

Registro Intraoperatorio con microelectrodos: riesgos y beneficios. Vale la pena?



TIAGO FREITAS, MD
NEUROCIRUJANO

AUTOR

TIAGO FREITAS, MD

*Neurocirujano Funcional.
Departamento de Neurocirugía,
Hospital Universitario de Brasilia (HUB).
Brasilia - Brasil
E-mail: tmosca@gmail.com*

Resumen

La confirmación fisiológica de la cirugía estereotáctica para el tratamiento de los trastornos del movimiento es un paso fundamental para optimizar la eficacia de los resultados quirúrgicos en la gran mayoría de los centros de Neurocirugía Funcional. Existen varias técnicas utilizadas para localizar los ganglios basales, y todas ellas ofrecen, con sus propias particularidades, un cierto grado de información fisiológica. La mayoría de los grupos de Neurocirugía Funcional se divide entre aquellos que realizan procedimientos utilizando microregistro asociado con macroestimulación y quienes solo hacen uso de macroestimulación.

El registro con microelectrodos permite la captura del potencial de acción de una única célula, proporcionando muchos detalles que facilitan la demarcación del blanco estereotáctico y una mejor ubicación del territorio para el logro de la lesión o la colocación de los electrodos de estimulación cerebral profunda: la delimitación de la forma y los límites de núcleo a investigar, somatotopía, campos receptivos, demarcación de la zona somato-sensorial y microestimulación.

El análisis de los datos comparativos entre microregistro y macroestimulación se ve obstaculizado por la ausencia de la clase I de estudios aleatorios. En la literatura disponible, las mejores conclusiones de los estudios de palidotomía no muestran ninguna diferencia significativa entre los dos métodos. Los mismos resultados se obtienen con los grupos que llevan a cabo la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico y la subtalamotomía. En algunos de los estudios comparativos parece haber una tendencia hacia mayor riesgo de hemorragia cerebral con el uso de microregistro, por consiguiente, tanto para determinar la eficacia de cada método de registro, como para evaluar los riesgos reales de cada técnica, es necesario que se realicen trabajos de mayor evidencia.

Recibido: Mayo 2008
Aceptado: Junio 2008

Abstract

The use of electrophysiological mapping techniques for stereotactic targeting has been commonly used in movement disorders surgery. In fact, it has been considered as one of the important surgical aspects for a good clinical outcome, as suggested by neurosurgeons across several basic Functional Neurosurgery Centers. All different mapping techniques provide important information about the basal ganglia structures. Yet, the majority of the functional groups use one of the following neurophysiological techniques: Microrecording mapping or macrostimulation alone.

Microrecording mapping allows the recording of the single-cell action potential and provides important information that facilitates the choice of the best location for placement of Deep Brain Stimulation Electrodes or to make a lesion. As an example: the delimitation of the shape of nucleus, the appreciation of its intrinsic somatotopy, receptive fields, and somato-sensorial representations are all possible with the use of microrecording mapping.

The analysis of the comparison between Microrecording and Macrostimulation is difficult because there are no Class I randomized studies addressing this issue. The best evidence comes from the great number of papers published on pallidotomy studies. There seems to be no differences in outcome in patients that underwent pallidotomy with microrecording versus macrostimulation. Similar results are seen in patients treated with STN DBS or subthalamotomy. The literature also shows that there is a tendency for a higher incidence of brain hemorrhage with the use of microrecordings. Despite these considerations, more definitive answers as to whether different techniques are associated with differences in the incidence of bleeding will only be provided by Class I evidence studies.

Introducción

La confirmación fisiológica de la cirugía estereotáctica para el tratamiento de los trastornos del movimiento resulta en la mayoría de los centros de Neurocirugía Funcional un paso clave para optimizar la eficacia de los resultados quirúrgicos y reducir la posibilidad de que surjan efectos adversos resultantes de una lesión o del implante de electrodos cerebrales profundos.^{1,2}

Existen diversas técnicas para la localización neurofisiológica del blanco: el uso de la impedancia, macroestimulación, registro por medio de microregistro y el uso de microelectrodos. Todas las técnicas descriptas nos brindan, con sus particularidades, la información necesaria para localizar el blanco estereotáctico y la gran mayoría de los grupos de Neurocirugía Funcional se divide entre aquellos que optan por el uso de Microregistro asociado con macroestimulación y quienes prefieren solamente

macroestimulación. Entre estas técnicas, nos centraremos en el registro mediante la utilización de microelectrodos, describiendo sus aspectos técnicos básicos, beneficios y posibles riesgos.

