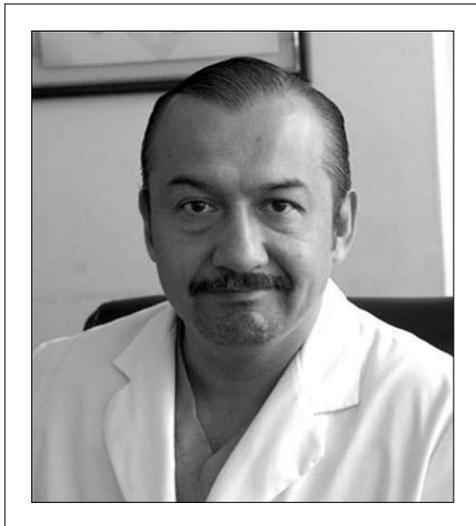


Haz prerrúbriico de Papez y zona incierta caudal en la enfermedad de Parkinson.



BORIS ZURITA-CUEVA, MD
NEUROCIRUJANO

AUTORES

**BORIS ZURITA-CUEVA, MD; FIDEL VILLAMAR, MD;
PAULINA CORNEJO, MD; CLARA BEDOYA P, MD;
JORGE ALTAMIRANO, MD; SR. MAURICIO NAVARRETE
CARREÑO, ING. OSVALDO NAVARRETE CARREÑO.**

Unidad de Cirugía Mínima Invasiva
y Cirugía Funcional,
Hospital de la Policía Nacional.
Guayaquil, Ecuador.

E-mail: fedez95@gye.satnet.net

Resumen

Diez pacientes con la enfermedad de Parkinson avanzada fueron sometidos a subtalamotomía por radiofrecuencia a nivel de la parte caudal de la zona incierta y el campo prerrúbriico de Forel, justo por debajo del núcleo ventral intermedio medial (Vim) en su porción externa. Los pacientes fueron evaluados en el estado en "ON" con las escalas UPDRS III, Hoehn-Yahr y Schwab-England antes y hasta un año después de la cirugía. Se logró una mejoría del temblor en un 80% en promedio en todos los pacientes. No hubo complicaciones. Los autores concluyen que la lesión por radiofrecuencia en esa región es un método seguro y efectivo para tratar a los pacientes parkinsonianos en etapas avanzadas de la enfermedad.

Palabras clave: zona incierta; núcleo ventral intermedio medial; Vim; campo prerrúbriico de Forel; subtalamotomía; temblor

Abstract

Ten patients with advanced Parkinson's disease underwent radiofrequency subthalamotomy at the caudal *zona incerta* and pre-rubral field of Forel, just bellow the thalamic ventral intermediate nucleus (Vim). Motor function was assessed by applying the UPDRS III, Hoehn & Yarhr, Schwab & England scales, preoperatively in "ON" state and 6 and 12 months postoperatively. Following surgery tremor score improved by 80%. There were no complications. The procedure is safe and effective for treatment patients with advanced Parkinson's disease.

Key words: zona incerta; ventral intermediate medial nucleus; Vim; Forel's pre-rubral field; subthalamotomy; tremor

Recibido: Julio 2009
Aceptado: Agosto 2009

Introducción

Los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP) han tratado de ser explicados por varias teorías. Siguiendo modelos experimentales, se han diseñado varios blancos quirúrgicos con buenos resultados.¹⁻³ La parte caudal de la zona incierta (*zona incerta pars caudalis*) parece ser el centro quirúrgico ideal ya que está situado estratégicamente entre los ganglios de la base y la vía cerebelo-talámica. Este núcleo explicaría la fisiopatología del temblor en reposo y su lesión quirúrgica estabilizaría los signos y síntomas de la enfermedad, eliminando las oscilaciones anormales que cursan por este centro y sus conexiones.⁴

En este trabajo describimos la técnica quirúrgica, explicamos las bases fisiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad de Parkinson y los efectos de la lesión por radiofrecuencia sobre la región subtalámica posterior, específicamente sobre el campo prerrúbico de Forel, el fascículo pálido-rúbico (haz prerrúbico de Papez) y la parte caudal de la zona incierta.

Pacientes y método

Se escogieron diez pacientes con EP avanzada, con 66 años de vida en promedio. La duración de la enfermedad hasta el momento de la cirugía era de $8 \pm 1,5$ años. Todos los pacientes fueron informados de los riesgos potenciales de la cirugía.

Evaluación clínica

Todos los pacientes fueron evaluados mediante las escalas UPDRS III (sección III o motora de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), Hoehn-Yahr y Schwab-England. Las evaluaciones prequirúrgicas fueron realizadas antes de la cirugía con el paciente en el estado "ON" con la mejor terapia antiparkinsoniana y en el estado "OFF" sin medicación 12 horas antes del procedimiento; también se efectuaron evaluaciones en el período posoperatorio inmediato y a los seis y doce meses después.

Procedimiento quirúrgico

Se procede a colocar el marco estereotáxico (Aimssystem®, Micromar®, Diadema, São Paulo, Brasil) en la parte más alta de la calota craneal. Se comprueba la buena alineación del marco, sobre todo el grado de rotación de la cabeza con relación al marco, que está representado por la tangente inversa de la diferencia de los valores de X de CA (comisura anterior) y CP (comisura posterior) dividida entre la distancia intercomisural (IC).

Así tenemos:

$$\text{Grado de rotación de la cabeza} = \tan^{-1} (\Delta X_{CA-CP}) / IC$$

Cuando el marco esta bien alineado, ΔX_{CA-CP} es menor o igual a 2 mm.

