

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dr. Marcelo Merello

SECCIÓN DE MOVIMIENTOS ANORMALES. DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI. MONTAÑESES 2325. C1428AQK. BUENOS AIRES.//E-MAIL DE CONTACTO: movan@fleni.org.ar

RESUMEN

La levodopa continúa siendo el mejor tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, su uso crónico se asocia a complicaciones motoras y psiquiátricas que causan una significativa discapacidad, lo que genera la necesidad de considerar una alternativa quirúrgica. Al existir actualmente un mayor entendimiento del circuito de los ganglios basales y disponer de un modelo animal útil para el estudio de la enfermedad de Parkinson en el 1-methyl-4 phenil-1, 2,3, 6 tetrahydropyridine (MPTP), se ha hecho evidente el rol crucial del núcleo subtalámico (NST) dentro de los ganglios basales. La ECP (estimulación cerebral profunda) es una opción aceptable para el tratamiento de la EP, ya que mejora la calidad de vida en aquellos pacientes que sufren de Parkinson con respuesta fluctuante al tratamiento médico. La buena respuesta prequirúrgica a la L-dopa parece ser una de las mejores condiciones para el éxito de la cirugía, particularmente con respecto a la mejora de la función motora. Aunque se obtienen beneficios significativos con la EC, las complicaciones son también frecuentes y los riesgos deben evaluarse en cada paciente en particular, incluyendo las preferencias personales, el estado socioeconómico y demográfico antes de la indica-

ción de ECP en NST. En este trabajo se presenta un análisis de la literatura actual sobre el tema, además de los resultados de nuestra propia experiencia en el campo.

Palabras clave: *Estimulación subtalámica; Enfermedad de Parkinson; Subtalantomía.*

ABSTRACT

Levodopa remains the gold standard for treatment of Parkinson's disease. However, chronic use is associated with motor and psychiatric complications causing significant disability, hence the need for alternative approaches including surgical treatment. Greater theoretical understanding of basal ganglia circuitry and the availability of an experimental animal model useful for Parkinson's disease study in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP)-treated monkey, have made evident the crucial role of the subthalamic nucleus (STN) in basal ganglia function. DBS has become an acceptable treatment option, improving quality of life for those PD patients with medically intractable symptoms. Good pre-operative L-dopa responsiveness and younger age appear to be the best predictors of surgical success, particularly with respect to improvement in motor

function. Although benefits in mobility are achieved, complications are not infrequent, and risk benefit ratio should be assessed on an individual basis for each patient, depending on personal preferences, socioeconomic patient status and local disease demographics before STN-DBS indication. In the present chapter a comprehensive review of the current literature on the topic is presented in addition to the results of our own experience in the field.

Key words: *Parkinson's Disease; Deep Brain Stimulation; Subthalamotomy*

FUNDAMENTO PARA EL NST COMO DIANA QUIRÚRGICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Con el tiempo, a medida que las complicaciones y fallas en la terapia con levodopa fueron apareciendo a partir de su introducción en los 60' (1) el interés por los tratamientos quirúrgicos en la enfermedad de Parkinson (EP) resurgieron.

La hiperactividad en las proyecciones del núcleo subtalámico (NTS) al globo pálido medial (GPM) se ha establecido como el rasgo crucial del parkinsonismo en los modelos animales de EP (2-3) luego de que experimentos en primates bloquearon la salida glutamatérgica hacia el GPM y se observara que las lesiones introducidas en forma experimental en el NST eran seguidas por un dramático retroceso del parkinsonismo. (3-4) En la década pasada, la mayoría de los centros que utilizaban terapia de ablación cambiaron a la estimulación cerebral profunda (ECP), porque ésta presenta supuestas ventajas sobre la ablación, incluyendo su reversibilidad, menor tasa de reintervención debido al volumen insuficiente de la lesión y menor incidencia de complicaciones. (4) Desde su presentación, la estimulación eléctrica continua de alta frecuencia en el NST a través de estimuladores implantados quirúrgicamente ha demostrado mejorar los síntomas motores de los pacientes con EP avanzada. (5-6) Sin embargo, el hecho de no ser un procedimiento curativo hace que esta terapia sea solamente aceptable para pacientes en los cuales los beneficios en la sintomatología sean mayores que el riesgo inherente de la cirugía y también para quienes se espera una reducción de los síntomas de la enfermedad más

efectiva que el tratamiento con drogas.

Los avances rápidos e importantes en nuestra comprensión de la fisiología de los ganglios basales han generado cierta controversia sobre las mejores dianas quirúrgicas en la ECP. El tálamo ha sido el más efectivo para tratar el temblor, pero en menor medida sobre otros síntomas de EP y es probable que actualmente no sea considerado. La controversia sobre la mejor diana quirúrgica para el EP ha llevado a contemplar dos blancos: el globo pálido interno (GPi) y el NST. Hoy en día, varios estudios han probado que tanto la estimulación bilateral del GPi (7-9) como la de NST (10-13) son seguras y efectivas para el manejo de los síntomas de EP. Muchos centros consideran que, por razones prácticas y teóricas, el NST es la mejor diana para aplicar ECP en pacientes con enfermedad avanzada. (14-16) Sin embargo, los estudios comparativos son limitados. (17-19) En un estudio doble ciego aleatorio prospectivo que condujo Andersen et al., (20) veintitrés pacientes con EP idiopática; diskinesias y fluctuaciones de respuesta, fueron randomizados para la implantación bilateral de estimuladores en GPi o NST y seguidos por 12 meses. Los autores encontraron que los resultados motores de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) mejoraron después de 12 meses de estimulación tanto del GPi o el NST. La bradiquinesia tendía a mejorar más con la estimulación del NST que con GPi y no se observó mejoría en on-farmacológico en ningún grupo. La dosis de levodopa se redujo sólo para los pacientes estimulados en NST y las diskinesias se redujeron después de la estimulación tanto GPi como NST (89% vs 62%). Las complicaciones cognitivas y de conducta se observaron sólo en los pacientes estimulados en NST. Estos resultados indicaron que todavía es prematuro concluir que el NST sea el mejor sitio para aplicar la ECP en pacientes con enfermedad avanzada y estudios posteriores lo han ratificado, no obstante en la práctica clínica actual se comporta como el núcleo de elección.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL PROCEDIMIENTO

La correcta selección del paciente puede tener un impacto importante en el resultado quirúrgico. Existe una idea general de que los pacientes con Parkinson idiopático, con síntomas que respon-

den a la L-dopa, que además mantienen cognición normal y responden a la medicación para el tratamiento de la depresión o los trastornos del humor, si los tuviera, son candidatos ideales para los procedimientos neuroquirúrgicos actualmente disponibles incluyendo la ECP en NST. En general, se sugiere cirugía en los casos con bradiquinesia, akinesia, trastornos de la marcha, fluctuaciones motoras, distonía (off o on) y diskinesias inducidas por drogas.

Lang et al. (21) establecieron que el candidato quirúrgico ideal es el discapacitado severo en condiciones off-farmacológico y al mismo tiempo, totalmente independiente de la condición on-farmacológico y que las discapacidades severas por lo general empiezan en un rango motor UPDRS del 30/108 aproximadamente, por lo que el cutoff debe establecerse en 30/108 para ambos rangos tanto on y off farmacológicos. Los pacientes con UPDRS menor a 30 en condiciones off –farmacológico pueden ser considerados como no suficientemente discapacitados para recibir una terapia tan invasiva, mientras que los pacientes con on-farmacológico mayor a 30 se consideran como excesivamente discapacitados. No obstante, algunos autores justifican el uso de ECP para pacientes con temblor de reposo refractario a la medicación independientemente de su rango de UPDRS. (22)

