

**Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad Finlay–Albarrán
Centro Internacional de Restauración Neurológica
Departamento de Neurocirugía**

**IMPLEMENTACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO
DE LOCALIZACIÓN ANATÓMICO EN LA CIRUGÍA
ABLATIVA DEL NÚCLEO SUBTALÁMICO**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Gerardo López Flores

**Ciudad de La Habana
2002**

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud a todos los trabajadores de la sala de neurocirugía y salón de operaciones del CIREN, a los de ayer y los de hoy, sin ellos no se hubiera logrado este trabajo. Igualmente mi agradecimiento al resto de los colegas y trabajadores del CIREN por esa única oportunidad.

Un agradecimiento especial al Doctor en Ciencias Médicas Roger Figueredo Rodríguez y al Doctor en Ciencias Hernán Salas Rubio por su confianza y ejemplo.

A mis compañeros, amigos y colaboradores, por la ayuda prestada durante todos estos años, por brindarme su tiempo y por compartir a mi lado los buenos y malos ratos, Lic. Eritk Guerra Figueredo, Lic. Juan Miguel Morales, Dr. Orlando Cruz, Dr. Ramsés Fernández Melo, Dra. Sahily Pérez, Dr. Carlos Maragoto, Dr. Arnoldo Padrón, Dr. Juan Piedra, DrC.Ing. Juan Teijeiro, Dr. Rolando Palmero, Dr. Lázaro Álvarez, Dr. Raúl Macias, Dr. Eduardo Álvarez, Dra. Ivón Pedroso, Dr. Wilberto Bouza, Lic. Maylén Carballo, Lic. Rafael Rodríguez,

Un agradecimiento a los trabajadores del Departamento de Imagenología del CIMEQ y en especial al DrC. Eduardo Fermín, y al Dr. José Jordán, por confiar en mí y apoyarme constantemente.

A mis oponentes de predefensa,

A mis familiares por la enseñanza diaria que me brindaron, a pipo y mami por su entrega total a la familia, a Juana por conducirme por el camino del estudio y el esfuerzo.

A la Lic. Maria Luisa Rodríguez, por su ayuda y paciencia durante todo mi tiempo en el CIREN.

A los neurocirujanos cubanos y en especial a los que ya no están entre nosotros, por el legado de una Escuela Cubana de Neurocirugía, a la cual me siento orgulloso de pertenecer, y por la que me esfuerzo y me esforzaré toda la vida

A mi primer hijo, José Manuel y a mi esposa, Leticia.

“No cometáis el error de creer, al leer estos trabajos, que yo soy el indicado a quién debéis confiar el cuidado del cuerpo y del alma. Pongo por testigos al cielo y a la tierra de que soy consciente de mi imperfección en la medicina, y por lo tanto renuncio a atribuirme los méritos que me queréis otorgar. Sin embargo, de la misma manera como me conozco a mí mismo, conozco también a mis colegas; y tengo más confianza en mis conocimientos que en los de aquellas personas que se encuentran en inferioridad de condiciones respecto a mí. Juro también que mi confesión no proviene del sentimiento de humildad, como aquellas personas que se quejan de su falta de conocimientos aún cuando se encuentran en la cima de la perfección, y siempre pretenden ascender más y más. No. Yo sólo confieso la verdad y la digo tal como es.”

Maimónides,

-e/ 1165 y 1190

SINTESIS

Por el tamaño, la forma, posición espacial compleja, su significación funcional y de las estructuras circundantes; la localización y ablación de la región sensorimotora del núcleo subtalámico (NST) como alternativa en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson requiere de un método de localización anatomofuncional exacto y preciso. La efectividad del método de localización anatómica del NST contribuye directamente a reducir el tiempo y los riesgos quirúrgicos. Los objetivos del presente trabajo son: implementar un método indirecto de localización anatomorradiológico del blanco quirúrgico, evaluar la efectividad de este método, estudiar la variabilidad espacial y simetría del NST y describir un nuevo método ablativo. Esta metodología se aplicó a 31 pacientes portadores de enfermedad de Parkinson idiopática durante la cirugía funcional estereotáctica del NST. Se usaron imágenes estereotácticas de tomografía axial computadorizada (TAC) y no estereotáctica de resonancia magnética (RM), para la localización anatomorradiológica se seleccionó un punto 2-3 mm posterior al punto medio intercomisural (ICP), 3-4 mm inferior al plano intercomisural y entre 11 y 13 mm lateral a la línea media, se realizó en todos los procedimientos registro multiunitario de la actividad cerebral profunda. Para evaluar la efectividad de la localización anatómica (**ELA**) se calcula el por ciento de los primeros trayectos (**p₁**) que hicieron blanco al NST, así como la distancia promedio (**d**) de los que no lo hicieron. Se determina el error de localización anatómica (**ε**) como la diferencia entre las coordenadas del primer trayecto con las del punto medio del núcleo determinado por la información electrofisiológica así como la significación estadística de este error. La variabilidad espacial y la simetría de núcleos contralaterales (**SNCs**) se evalúa en 11 de estos pacientes sometidos a cirugía bilateral en igual tiempo quirúrgico, la última se analiza

contrastando la hipótesis de igualdad en la máxima altura del núcleo a lo largo de un trayecto, la posición promedio del centro electrofisiológico y la distribución espacial de todos los registros intranucleares en todos los pacientes encontrados en cada hemisferio. Se realiza una conformación volumétrica de las lesiones en la región sensorimotora del NST. En nuestros resultados los valores de p_1 , y d obtenidos fueron **82%** y **1.93 mm** (rango: 1.41-2.24mm) respectivamente. La posición del blanco propuesto para la primera trayectoria y el centro del núcleo determinado electrofisiológicamente **no son significativamente diferentes**. El valor de ϵ fue: en la dirección lateral **1.25 ±1.15mm**, en la dirección ántero-posterior **1.53 ±1.31mm** y en la dirección vertical **0.67 ±0.51mm**. El número promedio de trayectos de registros para el primer proceder fue 7 y para el segundo proceder en la cirugía bilateral fue 6. La SNCs no es estadísticamente significativa, existe variación espacial entre núcleos de diferentes pacientes. El volumen de lesión intranuclear óptimo que incluyó la región sensorimotora necesitó dos tractos de lesión. Con este estudio se evidenció que nuestro método de localización anatómica del blanco quirúrgico es efectivo y junto al refinamiento electrofisiológico, resulta seguro y brinda una alta efectividad en la localización de la región sensorimotora del NST. Los núcleos de igual paciente son simétricos, y hay variabilidad espacial entre pacientes. Se alcanzó una determinación segura y precisa de la localización del volumen aparente a lesionar con un mínimo de morbilidad quirúrgica.

ÍNDICE

Páginas

INTRODUCCIÓN	
.....	1

CAPÍTULO I. INFORMACIÓN PREVIA

I.1 Definiciones.....	7
I.2 Consideraciones anatómicas y funcionales de los ganglios basales.....	8
I.3 Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.....	23
I.4 Instrumentos estereotácticos.....	34

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

II.1 Descripción de la colocación del anillo y análisis de su inclinación	62
II.2 Adquisición de la imagen y método indirecto de localización anatomorradiológico del blanco quirúrgico.....	64
II.3 Obtención de datos electrofisiológicos	
II.3.1 Registro cerebral profundo.....	69
II.3.2 Microestimulación eléctrica.....	71
II.3.3 Medición de la impedancia.....	72
II.3.4 Confirmación electrofisiológica.....	72
II.4 Evaluación de la efectividad de localización anatómica	75
II.5 Definición y análisis del error de localización anatómica.....	75
II.6 Análisis y evaluación de la simetría y la variabilidad espacial del subtálamo...76	
II.7 Estrategia y determinación del volumen de lesión.....	76

CAPÍTULO III. RESULTADOS

III.1 Localización anatomorradiológica del blanco quirúrgico.	
---	--

III.1.1	Inclinaciones en la colocación del anillo.....	79
III.1.2	Efectividad de localización anatómica y primer trayecto de registro.....	79
III.1.3	Error de localización anatómica.....	80
III.2	Simetría de núcleos contralaterales y la variabilidad espacial.....	80
III.3	Datos neurofisiológicos.....	82
III.4	Lesión por radiofrecuencia del núcleo subtalámico.....	85
III.5	Complicaciones y tiempo quirúrgico.....	86
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		
IV.1	Anatomofisiología del núcleo subtalámico.....	90
IV.2	Importancia de la colocación del anillo.....	91
IV.3	Significación del tipo de imagen seleccionada, su relación con el método de localización y exactitud de los sistemas estereotácticos.....	92
IV.4	Blanco anatomorradiológico.....	94
IV.5	Efectividad del método de localización anatómico.....	96
IV.6	Confirmación electrofisiológica y organización somatotópica del núcleo.....	98
IV.7	Variabilidad espacial y simetría del núcleo subtalámico.....	101
IV.8	Ablación del núcleo subtalámico	103
IV.9	Análisis de las complicaciones.....	107
CONCLUSIONES.....		111
RECOMENDACIONES		113
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		115

TÉRMINOS MÁS UTILIZADOS

NST - núcleo subtalámico
TAC - tomografía axial computadorizada
RM - resonancia magnética
ICP - punto medio intercomisural
ELA - efectividad de la localización anatómica
p₁ - primeros trayectos
d - distancia promedio
ε - localización anatómica
P1 - primer núcleo
P2 - núcleo contralateral a P1
SNCs - simetría de núcleos contralaterales
EP - enfermedad de Parkinson
SNC - sustancia negra pars compacta
SNr - sustancia negra pars reticulata
GPI - globo pálido interno
GPe - globo pálido externo
ECP - estimulación cerebral profunda
MPTP - 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina
Vim - núcleo ventralis intemedialis
VA - núcleo ventral anterior
VL - núcleo ventral lateral
MD - núcleo medial dorsal
CM - núcleo centromediano
PF - núcleo parafascicular
NPP - núcleo pedúnculo pontino
GABA - ácido gamma amino butírico
SP - sustancia P
DIN - dinorfina
ENC - encefalina
6-OHDA - 6-hidroxidopamina
2-DG - 2-deoxiglucosa
GADmRNA - RNA mensajero para la enzima ácido glutámico descarboxilasa
CI - cápsula interna
PET - tomografía por emisión de positrones.
STM - matriz estereotáctica de transformación de la imagen
AC - comisura anterior
PC - comisura posterior
NDRS - Neurosurgical Deep Recording System

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología degenerativa, con un perfil progresivo. Desde el punto de vista fisiopatológico, es caracterizada por la pérdida de las células dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNc) (1). La mayor proyección dopaminérgica desde SNc inerva el estriado (vía nigroestriatal). Los signos clínicos cardinales de la enfermedad son: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. Los criterios para el diagnóstico de la EP idiopática se basan al menos en la presencia de dos de estos cuatro signos cardinales, así como la existencia de una buena respuesta a la L-dopa.

Aunque el advenimiento de la L-dopa revolucionó el tratamiento de esta enfermedad, y este es aún el tratamiento más ampliamente usado para su control, un período largo de terapia dopaminérgica (después de 5 años) conlleva a que el 80% aproximado de los pacientes desarrollan complicaciones tales como fluctuaciones (fenómenos “on-off”), discinesias (corea, distonías, etc.), y complicaciones psiquiátricas (alucinaciones, delirium, etc). Recientes avances en el conocimiento de la fisiología de los ganglios basales, y las alteraciones que acompañan a la EP, junto a nuevas técnicas imagenológicas (software con fusión de imagen) y métodos de monitoreo electrofisiológicos transoperatorios, han conducido a un retomado interés en los procedimientos quirúrgicos funcionales, centrándose la atención en mejorar la exactitud para una localización más segura que garantice mejores efectos clínicos y menos complicaciones.

En la actualidad existen tres modalidades de tratamiento quirúrgico para la EP: cirugía ablativa, estimulación cerebral profunda y neurotrasplante (tratamiento restaurativo). Las dos primeras tienen un efecto más compensador que corrector del defecto bioquímico de la enfermedad. Sin embargo, la última modalidad intenta corregir este defecto al reemplazar la pérdida de células dopaminérgicas o promover la supervivencia de las existentes. También se describen tres estructuras nucleares, consideradas como los blancos quirúrgicos de elección: tálamo motor, a nivel del núcleo ventralis intermedialis (Vim), globo pálido interno (GPi) pósteroventral y núcleo subtalámico dorsolateral. La talamotomía y la estimulación crónica del tálamo, continúan siendo realizadas fundamentalmente para el control del temblor (2-10), mientras la palidotomía, procedida retomada por Laitinen (11), resulta efectiva al igual que la estimulación crónica del pálido interno, para mejorar muchos signos motores de la enfermedad (12-37). La estimulación cerebral profunda (ECP) del NST, ha sido usada extensamente desde su introducción en Francia por Benabid en 1993 (38), siendo el subtálamo considerado por varios autores como un blanco preferido en la cirugía de la EP (39-60). Lesiones del NST, aunque han mostrado efectividad en mejorar todos los signos motores de la EP en monos-MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), y otros modelos experimentales, no han sido usadas extensamente en humanos con EP (61-69).

Lesiones en la región subtalámica fueron realizadas con anterioridad (70-72). Lesiones en la región sensorimotora del NST se realizaron en humanos por primera vez en 1995 por nuestro grupo del CIREN, los primeros resultados han sido reportados desde 1997 (73-77). Existen publicadas otras tres experiencias aunque con un número limitado de pacientes y de información (78-81).

Actualmente existen diferencias en los métodos descritos para la localización del núcleo subtalámico y son pocos los autores que describen en detalle sus métodos de

localización (38,55,82-85), siendo aún menor los que evalúan la efectividad de dichos métodos (53,83). Por las diferencias propias entre la ECP y la cirugía ablativa, y por no considerarse estrictamente necesario en la primera la colocación del electrodo para estimular en la región sensorimotora, no se reportan otras experiencias donde el objetivo del método de localización sea además de localizar el NST, definir sus bordes y toda la extensión de la región sensorimotora. En la actualidad no existe igualmente ningún reporte donde se defina con precisión la variabilidad espacial y la simetría de los núcleos subtalámicos, ni descripción sobre adecuaciones a los métodos tradicionales de lesión por radiofrecuencia, para conformar lesiones intranucleares en la región sensorimotora del NST.

El NST por su tamaño, forma, posición espacial compleja, significación funcional y de las estructuras circundantes parece demandar un óptimo método de localización sobre todo cuando se realiza cirugía ablativa. La efectividad del método de localización anatómica del blanco quirúrgico, contribuye directamente a reducir el número de trayectos de registros eléctricos, mejora la orientación espacial en una región desconocida electrofisiológicamente, con la consiguiente reducción del tiempo quirúrgico y los riesgos potenciales que representan una excesiva confirmación electrofisiológica del blanco quirúrgico, indirectamente y unido a la información electrofisiológica permite la aplicación de una estrategia de localización tridimensional de lesiones.

Considerando lo planteado hasta aquí es posible formular la siguiente **hipótesis**: Una alta efectividad de localización anatómica del blanco quirúrgico, facilita la confirmación electrofisiológica del blanco, disminuyendo el número de trayectos de registros, el tiempo y los riesgos quirúrgicos. La suficiente y óptima localización del NST y su región

sensorimotora permite aplicar una novedosa estrategia de ablación por radiofrecuencia, con mínimo de complicaciones durante el tratamiento quirúrgico de la EP.

Para demostrar la hipótesis anterior nos propusimos los siguientes **objetivos:**

1. Implementar un método indirecto de localización anatomorradiológica del blanco quirúrgico con imágenes de TAC estereotácticas y RM no estereotácticas.
2. Evaluar la efectividad de la localización anatómica usando información electrofisiológica resultante del registro cerebral profundo.
3. Analizar la variabilidad espacial y la simetría del NST usando la información electrofisiológica resultante del registro cerebral profundo.
4. Describir un método nuevo de lesión por radiofrecuencia que permita conformar lesiones intranucleares tridimensionalmente dispuestas en la región sensorimotora del NST.

CAPÍTULO I.
INFORMACIÓN PREVIA

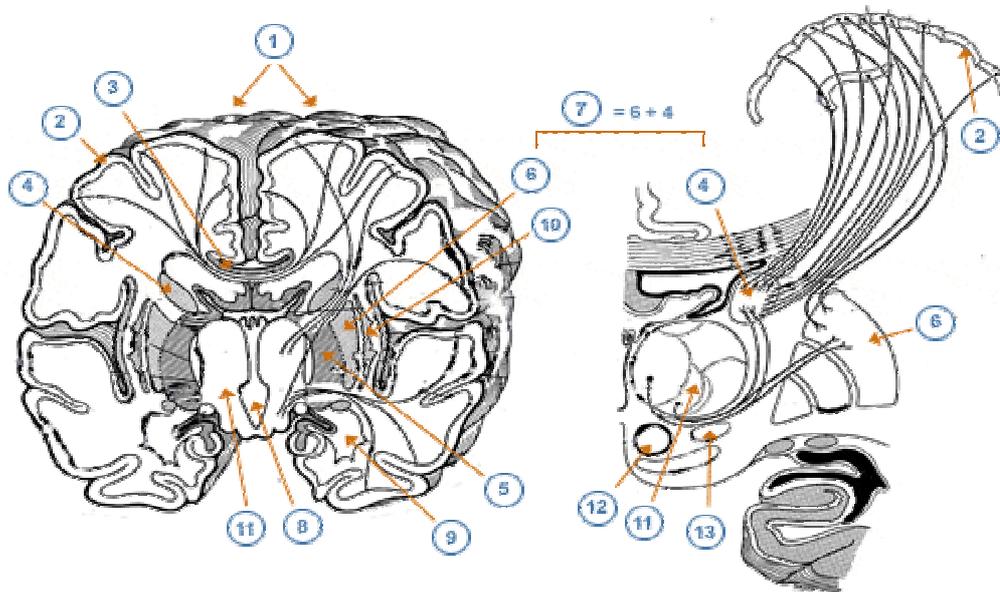
I. INFORMACIÓN PREVIA

I.1 Definiciones

- **Stereotaxia:** Deriva del griego donde stereos significa tridimensional y taxia es un complemento o componente de la palabra.
- **Stereotactic:** Significa alcanzar un blanco usando coordenadas tridimensionales (stereos del griego significa tridimensional y tactus del latín significa tocar)
- **Estereotáctica:** Viene de la traducción de “stereotactic”.
- **Localización estereotáctica:** Técnica mediante la cual, con la ayuda de un sistema estereotáctico, se logra determinar la localización de diferentes puntos, previamente definidos dentro de una imagen (TAC, RM, angiografía y otras) realizadas con un sistema de localización aplicado a la cabeza del paciente.
- **Sistema estereotáctico:** Conjunto de aditamentos y componentes que garantizan desde el punto de vista mecánico la realización de la localización estereotáctica.
- **Marco o anillo:** Viene de la traducción de Frame o Ring respectivamente y se refiere al componente del sistema estereotáctico que se fija a la cabeza del paciente.

I.2 Consideraciones anatómicas y funcionales de los ganglios basales

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos grises que se encuentran en la región ventral del diencefalo, alrededor del tálamo e hipotálamo. Están formados por el estriado (caudado y putamen), globo pálido externo (GPe), GPi, en la rata este último núcleo no existe como tal correspondiendo al núcleo entopeduncular, núcleo subtalámico, SNc y sustancia negra pars reticulata (SNr) (Fig. 1).



Hemisferios cerebrales 1

Corteza cerebral 2

Cuerpo calloso 3

Núcleo caudado 4

Globo pálido 5

Putamen 6

Cuerpo estriado 7

Tercer ventrículo 8

Ventrículo lateral 9

Clastrum 10

Tálamo 11

Núcleo rojo 12

Núcleo subtalámico 13

Figura 1. Anatomía topográfica y funcional de los ganglios basales.

Modernamente se considera que los ganglios basales forman parte de un sistema distributivo corticosubcortical organizado anatómica y funcionalmente en paralelo.

Alexander, Stric y DeLong en 1986, en un trabajo clásico postularon la existencia de cinco circuitos (86). Los circuitos motor, oculomotor, asociativo (dorsolateral prefrontal y lateral orbitofrontal) y límbico tienen origen en áreas corticales diferentes, hacen sinapsis en territorios específicos de cada uno de los núcleos de los ganglios basales por los que se va trazando el circuito y vuelven a la zona cortical de origen tras hacer sinapsis en el tálamo.

a) El circuito oculomotor se origina en las áreas oculares frontales (área 8 de Brodmann), áreas oculares suplementarias, córtex prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 10) y córtex parietal posterior (área 7) y proyecta al colículo superior y cuerpo del núcleo caudado. Este último núcleo hace sinapsis con la SNr y el GPi que proyectan a las áreas corticales iniciales vía los núcleos, ventral anterior (VA) y medial dorsal (MD) del tálamo. Además, las fibras nigrotalámicas envían colaterales al colículo superior.

b) El circuito prefrontal une áreas asociativas frontales con el núcleo caudado y se divide en dos componentes:

1) El circuito dorsolateral prefrontal con origen en áreas de Brodmann 9 y 10 y región parietal posterior (área 7) proyecta a la región dorsomedial del núcleo caudado que a su vez hace sinapsis con el GPi y la SNr volviendo a las áreas corticales iniciales a través de los núcleos talámicos VA y MD. Su alteración produce déficit en tareas que requieren memoria espacial a corto plazo y la comparación y elección de tareas en situaciones de estímulos competitivos.

2) El circuito lateral orbitofrontal que se origina en el córtex orbitofrontal lateral (área 10 de Brodmann) y proyecta a la porción más ventral del núcleo caudado desde donde parten eferencias al GPi y SNr cerrándose el circuito a través de los núcleos VA y MD talámicos. Su disfunción se relaciona con manifestaciones psicósomáticas complejas como la "lentitud obsesiva".

c) **El circuito límbico** se origina en el área cingular anterior, córtex orbitofrontal medial y zonas del lóbulo temporal (hipocampo, amígdala, área entorrinal o 28 de Brodmann), proyecta al núcleo accumbens y tubérculo olfatorio (estriado ventral) y a través del pálido ventral y el núcleo MD del tálamo vuelve a las áreas corticales de origen. Alteraciones en procesos emocionales y/o motivacionales han sido descritas en relación con la disfunción de este circuito.

d) **El circuito motor** es el más relevante en la fisiología del movimiento y en la fisiopatología de los trastornos motores, por lo que a él se dedica un apartado especial dentro de la anatomía de los ganglios basales. Su organización anatómica y funcional recae sobre dos ejes fundamentales: 1) Aferencias: las proyecciones dopaminérgicas desde la SNc y las aferencias glutamatérgicas corticales como vías de entrada al circuito modulando la actividad estriatal 2) Eferencias: el GPi y la SNr, como estructuras de salida, cuyas proyecciones alcanzan la corteza cerebral y los núcleos tronco encefálicos retroalimentando el circuito y cuya actividad está influenciada por el estriado y el NST con carácter opuesto.

El circuito motor une áreas motoras precentrales (áreas 4, 6 y área motora suplementaria) y áreas sensitivas postcentrales (áreas 3a-b, 2 y 1) con la región sensitivo

motora del estriado (putamen dorsolateral), empleando como neurotransmisor ácido glutámico y por tanto siendo una conexión excitadora. Albin, Penney y Young propusieron inicialmente el modelo actual subdividido en circuito motor "directo" e "indirecto" (87) (Fig. 2).

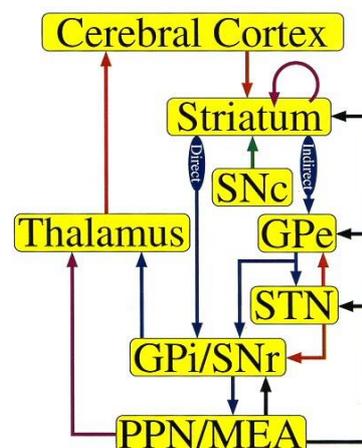


Figura 2. Circuito motor

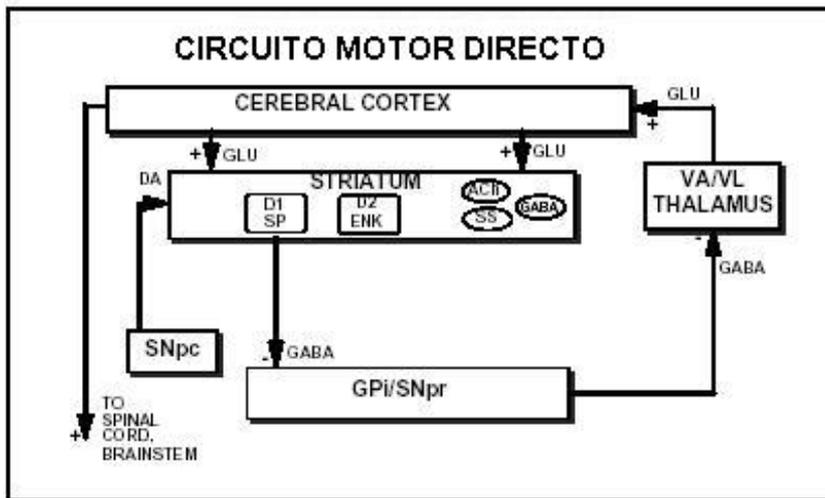


Figura 3. Circuito motor directo

El **circuito directo** es monosináptico, tiene su origen en neuronas que emplean ácido gamma amino butírico (GABA) como neurotransmisor, por tanto

inhibidoras y expresan sustancia P (SP), dinorfina (DIN) y receptores dopaminérgicos de la familia D1. Proyecta sobre la región sensitivo motora del GPI y SNr (Fig. 3).

El **circuito indirecto** es polisináptico, parte de neuronas estriatales gabaérgicas que expresan encefalina (ENC) y receptores dopaminérgicos de la familia D2 y proyecta al GPe inhibiéndolo. Este envía eferencias gabaérgicas a la región sensitivomotora del NST que a su vez proyecta al GPI y la SNr empleando ácido glutámico como neurotransmisor y por tanto excitando a los núcleos de salida. Recientemente, se han descrito eferencias gabaérgicas desde el GPe al GPI (88).

Las eferencias del GPI y la SNr son gabaérgicas y proyectan a los núcleos VA y ventral lateral (VL) del tálamo en ruta hacia el córtex y a los núcleos troncoencefálicos. La SNr proyecta también al colículo superior y núcleo pedúnculo pontino (NPP) y el GPI al NPP. Las eferencias talamocorticales, glutamatérgicas, proyectan sobre las áreas sensitivomotoras corticales y cierran el circuito. Desde los núcleos troncoencefálicos se envían proyecciones descendentes al asta anterior de la médula espinal (Fig.4).

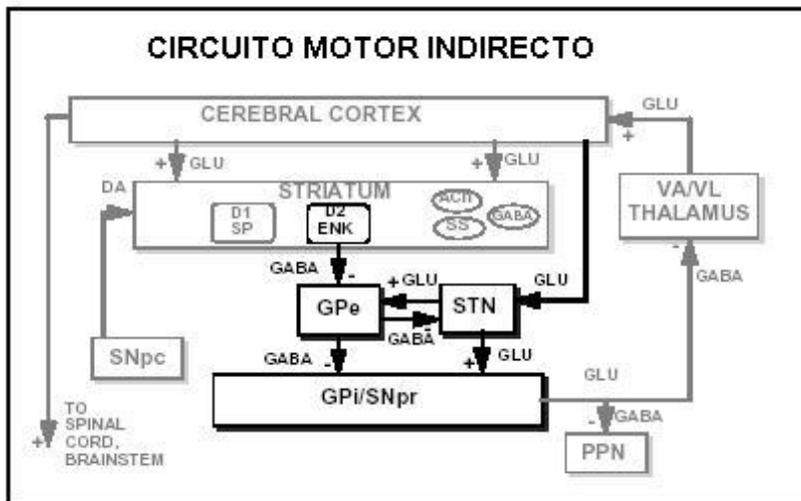


Figura 4. Circuito motor indirecto

El circuito motor está organizado somatotópicamente. En los ganglios basales la zona lateral de cada núcleo constituye la porción sensitivomotora definida por la

existencia de neuronas con respuesta a estímulos propioceptivos (estiramiento, palpación muscular) y con actividad asociada a la realización de tareas motoras. Este hecho ha sido demostrado por diversos estudios anatómicos y electrofisiológicos realizados en el mono por el grupo de DeLong a lo largo de dos décadas (89). Así dentro de cada región sensitivomotora, las neuronas correspondientes a la pierna ocupan mayoritariamente la porción dorsolateral, las correspondientes a la cara la región ventral y medial y entre ambas se sitúan las neuronas que se corresponden con el brazo. Únicamente el NST rompe este esquema, siendo la región dorsolateral la correspondiente al brazo y la ventral y medial a la cara situándose entre ambas la pierna, como ha sido demostrado por Wichmann y más recientemente por Nambu en estudios anatómicos realizados en monos (90).

Inervación dopaminérgica

Al analizar la organización anatómica del circuito motor uno de los principales elementos es la proyección dopaminérgica que modula la actividad neuronal de los ganglios basales.

La SNc está constituida en el humano por unas 450 000 neuronas dopaminérgicas que proyectan al estriado, córtex y sistema límbico. A nivel estriatal los axones

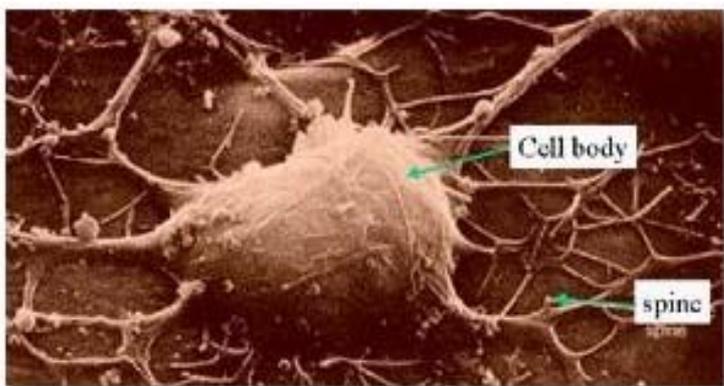


Figura 5. Neurona espinosa de mediano tamaño del estriado

dopaminérgicos contactan con las neuronas espinosas de mediano tamaño, que constituyen el principal grupo eferente del estriado y utilizan GABA como neurotransmisor. El otro núcleo de los ganglios

basales que recibe aferencias directas desde la SNc y el córtex es el núcleo subtalámico por lo que la existencia de receptores dopaminérgicos en el NST y otros núcleos y el cambio en la actividad neuronal del NST detectado por registro neurofisiológico tras tratamiento con agonistas dopaminérgicos localmente aplicados, hace pensar que la regulación dopaminérgica no queda limitada al estriado sino que es más amplia. Recientemente ha sido demostrado que la acción dopaminérgica sobre las neuronas del NST, queda bloqueada por la aplicación de antagonistas glutamatérgicos sobre este núcleo, sugiriendo que al igual que ocurre en el estriado, este núcleo está directamente modulado por la interacción dopamino-glutamatérgica y puede ser un núcleo de entrada al circuito motor y no únicamente un núcleo intermediario (Fig.5).

Modelo fisiopatológico de la EP

La proyección dopaminérgica nigroestriatal modula con signo contrario las dos poblaciones estriatales que se sitúan en el origen del circuito directo e indirecto (91, 92). Estudios realizados en ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (93), mediante técnicas de hibridación in situ y de histoquímica, han demostrado un aumento

de la expresión del RNA mensajero para el subtipo de receptor dopaminérgico D2 y para encefalina y una disminución de la expresión del RNA mensajero para el subtipo D1, sustancia P y dinorfina en el estriado, indicando que la acción dopaminérgica sobre la primera población neuronal (origen del circuito indirecto) es inhibitoria actuando sobre receptores D2 y sobre la segunda población (origen del circuito directo) es excitatoria a través de receptores de la familia D1. Herrero en estudios realizados en el modelo de mono-MPTP ha encontrado resultados similares (94).

