

Subtalamotomía selectiva en la enfermedad de Parkinson. Implementación y validación del método de lesión

López Flores G,¹ Fernández R,¹ Álvarez LL,¹ Macías R,¹
 Alvarez E,¹ Maragoto C,¹ Teijeiro Amador CJ,¹ Morales JM,¹ Bouza W,¹
 Cruz O,² Fermín CE,² Jordán J,² Palmero R,¹ Vitek CJ,³ Juncos J,³ Obeso JA.⁴

RESUMEN

Objetivos: La cirugía ablativa de la enfermedad de Parkinson (EP) depende en buena medida de la precisa localización de las lesiones en las regiones nucleares de interés. Describimos un protocolo de lesión con radiofrecuencia que incluyó el método de localización y conformaciones de la misma; se evalúa su eficacia y seguridad. **Método:** Las lesiones se planifican sobre la base de la información anatómo-radiológica y electrotisiológica. Se conforma un volumen de lesión que se corresponda con la localización, dimensiones y forma de la región sensorimotora del núcleo subtalámico (NST), combinando para esto diferentes utilidades de los software "Stassis" y NDRS. La eficacia y seguridad se evalúa sobre la base de los resultados clínicos y el análisis de la localización, forma y dimensiones reales de las lesiones en estudios postoperatorios de resonancia magnética (RM). **Resultados:** A 31 pacientes portadores de EP avanzada, se realizaron 50 procedimientos de lesión (18 cirugías bilaterales). Todas las lesiones se planificaron en la región dorsolateral del NST, su diámetro axial, a 70 grados de temperatura y 60 segundos fue de 6 mm, y el volumen aparente de lesión de 50-80 (mm³), la mejor conformación se logró con dos tractos de lesión. El centro del volumen lesionado por proceder se localizó a 12.3 ± 1.70 mm lateral y 3.47 ± 2.08 mm posterior al punto medio intercomisural, y 3.87 ± 0.97 mm inferior al plano intercomisural. Se aprecia reducción significativa 50% ($p < 0.01$, Wilcoxon Matched Pair Test) en el UPDRS motor, en lesiones unilaterales y 58% en bilaterales, ambos en periodo "off". Todos los parámetros clínicos registrados mostraron mejoría estable en un periodo de seguimiento de 24 a 36 meses. En estudios de RM postoperatorios se aprecian lesiones bien conformadas en localización intranuclear, cuatro de ellas con extensiones no deseadas. Su diámetro promedio fue de 5.48 mm. Se presentó un índice aceptable de complicaciones sin mortalidad.

Conclusiones: Se logró la adecuada localización y conformación de las lesiones en relación con la posición de la región sensorimotora del NST. La subtalamotomía fue un procedimiento eficaz y seguro, al obtenerse mejoría significativa de la condición motora de estos pacientes, con un mínimo de morbilidad quirúrgica, comprobándose la localización intranuclear de las lesiones en todas las observaciones postoperatorias, así como un tamaño y forma deseada.

Palabras claves: enfermedad de Parkinson, núcleo subtalámico, subtalamotomía, cirugía funcional estereotáctica, cirugía ablativa.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(4): 213-226

Selective subthalamotomy for Parkinson's disease.

Implementation and validation of lesion method

ABSTRACT

Objectives: Parkinson's Disease (PD) ablative surgery depends on the precise localization of lesions in nuclear regions of interest. We describe here a lesion protocol with radio-frequency that included the localization method and its conformation; its efficacy and security were assessed. **Method:** The lesions were planned on the basis of anatomo-radiologic and electrophysiological information. A volume of the lesion was conformed, which corresponds it self to its localization, Dimensions and form of the sensori-motor region in the subthalamic nucleus (STN), thus combining different utilities of STASSIS and NDRS softwares. Their efficacy and security were evaluated on the basis of clinical results and localization analysis, actual form and dimension of lesions in post-operative magnetic resonance (MR) studies. **Results:** 50 lesion procedures were performed on 31 patients bearers of advanced PD (18 were bilateral surgeries). All the lesions were planned on the dorsolateral region of STN -its axial diameter, 70° temperature and 60 sec. was of 6 mm, and the apparent lesion volume was 50-80 (mm³). The best conformation was achieved in two lesion tracts. The center of the lesioned volume by procedure was localized on 12.3 ± 1.70 mm lateral and 3.47 ± 2.08 mm posterior to the intercommisural mid-point, and 3.87 ± 0.97 mm inferior to the intercommissural plane.

A significant 50% ($p < 0.01$) Wilcoxon Matched Pair Test reduction was observed in motor UPDR, in unilateral lesions and a 58% in bilaterals, both in "off" period. All registered clinical parameters, showed a stable recovery in a follow-up period of 24 to 36 months. In MR post-operative studies, well-conformed lesions were appreciated in intranuclear localization; 4 of them had non-desired extensions. Its average diameter was 5.48mm. An acceptable index of no mortality complications was presented. **Conclusions:** The adequate lesion localization and conformation was achieved in relation with the position of the sensorimotor region of STN. The performed subthalamotomy was an efficient and secure procedure, as there was a significant improvement of these patients' motoric condition – with a minimum of surgical morbility – thus verifying the intranuclear. Lesion localization in all post-surgical observations, as well as a desired Form and size.

Key words: Movement disorders, Parkinson's disease, Stereotactic techniques, Subthalamus surgery.

1. Departamento de Neurocirugía y Clínica de Trastornos del Movimiento. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

2. Departamento de Neurocirugía y Radiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgica (CIMEQ). La Habana, Cuba.

3. Departamento de Neurología, Hospital Universidad de Emory. Georgia, Atlanta, USA.

4. Escuela de Medicina, Clínica Universitaria, división de Neurociencias, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Correspondencia: Dr. Gerardo López Flores
 Especialista de 2do. Grado en Neurocirugía, Docente e Investigador, Departamento Neurocirugía. CIREN.
 Ave. 25 No. 15805 e/ 158 y 160, Playa CP 11300 Ciudad de la Habana, Cuba.

E-mail: gerardo@neuro.ciren.cu

Rev Mex Neuroci 2003; 4(4): 213-226

INTRODUCCIÓN

En los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson (EP), las complicaciones relacionadas con los fármacos tales como: discinesias, fluctuaciones motoras y trastornos psiquiátricos hacen de ésta una patología de difícil manejo evolutivo. La cirugía como modalidad de tratamiento ha retomado interés en los últimos años, siendo investigados con fines terapéuticos varios blancos quirúrgicos.

La estimulación cerebral profunda (ECP) del subtálamo ha sido usada extensamente desde su introducción en Francia por Benabid y col. en 1993,¹ siendo el núcleo subtalámico (NST) considerado por varios autores, como un blanco preferido en la cirugía de la EP,²⁻²³ demostrándose la efectividad y seguridad de la estimulación a alta frecuencia en varios reportes.^{5,7-10,12,17,18,22,23} Los estudios experimentales con lesiones del NST, han mostrado efectividad en mejorar todos los signos motores de la EP en monos-MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) y otros modelos.²⁴⁻³² Igualmente fueron consideradas efectivas las lesiones en la región subtalámica de pacientes con EP realizadas en la década del 60,³³⁻³⁵ aunque muchas de ellas no eran verdaderas lesiones del NST y se extendían en toda la región subtalámica, incluyendo la zona incerta, Sustancia Nigra pars reticulata (SNpr), campos de Forel-H2 y tálamo. La subtalamotomía dorso-lateral selectiva, con lesiones solamente confinadas a la región sensorimotora del NST se realizaron en humanos por primera vez en 1995 por nuestro grupo del CIREN, en colaboración con el Dr. Obeso y su grupo de España los primeros resultados han sido reportados desde 1997.³⁶⁻⁴⁰ Aunque la ECP del subtálamo en pacientes con EP ha sido favorecida, la ablación del NST cada vez es realizada por mayor número de investigadores en varios países.⁴¹⁻⁴⁹

Describimos y validamos un protocolo de lesión por radiofrecuencia, que nos permita conformar una lesión intranuclear espacialmente dispuesta en la región sensorimotora del NST.