Debido a que ciertas variables de la enferme-

dad podrían afectar el resultado clínico de la cirugía es importante tener en cuenta estos parámetros durante el proceso de selección del paciente. (23) El grado de respuesta al tratamiento con drogas antiparkinsonianas, aún con complicaciones motoras severas relacionadas a las mismas, se considera como un factor predictivo de mayor beneficio en la cirugía. (24-26) La edad es un factor importante y, aunque pacientes de todas las edades responden bien a la cirugía del NST, los pacientes más jóvenes generalmente mejoran más rápido y en mayor magnitud que los pacientes de más edad. (26-28) En la literatura, la edad promedio de pacientes sometidos a ECP en NST varía entre 40 y 60 años; el más joven reportado fue de 30 años y el más anciano, 80 años. Algunos artículos mencionan edades de 70 a 75 años como edad límite para ECP pero sin especificar el fundamento para tal límite; (29-42) otros sugieren un mayor efecto en pacientes jóvenes y una correlación negativa entre la edad y el resultado quirúrgico. (33,43-44)

Con la excepción de lesiones estructurales obvias o hallazgos anatómicos anormales que contraindiquen el procedimiento quirúrgico, las imágenes por sí solas no deberían ser las únicas determinantes para el tratamiento con ECP en NST. Aunque la información es escasa, los hallazgos en TC o RMN no han demostrado ser predictivos de la respuesta a la cirugía. La RMN es esencial en

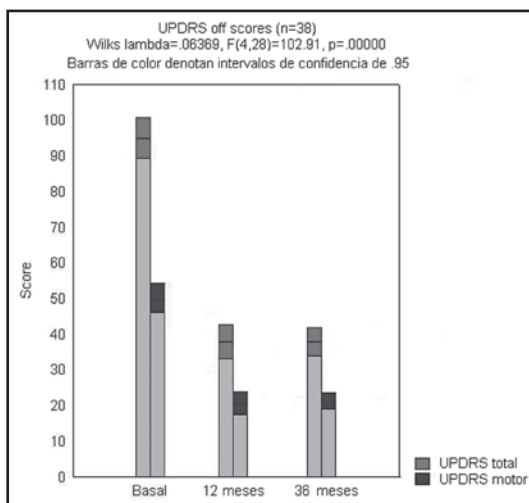


Figura 1: Rango UPDRS total y motor en un grupo de 38 pacientes que recibieron ECP en NST. Mejoría significativa que se mantiene por 36 meses.

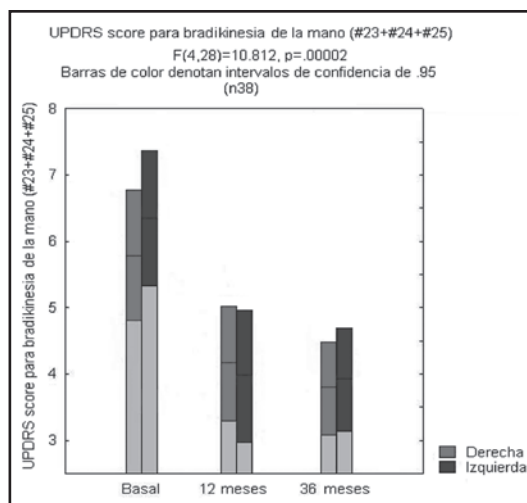


Figura 2 (a): Rango UPDRS de bradiquinesia (a) en un grupo de 38 pacientes que reciben ECP en NST. Mejoría significativa que se mantiene por 36 meses.

los pacientes que se consideran para ECP en NST. Durante el monitoreo con RMN deben buscarse lesiones estructurales como así también rasgos de parkinsonismo atípico (por ejemplo, atrofia multisistémica AMS). Bonneville et al. (45) describieron que la atrofia cerebral no era predictiva del resultado post-operatorio y en consecuencia, no debía considerarse como criterio de exclusión para la cirugía. De todos modos, el hecho de que el volumen normalizado del meséncéfalo estaba directamente asociado al beneficio después de la estimulación del núcleo subtalámico, sugiere que el mismo podría ser predictivo del resultado post-operatorio. Mientras que las imágenes funcionales con 18- F-dopa PET o DAT- SPECT pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico clínico de EP, no ha habido reportes que sugieran que los estudios funcionales fueran predictivos de resultados después de ECP.

Los signos axiales que responden en forma pobre a la levodopa, especialmente la inestabilidad postural y el freezing, tampoco responden bien a NST (33, 36,39). Ghel et al. (46) demostraron que la severidad de los síntomas axiales eran un productor negativo para la respuesta postoperatoria, tanto para los trastornos del lenguaje como para la inestabilidad postural. Esto sugiere que los pacientes con síntomas axiales deben ser cuidadosamente estudiados antes de decidir deri-

varlos a cirugía. Por otro lado, Welter et al. (33) y Charles et al. (43) informaron que tanto la edad como los síntomas axiales observados después de la administración de levodopa previa a la cirugía son condiciones favorables para la buena respuesta motora después de la estimulación del NST.

Los pacientes que no responden al tratamiento médico con signos de síndrome de Parkinson-plus o con deterioro cognitivo importante tienen menor probabilidad de tener una mejoría a largo plazo. (46-48) Los beneficios de la cirugía en estos pacientes en particular son rápidamente opacados por la progresión del deterioro motor y no motor de la enfermedad debido por ejemplo a la degeneración striatal en el caso de atrofia multisistémica (AMS) y no deben ser derivados a cirugía. (49-51) También los pacientes deben ser excluidos si sufren de otros procesos clínicos progresivos como enfermedad coronaria, infección activa, encefalopatía subcortical arteroesclerótica severa, enfermedad cerebrovascular u otra enfermedad maligna con reducción de la expectativa de vida, que podrían limitar significativamente los beneficios de ECP.

Aún no se ha establecido si se deben considerar los síntomas no motores de EP, como indicación o contraindicación para ECP NST. En algunos casos, el desarrollo de alucinaciones, sueño excesivo o juego patológico en respuesta a bajas

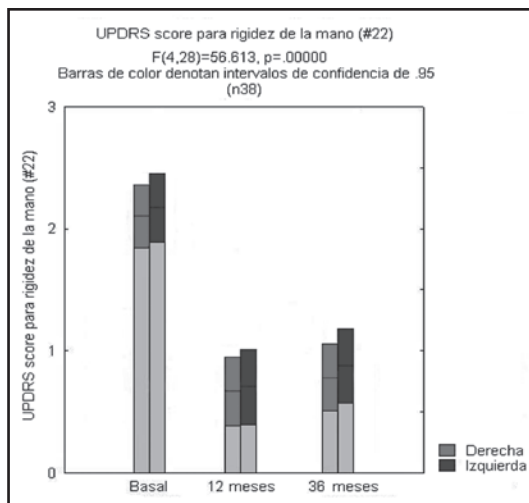


Figura 2 (b): Rango UPDRS de rigidez (b) en un grupo de 38 pacientes que reciben ECP en NST. Mejoría significativa que se mantiene por 36 meses.

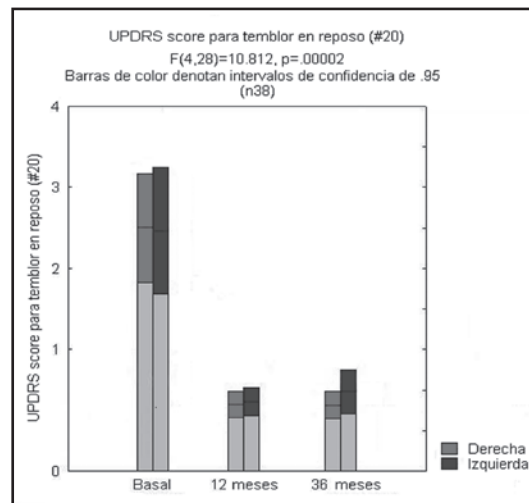


Figura 2 (c): Rango UPDRS de temblor en descanso (c) en un grupo de 38 pacientes que reciben ECP en NST. Mejoría significativa que se mantiene por 36 meses.

dosis de medicación con ausencia de deterioro cognitivo podría ser una indicación para ECP-NST, no obstante todavía son necesarios futuros estudios para clasificar esta posible indicación.