Mediante hibridación in situ, se realizó la medición de la expresión de RNA mensajero para la enzima limitante de la síntesis de GABA, ácido glutámico descarboxilasa (GADmRNA) en el estriado de monos - MPTP, observándose un aumento significativo de forma global y proporcional a la gravedad clínica del síndrome parkinsoniano, que disminuía hasta valores similares a los normales tras tratamiento con L-dopa (95).

El modelo propugnado originalmente por Albin, Penney y Young (87) a partir de su trabajo en la rata y por Crossman y DeLong en el mono, propone el siguiente esquema anatomofuncional basado en la existencia de los circuitos directo e indirecto y su modulación dopaminérgica opuesta.

En el **estado normal** la activación de la vía corticoestriatal produce a partir del circuito directo una inhibición gabaérgica de las neuronas del GPi y la SNr que a su vez desinhibirían sus núcleos talámicos diana, facilitando la proyección talámica a las áreas motoras precentrales. El efecto neto de esta secuencia sería una retroalimentación positiva de los movimientos iniciados en el córtex, siendo un circuito ejecutor o facilitador de movimiento.

En las neuronas GABA-encefalinérgicas del circuito indirecto la estimulación corticoestriatal produciría una inhibición del GPe que desinhibiría el NST. Este a su vez excitaría el GPi y la SNr que aumentarían sus eferencias inhibiendo sus dianas talámicas

y troncoencefálicas quedando así disminuidas las proyecciones excitatorias talamocorticales. El efecto neto de esta secuencia sería una retroalimentación negativa de los movimientos, que podría ser funcionalmente interpretado como una inhibición de las contracciones musculares inadecuadas al movimiento que se realiza o como una señal de detención del movimiento. Por tanto, es el equilibrio entre los dos circuitos estriopalidales el que permite la perfecta ejecución de un determinado movimiento (Fig. 6).

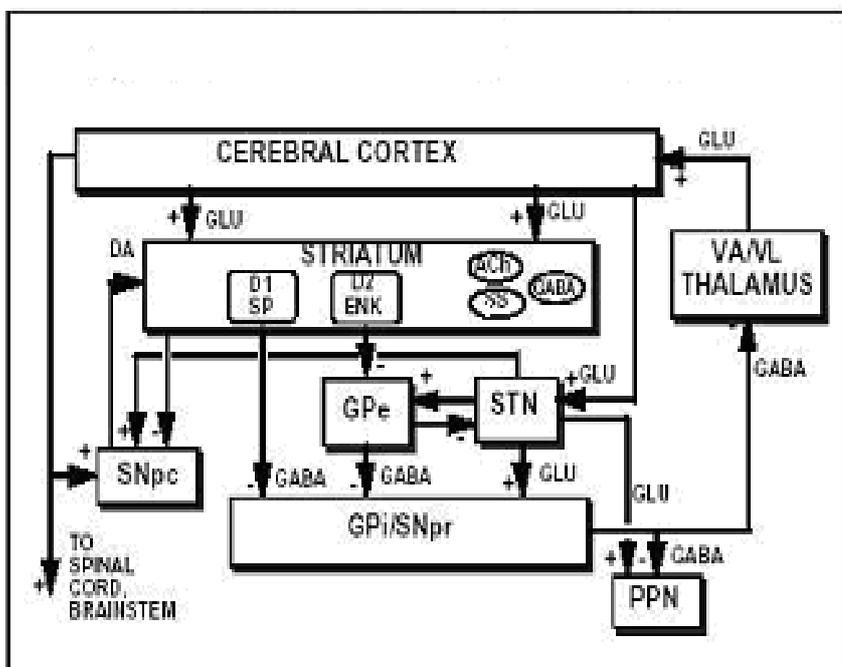


Figura 6: Funcionamiento de los ganglios basales

Este modelo de funcionamiento de los ganglios basales, se deriva de estudios electrofisiológicos efectuados en monos normales, durante la realización de determinadas tareas motoras, por diversos autores (DeLong,

Georgopoulos, etc.).

Recientemente Turner y Andersen han descrito en el mono que la frecuencia de descarga del GPi disminuye previamente al movimiento y aumenta durante la realización del mismo, apoyando los hallazgos de Hikosaka (inhibición neuronal) para la iniciación de un movimiento y los de Brody (95) (aumento de actividad neuronal) para modular el movimiento.

En conclusión, la participación del complejo estriopalidal en el control motor, podría entenderse desde una doble perspectiva (96): 1) facilitación puntual y fásica de ciertos patrones motores mediante la inhibición de la actividad neuronal en el GPi-SNr que se ejercería por la vía directa y 2) aumento de la actividad neuronal durante la realización de secuencias motoras proporcionando las señales temporales de fin e inicio y facilitando la concatenación de varias secuencias o inhibiendo la realización de movimientos inadecuados. Este proceso es particularmente importante durante la realización de movimientos aprendidos y automatizados y estaría mediado por la vía indirecta del circuito motor.

En el **estado parkinsoniano** la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la SNc disminuye la inhibición que la vía nigroestriatal ejerce sobre las neuronas gabaencefalinérgicas, aumentando su actividad que sobreinhibe al GPe. De este modo disminuye la inhibición sobre el NST que aumenta su actividad y por tanto hiperexcita al GPi y la SNr que quedan hiperactivos. La depleción dopaminérgica actúa en sentido opuesto sobre las neuronas estriatales GABA-SP-DIN de la vía directa, en las que disminuye la excitación ejercida por la vía nigroestriatal. Esto produce un descenso de la inhibición gabaérgica que estas neuronas ejercen sobre el GPi y la SNr y por tanto un aumento de su actividad, que se sumaría al obtenido por la vía indirecta. El aumento de la actividad neuronal en el GPi y la SNr originan un exceso de inhibición sobre sus dianas talámicas y troncoencefálicas, disminuyendo la excitación talamocortical. Esta falta de excitación de las áreas motoras corticales está relacionada con la hipocinesia de la EP. Por tanto, la hiperactividad del NST y sus núcleos de proyección (GPi y SNr), se consideran los hechos fundamentales del estado parkinsoniano. Su existencia y el resto de bases del modelo, han sido puestas de manifiesto mediante diversos estudios realizados en el modelo de parkinsonismo por MPTP en el mono (Fig.7).

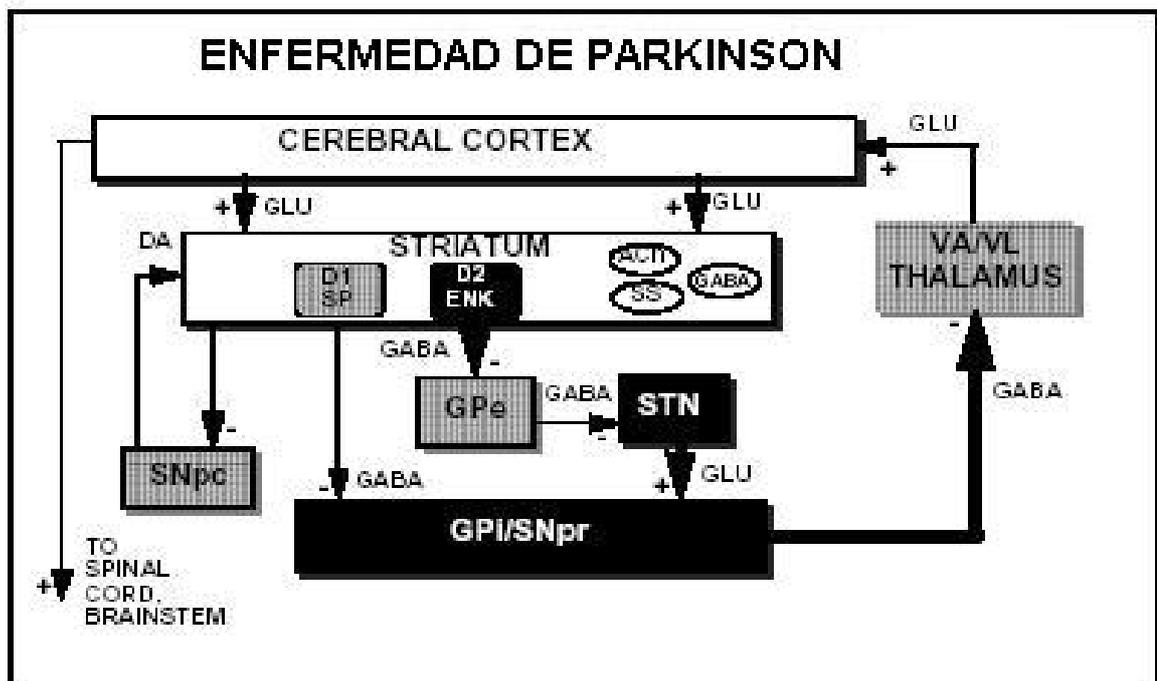


Figura 7. Circuito motor en la enfermedad de Parkinson.

Discinesias. Corea y balismo son discinesias que únicamente difieren en su intensidad y amplitud, se producen como consecuencia de una inactivación funcional o de una lesión en el NST que conduce a una disminución en la actividad del GPI. Crossman encontró un aumento de la captación de 2-DG en el NST de monos a los que se les había inyectado bicuculina en el putamen ventromedial, produciéndose discinesias contralaterales. Los autores interpretan ese dato como un aumento de actividad en el eje GPe-NST que tendría lugar tras bloquear la acción de las neuronas estriatales sobre las que actuaría la bicuculina. Se ha propuesto que la hemicorea-balismo y las discinesias inducidas por levodopa comparten un mecanismo fisiopatológico común (97), resultando ambas como consecuencia de un aumento en la actividad de la vía GPe-NST y un descenso de la actividad del GPI, que conduce a un descenso de la inhibición sobre los núcleos talámicos y troncoencefálicos que aumentan su excitación sobre la corteza.

En resumen, el modelo fisiopatológico clásico sostiene que en el estado parkinsoniano el déficit dopaminérgico conduce a un aumento en la actividad inhibitoria eferente del GPi/SNr. Por el contrario, la corea-balismo se caracteriza por disminución de las descargas neuronales en el GPi. El NST participa de forma relevante en el origen de ambos trastornos de la movilidad, al ser la estructura con mayor capacidad de influir sobre la excitabilidad de los núcleos de salida (GPi y SNr) de los ganglios basales.

Nucleo subtalámico de Luys

a) Anatomía del NST

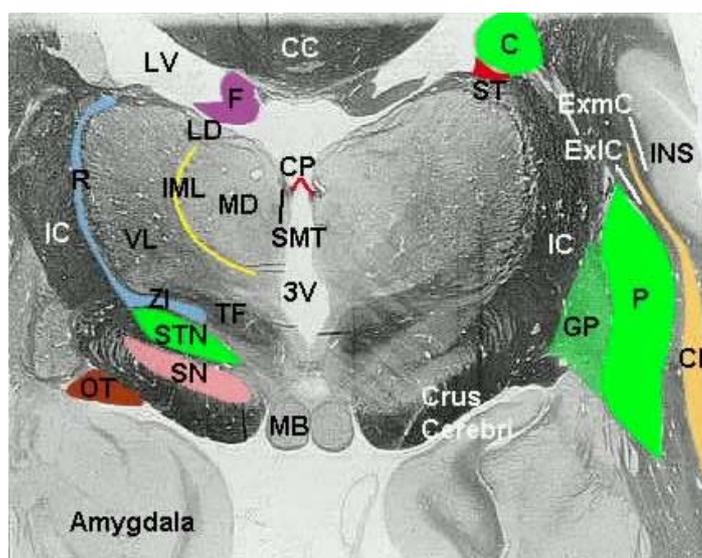


Figura 8. El NST en un corte coronal del cerebro

El NST o cuerpo de Luys es una formación gris con forma de lente biconvexa en todos los planos de corte con un eje máximo de 10-15 mm en el cerebro humano. Se localiza en la superficie interna de la porción peduncular de la cápsula interna (CI) y debajo del núcleo oral del tálamo del

que queda separado por la zona incerta y el fascículo lenticular. Está encapsulado por axones mielinizados excepto en su borde más medial en el que se prolonga con la región hipotalámica. Queda limitado externamente por la cápsula interna, medialmente por el campo de Forel con el ansa lenticular, caudalmente por la SN, dorsalmente por la zona incerta, ventralmente por la sustancia negra y más ventralmente por el núcleo rojo (Fig.8).

La CI en el área subtalámica está atravesada por las fibras palidofugales que desde el GPi se dirigen al tálamo por dos haces diferentes que rodean al NST:

1) El ansa lenticular son fibras de la porción más lateral del GPi que atraviesan la CI en su porción más rostral y rodean al NST en su parte más inferomedial.

2) El fascículo lenticular son fibras mediales del GPi que atraviesan dorsalmente la CI. El fascículo lenticular rodea al NST en su parte más dorsal discurriendo entre él y la zona incerta (campo H2 de Forel) para unirse al ansa lenticular (en el campo H1 de Forel), dando lugar al fascículo talámico, que también lleva fibras cerebelotalámicas procedentes del núcleo dentado contralateral y fibras rubrotalámicas.

Estudios mediante trazadores anterógrados (88, 98) han permitido subdividir el NST en

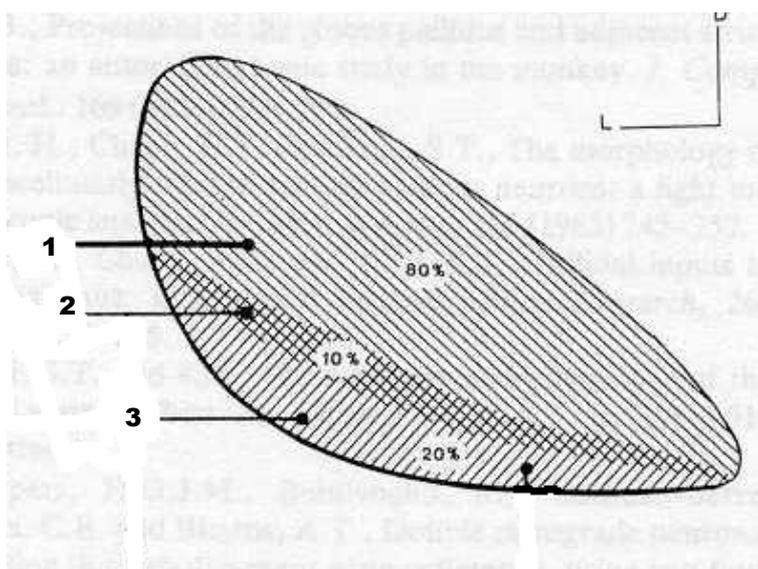


Figura 9. Territorios funcionales del NST

tres áreas diferentes, que según el modelo de los circuitos paralelos de los ganglios basales ya descrito corresponderían a tres territorios funcionalmente diferentes (Fig. 9).

1. Las neuronas subtalámicas que proyectan al

putamen y al GPe se localizan en los dos tercios dorsolaterales del núcleo. Constituyen el área sensitivomotora del NST y forman parte del circuito motor.

2. El tercio ventromedial contiene las neuronas que proyectan al núcleo caudado, al GPi y la SNr. Es el área asociativa del núcleo perteneciente al circuito prefrontal.

3. Las neuronas que proyectan al globo pálido ventral están localizadas fundamentalmente en la punta medial del núcleo. Es el territorio límbico del NST perteneciente al circuito límbico.

La existencia de una organización somatotópica en el primate confinada a la porción lateral del NST es conocida desde finales de los 70 por trabajos anatómicos realizados utilizando técnicas auto radiográficas (99, 100). La organización somatotópica del área sensitivomotora del NST fue demostrada fisiológicamente en el primate a mediados de los 80 por el grupo de DeLong (89, 101) a través del incremento de las descargas neuronales en respuesta a la manipulación pasiva o movimientos activos de las diferentes partes del cuerpo. La región sensitivomotora del núcleo coincide claramente con la zona rostródorsal. Dentro de la región rostródorsal, la zona lateral contiene neuronas que se corresponden con los movimientos del brazo y la zona medial con los de la pierna. La zona correspondiente a la cara se sitúa en la porción más dorsal y rostral.

Aferencias al NST

Las principales aferencias al núcleo subtalámico proceden del córtex cerebral y el GPe seguidas por los núcleos centromediano (CM) y parafascicular (PF) del tálamo y varios núcleos troncoencefálicos, principalmente la SNc, los núcleos dorsales del rafe y el NPP. Otras estructuras de menor relevancia son el núcleo central amigdalino, el hipotálamo, el complejo nuclear parabraquial, el locus ceruleus, la zona incerta y el núcleo reticular del tálamo (98).

Eferencias del NST

El NST proyecta fundamentalmente al complejo palidial (GPi y GPe) y a la SNr y menos profusamente al estriado, a la SNc, al NPP, núcleo dorsal del rafe, locus ceruleus, sustancia gris periacueductal (102) y tálamo ventral y lateral (102). El neurotransmisor

empleado es el ácido glutámico (103, 104) siendo por tanto un núcleo que ejerce una acción excitadora (64, 103).

b) Fisiología del NST

La lesión de la región subtalámica tanto en humanos como en monos condujo a la aparición de movimientos involuntarios e incoordinados de gran brusquedad y amplitud en las extremidades contralaterales conocidos como hemibalismo. Estos movimientos se exacerbaban durante la actividad espontánea interfiriendo con las tareas motoras habituales. Por otra parte, no todas las lesiones del NST producen hemibalismo. Lesiones en animales de experimentación (primates) mediante coagulación del NST indujeron hemibalismo contralateral cuando el volumen de la lesión era superior al 20% del núcleo (65). Posteriormente se realizaron lesiones neuronales selectivas con ácido kaínico y/o iboténico en lugar de la electrocoagulación con igual resultado, descartándose así la posibilidad de que el hemibalismo se debiera a la lesión de fibras de paso por el núcleo (105).

La provocación de un movimiento involuntario tan llamativo indujo a pensar durante años que la función del NST era inhibitoria sobre la movilidad. Sin embargo, el conocimiento de la naturaleza excitatoria de este núcleo, y estudios experimentales realizados fundamentalmente en el primate han permitido elaborar un nuevo modelo del funcionamiento del NST. El empleo de la técnica de la 2-Deoxiglucosa (2-DG) durante la realización de movimientos involuntarios en el modelo de hemicorea/hemibalismo mediante bloqueo de la actividad del NST con bicuculina (66) demostró una reducción de la captación de este marcador en los núcleos de proyección del NST (GPi, GPe, sustancia negra y núcleos VA y VL del tálamo) debido a una reducción en las aferencias a estas estructuras y de acuerdo con la existencia de una disminución de la actividad del NST respecto a controles normales. Por otra parte, el mismo grupo de trabajo (106)

demonstró que el bloqueo farmacológico de las aferencias GABA estriatales al GPe mediante la inyección de bicuculina en este núcleo, producía hemibalismo contralateral. El mismo modelo experimental, (hemibalismo por inyección de bicuculina en el GPe) se empleó posteriormente por Matsumura para analizar mediante microrregistro neuronal la actividad en las estructuras de proyección del NST (107). En el GPe se produjo un aumento de actividad en el 86% de las neuronas registradas y en el GPi un descenso en el 56% de las neuronas. Otro dato en la misma línea es que la inhibición de las aferencias glutamatérgicas mediante inyección local de antagonistas glutamatérgicos en el Gpi induce discinesias contralaterales.

De este modo, la lesión o inactivación del NST conduce a una pérdida de la excitación sobre el GPi, reduciendo la acción inhibitoria que éste núcleo ejerce sobre el tálamo facilitando así la excitación talamocortical.

c) Papel del NST en la EP

Modelos experimentales

La evidencia de que existe un aumento de la actividad en el NST y estas estructuras de salida del circuito motor ha sido ampliamente demostrada en el modelo de parkinsonismo en el mono MPTP.

Empleando la técnica de autorradiografía con 2-DG, que mide la actividad aferente a los distintos núcleos, Mitchell encontró una reducción marcada de su captación en el NST, sobretodo en su porción dorsolateral, un aumento significativo en el GPe, no significativo en el GPi, ningún cambio en la SNr y un aumento en la SNc y NPP y en los núcleos VA y VL del tálamo. El hecho de que en el GPi y la SNr no exista un aumento significativo de captación de 2-DG como predice el modelo se interpreta por el descenso en la actividad que tiene lugar en la vía directa que compensaría el aumento de

aferencias procedentes del NST. El significativo descenso de captación en la porción dorsolateral del NST, que es la que recibe aferencias del GPe, se ha interpretado como una disminución en estas aferencias y por tanto de la inhibición ejercida desde el GPe lo cual conduce a un aumento de la actividad del NST, concordando con el modelo. De un modo más directo, mediante hibridación in situ, Herrero y Vila cuantificaron la expresión del RNA mensajero para la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GADm RNA), enzima necesaria para la síntesis de GABA y por tanto indicador indirecto de la actividad gabaérgica de un núcleo (108-110). Demostraron un aumento significativo de la expresión de GADm RNA en el GPi y la SNr, que se normalizó tras tratamiento con L-dopa asociado a la mejoría del cuadro clínico. En el GPe los resultados no son tan acordes con el modelo, ya que se obtuvo un discreto incremento en la expresión de esta enzima que no se modificó tras el tratamiento. Más objetivamente, mediante microrregistro neuronal (111) demostraron que el desarrollo del estado parkinsoniano por MPTP en el mono va asociado a un aumento significativo de la frecuencia de descarga de las neuronas del NST junto a un aumento de la actividad oscilatoria, fundamentalmente la que tiene lugar a la frecuencia del temblor parkinsoniano (4-8 Hz). Filión 1990 y Bergman en el mismo trabajo (111, 112), demostraron en el mismo modelo un aumento de la frecuencia de descarga neuronal de un 22% en el GPi y un descenso del 33% en el GPe, y un patrón de descarga más rápido e irregular con un aumento de la actividad oscilatoria, que al igual que en el NST ocurría fundamentalmente a 4-8 Hz, y de los intervalos interespigas. Tras administración del agonista dopaminérgico apomorfina los animales en los que no se obtuvo mejoría clínica no modificaron su actividad neuronal, mientras que aquellos en los que se obtuvo beneficio experimentaron un gran descenso en la frecuencia de descarga del GPi y un gran aumento en el GPe (113).

La administración del agonista dopaminérgico apomorfin a monos MPTP produjo un aumento de la captación de 2-DG en el NST interpretada por los autores como un aumento de las aferencias inhibitorias desde el GPe (113).

El papel fundamental que la hiperactividad del NST tiene en el origen de los síntomas motores del síndrome parkinsoniano ha sido demostrado mediante estudios en los que se lesionó el NST en monos MPTP (61-69). La lesión unilateral produjo una gran mejoría en la movilidad de los miembros contralaterales así como en la expresión facial, la postura en flexión, la actividad espontánea e incluso, aunque en menor medida, en las extremidades ipsilaterales a la lesión. La mayor parte de los animales no presentaron hemicorea-balismo. Además de las observaciones clínicas, diversos estudios han demostrado que la lesión del NST tiende a normalizar la actividad en sus núcleos diana que constituyen las estructuras de salida del circuito motor (GPi y SNr) de un modo similar a como lo hace el tratamiento sustitutivo con L-dopa. En el mismo modelo, Wichmann demostró que tras lesionar el NST con ácido iboténico, se producía una reducción significativa de la frecuencia de descarga de las neuronas del GPi (69). La importancia por tanto que la hiperactividad del NST en el contexto del eje NST-GPi tiene en el desarrollo de los síntomas parkinsonianos y en la modificación del estado funcional de las estructuras de salida del circuito motor queda demostrado desde la perspectiva de los estudios experimentales.

Si bien queda demostrado que la hiperactividad del NST y del GPi se consideran fundamentales en el origen de la bradi e hipocinesia en el estado parkinsoniano, la explicación de otros síntomas como el temblor y la rigidez no es tan clara.

Puesto que en la rigidez encontramos una contracción de músculos agonistas y antagonistas, es posible que la hiperactividad del NST y el GPi hagan que se activen

precozmente los músculos antagonistas (que son los que la vía indirecta tendría que inhibir para activar más tardíamente y frenar el movimiento iniciado).

Hasta recientemente el núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim) era la única estructura asociada con el temblor en la EP. Así Bergman demostró que se producía un aumento de un 90% en la actividad oscilatoria en el NST y el GPi fundamentalmente la que ocurría a la frecuencia del temblor parkinsoniano (4-8Hz) (111) y que esta actividad estaba en fase con el temblor registrado en las extremidades. Las células que descargaban en fase con el temblor se situaban en la porción dorsolateral del NST. Filion obtuvo un resultado similar en el GPi y el GPe. Estos datos junto a la abolición del temblor cuando se lesiona el NST en el mono MPTP (61, 68, 69) hacen pensar en que también existe una relación entre los cambios que el déficit dopaminérgico induce en este núcleo y el temblor parkinsoniano.

Además de ello, el NST es el otro componente de los ganglios basales que recibe aferencias corticales directas y dopaminérgicas directas y proyecta a los núcleos eferentes mencionados (SNr y GPi) por tanto es susceptible de una mayor complejidad en su funcionamiento que la inferida únicamente como un eslabón del circuito indirecto. Junto con el estriado es la única estructura de los ganglios basales con esta doble inervación.

Experiencia clínica

A los trabajos experimentales que demuestran la importancia del NST en la fisiopatología del estado parkinsoniano hay que añadir a nivel clínico las descripciones de pacientes con EP que presentaron una hemorragia subtalámica tras la cual se produjo una sensible mejoría de los síntomas parkinsonianos en el hemicuerpo contralateral a la lesión sin desarrollar movimientos involuntarios (114). Estos hallazgos clínicos en

humanos y los datos experimentales expuestos, empujaron al grupo liderado por Benabid a tratar de bloquear la hiperactividad del NST en humanos afectados de EP. La dificultad para realizar lesiones en esta estructura, sobre todo bilateralmente por el riesgo de inducir movimientos involuntarios de modo permanente y déficits cognitivos, fue solventada con la aplicación de la estimulación eléctrica crónica, técnica que venía siendo aplicada en el Vim para tratamiento del temblor en sustitución de la talamotomía clásica. El implante en monos parkinsonianos de un estimulador en NST con resultado clínico similar al obtenido tras lesión permitió el inicio de su empleo en terapia humana.

I.3 Tratamiento quirúrgico de la EP

a) Ablación

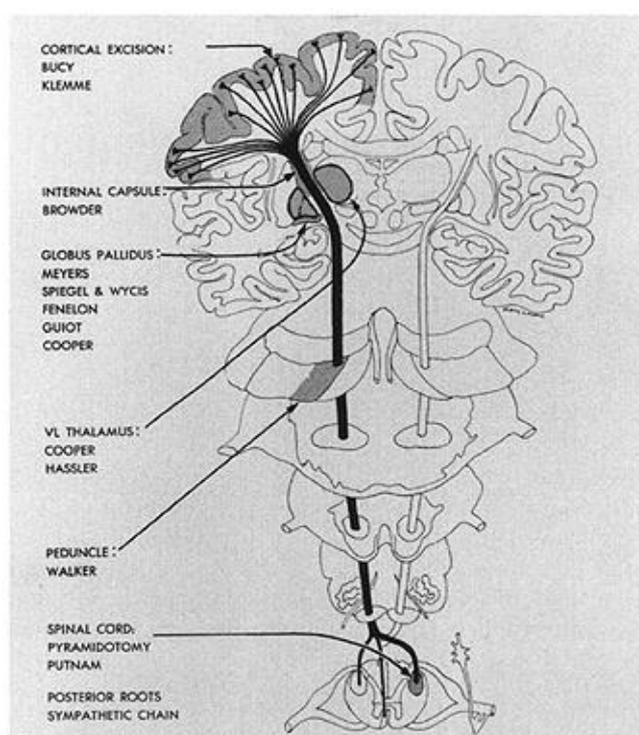


Figura 10. Esquema que muestra las diferentes modalidades de lesiones ablativas relacionándolas con la evolución histórica de los diferentes blancos quirúrgicos.

Probablemente no se acumule tanta información y experiencia sobre los procedimientos quirúrgicos estereotácticos en enfermedades del Sistema Nervioso como en la EP. El abordaje quirúrgico para el alivio de algunos de los síntomas de la enfermedad se inició hace aproximadamente 50 años (Fig. 10). Basados en los experimentos en animales de Horsley y Clare, Spiegel de la Universidad Temple, USA, diseñaron y usaron el

estereoencefalómetro en humanos en 1947. Esto marcó una nueva era en la cirugía de los trastornos del movimiento desplazándose los procedimientos abiertos por los métodos estereotácticos con la resultante disminución del rango de morbilidad.

En el año 1948 Spiegel y Wycis practicaron la primera palidotomía y talamotomía estereotácticas. Ellos describieron su primera palidotomía con inyección de alcohol y una talamotomía dorsolateral por medio de lesión electrolítica en un paciente portador de una corea de Huntington (Fig. 11).

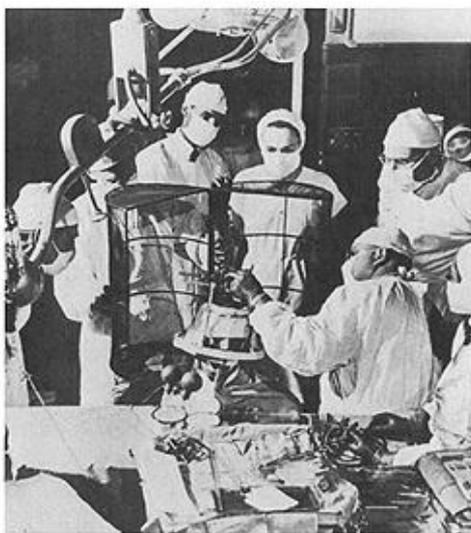


Figura 11. Salón de operaciones durante la práctica de una cirugía estereotáctica con el sistema de Spiegel y Wycis.

A este mismo paciente se le practicó una talamotomía dorsolateral en el hemisferio en el cual se había realizado previamente una palidotomía, presentando solo mejoría transitoria. Realizaron talamotomías en otros 3 pacientes con cuadros coreoatetósicos sin éxito. Igualmente realizaron otras 4 palidotomías en pacientes con igual diagnóstico (115, 116).

Pasando de las lesiones con alcohol a las lesiones electrolíticas. Con esta experiencia

decidieron aplicar la técnica para el tratamiento del temblor parkinsoniano. En 1952 reportaron 3 procedimientos empleados en el tratamiento del temblor: 1. Interrupción de vías aferentes en el tegmento mesencefálico (mesencefalotomía); 2. Talamotomía; 3. Reducción de los impulsos pálido-fugos mediante lesiones del ansa lenticular (ansotomía) (117).

La mesencefalotomía no tuvo éxito alguno, la talamotomía produjo solo ligeros efectos transitorios, sin embargo la ansotomía produjo notable mejoría del temblor en los

pacientes con EP. No se asociaron trastornos sensitivos ni lesión de la vía piramidal. El alivio del temblor persistió por varios meses en numerosos pacientes.

En 1962, Spiegel y Wycis publicaron los resultados acumulados durante los procedimientos estereotácticos para diversos trastornos extrapiramidales. Los resultados fueron significativamente superiores en los pacientes jóvenes y la mortalidad quirúrgica fue del 2 %. También describieron el uso de su aparato estereotáctico en el tratamiento de la corea y la atetosis mediante palidotomía y en el hemibalismo a través de palidotomía y lesión de la porción medial de la sustancia negra.

Luego de estas descripciones hechas por Spiegel y Wycis muchos otros neurocirujanos comenzaron a reportar sus experiencias con la estereotaxia en el tratamiento de una gran variedad de trastornos.

