

El impacto de la estimulación cerebral profunda sub-talámica en la neuroprotección nigral. ¿Mito o realidad?

The Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Nigral Neuroprotection—Myth or Reality?

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2010;13: 160-167

Daniel Harnack, MD, Andreas Kupsch, MD, PhD

Departamento de Neurología, Charité, Facultad de Medicina de Berlín, Berlín, Alemania

RESUMEN

Objetivo: En el presente artículo de revisión hemos resumido la evidencia clínica y preclínica disponible acerca de si la modulación del núcleo subtalámico (NST) podría ser un blanco para la neuroprotección en la enfermedad de Parkinson (EP).

Antecedentes: La estimulación cerebral profunda (ECP) crónica del NST ha surgido como una poderosa alternativa terapéutica para el tratamiento de la EP, garantizando un control estable de los síntomas hasta por cinco años a pesar de la naturaleza progresiva de dicha enfermedad.

Materiales y método: Revisión comparativa de la literatura en PubMed disponible hasta diciembre de 2008.

Resultados: La evaluación clínica del papel de la neuroprotección es dificultosa, ya que existen opciones terapéuticas médicas o quirúrgicas que mejoran los síntomas de la EP y que pueden ser consideradas erróneamente como neuroprotectoras debido a la dificultad de diferenciar entre los efectos sintomáticos y los potenciales efectos neuromodulatorios de varias opciones terapéuticas aplicadas en la EP. Las limitaciones metodológicas de los estudios clínicos no alcanzan a valorar la importancia de los componentes posiblemente neuroprotectores putativos para ser evaluados en estudios preclínicos impulsados clínicamente. Por lo tanto, los modelos animales que imitan la muerte celular nigroestriatal progresiva, son indispensables para seguir avanzando en este importante tema de la neuroprotección posterior a la ECP.

Conclusión: No se encuentra una clara evidencia clínica para la neuroprotección relacionada a la ECP del NST en la EP. Sin embargo, numerosos estudios preclínicos demuestran que el silenciamiento del NST por lesión o ECP puede ejercer efectos neuromodulatorios en las neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra.

Palabras clave: Estimulación de alta frecuencia, microestimulador, trastornos del movimiento, neuroestimulación, enfermedad de Parkinson, ratas, estimulador.

ABSTRACT

Objective: In the present review article we summarize available clinical and preclinical evidence, if modulation of the subthalamic nucleus (STN) could be a target for neuroprotection in Parkinson's disease (PD).

Background: Chronic deep brain stimulation (DBS) of the STN has emerged as a powerful therapeutic alternative for the treatment of PD, ensuring stable symptom control for up to five years despite the progressive nature PD.

Materials and Method: Comparative review of literature in PubMed available up to December 2008.

Results: The assessment of neuroprotection has been proven difficult in the clinical situation, as medical or surgical therapeutic options that improve PD symptoms could be erroneously considered to be neuroprotective because of the difficulty of differentiating between symptomatic effects and potential neuromodulatory disease-related effects of various treatment options applied in PD. The methodological limitations of clinical trials underline the importance of putative neuroprotective compounds to be tested in clinically driven preclinical studies. Thus, animal models, mimicking progressive nigrostriatal cell death, are indispensable to further advance the important issue of neuroprotection or neuromodulation following DBS.

Conclusion: Clear clinical evidence for STN-DBS-related neuroprotection in PD is missing. However, numerous preclinical studies show (and are discussed) that silencing of the STN via lesion or DBS may exert neuromodulatory effects on nigral dopamine neurons.

Keywords: High frequency stimulation, microstimulator, movement disorders, neurostimulation, Parkinson's disease, rats, stimulator

Correspondencia:

Andreas Kupsch, MD, PhD, Departamento de Neurología, Charité, Facultad de Medicina de Berlín, Campus Virchow, 13353 Berlín, Alemania.

Email: andreas.kupsch@charite.de

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una intervención neuroquirúrgica-estereotáctica dirigida, mínimamente invasiva y ha surgido como una poderosa estrategia terapéutica, reversible, para pacientes con resistencia a otras formas de tratamiento para trastornos del movimiento y trastornos neuropsiquiátricos¹. El principio de la ECP comprende la aplicación de corriente eléctrica en áreas cerebrales distintivas, predominantemente subcorticales (por ejemplo: ganglios basales o núcleos talámicos, ver Tabla 1) por medio de electrodos implantados conectados permanentemente a un generador de pulsos que funciona con voltaje constante. Los impulsos eléctricos aplicados son comúnmente liberados en forma monopolar (es decir, el flujo de corriente se produce entre el contacto de un electrodo multipolar y el generador de pulsos) y están caracterizados por frecuencias más altas que la velocidad de disparo fisiológica o específica de las neuronas.

Generalmente, los parámetros de estimulación (es decir, frecuencia, ancho de pulso y amplitud) pueden variar dependiendo de la enfermedad a ser tratada y del blanco en el cerebro¹. Curiosamente, la estimación se basó en primer lugar en un diseño de ensayo y error en pacientes tratados con ECP en relación a los efectos agudos en la sintomatología².

La estimulación eléctrica cerebral se aplicó primero en varios trastornos neuropsiquiátricos para minimizar los posibles efectos secundarios de la cirugía ablativa^{3,4}.

La observación fundamental de que la aplicación de corriente eléctrica puede, por ejemplo, mejorar notablemente el temblor, ha conducido al desarrollo de un procedimiento reversible para el tratamiento de varios trastornos del movimiento (Tabla 1), incluyendo la aplicación experimental en

trastornos del humor⁵ y de ansiedad/compulsivos⁶.