EFFECTOS SOBRE LOS ASPECTOS MOTORES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las ventajas de emplear NST como diana para el tratamiento quirúrgico de los síntomas motores de EP se reflejan en los resultados de ECP-NST realizados por varios grupos posteriormente a los primeros trabajos de pioneros franceses. (5-6,52-58)

UPDRS: Se ha reportado que la ECP en NST alcanza una mejora significativa y sostenida de los valores de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) II en off – farmacológico, en un rango que varía de 17% (54) al 82% (59) dependiendo de los diferentes autores y para la UPDRS III del 31% (39) al 72%. (59) Se observa una importante heterogeneidad en los cambios de los puntajes UPDRS entre estudios, pero, en promedio, los pacientes mejoran los valores de UPDRS motor en *off* aproximadamente 52%. La mejoría sostenida durante 36 meses de seguimiento en nuestra propia serie de pacientes sometidos a ECP en NST se detalla en la figura 1.

La efectividad de la inhibición del NST en la triada parkinsoniana de rigidez, bradiquinesia y temblor se ha confirmado también mediante estudios electrofisiológicos. La ECP en NST reduce la amplitud, regularidad y coherencia del temblor-EMG e incrementa la frecuencia EMG del temblor en reposo y postura hasta niveles normales. (60) En cuanto a bradiquinesia, Lopiano et al. (61) reportaron un efecto significativo de la ECP en NST sobre el tiempo de movimiento (un parámetro relacionado a la bradiquinesia). Por otro lado, la ECP en NST (62) mostró incrementar la velocidad del movimiento, la amplitud de la primera descarga agonista y su duración, también reducir el número de descargas de los agonistas; aumentar el tamaño de la descarga electromiográfica agonista y reducir la del antagonista central, de la misma manera que lo hace la L-dopa. Sin embargo, la velocidad de los movimientos no se normaliza debido a las limitaciones en la amplitud y la escalada del formato de descarga agonista y antagonista. (63) La

figura 2 muestra valores de rigidez, temblor y bradiquinesia para nuestra serie de 34 pacientes a los 36 meses de seguimiento.

Dosis equivalente de L-Dopa (LDED): La ECP en NST ha demostrado permitir la reducción de LDED entre el 19.5 % (30) y 100%. (64) con muchos pacientes capaces de recibir ECP como única terapia y poder suspender totalmente la medicación antiparkinsoniana. La figura 3 muestra valores de LDED obtenidos en los mismos 34 pacientes previamente descriptos.

Diskinesias: Se han registrado reducciones en las diskinesias que oscilan entre 39.6% (65) al 100% (64) luego de la ECP en NST. La variabilidad de los resultados se debe probablemente a las diferencias de la duración del seguimiento, así como en las escalas aplicadas para evaluar las diskinesias. Se han postulado numerosos mecanismos como posible explicación para la reducción de diskinesias debido a la ECP en NST, tales como efecto directo sobre el NST, interrupción de las fibras palidofugales y reducción de L-dopa post-procedimiento. (66) Creemos que el efecto debe atribuirse a la constante estimulación, la cual puede interrumpir o revertir los cambios de corriente inducidos por la estimulación pulsátil de los receptores de dopamina, debido a la estimulación crónica dopaminérgica. Es interesante cómo, a pesar del pobre efecto de la ECP en NST sobre

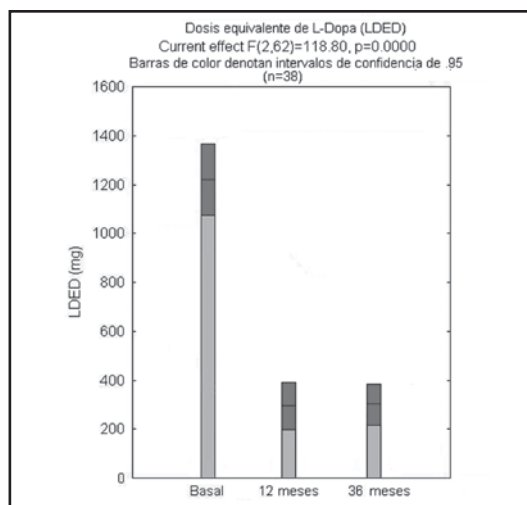


Figura 3: Dosis equivalente de L-Dopa (LDED)

la distonía primaria, (67) a diferencia con ECP del GPi, su efecto en la distonía inducida por L-dopa indujo la distonía parkinsoniana *off* es marcado. La figura 4 muestra los resultados sobre las diskinesias en nuestros 34 pacientes después de 36 meses.

Fluctuaciones motoras: La ECP en NST ha mostrado producir una reducción del *tiempo off* en un rango de 17% (54) al 100%. (55) La evaluación de la performance motora utilizando UPDRS-IV y diarios de pacientes mostró una reducción de la severidad y duración de la inmovilidad y las diskinesias en pacientes que recibieron ECP en NST.(68) La ECP en NST podría compensar la respuesta de corta y larga duración a la levodopa, (69) como mecanismo putativo de la persistente movilidad. Vallderiola et al. (64) no encontraron diferencias significativas en las fluctuaciones motoras al comparar pacientes que recibían ECP en NST que tomaban L-dopa/DA, con los que recibían sólo ECP en NST como monoterapia. En su serie, los pacientes que aún tomaban medicación presentaron leves diskinesias y fluctuaciones motoras, mientras que los que recibían solamente ECP en NST no; sugiriendo que el efecto sobre la función motora podría ser equivalente a la L-dopa, con el beneficio adicional de evitar las fluctuaciones motoras y diskinesias.

Balance: Parecería que la ECP en NST y la levodopa no actúan en los mismos sistemas neurológicos involucrados en la regulación de la postura. La ECP-NST podría mejorar la postura por efecto directo sobre el núcleo pedúnculo pontino, conocido por estar involucrado en la regulación de la misma, mejorando los aspectos sensoriales anormales de la inestabilidad postural y la velocidad de los movimientos de respuesta postural, los cuales no se ven modificados por la medicación. Ningún procedimiento, ni la medicación ni la ECP-NST mejoran el tiempo de reacción postural. (70) Vranken et al (71) descubrieron recientemente que la ECP en NST mejora el control postural reduciendo el temblor de tronco durante la postura y aumentando la velocidad del tronco cuando el paciente se levanta de la silla. Coulnat-Coulboise et al. (72) observaron una reducción en el número de caídas y un incremento de las estrategias sensorimotoras apropiadas después de ECP en NST en pacientes con EP; junto a una mejora en los rangos de equilibrio, sugiriendo que las vías no-dopaminérgicas pueden intervenir en la regulación postural y que la estimulación del

NST podría influir en el funcionamiento de estas vías. Aún así, esto todavía representa un problema ya que de hecho, el deterioro del balance en un subgrupo de pacientes operados es uno de los efectos colaterales más comunes, que conduce a los problemas de equilibrio sean un tema a investigar de manera meticulosa previo a la indicación de la ECP en NST.

Marcha: Crenna et al (73) describieron los efectos beneficiosos de la ECP en NST sobre la postura, incluyendo una mejoría significativa de la alineación vertical del tronco y las piernas, disminuyendo el movimiento lateral de caderas, el cambio del centro de presión y reducción de la actividad tónica y/o rítmica anormal en los muslos y piernas. Los efectos de la cirugía sobre la iniciación de la marcha incluyeron una disminución de la fase de desbalance y el desplazamiento lateral del centro de presión junto a una mayor sinergia anticipadora subyacente. Otros cambios adicionales serían: disminución de la fase de descarga y aumento de la duración del primer paso. Desde el punto de vista clínico, algunos estudios han demostrado que el período *freezing en off* de la marcha mejora con ECP en NST. (74) La figura 4 muestra los valores de inestabilidad postural y trastornos de la marcha (valor compuesto resultante de la combinación de datos UPDRS relacionados con la postura de la marcha y balance) en

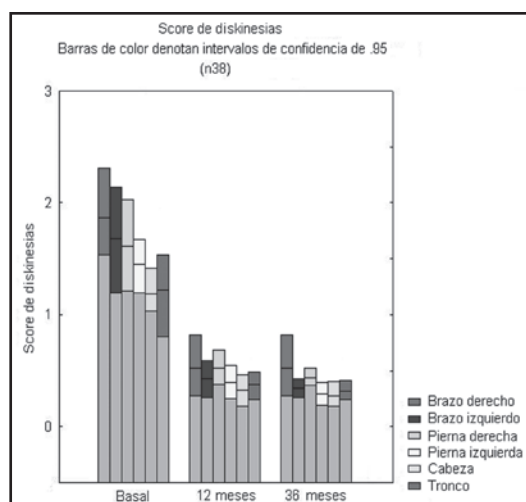


Figura 4: Rango de diskinesias en el grupo de 38 pacientes EP que recibieron ECP en NST. Mejoría significativa que se mantiene por 36 meses.