Luego se realizan cortes tomográficos de 2 mm paralelos al marco, pero antes se debe comprobar que exista paralelismo entre este y el "gantry" del tomógrafo. Utilizando el software de neurocirugía estereotáxica (Aimplan®, Micromar®), se toma el corte a nivel de las comisuras anterior y posterior y se mide la distancia entre ellas. Se utiliza el método de Guiot y Talairach para calcular de manera indirecta la localización del núcleo ventral intermedio medial del tálamo (Vim) en su porción externa, el núcleo subtalámico en su porción súpero-látero-posterior y también la zona incierta en su porción caudal. Se comparan estas coordenadas con las obtenidas mediante la fusión de las imágenes de tomografía, resonancia magnética y el atlas de Schaltenbrand y Wahren y se llega a un consenso en cuanto a las coordenadas del blanco, que pueden estar alrededor de los siguientes valores: X = 12 mm de la línea media, Y = 7,2 mm por delante de la comisura posterior (PC) y Z = 1-1,5 mm por debajo del plano intercomisural (ver Fig. 2 y 3).⁵

Después se realiza un agujero de trepanación precoronal a 3 centímetros de la línea media. Luego se inicia la exploración neurofisiológica al introducir un electrodo con 2 mm de punta expuesta. Se realizan trayectos parasagitales a 15 grados en el plano axial y a 45 grados en el plano sagital intercomisural parasagital.

Se empiezan a realizar los estudios electrofisiológicos a 10 mm del blanco escogido. Se realiza estimulación con 0,5 a 2 voltios, 5 a 100 Hz de frecuencia y 0,1 a 5 mA. Se observan las respuestas respecto al cese del temblor y la rigidez, sobre todo en la flexión y extensión de la muñeca. Ya comprobado el blanco se procede a realizar una lesión de prueba a 40 °C durante 60 segundos. Si no se produce déficit alguno, proseguimos con la lesión definitiva a 60 °C por 60 segundos. A continuación esperamos 10 minutos. Si el temblor recidiva durante este lapso, procedemos a realizar una nueva lesión.⁶

Manejo posoperatorio

El paciente es controlado durante las 24 horas siguientes. Se prescriben esteroides por vía endovenosa y analgésicos, se reinicia la medicación antiparkinsoniana preoperatoria y se le disminuye

progresivamente de acuerdo a los resultados del tratamiento quirúrgico a partir del día 12 después de la intervención.

Análisis estadístico

La eficacia primaria del método fue analizada usando la prueba de Wilcoxon para rangos con signo de pares comparados. La prueba de significación estadística fue aplicada a los puntajes de la UPDRS III en sus diferentes variables, como temblor, rigidez y bradicinesia, y también a las pruebas de Hoehn-Yahr y Schwab-England.

Resultados de la técnica quirúrgica

En este trabajo consideramos únicamente las evaluaciones en el estado "ON" con medicación pues el resultado de la cirugía debe ser evaluado en relación con la mejor terapia médica administrada. Existió una mejoría global en relación a la función motora (según la UPDRS III) en un 73,7% al año de la cirugía. El mayor progreso se evidenció en la disminución del temblor (86,4%), seguido por la rigidez (72%), la bradicinesia (63,3%) y los trastornos posturales (65,2%); el lenguaje mejoró en un 30%.

Los puntajes en la escala de actividades de la vida diaria de Schwab-England también mejoraron significativamente en el posoperatorio: Los pacientes dependientes se convirtieron en independientes, pues el promedio de los pacientes superó el puntaje de 70 en dicha escala (Tabla 1, Fig. 5).

Complicaciones

Un paciente presentó hemiataxia transitoria que se resolvió a la semana de la cirugía. No hubo ningún caso de hematoma intracerebral posquirúrgico. Todos fueron dados de alta a las 24 horas de la cirugía.

Discusión

La mayoría de los signos de la EP son explicados por los actuales modelos que se desarrollaron a partir de los experimentos en monos sometidos a MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6, -tetrahidropiridina). Los signos motores negativos, como bradicinesia, hipocinesia y rigidez, se explican por la hiperactividad del globo pálido interno, el cual hiperinhibe a los núcleos ventrales orales anterior y posterior que se proyectan a la región premotora y las áreas motoras suplementarias inhibiéndolas; de esta forma, los movimientos voluntarios se dificultan y se vuelven más lentos.

La etiología del temblor de reposo parkinsoniano es más difícil de explicar, pero la mayoría de autores coinciden en que se debe a la producción de ráfagas de descarga de 4–9 Hz de las células del Vim o núcleo ventral intermedio medial de Hassler ("tremor cells") sobre la corteza motora. Esto se produciría por la hiperpolarización de las mismas debido a la influencia del globo pálido interno desinhibido sobre el tálamo. Pero hay objeciones a esta teoría por cuanto no se han demostrado proyecciones directas del globo pálido al Vim sino solamente sobre los núcleos ventrales orales anterior (Voa) y posterior del tálamo (Vop).⁷

Al margen de todo lo anterior, se ha demostrado por tomografía de emisión de positrones que en los pacientes parkinsonianos con predominio del temblor existe un hipermetabolismo en la vía cerebelo-talámica y que esta vía es imprescindible para la aparición de esta clase de temblor. Para algunos autores debe existir un desbalance entre las vías palidofugas y cerebelo-talámica para que se produzca el temblor. Entonces, estamos ante un problema: ¿En qué parte del sistema nervioso la vía pálido-talámica con sus oscilaciones anómalas entraría en contacto con la vía cerebelo-talámica?^{8–10}

La respuesta sería: Estas vías entran en contacto en dos puntos:

1. La zona incierta. Este núcleo provee el único enlace gabaérgico entre la vía cerebelo-tálamo-cortical y los ganglios basales; actúa como un sincronizador de oscilaciones. Esto se realiza por su conexión con el núcleo ventrolateral del tálamo, que permite una transmisión sincronizada de los ganglios basales. Por medio de sus eferencias hacia la sustancia reticular medial, el área extra-piramidal mesencefálica y el núcleo rojo parvo-celular controlaría los movimientos de las partes proximales de los miembros y de la región axial.^{11–14}