Aspectos Básicos

Materiales y equipo (Figura 1):

1 - Microelectrodos: Consiste en un electrodo de un diámetro de 4-7 micrones, con 7 micrones de exposición de aguja de registro. Se compone de un material de alta impedancia que se logre captar el potencial de acción de una única unidad celular. En general, compuesto de tungsteno y platino-iridio recubiertos con vidrio. La impedancia de los electrodos es superior a 500 Kohms.

2 - Microdriving: Es el sistema responsable de la conducción del electrodo durante el proceso de registro. Hay muchos sistemas disponibles que pueden ser de un solo electrodo, o sistemas que permiten el paso de 5 electrodos simultáneamente.

3 - Amplificador con filtros: Aparato responsable de ampliar y filtrar la actividad eléctrica registrada por los microelectrodos, con la excepción de las señales fisiológicas de poco valor.

4 - Osciloscopio, monitor y audio: Las señales son amplificadas y filtradas son organizadas de acuerdo a la duración y amplitud, y son representadas en un monitor de video y en un dispositivo de audio, caracterizando de esta forma, las descargas de cada estructura de los ganglios de la base.

5 - Equipo de microestimulación con medidor de impedancia: el sistema de microregistro permite realizar microestimulación (límite de 100 mA), con parámetros variables de amplitud, ancho de pulso y frecuencia. Con la microestimulación, podemos encontrar estructuras que causan efectos adversos, como cápsula interna, lemnisco medio y tracto óptico. Los electrodos deben estar recubiertos para soportar el uso de microestimulación, pues ésta degrada el material de los microelectrodos reduciendo su impedancia e imposibilitando su uso en un nuevo registro.

Como se mencionó anteriormente, con la técnica de registro con microelectrodos se puede captar la actividad eléctrica de una única unidad celular durante el procedimiento intraoperatorio. Este registro proporciona los parámetros para la ubicación del blanco estereotáctico en las cirugías de movimientos anormales:

- El registro por microelectrodo capta la frecuencia y el patrón descarga celular y, por medio de un dispositivo de audio, reconoce el "sonido" característico producido por esta descarga. Estos parámetros identifican cada uno de los grupos de neuronas de los ganglios basales, por ejemplo, registro de Globo pálido (Figura 2):



Aparatos de Microregistro

Figura 1 Aparatos de Microregistro

Aparatos utilizados para el registro por microelectrodo. A la izquierda, ejemplo de microelectrodos de platino-iridio y aparatos de microdriving. A la derecha, conjunto completo para microregistro incluyendo monitores de audio y video.