En 1951, en la Universidad de Tokio, Narabayashi y Ouma utilizaron técnicas estereotácticas en el tratamiento la EP y la atetosis (118, 119). Narabayashi inyectó estereotácticamente procaína suspendida en una mezcla de aceite dentro de los ganglios basales en 26 pacientes con EP. Los síntomas mejoraron de forma aguda pero

reaparecieron meses más tarde. Este proceder fue también aplicado a pacientes con atetosis obteniéndose notable mejoría de los síntomas.

En 1954, Cooper reportó sus resultados con la inyección intracerebral de procaína en el globo pálido en pacientes con EP (120) (Fig. 12). Su intento inicial fue bloquear fisiológicamente el globo pálido como método de búsqueda para seleccionar pacientes para su procedimiento de ligadura de la arteria coroidea

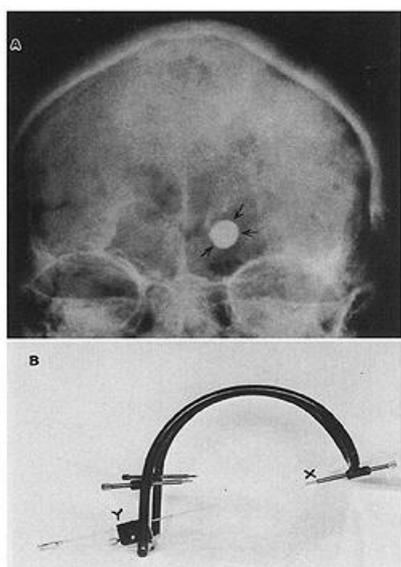


Figura 12. Técnica y sistema de Cooper

anterior. Esta aproximación de crear una lesión fisiológica reversible, pronto se convirtió en una técnica estándar para los procedimientos estereotácticos neuroablativos.

Debido a que este proceder se practicaba mediante una sola trepanación y fue considerablemente más seguro que la craneotomía, Cooper decidió investigar esta técnica en pacientes mayores de 55 años que no pudieron ser sometidos a la ligadura de la arteria coroidea anterior. Luego de la localización clinicofisiológica del globo pálido con la inyección de procaína, Cooper introdujo alcohol en pequeños incrementos para crear una lesión neurolítica permanente.

Este procedimiento denominado quimiopalidectomía fue exitoso en el tratamiento del temblor y la rigidez en 6 de sus primeros 8 pacientes por al menos 6 meses. Esta técnica fue posteriormente perfeccionada a medida que Cooper fue ganando en experiencia.

La quimiopalidectomía fue también utilizada para otros trastornos hiperkinéticos, como la corea, la atetosis, el hemibalismo y la distonía generalizada idiopática (*musculorum deformans*).

En una autopsia practicada a uno de los pacientes de Cooper que falleció por otras causas y que había sido sometido a una exitosa quimiopalidectomía, se demostró que la lesión estaba realmente en el tálamo, gracias a este hallazgo Cooper comenzó a favorecer el núcleo ventral lateral del tálamo como la diana preferible en el tratamiento de la EP.

En 1961, la quimiotalamectomía, así como la criotalamectomía fueron estandarizadas o normalizadas como cirugía criogénica y se convirtieron en técnicas efectivas para crear una lesión no hemorrágica, circunscrita, reversible o permanente.

Entre 1952 y 1962 Cooper y sus colegas realizaron 2210 procedimientos quirúrgicos en los ganglios basales para el alivio de los trastornos del movimiento (121), dentro de ellos se realizaron 735 quimiopaliectomías y 1170 quimiotalamectomías.

Las técnicas aplicadas por Cooper en la cirugía de los ganglios basales fueron también practicadas por otros neurocirujanos. Los métodos utilizados para producir lesión incluyeron electro, termo y quemocoagulación e incluso el ultrasonido. Después de 1961, Cooper practicó la criotalamectomía en 3000 pacientes con parkinsonismo (122).

Una contribución importante en el campo de la cirugía talámica para los trastornos del movimiento fue el trabajo de Hassler de Freiburg, en Alemania occidental. Hassler y Reichter fueron los primeros en realizar una lesión estereotácticamente guiada en el núcleo ventral lateral del tálamo para el tratamiento de la EP a principios de 1951. Hassler estableció las relaciones de los núcleos ventralis oralis posterior (v.o.p.) y ventralis oralis anterior (v.o.a.) con la corteza y otras estructuras de los ganglios basales como el globo pálido. Sin embargo, no obtuvo total abolición del temblor a través de la lesión talámica, por lo que reportó que probablemente solo la lesión de la vía piramidal, con la consiguiente hemiparesia o la lesión de la vía tálamocortical produciendo trastornos de la personalidad podían producir una supresión completa y permanente del temblor reposo. Trabajos posteriores demostraron que la rigidez era mejor controlada con lesiones del v.o.a. y el temblor mediante la destrucción del v.o.p. La corea, la atetosis y el hemibalismo también pudieron ser aliviadas mediante talamotomía ventrolateral, pero esta experiencia era más limitada.

Muchos de los cirujanos que realizaban talamotomías fueron gradualmente reduciendo el tamaño de la lesión y produciendo lesiones más posteriores, hacia el v.o.p. y el v.i.m.

Gillingham utilizó el método estereotáctico de Guiot para realizar paliotomías y talamotomías (123). Ellos posteriormente adoptaron la técnica transcapsular en la cual

las lesiones quedaban directamente dentro del brazo posterior de la cápsula interna con extensión anterior o posterior al globo pálido y al tálamo. Se pensó entonces que la eficacia de las lesiones capsulares estaba relacionada con la interrupción del ansa y fascículo lenticulares y sus conexiones con la sustancia reticular, el núcleo subtalámico y la sustancia negra.

En 1963, Andy (70), utilizó radiofrecuencia para evaluar el sitio óptimo para lesionar, en 58 pacientes con temblor parkinsoniano. Mediante la correlación de sus datos con atlas estereotácticos concluyeron que el sitio de lesión más eficiente estaba en el subtálamo posterior e incluyeron el campo H de Forel, la zona incerta y el campo prerubral medial al NST.

Mundinger, del hospital Freiburg en Alemania, fue también promotor de la subtalamotomía para el tratamiento de la EP, temblor intencional y de hipercinesias mioclono-balísticas (71).

Meyers realizó también lesiones en estructuras más profundas, incluyendo la sustancia negra dorsal y lateral. Realizó lesiones en la porción mesencefálica del campo H de Forel y determinó que el temblor, la rigidez y varias formas de discinesia podían mejorar en esta localización (124).

Spiegel basado en las observaciones personales y la experiencia de Meyers en lesiones del campo H de Forel se concentró en esta área para mejorar los movimientos involuntarios. Esta técnica denominada campotomía trataba de interrumpir las fibras palidofugas descendentes y las fibras cerebelotalamopalidales sin lesión de las fibras corticofugas. Con la campotomía se redujo o abolió el temblor, la rigidez y la atetosis en aproximadamente 2/3 de los pacientes (72).

Aunque muchos cirujanos preferían la lesión subtalámica, otros no coincidían con respecto a su efectividad clínica. En 1968, Fager reportó una comparación entre la lesión

talámica y la lesión subtalámica en la EP en 80 pacientes y concluyó que pequeñas lesiones en el NST eran menos efectivas y más arriesgadas que grandes lesiones en el tálamo.

Otros autores realizaron procedimientos quirúrgicos en los núcleos del cerebelo y tectales profundos, en el esfuerzo de evitar lesiones diencefálicas en pacientes acinéticos. Estos procederles parecían mejorar la rigidez pero sus efectos sobre el temblor y la corea eran variables.

La introducción y los avances tecnológicos en la estereotaxia en humanos revolucionaron el tratamiento de los movimientos involuntarios. Se ha estimado que por el año 1965 se realizaron más de 25 000 procedimientos para el tratamiento del parkinsonismo en todo el mundo (125). Sin embargo, con el advenimiento de la L-Dopa en 1968, esto disminuyó drásticamente y se relegó la cirugía a un segundo plano solo para casos seleccionados. Tiempo después, con la aparición de los efectos adversos de la levodopaterapia crónica, se renovó el interés en los procedimientos estereotácticos para el tratamiento de las hipercinesias y se realizó también el primer trasplante fetal en 1987 (126).

En 1992, Laitinen (9) reportó significativa mejoría de la bradicinesia, rigidez y las discinesias inducidas por la medicación en la EP a través de la realización de palidotomías ligeramente más posteroventrales que las lesiones previas. Estas observaciones han sido reportadas por otros cirujanos y permitieron el incremento en el uso de este procedimiento en el tratamiento tanto de los síntomas hipercinéticos refractarios a la medicación como de los síntomas hipocinéticos. La eficacia del registro mediante microelectrodos para mejorar la diana versus el probable incremento del riesgo de complicaciones permanece aún en debate.

El futuro de la neurocirugía estereotáctica ablativa para los trastornos del movimiento dependerá de la meticulosa estandarización y el cuidadoso análisis de los resultados de los procedimientos actuales considerados efectivos (127).

b) Trasplantes celulares

La eficacia del trasplante neural, limitado por diversos problemas éticos y el papel de la administración de factores neurotróficos aún no están determinados, pero estas técnicas proveen vías adicionales para el desarrollo ulterior en este campo de la neurocirugía (128).

La viabilidad de este tratamiento se demostró en trasplantes de células dopaminérgicas embrionarias en modelos animales de EP (128, 129). Las células mesencefálicas fetales implantadas en el estriado sobrevivían y establecían conexiones sinápticas con las células huéspedes, reinervando una proporción importante del estriado imitando su patrón normal de organización (129). La recuperación motora de los animales trasplantados era proporcional al número de células que sobrevivían y dependía de la topografía del implante en el estriado. Así, el beneficio motor se producía cuando el implante había sido realizado en la porción dorsolateral del estriado, perteneciente al circuito motor, y no cuando se realizaba en la porción ventral (130).

La introducción del trasplante como terapia en la EP se debe a Madrazo (126) quien describió una gran mejoría en dos pacientes con trasplante autólogo de médula suprarrenal en la cabeza del núcleo caudado unilateralmente. Otros grupos de trabajo emplearon el mismo tratamiento sin conseguir reproducir estos resultados, obteniendo únicamente un beneficio leve y transitorio (131, 132). Además, estudios postmortem mostraron que las células cromafines suprarrenales no sobrevivían en el estriado. Por todo ello, esta técnica ha sido abandonada.

El empleo de células dopaminérgicas fetales en pacientes con EP se realizó por vez primera en Suecia por Bjorlund y Lindvall. Los resultados iniciales no fueron muy alentadores ya que el beneficio clínico obtenido fue limitado y transitorio y estudios realizados mediante tomografía por emisión de positrones (PET) no mostraron cambios en la captación de fluorodopa en el estriado implantado, indicando escasa supervivencia celular (133). Se realizaron además implantes bilaterales en caudado y putamen en dos pacientes con parkinsonismo inducido por MPTP (134) obteniendo una gran mejoría en la función motora a los 3-6 meses de la cirugía. Más recientemente, Wenning (135) ha descrito un aumento medio del 68% en la captación de 18 F-fluorodopa en el putamen implantado, 8 a 12 meses después de la cirugía en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Kordower (136) demostró la supervivencia y la arborización axonal de células fetales implantadas en el estriado de un paciente fallecido accidentalmente 18 meses después del implante, consiguiéndose una reinervación de aproximadamente un 10% del putamen.

En los últimos años varios equipos han valorado la eficacia y seguridad del trasplante de células fetales mesencefálicas en el estriado en más de 150 pacientes con EP (137, 138). Las diversas técnicas y criterios de selección de pacientes empleadas han hecho que los resultados sean variables. Entre los factores que influyen en los resultados del trasplante de células mesencefálicas fetales se encuentran los siguientes:

- Edad y el número de los donantes.
- Lugar del implante: Actualmente se considera que la localización más precisa debe ser la región dorsolateral y posterior del putamen.
- Tipo de trasplante: Las células pueden ser trasplantadas en bloques de tejido o en suspensión. La mayoría de los grupos que trabajan en este campo emplean la suspensión, pero la supervivencia celular es similar en ambas modalidades,

habiéndose obtenido buenos resultados con trasplantes de tejido sólido (139).

- Inmunosupresión: La mayoría de los grupos han empleado ciclosporina como inmunosupresor para evitar el rechazo, basados en estudios experimentales en la rata. En humanos la necesidad de inmunosupresión no ha sido demostrada y algunos equipos han abandonado su empleo. López-Lozano (140) ha publicado deterioro del estado motor en tres pacientes a los que se les retiró la ciclosporina a los 2 años del trasplante.
- Pacientes: Únicamente los pacientes con EP idiopática deben ser candidatos a este tratamiento. Estudios en los que hubo problemas diagnósticos en la selección de los pacientes han empañado el posible efecto beneficioso de los trasplantes (135, 141).

El trasplante fetal tiene un valor limitado en el manejo del tratamiento quirúrgico de la EP, dado el elevado número de factores técnicos y logísticos involucrados en el desarrollo de éste tratamiento y los problemas éticos relacionados con el aborto, sin embargo continua siendo un campo promisorio en el futuro venidero.

c) Estimulación cerebral profunda

Esta técnica fue empleada por vez primera en los núcleos sensoriales del tálamo en los años 70. Una variante de la misma fue aplicada en 1987 en el Vim del tálamo por el grupo de Benabid en sustitución de la talamotomía para el tratamiento del temblor resistente a los fármacos (8, 9) (Fig. 13).

Laitinen publicó sus resultados en 38 pacientes parkinsonianos tratados por termolesión de la región posteroventral del GPi, obteniendo mejoría de la rigidez e hipocinesia en un 92% de los pacientes. El temblor e

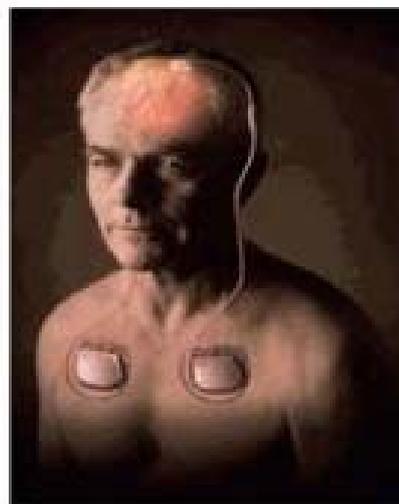


Figura 13. Esquema donde se muestran los componentes de un estimulador cerebral profundo bilateral

incluso las discinesias inducidas por L-dopa mejoraron también intensamente.

Estos resultados han sido reproducidos por varios grupos de trabajo (12-15, 17, 18, 21, 22, 24-29, 33-36). Resultados preliminares sugieren la obtención de un importante beneficio en los signos parkinsonianos mediante estimulación del GPi (30-32, 37).

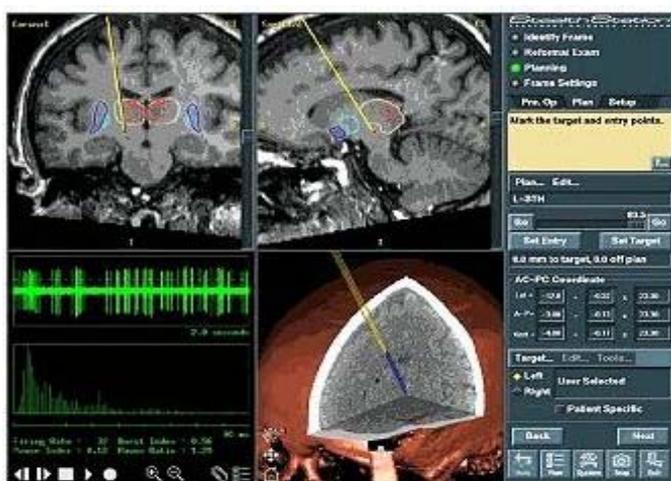


Figura 14. Software donde se planifica la colocación de un electrodo de estimulación cerebral profunda en el NST

Basado en los estudios experimentales en los que se obtuvo una gran mejoría clínica tras la lesión del NST, se planteó esta estructura como nueva diana quirúrgica en el tratamiento de la EP. La dificultad y el temor a realizar lesiones en esta estructura, sobre todo

bilateralmente, junto con la evidencia de la eficacia de la estimulación talámica en el Vim para el tratamiento del temblor con menos efectos adversos que la lesión bilateral y la reversibilidad de la técnica, condujo a Benabid en 1993 a la aplicación de la estimulación crónica a alta frecuencia en el NST (38) (Fig.14).

La obtención de resultados clínicos similares a los obtenidos tras lesión del NST en monos parkinsonianos sometidos al efecto de un estimulador en el NST (58) permitió el inicio de su empleo en terapia humana (38, 59). Desde entonces, la estimulación bilateral del NST ha sido aplicada por varios grupos de trabajo con resultados preliminares que demuestran su gran eficacia antiparkinsoniana (40-44, 46, 48-55, 59, 60).

I.4 Instrumentos Estereotácticos

Muchos sistemas estereotácticos han sido desarrollados en los últimos 50 años pero el sistema estereotáctico ideal aún no ha sido desarrollado. Todos los sistemas estereotácticos tienen ventajas y desventajas. En adición, una característica universal de los cirujanos que utilizan estos sistemas parece ser la necesidad de refinar y mejorar los instrumentos con los cuales trabajan. Muchos cirujanos dedicados a estos procedimientos consideran los siguientes aspectos factores importantes antes de seleccionar un sistema estereotáctico en particular:

Simplicidad: El sistema debe ser fácil de entender, de manipulación mecánica simple. Los cálculos de coordenadas han de ser sencillos. Cualquier error en la colocación de las coordenadas debe ser notada en una simple inspección. El acople de las diferentes partes que los componen debe realizarse de una sola forma para así evitar errores.

Versatilidad: El sistema debe ser capaz de acceder a cualquier punto del cerebro. Debe diseñarse de forma tal que cualquier modificación no ocasione grandes cambios en su estructura y modo de funcionamiento. Nuevos procedimientos y tecnologías pueden adicionarse.

Rigidez y dureza: El sistema debe estar construido de un metal o aleación que no se deforme fácilmente. El acople entre las diferentes partes deberá ser lo mas rígido y fuerte posible sin dañar la integridad de las mismas. Algunos sistemas estereotácticos contemporáneos disponibles comercialmente no son robustos, por lo que no tienen las condiciones para la realización de procedimientos de alta precisión, debido a las posibles deformidades que pudieran presentarse. Los sistemas de plástico tienen aplicaciones limitadas.

Costo: Un limitado volumen de trabajo estereotáctico puede no justificar una mayor inversión en un sistema estereotáctico. Los sistemas estereotácticos más populares parecen ser los más caros. Ellos han sido usados en miles de casos y los problemas que presentaron fueron tempranamente identificados y corregidos. Algunos sistemas estereotácticos más económicos han sido introducidos en el mercado. Un problema con estos nuevos sistemas pudieran ser eventualidades originadas durante su uso por la falta de corrección de deficiencias del sistema.

Informaciones Técnicas

La finalidad de las técnicas estereotácticas es facilitar la colocación exacta y segura para el paciente de una serie de instrumentos, e incluso de partículas de energía, en un objetivo intracraneal o intrarraquídeo predeterminado. La exactitud se consigue mediante la localización del objetivo, siguiendo parámetros que se miden sobre la imagen con ayuda de aparatos externos (localizadores) y la seguridad se obtiene imagenológicamente calculando trayectorias hasta el objetivo y aplicando el conocimiento de la microanatomía al seleccionar corredores y trayectorias que no atraviesen regiones cerebrales vitales, dañando mínimamente a las estructuras periféricas a dicho objetivo. Por lo tanto, el método estereotáctico permite localizar un punto dentro

de la cavidad craneal o el raquis y llegar a él de una forma precisa y reproducible (142), siendo un acápice importante dentro de la cirugía de mínima invasión.

Dentro de este ámbito en la actualidad existen dos métodos estereotácticos completamente diferentes (Fig. 15).

1. El método tradicional de fijación del marco al cráneo del paciente con referencias fijas al mismo (“Frame-Based-System”).
2. El método de localización de estructuras intracerebrales a partir de referencias superficiales colocadas en la piel del paciente con la identificación volumétrica de estructuras análogas en el paciente y en las imágenes utilizadas al efecto (“Skin-Based Landmars”). Este método no utiliza marco o anillo y se denomina “Frameless System”.

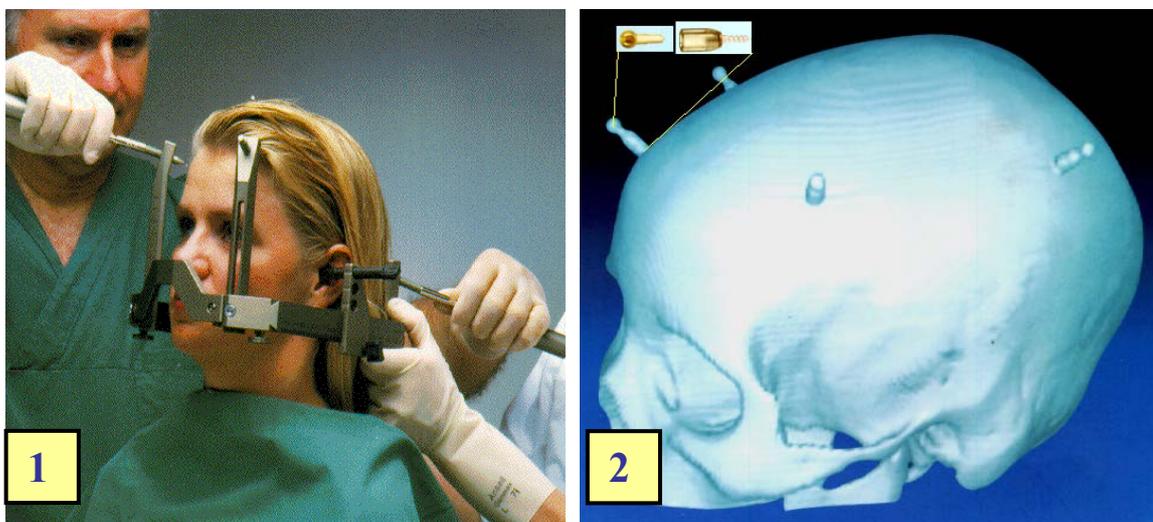


Figura 15. 1)“Frame-Based- System”

2) “Frameless System”

Sin embargo, el método basado en los marcos fijos al cráneo, continúa siendo el más ampliamente difundido en la práctica médica para uso en la cirugía funcional estereotáctica por su mayor exactitud y precisión en la localización de estructuras intracraneales.

En los últimos años han aparecido en el mercado sistemas “Frameless” cada vez más exactos y rápidos aplicados tanto a la cirugía intracraneal como espinal, y existe actualmente una interesante tendencia a la utilización de estos sistemas en la cirugía microquirúrgica, mientras que los sistemas con marco debido a su exactitud se mantienen fundamentalmente para la cirugía por un orificio (143).

Tipos de sistemas estereotácticos

El diseño de los sistemas estereotácticos actuales es el resultado del desarrollo de las primeras guías estereotácticas utilizadas, las cuales se fueron modificando con el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen y con las nuevas técnicas estereotácticas en las que se fueron empleando, que exigían mayor exactitud de estos sistemas. Los mecanismos físicos están presentes en cada una de las diferentes etapas en las que pueden descomponerse los tratamientos y las investigaciones estereotácticas, desde la fijación del marco al paciente, la colocación de marcas fiduciarias de referencia, la realización de los estudios radiológicos para la localización de las estructuras intracerebrales y el traslado de la localización de esas estructuras al paciente. Todo este complejo proceso es posible gracias a estos sistemas denominados guías estereotácticas (144).

Las diferentes guías estereotácticas se basan en cuatro principios:

- Sistema Ortogonal.
- Arco Centrado o Radiante.
- Arco Cuadrante.
- Coordenadas Polares Esféricas.

El principio conocido como “Sistema Ortogonal” incluye las tres coordenadas cartesianas y en su modificación coordenadas polares en un plano. Este principio fue el

primero utilizado en la historia de la estereotaxia y consiste en la localización de un punto en la cavidad craneal a partir de las tres coordenadas cartesianas ortogonales (X, Y, Z), utilizando el eje X en la dirección látero-lateral, el eje Y en la dirección ántero-posterior y el eje Z en la dirección céfalo-caudal. Entre estos sistemas tenemos:

- Spiegel
- Tailarach
- Greitz-Bergström
- Cadavid (Fig.16)

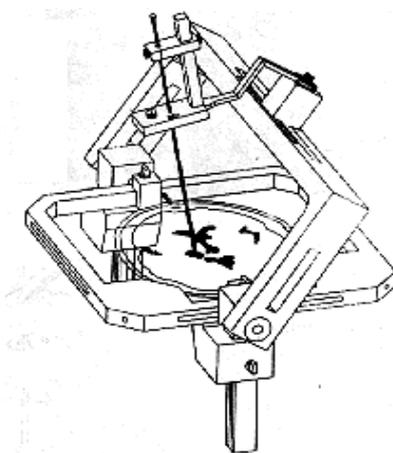


Figura 16. Sistema de Cadavid

El sistema ortogonal se ideó inicialmente para efectuar estudios electrofisiológicos en el cerebro, principalmente en pacientes epilépticos y es muy eficaz para introducir electrodos en el lóbulo temporal y frontal.

Generalmente, consiste en un marco cuadrado que se fija al cráneo del paciente. En los bordes del mismo se colocan los accesorios que llevan una rejilla de doble pared que sirve de guía al

instrumental. A su vez estas rejillas dobles pueden también estar sujetas a un sistema de rotación sagital o coronal, que permite el uso de las coordenadas polares en un plano. Estas rejillas paralelas permiten la introducción con exactitud de distintos instrumentos como electrodos o cánulas de biopsia.

El principio de “Arco Centrado” se basa en la localización mediante coordenadas cartesianas (X, Y, Z) del objetivo. La trayectoria se describe a través de una guía semicircular de radio constante en cuyo centro está el objetivo. Esta guía rota sobre su

eje y lleva la estructura portadora de la cánula, que se mueve por ese semi-arco. Este principio fue descrito por Leksell en 1949. Posteriormente fue desarrollado bajo este mismo principio el denominado “Arco Cuadrante”, que se diferencia del primero en que en el principio de “Arco Centrado” la guía se fija a una estructura sobre el marco, la cual se puede mover en los tres ejes de coordenadas cartesianas (X,Y,Z) hasta hacer coincidir el objetivo (“target”) con el centro de la guía semicircular y en el segundo principio (“Arco Cuadrante”) toda la estructura que soporta la guía estereotáctica está fija y sujeta al suelo (no al marco del paciente) y lo que se desplaza es la cabeza del paciente en los ejes de coordenadas cartesianas hasta hacer coincidir el “target” con el centro del sistema. Ambos principios son isocéntricos al objetivo lo que significa que desde cualquier punto de la superficie correspondiente a una esfera de radio fijo, se puede llegar al mismo. En conclusión, según el primer principio movemos una esfera en diferentes posiciones y según el segundo principio la esfera no se mueve, si no que lo hace la cabeza del paciente.

El principio de “Arco Centrado” es el más extendido y gran número de sistemas estereotáticos están basados en él, como por ejemplo:

- Leksell
- Pfizer
- Cosman-Roberts-Wells(CRW) (Fig. 17)
- Hitchcoc
- Zamorano-Dujovny(ZD) (Fig. 18)
- Laitinen

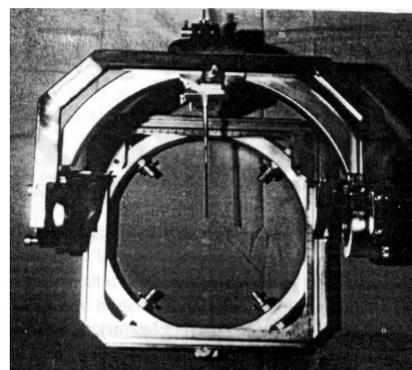


Figura 17. Sistema CRW

- Patil
- Barcia (Fig. 19)
- Nogués
- Micromar
- Gill Thomas
- Gnomos
- Goudas



Figura 18. Sistema ZD

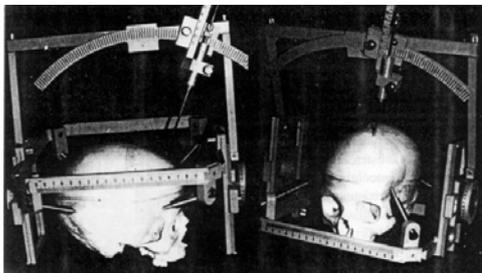


Figura 19. Sistema de Barcia

El principio de “Arco Centrado” ha permitido crear sistemas estereotáticos con gran aplicabilidad que permiten el acceso a la columna espinal y la cavidad craneal, pudiéndose realizar biopsias cerebrales (142-

147), resecciones microquirúrgicas de tumores cerebrales (148, 149) y de malformaciones vasculares cerebrales utilizando diferentes softwares de planificación que soportan como guía imágenes de (TAC, RM, angiografía) (150-154).

El principio de “Arco Cuadrante” cuenta con los siguientes sistemas:

- Todd-Wells (Fig. 20)
- Compass (Variante de Kelly)
- Kelly-Goerss (Variante universal)

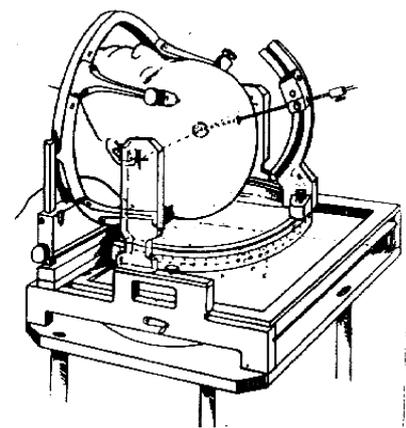


Figura 20.Sistema de Todd-Wells

Otro principio es el conocido como de “Coordenadas Polares Esféricas” en el cual la trayectoria hasta el blanco se define por una serie de ángulos, determinados entre el objetivo y el trépano de acceso. La cabeza de los pacientes se fija en una estructura de base circular sobre la que se coloca la guía. A diferencia de los métodos antes mencionados, según este principio se va a tener en cuenta las posiciones del lugar de entrada y del objetivo y la distancia desde el sistema portador de la cánula hasta el objetivo, que no es siempre la misma. Dentro de este grupo encontramos:

- Riechert (Fig. 21)
- Brown-Roberts-Wells (Fig.22)
- Riechert-Mundinger (Fig.23)
- Eiras
- Cooper

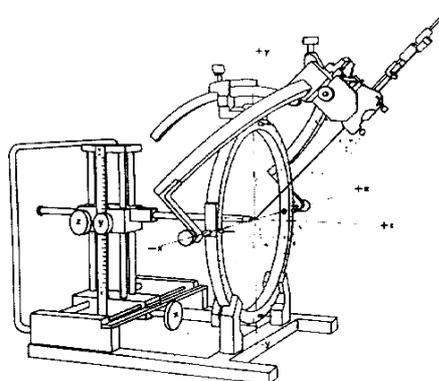


Figura 21. Sistema de Riechert

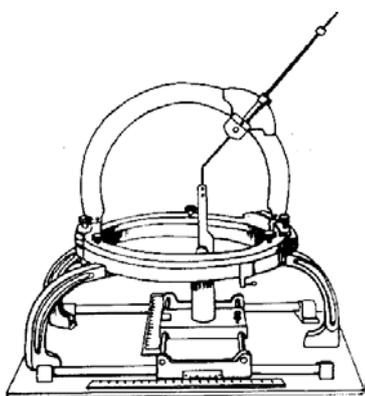


Figura 22. Sistema Brown-Robert-Wells

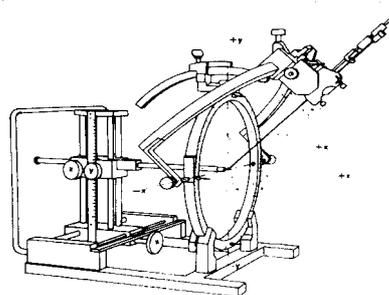


Figura 23. Sistema de Riechert-Mundinger

Atendiendo a la forma de localización del “target” y su geometría espacial sobre la cual podemos acceder al punto de interés, se pueden clasificar todos los sistemas estereotácticos en tres grupos:

I. Guías estereotácticas que trabajan en coordenadas ortogonales y polares en un plano

A. Incluye a las guías del sistema ortogonal.

B. Utilizan generalmente radiografías ortogonales.

C. Al efectuar radiografías en los planos ántero-posterior y látero-lateral se puede medir con exactitud la localización de un punto intracraneal, que puede ser identificado por una arteriografía y/o ventriculografía.