34 pacientes después de 36 meses de ECP-NST mostrando un significativo y constante beneficio durante la etapa *off*. (Figura 5)

EFFECTOS SOBRE LOS ASPECTOS NO MOTORES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Cognición: Los estudios sobre los efectos cognitivos de la estimulación bilateral del NST muestran resultados inconsistentes. (75) Se piensa que las discrepancias tienen que ver con la metodología de evaluación y con la localización de los electrodos. (76) Morrison et al. reportaron leves efectos adversos sobre la atención y fluidez verbal (77); así como Funkiewiez et al. (78), Ardouin et al. y Alegret et al. reportaron pocos efectos negativos sobre cognición, (79, 80) Saint Cyr et al. (81) y Dujardin et al. (82) encontraron una disminución en el rendimiento de la memoria, rapidez mental y fluidez; Dujardin también reportó que la estimulación del NST indujo un deterioro cognitivo general y cambios en el comportamiento en algunos pacientes. En nuestra serie, la ECP en NST indujo un modesto deterioro de atención, memo-

ria, fluidez verbal y habilidades visuoespaciales a un año de seguimiento, pero sin deterioro importante de los valores ACE. Cuando se evaluaron a los pacientes a los 3 años de seguimiento, los deterioros de los valores ACE se habían convertido en evidentes e importantes. Si estos cambios a largo plazo se relacionan con la progresión de la enfermedad o a la cirugía no se ha dilucidado todavía. (Figura 6)

Conducta: Los efectos de la estimulación sub-talámica sobre los trastornos del humor son también un tema controversial.

En un análisis estructurado reciente realizado por Takeshita, (83-84) se vio que la escala de depresión promedio mejora o se mantiene después de la estimulación sub-talámica, en concordancia con los hallazgos en nuestros pacientes, donde se vio sólo un leve incremento en la escala de depresión de Hamilton luego del procedimiento. En nuestra experiencia, los signos de apatía e irritabilidad después de ECP en NST fueron significativamente más altos que los prequirúrgicos, lo que se representó por un incremento de los valores de la actividad mental en la parte I de la escala UPDRS luego de la cirugía. La capacidad de la

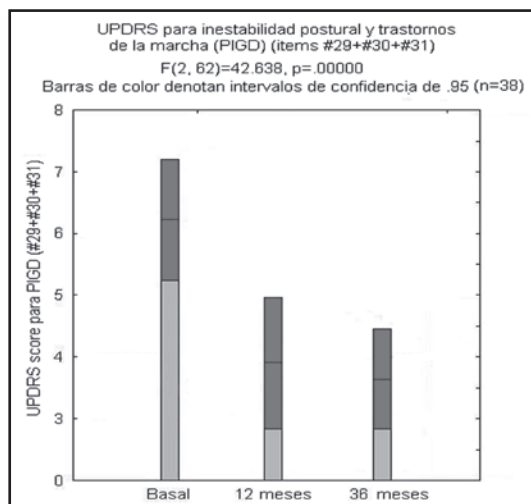


Figura 5: Inestabilidad postural y trastornos de la marcha (PIGD) (rango compuesto de ítems UPDRS #29 + #30 + #31) en un grupo de 38 pacientes EP que recibieron ECP en NST: Mejoría significativa que se mantiene por 36 meses.

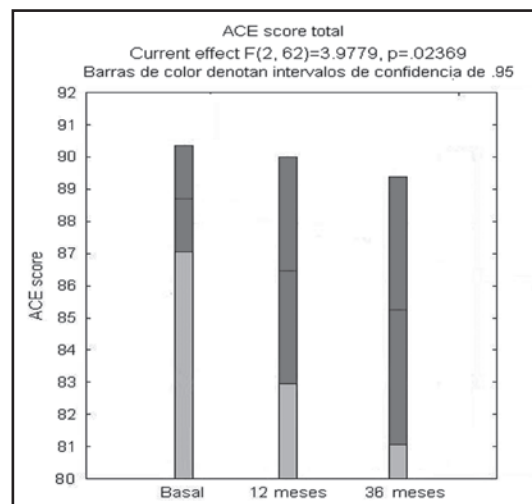


Figura 6 (a): Examen Cognitivo Addenbroke (ACE) una batería de estudios que evalúan seis dominios cognitivos que incluyen atención, fluidez verbal, memoria, orientación, lenguaje y habilidades visuo-espaciales en un grupo de 20 pacientes EP que recibieron ECP en NST. Se observó un leve deterioro a los 12 meses en atención, memoria, fluidez verbal y habilidades visuo-espaciales

ECP en NST de inducir apatía ha sido por mucho tiempo un punto controversial, (85, 78, 86) los efectos psiquiátricos colaterales relacionados con el procedimiento se reportan cada vez con más asiduidad incluyendo el riesgo de suicidio entre los operados. (87) Los rasgos centrales de la apatía incluyen falta de motivación e iniciativa. Se ha sugerido que la pérdida de dopamina nigrostriatal y mesolímbica en EP puede interferir en la motivación debido al incremento de glutamato en el striatum ventral (SV), el cual a su vez, puede producir una alteración en el sistema límbico ventropalidal, esencial para el traslado de la motivación a la acción. (88) Todavía no se ha resuelto cómo la ECP en NST produce apatía y/u otros síntomas psiquiátricos. Creemos que la estimulación de la región motora del NST en particular puede, al afectar un área de influencia más amplia, alcanzar regiones límbicas e interrumpir las vías directas corticales del NST o, también, interferir con los circuitos corticoestriatales límbicos indirectos al inducir manifestaciones psiquiátricas y generar apatía más severa.

El síndrome de disregulación dopaminérgico consiste en un grupo de comportamientos anormales que pueden resultar del uso crónico de

agonistas dopaminérgicos. Estos comportamientos incluyen “disregulación hedonística hemostática”, uso excesivo y patológico de medicación dopaminérgica para propósitos no motores, hipersexualidad y juego patológico. (89) Algunos informes indican que los pacientes con “adicción” a la levodopa pueden presentar dificultades para disminuir la medicación dopaminérgica luego de la cirugía; (89-90) sin embargo, otros trabajos (91) sugieren que los síntomas de la depresión mejoran con L-dopa y la estimulación en NST. Sin embargo, el carácter hedonista mejora sólo con L-dopa demostrando la disociación de los síntomas depresivos y anhedonia en respuesta a la L-dopa y ECP en NST. Por otra parte, más recientemente Bandini et al. (92) describieron dos pacientes jugadores patológicos que mejoraron dramáticamente después de la estimulación cerebral profunda (ECP) bilateral del núcleo subtalámico (NST) y previamente se les había retirado la terapia con medicación dopaminérgica.