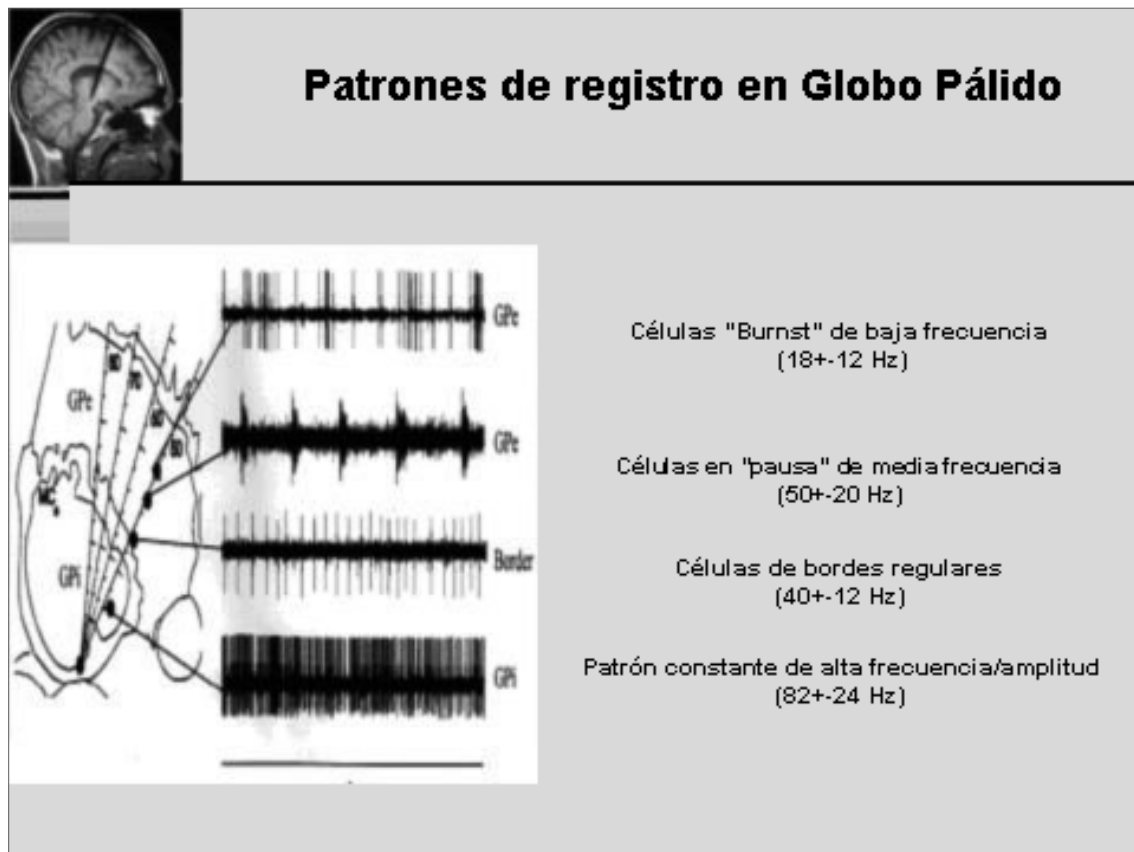


Figura. 2 Patrones de registro en Globo Pálido

GPe: células en «pausa» que muestran una frecuencia media (50 +/- 20 Hz), intercaladas con células de "Burnst" de baja frecuencia (18 +/- 12 Hz).

Lámina GPe/GPi: Reducción de la actividad eléctrica (silencio neuronal).

GPi: Patrón constante de alta frecuencia (82 +/- 24 Hz).

Con el uso del Microdrive se determina la extensión del núcleo en estudio en diferentes trayectorias, lo que permite, literalmente, "esculpir" los bordes del objeto estudiado.

- Muchas células de determinados núcleos como el GPI y el NST responden a los movimientos activos y pasivos de los miembros de los pacientes sometidos a registro. Este hecho permite la demarcación de una somatotopía del núcleo en estudio e identifica la llamada "área

somato-sensorial". Se estima que éste área constituye la región de mejor respuesta a la colocación de un electrodo cerebral profundo o a la realización de una lesión estereotáctica.

- En los núcleos sensoriales, tales como algunos núcleos talámicos, el registro con microelectrodos permite captar las respuestas de las neuronas sensitivas a la estimulación táctil de un segmento corporal del paciente (llamados "campos receptivos"), que también ayuda a la demarcación de la somatotopía.

- El Microregistro permite la realización de microestimulación, con la medición de la distancia entre el blanco y las estructuras que podrían causar efectos adversos ya sea por medio de lesión o de estimulación cerebral profunda, garantizando la seguridad del procedimiento. La microestimulación está limitada a 100 uA y no es predictiva de la respuesta terapéutica (como ocurre con la macroestimulación), con excepción de la microestimulación talámica.

Ventajas del uso de Microregistro (MR)

Los grupos que abogan por el uso de MR como procedimiento neurofisiológico estándar sostienen que hay muchas variables que pueden dificultar la ubicación del blanco en el procedimiento estereotáctico, y debido al gran número de estos factores, la confirmación electrofisiológica del mismo debe ser hecha con el método más exacto posible.^{3,4}

Entre los factores que podrían causar errores en la localización estereotáctica podemos citar: errores de imagen causados por la distorsión en su adquisición⁵⁻⁸; variaciones de los puntos de referencia estereotácticos elegidos por cada grupo de neurocirugía funcional (en particular, CA-CP)³; variaciones anatómicas individuales en los ganglios de la base^{9, 10, 11}; cambios provocados por el tipo de atlas estereotáctico utilizado^{12, 13, 14}; errores de impresión personal o de mismos dispositivos estereotácticos¹⁵

y, por último, el desplazamiento del cerebro debido a la posición de la cabeza del paciente, causando la pérdida de líquido o pneumoencéfalo. Por todos estos factores, los grupos que abogan por el uso de MR en la cirugía de los movimientos anormales tienen las siguientes ventajas:

1 - El MR permite una identificación precisa de los bordes del núcleo en estudio y delinea tridimensionalmente el blanco deseado. Vitek *et al*², Lozano *et al*¹⁶ y Sterio *et al*¹⁷ describen los aspectos característicos de la delimitación de los límites del Globo pálido interno y núcleo subtalámico respectivamente, y consideran un hecho decisivo la elección de la localización de la lesión y /o de estimulación cerebral profunda.