Ya en 1969, el neurofisiólogo español, José Delgado, fue el primero en acuñar el término "marcapasos del cerebro"⁷ (sinónimos comúnmente utilizados hoy en día: estimulación cerebral profunda = ECP, estimulación de alta frecuencia = EAF, neuroestimulación). Sin embargo, pasaron más de dos décadas hasta que la ECP se estableció como un poderoso abordaje terapéutico y sustituyó, en gran medida, a las estrategias ablativas anteriormente utilizadas en la práctica médica.

El trabajo pionero en la técnica de ECP fue precisado por neurocirujanos franceses y suizos, quienes introdujeron la ECP para el tratamiento del temblor parkinsoniano a finales de los años 80 del siglo pasado^{8,9}. Mientras tanto, la ECP se aprobó en la UE para el tratamiento del temblor esencial (UE y EE.UU: 1995), enfermedad de Parkinson (EP; UE: 1998; EE.UU: 2001) y distonía (UE: 2006; EE.UU: 2003) con más de 80.000 pacientes tratados en todo el mundo (octubre 2009), teniendo como blanco a diferentes núcleos cerebrales profundos (tálamo-temblor; NST-EP; pallidus internus-distonía).

Siendo de naturaleza reversible (con efectos secundarios permanentes que ocurren en menos del 1-3% de los casos)^{10,11}, permite la modulación de la actividad neural de los núcleos cerebrales por medio de la aplicación de corriente eléctrica. Así, la ECP ha reemplazado ampliamente a la cirugía ablativa y subraya la importancia de un abordaje interdisciplinario, involucrando a neurocirujanos y neurólogos, psiquiatras, psicólogos y por supuesto, a neurocientíficos orientados clínicamente que deseen aprender más sobre el funcionamiento cerebral, lo cual podría ser utilizado para nuevos enfoques terapéuticos en la clínica¹.

Recientemente, grupos de investigación alemanes-austriacos, franceses y americanos han proporcionado evidencia de primera clase en relación a la eficacia de la ECP en la EP y otros trastornos del movimiento. Es así como la ECP del NST mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes con EP avanzada, en comparación con los pacientes tratados médicamente durante un período de seis meses^{12,13}.

Por otro lado, la ECP palidal mejora los síntomas distónicos en la distonía primaria generalizada y segmentaria, utilizando un diseño proyectivo (de aparición retardada), randomizado, a simple ciego, con placebo¹⁴⁻¹⁶. Es importante destacar que están emergiendo nuevas indicaciones para la ECP, lo que sugiere que trastornos neuropsiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo, depresión o cualquier trastorno de adicción pueden ser también indicaciones de ECP^{5,6,17}.

**Tabla 1. Indicaciones establecida
para estimulación cerebral profunda**

	GP	NST	VIM
Temblor (TE y EP)	+	++	+++
Rigidez (EP)	++	+++	-
Bradiquinesia (EP)	++	+++	-
Disquinesia (PDD)	+++	++	-
Distonía primaria	+++	?	?
TE, temblor esencial; GPi, globus pallidus internus; EP, Enfermedad de Parkinson; NST, núcleo subtalámico; VIM, núcleo ventralis intermedius del tálamo.			

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA Y NEUROPROTECCIÓN – LECCIONES DE ENSAYOS CLÍNICOS

La ECP continua del NST ha surgido como una alternativa terapéutica útil para el tratamiento de la EP, asegurando un control estable de los síntomas hasta por cinco años¹⁸⁻²⁰. Esto enfatiza a la EP como un trastorno neurodegenerativo progresivo. De esta manera, se ha especulado sobre si el NST puede ser un blanco para la neuroprotección²¹. La evaluación de la neuroprotección ha demostrado ser difícil en la práctica clínica. Así, los resultados del tan conocido ensayo DATATOP sobre los potenciales efectos neuroprotectores de la selegilina²², han sido discutidos en base a supuestos efectos sintomáticos a largo plazo de esta droga. En el ensayo DATATOP, el supuesto efecto neuroprotector de la selegilina fue evaluado por la necesidad de un tratamiento adicional con Levodopa (L-dopa; un precursor de la dopamina) en casos de control insuficiente de los síntomas. De acuerdo a este diseño tan conocido de tiempo hasta el efecto máximo, se espera que cuanto más rápido un paciente necesite L-dopa adicional, más rápida será la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigrales y así, más rápida es la progresión de la enfermedad. Sin embargo, cualquier efecto sintomático podría confundir los resultados de esta variable de impacto, que de hecho es predominantemente subjetiva. Esto explica por qué la supuesta capacidad neuroprotectora del inhibidor de la monoamino-oxidasa B, selegilina, sigue siendo controversial debido a sus efectos sintomáticos²³. Otros ensayos clínicos actuales utilizaron la reversión de los síntomas de la EP medida por la Escala Unificada para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)) como la variable de impacto principal para evaluar los supues-

tos efectos neuroprotectores. Aunque esta escala de evaluación tiene una variabilidad interobservador baja, el uso de esta variable de impacto es dificultoso, debido a que cualquier agente que mejore los síntomas de la EP puede ya considerarse como neuroprotector²³.

Curiosamente, las observaciones clínicas y preclínicas sugieren que los agonistas dopaminérgicos vs. L-dopa pueden ser útiles al retardar la degeneración dopaminérgica presináptica, según una evaluación mediante estudios por imágenes²⁴⁻²⁶ que muestra que los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos tienen una disminución más lenta de los sistemas dopaminérgicos estriatales presinápticos en comparación con los pacientes tratados con L-dopa (Tabla 2). Sin embargo, los resultados en las imágenes que contrastan con la observación clínica conductual, en la que los pacientes tratados con L-dopa muestran menos síntomas que aquellos tratados con agonistas dopaminérgicos, pueden sugerir efectos de la terapia de reemplazo dopaminérgica que modifican la enfermedad y favorecer el tratamiento temprano en la EP.