D. Con la ayuda de estas radiografías ortogonales se puede obtener la solución en el sistema de coordenadas (X,Y,Z) o la solución en coordenadas polares en un plano utilizando (X,Y,ρ,α) .

E. Este sistema lo poseen como una variante de trabajo, todas las demás guías estereotácticas conocidas, para localizar lesiones con ayuda de la arteriografía y/o ventriculografía.

II. Guías que trabajan en coordenadas polares esféricas

Estos sistemas poseen el centro de coordenadas en la base, en el centro del marco estereotáctico. Por su forma de orientación espacial se pueden clasificar en dos tipos:

1. Los sistemas de coordenadas esféricas.

- Riechert
- Riechert-Mundinger
- Eiras

2. Los sistemas de coordenadas esféricas excéntricas (Geodésicas).

- Cooper
- Brown-Roberts-Wells

Estos sistemas poseen cinco grados de libertad: los ángulos α y β que se obtienen de la intersección de la trayectoria elegida con la esfera de radio constante del sistema en los planos ántero-posterior (ángulo β) y en la dirección látero-lateral (ángulo α), los ángulos ϕ y φ que buscan la orientación de la posición de la trayectoria con respecto a la esfera debido a que este sistema no es isocéntrico al blanco, y por último la distancia ρ hasta el “target”.

III. Guías que utilizan las coordenadas polares y rectangulares.

A. Esta agrupa a todos los sistemas estereotácticos que utilizan los principios de:

1. Arco Centrado o Radiante.
2. Arco Cuadrante.

B. Son las guías de mayor versatilidad pues permiten el libre acceso a la fosa posterior, región pontina, atlas y axis, así como a la vía transepto-esfenoidal. Se caracterizan por tener un arco o semiarco que le permite al neurocirujano colocar el sistema de soporte del instrumental en posición ántero-posterior o látero-lateral para los arcos completos y en cualquiera de los bordes del sistema para los semiarcos.

C. Se caracterizan por ser sistemas isocéntricos al target, pero en algunas modificaciones permiten el trabajo con el isocentro del sistema en el lugar donde se realiza el trépano, según lo que se desee realizar. La forma de localización del target (o trépano) isocéntrico se caracteriza por tres grados de libertad (X, Y y Z) y la colocación de la trayectoria se logra a través de dos ángulos en coordenadas polares en los planos XOZ y YOZ. O sea poseen al igual que el grupo anterior cinco grados de libertad.

Sistemas estereotácticos contemporáneos:

- Sistema de Talairach

- Sistema de Leksell
- Sistema de Laitinen (Fig. 24)
- Sistema Riechert-Mundinger
- Sistema Brown- Roberts-Wells
- Sistema de Todd-Wells
- Sistema de Kelly-Goerss
- Sistema Compass

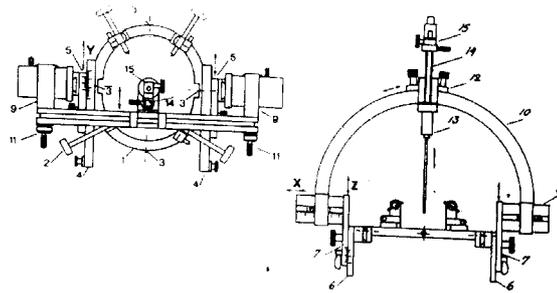


Figura 24. Sistema estereotáctico

de Laitinen

En nuestro país hemos usado 7 sistemas internacionalmente conocidos, así como el sistema Estereoflex (cubano):

- Cooper (actualmente en desuso).
- Leksell Variante D (actualmente en desuso)
- Leksell Variante F (actualmente en desuso)
- Leksell Variante G (en uso) (CIREN)
- Riechert-Mundinger (actualmente en desuso).
- Micromar ET-02B (actualmente en desuso).
- Micromar ETM-02B (actualmente en desuso).

Precisión y exactitud de los sistemas estereotácticos

Actualmente los términos estereotaxia y exactitud submilimétrica se usan con bastante asociación en la literatura sobre este tema. Por ello, prestar atención a la exactitud de los métodos de localización estereotáctica en la neurocirugía es uno de los principales objetivos sobre los que se basan los programas de planificación de este tipo de cirugía. La exactitud estereotáctica va acompañada de los términos imparcialidad y precisión:

Imparcialidad: Simetría del error de localización de un “target” medido con otro método (por ejemplo mediante telemetría) y que no depende de la guía estereotáctica.

Precisión: Que el rango de variabilidad del error de localización sea lo más estrecho posible.

Exactitud: Es la unión de estos dos factores, para que una guía estereotáctica sea exacta debe ser al mismo tiempo imparcial y tener precisión (Fig. 25). Un mínimo de error espacial y alto grado de reproducibilidad.

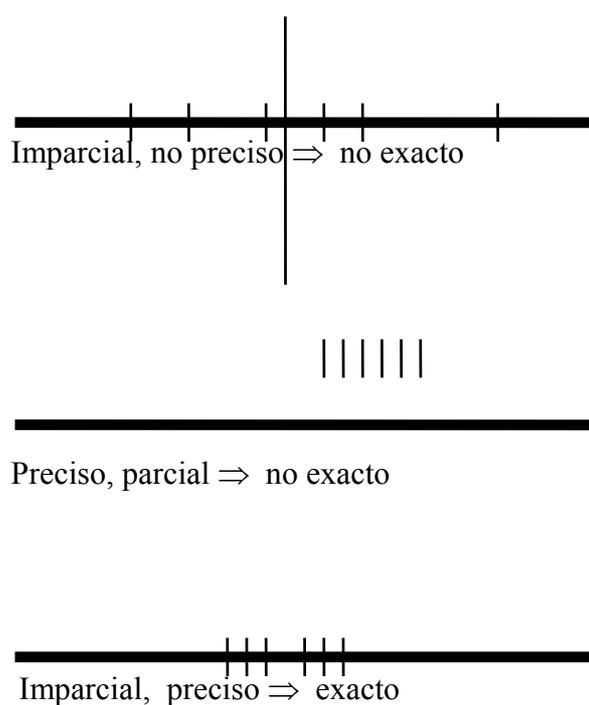


Figura 25. Esquema que muestra gráficamente la imparcialidad, precisión y exactitud.

La racionalidad del uso de la estereotaxia en la neurocirugía está determinada por la exactitud. Por ello el uso de marcos estereotáticos cada vez más sofisticados y más precisos, que permiten ampliar el arsenal de la neurocirugía de mínima invasión, incrementa las exigencias sobre el personal de neurocirugía y a su vez sobre los métodos de cómputo para lograr el objetivo final.

En adición a las limitaciones mecánicas que pueda tener cualquier sistema estereotáctico, el error de localización está asociado a una gama de factores del propio método que incluyen:

- Las técnicas y modos de adquisición de las imágenes de trabajo (radiografías, estudios de TAC, RM, etc.)
- La selección de puntos dentro de los mismos (directo o indirecto).
- La forma de los localizadores (Fiducials).
- Los cálculos de transformaciones de coordenadas.
- La precisión de las escalas utilizadas en las guías estereotácticas.
- Los mecanismos de ajuste y acoplamiento de las guías estereotácticas.
- Colocación de las coordenadas sobre el marco.

Todos estos factores contribuyen al error final en la localización del “target” y es tarea de todos minimizarlos. Se debe tener en cuenta que el tema gira, no sobre el error de localización, sino sobre la incertidumbre del error y la exactitud con la cual se puede localizar determinado “target” en el encéfalo.

Imagenología y exactitud

Existe un error de localización del “target” que está dado por la resolución propia de la técnica imagenológica utilizada en los procedimientos estereotácticos.

La tomografía axial computarizada

La resolución de la TAC depende de las dimensiones de cada pixel en la imagen. El término dimensión del pixel está dado por el factor de magnificación utilizado, el tipo de resolución empleado (matriz de 256 x 256, 512 x 512) y el grosor del corte (“slice”). Estos 3 factores intervienen en la dimensión del pixel de la imagen tomográfica (“pixel

box”). De esta forma los tres parámetros que definen el tamaño del pixel son Δx , Δy y Δz .

El error de localización para un punto dentro de un pixel sería de:

$$\text{Error} = (\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2)^{1/2} \approx 2,38 \text{ mm (para "slice" 2)}$$

$$4,35 \text{ mm (para "slice" 4)}$$

Por ejemplo para el sistema de Micromar, donde el coeficiente de magnificación de la imagen utilizado es 1,8 tendríamos:

$$\text{Error} = (\Delta x^2 + \Delta y^2 + \Delta z^2)^{1/2} \approx 2,52 \text{ mm (para "slice" 2)}$$

$$4,48 \text{ mm (para "slice" 4)}$$

Si tomamos en cuenta, que para el sistema Leksell (Variante G) con el cual contamos, según estudios realizados, el error de localización absoluto de un punto en el espacio es de 1,7 mm, tendríamos que nuestro límite físico mínimo de incertidumbre en localizar un “target” en una imagen de TAC, bajo las condiciones antes mencionadas, sería de 4,08 a 6,18 mm.

Otra fuente de error es no tener en cuenta la posible inclinación existente entre el plano del tomógrafo y el plano paralelo al plano $Z=0$ del sistema estereotáctico. Por ejemplo: una inclinación de 1 grado entre estos dos planos introduciría un error de localización del 3% y del 10% para una inclinación de 3 grados. Este error es solucionable cuando en los sistemas de cálculo de las coordenadas estereotácticas se tiene en cuenta la posible inclinación que puede existir entre el plano del tomógrafo y el plano del marco.

De aquí la gran importancia de minimizar el resto de los errores de colocación y cálculo por computación de las coordenadas de un punto en el espacio, debido a que esta incertidumbre de error es imposible minimizarla en las condiciones de trabajo actuales (155-157).

Esto no quiere decir, que no se pueda conocer exactamente un punto en el espacio, como por ejemplo la posición del Vim en el tálamo. Una vez localizada esta estructura a través de un registro electrofisiológico se puede volver a ella si no se cambian los parámetros de la guía estereotáctica; pero sí resulta necesario cumplir con los cuidados que se deben tener en la colocación de la guía y el cálculo de las coordenadas de un punto para tratar de minimizar los errores. De la misma manera es importante tener en cuenta que la precisión anatómica dada por las dimensiones propias de las estructuras internas del cerebro y su distribución de un paciente a otro, dista mucho de la precisión física (158). Otro elemento adicional es el tamaño de la referencia (“fiducial”). Si el elemento localizador de referencia es muy pequeño, con respecto a las dimensiones del pixel, la incertidumbre de localización de un punto en una coordenada es mayor. Si en la referencia, los “fiducials” son lo suficientemente grandes como para ocupar varios pixels en la imagen, entonces se pueden localizar a partir de las diferentes intensidades de una vecindad y calculando el centro de masa podemos saber la posición exacta de ese elemento de referencia del localizador en la imagen.

Resonancia magnética

En el caso de la RM el panorama es diferente. Existe al igual que en la TAC el error de dimensión del pixel (en este caso es un pixel cúbico), pero a su vez se agrega el error de la distorsión del campo magnético sobre la curvatura del espacio que este provoca en la reconstrucción de las imágenes. A esto se agrega el error de distorsión adicional provocado por la diferencia entre el tiempo de relajación que existe entre diferentes estructuras del cerebro como por ejemplo la vecindad de los ventrículos, el hueso del cráneo o cavidades con aire, etc; lo cual provoca distorsiones en la imagen (6-8 mm) que inciden de manera negativa en la localización de un “target” en el cerebro. Estos dos factores, a pesar de la magnífica resolución y delimitación que poseen las imágenes de

RM, son determinantes para las “limitaciones” de la RM en la planificación de la cirugía estereotáctica. Este tipo de imagen puede ser una magnífica guía anatómica, pero no permite localizar con exactitud un “target” en el cerebro. Existen autores, que han realizado estudios para calcular esta distorsión (159, 160) por lo cual parece que la TAC ha sido el método imagenológico de elección sobre todo en las cirugías funcionales estereotácticas, pero la RM, gana más candidatos, y hoy es incorporada cada vez más a esta cirugía (161).

Fijación y marcas de referencia (fiducials)

El papel de los sistemas estereotácticos es el de establecer un sistema de coordenadas válido y común tanto para los sistemas de diagnóstico por imagen, como para las unidades de tratamiento de forma tal que un punto en las imágenes diagnósticas pueda ser identificable en las unidades de tratamiento de la forma más precisa posible. Para ello se utilizan dos estructuras, una que se fija al cráneo del paciente (marco estereotáctico) y la otra que se fija sobre la primera y que permite delimitar un “espacio” o “volumen estereotáctico” al cual se le denomina localizador donde se colocan las marcas de referencias (“fiducials”) (162).

La fijación de los marcos estereotácticos al paciente se realiza de varias formas:

- Con cuatro puntas fijas al cráneo.
- Con tres puntas fijas al cráneo.
- Utilizando el sistema de Laitinen.
- Utilizando el sistema de Gill Thomas.

En la práctica se ha demostrado que los métodos de fijación con puntas al cráneo, a pesar de no ser totalmente “inocuos”, son bien tolerados por los pacientes. Existen otros dos métodos que son el aplicado por Laitinen (usado también por el sistema Gnomos) y el de Gill Thomas. El primero consiste en la fijación del sistema entre el naision, el conducto

auditivo y la nuca del paciente y el segundo consiste en un adaptador del marco que se fija a la impresión dental del maxilar superior y dos cintas que se cruzan sobre la cabeza. En la mayoría de las instituciones donde se realiza cirugía estereotáctica, entre la fijación del marco estereotáctico y la realización de la cirugía, el tiempo transcurrido es mínimo y por ello es el método más utilizado y que brinda mayor seguridad, es la fijación con puntas al cráneo. Además, se ha demostrado que el método de fijación al cráneo es más seguro y de menos incertidumbre de error que otros métodos. Este hecho no elimina la posibilidad de que en determinado momento se utilice el método de fijación propuesto por Laitinen o Gill Thomas, que tienen también gran exactitud y reproductibilidad, pero mayor incertidumbre de error en la localización del “target” (163, 164). Por ejemplo, en procedimientos prolongados en el tiempo o en niños donde se requiere de anestesia general, el sistema de Gill Thomas es una solución hábil, primero porque es un método totalmente inocuo y segundo porque puede reproducirse su colocación con tal exactitud que permite realizar inicialmente los estudios tomográficos y posteriormente la braquiterapia o la irradiación del cerebro en múltiples fracciones, o inclusive puede ser utilizado en la radioterapia convencional para tratar pequeñas lesiones, o realizar biopsias en lesiones con diámetros mayores de 1 cm.

Las marcas referenciales de los sistemas estereotácticos son independientes de las guías estereotácticas. Un mismo marco o sistema estereotáctico puede tener más de un sistema de referencias para cada tipo de estudio que se realice, como por ejemplo para estudios de TAC, RM, angiografía, etc., pero a su vez un mismo sistema de fiducials puede ser utilizado por varios tipos de guías estereotácticas.

La capacidad de localizar correctamente las marcas referenciales (fiducials) quizás sea el aspecto más importante o esencial para obtener una correcta transformación de las imágenes y de las matrices de transformación que se utilizan en los sistemas de cómputo

utilizados en la cirugía estereotáctica. El método más popular utilizado es localizar el fiducial en la imagen a través de un cursor o puntero de forma manual. Este método ha demostrado ser bastante ineficiente debido a que el error de localización oscila entre 1 y 2,5 pixels en la imagen tomográfica (si se tiene en cuenta la dimensión de un pixel, este error llevaría a una inexactitud de 1,1 a 2,8 mm). Algunos autores consideran que el paso ideal en la localización de los fiducial es por medio de la obtención del centro de masa de los pixels que se encuentran en la vecindad del fiducial. La mayoría de los sistemas de marcas referenciales utilizan entre 6 y 9 referencias por imágenes y a partir de estas es posible el cálculo de la matriz estereotáctica de transformación de la imagen (STM). Sin embargo, en algunos estudios realizados se demostró que el uso de marcas referenciales en las cuatro caras de cualquier sistema (en total 12 referencias) disminuye el error de localización de un punto dentro del espacio estereotáctico en un 40% con respecto a aquellos sistemas con 6 y 9 marcas referenciales en 3 caras.

Además de estos tipos de localizadores se han desarrollado también localizadores para radiografías, que tienen diferentes formas. El principal objetivo de estos localizadores para radiografías es poder determinar las coordenadas de un objetivo en placas ortogonales, para ello se trata que los fiducials sean puntos con alguna geometría conocida en todas las caras de los localizadores, o líneas finas que formen un cuadrado o rectángulo y que no perjudiquen la información que presenta la radiografía.

Localización de los fiducials en las imágenes

Existen actualmente varios métodos de localización de “fiducials” pero solamente nos detendremos en tres de ellos pertenecientes a la localización en imágenes digitalizadas y utilizadas por sistemas de cómputo.

La localización manual por el operador del sistema. Como bien explicamos anteriormente, este método es el más inexacto de los ya conocidos, por lo cual no es aconsejable utilizarlo.

La localización manual y automática. Este método se inicia con la localización manual de los “fiducials” y al mismo tiempo el sistema una vez obtenido dicho punto (donde el operador localizó el “fiducial”) realiza un mapeo de la región y determina con precisión la posición real del mismo, es decir el “fiducial” es localizado con exactitud subpixel. Después de localizadas todas las marcas de referencia de los “fiducials” en las imágenes, entonces se pasa a la segunda etapa: la determinación de su localización en todo el volumen medido, o sea que conocido el tipo de localizador utilizado en la realización de las imágenes se realiza la corrección espacial de las marcas de referencias, dando, de esta forma, la posición final de las referencias en todas las imágenes. Para ello se calculan las STM de cada imagen y se procede a verificar el “fiducial” en toda su extensión. Este proceso puede ser interactivo o realizarse en un solo paso.

El tercer método y el más complejo es la localización totalmente automática en las imágenes que se utilizan en el estudio. Este método se basa en la búsqueda de los “fiducials” a partir del tipo de imagen que se tiene y el tipo de localizador que se utiliza. Tanto en el método manual y automático, como en el totalmente automático, la localización descrita se realiza completamente en las dos o tres primeras imágenes y posteriormente se sustituye la búsqueda inicial del “fiducial” por extrapolación del mismo, conocida su estructura espacial. Se debe recordar, que en todos los localizadores el “fiducial” de referencia siempre es recto, independientemente de su colocación en la guía localizadora (165).

Localización estereotáctica

Aunque las técnicas neurorradiológicas por imágenes muestran las estructuras y lesiones en el cerebro, la localización de ellas y su traspaso al paciente, en el momento del acto quirúrgico, no es una tarea sencilla. La estereotaxia en este caso, no es más que definir un sistema de coordenadas en el paciente, que pueda ser identificado en las imágenes diagnósticas. Para ello se identifican en las imágenes los “fiducials”, que permiten a través de algoritmos matemáticos calcular las STM.

Desde el punto de vista quirúrgico, la estereotaxia está basada en la habilidad de llevar estructuras definidas en las imágenes al espacio intracraneal del paciente.

En la práctica para este proceso se requiere de transformaciones geométricas y algebraicas entre el sistema de coordenadas de las imágenes en pantalla y el sistema de coordenadas del marco estereotáctico utilizado.

La incorporación de la TAC en la cirugía estereotáctica marcó el nacimiento de las nuevas metodologías. La tomografía aporta información tridimensional y precisa, la cual es fácil incorporar en el sistema estereotáctico de coordenadas (166). Hay dos procedimientos de identificación y planificación diferentes:

- La planificación directa sobre el tomógrafo y sus imágenes, fuera o dentro de la unidad quirúrgica.
- La planificación en sistemas de cómputo colocados cerca o dentro del salón de operaciones o del lugar donde se realiza el acto estereotáctico (146, 148, 154, 167-170).

A pesar de que los tomógrafos modernos brindan la posibilidad de la planificación estereotáctica, la utilización de softwares para planificar parece ser el método más ampliamente difundido.

La localización estereotáctica guiada por imagen (RM, TAC , angiografía) y asistida por computadora tiene diferentes particularidades en relación con la aplicación de la cirugía estereotáctica que se esté realizando. Por ejemplo, la selección de un punto sobre la imagen de TAC o RM para efectuar la lesión o colocación de un estimulador durante el tratamiento quirúrgico de la EP se puede realizar por métodos directos después de la visualización de la estructura en la imagen (TAC o RM) o por métodos indirectos usando las comisuras cerebrales con imágenes tomográficas o de resonancia. Igualmente presentan sus particularidades los procedimientos microquirúrgicos bajo condiciones estereotácticas.

CAPÍTULO II.

DISEÑO METODOLÓGICO

Pacientes

En 40 intervenciones quirúrgicas se realizaron 50 procedimientos de localización y lesión por radiofrecuencia del NST a 31 pacientes portadores de EP primaria avanzada. El estudio se realiza en el Centro Internacional de Restauración Neurológica desde de octubre del año 1995 a marzo del 2000. La edad promedio de los pacientes fue 55 años (41-62), 26 hombres y 5 mujeres. De estos 50 procedimientos, 18 fueron bilaterales, 11 de ellos en igual tiempo quirúrgico.

Todos los pacientes eran portadores de enfermedad de Parkinson idiopática acorde con los criterios del Banco de Cerebro (Gibb and Lees, 1988), con respuesta positiva a la levodopa y predominio de manifestaciones axiales y ausencia o ligeras discinesias inducidas por levodopa. Los pacientes recibieron evaluación preoperatoria que incluyó, examen neurológico, neuropsicológico, TAC, RM y la evaluación del UPDRS con video durante el período de “off” (Core Assessment Program for Intracerebral Transplantations) (171). El protocolo fue previamente aprobado por el comité de ética médica de la institución y todos los pacientes ofrecieron su consentimiento informado por escrito.

II.1 Descripción del método de colocación del anillo y análisis de la inclinación

En la cirugía de los 10 primeros pacientes se utilizó el sistema estereotáctico Leksell G (Leksell, Elekta, Estocolmo, Suecia), mientras que en el resto de los pacientes se utilizó el sistema estereotáctico “Estereoflex” (Tecnosuma, Habana, Cuba) (172) (Fig. 26).

Este sistema está en explotación desde 1997 por nuestro grupo y cuenta con todas las certificaciones para el uso clínico en cirugía funcional estereotáctica.

Todos los pacientes fueron intervenidos en condición “off” y recibieron antibióticoterapia profiláctica.

Para la colocación del anillo o marco se aplicó anestesia local en el cuero cabelludo

en el lugar donde penetra el tornillo a la tabla externa del cráneo, habitualmente en cuatro lugares, no realizándose de forma rutinaria la sedación del paciente.

Para lograr un mejor paralelismo entre el plano del anillo estereotáctico y el plano axial que contiene las comisuras, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

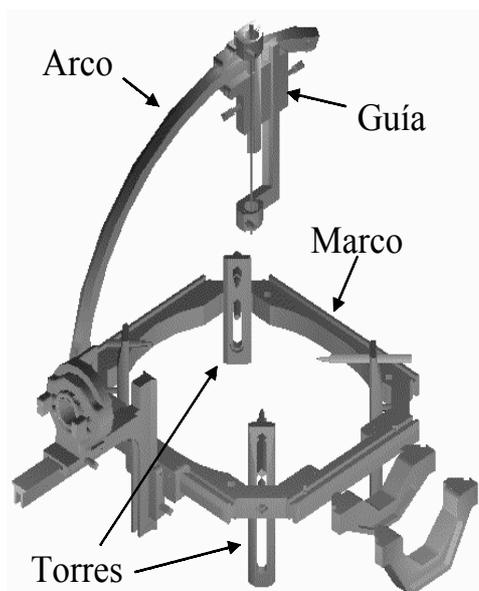


Figura 26. Sistema estereotáctico Cubano “Estereoflex”

1. Usar barras o guías para el conducto auditivo externo (CAE), de forma tal que el plano del anillo sea perpendicular

al plano mediosagital, evitando la inclinación coronal¹ “roll” (inclinación lateral) del anillo y su rotación² “yaw” con relación a la cabeza.

2. Lograr una inclinación sagital³ del anillo en un ángulo entre 10 y 15 grados (173) entre este y la línea imaginaria órbito-meatal (entre el conducto auditivo externo y el ángulo lateral de la órbita).

Este alineamiento meticuloso del anillo se realiza teniendo en cuenta que el software solo es capaz de corregir la inclinación sagital y no el resto de las inclinaciones, lo que

¹ Ángulo de inclinación entre el plano del anillo y el plano axial que contiene las comisuras, medido sobre el plano coronal que pasa por el punto medio intercomisural.

² Ángulo entre la proyección de la línea intercomisural y la línea media del anillo en la dirección antero posterior sobre el propio plano del anillo.

³ Ángulo de inclinación entre el plano del anillo y el plano axial que contiene las dos comisuras, medido en el plano medio sagital

trae como consecuencia que desalineaciones importantes puedan introducir errores de localización. En cada paciente se necesita, además, realizar correcciones craneométricas tomando referencias anatómicas para mejorar la efectividad en la correspondencia del plano del anillo con el plano de las comisuras, teniendo en cuenta las conocidas variantes anatómicas del CAE y las variaciones en el diámetro del cráneo y asimetrías de su forma. Otros autores prefieren ajustar el plano comisural con movimientos del gantry del tomógrafo (33, 161). Se rasuró solo el lugar de la incisión quirúrgica en algunos pacientes y el cráneo en su totalidad al resto.

Análisis de la inclinación

Para el estudio de las inclinaciones no deseadas durante la fijación del anillo a la cabeza del paciente, se realizan los siguientes cálculos para cada una de la inclinaciones.

Inclinación sagital: Se hace un estudio de correlación entre el plano que contiene las comisuras y el plano del anillo, determinando las diferencias en grados entre planos, este se determina con la ayuda del software de planificación. Esta inclinación es corregida en el software.

Rotación: A partir del valor numérico de la coordenada X en la dirección látero-lateral de la comisura anterior (AC) y de la comisura posterior (PC), se estiman los grados de rotación de la cabeza con relación al 0 del anillo. Esta inclinación no fue corregida por el sistema.

Inclinación coronal: En una reconstrucción coronal se define un punto en la imagen colocado en la línea media y sobre el ventrículo lateral, en lo que corresponde con el 1/3 medio de la hoz del cerebro, a partir de los valores de la coordenada X en la dirección látero-lateral de este punto y de ICP se estiman los grados de inclinación coronal.

Además, se evaluó en las imágenes referencias anatómicas como las simetrías de los

globos oculares, de los peñascos del temporal y las cisternas o fisuras del cerebro. Esta inclinación no fue corregida por el sistema

II.2 Adquisición de la imagen y método de localización anatomorradiológico

Las imágenes de RM preoperatorias (1.5T, Siemens, Germany) utilizadas son preferentemente, cortes axiales en T1 y T2, coronales en T2 y Time Inversion Recovery (2-3mm de thick slice), siendo meticulosamente alineadas con el plano intercomisural, y las coronales perpendiculares a este plano, los protocolos de obtención han sido previamente publicados (41, 83, 84, 173). Usamos estas imágenes no esterotácticas para definir y estudiar el plano de las comisuras y hacer análisis morfométricos de la anatomía encefálica y en particular de los ganglios basales. Son mostradas durante el transoperatorio con la ayuda del software Imagis, para hacer mediciones de puntos anatómicos de interés, así como correlacionarlas con la TAC y los hallazgos del estudio electrofisiológico.

Se utilizó un equipo de TAC helicoidal (Al Star. Siemens. Alemania). Las imágenes se realizaron colocando el gantry en 0 grados, garantizando que existiera un paralelismo entre el gantry y el anillo estereotáctico fijado a la cabeza del paciente. A todos los pacientes se les administró contraste yodado endovenoso previo a la obtención de la imagen.

Se definieron dos regiones de interés sobre el topograma del cráneo en vista lateral: la primera de 20 mm de grosor que comienza por encima de los clinoides posteriores y la protuberancia occipital interna en una línea que aproximadamente se extiende por encima de la base del seno frontal y el inion. Dentro de esta región se realizaron cortes axiales con un grosor de 1 mm en modo secuencial. La segunda región comienza a finalizar la anterior y se extiende hasta la zona del trayecto que incluya los surcos y los

giros de la corteza. Dentro de la misma se realizaron cortes axiales con un grosor de 5 mm en modo espiral, para un total aproximado de 40 imágenes axiales. Todas las imágenes fueron obtenidas con una matriz de 512x512 puntos y un campo de visión de 240 mm donde se incluyeron las 9 referencias del sistema estereotáctico en cuestión. Las imágenes fueron transferidas, por intermedio de la red de computadoras del CIREN, a una computadora personal instalada en la estación de planificación dentro de la unidad quirúrgica, donde son capturadas y exportadas por el software Imagis.

Método indirecto de localización anatomorradiológico del blanco quirúrgico

Utilizando el sistema de planificación **STASSIS** (CIREN, Habana, Cuba), (174) se localizan las referencias del sistema estereotáctico en las imágenes tomográficas. A través de las imágenes axiales originales y/o reconstruidas, combinadas con imágenes coronales y sagitales reconstruidas y utilizando referencias anatómicas se determina la localización de la comisura anterior (AC), la posterior (PC) y el punto medio intercomisural (ICP) (Fig. 27). Para la selección de AC se tienen en cuenta los pilares del Fórnix y los agujeros de Monro, para la PC se definen los límites de la lámina cuadrigémina y de la glándula pineal, ajustando los mismos. Se hacen reconstrucciones axiales y sagitales y se relacionan sus dimensiones con los datos obtenidos de la RM. Cuando existió inclinación sagital no deseada, el plano de las comisuras se obtiene con imágenes reconstruidas (175, 176). Se calculó, además, la distancia AC-PC considerando el punto más anterior de la comisura posterior y el más posterior de la comisura anterior. De forma automática se obtiene la posición del punto medio intercomisural (ICP).