El temblor se originaría en las neuronas del núcleo ventrolateral del tálamo (específicamente en el Vim de Hassler) en respuesta a la recepción de oscilaciones anómalas alfa y beta de aferentes gabaérgicas provenientes de la parte caudal de la zona incierta, la cual se encuentra hiperactiva por falta de dopamina.^{15–18}

Las membranas de las células talámicas de relevo entran en un estado de hiperpolarización progresiva, se inicia la ráfaga de espigas producida por la activación de los canales de Ca²⁺ tipo T (como el umbral de

este tipo de canal es más negativo que el del sodio las espigas que producen se denominan de "bajo umbral") y se producen oscilaciones anómalas con patrones de descarga de rebote con ritmo theta de 4–9 Hz, que son transmitidas nuevamente a la corteza motora, lo que resulta en una disrritmia tálamo-cortical que trae como respuesta la aparición del temblor parkinsoniano de reposo.^{19–24} Este temblor sólo es detenido momentáneamente con los movimientos voluntarios que rompen el ritmo de baja frecuencia por la generación de patrones eléctricos de 60–80 Hz (oscilaciones gamma) originados en la corteza motora.^{25–32}

2. El otro punto de unión de las vías palidofugas y cerebelo-talámica se encuentra a nivel del **campo prerrúbico de Forel**, por donde pasan las eferencias pálido-rúbricas (haz prerrúbico de Papez).

La zona incierta caudal, las fibras incerto-talámicas y el haz prerrúbico de Papez como blanco quirúrgico:

El blanco descrito en este trabajo se encuentra en la región subtalámica posteromedial, en la zona inferior a la parte externa del núcleo ventral intermedio medial de Hassler, posterior y medial al núcleo subtalámico, justo por dentro de la parte caudal de la zona incierta, entre esta y las fibras cerebelo-talámicas y por fuera de las fibras prelemniscas y del núcleo rojo (Fig. 2). Parecería existir una vía que sale de la punta y cara medial del globo pálido, que es parte del tracto pálido-tegmental, cruza la cápsula interna, se coloca por debajo del tálamo, por dentro y por detrás de la zona incierta caudal, y atraviesa el campo H₂ de Forel o campo prerrúbico, donde hace sinapsis con un grupo pequeño de neuronas que dan inicio al fascículo prerrúbico-rúbico (luego de Papez) que se dirige de delante atrás, de fuera adentro y de arriba hacia abajo hasta llegar a la parte rostral del núcleo rojo, formando la parte dorsal e interna de su cápsula. Esto se puede observar claramente en los cortes histológicos de ciertos atlas de neuroanatomía (Fig. 1) pero aún no existen atlas de cirugía estereotáxica que describan esta región.^{33–38}

Este blanco no se debe confundir con las radiaciones prelemniscas, que se encuentran más medialmente y a través de las cuales pasan muchas vías hacia el tálamo ventrolateral como las fibras retículo-talámicas desde la formación reticular mesencefálica que median la atención selectiva y el temblor en los humanos y se proyectan en parte hacia los núcleos Vim y Vop

(Fig. 3 y 4).^{39–52} Los efectos beneficiosos de nuestro blanco sobre el temblor y demás síntomas de la enfermedad de Parkinson podrían explicarse por la lesión de las fibras palidofugas descendentes al tronco cerebral que atraviesan esa zona.

Se ha comprobado una subdivisión funcional en el globo pálido somato-motor que se explica por las eferencias de este hacia los diferentes centros nerviosos. Las lesiones en la parte anterior de la cara póstero-ventral de este núcleo mejorarían la rigidez, ya que de este sitio salen fibras hacia los núcleos Voa y Vop y de estos a la corteza premotora. La acinesia y los trastornos posturales están representadas en el centro de esta región por la salida del tracto pálido-subtalámico (indispensable en la regulación de la amplitud o longitud del tranco en la marcha) y el tracto pálido-tegmental hacia el núcleo pedúnculo-pontino (PPN)⁵³ y por intermedio de este ala sustancia reticular mesencefálica, el haz reticulo-espinal y la médula espinal. Las vías del temblor se encuentran en la parte posterior del pálido somato-motor y estarían mediadas por el haz pálido-rúbico hacia el núcleo rojo y de este al Vim y la corteza motora. Esto explicaría por qué nuestro blanco mejora en mayor porcentaje el temblor.^{54–63}

La lesión en la zona incierta justo por debajo de la parte externa del Vim interrumpiría las fibras incerto-talámicas gabaérgicas y la generación de patrones eléctricos de respuesta en ráfaga dirigidos al tálamo y la corteza cerebral, sumada a la interrupción de las fibras pálido-rúbricas (haz prerrúbico de Papez) que cursan por el campo prerrúbico de Forel, con lo que se lograría estabilizar la vía rubro-olivo-cerebelo-tálamo-cortical. De esta forma, el tálamo no generaría ritmos theta de rebote, se regularizaría la transmisión tálamo-cortical y se eliminaría el temblor.^{64–68}

Conclusiones

Nuestro trabajo muestra la efectividad de la lesión por radiofrecuencia a nivel de la parte caudal de la zona incierta, lugar de paso del haz prerrúbico de Papez, para revertir el temblor y otros signos motores de la enfermedad de Parkinson, al bloquear así la generación de la llamada disrritmia tálamo-cortical y la subsecuente neurodegeneración en los ganglios de la base, el tálamo y la corteza.^{69–77} Se ofrece un procedimiento seguro, definitivo y duradero para los pacientes con la enfermedad de Parkinson en etapas avanzadas.^{78–79}