Curiosamente, los efectos adversos han sido reportados para pacientes tratados con L-dopa vs. placebo²⁷ (ELLDOPA – más temprano vs. L-dopa tardío). El ensayo, concebido para determinar si la L-dopa altera el curso natural de la EP, mostró resultados contradictorios entre los datos clínicos e imagenológicos. Después de dos semanas de wash-out, los pacientes que recibieron L-dopa a una dosis de 600 mg por día mostraron una mejoría clínica con respecto al inicio y en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, a pesar de que el análisis conductual sugirió una mejoría en los pacientes tratados con L-dopa, las imágenes de SPECT cerebral de transportador dopaminérgico, utilizando [¹²³I] β-CIT, mostraron una mayor pérdida en los mismos pacientes. Las variables de resultado tanto conductuales como imagenológicas, son sorprendentes y contradictorias

Tabla 2. Neuroprotección-PET/SPECT: agonistas dopaminérgicos

	CALM-PD (JAMA, 2002)	Real-PET (Ann Neurol, 2003)	PELMOPET (Oertel et al. 2006 (26), Mov Disord)
Agonista DA	Pramipexol	Ropinirol	Pergolide
Imágenes nucleares	Beta-Cit SPECT	Fluoro-DOPA-PET	Fluoro-DOPA-PET
N (pacientes, análisis final)	33:32	65:53	148:146
	DA : L-dopa	DA : L-dopa	DA : L-dopa
Duración	44 meses	24 meses	36 meses
Parámetro de eficacia primario (complicaciones motoras)	16% vs. 25% DA : L-dopa	13% vs. 20% DA : L-dopa	16% vs. 33% DA : L-dopa
DA, dopamina; L-dopa, levodopa.			

al mismo tiempo en el estudio ELLDOPA, y se encuentran en consonancia con la recomendación del tratamiento temprano arriba mencionada en la EP.

Es probable que los estudios que emplean diseños más inteligentes como el llamado “diseño de aparición retardada” pueden ser más útiles en el futuro para detectar clínicamente efectos neuroprotectores relevantes en la EP (ver el conocido estudio TEMPO²⁸ y el estudio ADAGIO²⁹). Experimentos similares son, sin embargo, difíciles de realizar en pacientes con EP tratados con ECP en NST debido a las limitaciones éticas y metodológicas. Así, es difícil diseñar estudios controlados con placebo en neuroestimulación de pacientes con EP, debido a la disminución concomitante de la medicación dopaminérgica en pacientes con EP tratados con ECP del NST¹². Hasta ahora, los estudios por imágenes en pacientes con EP tratados con ECP del NST, no detectaron retraso en la señal dopaminérgica presináptica³⁰, aunque parece prematuro con respecto a las restricciones anteriormente mencionadas arribar a las conclusiones definitivas con respecto a este tema. En vista de estas limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos, es más importante ahora que los supuestos efectos neuroprotectores sean probados en estudios preclínicos impulsados clínicamente.

Así, los modelos animales que imiten la muerte celular nigroestriatal progresiva, pueden ser útiles si no es indispensable investigar más profundamente estas cuestiones importantes.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA Y NEUROPROTECCIÓN – LECCIONES DE LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La investigación sobre la neuroprotección nigral en modelos animales de EP puede ser más explícita debido a la posibilidad de tener un poder estadístico adecuado de los individuos experimentales y la posibilidad de emplear diferentes marcadores sustitutos, utilizados ya sea para experimentos in vivo, como en análisis postmortem. De acuerdo con el concepto actual, las neuronas glutamatérgicas del NST se vuelven hiperactivas en estado Parkinsoniano³¹ y por lo tanto, puede acelerar la degeneración del resto de las neuronas dopaminérgicas nigrales a través de la excitotoxicidad glutamatérgica clínicamente hipotetizada^{21,32}.

En consecuencia, cualquier modulación del NST que reduzca su actividad neuronal (es decir, el silenciamiento del NST) debería ser capaz de disminuir el efecto deletéreo de la liberación excesiva de glutamato en las neuronas dopaminérgicas.

En esta línea, en varios modelos animales de roedores de EP, se han investigado los efectos neuroprotectores del silenciamiento del NST utilizando