MÉTODO

Pacientes

En 40 intervenciones quirúrgicas se realizaron 50 procedimientos de lesión por radiofrecuencia del NST a 31 pacientes. El estudio se realizó en el CIREN, desde octubre del año 1995 a marzo del 2000. La edad promedio de los pacientes fue 55 años (41 a 62), la distribución por sexo estuvo dada por 26 hombres y cinco mujeres. De estos 50 procedimientos, 18 fueron bilaterales, 11 de ellos en igual tiempo quirúrgico.

Todos los pacientes eran portadores de enfermedad de Parkinson (acorde con los criterios del Ban-

co de Cerebro)⁵⁰ en estadios avanzados y complicados de la enfermedad, predominio de manifestaciones axiales con o sin fluctuaciones motoras complejas y discinesias, con pobre respuesta farmacológica. La evolución promedio de la enfermedad fue de 7-18 años.

Evaluación clínica

Los pacientes fueron ingresados en el hospital para evaluación de 1-3 semanas antes de la cirugía y al 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses después de operados. Todos los pacientes recibieron evaluación preoperatoria que incluyó examen neurológico, neuropsicológico, tomografía axial computarizada (TAC) y RM, se aplicaron los lineamientos del CAPIT (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations).⁵¹ Éste incluyó el UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) sección II (actividades de la vida diaria) y sección III (UPDRS Motor), la escala de diskinesias (0 = ausencia de movimiento anormal y 4 = movimientos generalizados con incapacidad severa), la escala de Hoehn y Yahr (estados I-V), y los exámenes cronometrados. Todos los pacientes fueron examinados en condición "off" (12 horas sin medicación) y en condición "on". Los pacientes fueron filmados con videos durante la evaluación del UPDRS el periodo de "off" y "on". El protocolo fue previamente aprobado por el Comité de Ética Médica de la Institución y todos los pacientes ofrecieron su consentimiento informado por escrito acorde con la declaración de Helsinki.

Para el análisis, dividimos la evaluación clínica en dos grupos: en el grupo A se evaluaron 11 subtalamotomías unilaterales y el grupo B el resultado de 18 subtalamotomías bilaterales, 11 de ellas en igual tiempo quirúrgico.

Sistema estereotáctico y adquisición de la imagen

En la cirugía de los 10 primeros pacientes se utilizó el sistema estereotáctico Leksell G (Leksell, Elekta, Estocolmo, Suecia), mientras que en el resto de los pacientes se utilizó el sistema estereotáctico "Estereoflex" (CIREN-CIE, Tecnosuma, Habana, Cuba).⁵² Todos los pacientes fueron intervenidos en condición "off" y recibieron antibioticoterapia profiláctica.

Las imágenes de RM preoperatorias (1.5T, Siemens, Alemania) son preferentemente cortes axiales en T1 y T2, coronales en T2 y secuencias de "Inversion recovery spin echo" (2-3 mm de grosor del corte), siendo meticulosamente alineadas con el plano intercomisural, y las coronales perpendiculares a este plano (Tabla 1). Similares protocolos de obtención han sido previamente publicados.^{4,54-56}

Tabla 1
Parámetros de la resonancia magnética, que usamos en nuestros protocolos de obtención de imagen con un equipo de 1.5T, Siemens, Alemania

Parámetros	T1 sagital	T2 sagital	T2 coronal	T1-TIR axial
TR/TE	4,000/105	4,060/16	4,020/108	7,000/70
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
Tiempo de adquisición (Min.)	1.42	4.58	5.11	5.03

TR = Tiempo de repetición, TE = Tiempo de exposición.

Se usaron estas imágenes no esterotácticas, para definir y estudiar las comisuras y hacer análisis morfométricos de los ganglios basales y en particular del NST.

Se utilizó un equipo de TAC helicoidal (AI Star. Siemens. Alemania). Las imágenes se realizaron colocando el *gantry* en 0 grados, garantizando que existiera un paralelismo entre el *gantry* y el anillo estereotáctico previamente fijado a la cabeza del paciente.⁵³

Realizamos la localización del NST combinando la aplicación de la localización anatómo-radiológica apoyada por atlas estereotácticos, con el monitoreo electrofisiológico, para definir los bordes del núcleo y la extensión de la región sensorimotora.⁵³

Localización y conformación aparente de lesiones

El protocolo de lesión se dividió en dos partes:

1. Método para localizar las lesiones y 2. Conformación de las lesiones en relación con la posición espacial, forma y dimensiones del NST y en particular su región sensorimotora.

1. Para la localización de la lesión utilizamos la información funcional derivada del registro electrofisiológico. Esta planificación se realiza en el plano axial con el sistema de planeamiento "Stassis"⁵³ y en el plano coronal y sagital por el sistema NDRS.⁵³ Como resultado de este análisis se logra una representación en los diferentes planos del volumen a lesionar y la localización espacial aparente del NST (Figura 1). La lesión se localiza en la región anatómica rostro-dorsal y lateral del núcleo incluyéndose generalmente la mayoría de los puntos donde se registraron grupos celulares relacionados a movimientos de las extremidades, lo cual se corresponde con la re-

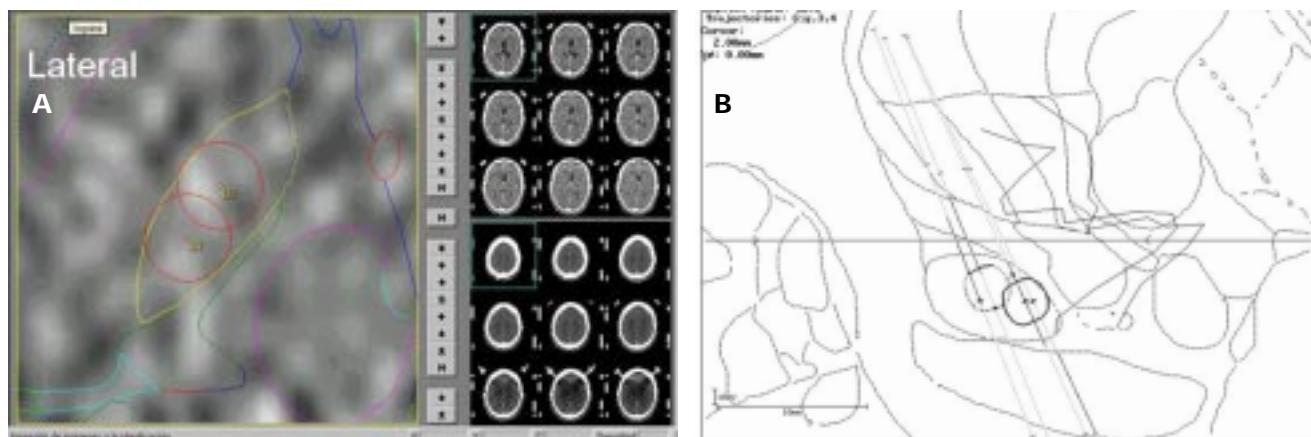


Figura 1. A. Se demuestra cómo con ayuda del Stassis se planifica la localización aparente de la lesión intranuclear en relación con los límites del núcleo en dirección antero-posterior y medio-lateral, se superpone a la imagen tomográfica del cerebro del paciente el atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren, 1977. 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. Con esta utilidad del NDRS, podemos definir el punto más conveniente para ubicar las lesiones a la altura requerida. Igualmente, se superpone el atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren, 1977. Observe esta relación por separado entre la ubicación aparente de las lesiones 1 y 2 con la proyección de la integral de los trayectos de registro A y B, respectivamente.