Función Sexual: La ECP en NST parece afectar la función sexual pero en forma positiva. Los pacientes masculinos con EP, especialmente menores de 60 años, refirieron un bienestar sexual al poco tiempo de comenzado el seguimiento. Sin

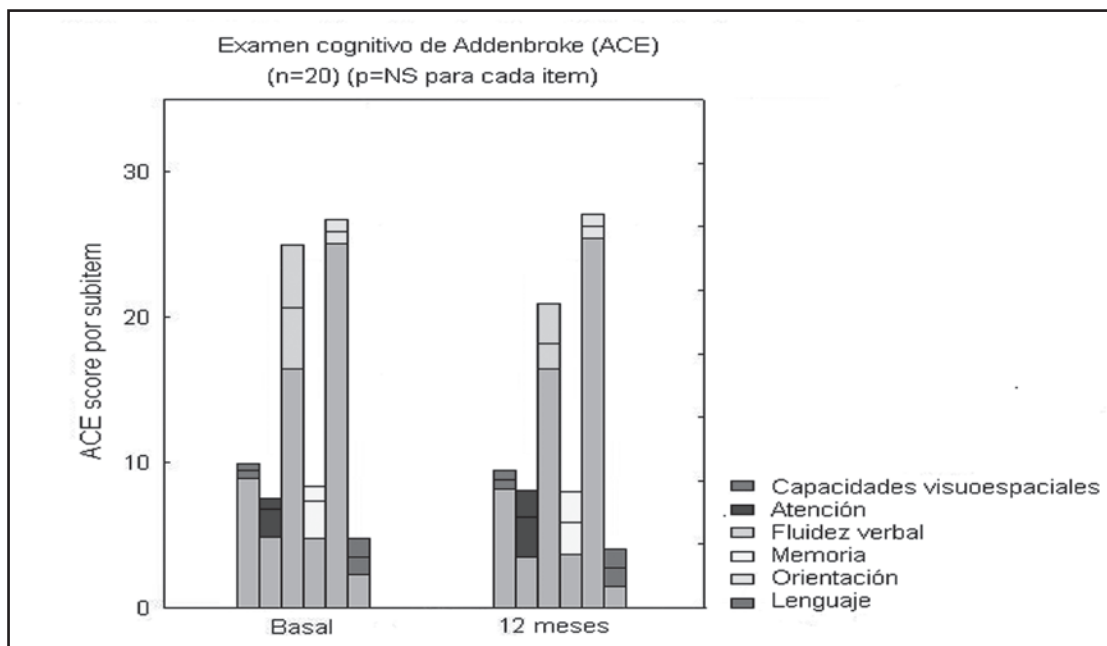


Figura 6 (b) Rango total ACE en el mismo grupo de pacientes. Se observó un leve deterioro a los 12 meses. Las diferencias fueron importantes a los 36 meses de seguimiento cuando los valores de deterioro se compararon con los basales.

embargo, no hay estudios controlados sobre este importante tema en la literatura.

Sueño: La ECP en NST en EP se asocia a una mejora subjetiva en la calidad del sueño, probablemente debido al aumento de movilidad nocturna y la reducción del sueño fragmentado. (94) Lyons et al. (95) descubrieron que la ECP en NTS aumenta el total de horas de sueño y reduce los problemas que refiere el paciente relacionados al sueño así como también la distonía de la mañana. Dichos cambios en el sueño se relacionaban con mejoras en el funcionamiento motor, especialmente con la bradiquinesia. Pero más allá de las reducciones significativas en la medicación anti-parkinsoniana, la ECP en NST no disminuyó la somnolencia diurna. (95) Otros autores encontraron que la calidad y la duración del sueño mejoró, no sólo por la acción directa de los síntomas más importantes de EP, sino también por optimizar la estructura del sueño. (96) Recientemente, Driver y Dunckley refirieron que 6 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que habían recibido ECP-NTS y sufrían síndrome de piernas inquietas (SPI) mejoraron después de la cirugía. A pesar de un promedio de 56% de reducción en los equivalentes de levodopa luego de la cirugía, los valores de SPI disminuyeron en un 84% (100% en tres pacientes), lo cual sugiere que la cirugía bilateral ECP en NTS también puede aliviar a los pacientes con SPI y EP avanzada. (97)

Funcionamiento de la vejiga: Estudios clínicos han mostrado que la ECP en NST mejora la función urinaria, dilatando el deseo inicial de evacuar e incrementando la capacidad de la vejiga.

Calidad de vida: Posteriormente a la ECP en NTS, los pacientes en general perciben una mejora en su calidad de vida en un porcentaje del 50%. De todos modos, cuando se los evalúa retrospectivamente, los pacientes tienden a sobrestimar su estado previo a la cirugía, por lo cual opacan los logros reales de la misma. Dicha mejora en la calidad de vida luego de la ECP en NST bilateral parece mantenerse por largos períodos y se correlaciona con mejoras en la función motora, principalmente la bradiquinesia. Un estudio publicado recientemente por Deuschl et al. demostró la eficacia superior de la neuroestimulación versus el tratamiento médico en la calidad de vida en pacientes con Parkinson avanzado y alteraciones motoras relacionadas a la levodopa. En ese estudio, la neuroestimulación se asoció con un 25%

de mejora en el índice PDQ-39 y con el 22% en el SF-36. (68)

Por otro lado, Schupbach et al. reportaron que a pesar del marcado beneficio sobre la discapacidad motora del parkinsoniano y la ausencia de cambios significativos en el estado cognitivo, el aspecto social no mejora a los niveles esperados, probablemente por varios motivos relacionados con la percepción del paciente de sí mismo; incluyendo su imagen corporal, así como también las relaciones conyugales y el ejercicio de su profesión previa. (99)

EFFECTOS COLATERALES Y COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACIÓN CRÓNICA

La ECP en NST se asocia con efectos clínicos adversos, pero en general parece ser relativamente segura. Según sugiere la literatura actual, los beneficios que ofrece este tratamiento exceden enormemente los riesgos de padecer complicaciones permanentes, con un total de incidencia de efectos adversos directamente relacionados con el procedimiento quirúrgico de aproximadamente 11%. (100) Sin embargo, la dificultad para evaluar los cambios subyacentes de la EP en los aspectos no motores de la enfermedad ilustra la necesidad de contar con una selección uniforme de los pacientes para minimizar los riesgos de efectos colaterales y complicaciones. A pesar del buen seguimiento y el registro detallado de los resultados clínicos de cada paciente, la verdadera incidencia de los efectos colaterales y complicaciones no se informa debidamente y probablemente es subestimada. (100)

Las infecciones, infarto cerebral, hematoma subdural, embolia gaseosa, hematomas, erupciones cutáneas sobre los implantes, convulsiones post tratamiento, confusión post-quirúrgica, integran la lista de posibles complicaciones. Por otra parte, una complicación seria que debería mencionarse especialmente es la hemorragia intracerebral. Las hemorragias en la estimulación cerebral profunda y las lesiones de la ablación son escasas y no difieren entre los ambos procedimientos, según describe Bloomsted et al. (101). Binder et al. informaron un riesgo relativo de hematoma intracerebral de 3.1% por electrodo y la diana cerebral tiene un importante efecto sobre

el riesgo de hemorragia, mostrando un 2.5% de riesgo por implante de ECP en NST y un riesgo total de hemorragia sintomática intraquirúrgica o post-quirúrgica con microelectrodos ECP guiados sobre todas las dianas quirúrgicas del 1.4% por electrodo. (102) De acuerdo con Benabid, (76) el riesgo de padecer una hemorragia intracraneal importante durante la cirugía subtalámica es de alrededor de 1.1%. En nuestro centro, con más de 200 procedimientos desde 1994 se observó una incidencia similar de 0.95%, de las cuales sólo dos hemorragias fueron mortales debido a la rápida progresión, tamaño y localización. En uno de estos dos casos, la hemorragia ocurrió durante el microregistro mientras que en el otro, la hemorragia fue durante la introducción de los electrodos para ECP. Actualmente, se está llevando a cabo en nuestro centro una evaluación prospectiva de la administración de factor VII recombinante, activado en caso de signos de hemorragia durante el proceso quirúrgico. (103)

Complicaciones psiquiátricas: Temel et al. (104) reportaron un total de 1.398 pacientes que recibieron ECP en NST. Entre ellos, los problemas cognitivos se observaron en un 41%, depresión en un 8% e hipomanía en 4%. Los trastornos de ansiedad fueron menores al 2%, y los cambios de personalidad, hipersexualidad, apatía, ansiedad y agresividad se observaron en menos del 0.5% de los casos.

En el último año, hubo un incremento de publicaciones de complicaciones psiquiátricas post-quirúrgicas, (105) incluyendo depresión, manía, agresión y trastornos del habla. Entre los pacientes de nuestra serie se registraron algunos casos de irritabilidad transitoria, excitación, paranoia, insomnio severo o apatía incapacitante en un período de 12 meses. (En prensa)

Onko et al. (106) registraron un caso de llanto pseudobulbar con rasgos de parálisis pseudobulbar asociada a ECP en NST. Krack et al. (107) presentaron dos pacientes EP en los que la estimulación aguda de un electrodo localizado en el NST utilizando parámetros de estimulación (50% sobre el rango terapéutico), indujo risa contagiosa e hilaridad, mientras que dicha localización del electrodo con parámetros terapéuticos normales inducía una conducta hipomaniaca y marcada mejora de la akinesia.