ablación inducida por neurotoxinas³³⁻³⁷, inhibición farmacológica³⁸ o cambio fenotípico de las neuronas subtalámicas³⁹. A excepción de Blandini et al.³⁸, que muestra un incremento de las células nigrales con granulaciones de Nissl marcadas luego del antagonismo NMDA crónico del NST, todos estos estudios mostraron una recuperación parcial de células tirosina hidroxilasa (TH) – positivas en la substantia nigra compacta (SNc) tras el silenciamiento del NST (para revisión general, ver la Tabla 3). Sin embargo, particularmente los estudios de lesión química del NST revelaron evidencia concurrente sobre una atenuación de la pérdida de células nigrales medida por diferentes marcadores sustitutos como la inmunorreactividad de TH sola^{33,35,36} o en combinación con el trazador retrógrado Fluorogold (FG), utilizado para marcar las neuronas del SNc antes de la lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA)^{34,37}. Por lo tanto, a pesar de las diferencias específicas en los diseños experimentales como los diferentes tipos de lesión química del NST (ácido kaínico vs ácido quinolínico vs ácido iboténico), el número de puntos de lesión estriatal con 6-OHDA (uno vs dos vs cuatro), el tiempo de supervivencia postlesión con 6-OHDA (dos a seis semanas) y diferencias en los análisis de conteo de células (área nigral representativa vs. análisis estereológico del SNc completo), el común denominador de todos los estudios preclínicos anteriores es la mejora del fenotipo dopaminérgico nigral tras el silenciamiento del NST. Además, en algunos de estos estudios, los análisis conductuales con tareas motoras específicas³⁶ y la rotación inducida de drogas, indicaron una recuperación funcional aumentada de las neuronas nigrales preservadas. Sin embargo, a partir de los resultados de estos estudios, uno no puede concluir que lesionando el NST existiría neuroprotección nigral en modelos de roedores de EP; como en todos los estudios, la lesión del NST se inició una a dos semanas antes de la lesión con 6-OHDA, lo que sugiere un efecto preventivo más que neuroprotector de la ablación del NST. Además, un estudio también investigó el efecto de la ablación del NST en una lesión precedente con 6-OHDA y no se observó atenuación de la muerte celular nigral³⁵.

Por otro lado, en el estudio de Nakao et al.³⁴, se demostró solamente un rescate de neuronas dopaminérgicas nigrales en el modelo de EP asociado a la toxina mitocondrial, el ácido 3-nitropropiónico (3-NP), pero no en el modelo de EP en ratas asociado a lesión por 6-OHDA³⁴. Debido a que el fenotipo dopaminérgico visualizado mediante inmunorreactividad por TH no refleja necesariamente el grado de supervivencia de células nigrales, los efectos observados parecen deberse también a una recuperación o regulación de la actividad de TH en células deterioradas pero aún no apoptóticas^{40,41}. Así, la expresión de TH no sólo

Tabla 3. Resumen del diseño experimental y los resultados de todos los estudios en neuroprotección sobre lesión química en el NST de diferentes modelos de ratas de EP.

Estudio	Lesión del NST y dosis de neurotoxina	Lesión en EP y dosis de la neurotoxina	Patrón de lesión en EP	Estructura temporal de toxinas	Análisis post mortem	Supervivencia	Nigral en NST lesionado la en animales*
Plailat et al. 1996 (33)	ácido kainico 2 µg, C = 4 µg/µL, V = 0.5 µL, v = 0.25 µL/min	20 µg de 6-OHDA, C = 5 µg/µL, V = 4 µL, v = 0.5 µL/min	Estriatal, unilateral, un punto	1s lesión NST, 2s 6-OHDA	Secciones selec (nivel TM)		7.6 ± 3.3% pérdida ocl vs. 40.7 ± 13.6%†
Nakao et al 1999 (34)	ácido quinolinico 12 nmol, C = 120 nmol/µL, V = 0.1 µL, v =	3-NP (dosis dependiente) 125–250–500 nmol, 0.02 µL/min 6-OHDA (dosis dependiente) 5–10–20 µg, V = 2 µL, v = 0.1 µL/min	Estriatal, unilateral, un punto V = 2 µL, v = 0.1 µL/min	2s lesión NST, 1 y 4s 6-OHDA	Secciones selec.; (3 niveles diferentes rostral, medio y caudal de SNC)		Dosis dependiente a 4s 125: >80% vs~50%‡ 250: ca. 65% vs. ~38%‡ 500: dosis dependiente NS 4s: efecto reportado NS
Chen et al. 2000 (35)	ácido kainico 2 µg, C = 4 µg/µL, V = 0.5 µL, v = 0.16 µL/min	16 µg de 6-OHDA, 6 µg c/u, C = 2 µg/µL, V = 4 µL v = 0.5 µL/min	HPM y ATV, unilateral, dos puntos	1s NST, 4s 6-OHDA	Todas las secciones		96.7% vs. 4.4%§
Carvalho & Nikkan 2001 (36)	ácido iboténico 9 µg C = 10 µg/µL V = 0.9 µL; v = 0.9 µL/min	28 µg de 6-OHDA, 7 µg c/u, C = 7 µg/µL, V = 1 µL, v = 1 µL/min	Estriatal, unilateral, cuatro puntos	1s STN, 7s 6-OHDA	Esterología		8066 ± 559 vs. 5144 ± 561 = 23% vs. control†
Paul et al. 2004 (37)	ácido iboténico 10 µg, C = 10 µg/µL, V = 1 µL, v = 0.2 µL/min	28 µg de 6-OHDA, 7 µg c/u, C = 7 µg/mL, V = 1 µL, v = 1 µL/min	Estriatal, unilateral, cuatro puntos v = 1 µL/min	2s NST, 2 y 6s 6-OHDA	Secciones selec (nivel TM)		51.9 ± 11.1% (2 s) vs. 24.3 ± 3.0%† 17.7 ± 1.9% (6 s) vs. 8.9 ± 1.2%†

*Datos indicados en los cuadros que se refieren al lado lesionado con 6-OHDA.

†Comparado con los controles con lesión SIMULADA del NST.

‡En comparación con todos los grupos control, valores estimados tomados de la figura 2 (Nakao et al. 1999 (34)).

§En comparación con las ratas sin cambios artificiales en el Núcleo Subtalámico.

3-NP, ácido 3-nitropropiónico; 6-OHDA, 6-hidroxidopamina; C, concentración; HPM, haz prosencefálico medial; MT, Núcleo Terminal Medial del tracto óptico accesorio (nivel AP-5.3 mm, de acuerdo al atlas estereotático de Paxinos & Watson); NS, no significativo; EP, enfermedad de Parkinson; SNC, sustancia nigra compacta; NST, núcleo subtalámico; V, volumen; v, velocidad de flujo; s, semana(s); ATV, área tegmental ventral.