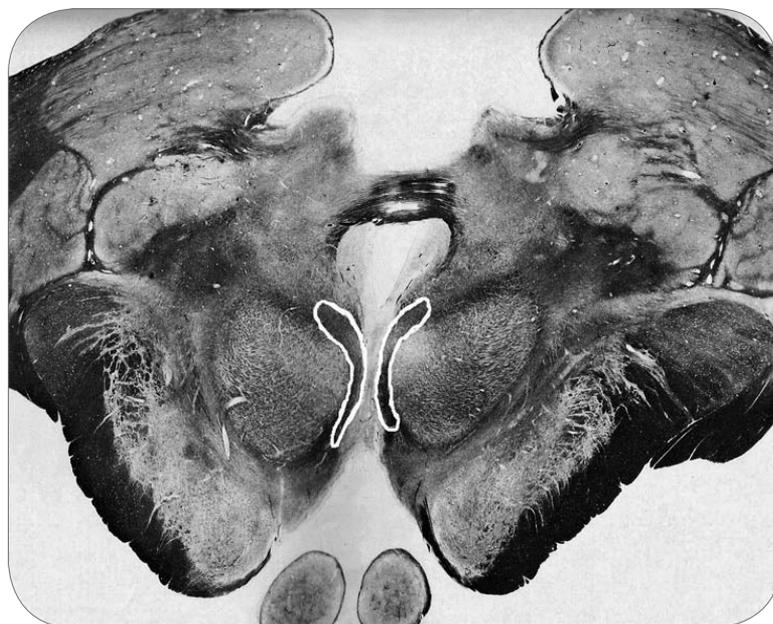
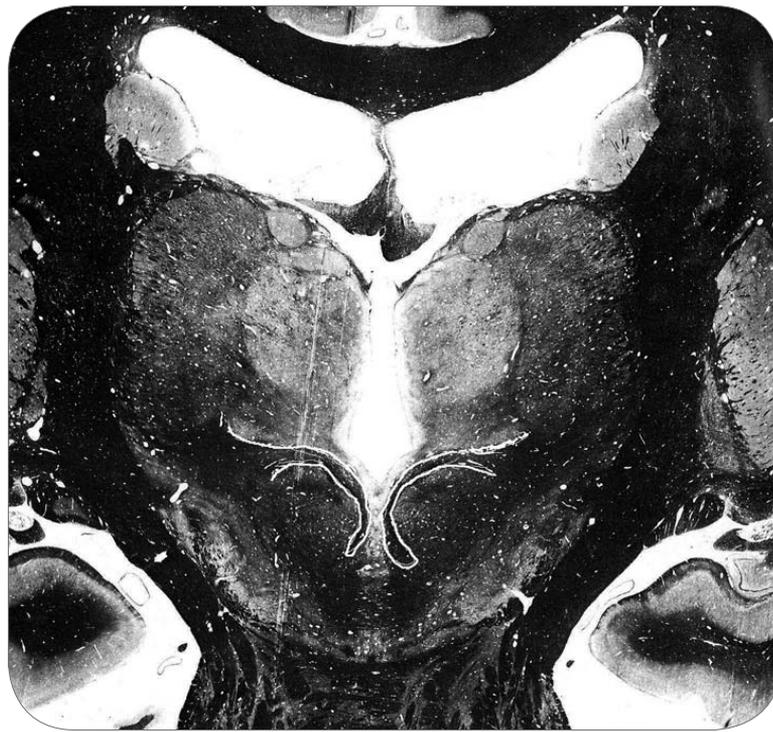


Figura 1. Cortes histológicos en los planos coronal (arriba), sagital (centro) y axial (abajo) en donde se observa el haz prerrúbico (contorno blanco) que cubre la parte ántero-interna del núcleo rojo (Copiado con permiso de De Armond SJ, Fusco MM, Dewey MM. Structure of the human brain: A photographic atlas. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1976).

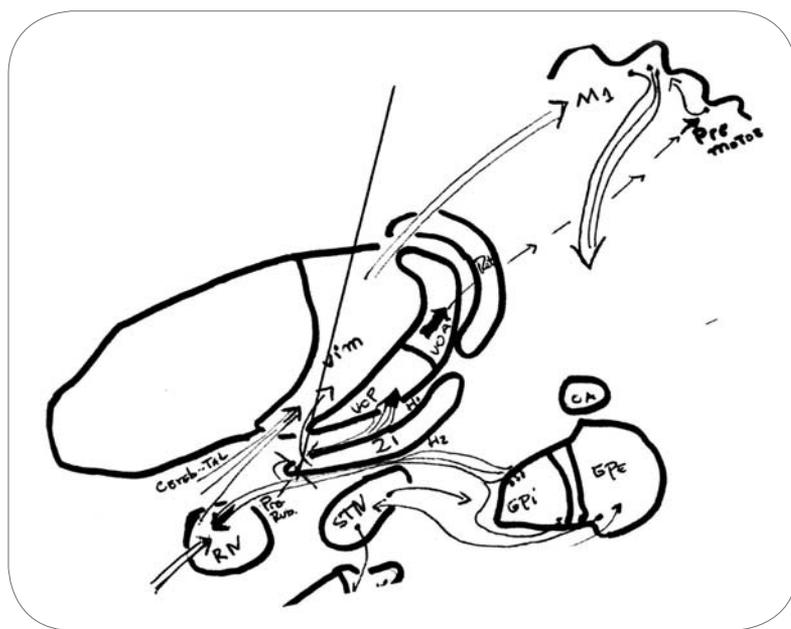


Figura 2. Dibujo esquemático de un corte sagital del procedimiento quirúrgico a nivel de la región subtalámica posterior. El electrodo produce la lesión justo en el punto (X) por donde pasan las eferencias pálido-talámicas, el campo prerrúbico de Forel (Pre Rub) y a nivel de la parte caudal de la zona incierta (Zi). Con ello se evita la producción de ráfagas de descarga a nivel del núcleo ventral intermedio medial del tálamo (Vim) que se proyecta sobre la corteza motora (M1). RN: núcleo rojo; SN: sustancia negra; GPI: globo pálido interno; GPe: globo pálido externo; STN: núcleo subtalámico; CA: comisura anterior; Voa, Vop: núcleos ventrales orales anterior y posterior.