Kulisevsky et al. (108) describieron 3 pacien-

tes con ECP-NST (entre los primeros 15 tratados) sin historia psiquiátrica previa, quienes se volvieron maníacos después de la estimulación de los contactos más bajos de los electrodos cuadrupolares implantados bilateralmente en el núcleo subtalámico. Los síntomas de estos pacientes se desarrollaron dentro de las 48 horas después de comenzada la estimulación. Luego que la estimulación cambió a contactos altos, los síntomas maníacos disminuyeron gradualmente en dos semanas. Se sugirió que los contactos bajos podrían haber estimulado neuronas a nivel del mesencéfalo caudal con proyecciones hacia el núcleo subtalámico, donde las fibras de las áreas ventral tegmentales o los circuitos anteriores cingulares corticales podrían haberse visto involucrados. Krack et al. (109) mencionaron hipomanía post-quirúrgica transitoria en 4 de 49 pacientes. Houeto et al. (11) describieron a un paciente de 61 años, masculino con historia de depresión, quien desarrolló agresividad, irritabilidad, exhibicionismo, juego excesivo y cambios de humor de la depresión a la exaltación luego de la estimulación subtalámica. Debido a este episodio de hipomanía ocurrido también 10 años antes de la cirugía, se pensó que la ECP había activado un trastorno en el humor del paciente. Mandat informó de dos pacientes que desarrollaron hipomanía luego de ECP en NST, en quien el ajuste en los parámetros de estimulación se resolvió inmediatamente. (110)

Aunque la hipersexualidad raramente ha sido reportada por ECP-NST, ya que la levodopa puede causarla, la ECP a su vez, puede reducirla, si las dosis de levodopa disminuyen luego de la cirugía. (111) Los intentos de suicidio y/o suicidios se han documentado en series no controladas variando de 0.5% al 2.9%. (109, 105, 112- 113). Un estudio multicéntrico de 450 pacientes de ECP en NST reportó una tasa de suicidios de 0.5%. (48) Otro estudio de 120 pacientes bajo ECP (incluyendo EP, distonía, temblor esencial) documentó una tasa de suicidios post-quirúrgica del 2.9% en pacientes EP que habían recibido ECP en NST. (113) En este último estudio, los autores sugirieron que los pacientes masculinos jóvenes con una historia de cirugías múltiples pueden tener mayor riesgo de suicidio. Sin embargo, dado que este estudio fue sobre un grupo pequeño de pacientes, las conclusiones deben ser interpretadas con cautela. (109, 112) En nuestra serie, sólo un paciente cometió suicidio mientras esperaba el recambio

de batería, luego de que su estimulador dejó de funcionar.

Disartria / hipofonía y aumento de peso: La disartria, hipofonía, aumento de peso e inestabilidad postural son sin duda los efectos colaterales crónicos más frecuentes. Guehl et al. (46) reportaron que mientras la disartria e hipofonía permanecieron estables, luego de la cirugía, tanto el aumento de peso como la inestabilidad postural aumentaron durante el primer año post-operatorio.

La levodopa como la estimulación del núcleo subtalámico se han asociado con mejoras y exacerbación de la disartria en la enfermedad de Parkinson. Al parecer los subcomponentes motores del habla, como otros aspectos motores de los miembros pueden mejorarse, pero la compleja coordinación del habla no responde a la estimulación del NST. En general, no hubo una diferencia significativa entre ECP *on* y ECP *off*, pero algo de inteligibilidad se registró más relacionada con ECP *on*. Las frecuencias más altas o el aumento de amplitud son las más asociadas a importante deterioro de la inteligibilidad, mientras que los cambios de polaridad entre los contactos separados no lo son. Los parámetros de amplitud y frecuencia también pueden tener un efecto agudo

en la claridad del habla, resaltando la importancia de ajustes meticulosos en los parámetros cuando se programa la ECP, para reducir los efectos colaterales relacionados con el lenguaje. (114) Santens et al. analizaron separadamente los efectos de la estimulación derecha e izquierda sobre los diferentes aspectos del habla y descubrieron diferencias entre ambos lados. Al parecer, la estimulación izquierda tendría un efecto negativo en prosodia, articulación e inteligibilidad, mientras que la estimulación derecha no muestra diferencias en esos parámetros. Dichos efectos no se encontrarían durante la estimulación bilateral. (115) Los pacientes con Parkinson pierden peso, pero después de la estimulación profunda del núcleo subtalámico, se ha observado un aumento de peso asociado con menor gasto de energía. Dicho aumento de peso puede ser importante y se debe aconsejar a los candidatos a ECP que consulten con un nutricionista antes de la intervención para poder prevenir el rápido y/o excesivo aumento. El 50% de los pacientes que reciben ECP en NST ganan peso durante los primeros tres meses después de la cirugía, mientras que el 30% continúan el aumento al año de seguimiento. El incremento de peso promedio fue del 15% sobre el peso corporal previo a la cirugía. (117)

Diskinesias: Las diskinesias espontáneas después de la ECP en NST pueden producirse, y aunque son frecuentes después de la subtalatomía, no hay informes publicados sobre el tema luego de la ECP, dado la rápida reversibilidad luego de la modificación de los parámetros de estimulación se consideran las diskinesias como un fenómeno transitorio. Nosotros estudiamos un paciente, evaluado durante el mes post-quirúrgico para programar los mejores parámetros de la estimulación tras la ECP en NST. Posterior a una programación en particular, el paciente desarrolló leves diskinesias en el pie derecho que se volvieron cada vez más violentas y severas, involucrando todo el miembro. Cuando los parámetros se reprogramaron a los valores anteriores, los movimientos involuntarios desaparecieron completamente en un período de diez minutos. Contrariamente a las diskinesias producidas por L-dopa, los movimientos involuntarios en este caso no respondieron a la amantadina. (118) Recientemente, Nutt et al. publicaron un caso interesante de diskinesias recurrente en *off* L-dopa después de apagar el estimulador, lo cual genera una interesante controversia sobre el efecto antidiskinéptico de la ECP en NST.

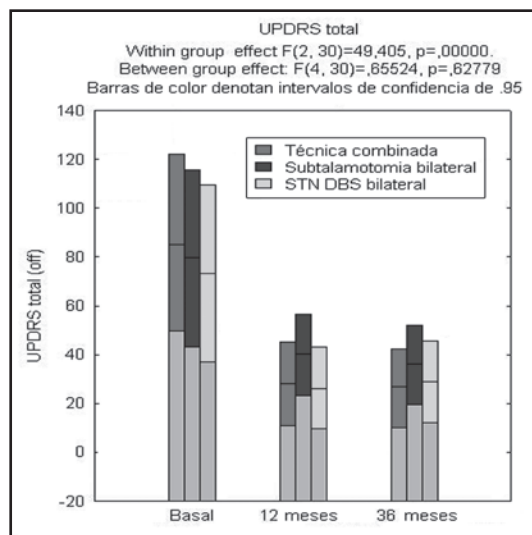


Figura 7: Muestra el valor total de UPDRS de un grupo de 15 pacientes EP randomizados para subtalatomía bilateral (n5), ECP en NST bilateral (n5). A pesar de la observación de un efecto importante después de cada procedimiento a los 6 meses de seguimiento y se mantuvo hasta los 12 meses, no se vieron diferencias entre los grupos.

Inestabilidad postural: Como hemos mencionado varias veces, la inestabilidad postural sigue siendo un tema a resolver. La inestabilidad se ha informado en muchas series, incluida nuestra propia experiencia. Existe la posibilidad de que la inestabilidad no esté relacionada con la ECP en NST, pero sí con la implantación de electrodos o su trayectoria a través del tálamo. De todos modos, futuros estudios deberán aclarar este punto.