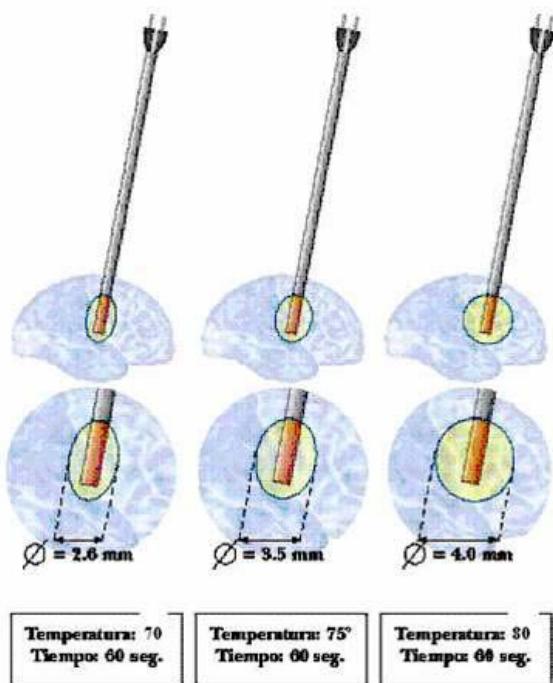


Figura 2. Esquema que representa el diámetro de las lesiones, en relación con el tamaño del electrodo, la temperatura y el tiempo.⁵⁷

gión sensorimotora, somatotópicamente mejor organizada del NST (Figura 1). Para la realización de la lesión se utiliza el neurogenerador Leksell (Elekta Instruments AB, Sweden).

2. La conformación de la lesión por radiofrecuencia incluyó: la selección del electrodo: diámetro (1 mm) y largo (2-4 mm) de superficie activa (SA), la selección del número de tractos de lesión y ángulo anteroposterior del electrodo (45-65 grados), temperatura de lesión (60-70 grados) y tiempo de lesión (60 seg.). Estos dos últimos parámetros y su relación con el tamaño de las lesiones, se estiman de datos previamente publicados (Figura 2).⁵⁷ Se aplicaron tres variantes, resultantes de la combinación de los aspectos antes mencionados. En la variante I usamos un electrodo de SA-4 mm, un solo trácto de lesión a 45 grados con una o dos lesiones por trácto, variante II electrodo de SA-2mm, un solo trácto de lesión a 60-65 grados con una o dos lesiones por trácto, variante III electrodo de SA-2 mm, dos tractos de lesión a 60-65 grados con una o dos lesiones por trácto (Figura 3). En las tres variantes usamos temperatura de 70 grados a 60 segundos. La variante número III surgió de las siguientes observaciones:

- Con ángulos de 60-65 grados en sentido antero-posterior y de 0-15 grados látero-mediales, se puede conformar la lesión reque-

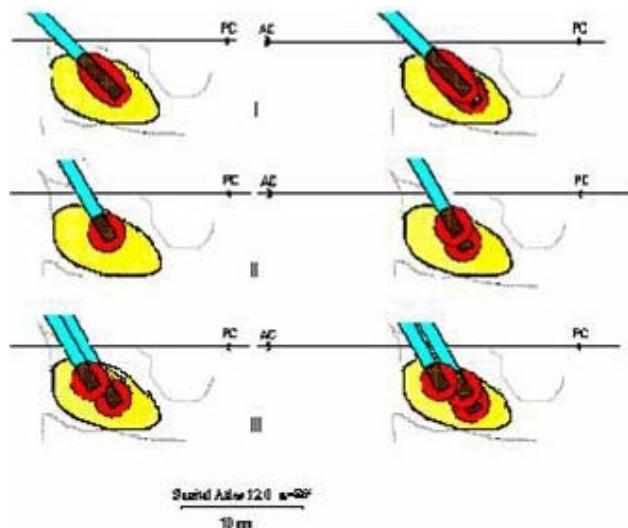


Figura 3. Esquema donde mostramos el protocolo de lesión por radiofrecuencia. Variante I. Se presenta la localización esquemática de la lesión y su extensión, sobre un corte sagital (12.0) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren, 1977, con un trayecto parasagital a 40 grados en la dirección antero-posterior en relación con el plano de las comisuras, utilizando electrodo de lesión de 1.1 x 4 mm de superficie activa o expuesta. Variante II. Con electrodo de lesión de 1.1 x 2 mm de superficie activa o expuesta, se realiza trayecto parasagital a 65 grados en la misma dirección, obsérvese la disposición de lesiones más pequeñas en igual región del núcleo subtalámico. Variante III. Con igual ángulo de trayecto y electrodo de lesión se muestra nuestra última estrategia con dos trayectos y varias lesiones superpuestas localizadas en la región rostro-dorso-lateral del núcleo.

rida, de forma progresiva con varios trayectos de lesión, evaluando los resultados clínicos y posibles efectos adversos de forma más segura para el paciente.

- Por la posición espacial compleja del NST, es teóricamente más factible obtener un volu-

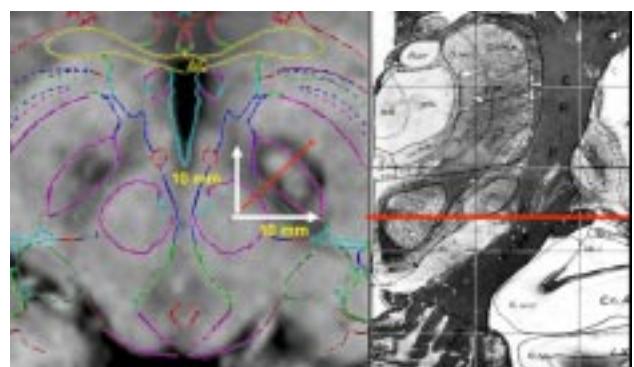


Figura 4. A la izquierda, sobre cortes axiales de RM que contengan las lesiones, esquema que muestra el método de confirmación de las lesiones en la dirección antero-posterior y medio-lateral. A la derecha en un corte coronal del atlas de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren, 1977, se muestra la relación del NST con una línea que pasa por el centro del núcleo rojo. Teniendo en cuenta esta referencia las lesiones deben aparecer siempre sobre esta línea.

men de lesión en una región delimitada del núcleo si se conforma el mismo con lesiones múltiples y superpuestas realizadas en dos trayectos de lesión.

- En la realización del "test" de lesión, antes de alcanzar la temperatura de lesión "irreversible", es más seguro para el paciente iniciar una lesión pequeña en una región ha mostrado mejor organización somatotópica o con actividad celular, en relación con el movimiento de las extremidades o el temblor.

El tamaño aparente de las lesiones sobre cortes axiales no excedió los 6 mm en sentido antero-posterior, ni los 5 mm en sentido rostro-caudal, lo que representa igualmente un volumen aproximado de 50-80 mm³.

Para conocer la localización estereotáctica aparente de la lesión después de realizar dos tractos de lesiones consideramos que el centro del volumen de lesión es estimado como el punto medio de todos los epicentros de las diferentes lesiones independientes con las cuales se fue conformando el volumen total de lesión deseado.

Evaluación de la posición real de las lesiones y sus dimensiones

Las imágenes de RM se obtuvieron en diferentes períodos del postoperatorio. Para evaluar la localización real de las lesiones usamos dos métodos: El primero consiste en un método visual directo, al observar la relación entre el NST, sus "bordes" y las lesiones, en los correspondientes cortes de la RM. El segundo es un método confirmatorio adicional y consiste en la visualización indirecta, tomando como referencia el centro del núcleo rojo (CNR) por la mejor visualización de todos sus bordes, así como por su localización, formando la principal relación medial del NST. Para este análisis usamos el software IMAGIS, de la siguiente forma: Sobre cortes axiales paralelos al plano de las comisuras seleccionamos un corte 4 mm inferior al plano de las comisuras, definimos el CNR y trazamos, formando un ángulo de 90 grados, dos líneas, una en la dirección anterior y otra en la dirección lateral, formándose un cuadrante no mayor de 10 mm en cuya bisectriz se proyecta el centro del núcleo subtalámico; esto nos brinda información antero-posterior y látero-medial, para completar el análisis en sentido rostro-caudal tomamos un corte coronal, posterior al punto intercomisural donde se observen las lesiones y el núcleo rojo y trazamos una línea por ambos CNR, paralela al plano axial que contenga las comisuras, teniendo en cuenta que las lesiones deben aparecer por debajo del borde ventral del tálamo y sobre esta línea (Figura 4).