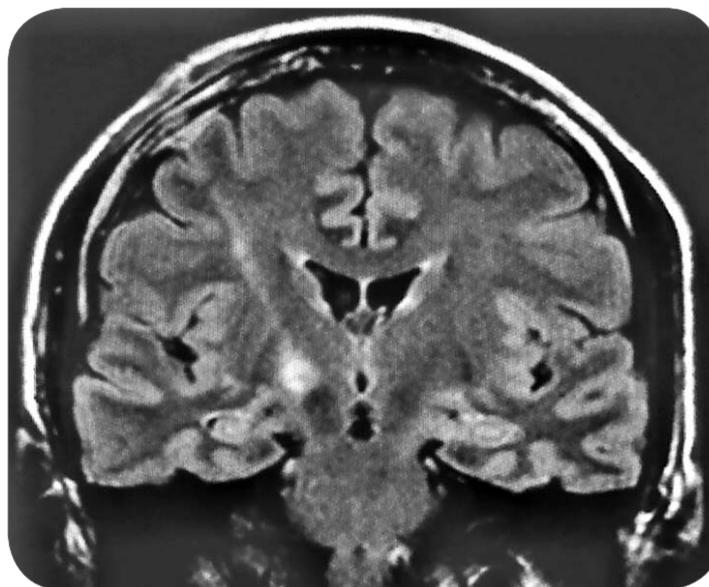
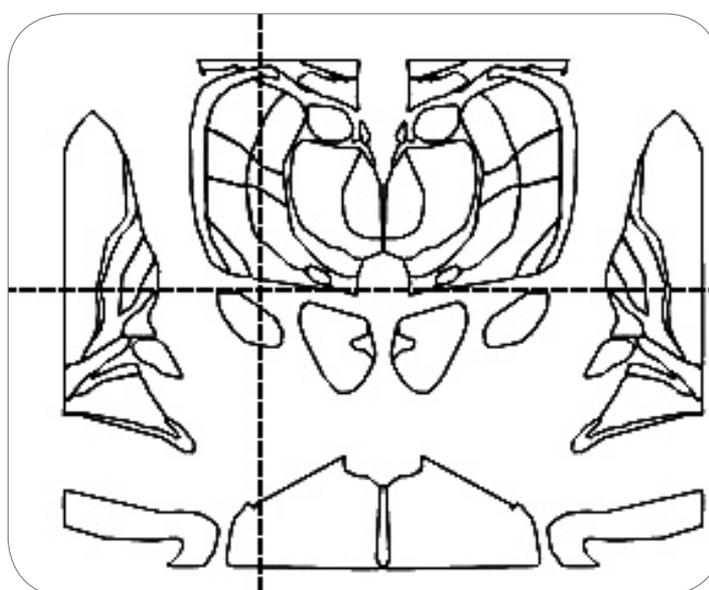


Figura 3. Arriba: Se muestra el punto de lesión por debajo de la parte externa del Vim, en el área de la zona incierta caudal. Abajo: Imagen de un corte coronal de la RNM de encéfalo de uno de nuestros pacientes a nivel del punto antes mencionado.

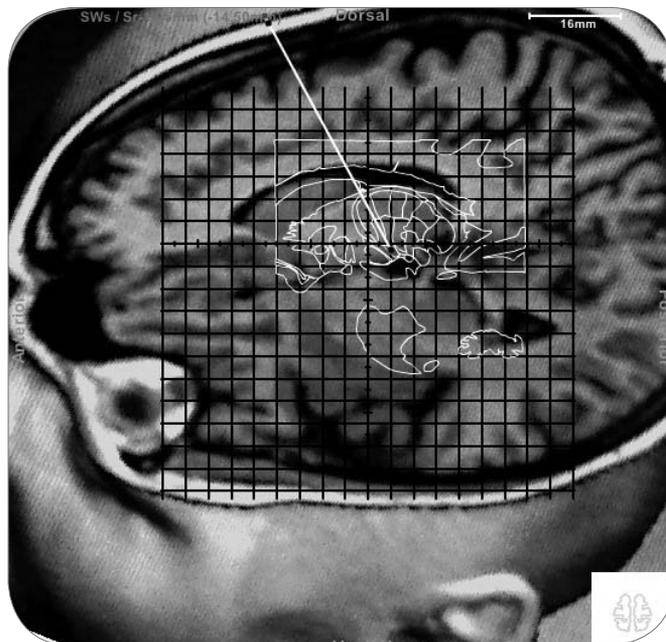
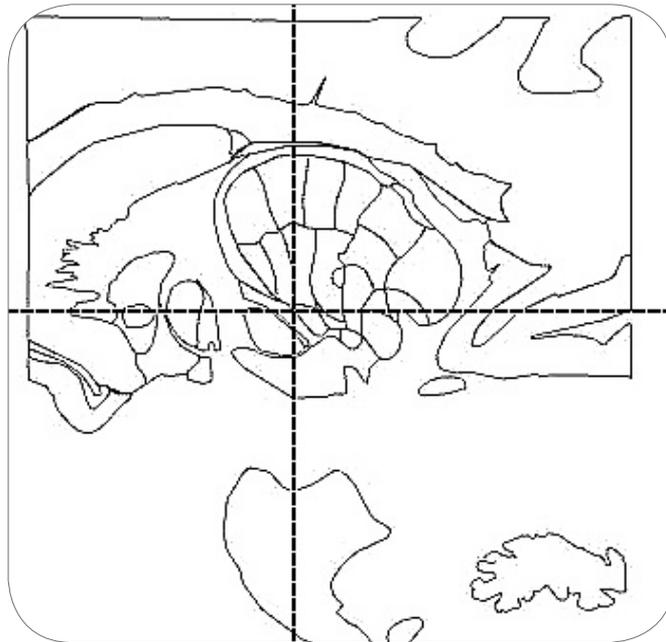