Comparación de la ECP y la subtalatomía:

Existe mucha evidencia que realza el riesgo potencial de hemibalismo subsecuente a la subtalatomía, (119-121) lo que hace que la estimulación del núcleo subtalámico sea preferible a la ablación quirúrgica. Sin embargo, los costos, los recambios regulares y los efectos colaterales que se han descrito anteriormente, representan desventajas de la estimulación y justifican la necesidad de considerar otras opciones terapéuticas. Dadas las circunstancias, nuestro grupo condujo recientemente una comparación prospectiva entre la eficacia y seguridad de los enfoques quirúrgicos de ECP, en el cual una serie consecutiva de 16 pacientes con EP se randomizaron para recibir tanto estimulación subtalámica bilateral, como subtalatomía bilateral o subtalatomía unilateral más implantes de electrodos contralaterales y fueron evaluados al año de seguimiento. Los valores UPDRS mejoraron luego de cada procedimiento a los 12 meses de seguimiento y no se observaron diferencias estadísticas entre los grupos. Se observó solo un efecto nocivo de la cirugía en la sección I de la escala UPDRS (actividad mental y humor) en pacientes que recibían estimulación bilateral. En la sección II de la UPDRS (actividades de la vida diaria) se observó un beneficio significativo después de los tres procedimientos, como así también en la sección III de la UPDRS (examen motor) en condición off (Fig 7); y en la sección IV de la UPDRS (complicación de la terapia). Por otro lado, también se vio un efecto favorable después de los tres procedimientos sobre bradiquinesia, rigidez, temblor, diskinesias y PIGD sin diferencias entre los grupos. No se observó un efecto significativo en la escala MMSE después de la cirugía como tampoco sobre la escala ACE. Dentro de los sub-ítems de la escala ACE, a pesar de que los cambios no fueron importantes dentro de los grupos o entre ellos, los mismos fueron sobre la memoria, la fluidez verbal y las habilidades visuo-espaciales en el caso de ECP bilateral; atención, habilidades visuo-espaciales y lenguaje en el caso

de subtalatomía y orientación dentro del grupo de técnicas combinadas. La evaluación psiquiátrica demostró un incremento significativo de la apatía e irritabilidad luego de la cirugía en el grupo de ECP bilateral, y del humor, actividad mental y comportamiento como únicos efectos colaterales psiquiátricos importantes. Uno de los pacientes del grupo sometido a ECP bilateral presentó hemibalismo severo inmediatamente después de la cirugía que persistió por tres meses, por lo cual se le realizó una palidotomía. Un paciente del grupo de técnicas combinadas presentó un breve hemibalismo resuelto espontáneamente. Claramente, la performance motora completa mejoró significativamente después de los tres procedimientos quirúrgicos sin marcadas diferencias entre los grupos en los síntomas motores, así como también en la reducción de las diskinesias al año de seguimiento. Aún si el riesgo de hemibalismo puede evitarse con la ECP en NST, hay un número de complicaciones psiquiátricas que no se observan con la ablación y que deben considerarse. La reducción de los costos del procedimiento de las complicaciones técnicas y el hemibalismo hacen que la combinación de ECP más ablación contralateral puedan ser consideradas como opciones efectivas para las intervenciones de NST bilaterales en algunos casos.

CONCLUSIÓN; ¿QUÉ PUEDEN ESPERAR LOS PACIENTES Y LOS MÉDICOS?

Más allá de la mejoría sobre los signos motores de EP, se necesita mucha más evidencia sobre el impacto de ECP en NST sobre la calidad de vida, los costos, el cuidado, los resultados sociales y los síntomas no motores. Nos enfrentamos también con varios problemas de metodología incluyendo la falta de un apropiado grupo control y las dificultades en la randomización antes de llegar a una conclusión definitiva sobre este tratamiento. Actualmente, a pesar de que la selección del paciente se basa en los rígidos criterios descriptos anteriormente asociados a una excelente respuesta motora sin mayores cambios en la cognición, con frecuencia los pacientes se sienten poco satisfechos luego de la cirugía. Para analizar este tema detalladamente antes de la indicación quirúrgica se deben clarificar cinco puntos desde el principio; 1) este no es un procedimiento curativo; 2) se aplica a una enfermedad progresiva; 3) se corre el

riesgo de sufrir complicaciones permanentes; 4) se pueden tener síntomas cognitivos post-quirúrgicos y 5) requiere de un complejo seguimiento.

Cuando se pondera el grado de mejoría que podría inducir la cirugía, las cifras abstractas son difíciles de trasladar a la discapacidad real que no es homogénea para el paciente. Lo mejor es pensar en cómo se sienten los pacientes, cómo lucen y cómo se manejan dentro de su núcleo social y su trabajo durante el mejor momento del día y aunque el mismo sea breve, explicarles que el objetivo de la cirugía es extender ese momento lo más posible reduciendo el uso de drogas antiparkinsonianas y eliminando las diskinesias.

Se tiene poca información sobre el porcentaje exacto de los pacientes EP en condiciones de recibir ECP en NST. Lopiano et al. refieren que sólo un 30% (122) de pacientes son candidatos a ECP-NST y en nuestra experiencia esta cifra es menor. Menos del 10% de pacientes EP de nuestra clínica de movimientos anormales cumplen con los criterios y aceptan las ventajas y desventajas del programa de ECP en NST. Por el momento, ante la ausencia de una terapia curativa y muy lejos de la posibilidad de la aplicación clínica de cualquier tratamiento de recuperación basado en el uso de factores tróficos o células madres. La ECP en NST, lejos de ser ideal, representa una opción válida en un grupo de pacientes EP que no responden al tratamiento médico actual.

REFERENCIAS

- 1- Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord.* 2005; 20 Suppl 11:S11-6.
- 2- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989; 12: 366-375.
- 3- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9:357-381.
- 4- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al. Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology.* 2000; 55 Suppl 6: S7-12.
- 5- Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994; 62:76-84.
- 6- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain.* 2005; 128: 2240- 9.
- 7- Volkmann J, Sturm V, Weiss P, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998; 44:953-961.
- 8- Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, et al. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg.* 1998; 89:713-718.
- 9- Lohr TJ, Burgunder JM, Weber S, et al. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:395-399.
- 10- Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol.* 2002; 249:529-534.
- 11- Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1998; 339:1105-1111.
- 12- Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, et al. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol.* 2002; 57:306-313.
- 13- Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1998; 51: 850-855.
- 14- Krause M, Fogel W, Heck A, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 464-470.

- 15- Krack P, Limousin P, Benabid AL, et al. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease [letter]. *Lancet*. 1997; 350:1676.
- 16- Brock M, Kern BC, Funk T, et al. Pallidal or subthalamic stimulation. *J Neurosurg*. 1998; 89:345-346.
- 17- Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, et al. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999; 45:1375-1382.
- 18- The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study 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; 345:956-63.
- 19- Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62:201-207.
- 20- Andersen VC, Burchiel KJ, Hogarth P, et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005 Apr; 62(4):554-60
- 21- Lang, A, Houeto JL, Paul Krack P et al. Deep Brain Stimulation: Preoperative Issues. *Movement Disorders* 2006; 21:S171-196
- 22- Broggi G, Franzini A, Marras C, et al. Surgery of Parkinson's disease: inclusion criteria and follow-up. *Neurol Sci* 2003; 24(Suppl. 1):S38 - S40
- 23-- Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neurol Sci* 2002; 195:167-170.
- 24- Pinter MM, Alesch F, Murg M, et al. Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 1999; 246: 907-13.
- 25- Krack P, Dowsey PL, Benabid AL, et al. Ineffective subthalamic nucleus stimulation in levodopa-resistant postischemic parkinsonism. *Neurology* 2000; 54: 2182-84.
- 26- Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 575-83.
- 27- Vitek JL, Bakay RA, Freeman A, et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 558-69.
- 28- Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior Gpi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 355-66.
- 29- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G. 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.
- 30- Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002; 17:693-700.
- 31- Schroeder U, Kuehler A, Hennenlotter A, et al. Facial expression recognition and subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:648-650.
- 32- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1925-1934.
- 33- Capus L, Melatini A, Zorzon M, et al. Chronic bilateral electrical stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001; 22:57-58.
- 34- Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, et al. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease: a controlled comparative study. *J Neurol* 2003;250:917-923.
- 35- Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125:575-583.
- 36- Landi A, Parolin M, Piolti R, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: the experience of the Neurosurgical Department in Monza. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl. 1):S43-S44.
- 37- Broggi G, Franzini A, Ferroli P, et al.