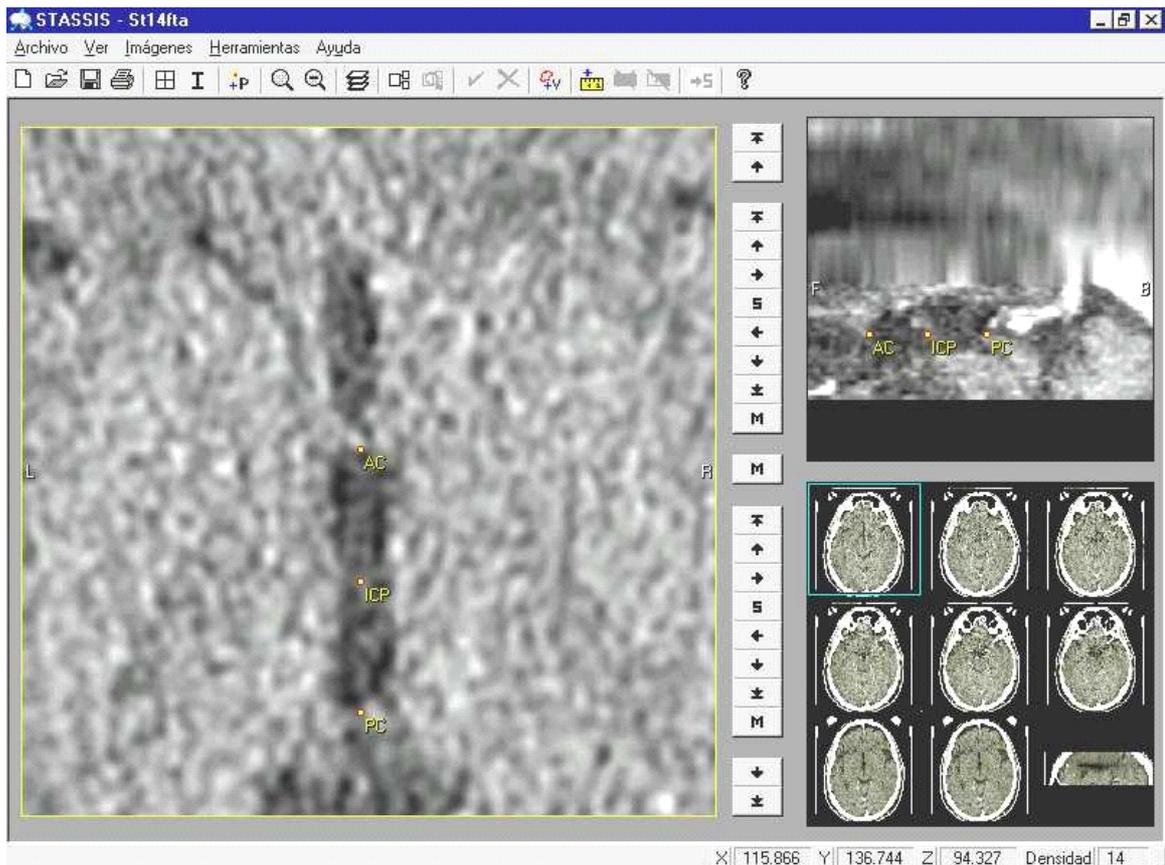


Figura 27. Modo de selección de las comisuras, comisura anterior (AC) y comisura posterior (PC), usando el sistema de planificación quirúrgica (Stassis); se combinan cortes axiales reformateados de imágenes obtenidas con TAC helicoidal a 1 mm de grosor

Nuestra estrategia de localización anatómica del blanco quirúrgico es diferente a la usada por otros grupos que utilizan un método de localización directo con imágenes de RM o combinando imágenes estereotácticas de RM y TAC por técnicas de fusión. Nosotros utilizamos un método de localización anatómica indirecto, relacionado con las comisuras, sobre imágenes de TAC estereotácticas e imágenes de RM preoperatorias no estereotácticas.

Antes de aplicar esta estrategia de localización indirecta del NST, se realizó un estudio anatómico de la región subtalámica en 44 hemisferios cerebrales de 22 cerebros formolizados de pacientes fallecidos de causas no neurológicas. En este estudio se midió la distancia del centro del núcleo a la línea intercomisural, así como se cortaron bloques

que incluían al subtálamo para hacer un estudio de las dimensiones del núcleo. Se revisaron los atlas estereotácticos existentes, decidiéndose la utilización del atlas de Schaltenbrand and Wahren (1977). Para definir nuestra estrategia se correlacionaron los datos obtenidos de estos estudios anatómicos y de los atlas. Igualmente se correlacionaron los datos obtenidos de estas observaciones con los de otros atlas menos utilizados.

Se prefirió que el punto anatómico seleccionado sobre imágenes de TAC se realizara con las coordenadas de un punto aparente que se corresponda con el centro anatómico tridimensional del núcleo subtalámico. (Fig. 28) Este método fue inicialmente descrito parcialmente por nuestro grupo (73-77), más recientemente se publicó con más detalles (178). El método indirecto de localización del blanco quirúrgico se basó en el siguiente desplazamiento: 2-3 mm posterior al ICP, 4 mm inferior al plano intercomisural y entre 11 y 13 mm lateral a la línea media.

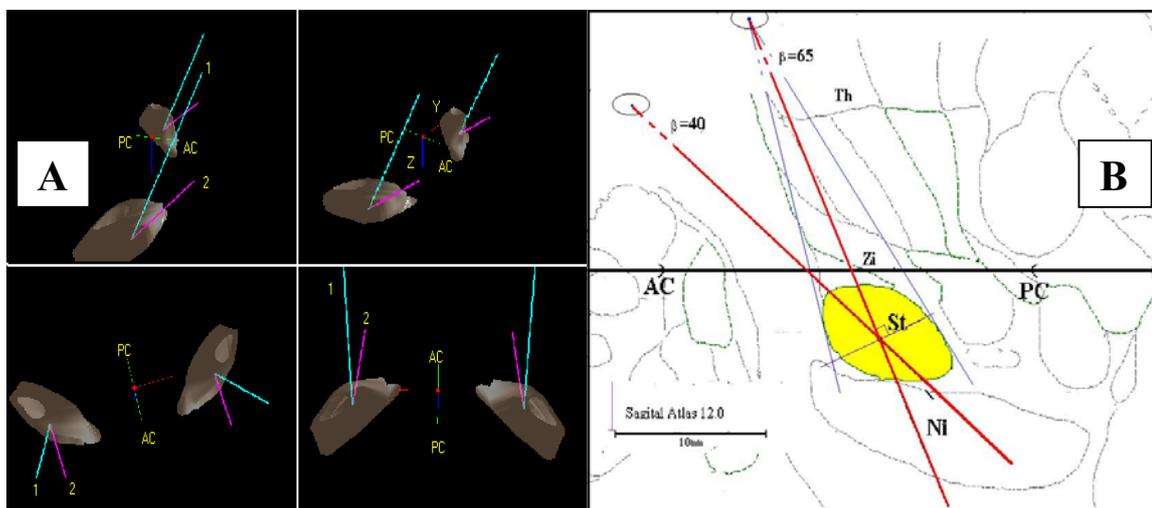


Figura 28. A. Se muestra una reconstrucción tridimensional de los cortes sagitales del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, realizados a 7 grados con relación al plano de las comisuras, se puede apreciar la relación entre dos trayectos parasagitales a diferentes ángulos ántero-posteriores de 65° (trayecto 1) y 40° (trayecto 2) en relación con el plano de las comisuras, y el núcleo subtalámico con su orientación espacial compleja. B. Esquema sobre un corte sagital a 12 mm del atlas de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, donde se muestra la relación de una trayectoria parasagital con ángulos en la dirección ántero-posterior en relación al plano de las comisuras de 40° y 65° . Como se muestra en el esquema, con el trayecto a 40° se atraviesa el núcleo en sentido más rostro-caudal que dorso-ventral y con el trayecto a 65° ocurre lo inverso, con esta última trayectoria se observa mayor área nuclear si se tiene en cuenta la posición espacial del núcleo y sus diferentes dimensiones.

El rango en estos valores es ajustable a cada paciente. Se realizaron trayectorias parasagitales de 0 a 15 grados, con inclinación de 40 a 65 grados en la dirección ántero-posterior con respecto al plano axial intercomisural (Fig. 27B). En los últimos 35 procedimientos, teniendo en cuenta la posición espacial compleja del núcleo y las probables ventajas de los diferentes ángulos antes mencionados, se prefirió utilizar un ángulo ántero-posterior entre 60 y 65 grados.

Para definir el blanco anatómico en el núcleo contralateral en los 11 pacientes sometidos a cirugía bilateral en igual tiempo quirúrgico se tuvo en cuenta además del método anatómico indirecto la información electrofisiológica del mapeo del primer núcleo, teniendo siempre en cuenta los posibles errores en la colocación del anillo.

II.3 Obtención de datos electrofisiológicos

II.3.1 Registro cerebral profundo

Con el paciente en decúbito supino, bajo anestesia local y después de realizado un trépano frontal de 10 mm de diámetro en la localización planificada en el sistema de planeamiento según los ángulos de registro, se abre la duramadre y se selecciona un punto en el segmento del giro expuesto, siempre evitando los surcos por el riesgo de dañar sin control visual una estructura vascular en la profundidad de este. Para el mapeo del núcleo se utilizó un solo electrodo de registro en cada vez. Se introduce la cánula con el semi-microelectrodo concéntrico bipolar (tipo steel-steel) con un diámetro exterior de 0.3 – 0.4 mm, punta de 10-20 micromicras con distancia interpolar de 0.2-0.3 mm e impedancia de 100 Kohm (179) (Unique Medical Co Ltd, Tokyo, Japan), para iniciar la exploración electrofisiológica (Fig. 29). El electrodo sobrepasa la cánula en 15 mm.

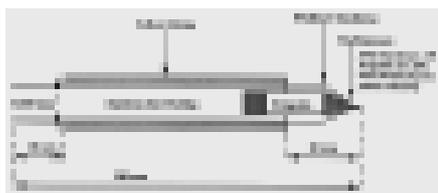


Figura 29. Esquema de la punta del electrodo de registro (semi-microelectrodo)

La actividad neuronal multiunitaria fue registrada y visualizada en una computadora personal con la ayuda del software de registro y procesamiento digital NDRS (Neurosurgical Deep Recording System) (CIREN, Habana, Cuba) (180-185) y los

amplificadores de un equipo de electromiografía y potenciales evocados (NEURONICA, CENIC, Cuba). El electrodo se avanza lenta y continuamente bajo visión y audición de la actividad eléctrica multiunitaria registrada, ofrecida por la computadora donde funciona el NDRS, hasta un punto 5 mm superior al supuesto blanco. A partir de este momento, se continúa registrando con el micrómetro manual, que permite movimientos menores al milímetro. Es importante reconocer y registrar los puntos de salida y entrada de las estructuras nucleares durante la trayectoria. Después de alcanzado el punto previamente planificado, se continúa registrando entre 5 y 10 mm más profundo definiéndose con esto el punto donde la actividad neuronal regresa al nivel basal, para identificar entonces el borde ventral del NST y entrar en la SNr. Subsecuentes trayectos son realizados a una distancia del primero de 2 mm para encontrar, con desplazamientos anteriores, el borde ántero-lateral del núcleo. Seguidamente nos movemos posteriormente para identificar el extremo posterior del núcleo. Siempre los movimientos son en el mismo plano sagital (Fig. 30) (A1, B1, C1, D1). El resto de los movimientos dependen de la orientación espacial aparente del núcleo que se va construyendo con la información electrofisiológica obtenida, concediéndole importancia a la disposición espacial del núcleo, la localización intranuclear de la región sensorimotora, los ángulos del trayecto y la correspondencia

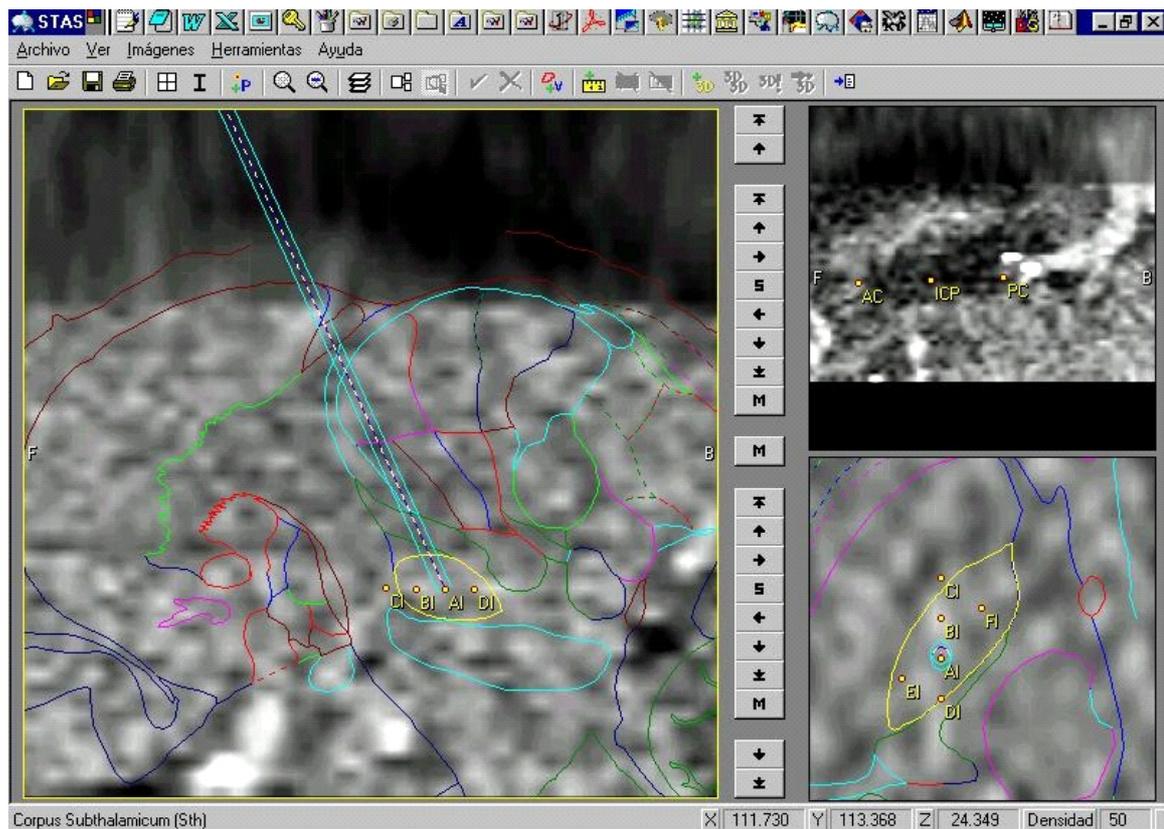


Figura 30. Se muestra en el sistema de planificación quirúrgica (Stassis), la planificación del primer tracto de registro (A1), usando imágenes de TAC, correspondiendo aparentemente con el centro del núcleo, con un trayecto parasagital y ángulo ántero-posterior de 65 grados con relación al plano intercomisural, igualmente se muestra la corrección del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, en cortes axiales y coronales, así como el método de mapeo electrofisiológico más usado para definir los límites ántero-laterales y posteriores del núcleo, inicialmente se realizan registros a 2 mm de distancia en el eje sagital del primer blanco (B1, C1, D1) y a continuación se alternan en relación con la información electrofisiológica obtenida desplazamientos en el eje oblicuo o eje mayor del núcleo (E1, F1).

entre el blanco de cada trayectoria de registro y el punto medio de mayor actividad eléctrica subtalámica registrada en cada una de ellas. En todas las trayectorias de registro se penetra la corteza cerebral por el mismo orificio, esto se logra haciendo pequeñas modificaciones de los ángulos α y β . De esta manera se reduce la exposición cortical y se evitar dañar estructuras vasculares piales.

II.3.2 Microestimulación eléctrica

Utilizando un equipo de estimulación eléctrica (Nihon Kohoden Corporation, Tokyo, Japón), se realiza una estimulación con pulsos de corriente entre 0.1 y 5 mA, 0.3 ms de ancho de pulso, con incrementos de 0.1 mA, frecuencias de 60 a 180 Hz. Estos pulsos producen una microestimulación bipolar a través del mismo electrodo usado en el registro que se sitúa para esto en los puntos de cada trayecto donde se registró una mayor actividad eléctrica integrada dentro del núcleo subtalámico y en otros puntos donde la información obtenida nos permite evaluar las relaciones anatómicas de dicho blanco, por ejemplo: fibras capsulares, del lemnisus y fibras del III nervio craneal. La cápsula fue identificada por movimientos visibles de una articulación o contracción visible de un músculo, ocurriendo éstas siempre de forma reproducible en los músculos contralaterales. La evocación de movimientos oculares se realizó por estimulación de vías relacionadas con estos movimientos. Esta estimulación se realizó después de terminado el tracto de registro. Durante la estimulación también se evaluó la respuesta relacionada con su efecto antiparkinsoniano y la ocurrencia de discinesias.

También se realizó macroestimulación unipolar con el electrodo de lesión previo a la realización de la misma utilizando un rango de corriente de 1-5 mA con frecuencia variable buscando con este estímulo la aparición de efectos adversos y evaluar igualmente el efecto antiparkinsoniano.

II.3.3 Medición de la impedancia del núcleo

Para la medición de la impedancia se utiliza el módulo destinado para este fin del neurogenerador de termolesión por radiofrecuencia (Leksell, Elekta Instruments, Suecia) que incluye electrodos de 1.1 mm de diámetro y 2 mm de superficie activa en su extremo distal. Se registró la impedancia a lo largo de la trayectoria en un punto previo

al borde superior de núcleo y en un punto intranuclear donde se propone la lesión.

Ambos puntos se definen a partir de la información electrofisiológica

II.3.4 Confirmación electrofisiológica

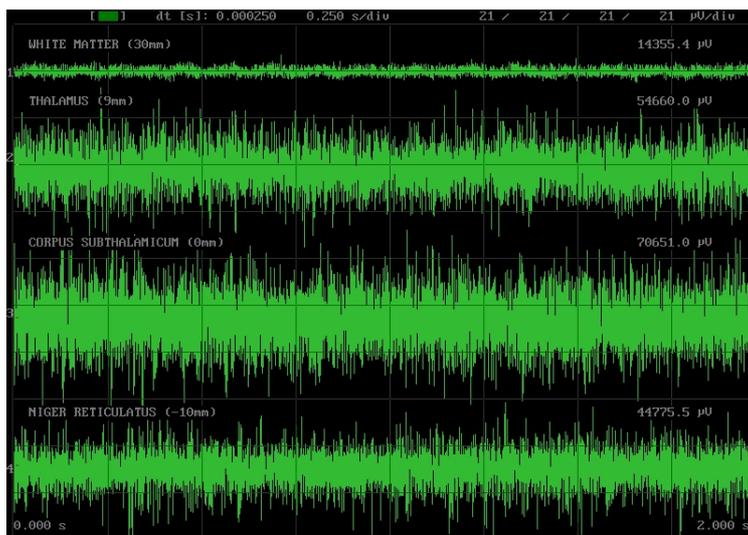


Figura 31. Muestra de las características y diferencias de la actividad eléctrica multiunitaria registrada a lo largo de un trayecto parasagital a 60 grados en la dirección ántero-posterior en relación al plano de las comisuras tomando como punto blanco el centro del subtálamo, donde se observan las diferentes estructuras (sustancia blanca, tálamo (ventral oralis anterior), subtálamo y sustancia negra pars reticulata). Obsérvese el predominio de la amplitud del registro del subtálamo en relación con las otras estructuras. Mostrado por el NDRS.

Se hacen los registros necesarios hasta obtener la información electrofisiológica y su correspondencia anatómica necesaria. La relación entre las descargas de grupos de células subtalámicas y el movimiento pasivo y activo de las diferentes partes del hemisferio contralateral (extremidad

superior, inferior y región orofacial) fue estudiado por la audición del registro de la actividad eléctrica con sistemas de audio-amplificador y almacenado en un modo interactivo de base de datos sobre la trayectoria en el NDRS.

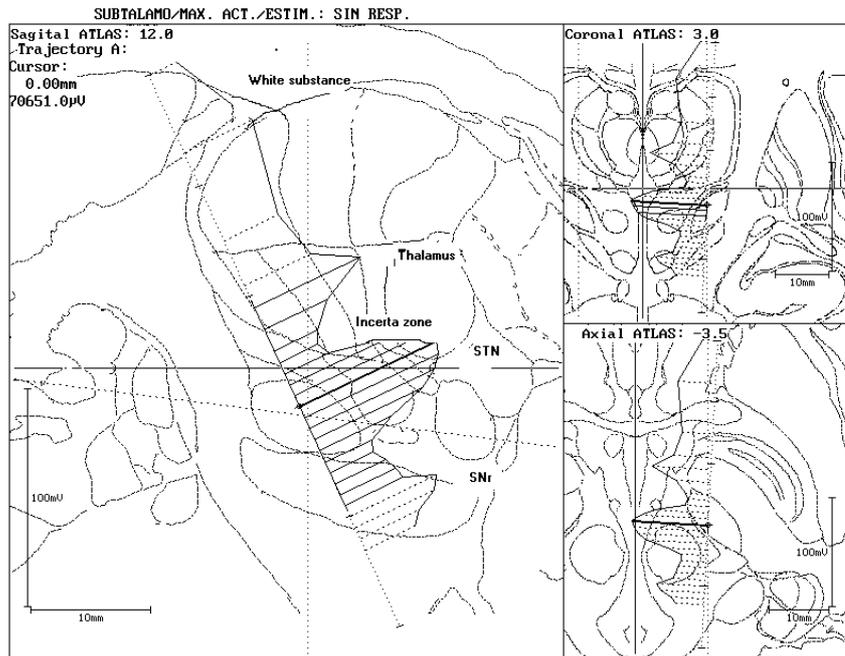


Figura 32. Presentación en la pantalla del sistema de registro NDRS la integral resultante del registro multiunitario a lo largo de un trayecto intranuclear, representando las características electrofisiológicas registradas con semimicroelectrodo a lo largo del trayecto (tálamo, zona incerta, subtálamo y sustancia negra pars reticulata), superpuestas al corte sagital (12.0) coronal (4.0) y axial (3.5), del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977

Durante el registro multiunitario los grupos de neuronas subtalámicas fueron identificados, basados en los siguientes criterios:

1. Actividad eléctrica aumentada caracterizada por gran

amplitud de descarga con frecuencias mayores que el

tálamo anterior y menores que la SNr (Fig 31).

2. Trayecto caracterizado por una secuencia de actividad eléctrica en relación con el ángulo de entrada. En nuestra experiencia caracterizada por actividad talámica (ventro-oralis), actividad de zona incerta, NST y entrada en SNr (Fig 32).

3. Respuesta somatotópica de las extremidades y estructuras orofaciales en la zona rostradorsal y lateral del núcleo por debajo del área de actividad talámica y del plano intercomisural.

4. Las variaciones en la amplitud de estas descargas eléctricas nos corroboran la posición intranuclear.

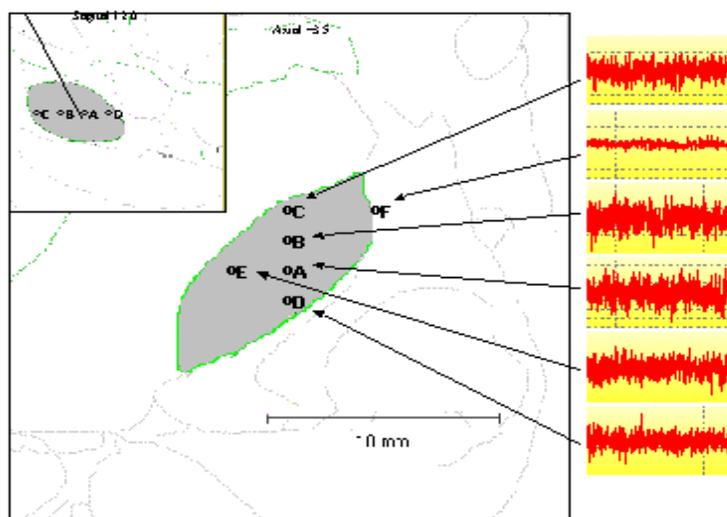


Figura 33. Se muestra en el sistema de planificación quirúrgica (Stassis), con imágenes del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, la planificación del primer tracto de registro (A), correspondiendo aparentemente con el centro del núcleo, con un trayecto parasagital y ángulo ántero-posterior de 65 grados con relación al plano intercomisural, en cortes axiales y sagitales, así como el método de mapeo electrofisiológico más usado para definir los límites ántero-laterales y posteriores del núcleo siguiendo inicialmente la dirección ántero-posterior (puntos A, B, C y D). Para cada uno de estos puntos se muestra la actividad eléctrica multiunitaria de los respectivos puntos de registros (A, B, C, D, E y F), nótese las diferencias en la amplitud de la actividad eléctrica en cada uno de los puntos

Con esta información electrofisiológica acumulada, considerando que nuestro método de mapeo delimita los bordes anterior, lateral y posterior del núcleo se puede estimar el centro del núcleo, como el punto medio de todos los puntos de registro que fueron clasificados por el equipo quirúrgico como puntos del núcleo subtalámico (Fig 33).

II.4 Evaluación de la efectividad de localización anatómica

Se realiza análisis estadístico de los datos obtenidos, tanto de la información anatómica, electrofisiológica, como de las observaciones realizadas durante la intervención para cada registro. Se determina el por ciento de primeros trayectos que hacen blanco en núcleo subtalámico p_1 , así como la distancia mínima promedio al núcleo (d) de los

primeros trayectos que no lo hicieron, además se determina el total y porcentaje de trayectos que pasaron por el núcleo p_t .

II.5 Definición y análisis del error de localización anatómica

El error en la localización anatómica se define al evaluar la efectividad que existe entre la selección de un punto en una imagen y el acto propio de alcanzar igual punto, y puede estar relacionado con todas las variables que puedan afectar exactitud y precisión, desde el método de localización anatómica, directo o indirecto, el tipo de imagen, la exactitud de los sistemas estereotácticos, etc.

El error en la localización anatómica ϵ determina para cada una de las coordenadas estereotácticas como la diferencia entre la posición del centro del núcleo determinado electrofisiológicamente (ver confirmación electrofisiológica) y el punto blanco seleccionado para la primera trayectoria.

II.6 Análisis y evaluación de la simetría y la variabilidad espacial del NST

En los 11 pacientes sometidos a cirugía bilateral en igual tiempo quirúrgico, los valores de la altura del NST son comparados estadísticamente (Kruskal Wallis ANOVA median test & Wilcoxon Matched Pairs Test. $p=0.05$) para contrastar hipótesis de igualdad entre los mismos y evaluar simetría en tamaño de los núcleos contralaterales. De igual forma se compara la posición del centro electrofisiológico de los núcleos contralaterales y la distribución espacial de todos los puntos de registros intranucleares y se analiza visualmente su simetría con respecto a la línea intercomisural. También se realiza la medición sobre las imágenes de TAC de la distancia intercomisural y el ancho del III ventrículo para cada uno de estos 11 pacientes, realizándose un análisis de correlación entre la distancia AC-PC y la distancia del centro del núcleo electrofisiológico a ICP en cada dirección.

II.7 Estrategia y determinación del volumen de lesión

Para la localización de la lesión utilizamos tanto la información anatómica como electrofisiológica. Para este fin se realiza una planificación combinando la localización de los trayectos de lesión en el sistema de planeamiento "Stassis" sobre cortes axiales y una representación en 3D realizada por el sistema NDRS de la información electrofisiológica registrada sobre los correspondientes planos del atlas estereotáctico digitalizado por nuestro grupo de Schaltenbrand and Wahren. Como resultado de este análisis se logra una representación tridimensional entre el volumen a lesionar y la localización espacial aparente del núcleo (Fig. 34).

La lesión se localiza en la región anatómica rostro-dorsal, y lateral del núcleo, incluyéndose generalmente la mayoría de los puntos donde se registraron kinestesis, lo cual se corresponde con la región sensorimotora, somatotópicamente mejor organizada del núcleo subtalámico. (Fig. 34)

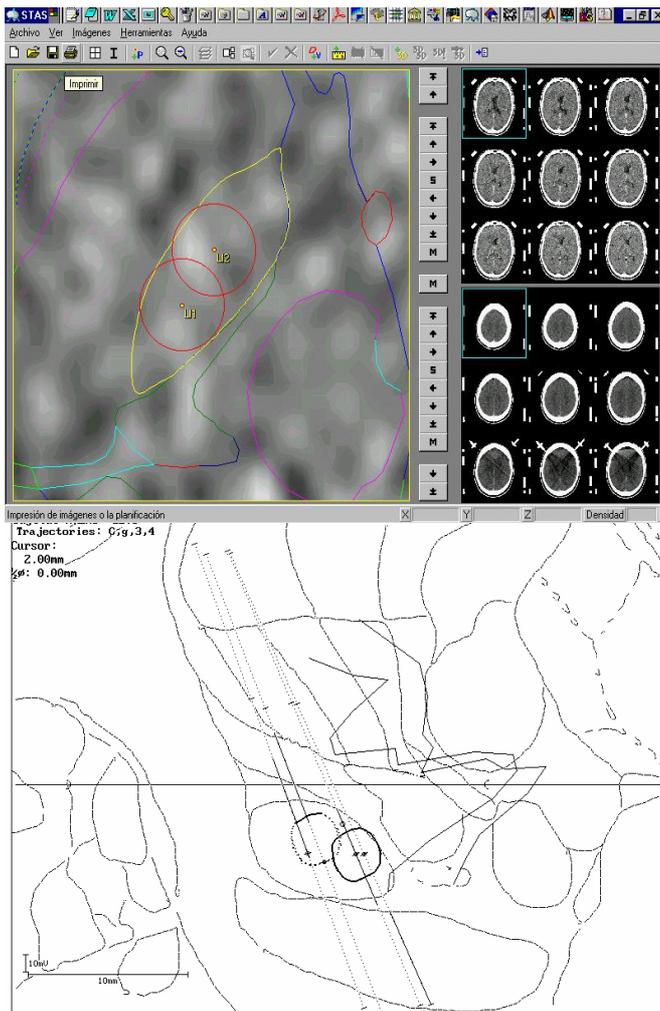


Figura 34. Se muestra la planificación de nuestro método para localizar las lesiones. a) En el Stassis, se seleccionan dos trayectos de lesión, definiéndose en cada de uno de ellos la relación entre la ubicación aparente de la lesión intranuclear y los límites del núcleo en dirección ántero-posterior y medio-lateral, representándose igualmente la relación entre las dos lesiones. Nótese la proyección de las lesiones aparentes 1 y 2 sobre un corte axial (3 mm por debajo del plano de las comisuras) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, el atlas ha sido escalado en relación a las comisuras del paciente obtenidas en imágenes de TAC y nuevamente escalado después del mapeo electrofisiológico del núcleo subtalámico para ajustar los límites electrofisiológicos del núcleo con la imagen digitalizada del núcleo. b) Se muestra nuestro método para localizar las lesiones en sentido dorso-ventral sobre dos trayectorias previamente planificadas usando información electrofisiológica derivada del registro multiunitario. Con el NDRS, se seleccionan los trayectos de registros intranucleares incluidos en el supuesto volumen de la lesión, definiéndose en cada de uno de ellos la altura del núcleo y las coordenadas estereotácticas de los límites del núcleo

sobre la trayectoria, seguidamente se correlaciona esta información electrofisiológica con cada uno de los trayectos de lesión, de forma que la superficie activa del electrodo se fije en el punto más conveniente para ubicar las lesiones a la altura requerida. Nótese en esta presentación del NDRS sobre un corte sagital (12.0) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, dos trayectos parasagitales a 65 grados en la dirección antero-posterior en relación con el plano de las comisuras con electrodo de lesión de 1.1 X 2 mm de superficie activa o expuesta, y la localización aparente de dos lesiones en la región más craneal y dorsal del núcleo definidas por la información electrofisiológica. Observe esta relación por separado entre la ubicación aparente de las lesiones 1 y 2 con la proyección de la integral de los trayectos de registro A y B respectivamente.

Para la realización de la lesión se utiliza el neurogenerador Leksell (Elekta Instruments AB, Sweden). Basados en la experiencia acumulada en la talamotomía y palidotomía y la observación de experimentos previos realizados en clara de huevo, donde se pudo definir los diámetros y volúmenes aproximados de coagulación del electrodo, correlacionamos estos datos con los conocimientos anatómicos previos del NST. Se definió un protocolo de lesión que fue modificado sobre la base de nuestro aprendizaje.

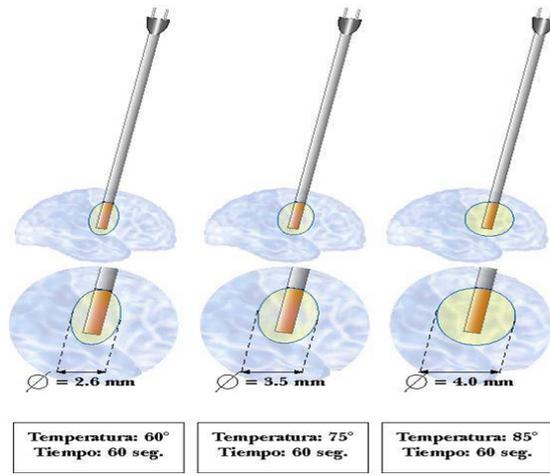


Figura 35. Esquema que representa el diámetro de las lesiones por radiofrecuencia en relación con la temperatura y el tiempo.