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 agudas consideramos la zona central hipointensa en tiempo de relajación T2 como la zona de necrosis (lesión), una zona limitada intermedia alrededor de la primera y otra zona de mayor extensión aún más periférica que se observa muy hiperintensa en tiempo de relajación T2 que se corresponde con edema perilesional (Figura 5).

Análisis estadístico

Se contrastan los valores de las diferentes escalas incluidas en el CAPIT, obtenidos en el preoperatorio con las evoluciones postoperatorias, usando un test no paramétrico (Wilcoxon Matched



Figura 5. En la imagen axial de RM obtenida 24 horas después de la lesión unilateral del NST con la variante II de lesión se puede observar los componentes de la lesión, zona central (hipointensa) que se corresponde con la zona de necrosis y un área que rodea en halo a la anterior, lo que corresponde con el edema perilesional (hiperintenso), el diámetro del primero es 3 mm y el segundo 6 mm.

Pair Test), para dos grupos de pacientes.

RESULTADOS

Protocolo de lesión

Todas las lesiones se planificaron y realizaron en la región dorsolateral del NST, el centro del volumen lesionado se localizó como promedio a: 12.3 ± 1.70

mm lateral y 3.47 ± 2.08 mm posterior al punto medio intercomisural, y 3.87 ± 0.97 mm inferior al plano intercomisural.

En la segunda mitad de los procedimientos de lesión, se aplicó la variante III de conformación de lesiones (Tabla 2), en la tercera parte de los mismos (8 procedimientos) se realizó una o más lesiones por trayectos de lesión.

Localización y tamaño de las lesiones en resonancia magnética postoperatoria

Se realizó estudio de RM postoperatoria a los 31 pacientes. Después del análisis inicial de las imágenes, se definió como estudio útil para el análisis, aquel donde las lesiones se visualizaban en las imágenes. Del total de estudios realizados sólo se consideraron útiles los estudios que correspondieron a 23 pacientes. En éstos se evaluaron 36 núcleos lesionados. En 15 de estos núcleos las imágenes de resonancia usadas para el análisis se obtuvieron en el primer mes después de realizadas las lesiones, por lo que se consideraron lesiones en estadios agudos y en los 21 restantes núcleos las imágenes seleccionadas fueron obtenidas entre 30 días y 2 años después de realizadas las lesiones, por lo cual consideramos que las lesiones estaban en estadio crónico.

Las 36 lesiones estudiadas se localizaron dentro de los límites imagenológicos del NST, el diámetro axial promedio de las mismas fue de 5.48 mm (2-12 mm) y en tres de ellas se encontró incremento no deseado del diámetro de las lesiones que sobrepasaba los límites del núcleo. El área de edema perilesional sobre pasó los límites del núcleo en todos los casos, su magnitud fue variable y se observó inmediato a la lesión, con una duración promedio entre 20 y 40 días.

Resultados clínicos

En el grupo A se observó una marcada disminución de los signos parkinsonianos contralaterales a lesión en el postoperatorio inmediato o aun en la sala de operaciones una vez terminada la intervención. En las evaluaciones a corto plazo se aprecia una reducción significativa de 50% ($p < 0.01$) en el UPDRS motor periodo "off" del postoperatorio. El UPDRS motor en el periodo "on" se redujo igualmente de forma significativa 39% ($p < 0.01$). Similar mejoría se observó en las actividades diarias (UPDRS sección II). Mejoría de todos los signos cardinales contralateral mayor de 50% ($p < 0.03$), impacto marcado ($p < 0.001$) sobre el temblor, con disminución mayor de 80%, se eliminó totalmente en cinco pacientes de ocho que lo presentaban en el preoperatorio, reducción de la hipocinesia contralateral y axial en un 55%, reducción de la rigidez 75% contralateral y 40% axial, mejoría inicial ipsilateral (Figura 6). Se observó una mejoría significativa en los bloqueos de la marcha, la estabilidad postural y expresión facial ($p < 0.05$).

El porcentaje de caminatas al día en periodo "on" se incrementó significativamente ($p < 0.01$) de 52.7% a 93.7% en la evaluación a los 12 meses. En las pruebas cronometradas se observó una mejoría muy significativa ($p < 0.01$). Para el examen de pronosupinación se constató mejoría de un 60% en la mano contralateral y 36% en la ipsilateral, esta última disminuyó a los 12 meses. Se presentaron discinesias coreicas ligeras contralaterales de predominio crural en 60% de los pacientes, todas inducidas por la lesión y de carácter transitorio. La dosis total de L-dopa se mantuvo en todos los pacientes durante los primeros 12 meses, menos en uno que refirió sentirse bien con la mitad de la que tomaba antes de operarse. Despues de los primeros

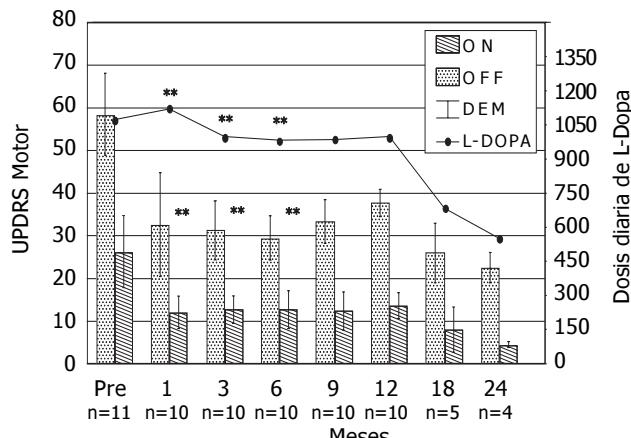
Tabla 2
Las diferencias entre las tres variantes de conformación de las lesiones, responden al tipo de electrodo utilizado, el ángulo antero-posterior del trayecto de lesión con relación a la horizontal, número de trayectos de lesión y total de lesiones por trayecto

Estrategias	Diámetro x largo de la punta del electrodo (mm)	Trayectoria de lesión ^a	Total de lesiones ^b	Volumen de lesión (mm ³)	Ángulo antero-posterior (grados) ^c	Total de procedimientos
I	1 x 4	1	1-2	48 - 68	40 - 45	14
II	1 x 2	1	1-2	28 - 45	60 - 65	11
III	1 x 2	2	≥ 2	50 - 80	60 - 65	25

^a Número de trayectorias de lesiones.

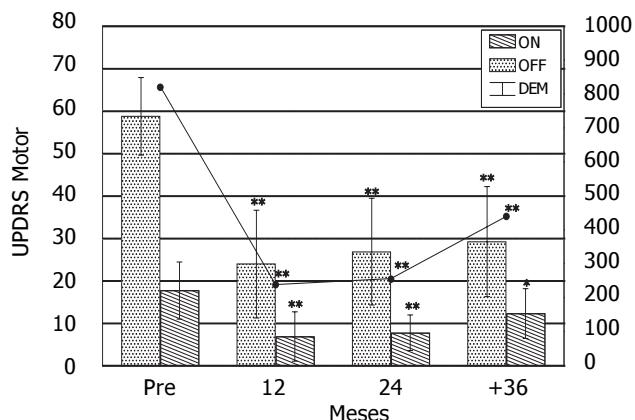
^b Número total de lesiones por trayectorias.

