C., Penney, D., Fink, J.S., Isacson, O.: Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 2000; 54: 1042-1050.

66. Simuni, T., Jaggi, J., Mulholland, H., Hurting, H., Colcher, A., Siderow, A., Ravina, B., Skolnick, B., Goldstein, R., Stern, M., Baltuch, G.: Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg* 2002; 96: 666-672.

67. Su, P.C., Tseng, H-M., Liu, H-M., Yen, R-F., Liou, H-H.: Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2002; 97: 598-606.

68. Starr, Ph., Christine, Ch., Theodopoulod, Ph., Lindsey, N., Byrd, D., Mosley, A., Marks, W.: Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 2002; 97: 370-387.

69. Terao, T., Takahashi, H., Yokochi, F., Tanuguchi, M., Okiyama, R., Hamada, I.: Hemorrhagic complication of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *J Neurosurg* 2003; 98: 1241-1246.

70. Trepanier, L.L., Saint-Cyr, J.A., Lozano, A.M., Lang, A.E.: Neuropsychological consequences of posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 207-215.

71. Umemura, A., Jaggi, J., Hurting, H., Siderowf, A., Colcher, A., Stern, M., Baltuch, G.: Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 779-784.

72. Vitek, J.L.: Mechanism of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002; 17 (Supl 3): 69-72.

73. Vitek, J.L., Bakay, R.A.E., Freeman, A., Evatt, M., Green, J., McDonald, W., Haber, M., Barhart, H., Wahlay, N., Triche, S., Mawes, K., Chockkan, V., Zhang, J-Y., DeLong, M.R.: Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 558-569.

74. Voges, J., Volkmann, J., Allert, N., Lehrke, R., Koulo-usakis, A., Freund, H-J., Sturm, V.: Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* 2002; 96: 269-279.

75. Volkmann, J., Sturm, V.: Pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease. *En Contemporary Clinical Neurology: Surgical treatment of Parkinson's disease and other Movement Disorders*. Edit por D. Parsy, JL Vitek, AM Lozano. Humana

Press Inc, Totowa, New Jersey, 2003: 163-173.

76. Watts, R.L., Stover, N.P., Cornfieldt, M.L., Schweikert, A.W., Allen, R.C. y cols.: Stereotaxic intrastriatal implantation of retinal pigment epithelial cells attached to gelatin microcarriers: A 12-month, open-label trial in 6 advanced Parkinson's disease (PD) patients. *Mov Disord* 2002; 17 (Suple 5); S107.

77. Welter, M.L., Houeto, J.L., Tezenas, du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A.M., Pillon, Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., Agid, Y.: Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 575-583.

78. Wenzelburger, R., Zhang, B-R, Poepping, M., Schadrader, B., Müller, D., Kopper, F., Fietzek, U., Mehdorn, M., Deuschl, G., Krack, P.: Dyskinesias and grip control in Parkinson's disease are normalized by chronic stimulation of the subthalamic nucleus. *Ann Neurol* 2002; 52: 240-243.

79. Wichmann, T., Bergman, H., DeLong, M.R.: 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: 521-530.

80. Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C., Savasta, M.: Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 4141-4146.

81. Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Feuerstein, C., Bertrand, A., Savasta, M.: Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res* 2003; 15: 259-267.

82. Yelnik, J.: Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002; 17 (Suple 3): S15-21.

83. Yelnik, J., Damier, Ph., Demeret, S., Gervais, D., Bardinnet, E., Bejjani, B-P., Francois, Ch., Houeto, J-L., Arnulf, I., Dormont, D., Galanaud, D., Pidoux, B., Cornu, Ph., Agid, Y.: Localization of stimulating electrodes in patients with Parkinson disease by using a three-dimensional atlas-magnetic resonance imaging coregistration method. *J Neurosurg* 2003; 99: 89-99.

84. Yokoyama, T., Sugiyama, K., Nishizawa, S., y cols.: Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1999; 45: 41-47.

Guridi, J.; Rodríguez-Oroz, M.C.; Manrique, M.: Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía* 2004; 15: 5-16.

Correspondencia postal: Dr J. Guridi. Servicio de Neurocirugía. Departamento de Neurociencias. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. C. Pio XII sn. 31008 Pamplona.