Los parámetros establecidos son: potencia: 8 ó 16 W, temperatura: 50-80°C, tiempo: 10-60 seg. (Fig. 35)

El centro del volumen de lesión es estimado como el punto medio de todos los epicentros de las diferentes lesiones independientes con

las cuales se fue conformando el volumen aparente total de lesión deseado

CAPÍTULO III.
RESULTADOS

III.1 Localización anatomorradiológica del blanco quirúrgico

III.1.1 Inclinaciones en la colocación del anillo

Los estudios de precisión en la colocación del anillo mostraron que el ángulo de rotación fue como promedio 1.02° ($0-4.59^\circ$), en el 40% de las intervenciones. La inclinación coronal no excedió el valor de 1° en el 9% de las intervenciones, no presentándose en el resto. La inclinación sagital promedio fue de 2.61° ($0-12.38^\circ$). La comisura anterior y posterior aparecieron en el mismo corte tomográfico axial en el 35% de las intervenciones. Nuestra distancia intercomisural fue como promedio 25.74 mm, con un rango de 23.65 a 29.43 mm.

III.1.2 ELA y primer trayecto de registro

Durante el primer trayecto de registro, el subtálamo fue encontrado en 42 de los 50 núcleos estudiados (82 %). En los 8 procedimientos restantes, las distancias del blanco de la primera trayectoria al blanco de la trayectoria más cercana que sí registró núcleo subtalámico fueron como promedio 1.43 ± 0.72 mm en la dirección medio-lateral y de 0.83 ± 0.76 mm en la dirección ántero-posterior.

III.1.3 Error de localización anatómica

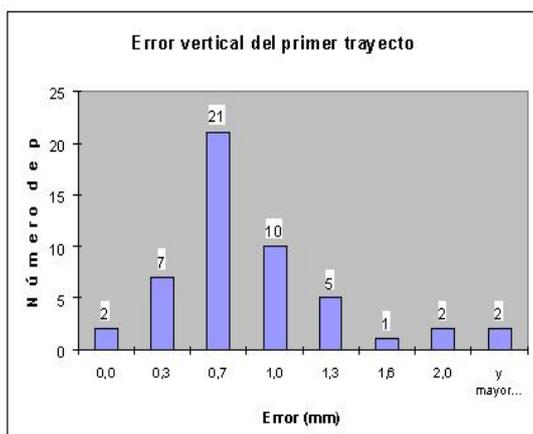


Figura 36. Histograma del error de localización anatómica (ϵ) del primer trayecto en la dirección vertical

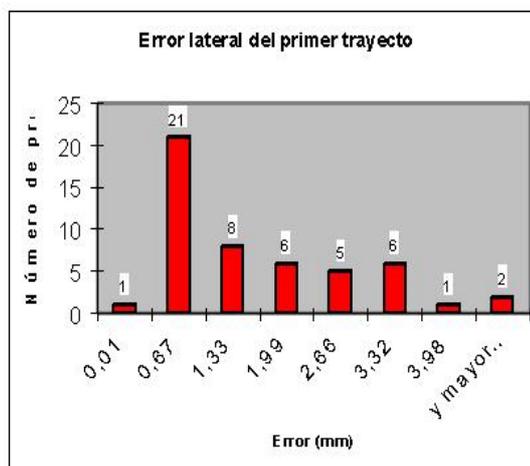


Figura 37. Histograma del error de localización anatómica (ϵ) del primer trayecto en la dirección lateral

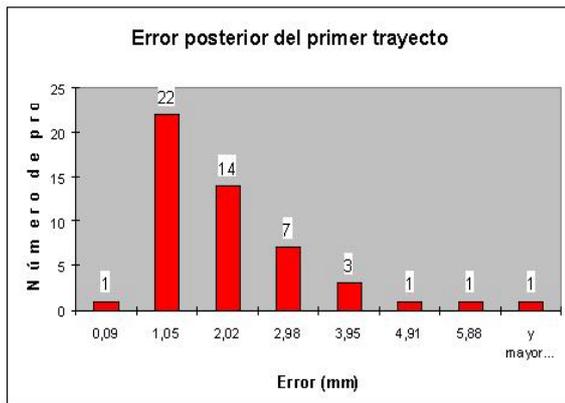


Figura 38. Histograma del error de localización anatómica (ϵ) del primer trayecto en la dirección posterior

La posición del blanco de la primera trayectoria y el centro del núcleo determinado electrofisiológicamente son significativamente similares ($P < 0.01$, ANOVA, *Students' t*) y la diferencia promedio entre los mismos se comportó de la siguiente forma: el error de localización vertical fue de

0.67 ± 0.51 mm, de **1.25 ± 1.15 mm** en la localización lateral y de **1.53 ± 1.31 mm** en la localización anteroposterior. El histograma de todos los casos se muestra en las figuras 36,37 y 38.

III.2 Simetría de núcleos contralaterales y la variabilidad espacial

La distancia intercomisural encontrada fue como promedio 25.76 ± 1.39 mm (29.43-24.26 mm). El ancho del III ventrículo como promedio fue 4.45 mm (2.93- 5.54 mm).

La altura máxima del núcleo sobre la trayectoria del centro electrofisiológico fue como promedio 5.18 ± 1.17 mm en el primer proceder y $5.14 \pm 1,14$ mm en el segundo proceder, no se encontraron diferencias significativas entre las muestras ($p=0.05$, Kruskal Wallis ANOVA median test, Wilcoxon Matched Pairs Test) (Tabla 1).

En estas intervenciones se usaron para ambos lados iguales ángulos en sus trayectos. La diferencia promedio entre las coordenadas del punto medio del núcleo determinado electrofisiológicamente de un hemisferio y del otro fueron: en la dirección vertical 0.76 ± 0.59 mm, de 0.72 ± 0.78 mm en la dirección lateral y en la ántero-posterior 1.07 ± 0.96 mm. (Tabla 1).

En la dirección ántero-posterior ($r=-0.1218$, $p=0.58$) y en la dirección látero-lateral ($r=0.034$, $p=0.81$) no se encuentra correlación significativa entre la distancia AC-PC y la distancia del centro del núcleo determinado electrofisiológicamente a ICP en cada dirección, mientras que en la dirección inferior-superior si se obtiene correlación significativa ($r=0.44$, $p=0.041$). No se encuentra diferencia significativa atendiendo al valor de la distancia AC-PC y el centro electrofisiológico de los núcleos (Kruskal Wallis ANOVA $p=0.05$). Estos resultados nos indican que no se puede atribuir la variabilidad de la localización del centro del núcleo paciente a paciente a la propia variabilidad de las distancias comisurales reportada entre los diferentes pacientes.

III.3 Datos neurofisiológicos

PAC	Altura del núcleo			Dist CE- ICP Lateral			Dist CE-ICP Anterior			Dist CE- ICP Vertical		
	P1	P2	Dif	P1	P2	Dif	P1	P2	Dif	P1	P2	Dif
1	8	7	1	11.90	11.74	0.17	-4.80	-4.75	0.05	3.46	3.66	0.20
2	5	5	0	11.61	12.50	0.89	-5.52	-4.78	0.74	6.21	5.75	0.46
3	5	4	1	13.39	13.47	0.08	-3.69	-3.38	0.32	4.70	3.89	0.80
4	5	5.5	0.5	13.91	12.25	1.66	-2.70	-4.47	1.77	2.12	2.50	0.38
5	6	4	2	12.68	12.59	0.09	-2.63	-1.71	0.92	3.89	3.48	0.42
6	3	6	3	14.97	12.36	2.61	-2.14	-5.38	3.24	4.72	5.25	0.53
7	5	6	1	13.73	13.15	0.58	-1.30	0.25	1.54	4.02	5.52	1.50
8	5	5	0	12.81	12.02	0.79	-1.62	-1.25	0.37	3.69	2.83	0.86
9	5	5	0	14.34	14.69	0.34	-0.27	-0.26	0.01	4.54	2.38	2.15
10	5	3	2	13.00	12.80	0.20	-0.53	-2.26	1.73	2.76	3.72	0.96
11	5	6	1	10.44	10.96	0.52	-0.60	0.55	1.15	4.74	4.55	0.19
Med	5.18	5.14	1.05	12.98	12.59	0.72	-2.35	-2.49	1.08	4.08	3.96	0.77
STD	1.17	1.14	0.96	1.30	0.97	0.78	1.74	2.17	0.96	1.10	1.18	0.60
Max	8	7	3	14.97	14.69	2.61	-0.27	0.55	3.24	6.21	5.75	2.15
Min	3	3	0	10.44	10.96	0.09	-5.52	-5.38	0.01	2.12	2.38	0.19

Tabla1. Análisis de simetría y variación espacial de los núcleos contralaterales en 11 pacientes. Se muestran resultados de la altura máxima del núcleo (*Altura del núcleo*), distancia del centro electrofisiológico al punto medio intercomisural (*Dist CE- ICP*) en las tres direcciones, tanto para primer proceder como segundo proceder (*P1* y *P2*) y la diferencia entre ambos en cada paciente (*Dif*). Desviación Estándar (STD), Promedio (Med), Máximo (Max), Mínimo (Min).

Se realizaron un total de 340 trayectos de registros en los 50 procederes, de estos el 79 %

fueron intranucleares. El promedio de registros por proceder fue de 7 con un rango de 5 a 15 trayectos. El promedio de trayectos por proceder que atravesó el NST fue de 5.5. En las intervenciones bilaterales en igual tiempo quirúrgico el promedio de trayectos del segundo núcleo registrado fue de 6.

Electrofisiológicamente el centro del núcleo fue encontrado a 3.75 ± 0.98 mm (valor medio \pm desviación estándar) inferior al plano axial que contiene las comisuras AC-PC, a 12.5 ± 1.48 mm lateral a la línea media intercomisural y a 3.11 ± 1.73 mm posterior al punto medio intercomisural (Fig 39). Pruebas de hipótesis para contrastar la variabilidad nula no dieron resultados significativos.

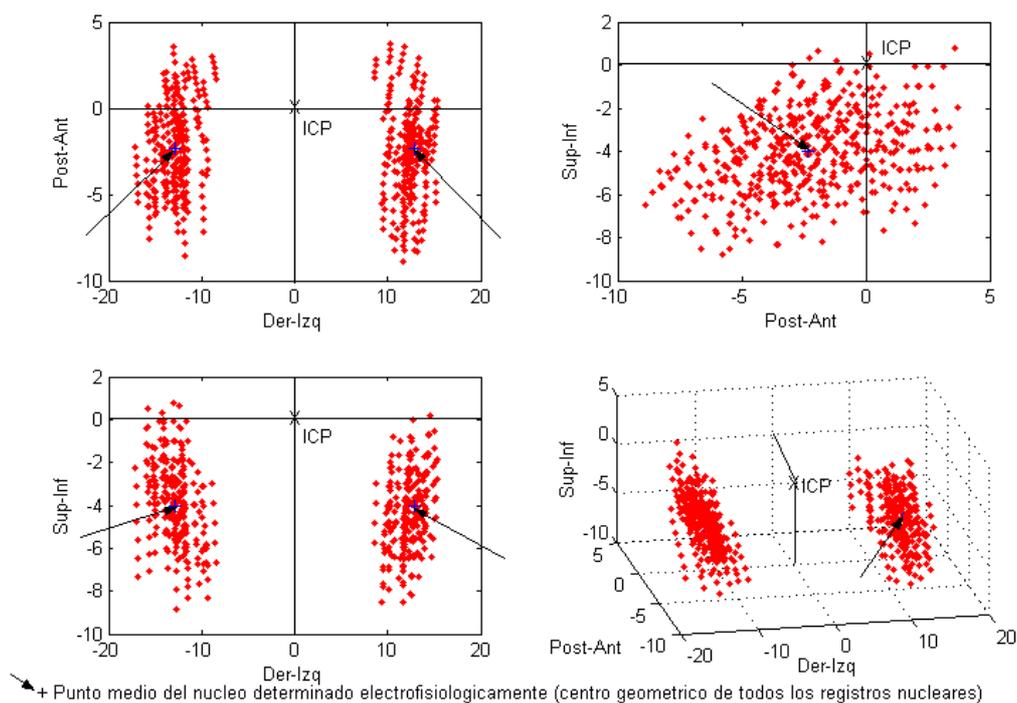


Figura 39. Registros intranucleares bilaterales para los 11 pacientes intervenidos en igual tiempo quirúrgico, en relación al plano coordenado formado por el plano de las comisuras y dos planos perpendiculares que pasan por el punto medio intercomisural, mostrados en plano axial, coronal, sagital y una representación en 3D. Se muestra el punto medio del núcleo determinado electrofisiológicamente con el signo +.

El gráfico de la actividad eléctrica integrada sobre cada trayecto explorado, permitió la

localización y diferenciación de los bordes de tres estructuras nucleares en cada trayecto: tálamo, NST, SNr (Fig. 30 y 31). El electrodo pasa a través de los núcleos anteriores del tálamo (núcleo reticular, núcleo lateropolaris, núcleo ventralis oralis anterior), atravesando la zona incerta y fascículo lenticular, antes de entrar en el núcleo subtalámico; debajo de este de forma general solo se registró la entrada a la SNr, no siendo registrada de forma rutinaria. Cuando el semimicroelectrodo penetró el subtálamo se produjo un incremento en la actividad eléctrica registrada, lo que se refleja en el correspondiente valor de la actividad integrada (Fig. 30), esto permitió diferenciar con facilidad esta estructura nuclear del resto de las antes mencionadas. La altura promedio del núcleo (50 procedimientos) registrado sobre la trayectoria del CE fue de 3.74 ± 0.88 mm.

El tálamo anterior fue registrado en todos los procedimientos donde el ángulo antero-posterior estuvo entre 55° - 65° y en el 42,3 % de los casos con un ángulo inferior de 55° . En el resto de los procedimientos el primer trayecto pasó anterior al tálamo y atravesó CI.

En los 270 trayectos que atravesaron el núcleo subtalámico se realizaron un total de 1295 puntos de registros intranucleares. De estos trayectos se encontraron descargas excitadoras durante la exploración kinestésica en el 74 %. Los grupos neuronales que respondieron a movimientos fueron encontrados en todos los planos parasagittales, siendo más representativo en los 2/3 dorsales del núcleo. En el sector caudoventral se registró esporádicamente respuesta sensorial. Observamos igualmente una organización somatotópica de células relacionadas con el movimiento en la región sensorimotora del núcleo. En la zona rostródorsal, en la porción lateral existió una mayor respuesta a los movimientos de la extremidad superior (37% del total de trayectos explorados), mientras en la región más medial existieron neuronas que respondieron más a los movimientos de la extremidad inferior (35%). Los grupos celulares que respondieron a movimientos

orofaciales se localizaron generalmente en sitios intermedios a los anteriores (10%) de los trayectos intranucleares. Se encontró en el 6,4 % de los pacientes, actividad neuronal con componentes periódicos a bajas frecuencias (4-8Hz) altamente correlacionados con el temblor.

La estimulación en la zona central del núcleo no evocó respuestas (motoras o sensitivas) por estimulación de células subtalámicas. Sin embargo, la estimulación en las regiones más posteriores reporta parestesias con sensación de corriente en el hemicuerpo contralateral, presumiblemente debido a la estimulación del lemniscus medial. En regiones laterales se evocó contracción muscular contralateral derivada de la estimulación de fibras córtico-espinales. En las porciones mediales y posteriores se evocaron movimientos de los ojos en el 22.5% de los procedimientos. Esta respuesta fue caracterizada por blefaroptosis y blefarodistasis con movimientos oculares de tipo de desviación de la mirada conjugada; esta respuesta puede estar en relación con la estimulación de fibras oculomotoras. En pacientes con temblor se apreció arresto del temblor al estimular las zonas de mayor organización somatotópica; algo similar ocurrió al estimular fibras córticoespinales. Se presentaron discinesias durante la microestimulación en el 10 % de los procedimientos aunque existieron diferencias entre los parámetros de estimulación dados en las diferentes zonas del núcleo y entre núcleos.

III.4 Lesión por radiofrecuencia del núcleo subtalámico

En los 50 procedimientos realizados se utilizaron 3 estrategias (I, II, III) para producir un volumen de lesión intranuclear óptimo, las cuales se fueron modificando según la experiencia acumulada. (Fig. 40).

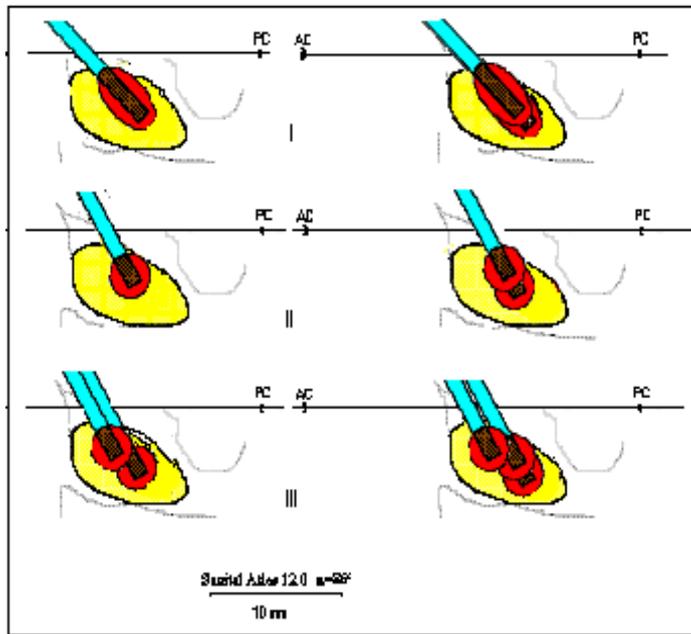


Figura 40. Esquema que muestra de forma gráfica la evolución de nuestra estrategia de lesión por radiofrecuencia en la Subtalamotomía. Estrategia I. Se presenta la localización esquemática de la lesión y su extensión, sobre un corte sagital (12.0) del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977, con un trayecto parasagital a 40 grados en la dirección ántero-posterior en relación con el plano de las comisuras, utilizando electrodo de lesión de 1.1 X 4 mm de superficie activa o expuesta. Estrategia II. Con electrodo de lesión de 1.1 X 2 mm de superficie activa o expuesta, se

realiza trayecto parasagital a 65 grados en la misma dirección, obsérvese la disposición de lesiones más pequeñas en igual región del núcleo subtalámico. Estrategia III. Con igual ángulo de trayecto y electrodo de lesión se muestra nuestra última estrategia con dos trayectos y varias lesiones superpuestas localizadas en la región rostro-dorso-lateral del núcleo.

Las diferencias entre dichas estrategias responden al tipo de electrodo utilizado, el ángulo ántero-posterior del trayecto de lesión con relación a la horizontal, número de trayectos de lesión y total de lesiones por trayecto (Tabla 2).

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

^a Número de trayectorias de lesiones.

^b Número total de lesiones por trayectorias.

^c Ángulo de la trayectoria de lesión.

Tabla 2. Estrategias de lesión

El centro del volumen lesionado por proceder se localizó a 12.3 ± 1.70 mm lateral y 3.47 ± 2.08 mm posterior al punto medio intercomisural, y 3.87 ± 0.97 mm inferior al plano intercomisural, lográndose el volumen de lesión ideal en la región sensorimotora con la estrategia III.

III.5 Complicaciones y tiempo quirúrgico

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

^a HIC: Hemorragia intracerebral

^b LCR: Líquido cefalorraquídeo

Tabla 3. Complicaciones quirúrgicas

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

Las primeras aparecieron en 4 pacientes (13.2 %). Discinesias intensas se observaron en 3 pacientes (9.68 %). Las discinesias tuvieron una intensidad 3-4 en la escala de Obeso (171) y fueron de tipo coreico-bálicas, con afectación predominantemente de las extremidades inferiores. Estas aparecieron dentro de las primeras 24 horas de evolución de la lesión y desaparecieron después de 6 meses. En dos de estos pacientes se presentó

igualmente ataxia de tronco e hipotonía, esta última desapareció en uno de ellos 6 meses después de la cirugía y mejoró en el otro quedando cierto grado de asinergia que no limitaba su movilidad de forma significativa. El paciente que presentó hemibalismo (Fig. 41) fue sometido posteriormente a una palidotomía ipsilateral a la lesión desapareciendo la corea y persistiendo el beneficio antiparkinsoniano.

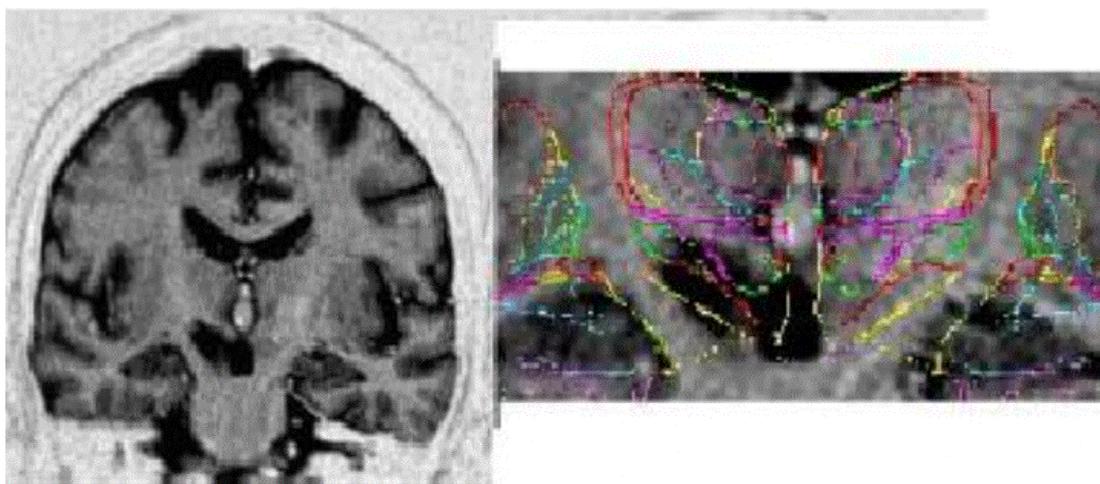


Figura 41. T1-RM coronal postoperatoria 6 meses después de la lesión unilateral del NST, se superpone la correspondiente imagen del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand 1977. Nótese la extensión de la lesión en la dirección ventral, medial y posterior al NST.

El cuarto paciente que presentó complicaciones relacionadas a la lesión en el postoperatorio inmediato se mostró confuso y agitado, demostrándose en el control tomográfico la presencia de un hematoma laminar (1 cm) de localización paraventricular. Este paciente mejoró gradualmente en las siguientes dos semanas y estaba asintomático al alta médica.

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

El tiempo quirúrgico fue variable. Se observó una disminución progresiva en relación con la adquisición de una mayor experiencia por parte del equipo de trabajo. El tiempo quirúrgico promedio sin incluir el de la adquisición de la imagen fue en un solo proceder de 2 ½ horas mientras que en las intervenciones bilaterales fue aproximadamente de 5 horas.

CAPÍTULO IV.
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

IV.1 Anatomofisiología del núcleo subtalámico

El núcleo subtalámico de Luys es un núcleo pequeño y ovoidal en forma de lente, situado en la parte basal del diencefalo en transición al mesencefalo. Se relaciona ventral y caudalmente con la sustancia negra. Tomando como referencia el plano intercomisural y considerándolo como un lente biconvexo ovoidal, tiene dos superficies, superior e inferior, una porción o borde súpero-lateral y otra ínfero-medial, dos extremos, uno ántero-medio- superior y otro póstero-látero-inferior. El subtálamo esta oblicuamente orientado a lo largo de tres ejes anatómicos, para describir la posición espacial del núcleo con relación a las comisuras decimos que su eje mayor en sentido ántero-posterior establece un ángulo aproximado de 45 grados con el plano sagital medio, visto en un plano axial y establece un ángulo aproximado de 30 a 35 grados con el plano axial que contiene las comisuras, visto en un plano sagital. Su eje mayor en sentido látero-medial establece un ángulo aproximado de 45 grados con el plano sagital que contiene las comisuras, visto en un corte coronal; si tenemos en cuenta que estos ejes son perpendiculares entre sí y lo medimos a lo largo de estos ejes sus dimensiones aproximadas son: 12 mm en el eje ántero-posterior, 6 mm en el eje látero-medial y 4 mm en el eje supero-inferior (177). El núcleo se extiende en el atlas de Schaltenbrand and Wahren 11.5 mm lateralmente, 5 mm dorsoventral y 9 mm ántero-posterior, siendo la reconstrucción tridimensional del mismo no del todo útil por las limitaciones del atlas entre planos de cortes (186).

Aproximadamente 2/3 del núcleo están relacionados con los ganglios basales y la corteza motora. La región sensorimotora del núcleo se localiza rostro-dorsalmente, siendo la región ventro-caudal una zona no relacionada a movimientos del cuerpo (65, 69, 99, 100, 111, 187, 188). Existe una subdivisión somatotópica de la región

sensorimotora donde las células en los planos laterales responden fundamentalmente a los movimientos de la extremidad superior, y células en planos mediales responden predominantemente a los movimientos de la extremidad inferior (100, 188). Existe igualmente otro nivel de organización donde las porciones proximales de las extremidades están representadas en mayores áreas y más dorsales que las porciones más distales (100, 188). Se encuentran igualmente neuronas con respuesta a movimientos de varias articulaciones en igual hemicuerpo (188).

IV.2 Importancia de la colocación del anillo

La precisión de las mediciones indirectas para la selección del primer blanco de registro no solo está influenciada por la exactitud con que se identifican las diferentes estructuras anatómicas en las imágenes, sino también por la correcta colocación del sistema estereotáctico.

Nuestra meticulosa colocación del anillo nos permitió tener rotaciones del anillo con un promedio bajo (1 grado) observada solamente en el 40% de las intervenciones. Estos valores son inferiores a otros estudios, los cuales reportan rotación del anillo en el 80% de las intervenciones (83) y el 66% (173). Nuestro rango de rotación (0-4.7 grados) es parecido al reportado por Zonenshayn (53, 84) siendo menor de 5 grados en todos los casos. En nuestros pacientes la rotación no deseada del anillo estuvo en relación con asimetrías de la cabeza y de los conductos auditivos externos. Esta rotación del anillo respecto a la línea intercomisural puede producir desviaciones en las tres direcciones espaciales entre décimas de milímetros y varios milímetros (33). Si a esto se suman otras inclinaciones no corregidas por el software de planeamiento estereotáctico, como la inclinación coronal se pueden producir errores considerables para este tipo de cirugía. Este hecho tiene una mayor implicación en la cirugía bilateral en un solo tiempo

quirúrgico cuando se utiliza un método de localización indirecto, referenciado por las comisuras al intentar extrapolar la información anatómofuncional obtenida de un lado al otro sin tener en cuenta estas inclinaciones.

La inclinación coronal, observada sólo en el 9% de las intervenciones, mostró valores menores a 1 grado y produjo errores despreciables de varias décimas de milímetros (33). Estos valores son similares a otros reportados (173) y menores a los reportados por Zonenshayn (84). La inclinación sagital aunque fue totalmente corregida con el software mostró valores aceptables: 2.61 grados como promedio en todas las intervenciones. Otros autores reportan un mayor promedio de inclinación (84, 173) mientras otros reportan esta inclinación solo en el 32% de los procedimientos (83). Estos rangos en los grados de inclinación sagital pueden estar influenciados por las variaciones anatómicas entre la línea orbitomeatal (línea de Frankfurter) y el plano de las comisuras, descrito con anterioridad (11.5 y 18.5 grados). En estos casos la variabilidad anatómica craneal y encefálica individual fue la responsable de las inclinaciones sagitales. Aunque la utilización de métodos diferentes para obtener las imágenes de TAC moviendo el gantry del tomógrafo, elimina esta inclinación, se prefirió corregir esta inclinación por software, lo cual impide la introducción de otra fuente de error de localización (173).

IV.3 Significación del tipo de imagen seleccionada, su relación con el método de localización y exactitud de los sistemas estereotácticos

El método para la localización anatómica de los núcleos de los ganglios basales se basa en mediciones indirectas y directas. Estas se pueden realizar utilizando diferentes técnicas imagenológicas como ventriculografía (82), TAC (189-193) o RM (21, 194-196). Muchos grupos continúan realizando la ventriculografía como método tradicional, combinado con el micro registro de la actividad eléctrica cerebral; aunque es conocido

que la ventriculografía puede distorsionar el tamaño de los ventrículos y puede asociarse además con un aumento de la morbilidad (197).

Más recientemente, con el uso de imágenes de RM, se pueden delimitar los bordes de las estructuras nucleares de la sustancia blanca. También es posible localizar una estructura de forma directa, pudiéndose de esta forma prever las variaciones anatómicas existentes entre pacientes, además se puede combinar con métodos indirectos de medición. La principal dificultad reportada radica en la distorsión de la imagen de RM (159, 198), lo cual provoca inexactitudes en las mediciones realizadas sobre este tipo de imagen. Debido a este inconveniente, los estudios con imágenes de RM son considerados por algunos autores como estudios no primarios para la toma de las coordenadas estereotácticas en la cirugía funcional (33). En otros estudios comparando la TAC y la RM se reconoce la distorsión de la última pero se concluye que las diferencias entre ambas es pequeña (84, 161). Los avances obtenidos en la reducción de la distorsión en las imágenes de RM han permitido la incorporación cada vez más creciente de este tipo de estudio como guía en la localización anatómica directa de estructuras profundas (41, 83, 84, 195, 199). Varios autores prefieren el uso de esta guía imagenológica combinada con el microrregistro de la actividad eléctrica en la palidotomía, subtalamotomía e implante de electrodos profundos en el subtálamo (41, 83, 84, 195, 199). Para ello realizan estudios previos con phantom para conocer el índice de error en todas las direcciones (83). Muchos la combinan con otras imágenes más exactas para corregir la distorsión y aprovechar sus ventajas (50). Otros reportan el uso combinado de imágenes de TAC y RM (84, 198) unido al registro electrofisiológico (84, 200) para mejorar la localización de estructuras intracraneales. En estos casos, la fusión de imagen de TAC y RM es incapaz de sustituir el registro neurofisiológico, en la localización de un núcleo intracraneal (84, 200).

En nuestro trabajo la combinación de imágenes de TAC y RM por el método antes descrito facilitó por el bajo índice de distorsión de la primera (201, 202) mejorar la selección anatómica de las comisuras (33); cuando se realizan cortes de 1 mm de grosor se mejora aun más la precisión (173). A diferencia de otros autores (33), nosotros realizamos cortes a 1 mm logrando además, mejorar la selección de las comisuras con imágenes reconstruidas en cortes sagitales y axiales y minimizar el error propio de la imagen de TAC (201). Cuando existen errores en esta selección en un orden menor a 1 mm se inducen errores en la localización del blanco dentro de límites aceptables (33). Además, con el uso de cortes a 1 mm en modo secuencial en el área de las comisuras y el blanco quirúrgico, se logra una buena relación entre la distorsión espacial y la resolución de la imagen. Con la utilización de imágenes de RM preoperatorias se logra una mayor información anatómica y morfométrica que puede ser extrapolada a las imágenes de TAC (33).

Existen dos elementos determinantes para evaluar la exactitud de un sistema estereotáctico: la precisión mecánica propia del sistema y la precisión en la localización sobre imágenes donde los cortes son distantes (190). Para el sistema estereotáctico de Leksell usando imágenes de TAC de 2 mm de grosor la exactitud es de 2 mm. (190). La exactitud del otro sistema estereotáctico usado en nuestro trabajo (Estereoflex) es muy parecida y menor a 2 mm en todos los estudios previos realizados (pendientes de publicación).