Tabla 4. Resumen del diseño experimental y los resultados de todos los estudios disponibles sobre neuroprotección y ECP del NST en modelos animales de EP

Estudio	Lesión en EP y dosis de neurotoxina	Patrón de lesión	ECP del NST	Est. Temporal	Análisis post mortem en EP	% de supervivencia de ECP del NST vs. controles	Neuroprotección del en animales estimulados enotipo dopaminérgico
Maesawa et al 2004 (49)	20 µg de 6-OHDA, C = 5 µg/mL, V = 4 µL v=0.5 µL/min	Estríatal, unilateral, un punto	Ipsilateral a la lesión equipo externalizado, electrodos de acero inoxidable incluyendo	Cont. ECP-NST inmediatamente post lesión, Σ 6-OHDA = 14 d	Secciones selec (nivel TM) 29.3 \pm 5.4%	84.8 \pm 7.6% vs 43.5 \pm 4.7% vs.	Relativa: ~87% Absoluta: ~48%
Temel et al 2006 (50)	10 µg de 6-OHDA, C = 5 µg/µL, V = 2 µL, v = 0.5 µL/min	Estríatal, bilateral, dos puntos c/u -iridio incluyendo	Bilateral, equipo externalizado, platino aparición tardía electrodos bañados en oro	ECP - NST fraccionada (1 h/d), 64% vs. 38% y 40% 7 d post lesión Σ 6-OHDA = 3m	Esterología	Separado para izq y der. 63% y	Relativa: ~81% Absoluta: ~25%
Wallace et al. 2007 (51)*	MPTP 0.2 mg/kg i.m por 8 días consecutivos	Nigral, bilateral, progresiva	Ipsilateral, estimulador implantable, electrodos de platino-iridio (Ptlr 90/10)	Cont. ECP-NST, aparición tardía 6 d post lesión, Σ MPTP = 28d	Esterología	Separado para izq y der. NA	Relativa: NA Absoluta: ~20-24%
Harnack et al 2008 (52)	20 µg de 6-OHDA, C = 1 µg/µL, V = 20 µL, v = 0.2 µL/min	Estríatal, unilateral, un punto por CED	Ipsilateral a la lesión, Estimulador implantable electrodos de iridio activados	Cont. ECP-NST, aparición tardía 5 d post lesión Σ 6-OHDA = 19 d	Esterología	44.5 \pm 4.4% vs 30.4 \pm 3.1% vs 27.3 \pm 4.8%	Relativa: ~50% Absoluta: ~15%

La neuroprotección relativa se refiere a la comparación de las tasas de supervivencia de las neuronas dopaminérgicas entre el grupo en tratamiento y todos los grupos controles. La neuroprotección absoluta se refiere a la comparación de la razón porcentual de la neuroprotección relativa en el grupo en tratamiento comparado con todos los grupos controles. TM, núcleo terminal medial del tracto óptico accesorio (nivel AP -5.3mm de acuerdo al atlas estereotáctico de Paxinos & Watson); Σ 6-OHDA (MPTP) corresponde al tiempo de observación total.

*En este estudio, se consideran solamente el diseño de ECP-NST retardado y los datos para los experimentos de ECP-NST 6-OHDA, 6-hidroxidopamina; C, concentración; CED, Liberación reforzada por convexión; d, días; ECP, estimulación cerebral profunda; h, hora; i.m, intramuscular; m, meses; NA, no aplicable; EP, enfermedad de Parkinson; NST, núcleo subtalámico; V, volumen; v, velocidad de flujo; s, semana(s).

depende del estado de supervivencia celular⁴² y, por lo tanto, puede no servir como un indicador exclusivo de supervivencia o muerte celular nigral^{42,43}. Para superar estas discrepancias, hay dos estudios que combinaron lesión del NST con inyección estriatal del trazador retrógrado fluorescente de FG antes de la administración de la neurotoxina^{34,37}. Mientras que, en el modelo de 3-NP, el número estimado de neuronas nigrales TH-positivas y FG-positivas fue congruente³⁴, este efecto no se observó en el modelo de 6-OHDA. En contraste con esto, el fenotipo dopaminérgico (TH positivo) fue preservado únicamente en otro ensayo, empleando el modelo de 6-OHDA en ratas³⁷. Las discrepancias entre los dos estudios podrían deberse a las técnicas diferenciales con neurotoxina utilizadas (lesión en un punto vs. en cuatro puntos), pero aún no se ha dilucidado.

Los efectos clínicos de la lesión del NST vs. ECP crónica del NST son comparables^{44,45}.

Por lo tanto, una extrapolación a la situación experimental con ECP a largo plazo en modelos animales de EP parece ser mandatoria para investigar la hipótesis de la neuroprotección nigral relacionada al NST, como también se ha demostrado que la ECP del NST inhibe a las neuronas del NST (de acuerdo al concepto de silenciamiento)^{46,47}. Anteriormente, la aplicación de ECP crónica en animales pequeños de laboratorio ha sido reemplazada por la disponibilidad de sistemas de estimulación adecuados, preservando la integridad biológica, fisiológica y conductual del animal⁴⁸. En la actualidad (diciembre de 2008), varios estudios experimentales en modelos animales de EP han investigado el potencial de la ECP crónica del NST en la neuroprotección nigral determinado a partir de la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas nigrales TH positivas⁴⁹⁻⁵². Así han sido publicados tres estudios en ratas y uno en primates no humanos dentro de los últimos cuatro años. Mientras los dos primeros estudios fueron realizados con dispositivos de estimulación externalizados, los dos últimos estudios produjeron ECP del NST mediante sistemas de estimulación implantables, ya sea para humanos o fabricados particularmente para ratas⁴⁸. En todos los estudios experimentales de ECP, se ha informado una recuperación parcial de las células TH-positivas en la SNc después de aplicada la técnica en el NST (ver Tabla 4).