Figura 4. Arriba: Corte sagital de RMN de encéfalo en T1 de uno de nuestros pacientes a nivel de la lesión en la parte caudal de la zona incierta. Centro: Sitio de la lesión señalado en el Atlas de Schaltebrand. Abajo: Utilización de un software de cirugía estereotáxica con el que se efectúa la simulación en 3D del abordaje a la zona incierta caudal y el subtálamo.

	Preoperatorio	Posoperatorio	% de mejoría	Prueba de Wilcoxon	Nivel de significación estadística
Lenguaje	2,40	0,90	30,00	2,588	0,010
Trastornos posturales	2,30	0,90	65,20	2,640	0,008
Hoehn & Yahr	3,50	1,25	45,00	2,825	0,005
UPDRS III	61,90	16,00	73,70	2,803	0,005
Schawb & England	56,00	85,00	29,00	2,871	0,004
Temblor	18,30	2,50	86,40	2,807	0,005
Rigidez	12,50	3,60	72,00	2,805	0,005
Bradicinesia	3,30	1,10	63,30	2,972	0,003

Tabla 1. Demostración de la mejoría de los pacientes de la serie después de la cirugía.

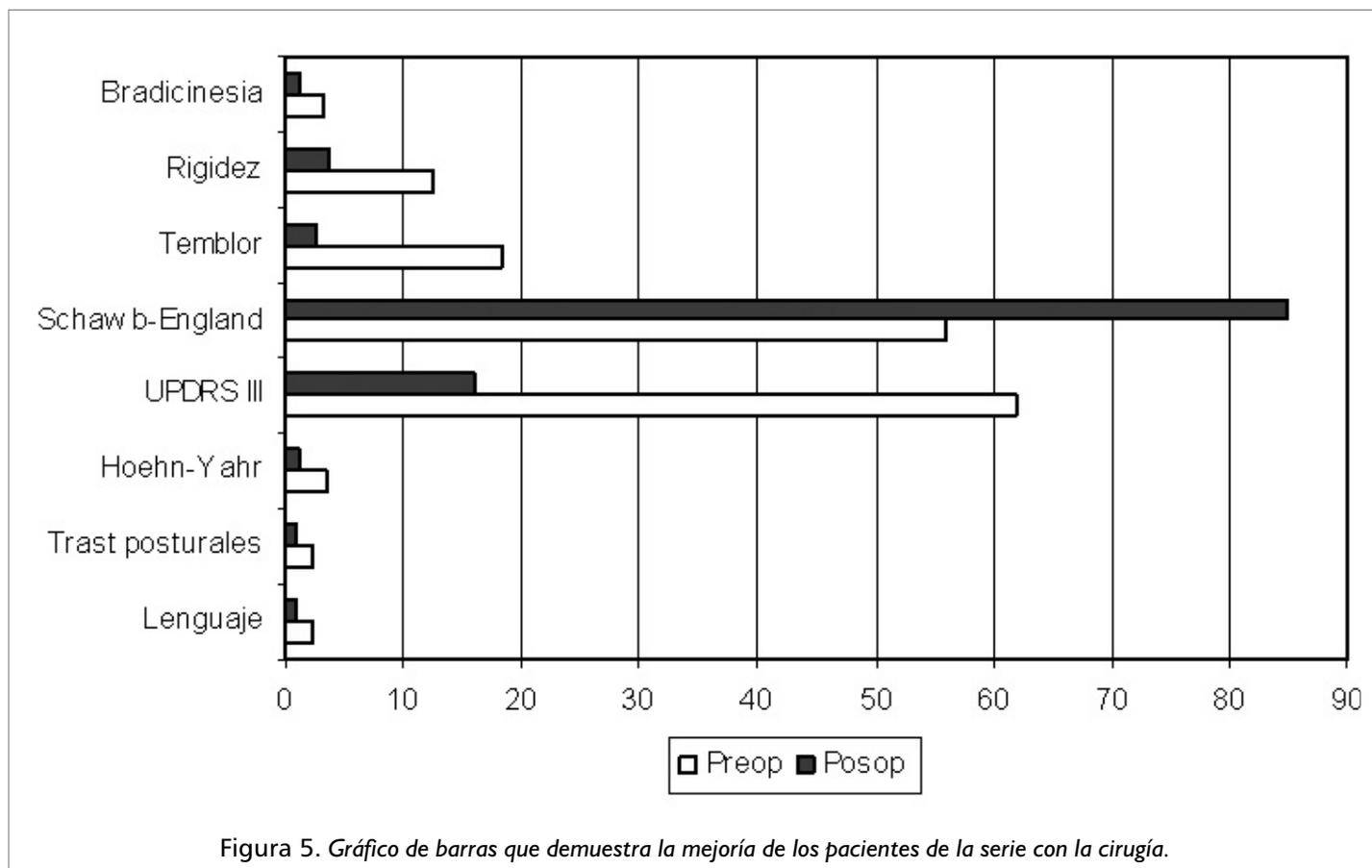


Figura 5. Gráfico de barras que demuestra la mejoría de los pacientes de la serie con la cirugía.