^c Ángulo de la trayectoria de lesión.



Subtalamotomía dorsolateral selectiva unilateral.
Exploración motora. UPDRS motor.
Evolución postoperatoria ($p < 0.001$)

Figura 6. Resume el efecto de la cirugía unilateral en la evaluación del UPDRS motor sección III. Se observa una reducción significativa en los valores de las escalas en "on" y "off" en el postoperatorio.



Subtalamotomía dorsolateral selectiva bilateral.
Exploración motora.
Evolución postoperatoria ($n = 18$) (* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$)

Figura 7. Se resume el efecto de la cirugía bilateral en UPDRS Motor (sección III). Se observa una reducción significativa en los valores de las escalas en "on" y "off" a los 12, 24 y más de 36 meses del postoperatorio.

12 meses, cinco pacientes redujeron la dosis de L-dopa en un 59%. No se presentaron alteraciones del lenguaje, los exámenes neuropsicológicos no mostraron alteración después de la cirugía.

El seguimiento a largo plazo hasta tres años, mostró los siguientes resultados: en el efecto antiparkinsoniano se mantiene mejoría de la condición motora, mayor de un 50%, estadísticamente significativa y hay deterioro ipsilateral moderado (lado no operado). El efecto antitremorígeno persiste en más de 50% de los pacientes en que se arrestó el temblor y en los que recidiva, tiene menos intensidad (UPDRS motor sección III) ($p < 0.01$). El

efecto antidisquinético persiste. La disminución de la rigidez no se modifica en las extremidades contralaterales, la mejoría de la marcha incluye la desaparición del bloqueo y congelamiento en 35% de los pacientes y la mejoría del patrón de marcha en el resto de los pacientes que persiste hasta los tres años. Hay mejoría significativa y mantenida de las pruebas cronometradas para la sintomatología axial (parpadeo, caminar, voltearse en el lecho) que se mantiene hasta los tres años. Hay deterioro de la cinética ipsilateral volviendo a los valores basales antes de los 12 meses y hay disminución no significativa de las velocidades de movimiento en las extremidades contralaterales a los tres años. Los requerimientos de L-dopa se reducen a 40% a los tres años de seguimiento.

En el grupo B, se observó una marcada disminución de los signos parkinsonianos en el postoperatorio inmediato o aun en el salón de operaciones una vez terminada la intervención. Se obtuvo una reducción significativa de todos los aspectos medidos en la escala UPDRS total. El UPDRS motor en la evaluación anual mostró una reducción de un 58% en el periodo "off" y al 60% en periodo "on" ($p < 0.01$). Los signos cardinales de la enfermedad mejoraron reduciéndose después de la cirugía entre un 50 y 70% en el periodo "off" ($p < 0.01$), el temblor se quitó totalmente en cinco y se mejoró notablemente en tres; se redujeron igualmente las fluctuaciones motoras y la dosis de L-Dopa diaria en alrededor de 70% (Figura 7).

Se observó una mejoría dramática en la postura del tronco, la marcha, la expresión facial y la habilidad manual, los bloqueos de la marcha desaparecieron en todos los pacientes. Se presentaron discinesias ligeras y transitorias en 12 pacientes, todas desaparecieron en los tres primeros meses. La levodopa no expresó discinesias como una nueva manifestación en ningún paciente, el lenguaje no expresó mejoría. Los "tests" neuropsicológicos no mostraron alteración después de la cirugía.

Complicaciones y tiempo quirúrgico

Las complicaciones fueron divididas en dos grupos: complicaciones relacionadas con la lesión y no relacionadas con la lesión (Tabla 3).

Las primeras aparecieron en cuatro pacientes (13.2%). Discinesias intensas se observaron en tres pacientes (9.68%), todas relacionadas con extensión no deseada de las lesiones. Las discinesias tuvieron una intensidad 3-4 en la escala de discinesias del CAPIT y fueron de tipo coreico-básicas, con afectación predominantemente de las extremidades inferiores. Éstas aparecieron dentro de las primeras 24 horas de evolución de la lesión y desaparecieron después de seis meses. En dos de estos pacientes se

Tabla 3
Complicaciones quirúrgicas

No. de pacientes	Complicaciones relacionadas con la lesión			Complicaciones no relacionadas con la lesión	
	HIC ^a (hematoma en la trayectoria menor de 1 cm)	Extensión de la lesión Con hemibalismo	Con corea generalizada, ataxia e hipotonía troncal	Fístula de LCR ^b	Sepsis de la herida
1	Y	N	N	N	N
2	N	Y	N	N	N
3	N	N	Y	N	N
4	N	N	N	Y	Y
5	N	N	N	Y	N
6	N	N	Y	N	N

^a HIC: Hemorragia intracerebral.

^b LCR: Líquido cefalorraquídeo.

presentó igualmente ataxia de tronco e hipotonía, esta última desapareció, en uno de ellos seis meses después de la cirugía y mejoró en el otro quedando cierto grado de asinergia que no limitaba su movilidad de forma significativa. El paciente que presentó hemibalismo fue sometido posteriormente a una palidotomía ipsilateral a la lesión, desapareciendo el movimiento anormal y persistiendo el beneficio antiparkinsoniano. El cuarto paciente que presentó complicaciones relacionadas a la lesión en el postoperatorio inmediato se mostró confuso y agitado, demostrándose en el control tomográfico la presencia de un hematoma laminar (1 cm) de localización paraventricular. Este paciente mejoró gradualmente en las siguientes dos semanas y estaba asintomático a la alta médica.

Se presentaron en otros dos pacientes complicaciones no relacionadas a la lesión: fístula de líquido cefalorraquídeo, por dehiscencia de la herida quirúrgica en uno y por sepsis de la herida quirúrgica en el otro. Todos resolvieron con tratamiento farmacológico. No se asociaron muertes al procedimiento.

El tiempo quirúrgico fue variable. Se observó una disminución progresiva del mismo en relación con la adquisición de una mayor experiencia por parte del equipo de trabajo. El tiempo quirúrgico promedio sin incluir la adquisición de la imagen fue en un solo procedimiento de dos horas mientras que en las intervenciones bilaterales en igual tiempo, fue aproximadamente de cuatro horas.

DISCUSIÓN

Núcleo subtalámico.

Elementos anatómicos vs funcionales

El núcleo subtalámico de Luys es un núcleo pequeño, con una población neuronal homogénea y

está muy vascularizado, sus principales elementos son neuronas de proyección con largos axones y dendritas espinosas, se sitúa en la parte basal del diencéfalo en transición al mesencéfalo; se relaciona ventral y caudalmente con la sustancia negra, el fasciculus lenticular se relaciona con el NST dorsalmente y el ansa leticular caudalmente. Tomando como referencia el plano intercomisural y considerándolo como un lente biconvexo ovoidal, tiene dos superficies, superior e inferior, una porción o borde súpero-lateral y otra ífero-medial; dos extremos, uno ántero-medio-superior y otro póstero-látero-inferior. El subtálamo está oblicuamente orientado a lo largo de tres ejes anatómicos, su eje mayor en sentido ántero-posterior establece un ángulo aproximado de 45 grados con el plano sagital medio visto en un plano axial y establece un ángulo aproximado de 30 a 35 grados con el plano axial que contiene las comisuras visto en un plano sagital. Su eje mayor en sentido látero-medial establece un ángulo aproximado de 45 grados con el plano sagital que contiene las comisuras visto en un corte coronal; si tenemos en cuenta que estos ejes son perpendiculares entre sí y lo medimos a lo largo de estos ejes, sus dimensiones aproximadas son: 12 mm en el eje ántero-posterior, 6 mm en el eje látero-medial y 4 mm en el eje súpero-inferior.⁵⁸ El núcleo se extiende en el atlas de Schaltenbrand y Wahren 11.5 mm lateralmente, 5 mm dorsoventral y 9 mm ántero-posterior, siendo la reconstrucción tridimensional del mismo no útil del todo, por las limitaciones del atlas entre planos.⁵⁹