Sin embargo, los resultados pueden ser coartados por limitaciones metodológicas. Específicamente, hay dos estudios que no investigaron simulación de estimulación del NST en animales^{50,51}, lo cual no permite excluir efectos por lesión debido a la inserción del electrodo. Además, Maesawa et al.⁴⁹ descuidaron el potencial de los electrodos de acero inoxidable que pueden producir daño tisular inducido⁵³; es concebible que los

pronunciados efectos neuroprotectores observados en este estudio sean parcialmente reflejados por la lesión del NST. Solamente un estudio ha considerado hasta ahora tanto el potencial efecto lesivo de los electrodos y la estimulación relacionada a la integridad del tejido cerebral⁵². Sin embargo, es también notable que Temel et al. mostraron que la ECP del NST fraccionada a corto plazo (es decir, una hora por día), puede ser suficiente para ejercer efectos neuromodulatorios en neuronas dopaminérgicas nigrales⁵⁰. Estos supuestos efectos neuroprotectores de la ECP del NST en fenotipo nigral dopaminérgico han sido parcialmente corroborados por la compensación conductual en animales tratados con ECP⁴⁹. Curiosamente, ensayos previos utilizando microdiálisis y voltametría han demostrado que la transmisión dopaminérgica estriatal está incrementada luego de ECP en SNT tanto en ratas naïve⁵⁴⁻⁵⁷ como en ratas lesionadas con 6-OHDA^{55,58,59}. Por lo tanto, los futuros estudios necesitan profundizar en una potencial relación entre la ECP del NST, la transmisión dopaminérgica estriatal inducida incrementada y el fenotipo dopaminérgico nigral preservado.

CONCLUSIONES

En conclusión, no existe una clara evidencia clínica para la ECP del NST relacionada a la EP. Obviamente, una distinción entre efectos sintomáticos y, probablemente, modificadores de la enfermedad han mostrado ser difíciles de delimitar en la práctica clínica (ver ensayo DATATOP). En este sentido, el concepto de neuroprotección clínica ha sido enriquecido por el reciente estudio ADAGIO, mostrando presuntamente efectos neuromodulatorios del inhibidor de la MAO-B, rasagilina, a través de un diseño de aparición retardada²⁹. La transferencia de tal diseño es dificultosa (sino imposible) en el ámbito clínico en pacientes tratados con ECP. Así, en la actualidad, los datos clínicos concernientes a la neuroprotección relacionada a EP tratados con ECP deben seguir siendo un mito, especialmente debido a la falta de estudios histológicos postmortem provenientes de autopsias. Sin embargo, numerosos estudios preclínicos han demostrado inequívoca e independientemente que el silenciamiento del NST por medio de lesión o ECP puede ejercer efectos neuromodulatorios en neuronas dopaminérgicas nigrales. La relevancia clínica de estos efectos necesita ser elucidada y puede formar una base para ensayos clínicos refinados (como un primer paso en esta dirección: el ensayo llamado Early-Stim, estudio clínico n° NCT00354133). Claramente, los mecanismos de funcionamiento cerebral son similares en los mamíferos; así, tanto los investigadores como los médicos clínicos deben ser conscientes de la posibilidad de la neuroprotección tras ECP del NST en la EP.

Agradecimientos

Los estudios experimentales de los autores fueron apoyados por Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Alemania.

Declaraciones de autoría

Tanto el Dr. DH como el Dr. AK estuvieron involucrados de la misma manera en la recolección de datos, análisis de datos y redacción del manuscrito. Ambos autores han aprobado la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

- Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:623–635.
- Volkman J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 2002;17 (Suppl. 3):S181–S187.
- Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005;83:71–79.
- Heath RG. Psychiatry. *Annu Rev Med* 1954;5:223–236.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651–660.
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121–2134.
- Delgado JM. Radiostimulation of the brain in primates and man. Fourth Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetzky Memorial Lecture. *Anesth Analg* 1969;48:529–542.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344–346.
- Siegfried J, Shulman J. Deep brain stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:271–272.
- Voges J, Hilker R, Botzel K et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1486–1489.
- Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord* 2008;23:416–421.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
- Weaver FM, Follett K, Stern M et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63–73.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978–1990.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459–467.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007;6:223–229.
- Houeto JL, Karachi C, Mallet L et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:992–995.
- 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.
- Rodríguez-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;128:2240–2249.
- Ostergaard K, Aa SN. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2006;21:624–631.
- Rodríguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 1998;44:S175–S188.
- DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989;46:1052–1060.
- Meissner W, Hill MP, Tison F, Gross CE, Bezard E. Neuroprotective strategies for Parkinson's disease: conceptual limits of animal models and clinical trials. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:249–253.
- A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:34–44.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93–101.
- Oertel WH, Wolters E, Sampaio C et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: the PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343–353.
- Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELL-DOPA trial. Earlier vs later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999;56:529–535.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937–1943.
- Olanow CW, Rascol O, Hauser R et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268–1278.
- Hilker R, Schweitzer K, Coburger S et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol* 2005;62:378–382.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507–520.
- Greenberg DA. Glutamate and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994;35:639.
- Piallat B, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus lesion in rats prevents dopaminergic nigral neuron degeneration after striatal 6-OHDA injection: behavioural and immunohistochemical studies. *Eur J Neurosci* 1996;8:1408–1414.
- Nakao N, Nakai E, Nakai K, Itakura T. Ablation of the subthalamic nucleus supports the survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid. *Ann Neurol* 1999;45:640–651.
- Chen L, Liu Z, Tian Z, Wang Y, Li S. Prevention of neurotoxin damage of 6-OHDA to dopaminergic nigral neuron by subthalamic nucleus lesions. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:66–75.
- Carvalho GA, Nikkha G. Subthalamic nucleus lesions are neuroprotective against terminal 6-OHDA-induced striatal lesions and restore postural balancing reactions. *Exp Neurol* 2001;171:405–417.
- Paul G, Meissner W, Rein S et al. Ablation of the subthalamic nucleus protects dopaminergic phenotype but not cell survival in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;185:272–280.
- Blandini F, Nappi G, Greenamyre JT. Subthalamic infusion of an NMDA antagonist prevents basal ganglia metabolic changes and nigral degeneration in a rodent model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2001;49:525–529.
- Luo J, Kaplitt MG, Fitzsimons HL et al. Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model. *Science* 2002;298:425–429.
- Bowenkamp KE, David D, Lapchak PL et al. 6-hydroxydopamine induces the loss of the dopaminergic phenotype in substantia nigra neurons of the rat. A possible mechanism for restoration of the nigrostriatal circuit mediated by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Exp Brain Res* 1996;111:1–7.