IV.4 Blanco anatomorradiológico

Se han reportado varios métodos para la localización del núcleo intermedio ventral (Vim) del tálamo, Ohye (179) describió un método de localización indirecta tomando un punto 5 mm anterior a CP en la línea intercomisural, y 15 mm lateral a la línea media. Este punto corresponde al borde inferior del Vim. Para la localización de la palidotomía,

dentro de la porción posterior del pálido interno (GPi), Laitinen (11), tomando como referencia el punto medio intercomisural, propone un punto 2 a 3 mm anterior a este, 20 a 22 mm lateral y 4 a 6 mm inferior al plano intercomisural. Esta es la estrategia para la selección inicial del blanco anatómico más usada por muchos grupos que realizan palidotomía y estimulación del pálido actualmente (12-37). Vale recordar que existen variaciones en estos rangos que están necesariamente determinados por las propias variaciones anatómicas y morfométricas entre pacientes y entre poblaciones (203-205).

Nuestro método de localización indirecta ha sido reportado en detalle recientemente (178). Se han reportado igualmente, métodos de localización anatómicos compuestos donde se combinan no solo métodos directos e indirectos con atlas sino también diferentes tipos de imágenes (84).

Nuestra estrategia de localización del primer registro se diferencia de otras (206, 209). Yokoyama, a diferencia de nosotros, prefiere colocar el punto blanco de la trayectoria en la región más ventral del núcleo. Nosotros usamos el centro del núcleo por que conociendo las pequeñas dimensiones del núcleo, sería más probable encontrar núcleo en el primer trayecto si nos dirigimos a este punto, que a cualquier otro punto.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que los propios errores en la colocación del anillo, la localización de las comisuras y la precisión de los sistemas estereotácticos, pueden hacer más o menos efectivas estas estrategias de localización del blanco en el primer trayecto calculado de forma indirecta por referencias anatómicas obtenidas de las imágenes. Nosotros le damos mucha importancia al igual que otros (83, 84, 207) a la correcta selección del primer blanco de registro.

Nuestra estrategia de localización del núcleo también incluyó la utilización de un ángulo ántero-posterior variable, siendo en los 2/3 de nuestros procedimientos que se corresponden con los realizados en los últimos dos años, ángulos ántero-posteriores con relación al

plano de las comisuras entre 60 y 65 grados y ángulos parasagiales entre 0 y 15 grados (83, 84), otros prefieren usar ángulos látero-medial mayores (41, 206). Los ángulos anteriormente descritos facilitan en primer lugar, atravesar estructuras nucleares o no, que sirven de referencia para cada trayecto, como es el tálamo y la zona incerta.

Estos valores angulares difieren de los usados en otros estudios experimentales (69, 100, 110), siendo los ángulos más comúnmente usado por otros (82, 83). Aunque muchos artículos no referencian el ángulo ántero-posterior usado y en ocasiones solo se refieren al ángulo látero-medial sin precisar los valores del ángulo ántero-posterior (41, 206), otros usan las trayectorias con ángulos en relación al anillo y no al plano intercomisural (41). Recordemos los trabajos de Ohye donde demostró la efectividad del mapeo del Vim según los ángulos de entrada en las talamotomías (10).

IV.5 Efectividad del método de localización anatómico

La efectividad de nuestro método de localización indirecto se puede evaluar por dos aspectos. Uno de ellos es la eficiencia en localizar el núcleo en el primer trayecto de registro, sucediendo con nuestro método en más del 80% de los procedimientos. Este método indirecto de localización con los ángulos antes mencionados facilita atravesar el núcleo en la dirección que consideramos más ventajosa, existiendo a nuestro juicio una mayor probabilidad de hacer blanco en el primer trayecto (Fig. 26). Al analizar los 8 procedimientos donde no se encontró el núcleo en el primer trayecto, la distancia mínima del núcleo fue de 1 ½ mm y en 4 de ellos al revisar la planificación quirúrgica se comprobó una selección no óptima del plano de las comisuras. Otros, usando diferentes métodos de localización con imagen de RM, han reportado una eficiencia baja en la localización anatómica del núcleo subtalámico, un 43% (208) y 13% (48). Con un número de procedimientos limitados el grupo de Emory (83) reporta un 100% de eficiencia de su método directo con imagen de RM, otros en artículo recientes (84) no describen el

número de los primeros trayectos que atravesaron el núcleo subtalámico. No analizamos los resultados en la efectividad de otros métodos de localización usando multitrayectos en igual tiempo por considerarlos metodológicamente diferentes. El otro es el estudio de la correspondencia entre el blanco anatómico y electrofisiológico del núcleo. Los errores de localización, al comparar la estrategia con el centro electrofisiológico del núcleo, muestran valores aceptables menores de 2 mm en las tres direcciones, en más del 70% de los procedimientos. Existen pocos reportes sobre los errores de localización en el núcleo subtalámico (83, 84). Zonenshayn (84) al estudiar la precisión entre varios métodos anatómicos y el resultado final del estudio electrofisiológico reporta que el método de localización indirecto guiado por el ICP con imágenes de RM y TAC fue el segundo más preciso aunque no estadísticamente significativo, después de un método compuesto, donde se combinan métodos directos, indirectos y basados en Atlas. Aunque hay reportes de estudios similares realizados en otros núcleos (pálido medial), utilizando la guía con imagen de RM y un método directo de localización, donde se reportan diferencias entre la localización anatómica y electrofisiológica similares a los nuestros (83).

Aunque el método de localización directa sobre imagen de RM ha sido ventajoso al disminuir el error por variabilidad espacial de los núcleos grises de la base (15, 78, 79, 83) y los reportes de su aplicación en subtálamo con refinamiento electrofisiológico (41, 46, 82-84, 206) y sin este (55) son muy favorables, nuestros resultados muestran que la guía por imagen de TAC, combinado con RM no estereotáctica con un método indirecto de localización y refinamiento electrofisiológico conduce a resultados de localización óptimos.

IV.6 Confirmación electrofisiológica y organización somatotópica del núcleo.

Existen tres diferencias en los métodos descritos para el registro del núcleo subtalámico, la primera se relaciona con la utilización de 5 electrodos de registro simultáneos (41, 46, 82) o un solo electrodo (55, 83, 84). La segunda relacionada con los métodos para mapear el núcleo, y la otra con la utilización de registros uni o multiunitarios.

Con el registro multiunitario se logra una disminución del tiempo requerido para la exploración de un tracto de registro (15 minutos) pudiendo a nuestra consideración ser una mejor opción para el uso clínico en núcleos como el subtálamo que demandan gran nivel de exploración electrofisiológica, cuando se realiza cirugía ablativa.

La información electrofisiológica necesaria para localizar una, dos o tres lesiones intranucleares demanda usar un método de mapeo efectivo y dinámico, que permita corregir en la dirección correcta el posible error de la localización anatómica para que con un mínimo de trayectos de registros se pueda obtener la mayor información posible para lesionar, considerando como el resultado final del mapeo la obtención de la información electrofisiológica necesaria, no solo su localización funcional. En la cirugía ablativa del subtálamo a diferencia de la estimulación crónica, donde la ubicación de algunos contactos del electrodo fuera de los bordes del núcleo (41, 51, 53) no incide notablemente en los resultados clínicos, lesiones extranucleares pueden tener implicaciones desfavorables.

Durante el registro multiunitario los grupos de neuronas subtalámicas fueron identificados, basados en los siguientes criterios:

1. Actividad eléctrica aumentada caracterizada por gran amplitud de descarga con frecuencias mayores que el tálamo anterior y menores que la reticulata.

2. Trayecto caracterizado por una secuencia de actividad eléctrica en relación con el ángulo de entrada. En nuestra experiencia caracterizada por actividad talámica (ventro-oralis), actividad de zona incerta, núcleo subtalámico y entrada en sustancia negra pars reticulata.

3. Respuesta somatotópica de las extremidades y estructuras orofaciales que incluye área de somatotopía al temblor en la zona rostradorsal del núcleo por debajo del área de actividad talámica y del plano intercomisural.

Nuestro método de mapeo electrofisiológico del núcleo difiere del realizado por otros (55, 82-84, 206), nosotros después de realizado el primer trayecto de registro, realizamos los siguientes trayectos a distancias de 2 mm, primero en la dirección ántero-posterior, esto está dado, por presentar un método de localización anatómica más preciso en la dirección lateral (obtuvimos menor error de localización anatómica en la dirección lateral que en la ántero-posterior), esto pudiera estar en relación con la mínima variabilidad espacial del núcleo en la dirección lateral (83, 84), preferimos igualmente movimientos en esta dirección para lograr una mayor orientación en el caso donde se haya producido un error de localización, por existir estructuras anteriores y posteriores al núcleo fácilmente reconocibles después de la microestimulación, toda esta metodología va encaminada a lograr un mapeo del núcleo más extenso con el mínimo de trayectos de registros; en los 20 últimos procedimientos el promedio de trayectos de registros por proceder disminuyó a 6, igual número al necesitado en el último núcleo registrado en la cirugía bilateral en el mismo tiempo quirúrgico, a diferencia de otros que han presentado menor número de registros para localizar funcionalmente el núcleo con fines de estimulación crónica y aun menor cuando se realiza el segundo lado en igual tiempo quirúrgico (84). Los grupos que realizan 5 trayectos simultáneos no reportan en detalles el

nivel de mapeo realizado, su error de localización anatómico, ni el por ciento de tractos intranucleares (41, 46, 82).

Con este método se garantiza un amplio mapeo electrofisiológico del núcleo, mostrado al obtener el 79% de los registros intranucleares por proceder.

Aunque algunos autores confieren mayor relevancia al método de estimulación eléctrica con alta frecuencia para la localización del subtálamo (43, 46), otros al igual que nosotros conferimos mayor relevancia al registro eléctrico y consideramos que la microestimulación brinda información limitada para refinar la localización del núcleo (82, 206), siendo de utilidad solo para comprobar tanto la ubicación bien intranuclear del electrodo como las estructuras periféricas a este. Nuestros hallazgos al estimular la periferia del núcleo, algunos previamente publicados (74) iguales a otros reportados (82, 100) tienen un significado mayor para refinar el método de mapeo, al brindar información útil para decidir las direcciones más efectivas en los desplazamientos del electrodo de registros hasta conformar el mapeo electrofisiológico del núcleo. A diferencia de otros (41) el porcentaje de discinesias que encontramos después de la microestimulación fue bajo, solo del 10% de los procedimientos, aunque existieron diferencias entre los parámetros usados. Igualmente se encontró arresto del temblor cuando se estimuló la región sensorimotora del núcleo, siendo mayormente manifiesto en las regiones donde se registraron células tremorígenas (100).

Nuestros hallazgos en cuanto a la somatotopía del núcleo son similares a otros publicados (57, 62, 82, 111, 187, 209).

En registros unitarios realizados en monos y humanos se ha encontrado actividad neuronal relacionada a movimientos pasivos de las extremidades contralaterales (69, 82, 100, 111), observándose esta actividad en el 85.5% (100) y 87% (82) de las

neuronas exploradas, predominando la actividad excitatoria relacionada a movimiento (82, 100). Por las características de nuestro registro multiunitario nosotros evaluamos la cantidad de tractos donde aparecieron respuestas multiunitarias excitatorias al analizar los 1295 puntos intranucleares registrados, comparativamente encontramos un comportamiento bastante similar al encontrarse este tipo de actividad en el 74% de los tractos explorados.

Encontrándose igualmente a los reportes anteriores (75, 100) mayor organización somatotópica en la región más rostral de nuestros trayectos intranucleares lo que se corresponde con las regiones dorsales del núcleo, con igual respuesta en todos los planos parasagittales, observándose igualmente mayor representación de las extremidades superiores en las regiones más laterales y las inferiores más mediales de la región dorsal. No realizamos un análisis por representación proximal y distal de las extremidades. Aunque pensamos que el hecho de encontrar en igual trayecto puntos de registros multiunitarios de todo el hemicuerpo pudiera estar en relación con los diferentes ángulos ántero-posteriores usados entre los trabajos experimentales (100) y el nuestro.

Se encontró igualmente, actividad neuronal altamente correlacionadas con el temblor, como ha sido comúnmente reportado (74, 82, 188).

IV.7 Variabilidad espacial y simetría del núcleo subtalámico

Con ángulos similares al usado por nosotros se han reportado alturas promedio de 4.8 mm (83). Este valor es variable en otras referencias (41, 52, 82, 84). Este aspecto puede ser de interés para la colocación del estimulador crónico donde con ángulos menores se puede atravesar más altura del núcleo.

Nuestra distancia AC-PC promedio fue parecida a la previamente reportada por Starr (83) y menor a lo reportado por Zonenshayn (84), esto puede estar en relación con la utilización de la información obtenida de la RM no estereotáctica y el uso de TAC con la metodología antes descrita. Nuestro ancho del III ventrículo es ligeramente menor al reportado por Zonenshayn (84).

Con nuestro método de mapeo usando registro multiunitario donde más del 75% de los tractos fueron intranucleares se hace factible usar el resultado del mapeo neurofisiológico para el análisis de la variabilidad espacial. Evaluado de manera cuantitativa, en el primer núcleo (P1) con respecto al contralateral (P2) de igual paciente, (Tabla 1) teniendo en cuenta la diferencia entre ambos en las tres direcciones al analizar el centro electrofisiológico y el ICP, se aprecia que los valores promedios de dichas diferencias (máxima en la dirección de 1.08 mm) corrobora la simetría en posición de dichos núcleos, no existiendo diferencias significativas entre ambos núcleos; igualmente el tamaño promedio de los núcleos contralaterales encontrado fue similar cuando se evalúa a partir de la altura máxima a lo largo del trayecto correspondiente, no encontrándose diferencias significativas, todo esto sugiere que los núcleos subtalámicos tienen una posición en espejo en el mismo paciente. Esta simetría de los núcleos pudiera ser un elemento importante para cuando se realiza cirugía bilateral en igual tiempo quirúrgico preferiblemente estimulación profunda, lo que induce a colocar el electrodo contralateral solo con la localización anatómica y la extrapolación electrofisiológica del primer lado, como ha sido comentado por Zonenshayn previamente (84).

Teniendo en cuenta que usamos un método indirecto referenciado por las comisuras (ICP), la distancia variable entre las mismas de un paciente a otro, puede tener

influencia en la localización del subtálamo, pero en nuestro estudio no encontramos correlación significativa entre esta distancia y el centro del núcleo determinado electrofisiológicamente en las direcciones ántero-posterior y látero-medial lo que apoya el criterio de que existe variación espacial entre núcleos de diferentes pacientes. Al evaluar cuantitativamente el centro electrofisiológico de todos los núcleos con relación a ICP en todas las direcciones (Tabla 1), observamos una apreciable variación espacial entre pacientes y al analizar el resultado del estudio donde se tuvo en cuenta las diferencias en la distancia AC- PC, igualmente observamos esta amplia variación espacial entre pacientes. Su localización cercano a la línea media e inferior al III ventrículo pudiera influir en su menor variación espacial en sentido látero-medial, estos detalles anatómicos pueden influir notablemente en la variabilidad espacial de los núcleos como quedó demostrado en el núcleo intermedio ventral del tálamo (204, 210). En sentido general existen controversias en esta aspecto, en reportes previos se describe poca variabilidad espacial del subtálamo (83, 84) y en otros una posible gran variabilidad espacial (41). Es importante tener en cuenta la significación de las variaciones anatómicas y funcionales de los núcleos como previamente ha sido publicado en otros núcleos (158, 211).

Estudios de los resultados de cirugías realizadas con guía por RM usando métodos directos de localización y registros electrofisiológicos con un amplio mapeo del núcleo como el realizado por nosotros, y mayor número de pacientes pueden ser más efectivos para estudios de variabilidad espacial del núcleo entre pacientes.

IV.8 Ablación del núcleo subtalámico

Lesiones en la región subtalámica se habían realizado con anterioridad en la década del 60, pero el método de localización no fue refinado con registro de actividad eléctrica

cerebral, ni se hacían comprobaciones del lugar real de las lesiones. Solo se reportan estudios anatomopatológicos post-mortem donde se demuestra que las lesiones no fueron confinadas al núcleo subtalámico, las lesiones interesaban la zona incerta, la SNr, campos de Forell y tálamo (70-72)

Es nuestro grupo el iniciador de la nueva era de la cirugía ablativa del NST, ahora realizando lesiones solo intranucleares en la región sensorimotora del núcleo y con comprobación por imagen del lugar de las lesiones, corroborado por el resultado clínico previamente reportado (73-77).

Nuestra estrategia para la realización de las lesiones como se aprecia en la tabla 2 se ha modificado en el tiempo, ha existido una tendencia a la realización de dos trayectos de lesión, con electrodos de superficie activa solo de 2 mm x 1.1 mm de diámetro con una o dos lesiones por trayecto para obtener un volumen lesionado total que no exceda los 60-

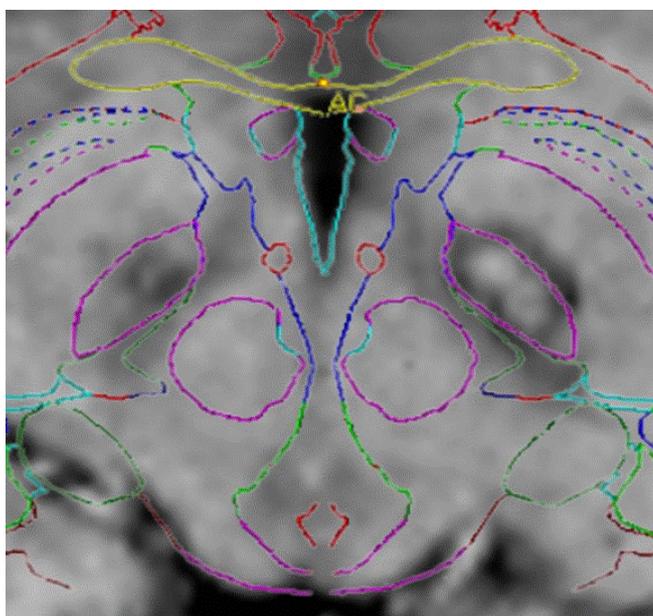


Figura 42. RM-T1, axial postoperatoria adquirida 24 horas después de realizada la lesión unilateral del NST, se superpone la correspondiente imagen del atlas digitalizado de Georges Schaltenbrand y Waldemar Wahren 1977. Nótese la relación lateral y ántero-posterior de las lesiones intranucleares.

80 mm³. (Fig. 42, 43, 44).

Esta estrategia actual de lesión ha estado influenciada por el análisis de nuestros primeros métodos de lesión relacionándolo con los resultados clínicos y el estudio de las lesiones en las imágenes postoperatorias (pendiente de publicación). Los aspectos que hemos tenido en cuenta para la

nueva estrategia son los siguientes:

1. Usando trayectos a 60-65 grados ántero-posterior y de 0 -15 grados látero-mediales, se puede realizar un mapeo de un área mayor del núcleo, lo que facilita en el momento de localizar la lesión tener toda el área sensitivomotora registrada.
2. Por la posición espacial oblicua del núcleo, es teóricamente más factible obtener un volumen de lesión en una región delimitada del núcleo si se conforma el mismo con lesiones múltiples y superpuestas realizadas por más de un trayecto de lesión.
3. Por el tamaño, la forma ovoidea del núcleo, y el ángulo ántero-posterior del trayecto de lesión anteriormente sugerido, es necesario realizar lesiones pequeñas que no excedan los límites del núcleo (intranuclear).
4. Para la realización del test de lesión antes de alcanzar la temperatura de lesión irreversible, se inicia la misma por la región que dentro de la zona a lesionar ha mostrado mejor organización somatotópica o con actividad celular en relación con el temblor.
5. Realizar un control mayor del diámetro y volumen de lesión en relación además con la

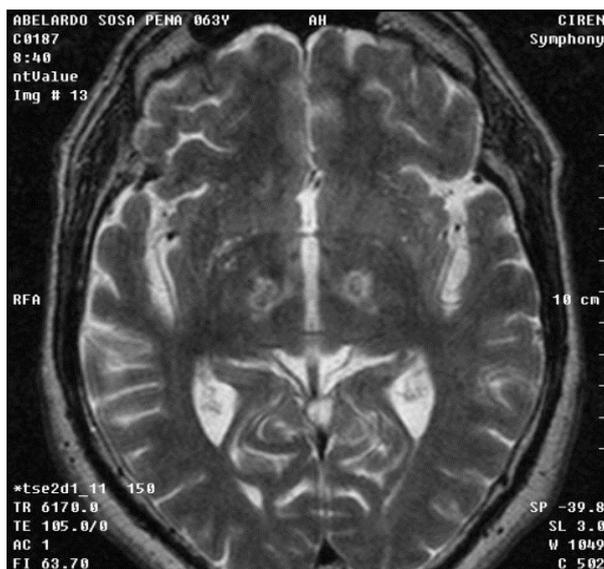


Figura 43. RM-T2, axial postoperatoria adquirida 24 horas después de realizada la lesión bilateral del NST. Nótese la relación lateral y ántero-posterior de las lesiones intranucleares, al igual que la relación con los núcleos rojos y la sustancia negra pars reticulata.

temperatura máxima (212), la cual recomendamos no sea mayor de 70 grados.

Esta exquisita localización de la lesión intranuclear en la región sensorimotora pudiera tener mayor incidencia en un efecto antiparkinsoniano proporcional en todo el hemisferio contra lateral (69, 100, 188). El tamaño de las

lesiones dentro de un límite aceptable parece al igual que los trabajos experimentales no tener relación con la ocurrencia de balismo (65).

Algunos autores reportan la realización de una sola lesión aparentemente intranuclear sin describir su ángulo de trayecto (81). Otros prefieren hacer lesiones bilaterales realizando una sola lesión de 3mm de diámetro con guía imageneológica sin refinamiento electrofisiológico mostrando buenos resultados, aunque con una muestra muy pequeña (79).

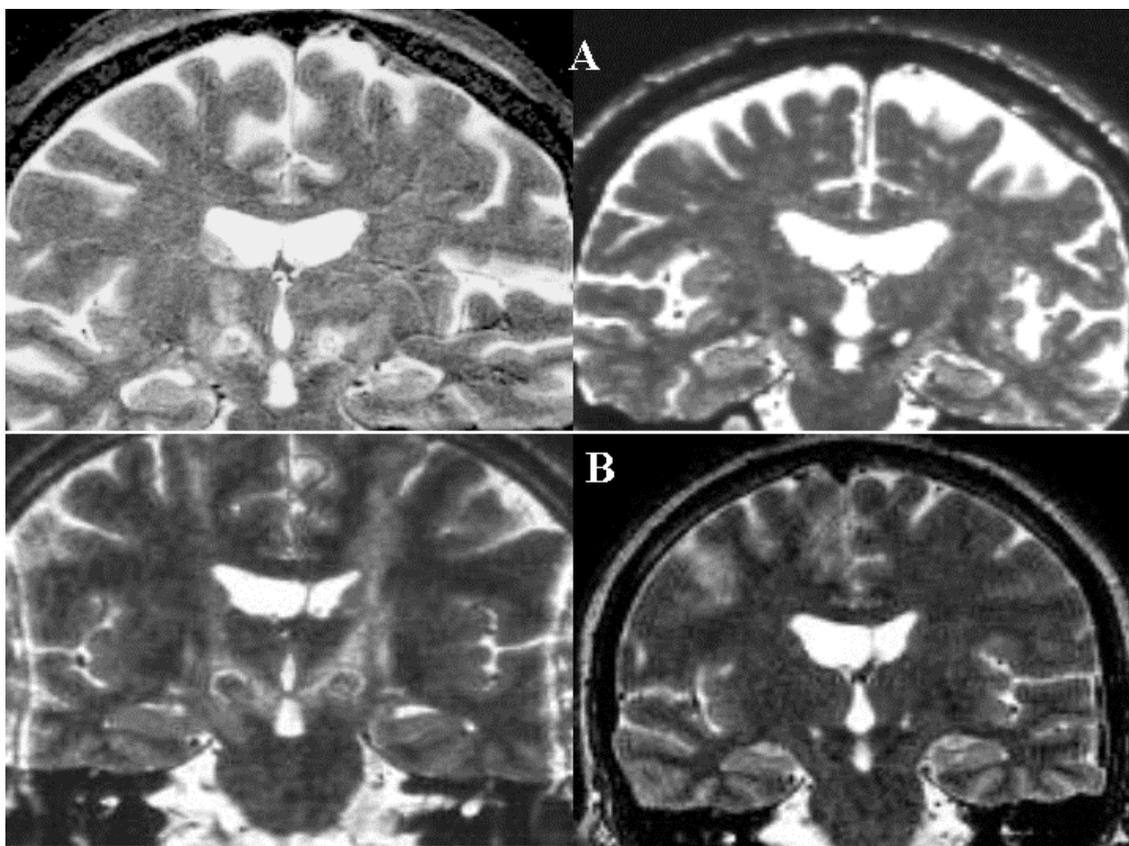


Figura 44. A y B. Imagen de RM, adquirida con el protocolo antes mencionado, realizada a las 48 horas y 2 meses después de la lesión bilateral del subtálamo en igual tiempo quirúrgico. Nótese el edema perilesional que se observa en la imagen realizada a las 48 horas, el mismo se extiende por fuera de las dimensiones del núcleo. En la lesión crónica se observa que la extensión de la misma no excede los límites del núcleo.

En la evaluación de las lesiones en imágenes de RM consideramos al igual que otros (213, 214) el área de lesión solo en la zona central, rodeada de una zona de edema que se extiende unos milímetros por fuera del área de necrosis, se realizan para evaluar las

mismas evaluaciones imagenológicas postoperatorias en las primeras 48 horas (Fig. 42 y 43).

Tenemos propuesto un análisis entre la localización, tamaño de la lesión y los resultados clínicos igual a los publicados por otros en otros blancos quirúrgicos (215).

IV.9 Análisis de las complicaciones

Se ha sugerido el papel del NST en la patofisiología de las discinesias, basado en los hallazgos de que las lesiones vasculares de tipo hemorrágicas de la región subtalámica inducen hemibalismo (216).

La ocurrencia de balismo inducido en monos por lesiones del NST es impredecible, y pudiera no ser explicada solamente por el tamaño de las lesiones (64, 65). Algunas influencias sobre estructuras que rodean el NST podrían estar relacionadas con la ocurrencia de hemibalismo (64, 65). Wichmann también como en algunos estudios en monos MPTP, haciendo lesiones por radiofrecuencia (Aziz.1991, 1992, Guridi 1993) o inactivando por alta frecuencia (Benabid 1993, Benazous 1993) el NST y un reporte de pacientes, donde los signos motores parkinsonianos mejoraron después de una hemorragia en la región subtalámica (Sellal 1992, Yamada 1992), las discinesias tendieron a desaparecer mientras los efectos beneficiosos sobre la condición motora de la enfermedad permanecieron. El mecanismo por el que se produce discinesias depende del NST igual que el proceso compensatorio que reduce las discinesias, esto al igual que su exacta localización aun no están aclarados (69).

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

Otros elementos de interés son los hallazgos de Carpenter (64) al formular en animales de experimentación que para producir discinesias o balismo las lesiones debían ser mayores que el 20% del volumen nuclear. También se demostró en monos de experimentación que para que se produjera discinesias se tenía que destruir un volumen nuclear mayor del 60% (217).

Nosotros presentamos un número muy limitado de discinesias permanentes, lo cual se debe a nuestro método refinado de localización y lesión, con lesiones en la región

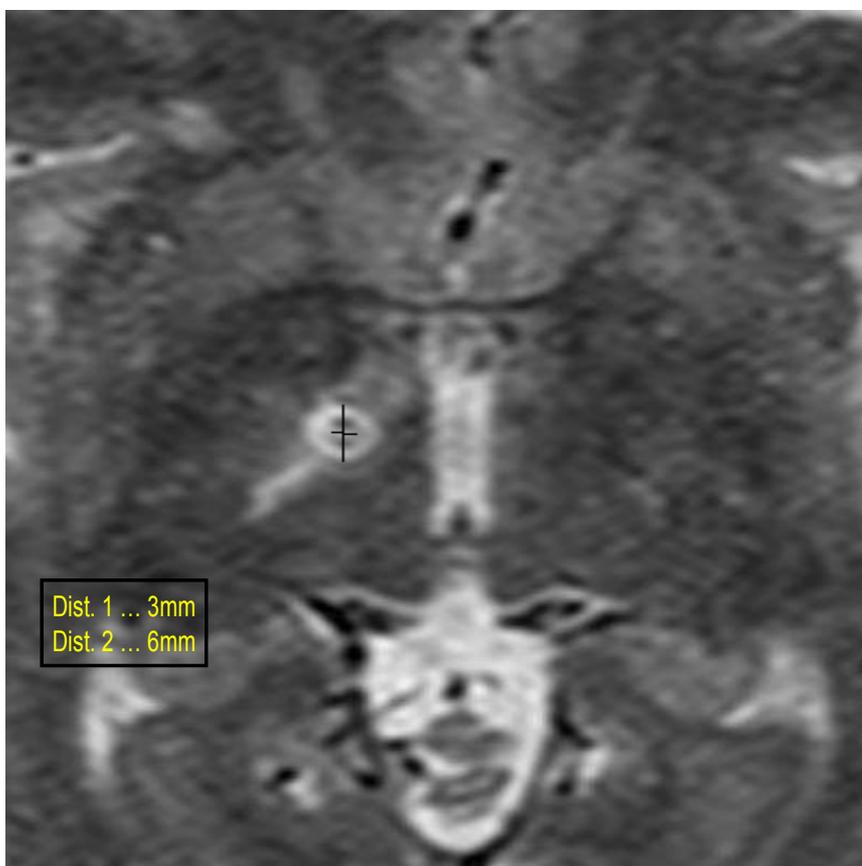


Figura 45. En la imagen axial de RM obtenida 24 horas después de la lesión unilateral del subtálamo con la estrategia II de lesión se puede observar los componentes de la lesión, zona central (hipointensa) que se corresponde con la zona de necrosis y un área que rodea en halo a la anterior lo que corresponde con el edema perilesional (hiperintenso), el diámetro del primero es 3 mm y el segundo 6 mm.

intranuclear personalizadas en relación con el área sensorimotora registrada y con volúmenes que no exceden los 60 mm³ en la mayoría de nuestros pacientes. Solo se presentaron discinesias en 3 pacientes con complicaciones relacionadas con la lesión por

extensión no deseada de las mismas (Fig. 41). Debe señalarse que aunque en un número pequeño, se presentaron discinesias transitorias después de las primeras 48h de lesión,

esto pudiera estar relacionado, entre otras causas, con la disfunción transitoria de un volumen nuclear mayor que el volumen lesionado por el edema perilesionar asociado en las lesiones por radifrecuencia (Fig.44, 45).

Las complicaciones relacionadas con la lesión se presentaron en un porcentaje aceptable no encontrándose ninguna relación con las particularidades del proceder (218, 219).

CONCLUSIONES

1. Se introduce un método indirecto de localización anatomorradiológica para la localización del blanco quirúrgico.
2. La información electrofisiológica obtenida con el registro de actividad eléctrica demostró la alta efectividad del método de localización anatómica.
3. Los núcleos subtalámicos de un mismo paciente tienen una posición en espejo, son simétricos, y tienen variabilidad espacial entre pacientes.
4. Se introduce un método seguro de lesión por radiofrecuencia con análisis tridimensional del volumen aparente a lesionar.