2 - Para la caracterización de los límites del núcleo, el MR identifica simultáneamente las estructuras elocuentes vecinas al blanco que podrían implicar efectos deletéreos para el paciente ya sea debido a lesión o a estimulación cerebral profunda (cápsula interna, lemnisco medio, tracto óptico).

3 - La MR permite la identificación del territorio sensorio-motor del núcleo (Ex: 2 / 3 dorsolateral del NST) y la constatación de que esta región está correlacionada con los mejores resultados post-operatorios^{11, 18-24}, optimiza la eficacia del procedimiento estereotáctico.

4 - A través del MR podemos identificar la somatotopía de los núcleos y, por tanto, localizar el blanco de la estimulación/lesión en el territorio corporal más comprometido por el movimiento anormal (Figura 3).²¹

5 - Los defensores de MR argumentan que el uso aislado de macroelectrodo, por su tamaño, dificulta los movimientos finos que permitirían la localización de los límites del blanco, ya que, al ser un electrodo de diámetro 10 veces mayor, hay una tendencia a seguir la misma trayectoria en el parénquima cerebral.

6 - En los centros donde el MR se utiliza sistemáticamente hay un cambio significativo en la posición final del electrodo / lesión en comparación con la marcación anatómica inicial del procedimiento estereotáctico. Este hecho es preponderante en el NST, variando entre un 17%²⁵ y un 87%²⁶, mientras que en centros en los cuales la macroestimulación aislada es el procedimiento estándar, este cambio está poco documentado en los trabajos publicados o prácticamente no ocurre.

Eficacia de la MR en comparación con la Macroestimulación

Teóricamente, si todas las ventajas enumeradas anteriormente influyen en el resultado del procedimiento, los estudios disponibles deberían confirmar los resultados de mejor pronóstico (especialmente en el largo plazo), menor tasa de complicaciones y menos reintervenciones y efectos adversos del procedimiento

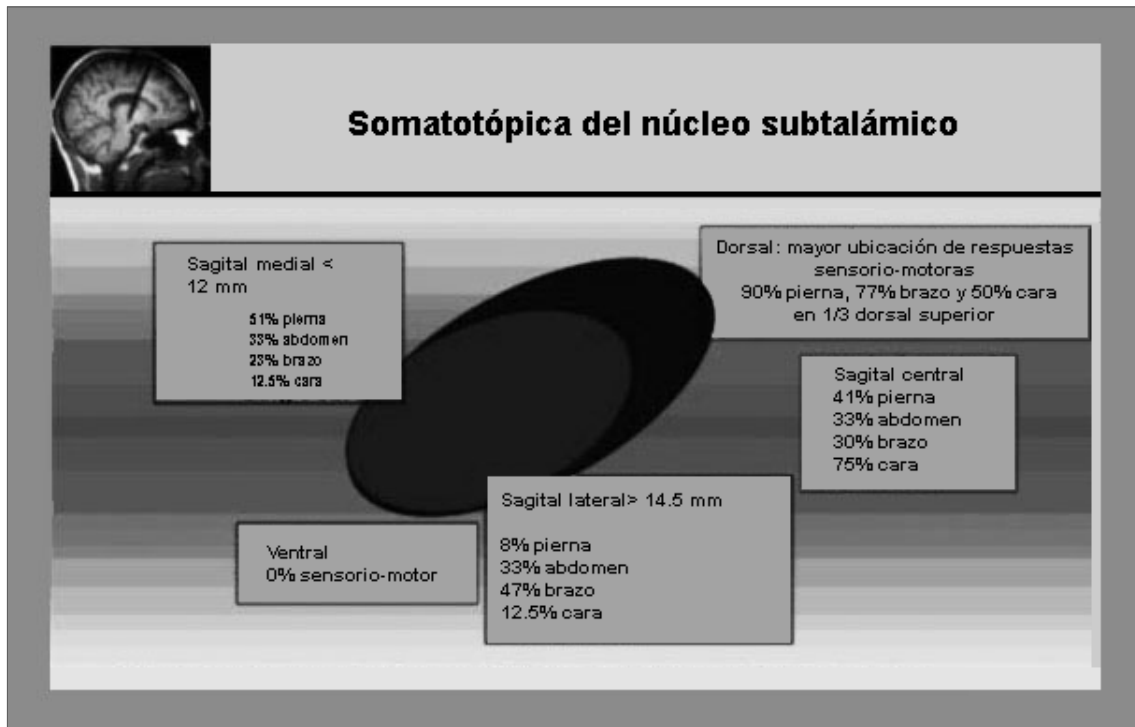


Figura. 3 Representación somatotópica del núcleo subtalámico de acuerdo a lo documentado por Rodríguez-Oroz et al.