41. Harvey DC, Lacan G, Tanious SP, Melega WP. Recovery from methamphetamine induced long-term nigrostriatal dopaminergic deficits without substantia nigra cell loss. *Brain Res* 2000;871:259–270.
42. Javoy-Agid F, Hirsch EC, Dumas S, Duyckaerts C, Mallet J, Agid Y. Decreased tyrosine hydroxylase messenger RNA in the surviving dopamine neurons of the substantia nigra in Parkinson's disease: an in situ hybridization study. *Neuroscience* 1990;38:245–253.
43. Kingsbury AE, Marsden CD, Foster OJ. The vulnerability of nigral neurons to Parkinson's disease is unrelated to their intrinsic capacity for dopamine synthesis: an in situ hybridization study. *Mov Disord* 1999;14:206–218.
44. López-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J et al. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery* 2003;52:817–830.
45. Alvarez L, Macias R, Pavon N et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:979–985.
46. Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J* 2003;17:1820–1830.
47. Meissner W, Leblois A, Hansel D et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 2005;128:2372–2382.
48. Harnack D, Meissner W, Paulat R et al. Continuous high-frequency stimulation in freely moving rats: development of an implantable-microstimulation system. *J Neurosci Methods* 2008;167:278–291.
49. Maesawa S, Kaneoke Y, Kajita Y et al. Long-term stimulation of the subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats: neuroprotection of dopaminergic neurons. *J Neurosurg* 2004;100:679–687.
50. Temel Y, Visser-Vandewalle V, Kaplan S et al. Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain Res* 2006;1120:100–105.
51. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2007;130:2129–2145.
52. Harnack D, Meissner W, Jira JA, Winter C, Morgenstern R, Kupsch A. Placebocontrolled chronic high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus preserves dopaminergic nigral neurons in a rat model of progressive Parkinsonism. *Exp Neurol* 2008;210:257–260.
53. Harnack D, Winter C, Meissner W, Reum T, Kupsch A, Morgenstern R. The effects of electrode material, charge density and stimulation duration on the safety of high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Methods* 2004;138:207–216.
54. Paul G, Reum T, Meissner W et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus influences striatal dopaminergic metabolism in the naive rat. *Neuroreport* 2000;11:441–444.
55. Bruet N, Windels F, Bertrand A, Feuerstein C, Poupard A, Savasta M. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases the extracellular contents of striatal dopamine in normal and partially dopaminergic denervated rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:15–24.
56. Meissner W, Harnack D, Reese R et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *J Neurochem* 2003;85:601–609.
57. Lee KH, Blaha CD, Harris BT et al. Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: potential mechanism of action in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006;23:1005–1014.
58. Meissner W, Harnack D, Paul G et al. Deep brain stimulation of subthalamic neurons increases striatal dopamine metabolism and induces contralateral circling in freely moving 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci Lett* 2002;328:105–108.
59. Meissner W, Reum T, Paul G et al. Striatal dopaminergic metabolism is increased by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neurosci Lett* 2001;303:165–168.

COMENTARIOS

Este trabajo analiza la importante cuestión acerca de si la ECP no es sólo tratamiento sintomático, sino también un tratamiento neuroprotector sobre las células de la *substantia nigra*, o mejor aún si la ECP se convertirá en un tratamiento etiológico con el tiempo.

Sus puntos principales son exactos y fuertemente apoyados por referencias.

Los autores también realizan un análisis interesante y detallado con respecto a métodos experimentales que estudian la inhibición glutamatérgica (hiperactividad) como prevención de la muerte celular neuronal en la *substantia nigra*.

Finalmente, concluyen en que tanto la estimulación o las lesiones pueden ser preventivas, pero no ofrecen ningún argumento posible respecto a las tendencias del futuro para el problema clínico importante de la evaluación *in vivo* para confirmar este presunto efecto neuroprotector, ya que no aparece claramente por qué ellos consideran un estudio clínico (No.: NCT00354133) como la clave para los próximos pasos en la investigación.