Effect of bilateral subthalamic electrical stimulation in Parkinson's disease. *Surg Neurol* 2001; 56:89–94.

38- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1995 10: 672-4.

39- Iansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Med J Aust* 2002;177:142–146.

40- Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg* 2002; 96:666–672.

41- Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000; 57:983–988.

42- Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:372–377.

43- Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932–934.

44- Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, et al. 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.

45- Bonneville F, Welter ML, Elie C, et al. Parkinson disease, brain volumes, and subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*. 2005; 64:1598-604.

46- Guehl D, Cuny E, Benazzouz A, et al. Side-effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: clinical evolution and predictive factors. *Eur J Neurol*. 2006; 13:963-71

47- Deuschl G, Bain P. Deep brain stimulation for tremor: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl 3): S102–11.

48- Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, et al. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intrac-

table Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1998; 88:1027–43.

49- Talmant V, Esposito P, Stilhart B, et al. Subthalamic stimulation in a patient with multiple system atrophy: a clinicopathological report. *Rev Neurol (Paris)*. 2006; 162(3):363-70

50- Miyasaki J, Lozano A, Duff J, et al. The role of posteroventral pallidotomy in advanced Parkinson's disease (PD) and striatonigral degeneration (SND). *Neurology* 1994; 44 (suppl 2): A322–23.

51- Tarsy D, Apetauerova D, Ryan P, et al. Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. *Neurology*. 2003 22; 61(2):247-9

52- Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:1640-4.

53- Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002; 17:693–700.

54- Krause M, Fogel W, Mayer P, et al. Chronic inhibition of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 219:119–124.

55- Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, et al. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: longterm follow up. *J Neurosurg* 2003;99:71–77.

56- Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002; 249:529–534.

57- Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:1332–1337.

58- Ford B, Winfield L, Pullman SL, et al. Subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: blinded assessments at one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1255–1259.

59- Tamma F, Rampini P, Egidi M, et al. Deep

brain stimulation for Parkinson's disease: the experience of the Policlinico-San Paolo Group in Milan. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl. 1):S41-S42.

60- Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, et al. Related Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Brain*. 2004; 127:2131-43.

61- Lopiano L, Torre E, Benedetti F, et al. Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson's disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. *Eur Neurol*. 2003;50:94-9

62- Lopiano L, Torre E, Benedetti F, et al. Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson's disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. *Eur Neurol* 2003;50:94-99.

63- Vaillancourt DE, Prodoehl J, Verhagen Metman L, et al. Effects of deep brain stimulation and medication on bradykinesia and muscle activation in Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127:491-504.

64- Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E, et al. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord*. 2002; 17:125-32

65- Lagrange E, Krack P, Moro E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology* 2002;59:1976-1978

66- Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, et al. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998; 13 Suppl 1:73-82.

67- Detante O, Vercueil L, Krack P, et al. Off-period dystonia in Parkinson's disease but not generalized dystonia is improved by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Adv Neurol*. 2004; 94:309-14.

68- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006 Aug 31; 355(9):896-908

69- Wider C, Russmann H, Villemure JG, et

al. Long-duration response to levodopa in patients with advanced Parkinson disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol*. 2006; 63:951-5.

70- Shivitz N, Koop MM, Fahimi J, et al. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves certain aspects of postural control in Parkinson's disease, whereas medication does not. *Mov Disord*. 2006 Aug.

71- Vrancken AM, Allum JH, Peller M, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on balance and finger control in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005; 252:1487-94.

72- S Colnat-Coulbois, G C Gauchard, L Maillard, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005 76: 780-787.

73- Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, et al. Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2006;172:519-32

74- Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 108:461-4.

75- Woods SP, Fields JA, Troster AI: Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review. *Neuropsychol Rev* 12:111-126, 2002

76- Benabid AL, Chabardes S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr Opin Neurol*. 2005; 18:623-30

77- Morrison CE, Borod JC, Perrine K et al: Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 19:165-181, 2004

78- A Funkiewiez, C Ardouin, E Caputo, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2004;75:834-839

79- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E et al: Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for

Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 46:217-223, 1999

80- Alegret M, Junque C, Valldeoriola F et al: Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58:1223-1227, 2001

81- Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123:2091-2108, 2000

82- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, et al. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 248:603-611, 2001

83- Takeshita S, Kurisu K, Trop L et al: Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems. *Neurosurg Rev* 28:179-186, 2005

84- Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:175-182.

85- Czernecki V, Pillon B, Houeto JL et al: Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:775-779, 2005

86- Biseul I, Sauleau P, Haegelen C et al: Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43:1054-1059, 2005

87 - Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH: Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* , 2002;17:1084-1085

88- Horvitz JC: Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96:651-656, 2000

89- Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Related Articles, Links Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68:423-8

90- Moro E, Scerrati M, Romito LM, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces

medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:85-90.

91- Witt K, Daniels C, Herzog J, et al. Differential effects of L-dopa and subthalamic stimulation on depressive symptoms and hedonic tone in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18:397-401.

92- Bandini F, Primavera A, Pizzorno M, et al. Related Articles, Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 Oct 13; (published online PMID 17049455)

93- Lanotte, B Bergamasco, L Lopiano L. Et al. Sexual well being after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75; 1260-1264

94- Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J, et al. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 661-4.

95- Lyons KE Pahwa R Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on sleep, daytime sleepiness, and early morning dystonia in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2006; 104:502-5.

96- Cicolin A, Lopiano L, Zibetti M, et al. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med*. 2004; 5:207-10.

97- Driver-Dunckley E, Evidente VG, Adler CH, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease patients may improve with subthalamic stimulation. *Mov Disord*. 2006; 21:1287-9

98- Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain*. 2006 Oct 31. (Published online PMID 17077105)

99- Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology*. 2006; 66:1811-6

100- Boucai L, Cerquetti D, Merello M. Functional surgery for Parkinson's disease treatment: a structured analysis of a decade of published literature. *Br J Neurosurg*. 2004; 18:213-22.

- 101- Blomstedt P, Hariz MI. Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006; 84:72-81
- 102- Binder DK, Rau G, Starr PA. Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003; 80:28-31
- 103- Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005; 4:662-72.
- 104- Temel Y, Kessels A, Tan S, et al. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12:265-72.
- 105- Voon V, Moro E, Saint-Cyr J, et al. Psychiatric symptoms following surgery for Parkinson's disease with an emphasis on subthalamic stimulation. *Adv Neurol* 2005; 96:130-147.
- 106- McDonald J L, Vitek M S, Okun, D et al. Pseudobulbar crying induced by stimulation of the region of the subthalamic nucleus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75:921-923
- 107- Krack P, Kumar R, Ardouin C, et al. Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 2001; 16:867-75.
- 108- Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, et al. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:1421-1424
- 109- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five years follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1925-1934.
- 110- Mandat TS, Hurwitz T, Honey CR. Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148(8):895-7;
- 111- Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17:1371-1374
- 112- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:701-707.
- 113- Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A, et al. Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 2004; 63:2170-2172.
- 114- Tornqvist AL, Schalen L, Rehnroona S. Effects of different electrical parameter settings on the intelligibility of speech in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2005; 20:416-23.
- 115- Santens P, De Letter M, Van Borsel J, et al. Lateralized effects of subthalamic nucleus stimulation on different aspects of speech in Parkinson's disease. *Brain Lang.* 2003; 87:253-8.
- 116- Macia F, Perlemoine C, Coman I, et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord.* 2004; 19:206-12
- 117- Barichella M, Marcewska AM, Mariani C, et al. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2003; 18:1337-40.
- 118- Merello M, Perez-Lloret S, Antico J, et al. Related Articles, Links Dyskinesias induced by subthalamotomy in Parkinson's disease are unresponsive to amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:172-4.
- 119- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119:1717-27.
- 120- Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* 2001;124: 5-19.
- 121- Chen CC, Lee ST, Wu T, et al. Hemiballismus after subthalamotomy in patients with Parkinson's disease: report of 2 cases. *Mov Disord* 2002; 17:1367-71.
- 122- L. Lopiano Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *Journal of the Neurological Sciences,* 2004; 195:167