Aproximadamente 2/3 del núcleo están relacionados con los ganglios basales y la corteza motora, proyectando a Globo Pálido externo (GPe), e interno (GPI), Sustancia Nigra pars compacta (SNpc) y

(SNpr), estriado, corteza cerebral, sustancia innominada, núcleo pedúnculo-pontino y formación reticular mesencefálica y pontina. Estas relaciones anatómicas explican que el NST participa en importantes aspectos de la conducta motora. El NST puede dividirse en varios territorios según sus relaciones:⁶⁰

1. La región dorsolateral o sensitivomotora, recibe aferencia desde el GPe, corteza motora-premotora, y proyecta al GPe y Putamen.
2. El territorio ventrolateral o asociativo, proyectando al GPI, SNpr y Caudado.
3. El territorio ventromedial o límbico, proyecta al pálido ventral.
4. El territorio dorsomedial u oculomotor. En la región sensorimotora del núcleo se localiza la mayor cantidad de neuronas que se relacionan a movimientos del cuerpo, encontrándose una situación inversa en la región ventro-caudal.^{28,32,61-65}

Además de esta distribución topográfica existe una organización somatotópica de la región sensorimotora, donde las células en los planos laterales responden fundamentalmente a los movimientos de la extremidad superior, y células en planos mediales responden predominantemente a los movimientos de la extremidad inferior.^{62,65} Existe igualmente otro nivel de organización donde las porciones proximales de las extremidades están representadas en mayores áreas y más dorsales que las porciones más distales.^{62,65} Se encuentran igualmente neuronas con respuesta a movimientos de varias articulaciones en igual hemicuerpo.⁶⁵

Ablación del núcleo subtalámico

En la última mitad de nuestros procedimientos preferimos dos trayectos de lesión a 60-65 grados, con electrodos de SA de 2 mm x 1.1 mm, con una o dos lesiones pequeñas por trayecto, para obtener una lesión mayor, con forma, dimensiones y volumen más adecuados al NST y su región sensitivomotora. Cuando con electrodos similares al usado por nosotros se practican lesiones únicas a temperaturas mayores de 70 grados, pueden producirse extensiones de la lesión mayores de 3 mm,^{57,66} incrementándose el riesgo de sobrepasar los límites del núcleo y su región sensitivomotora.

A diferencia de la estimulación crónica de estructuras profundas, donde aún no está del todo claro su mecanismo,⁶⁷ en las lesiones se produce destrucción de neuronas y fibras, lo cual demanda por su carácter irreversible un método de lesión preciso y seguro que garantice lesiones en regiones deseadas y que se ajusten a la forma y tamaño de esos grupos neuronales que constituye los núcleos.

Nuestra conformación de la lesión en la región sensorimotora pudiera tener mayor incidencia en un efecto antiparkinsoniano proporcional en todo el hemicuerpo contralateral si se tiene en cuenta

los niveles de organización descritos en la región sensorimotora del NST, donde no necesariamente las extremidades superiores, la cara y las extremidades inferiores ocupan la misma posición espacial.^{32,62,65}

En su artículo, Su PC y col.,⁴⁵ reportan la utilización de un solo tracto de lesión con un electrodo de 1.2 x 3 mm, sin describir su ángulo, realiza una sola lesión de 5 x 5 mm, comienzan con 60 grados y si no hay efectos adversos aumentan a 75 grados por 60 seg. Sus volúmenes de lesión son de 120 mm³ y han tenido lesiones de hasta 300 mm³; en casos de núcleos pequeños determinados por el monitoreo electrofisiológico, ellos extienden la lesión 1 a 2 mm dorsal al núcleo. Lesiones de este diámetro pueden sobrepasar los límites del núcleo en sentido látero-medial y rostro-caudal, y teóricamente aunque sean lesiones intranucleares no se conforman a la región sensorimotora, que sería la región del núcleo de interés por la gran cantidad de neuronas relacionadas con el movimiento de las extremidades.⁶⁵ Las lesiones producidas por este autor tienen un volumen dos veces mayor al producido por nosotros y muy cerca del volumen total calculado para el subtálamo que es de 158 mm³.⁶⁸ Nosotros en la variante I de conformación de lesiones, realizamos lesiones de 5 x 3 mm, con volúmenes aproximados no mayores de 70 mm³ para una sola lesión y 100 mm³, para cuando ésta se ampliaba, con la particularidad de que se realizaron con ángulos de 45 grados lo que garantizaba mejor ubicación en los 2/3 dorsales del NST, aunque estas lesiones fueron más pequeñas que las del grupo de Su PC, finalmente decidimos cambiar a otras variantes por considerar que existía con ésta mayor riesgo de sobrepasar los límites del núcleo, apoyada esta observación en la extensión no deseada, comprobada por RM en dos de nuestros pacientes. Su PC y col., observaron una reducción del volumen de la lesión crónica en más de 50%, comparándolo con el volumen de la lesión aguda, nosotros hemos observado igualmente reducciones similares del volumen de lesión. Sus resultados clínicos son buenos, con mejoría mayor de 50% de la condición motora en todos sus pacientes. Ellos presentaron en tres pacientes hemibalismo y encontraron que éstos tenían volúmenes de lesión grandes, observación que también ha sido descrita por nosotros.⁵³

Gill y col.,^{42,48} igualmente prefieren sólo un tracto de lesión, de 1.24 x 2 mm; para hacer una lesión pequeña sólo de 3 mm de diámetro a 80 grados por 60 segundos, ellos comentan que en algunos casos hacen una segunda lesión ventral a la primera. Nosotros usamos en un número limitado de procedimientos una lesión parecida, denominándola variante (II) con volúmenes de lesión pequeños que no sobrepasaban los 45 mm³, y finalmente considera-

mos que es una lesión insuficiente para abarcar toda la región sensorimotora; al igual que Gill⁴⁸ observamos una ligera disminución de la efectividad inicial de la subtalamotomía en un grupo de estos pacientes, una vez que se eliminó el edema perilesional y en este grupo se encontraron la mayoría de los casos con estudios de RM no útiles para el análisis, más aún si los estudios se realizaron en fase crónica. El grupo de Gill⁴⁸ con este protocolo de lesión mostró buenos resultados clínicos, con mejoría en todos sus pacientes en más de 50% del UPDRS sección III y al evaluar las lesiones encontraron que todas estaban en el subtálamo, pero la mayoría de ellas se extendían dorsalmente hacia la zona incerta y el campo de forel-H2; ellos comentan que esta extensión dorsal de la lesión es la causa de la mínima incidencia de discinesias severas, sólo presentándose en su serie, en dos casos de 26 pacientes con subtalamotomía unilateral, y afirman que al evaluar las lesiones en éstos, llamativamente las lesiones estaban bien intranucleares. A uno de los casos con discinesias severas le colocó un electrodo para estimulación ipsilateral a la lesión con los contactos en H2, observándose mejoría.