Dr. Juan Carlos M. Andreani
INEUREA
Buenos Aires, Argentina

En los últimos 10 a 15 años, la ECP se ha convertido en una técnica habitual para el manejo de la EP avanzada, dando lugar a mejorías significativamente notables en la función motora y calidad de vida del paciente y tiene, a su vez, la ventaja de estar asociada a una morbilidad mínima. La base de dirigirse a estructuras precisas dentro de los ganglios basales como el NST o el GPi está fuertemente apoyada por el conocimiento actual de la fisiopatología de los ganglios basales, lo cual resulta de un amplio trabajo de investigación, proveyendo la base hipotética para el tratamiento quirúrgico de la EP¹. Particularmente, la consideración del NST ha avanzado hasta el blanco internacionalmente más utilizado para la ECP en el tratamiento de la EP debido a la notable mejoría de todos los síntomas principales de esta condición. Además, las discinesias disminuyen en paralelo con una marcada reducción de la dosis equivalente de Levodopa diaria después de la ECP del NST.

El éxito de la terapia depende principalmente de

la selección de los candidatos adecuados y de la implantación precisa del electrodo de estimulación, lo cual requiere una cuidadosa y extensa exploración electrofisiológica y basada en imágenes previas al abordaje del área blanco. Con respecto al éxito clínico del tratamiento, los mecanismos esenciales de la estimulación por alta frecuencia todavía no han sido dilucidados. Existe una gran cantidad de evidencia de datos clínicos y de investigación acerca de que la frecuencia de estimulación es crucial con respecto al efecto clínico de la ECP. Curiosamente, la estimulación de alta frecuencia imita los efectos prácticos de la ablación en un rango de estructuras cerebrales¹. Las principales hipótesis para el mecanismo de estimulación de alta frecuencia son: el bloqueo de la despolarización de la transmisión neuronal mediante la inactivación de los canales iónicos voltaje-dependientes, la interferencia de información mediante la imposición de una estimulación eferente impulsada por un patrón de alta frecuencia, la inhibición sináptica por medio de la estimulación de aferentes inhibitorios al núcleo blanco y la falla sináptica por depleción de neurotransmisores inducida por estimulación¹.

El hecho de que la hiperactividad del NST es bien conocida por ser una característica funcional de la EP, y como la evidencia experimental sobre excitotoxicidad glutamatérgica mediada por el NST en las neuronas de la sustancia nigra pars compacta (SNc) existente, alentó el desarrollo de diversas líneas de investigación con el fin de determinar el potencial efecto neuroprotector de la ECP del NST o la lesión.

Este artículo, "El impacto de la ECP subtalámica en la neuroprotección nigral ¿mito o realidad?" de gran valor científico, tiene una conclusión final categórica, determinando que los diversos estudios preclínicos demuestran claramente que el efecto de silenciamiento en el NST se traduce en un efecto neuroprotector en las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra*. Esta neuroprotección relacionada a la ECP del NST es de gran valor, no sólo desde la perspectiva de las ciencias básicas sino también debido a su potencial aplicación clínica. Este concepto podría tener una influencia significativa tanto en la selección del blanco en la cirugía de la EP como, primariamente, en la decisión del timing quirúrgico. De esta manera, la cirugía temprana en las fases iniciales de la enfermedad no solo permitiría un adecuado control sintomático, sino que además podría desacelerar la progresión de esta progresiva enfermedad degenerativa.

Dos publicaciones recientes del año 2010^{2,3} han

demostrado que la ECP del NST parece tener importantes propiedades neuroprotectoras, incitando a la iniciación de la ECP del NST más tempranamente en el curso de la EP, para proveer beneficios neuroprotectores adicionales además de su capacidad para proporcionar alivio sintomático. En un estudio anatómico en 2010², se examinó en monos y ratones tratados con MPTP el número de células TH en la sustancia gris periacueductal (SGP); además, se exploró si la lesión o la ECP del NST en monos tratados con MPTP tenía algún impacto en el número de células TH (+) en la SGP. Los resultados indican que la lesión o ECP del NST ofrece neuroprotección contra la toxicidad por MPTP.

En otro estudio reciente en 2010³, se examinó si la ECP del NST puede proporcionar neuroprotección previamente a la pérdida significativa de neuronas dopaminérgicas nigrales similar a pacientes con EP en el momento del diagnóstico. La ECP del NST entre dos y cuatro semanas después de 6-OHDA intraestriatal proporcionó un control significativo en la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SN de ratas.

Los modelos animales proporcionan un ambiente dentro del cual se pueden analizar las interacciones moleculares y fisiológicas entre las estructuras cerebrales. Junto con los estudios *in vitro*, los modelos animales proveen un sistema para investigar los procesos biológicos que determinan la alteración de las células en un contexto biológico apropiado *in vivo* y para determinar la mejor forma de contrarrestar estas vías aberrantes terapéuticamente. Nuestra comprensión de la enfermedad humana ha ganado mucho con la investigación en las vías de señalización fundamentales en organismos modelo. Esperemos que trabajar con estos modelos, conduzca a una nueva comprensión de la fisiopatología subyacente a la EP y a mejores tratamientos dirigidos a mejorar la condición humana.

Dr. Fabián César Piedimonte, FIPP
Fundación CENIT
Buenos Aires, Argentina

1. Breit S, Schulz JB, Benabid AL. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 2004;318:275–288. Epub 2004 Aug 19. Review.
2. Shaw VE, Keay KA, Ashkan K, Benabid AL, Mitrofanis J. Dopaminergic cells in the periaqueductal gray matter of MPTP-treated monkeys and mice; patterns of survival and effect of deep brain stimulation and lesion of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010. 16:338–344.
3. Spieles-Engemann AL, Behbehani MM, Collier TJ et al. Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis* 2010. 39:105–115.