Referencias

- Ward AA Jr, McCulloch WS, Magoun HW. Production of an alternating tremor at rest in monkeys. *J Neurophysiol.* 1948 Jul;11(4):317-30.
- Goldstein M, Battista AF, Nakatani S, Anagnoste B. The effects of centrally acting drugs on tremor in monkeys with mesencephalic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969 Aug;63(4):1113-6.
- Santens P, Boon P, Van Roost D, Caemaert J. The pathophysiology of motor symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurol Belg.* 2003 Sep;103(3):129-34.
- Cavdar S, Onat F, Cakmak YO, Saka E, Yananli HR, Aker R. Connections of the zona incerta to the reticular nucleus of the thalamus in the rat. *J Anat.* 2006 Aug;209(2):251-8.
- Zurita-Cueva B, Villamar F, Guerrero P, Bedoya C, Cornejo P, Navarrete M. Pálido-ansotomía lenticular: Un blanco quirúrgico efectivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Ecuat Neurol.* 2007;16(3):237-41.
- Spiegelmann R, Friedman WA. Rapid determination of thalamic CT-stereotactic coordinates: a method. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;110(1-2):77-81.
- Paré D, Curro'Dossi R, Steriade M. Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment. *Neuroscience.* 1990;35(2):217-26.
- Deiber MP, Pollak P, Passingham R, Landais P, Gervason C, Cinotti L, Friston K, Frackowiak R, Mauguière F, Benabid AL. Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor. Evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. *Brain.* 1993 Feb;116 (Pt 1):267-79.
- Deuschl G, Wilms H, Krack P, Würker M, Heiss WD. Function of the cerebellum in Parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor. *Ann Neurol.* 1999 Jul;46(1):126-8.
- Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B, Knauff M, Spreer J, Lücking CH. Hypermetabolism in the ventrolateral thalamus in unilateral Parkinsonian resting tremor: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett.* 2001 May 18;304(1-2):17-20.
- Benazzouz A, Tai CH, Meissner W, Bioulac B, Bezard E, Gross C. High-frequency stimulation of both zona incerta and subthalamic nucleus induces a similar normalization of basal ganglia metabolic activity in experimental parkinsonism. *FASEB J.* 2004 Mar;18(3):528-30.
- Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 May;79(5):504-13.
- Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain.* 2006 Jul;129(Pt 7):1732-47.
- Périer C, Tremblay L, Féger J, Hirsch EC. Behavioral consequences of bicuculline injection in the subthalamic nucleus and the zona incerta in rat. *J Neurosci.* 2002 Oct 1;22(19):8711-9.
- Masri R, Trageser JC, Bezdudnaya T, Li Y, Keller A. Cholinergic regulation of the posterior medial thalamic nucleus. *J Neurophysiol.* 2006 Nov;96(5):2265-73.
- Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg.* 2004 Jul;101(1):48-54.
- Plaha P, Filipovic S, Gill SS. Induction of parkinsonian resting tremor by stimulation of the caudal zona incerta nucleus: a clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 May;79(5):514-21.
- Brodkey JA, Tasker RR, Hamani C, McAndrews MP, Dostrovsky JO, Lozano AM. Tremor cells in the human thalamus: differences among neurological disorders. *J Neurosurg.* 2004 Jul;101(1):43-7.
- Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci.* 1988 Mar;8(3):754-64.
- Jahnsen H, Llinás R. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. *J Physiol.* 1984 Apr;349:227-47.
- Bertolino M, Llinás RR. The central role of voltage-activated and receptor-operated calcium channels in neuronal cells. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1992;32:399-421.
- Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain.* 1996 Apr;119 (Pt 2):363-75.
- Llinás RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol.* 2006 Jun;95(6):3297-308.
- Chemin J, Monteil A, Perez-Reyes E, Bourinet E, Nargeot J, Lory P. Specific contribution of human T-type calcium channel isotypes (alpha(1G), alpha(1H) and alpha(1I)) to neuronal excitability. *J Physiol.* 2002 Apr 1;540(Pt 1):3-14.
- Sarnthein J, Jeanmonod D. High thalamocortical theta coherence in patients with Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2007 Jan 3;27(1):124-31.
- Farmer S. Neural rhythms in Parkinson's disease [editorial]. *Brain.* 2002 Jun;125(Pt 6):1175-6.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain.* 2003 Jan;126(Pt 1):199-212.
- Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain.* 2003 Oct;126(Pt 10):2153-63.
- Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Priori A. Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *J Physiol.* 2005 Oct 15;568(Pt 2):699-711.
- Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain.* 2002 Jun;125(Pt 6):1196-209.
- Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain.* 2004 Apr;127(Pt 4):735-46.
- Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ; 11C-WAY 100635 PET study. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):601-5.
- Papez JW, Stotler WA. Connections of the red nucleus. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago).* 1940;44:776-91.
- De Armond SJ, Fusco MM, Dewey MM. Structure of the human brain: A photographic atlas. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1976.
- Talairach J, David M, Tournoux P, Corredor H, Kvasina T. Atlas d'Anatomie Stéréotaxique. Reperage radiologique indirect des noyaux gris centraux des regions mesencephalo-sous-optique et hypothalamique de l'homme [Article in French]. Paris: Masson & Cie; 1957. p. 162-4.
- Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain.* 2003 May;126(Pt 5):1136-45.
- Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Liou HH. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2002 Sep;97(3):598-606.
- Murata J, Kitagawa M, Uesugi H, Saito H, Iwasaki Y, Kikuchi S, et al. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg.* 2003 Oct;99(4):708-15.
- Velasco F, Jiménez F, Pérez ML, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Ceballos J, et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery.* 2001 Aug;49(2):293-306; discussion 306-8.
- Carrillo-Ruiz JD, Velasco F, Jiménez F, Castro G, Velasco AL, Hernández JA, et al. Bilateral electrical stimulation of prelemniscal radiations in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2008 Feb;62(2):347-57.
- Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg.* 1972 Feb;36(2):184-91.
- Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martinez N. Optimum physiological target for the arrest of tremor. In: Gillingham F, Donaldson I, editors. Third symposium on Parkinson's disease. Edinburgh: E & S Livingstone; 1969. p. 251-4.
- Velasco F, Velasco M. A reticulothalamic system mediating proprioceptive attention and tremor in man. *Neurosurgery.* 1979 Jan;4(1):30-6.
- Velasco F, Velasco M, Machado JP. A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor. *Appl Neurophysiol* 1975;38(1):38-46.
- Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Olvera A. Neglect induced by thalamotomy in humans: a quantitative appraisal of the sensory and motor deficits. *Neurosurgery.* 1986 Nov;19(5):744-51.
- Velasco FC, Molina-Negro P, Bertrand C, Hardy J. Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *J Neurosurg.* 1972 Feb;36(2):184-91.
- Kim MC, Son BC, Miyagi Y, Kang JK. Vim thalamotomy for Holmes' tremor secondary to midbrain tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Oct;73(4):453-5.
- Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Feb 16;96(4):1674-9.