(Fuente: Rodríguez-Oroz et al. *The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics.* Brain. 2001;124(pt9):1777-1790)

realizado con MR en comparación con otras técnicas aisladas de registro intraoperatorio, en especial la macroestimulación.²⁷

Otro parámetro importante es la recurrencia de los síntomas motores, cuando se comparan las dos técnicas quirúrgicas. Sin embargo, los trabajos en la literatura son escasos y no permiten la afirmación de la superioridad de una técnica de registro sobre la otra.²⁷⁻³¹

Por lo tanto, debemos considerar que existen varios factores que influyen en el pronóstico de la cirugía para el tratamiento de los movimientos anormales, y la escasez de estudios de clase I, prospectivos, aleatorios, con un número importante de pacientes, comparando los resultados de cirugías con y sin el uso de MR, obstaculiza el análisis de los datos desde el punto de vista de la literatura médica basada en la evidencia.²⁷

En base a esto, cabe comparar los estudios existentes entre los grupos que utilizan macroestimulación aislada versus aquellos que utilizan el microregistro asociado a macroestimulación, considerando que estos resultados están sujetos a diversos "sesgos" que influyen en el pronóstico.

El análisis de los datos fue dividido de acuerdo con los blancos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de los movimientos anormales (NST,

Gpi e Tálamo), teniendo como medida de eficacia la respuesta post-operatoria de UPDRS III en fase "Off" aisladamente y comparada con la respuesta a levodopa.²⁸

Núcleo Subtalámico

Existen innumerables grupos en la literatura que realizan el tratamiento de movimientos anormales mediante estimulación cerebral profunda (ECP) del NST. De estos, cinco realizan macroestimulación aislada seguida por la implantación del electrodo.^{32, 36} Sólo uno de los cinco grupos de macroestimulación no obtuvo una respuesta que permita comparar la utilización de levodopa a la UPDRS III en "off". De los grupos que utilizan el MR más comúnmente citados en la literatura, dos no llegaron a un resultado. Basándose en estas respuestas, no se puede afirmar que una de las técnicas de registro neurofisiológico ofrezca mayores beneficios que otra.²⁸

En relación a las subtalamotomías, hay cuatro grupos en la literatura que realizan el procedimiento.^{42-44,29} De ellos, dos utilizan la macroestimulación aislada, uno utiliza MR y otro grupo semimicroregistro. Utilizando los mismos parámetros para realizar una comparación con UPDRS III "Off", los resultados de los grupos que utilizan macroestimulación aislada son, por lo menos, idénticos a los grupos de MR y semimicroregistro (Tabla 1).

GRUPO	NÚMERO DE PACIENTES	SEGUIMIENTO	REGISTRO	% DE REDUCCIÓN UPDRS III OFF
Taipei	10	3-5 años	Microregistro	35%
Alvarez et al	18	3-6 años	Semimicroregistro	50%
Bristol	21	1-2 años	Macroestimulación	45%
Vilela Filho	54	3-5 años	Macroestimulación	58,5%

Tabla 1. Resultados de los grupos que realizan subtalamotomías.

Globo Pálido Interno (GPI)

De los datos disponibles, las mejores conclusiones involucran trabajos relacionados a palidotomía, debido al mayor número de artículos sobre este tema. Sin

embargo, las dificultades del análisis persisten, dada la naturaleza retrospectiva de los mismos.²⁷ Existen series de estudios que muestran una eficacia semejante con la utilización de macroestimulación aislada y el uso de MR para palidotomías.²⁷ (Tabla 2)

TÉCNICA	AUTOR / AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	% DE REDUCCIÓN UPDRS OFF
Micro	Kopyov <i>et al</i> /1997	29	25
Micro	Uitti <i>et al</i> /1998	41	21
Micro	Kumar <i>et al</i> /1998	39	31
Micro	Melnick <i>et al</i> /1999	29	16
Micro	Lai <i>et al</i> /2000	89	35
Macro	Giller <i>et al</i> /1998	47	31
Macro	Masterman/1998	32	24
Macro	Kondziolka <i>et al</i> /1999	58	23
Macro	Eskandar <i>et al</i> /2000	68	20
Macro	De Bie <i>et al</i> /200132	26	

Tabla 2. Resultados de los estudios de palidotomía de acuerdo con la técnica (Extraído de Israel Z, Burchiel KJ. Microelectrode Recording in Movement Disorders Surgery. Stuttgart:Thieme).