Paresh Doshi y col.⁴⁶ presentaron su experiencia en tres pacientes sometidos a lesiones unilaterales con un solo tracto de lesión y electrodo muy pequeño de 0.75 x 1 mm y temperatura de 70 grados en 60 seg. para producir lesiones de 1.5 x 2 mm; los tres pacientes presentaron discinesias transitorias, las lesiones que realizan son aún más pequeñas que las postuladas por Gill y col.⁴⁸ y nuestro grupo, durante la variante II y apoyan su método en los criterios expuestos por Carpenter y col.²⁷ en estudios experimentales, cuando planteó que lesiones mayores de 20% del volumen del núcleo son más proclives a producir hemibalismo; nosotros realizamos mayoritariamente lesiones de mayor volumen y nuestro índice de discinesias severas y prolongadas es menor de 10%, además ellos al igual que Gill⁴⁸ comentan que la incidencia de corea puede disminuir en lesiones que sobrepasan los límites del núcleo, al incluir el ansa lenticular o fibras palidofugales, sin precisar entonces cuáles de las lesiones pudieran tener mejor efecto antiparkinsoniano. Lozano,⁶⁹ igualmente considera 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. En nuestra experiencia fueron precisamente en lesiones más grandes que las deseadas donde mayor incidencia de corea severa presentamos y sí consideramos que lesiones pequeñas intranucleares tienen menor efectividad antiparkinsoniana.

Barlas O y col.⁴⁷ presentan su experiencia en nueve pacientes, realizándole subtalamotomía unilateral; ellos usan un solo tracto de lesión, con un electrodo de 1 x 3 mm, lesión a 73 grados en 60 seg. con diámetro de las lesiones de 2 x 4 mm, produciendo volúmenes de lesión parecidos a Gill,⁴⁸ pero igualmente más pequeño que el propuesto por nuestro grupo en la variante III; sólo presentaron discinesias transitorias inmediatas a la lesión en un paciente y describen que la lesión se encontraba en la localización deseada.

Sólo existe un reporte previo de evaluación de lesiones por RM en el núcleo subtalámico.⁴⁹ Después de evaluar las lesiones en fase aguda en imágenes de RM, consideramos al igual que otros^{70,71} que el área de lesión está constituida por una zona central (necrosis), rodeada de una zona de edema que se extiende, en forma circunferencial, unos milímetros por fuera del área de necrosis. En fase crónica las lesiones se observaron en T2, bien hiperintensas (Figura 8). Nosotros recomendamos hacer todos los estudios en ambas fases y consideramos que la fase aguda de las lesiones es hasta el primer mes de realizadas. Filho y col.⁴⁹ utilizan un solo tracto de lesión a 40-45 grados con un electrodo de lesión de 1.1 x 3 mm y lesionan con 60-75 grados en 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, relacionándola con la comisura anterior, el ápex de fisura coroidea y la línea media, después comparan esta ubicación con las coordenadas de la lesión, encontrando que

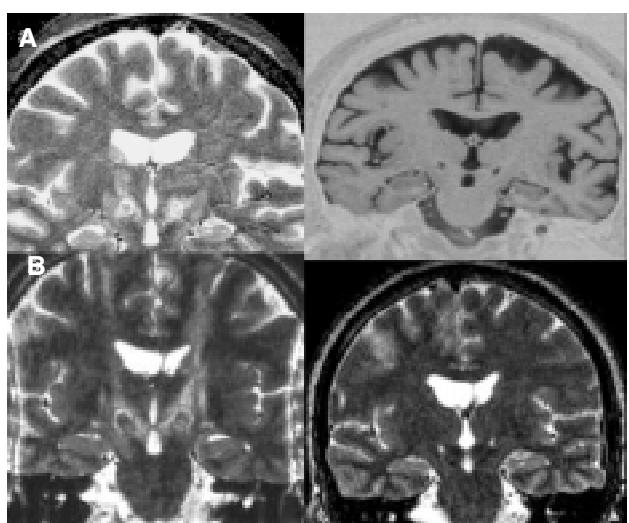


Figura 8. A y B. Imagen de RM adquirida con el protocolo antes mencionado, realizada a las 48 horas y 2 meses después de la lesión bilateral del subtálamo en igual tiempo quirúrgico. Nótese el edema perilesional que se observa en la imagen realizada a las 48 horas, el mismo se extiende por fuera de las dimensiones del núcleo. En la lesión crónica se observa que la extensión de la misma no excede los límites del núcleo.

la lesión se ubicó lateral en tres pacientes, medial en cuatro, mixta en nueve, central en dos y no se definió en tres. El diámetro promedio fue 4.8 mm. En la mitad de sus pacientes la lesión se extendió fuera del núcleo, mayormente a la zona incerta, de los 21 pacientes con lesiones del NST, a ocho se les realizaron, además, en el mismo tiempo quirúrgico, lesiones en el VIM VOP para controlar mejor el temblor, en seis pacientes y eliminar las discinesias severas inducidas por la lesión del NST en dos pacientes. Uno de sus casos con discinesias severas se encontró entre los 10 pacientes con extensión de la lesión y ninguno de los nueve pacientes con lesiones restringidas al NST desarrolló discinesias; estas observaciones se contradicen con los comentarios realizados por otros autores.⁶⁹ Actualmente, nuestro grupo ha diseñado un protocolo donde podemos hacer un análisis prospectivo entre la localización, dimensiones de la lesión y los resultados clínicos de la subtalamotomía, como se ha reportado en otros blancos quirúrgicos.⁷²

Análisis de las complicaciones

Se ha sugerido el papel del NST en la patofisiología de las discinesias, basado en los hallazgos de que las lesiones vasculares de tipo hemorrágico de la región subtalámica inducen hemibalismo.⁷³

La ocurrencia de balismo inducido en monos por lesiones del NST es impredecible y pudiera no ser explicada solamente por el tamaño de las lesiones.^{27,28} Algunas influencias sobre estructuras que rodean el NST podrían estar relacionadas con la ocurrencia de hemibalismo.^{27,28} En algunos estudios en monos MPTP, haciendo lesiones por radiofrecuencia (Asís, 1991,²⁴ Guridi, 1993,²⁰) o inactivando por alta frecuencia (Benabid, 1994,¹ Benazzous, 1993⁷⁴) el NST y en un reporte de pacientes, donde los signos motores parkinsonianos mejoraron después de una hemorragia en la región subtalámica (Sellal, 1992,⁷⁵ Yamada, 1992,⁷⁶), las discinesias tendieron a desaparecer mientras los efectos beneficiosos sobre la condición motora de la EP permanecieron. El mecanismo por el que se producen las discinesias, al igual que el proceso compensatorio que las reduce aún no está aclarado.³²

En un análisis retrospectivo anatopatológico en pacientes sometidos a cirugía de los ganglios basales (tálamo o región subtalámica) se demostró en muchos casos donde las discinesias fueron una manifestación importante, que las lesiones no eran intranucleares.

También se demostró en monos de experimentación que para que se produjeran discinesias se tenía que destruir un volumen nuclear mayor de 60%.⁷⁷

Nosotros presentamos un número muy limitado de discinesias permanentes, lo cual pudiera estar en relación con nuestro método refinado de localización, y a la realización de lesiones intranucleares en la región sensorimotora con volúmenes que no exceden los 60 mm³ en la mayoría de nuestros pacientes. Sólo se presentaron discinesias en tres pacientes como complicaciones relacionadas con la lesión por extensión no deseada de la misma. Debe señalarse que aunque en un número pequeño se presentaron discinesias transitorias después de las primeras 48 horas de lesión, esto pudiera estar relacionado, 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 (Figuras 5 y 7).

Las complicaciones no relacionadas con la lesión se presentaron en un por ciento aceptable, no encontrándose ninguna en relación con las particularidades del procedimiento.^{78,79}

CONCLUSIONES

Se describe un método sencillo para localizar y conformar lesiones por radiofrecuencia en la región sensorimotora del NST, partiendo de la información obtenida del registro electrofisiológico; se recomiendan dos tractos de lesión por cada procedimiento, y temperaturas que no excedan los 70 grados. Se demuestra la efectividad y seguridad de la subtalamotomía al observarse mejoría significativa y mantenida de la condición motora de estos pacientes con índice de complicaciones aceptables. Se demuestra la localización intranuclear de las lesiones por estudios de resonancia magnética, sugiriéndose realizar los estudios de confirmación con lesiones en estadios agudos y crónicos. Un análisis de correlación entre la localización, dimensiones de las lesiones en imagen postoperatorias de resonancia magnética y resultados clínicos, completarían este estudio.