49. Taha JM, Favre J, Baumann TK, Burchiel KJ. Tremor control after pallidotomy in patients with Parkinson's disease: correlation with microrecording findings. *J Neurosurg.* 1997 Apr;86(4):642-7.
50. Gross RE, Lombardi WJ, Lang AE, Duff J, Hutchison WD, Saint-Cyr JA, et al. Relationship of lesion location to clinical outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease. *Brain.* 1999 Mar;122 (Pt 3):405-16.
51. Miyagi Y, Shima F, Ishido K, Moriguchi M, Kamikaseda K. Posteroventral pallidotomy for midbrain tremor after a pontine hemorrhage. Case report. *J Neurosurg.* 1999 Nov;91(5):885-8.
52. Goto S, Yamada K. Combination of thalamic Vim stimulation and GPI pallidotomy synergistically abolishes Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Aug;75(8):1203-4.
53. Roberts-Warrior D, Overby A, Jankovic J, Olson S, Lai EC, Krauss JK, et al. Postural control in Parkinson's disease after unilateral posteroventral pallidotomy. *Brain.* 2000 Oct;123 (Pt 10):2141-9.
54. Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology.* 1999 Aug 11;53(3):561-6.
55. Hathout GM, Bhidayasiri R. Midbrain ataxia: an introduction to the mesencephalic locomotor region and the pedunculopontine nucleus. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Mar;184(3):953-6.
56. Lee MS, Rinne JO, Marsden CD. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J.* 2000 Apr;41(2):167-84.
57. Jenkinson N, Nandi D, Aziz TZ, Stein JF. Pedunculopontine nucleus: a new target for deep brain stimulation for akinesia. *Neuroreport.* 2005 Nov 28;16(17):1875-6.
58. Jenkinson N, Nandi D, Oram R, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus electric stimulation alleviates akinesia independently of dopaminergic mechanisms. *Neuroreport.* 2006 Apr 24;17(6):639-41.
59. Zrinzo L, Zrinzo LV, Hariz M [letter]. The pedunculopontine and peripeduncular nuclei: a tale of two structures. *Brain.* 2007 Jun;130(Pt 6):e73; author reply e74.
60. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Dec;57(12):1532-4.
61. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 May;68(5):595-600.
62. Faist M, Xie J, Kurz D, Berger W, Maurer C, Pollak P, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain.* 2001 Aug;124(Pt 8):1590-600.
63. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain.* 2000 Sep;123 (Pt 9):1767-83.
64. Hamel W, Fietzek U, Morsnowski A, Schrader B, Herzog J, Weinert D, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Aug;74(8):1036-46.
65. Alusi SH, Aziz TZ, Glickman S, Jahanshahi M, Stein JF, Bain PG. Stereotactic lesioning surgery for the treatment of tremor in multiple sclerosis: a prospective case-controlled study. *Brain.* 2001 Aug;124(Pt 8):1576-89.
66. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Pötter M, Pinsker MO, Bartussek J, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain.* 2007 Jun;130(Pt 6):1608-25.
67. Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, neurophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Jan;72(1):53-8.
68. Babel TB, Warnke PC, Ostertag CB. Immediate and long term outcome after infrathalamic and thalamic lesioning for intractable Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 May;70(5):666-71.
69. Aufenberg C, Sarnthein J, Morel A, Rousson V, Gallay M, Jeanmonod D. A revival of Spiegel's campotomy: long term results of the stereotactic pallidothalamic tractotomy against the parkinsonian thalamocortical dysrhythmia. *Thalamus & Related Systems.* 2005 Jun;3(2):121-32.
70. 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 Jul;8(7):1408-14.
71. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology.* 1992 Apr;42(4):733-8.
72. Luquin MR, Saldise L, Guillén J, Belzunegui S, San Sebastián W, Izal A, Garrido P, Vázquez M. Does increased excitatory drive from the subthalamic nucleus contribute to dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease? *Exp Neurol.* 2006 Oct;201(2):407-15.
73. Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3 Suppl 1):S175-88.
74. Temel Y, Visser-Vandewalle V, Kaplan S, Kozan R, Daemen MA, Blokland A, et al. Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain Res.* 2006 Nov 20;1120(1):100-5.
75. 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(2-3):66-75.
76. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain.* 2007 Aug;130(Pt 8):2129-45.
77. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003 Nov 13;349(20):1925-34.
78. Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Oct;75(10):1382-5.
79. Pedrosa Ibáñez I, Álvarez González L, Macías R, López Flores G, Rodríguez-Rojas R, Tejeiro Amador J, et al. Cirugía lesional como alternativa de tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Parkinson (EP). Experiencia del CIREN (Centro Internacional de Restauración Neurológica, Habana, Cuba) a largo plazo. *Rev Mex Neuroci.* 2006;7(6):562-72.