Los dos metaanálisis que existen en la literatura comparando MR versus macroestimulación muestran que no hay diferencia en el pronóstico y también sugieren un aumento en la probabilidad de complicaciones hemorrágicas con el uso de MR.^{37, 38}

Los grupos que defienden el uso de MR sostienen que la mayoría de estos trabajos poseen un seguimiento menor a un año y que son, en su mayor parte, evidencia de Clase III.³⁹ Alkhani Lozano³⁹ realizaron una revisión sistemática de las palidotomías realizadas hasta el año 2001 y verificaron que más del 90% de los estudios disponibles eran evidencia de clase III. También informaron sobre dos estudios de más de dos años de seguimiento^{40, 41}, en los que los beneficios clínicos fueron mayores y más duraderos en los pacientes que utilizaron MR.

En el análisis final de los artículos ya publicados, no existe evidencia clínica que compruebe la ventaja de

la utilización de MR para los tratamientos neuroquirúrgicos que tienen como blanco al Globo pálido.

Tálamo

La mayor parte de los trabajos que permiten realizar alguna comparación de resultados se limita al uso de estimulación cerebral profunda (ECP).

En lo que respecta al uso de ECP en pacientes con temblores, no hay diferencias en los resultados entre los grupos que utilizan MR versus macroestimulación aislada.²⁸

Riesgos del uso de Microregistro

Analizando los aspectos técnicos de la MR, es oportuno concluir que debido al número de entradas mediante la utilización de esta técnica, la complicación más esperada es el aumento del riesgo de hemorragia cerebral.



Los grupos que defienden estos datos citan una serie de artículos que ponen en evidencia las mayores posibilidades de que ocurra esta complicación y, por consiguiente, mayor morbilidad y mortalidad⁴⁶⁻⁴⁹ en comparación con estudios de macroestimulación aislada.^{51, 54}

Algunos artículos llaman la atención sobre este aspecto, como el de Carroll et al⁵³, que compara cinco publicaciones sobre el uso MR contra ocho de macroestimulación aislada, demostrando que los eventos de hemorragia cerebral ocurren en el 7% de los estudios con RM y sólo en el 0,6% de los que no utilizaron MR. Otro artículo discute el mayor riesgo de sangrado en pacientes con hipertensión crónica que utilizaron MR en comparación con el uso de macroelectrodo.⁵⁴

Los defensores de MR sostienen que los trabajos que demuestran mayor incidencia de hemorragia con el uso de la técnica representan los casos de "primeras experiencias" de los equipos, formando parte la curva de aprendizaje de la utilización de la técnica. Argumentan que los resultados de los centros con amplia experiencia en lidiar con la posibilidad de hemorragia no son significativamente diferentes de aquellos grupos que realizan macroestimulación.^{55,58}

Para el correcto análisis de la eficacia de cada técnica neurofisiológica son necesarios más estudios comparativos clase I entre MR y macroestimulación, a fin de determinar si la primera incurre en una mayor posibilidad de sangrado. Los datos actuales sugieren que existe una tendencia de aumento de riesgo de hemorragia con el uso de MR.²⁸

Conclusiones

Los numerosos factores que influyen en la ubicación de los blancos estereotácticos más utilizados en el tratamiento de los movimientos anormales (Globo Pálido, núcleo subtalámico y tálamo) refuerzan la necesidad imperiosa del uso de técnicas neurofisiológicas para la correcta determinación de estas estructuras.

Todos los métodos de registro proporcionan algún grado de información que ayuda a detectar el blanco. La cuestión sobre qué nivel de información electrofisiológica es necesario para obtener, de forma más segura, los mejores resultados (y, por consiguiente, si el uso del registro por microelectrodos sería necesario para alcanzar los mejores resultados) es aún objeto de debate entre varios grupos de neurocirujanos funcionales implicados en el tratamiento de estas dolencias.