AGRADECIMIENTOS

Nosotros expresamos nuestro sincero agradecimiento a: María Luisa Rodríguez, Maylen Carballos, Rafael Rodríguez, Eritk Guerra, Leticia de la Osa y Dra. Lilia Núñez, por su contribución, apoyo y revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

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: 235-48.

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): 189-92.
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: 615-25.
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: 1375-84.
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: 451-7.
7. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomía y estimulación cerebral profunda del putamen y núcleo subtalámico en enfermedad de Parkinson avanzada. *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: 283-91.
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: 91-5.
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: 231-5.
11. Molinuevo J, Valdeoríalo F, Tolosa E, Rumia J, Gruera A. Usefulness of neurophysiologic techniques in stereotactic subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 15(3): 68 (Abstr).
12. Olanow CW. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 11: 598-9.
13. Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74: 213-20.
14. Saint-Cyr JA, Pereira LCM, Mikuli DM, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Accuracy of placement of deep brain stimulation electrode in the subthalamic nucleus by neurophysiological guide. *Mov Disord* 2000; 15(3): 51 (Abstr).
15. Starr P, Feiwell, Marks W Jr. Placement of deep brain stimulations into the subthalamic nucleus: Technical Approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 247 (Abstr).
16. Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Kouloousakis A, Freund HJ, Freund H, Freund V, Sturm V. Chronic subthalamic nucleus stimulation: Impact of electrode position. *Mov Disord* 2000; 15(3): 59 (Abstr).
17. 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: 41-6.
18. Yoon M, Munz M. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 145-9.
19. Germano I. Chronic deep brain stimulation: Indications and techniques. In: Germano I (Eds.). *Neurosurgical treatment of movement disorders*, Park Ridge: AANS; 1998, p. 159-68.
20. 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: 421-9.
21. 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: 382-9.
22. 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: 1105-11.
23. 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: 850-5.
24. 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: 288-92.
25. 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: 1717-27.
26. 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: 1408-14.
27. 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.
28. Hamada I, DeLong MD. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992; 68: 1850-8.
29. Mitchell JI, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea. Evidence from 2-deoxiglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989; 112: 1533-48.
30. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 98-102.
31. 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. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-27.
32. 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: 521-9.

33. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963; 20: 860-70.
34. Mundinger F. Subthalamotomy in the treatment of extrapyramidal motor disorders. *Germ Med Meth* 1965; 10: 440-3.
35. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams J, Flanagan M, Baird HW III: Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 1963; 20: 871-81.
36. Obeso J, Alvarez L, Macias RJ, Guridi J, Teijeiro J, Juncos J, Rodriguez M, Ramos E, Linazasoro GJ, Goroscope A, DeLong M. Lesion of the subthalamic nucleus (STN) in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1997; 48(Suppl): A138 (Abstr).
37. 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: 111-8.
38. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Teijeiro J, Garcia A, Villegas A, Piedra J, Leon M, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson disease. *Mov Disord* 2000; 15(3): 65 (abstr).
39. 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).
40. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Teijeiro J, Torrez A, Pavon A, Rodriguez-Oroz MC, Ochoa L, Hetherington H, Juncos J, Delong MR, Obeso JA. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16(1): 72-8.
41. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Tseng SH, Liou HH. Unilateral Subthalamotomy in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15(3): 45 (abstr).
42. Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1224.
43. Bhatt MH, Doshi PK. Subthalamic nucleus lesioning for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15(3): 48 (abstr).
44. Su PC, Tsang H-M. Subthalamotomy for end-stage severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 625-27 (Letter).
45. 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.
46. Doshi P, Bhatt M. Hemiballism during subthalamic nucleus lesioning. *Mov Disord* 2002; 17: 848-849 (letter).
47. Barlas O, Hanagasi HA, Imer M, Sahin HA, Sencer S, Emre M. Dounilateral ablative lesions of the subthalamic nucleus in Parkinsonian patients lead to hemiballism? *Mov Disord* 2001; 16: 306-310.
48. Patel KN, Heywood P, O'Sullivan, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1136-45.
49. Filho VO, Silva JD. Unilateral subthalamic nucleus lesioning. A safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr* 2002; 60: 935-48.
50. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease (Review). *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1988, p. 745-52.
51. 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.
52. Sarmientos A, Fuentes J, Pico JF, Gonzalez D, Garcia MA, Fernandez JL, Ochoa L, Lopez G, Guerra E, Teijeiro J, Torres A, Garcia I, Alvarez J. Estereoflex: stereotactic system. Proceedings of the 28th Latinoamerican Neurosurgery Congress; 1998 Oct 10-15; Chile, Santiago de Chile. Santiago de Chile: Chilean Society of Neurosurgery, 1998, p. 84.
53. Lopez G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, Vitek J, Perez-Parra S, Fernandez- Melo R, Maragoto C, Alvarez E, Alvarez L, Macias R, Obeso J. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus. Cuban experience and Review. *Neurosurgery* 2003; 52: 817-31.
54. Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RAE. Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus. *Neurosurgery* 1999; 44: 303-14.
55. 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: 282-94.
56. Krauss JK, King DE, Grossman RG. Alignment corrections algorithm for transformation of stereotactic anterior commissure/posterior commissure-based coordinates into frame coordinates for image-guided functional neurosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 806-12.
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. 4119-38.
58. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain*. New York: Georg Thieme; 1977.
59. Nowinski W. Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrend-Wahren Brain microseries. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 103-16.
60. Linazasoro G, Guridi J, Rodríguez MC, et al. Cirugía del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000; 30:1066-72.
61. Parent A, Smith Y. Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labelling methods. *Brain Res* 1987; 436: 296-310.
62. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72: 494-506.
63. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus: II -Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72: 507-20.
64. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-8.
65. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124: 1777-90.

66. Cosman ER. Radiofrequency lesions. In: Gildenberg PL, Tasker RR (Eds.). *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1997, p. 973-86.
67. Jerrold L, Vitek J. Mechanisms of deep brain stimulation: Excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002; (Suppl. 3): S69-S72.
68. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 2002; (Suppl. 3): S15-S21.
69. Lozano AM. The subthalamic nucleus: myth and opportunities. *Mov Disord* 2001; 16: 183-4.
70. Tollefson TT, Burns J, Wilkinson S, Overman J, Kieltyka 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.
71. Tomlinson F, Kelly JP. Sequential magnetic resonance imaging following stereotactic radiofrequency ventralis oralis thalamotomy. *J Neurosurg* 1991; 74: 579-84.
72. Hariz MI, Hirabayashi H. Any relation between size and site of the stereotactic lesion and symptomatic results of pallidotomy and thalamotomy? *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69: 28-45.
73. Martin JP. Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (The syndrome of the body of Luys). *Brain* 1927; 50: 637-51.
74. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkey. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-9.
75. Sellal F, Hirsch E, Lisovoski F, Mupschler V, Collard M, Marescaux C. Contralateral disappearance of Parkinsonian signs after subthalamic hematoma. *Neurology* 1992; 42(1): 255-6.
76. Yamada A, Takeushi H, Miki H. Unilateral Abolition of Parkinsonian rigidity after subthalamic nucleus haemorrhage. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32(8): 887-9 (abstr).
77. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-5.
78. Padrón A, Ochoa L, López G, García I, Barnes J, Reconde D. Sepsis y profilaxis antibiótica en neurocirugía estereotáctica. *Rev Neurol* 1999; 29(11): 1020-3.
79. Padrón Sánchez A, López Flores G, García Maeso I, Barnes Domínguez JA, Vázquez López C. Complicaciones de la cirugía estereotáctica de los tumores cerebrales. *Neurocirugía de mínimo acceso*. *Rev Neurol* 2001; 32(10): 919-22.