La respuesta a esa cuestión se encontraría por medio de la realización de estudios prospectivos randomizados de seguimiento clínico comparando la cirugía con y sin uso de microregistro, en una misma institución y utilizando un número estadísticamente significativo de pacientes. El análisis de las complicaciones de cada método también es fundamental para definir los riesgos reales de cada técnica.

Con los datos actualmente disponibles, no hay diferencia de eficacia entre los procedimientos (microregistro o macroestimulación) realizados por manos expertas en cada uno de los métodos, existiendo sin embargo, un aumento de la tendencia a la hemorragia como complicación de la técnica de MR.

Referencias

1. Alterman RL, Sterio D, Beric A, Kelly PJ. Microelectrode recording during posteroventral pallidotomy: Impact on target selection and complications. *Neurosurgery*. 1999;44(2): 315-321.
2. Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, et al. Microelectrode-guided pallidotomy: Technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1998;88(6):1027-1043.
3. Van Buren JM, Maccubbin DA. An outline atlas of the human basal ganglia with estimation of anatomical variants. *J Neurosurg*. 1962;19:811-839.
4. Yeung D, Palta J, Fontanesi J, Kun L. Systematic analysis of errors in target localization and treatment delivery in stereotactic radiosurgery(SRS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(2):493-498.
5. Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, et al. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*. 1992;30(3): 402-406.
6. Sumanaweera TS, Adler JR Jr, Napel S, Glover GH. Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic neurosurgery. *Neurosurgery*. 1994 ;35(4):696-703.
7. Bucholz RD , Ho HW, Rubin JP. Variables affecting the accuracy of stereotactic localization using computerized tomography. *J Neurosurg*. 1993;79(5): 667-673.
8. Hariz MI, Bergenheim AT. A comparative study on ventriculography and computerized tomography guided determinations of brain targets in functional stereotaxis. *J Neurosurg*. 1990;73(4):565-571.
9. Hawrylyshyn PA, Tasker RR, Organ LW. Third ventricular width and the thalamocapsular border. *Appl Neurophysiol*. 1976;39(1):34-42.
10. Guridi J, Gorospe A, Ramos E, Linazasoro G, Rodríguez MC, Obeso JA. Stereotactic targeting of the globus pallidus internus in Parkinson's disease: Imaging versus electrophysiological mapping. *Neurosurgery*. 1999;45(2):278-287.
11. Gross RE, Lombardi WJ, Hutchinson WD, et al. Variability in lesion location after microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: Anatomical, physiological, and technical factors that determinate lesion distribution. *J Neurosurg*. 1999;90(3):468-477.
12. Lozano A, Hutchinson W, Kiss Z, Tasker R, Davis K, Dostrovsky J. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. *J Neurosurg*. 1996;84(2): 194-202.
13. Schaltenbrand G, Baley P. Introduction to Stereotaxis with an Atlas of the Human Brain. Stuttgart: Thieme; 1959.
14. Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain. Stuttgart: Thieme; 1977.
15. Walton L, Hampshire A, Forster DM, Kemeny AA. A phantom study to assess the accuracy of stereotactic localization, using T1 Weighted magnetic resonance imaging with the Leksell stereotactic system. *Neurosurgery*. 1996;38(1):170-176.
16. Lozano A, Hutchinson WD, Tasker RR, Lang AE, Jann F, Dostrovsky JO. Microelectrode recordings defines the ventral posteromedial pallidotomy target. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;71(4):153-163.
17. Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, et al. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery*. 2000;50(1):58-67.
18. 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(3): 355-366.





19. Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RA. Magnetic Resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus. *Neurosurg* .1999;44(2):303-313.
20. Bejani BP, Dormont D, Pikoux B, et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg*.2000;92(4):615-625.
21. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, et al. The subthalamic nucleus in parkinson's disease : Somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* .2001;124(pt9): 1777-1790.
22. Lozano A, Lang AE. Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin N Am*.1998;9(2):325-336.
23. Wichmann T, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus, I: Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol*. 1994;72: 494-506.
24. Bergman H, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*.1990;249: 1436-1438.
25. Priori A, Egidio M, Pesenti A, et al. Do intraoperative microrecordings improve subthalamic nucleus targeting in stereotactic neurosurgery for Parkinson's disease? *J Neurosurg Sci* 2003;47: 56-60.
26. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Valls-Sole J. Usefulness of neurophysiologic techniques in stereotactic subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1793-1799.
27. Israel Z, Burchiel KJ. Microelectrode recording in Movement Disorders Surgery. Stuttgart: Thieme.
28. Gross RE, Krack , Rodriguez-Oroz MC, MD, Rezai AR , Benabid AL. Electrophysiological Mapping for the Implantation of Deep Brain Stimulators for Parkinson's Disease and Tremor. *Mov Disord*.2006;21(14):259-283.
29. Vilela Filho O, da Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Dec;60(4):935-48.
30. Eskandar EN, Cosgrove GR, Shinobu LA, Penney JB Jr, et al. Stereotactic pallidotomy performing without using microelectrode guidance in patients with Parkinson's disease: Surgical technique and 2-year results. *J Neurosurg*. 2000;92: 375-383.
31. Hariz MI, Bergenheim AT . A 10-year follow-up review of patients who underwent Leksell's posteroverentral pallidotomy for Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2001 Apr;94(4):552-8
32. Doshi PK, Chhaya NA, Bhatt MA. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol Ind* 2003;51:43- 48.
33. 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.
34. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:85-90.
35. Patel NK, Plaha P, O'Sullivan K, McCarter R, Heywood P, Gill SS. MRI directed bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1631-1637.
36. Voges J, Volkman J, Allert N, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J Neurosurg* 2002;96:269-279.
37. Hariz MI, Fodstad H. Do microelectrode techniques increase accuracy or decrease risks in pallidotomy and deep brain stimulation? a critical review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:157-169.
38. Palur RS, Berk C, Schulzer M, Honey CR. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *J Neurosurg* 2002; 96:1058-1062.
39. Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for Parkinson's disease : A review of the contemporary literature. *J Neurosurg* 2001; 94(1): 43-49.
40. Samii A, Turnbull IM, Kishore A, et al. Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease : A 2 year follow-up study. *Brain*.1999;122(pt3):417-425.
41. Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker RR, Hutchinson W. Posteroverentral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*.1997;337(15):1036-1042.
42. Tseng HM, Su PC, Liu HM, Liou HH, Yen RF. Bilateral subthalamicotomy for advanced Parkinson disease. *Surg Neurol*. 2007;68 Suppl 1:S43-50.
43. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamicotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003 May;126(Pt 5):1136-45.
44. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Juncos JL, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa ES, Koller W, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral subthalamicotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):570-83.
45. Samuel M, Caputo E, Brooks DJ, et al. A study of medial pallidotomy for Parkinson's disease : Clinical Outcome, MRI location and complications. *Brain*.1998;121:59-75.
46. Shannon KM, Penn RD, Kroin JS et al. Stereotactic Pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease : Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology*.1998;50:434-438.
47. Cohn MC, Hudgins PA , Sheppard SK, Starr PA , Bakay RA. Pre and postoperative MRI evaluation in stereotactic pallidotomy. *Am J Neuroradiol*.1998;19:1075-1080.
48. Van Horn G, Hassenbusch SJ, Zouridakis G, Mullani NA, Wilde MC, Papanicolaou AC. Pallidotomy: A comparison of responders and nonresponders. *Neurosurgery*.2001;48:263-271.
49. Linasazoro G, Guridi J, Vela L, et al. Stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Neurologia*.1997;12:343-353.
50. Johansson F, Malm J, Hariz M. Usefulness of pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1997;62: 125-132
51. Laitinen LV. Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin North Am*.1995;6:105-112.
52. Giller CA, Dewey RB, Ginsburg MI, Mendelsohn DB, Berk AM. Stereotactic pallidotomy and thalamotomy using individual variations of anatomic landmarks for localization. *Neurosurgery*.1998;42:56-65.
53. Carrol CB, Scott R, Davies LE, Aziz T. The pallidotomy debate. *Br J Neurosurg*.1998;12:146-150.
54. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *J Neurosurg* 2005;102:888-896.
55. Obeso JA, Rodriguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol*.1997;6(1):125-145.
56. Vitek JL, Freeman A, Evatt ML, et al. Randomized clinical trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol*.2000;53: 558-569.
57. Vitek JL, DeLong MR. Crusade for microelectrode guidance in pallidotomy. *J Neurosurg* .1999;90:177-179.
58. Favre J, Taha JM, Burchiel K. An analysis of the respective risks of hematoma formation in 361 consecutive morphological and functional stereotactic procedures. *Neurosurgery* .2002;50(1):48-56.