RECOMENDACIONES

1. Continuar perfeccionado nuestro método de localización anatómica.
2. Introducir la RM como guía imagenológica.
3. Hacer estudios comparativos entre métodos directos e indirectos
4. Correlacionar la localización aparente de la lesión con la real.
5. Correlacionar la localización de la lesión con los resultados clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G. Activities electriques caracteristiques de quelques structures cerebrales chez Y homme. *Ann Chir* 1962; 17:1185-214.
2. Diederich N, Goetz CG, Stebbins GT, Klawans HL, Nittner K, Koulosakis A, Sanker P, Sturm V. Blinded evaluation confirms long-term asymmetric effect of unilateral thalamotomy or subthalamotomy on tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1311-4.
3. Duma CM, Jacques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma Knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: A five-year experience. *J Neurosurg* 1998; 88: 1044-9.
4. Jankovic J, Cardoso F, Grosman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995; 37: 680-7.
5. Kelly PJ, Gillingham FJ. The long-term results of stereotaxic surgery and L-dopa therapy in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1980; 53: 332-7.
6. Nagaseki Y, Shibazaki T, Hirai T, Kawashima Y, Hirato M, Wada H, Miyasaki M, Ohye C. Long-term follow-up result of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurgery* 1986; 65: 296-302.
7. Ohye C, Hirai T, Miyazaki M, Shibazaki M, Nakajima H. Vim thalamotomy for the treatment of various kinds of tremor. *Appl Neurophysiol* 1982; 45: 275-80.
8. Benabid AL, Pollak P, Louveau A. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-6.
9. Benabid AL, Pollak P, Gervason C. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 401-6.
10. Ohye C. Selective thalamotomy for movement disorders: Microrecording stimulation techniques and results. In: Lunsford LD, editors. *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston 1988: 315-31.
11. Laitinen LV, Bergenhei AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.
12. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA, MacDonald WM, DeLong MR. Treatment of advanced parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 355-66.

- 13.Ceballos-Baumann AO, Obeso JA, Vitek JL, DeLong MR, Bakay R, Linazasoro G, Brooks DJ. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344:814.
- 14.Dogali M, Fazzini E, Koldny E, Eidelberg D, Sterio D, Devisky O, Beric A. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 753-61.
- 15.Favre J, Taha JM, Nguyen TT, Gildenberg PL, Burchiel KJ. Pallidotomy: A survey of current practice in North America. *Neurosurgery* 1996; 39: 883-90.
- 16.Freidman JH, Epstein M, Sanes JN, Lieberman P, Cullen K, Lindquist C, Daaman M. Gamma Knife pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 535-.
- 17.Iacono RP, Shima F, Lonser RR, Kuniyoshi S, Maeda G, Yamada S. The results, indication and physiology of posteroventral pallidotomy for patients with parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995; 36: 1118-27.
- 18.Krauss JK, Dasaloms JM, Lai EC, King DE, Jankovic J, Grossman RG. Microelectrode-guided posteroventral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease: Postoperative magnetic resonance imaging analysis. *J Neurosurg* 1997; 87:358-67.
- 19.Laitinen LV: Pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurosurg Clin N Am* 1995; 6:105-12.
- 20.Laitinen LV, Hariz MI. Movement disorders. In: Youmans JR, editors. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 3575-609.
- 21.Lozano A, Hutchison W, Kiss Z, Tasker R, Davis K, Dostrovsky J. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. *J Neurosurg* 1996; 84: 194-202.
- 22.Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaky J, Duff J, Hutchinson WD, Dostrovsky JO. Effects of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 346:1383-7.
- 23.Obeso JA, Rodriguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6:125-45.
- 24.Sutton JP, Couldwell WC, Lew MF, Mallory L, Grafton F, DeGiorgio C, Welsh M, Apuzzo MLJ, Ahmadi J, Waters CH. Ventroposterior medial pallidotomy in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995; 36:1112-7.
- 25.Tsao K, Steve S, Overman J, Kieltyka J, Tollfson T, Koller WC. Comparison of Actual Pallidotomy Lesion Location with Expected Stereotactic location. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71:1-19.
- 26.Vitek JL, Bakay RAE, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang J, Rye D, Starr P, Baron M, Turner R, DeLong MR. Microelectrode-guided pallidotomy:

Technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1998; 88:1027-43.

27. Alvarez L, Macias R, López Flores G, Alvarez E. Palidotomia posteroventral Selectiva guiada por semimicroregistro en el tratamiento de los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson idiopática. *Revista Mexicana de Neurociencias* 2001; 2 (2): 87-96.

28. Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1036-42.

29. Kishore A, Turnbull IM, Snow BJ. Efficacy, stability and predictors of outcome of pallidotomy for Parkinson's disease: six-month follow-up with additional 1-year observations. *Brain* 1997; 120: 729-37.

30. Pahwa R, Wilkinson S, Smith D, Lyons k, Miyawaki E, Koller WC. High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 249-53.

31. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, Pidoux B, Cornu P, Marsault C, Agid Y. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 1564-9.

32. Gross C, Rougier A, Guehl D, Boraud T, Julien J, Bioulac B. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg* 1997; 87: 491-8.

33. Giller CA, Dewey RB, Ginsburg MI, Mendelsohn DB, Berk AM. Stereotactic pallidotomy and thalamotomy using individual variations of anatomic landmarks for localizations. *Neurosurg* 1998; 42: 56-62.

34. Alkhani A, Lozano AM. Pallidotomy for parkinson disease: a review of contemporary literature. *J Neurosurg* 2001 Jan; 94 (1): 43-9.

35. Frazzini E, Dogali M, Stereo D, Eidelberg D, Beric A. Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: A long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology* 1997; 48: 1273-7.

36. Shanon KM, Penn RD, Kroin JS, Adler CH, Janko KA, York M, Cox SJ. Stereotactic pallidotomy for the treatment of parkinson's disease: Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology* 1998; 50: 434-8.

37. Tronnier VM, Fogel W, Kronenbueger M, Steinvorth S. Pallidal stimulation: An alternative to -pallidotomy? *J Neurosurg* 1997; 87: 700-5.

38. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulations in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 76-84.

39. Guridi J, Obeso J. The role of the subthalamic nucleus in the origin of hemiballism and parkinsonism: New surgical perspectives. *Adv Neurol* 1997; 74: 235-48.
40. Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koukssie A, Krack P, Piallat B, Pollak P. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol* 2000; 47 (1): 189-92.
41. Bejjani B, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Marsault C, Agid Y, Philippon J, Cornu P. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000; 92: 615-25.
42. Burchiel KJ, Anderson VC, Faure J, Hammerstad JP. Comparison of Pallidal and Subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's: Results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1998; 45: 1375-84.
43. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffman D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 451-7.
44. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 73-82.
45. Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 283-91.
46. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Bas JL, Broussolle E, Perret JE, Benabid A. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-5.
47. Limousin P, Pollak P, Hoffman D, Benazzouz A, Perret JE, Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996; 11: 231-5.
48. Molinuevo J, Valldeorri F, Tolosa E, Rumia J, Gruera A. Usefulness of neurophysiologic techniques in stereotactic subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 15 (3): 68 (Abstr).
49. Olanow CW. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 11: 598-9.
50. Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74: 213-20.
51. Saint-Cyr JA, Pereira LCM, Mikuli DM, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Accuracy of placement of deep brain stimulation electrode in the subthalamic nucleus by neurophysiological guide. *Mov Disord* 2000; 15(3): 51 (Abstr).

52. Starr P, Feiwel, Marks W Jr. Placement of deep brain stimulations into the subthalamic nucleus: Technical Approach. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 247 (Abstr).
53. Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, Freund H, Freund V, Sturm V. Chronic subthalamic nucleus stimulation: impact of electrode position. *Mov Disord* 2000; 15 (3): 59 (Abstr).
54. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Vemura K. Subthalamic Nucleus Stimulation for Gait Disturbance in Parkinson's Disease. *Neurosurgery* 1999; 45: 41-46.
55. Yoon M, Munz M. Placement of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 145-9.
56. Germano I. Chronic deep brain stimulation: Indications and techniques. In: Germano I, editors. *Neurosurgical Treatment of Movement Disorders*, Park Ridge: AANS, 1998: 159-68.
57. Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA. The subthalamic nucleus: A possible target for stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 421-29.
58. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-9.
59. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-11.
60. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, Lang AE. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 850-5.
61. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991; 6: 288-92.
62. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys: Behavioral and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-27.
63. Piallat B, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus lesions in rats prevents dopaminergic nigral neurons degeneration after striatal 6-OHDA injection: Behavioral and biochemical studies. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 1408-14.

64. Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey, surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1950; 92: 293-331.
65. Hamada I, DeLong MD. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992; 68: 1850-8.
66. Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea. Evidence from 2-deoxyglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989; 112: 1533-48.
67. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotac Funct Neurosurg* 1994; 62: 98-102.
68. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-27.
69. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72: 521-9.
70. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR Jr. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963; 20: 860-70.
71. Munding F. Subthalamotomy in the treatment of extrapyramidal motor disorders. *Germ Med Meth* 1965; 10: 440-3.
72. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams J, Flanagan M, Baird HW III: Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg* 1963; 20: 871-81.
73. Obeso J, Alvarez L, Macias RJ, Guridi J, Tejeiros J, Juncos J, Rodriguez M, Ramos E, L inazasoro GJ, Goroscope A, DeLong M: Lesion of the subthalamic nucleus (SNT) in Parkinson's disease (PD). *Neurology* 1997; 48 (Suppl): A138 (Abstr).
74. Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 111-8.
75. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Tejeiro J, García A, Villegas A, Piedra J, León M, Pavón N, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Obeso JA. Bilateral Subthalamotomy in Parkinson disease. *Mov Disord* 2000; 15 (3): 65 (abstr).

76. Alvarez L, Macias R, Rodriguez-Oroz MC, Lopez G, Alvarez E, Guridi J, Juncos J, Tolosa ES, Koller WC, Litvan I, Vitek J, De Long MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's Disease. *Neurology* 2001; 56 (3): A273 (abstr).
77. Alvarez L, Macias R, Guridi J, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Tejeiro J, Torrez A, Pavon A, Rodriguez-Oroz MC, Ochoa L, Hetherington H, Juncos J, Delong MR, Obeso JA. Dorsal Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2001; 16 (1): 72-8.
78. Su PC, Tseng HM, Liu HM, Yen RF, Tseng SH, Liou HH. Unilateral Subthalamotomy in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15 (3): 45 (Abstr).
79. Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1224.
80. Bhatt MH, Doshi PK. Subthalamic Nucleus lesioning for advanced Parkinson disease. *Mov Disord* 2000; 15 (3): 48 (abstr).
81. Su PC, Tsang H-M. Subthalamotomy for end-stage severe Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17: 625-27 (Letter).
82. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrowsky JO, Lanj AE, Lozano AM. Neurophysiologic identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 622-8.
83. Starr PA, Vitek JL, DeLong M, Bakay RAE. Magnetic Resonance Imaging-based Stereotactic Localization of the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus. *Neurosurgery* 1999; 44: 303-14.
84. Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ. Comparison of anatomical and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 2000; 47: 282-94.
85. Zonenshayn M, Mogilner A, Beric A, Sterio D, Kelly PJ, Rezai AR: Comparison of radiological and Neurophysiological methods for targeting of the subthalamic nucleus (STN). *Mov Disord* 2000; 15 (3): 63 (Abstr).
86. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
87. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trend Neurosci* 1989; 12: 366-75.
88. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res. Rev.* 1995; 20: 128-54.

89. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53: 530-43.
90. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996; 16: 2671-83.
91. Herrero MT, Augood SJ, Hirsch EC, Javoy-Agid F, Luquin MR, Agid Y, Obeso JA. Effects of L-dopa on preproenkephalin and preprotachykinin gene expression in the MPTP-treated monkey striatum. *J Neurosci* 1995; 68: 1189-98.
92. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429-31.
93. Herrero MT, Augood SJ, Asensi H, Hirsch EC, Agid Y, Obeso JA, Emson PC. Effects of L-dopa-therapy on dopamine D2 receptor mRNA expression in the striatum of MPTP-intoxicated parkinsonian monkeys. *Mol Brain Res* 1996; 42: 149-55.
94. Levy R, Herrero MT, Ruberg M, Villares J, Faucheux B, Guridi J, Guillen J, Luquin MR, Javoy-Agid F, Obeso JA, Agid Y, Hirsch EC. Effects of nigrostriatal denervation and L-dopa therapy on the GABAergic neurons of the striatum in MPTP-treated monkeys and Parkinson's disease: an in situ hybridization study of GAD67 mRNA. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1199-209.
95. Brotchie JM, Mitchell IV, Sambrook MA, Crossman AR. Alleviation of parkinsonism by antagonist of excitatory amino acid transmission in the medial segment of the globus pallidus in the rat and primate. *Mov Disord* 1991; 6: 133-38.
96. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodríguez M, Macías R, Alvarez L, Guridi J, Vitek J, DeLong MR. Pathophysiologic basis of surgery for Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55 (12 Suppl 6): S7-12.
97. Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. *Brain* 1984; 107: 579-96.
98. Hartmann-von Monakow K, Akert K, Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 1978; 33: 395-403.
99. Parent A, Smith Y. Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labelling methods. *Brain Res* 1987; 436: 296-310.
100. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72: 494-506.

101. Smith Y, Bolam JP, Von Krosigk M. Topographical and synaptic organization of the GABA-containing pallidosubthalamic projection in the rat. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 500-11.
102. Feger J, Robledo P, Renwart N. The subthalamic nucleus: new data, new questions. In G. Bernardi, M.B. Carpenter, G.D. Chiara, M. Morelli and P. Stanzione, editors. *The basal ganglia III*, New York: Plenum Press, 1991.
103. Parent A, Hazrati LN, Smith Y. The subthalamic nucleus in primates. A neuroanatomical and immunohistochemical study. In: A.R. Crossman and Sambrook M.A. John Libbey & Company Ltd., editors. *Neural mechanisms in disorders of movement*, London, 1989: 29-35.
104. Kitai ST, Kita H. Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: A driving force of the basal ganglia. In: M.B. Carpenter and A. Jayaraman, editors. *The basal ganglia II-Structure and function: current concepts*, New York: Plenum Press, 1987: 357-73.
105. Mitchell IJ, Sambrook MA, Crossman AR. Subcortical changes in the regional uptake of [³H]-2-deoxyglucose in the brain of the monkey during experimental choreiform dyskinesia elicited by injection of a gamma-aminobutyric acid antagonist into the subthalamic nucleus. *Brain* 1985; 108: 405-22.
106. Robertson GS, Farmey SM, Sambrook MA, Crossman AR. Dyskinesia in the primate following injection of an excitatory amino acid antagonist into the medial segment of the globus pallidus. *Brain Res* 1989; 476: 317-22.
107. Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Filion M. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neurosci* 1995; 65: 59-70.
108. Vila M, Herrero MT, Levy R, Faucheux B, Ruberg M, Guillen J, Luquin MR, Guridi J, Javoy-Agid F, Agid Y, Obeso JA, Hirsch EC. Consequences of nigrostriatal denervation on the gamma-aminobutyric acid neurons of substantia nigra pars reticulata and superior colliculus in parkinsonian syndromes. *Neurology* 1996; 46: 802-9.
109. Vila M, Levy R, Herrero MT, Faucheux B, Obeso JA, Agid Y, Hirsch EC. Metabolic activity of the basal ganglia in parkinsonian syndromes in human and non-human primates: a cytochrome oxidase histochemistry study. *Neurosci* 1996; 4: 903-12.
110. Vila M, Levy R, Herrero MT, Ruberg M, Faucheux B, Obeso JA, Agid Y, Hirsch EC. Consequences of nigrostriatal denervation on the functioning of the basal ganglia in human and nonhuman primates: an in situ hybridization study of cytochrome oxidase subunit I mRNA. *J Neurosci* 1997; 17 (2): 765-73.

111. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus: II -Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72: 507-20.
112. Fillion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP induced parkinsonism. *Brain Res* 1991; 547: 142-51.
113. Mitchell IJ, Boyce S, Sambrook MA, Crossman AR. A 2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. Implications for the neural mechanisms that mediate dopamine agonist-induced dyskinesia. *Brain* 1992; 115: 809-24.
114. Vidakovic A, Dragasvic N, Kostic JS. Hemiballism: Report of 25 cases. *J . Neurol. Neurosurg. Psych.* 1994; 57: 945-9.
115. Spiegel EA, Wycis HT. Pallidothalamotomy in chorea. *Arch Neurol Psychiatry* 1950; 64: 295-6.
116. Spiegel EA, Wycis HT. Thalamotomy and pallidotomy for treatment of choreic movements. *Acta Neurochir (Wien)* 1951/52; 2: 417-22.
117. Spiegel EA, Wycis HT. Ansotomy in paralysis agitans. *Arch Neurol Psychiatry* 1954; 71: 598-614.
118. Narabayashi H, Okuma T. Procaine oil blocking of the globus pallidus for the treatment of rigidity and tremor of parkinsonism. *Proc Jpn Acad* 1953; 29: 134-7.
119. Narabayashi H, Okuma T. Procaine oil blocking of the pallidum in cases of athetosis double (preliminary report). *Psychiatria et Neurologia Japonica* 1953; 54: 672.
120. Cooper IS. Intracerebral injection of procaine into the globus pallidus in hyperkinetic disorders. *Science* 1954; 119: 417-8.
121. Cooper IS. Cryogenic surgery of the basal ganglia. *JAMA* 1962; 181: 600-4.
122. Waltz JM, Riklan M, Stellar S, Cooper IS. Cryothalamectomy for Parkinson's disease: A statistical analysis. *Neurology* 1966; 16: 994-1002.
123. Gillingham FJ. Small localized surgical lesions of the internal capsule in the treatment of the dyskinesias. *Confin Neurol* 1962; 22: 385-92.
124. Meyers R, Fry WJ, Fry FJ, Dreyer LL, Schultz DF, Noyes RF. Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders. *J Neurosurg* 1959; 16: 32-54.
125. Spiegel EA. Methodological problems on stereoccephalotomy. *Confin Neurol* 1965; 26: 125-32.

126.Madrado I, Leon V, Torres C, Aguilera MC, Varela G, Alvarez F, Frago A, Drucker-Colin R, Ostrosky F, Skurovich M, Franco R. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 51 (letter).

127.Goetz CG, DeLong MR, Penn RD, Bakay RAE. Neurosurgical horizons in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1-7.

128.Bjorklund A, Stenevi U, Schmidt RH y cols. Intracerebral grafting of neuronal cell suspensions. II. Survival and growth of nigral cell suspensions implanted in different brain sites. *Acta Physiologica Scandinavica* 1983; 522: 9-18.

129.Lindvall O, Widner H, Rejzner S. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 1992; 31: 155-65.

130.Madrado I, Drucker-Colin R, Diaz V. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New Eng J Med* 1987; 316: 831-4.

131.Dunnett SB, Hernandez TD, Summerfield A. Graft-derived recovery from 6-OHDA lesions: specificity of ventral mesencephalic graft tissues. *Exp Brain Res* 1988; 71: 411-24.

132.Goetz CG, Olanow CW, Koller WC. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *New Eng J Med* 1989; 320: 337-41.

133.Lindvall O, Rejzner S, Brundin P y cols. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with Parkinson's disease: a detailed account of methodology and six month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46: 615-31.

134.Widner H, Tetud J, Rejzner S. Bilateral fetal mesencephalic grafting in two patients with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *New Eng J Med* 1992; 26: 1556-63.

135.Wenning GK, Odin P, Morrish P. Short and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 95-107.

136.Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ. Neuropathological evidence of graft survival striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *New Eng J Med* 1995; 27: 1118-24.

137.Olanow CW, Freeman TB, Kordower JH. Neural transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74: 249-70.

138.Freeman TB, Olanow CW, Hauser RA. Bilateral fetal nigral transplantation as a treatment for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 379-88.

139.Brundin P, Isacson O, Bjorklund A. Monitoring of cell viability in suspensions of embryonic CNS tissue and its use as a criterion for intracerebral graft survival. *Brain Res* 1985; 331: 251-9.

140.Lopez-Lozano JJ, Bravo G, Brera B. Long-term improvement in patients with severe Parkinson's disease after implantation of fetal ventral mesencephalic tissue in cavity of the caudate nucleus: 5-year follow up in 10 patients. *J Neurosurg* 1997; 86: 931-42.

141.Spencer DD, Robbins RJ, Naftolin F. Unilateral transplantation of human fetal mesencephalic tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *New Engl J Med* 1992; 327: 1541-8.

142.Apuzzo MLJ, Sabshin JK. Computed tomographic guidance stereotaxis in the management of intracranial mass lesions. *Neurosurgery* 1983; 12: 277-85.

143.Kitchen ND, Lemieux L, Thomas DGT. Accuracy in Frame-Based and Frameless Stereotaxy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993.; 61 (4): 195-206.

144.Torres Pérez LM, Cabrera W, Ochoa L, De Jongh L, López G, Muñoz J. Revisión de los Marcos Estereotáxicos en la Neurocirugía Radiocirugía y Neurología. *Rev Chil Neurocirug* 1995; 9 (14): 120-4.

145.Quiñones Molina R, Alaminos A, Molina H, Muñoz J, Lopez G, Alvarez L. Computer-Assisted CT-Guided Stereotactic Biopsy and Brachytherapy of Brain Tumor: *Stereotact Funct. Neurosurg* 1994; 63: 52-5.

146.López Flores G, Ochoa Zaldivar L, Salva S, González Quintana J, Guerra E, Teijeiro J, Morales JM, Pérez A, Estupiñán B, Fermín E, Padrón A, Piedra J. Biopsia estereotáctica e implante de ir-192 en tumores intracraneales, revisión de 7 años de experiencia. *Rev Neurol* 2001; 32 (5): 401-5.

147.López Flores G, Guerra Figueredo E, Fernandez Melo R, Bouza W, Estupiñán B, Jordán J. Biopsia Estereotáctica. Aspectos técnicos. *Revista Mexicana de Neurociencias* 2001; 2 (1): 14-23.

148.López Florez G, Guerra Figueredo E, Ochoa Zaldivar L, Padrón A, Torres A, Morales JM, García Maeso I, Teijeiro Amador J, Fermín E, Villegas A, Estupiñán B, Jordán J. Resección microquirúrgica estereotáctica de tumores intracraneales guiada por imagen y asistida por computadora. *Rev Cubana Cirugía* 2000; 39 (3):173-83.

149.López Flores G, Guerra Figueredo E, Ochoa Zaldivar L, Padrón A, Torres A, Morales J, García Maeso I, Teijeiro Amador J, Fermín E, Villegas A, Estupiñán B, Jordán J. Resección microquirúrgica estereotáctica de tumores intracraneales guiada por imagen y asistida por computadora. *Rev Neurol* 2001; 32 (5): 417-22.

150. Guerra E, López G, Teijeiro J, Ochoa L, Jordán J, Ugarte C. Sistema Computadorizado de localización por angiografía estereotáctica transoperatoria como guía en abordajes microquirúrgicos. *Neurocirugía* 1999; 10: 284-90.
151. Estupiñán B, López G, Morales L, Ochoa L, García I, Guerra E, Zaldivar M. Enfoque multidisciplinario en el manejo de las malformaciones vasculares cerebrales. *Rev Neurol* 1999; 29 (11): 1013-7.
152. Guerra Figueredo E, López Flores G, Teijeiro Amador J, Ochoa Zaldivar L, Jordán J, Ugarte C. Computerized system for intraoperative stereotactic angiography localization as a guide in microsurgical approaches. *Proceedings of the MEDINFO*; 2001 September; London.
153. Guerra Figueredo E, López Flores G, Teijeiro Amador J, Fernández Melo R, Bouza W, Jordán J, Cruz O. Localización estereotáctica sobre imágenes de angiografía cerebral para tratamiento microquirúrgico de malformaciones vasculares cerebrales. *Revista Mexicana de Neurociencias* 2001; 2 (4): 210-4.
154. López Flores G, Fernández Melo R, Guerra Figueredo E, Figueredo Mendez J, Padrón Sánchez A, Teijeiro Amador J, Bouza Molina W, García Maeso I, Morales JM, Jordan J, Ugarte C. Abordaje directo de la malformación arteriovenosa dural tipo fístula carótido-cavernosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Neurol* 2002; 34 (3): 204-7.
155. Laitinen LV, Liliestrand B. An adapter for computer tomography guided stereotaxis. *Surg Neurol* 1987; 23: 559-66.
156. Leksell L, Jernberg B. Stereotaxis and tomography. A technical note. *Acta Neurochir* 1980; 52: 1-7.
157. Crooks Y, Fallone BG. A novel algorithm for the edge detection and edge enhancement of medical images. *Med Phys* 1993; 20 (4): 993-8.
158. Andrew J, Watkins ES. A stereotaxic atlas of the human thalamus and adjacent structures: A variability study. ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1969.
159. Walton L, Hampshire A, Forster DMC, Kemeny A. A phantom study to assess the accuracy of stereotactic localization, using T1-weighted magnetic resonance imaging with the leksell stereotactic system. *Neurosurgery* 1996; 38: 170-8.
160. Thilaka SS, Adler JR. Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery. *Neurosurg* 1994; 35 (4): 696-704.
161. Holtzheimer PE III, Roberts DW, Darcey TM. Magnetic Resonance Imaging versus Computerized Tomography For Target Localization in Functional Stereotactic Neurosurgery. *Neurosurgery* 1999; 45: 290-8.

- 162.Leksell L, Lindquist C, Adler JR. A new fixation device for the Leksell stereotaxic system. Technical note. *J Neurosurg* 1987; 66: 626-9.
- 163.Laitinen LV. Noninvasive multipurpose stereoadapter. *Neurol Res* 1987; 9: 137-141.
- 164.Laitinen LV. The Laitinen System. In: Lunsford LD, editor. *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff; 1988. p. 99-125.
- 165.Heilbrun MP, Koehler S, Mac Donald P. Preliminary experience using an optimizer three-point transformation algorithm for spatial registration of coordinate systems: a method of noninvasive using frame-based stereotactic guidance systems. *J Neurosurg* 1994; 81 (5): 676-82.
- 166.Giorgi C, Gasolino DS, Ongania E. Guided microsurgery by Computed-Assisted Three Dimensional analysis of neuroanatomical Data stereotactically acquired. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 482-7.
- 167.Apuzzo MLJ, Chanrasoma PT, Cohen DL. Computer imaging stereotaxy: Experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery* 1987; 20: 930-7.
- 168.Gall KP, Verhey LJ. Computer-assisted positioning of radiotherapy patients using implanted radiopaque fiducials. *Med Phys* 1993; 20 (4): 1153-9.
- 169.Galloway RL, Maciunas RJ, Edwards CA. Interactive image guided neurosurgery. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992; 39: 1226-31.
- 170.Gybel J, Vandermeulen D, Suetens P. A prototype medical workstation for computer-assisted stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54-55: 493-496.
- 171.Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, Watts R. Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation (CAPIT). CAPIT Committee. *Mov Disord* 1992; 7 (1): 2-13.
- 172.Sarmientos A, Fuentes J, Picó JF, González D, García MA, Fernández JL, Ochoa L, Lopez G, Guerra E, Teijeiro J, Torres A, García I, Alvarez J. Estereoflex: stereotactic system. *Proceedings of the 28th Latinamerican Neurosurgery Congress; 1998 Oct 10-15; Chile, Santiago de Chile. Santiago de Chile: Chilean Society of Neurosurgery, 1998. p. 84.*
- 173.Krauss JK, King DE, Grossman RG. Alignment corrections algorithm for transformation of stereotactic anterior commissure/posterior commissure-based coordinates into frame coordinates for image-guided functional neurosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 806-12.
- 174.Torres Montoya A, Pereira J. Testing the precision of stereotactic planning systems. *Comput Med Imaging Graph* 1998; 22: 317-21.

175. Jeanmonod D, Thomas DGT. Application of CT-directed stereotaxy in the determination of functional neurosurgical targets in the diencephalon and hemisphere. *Br J Neurosurg* 1989; 3: 337-42.

176. Latchaw RE, Lunsford LD, Kennedy WH. Reformed imaging to define the intercommissural line for CT-guided stereotaxic functional neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6: 429-33.

177. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. New York: Georg Thieme; 1977.

178. López Flores G, Morales JM, Teijeiro Amador J, Vitek J, Alvarez E, Juncos J, Guerra E, Maragoto C, Obeso JA, Perez Parra S, Bouza W, Macías R, Alvarez L. Anatomic and Neurophysiological Methods for the Targeting and Lesioning of the Subthalamic Nucleus. Cuban experience and Review. *Neurosurgery*. In press.

179. Ohye C. Stereotactic surgery in movement disorders: Choice of patient, localization of lesion with microelectrodes, and long-term results. *Neurosurgery* 1987; 2 (1): 193-208.

180. Teijeiro J, Macías R, Guerra E, Ochoa L, López G, Alvarez L. Automatic anatomic-physiological correlation in three simultaneous planes using deep brain recording during stereotactic and functional neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 67: 140 (Abstr).

181. Teijeiro J, Macías R, Ohye C, Muñoz J, Ochoa L, Alvarez L, Soler W, Antelo JM. Computer facilities for deep brain anatomic-physiological correlation during stereotactic and functional neurosurgery. *Acta Neurochir* 1996; 138:612 (Abstr).

182. Teijeiro J, Ohye C, Macías RJ, Ortega I, Alaminos A, Alvarez L. Deep recording and digital processing system for brain electrical activity evaluation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 198 (Abstr).

183. Teijeiro J, Macías RJ, Morales JM, Guerra E, Lopez G, Alvarez LM, Fernandez F, Maragoto C, Garcia I, Alvarez E. Personal computer based system for three dimensional anatomic physiological correlations during stereotactic and functional neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 75: 176-87.

184. Teijeiro Amador J, Macías González RJ, Ohye C, Muñoz JL, Alvarez LM, Ochoa Zaldivar L, Soler Alayon W, Antelo JM, Guerra Figueredo E, López Flores G. Automatización de la correlación anatomofisiológica de las estructuras profundas del sistema nervioso central en la neurocirugía funcional estereotáctica. *Rev Neurol* 1996; 9 (11): 320-31.

185. Morales JM, Teijeiro J, Guerra E, López G, Macías R. Detección de No Gaussianidad en señales eléctricas de estructuras cerebrales profundas. *Revista Bioingeniería y Física Medica Cubana* 2002; 3 (2): 18-24.

186. Nowinski W. Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrend-Wahren Brain microseries. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 103-16.

187. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-8.

188. Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, Delong MR, Obeso JA. The Subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124: 1777-90.

189. Hariz MI, Bergenheim AT. A comparative study on ventriculographic and computerized tomography-guided determinations of brain targets in functional stereotaxis. *J Neurosurg* 1990; 73: 565-71.

190. Maciunas RJ, Galloway RL, Latimer JW. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 1994.; 35: 682-95.

191. Spiegelmann R, Gofman J. CT- target determination in posteroventral pallidotomy: A universal method. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138: 732-76.

192. Spiegelmann R, Gofman J. Rapid determination of thalamic CT-stereotactic coordinates: A method. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 110: 77-81.

193. Tasker RR, Dostrovsky JO, Dolan EJ. Computerized tomography (CT) is just as accurate as ventriculography for functional stereotactic thalamotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57: 157-66.

194. Lunsford LD. Magnetic resonance imaging stereotactic thalamotomy: Report of a case with comparison to computed tomography. *Neurosurgery* 1988; 23: 363-7.

195. Alterman RL, Kelly P. Magnetic resonance imaging guidance in surgery for Parkinson's disease. In: Germano I, editor. *Neurosurgical treatment of Movement Disorders*, Park Ridge: AANS, 1998: 195-205.

196. Villemure JG, Marchand E, Peters T, Leroux G, Olivier A. Magnetic resonance imaging stereotaxy: Recognition and utilization of the commissures. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 57-62.

197. Hariz MI, Bergenheim AT, Fodstad H. Air-Ventriculography provokes an anterior displacement of the third ventricle during functional stereotactic procedure. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 123: 147-52.

198. Alexander EA III, Kooy HM, Van Herk M, Schwartz M, Barnes PD, Tarbell N, Mulkern RV, Holupka EJ, Loeffler JS. Magnetic resonance image-directed stereotactic neurosurgery: Use of image fusion with computerized tomography to enhance spatial accuracy. *J Neurosurg* 1995; 83: 271-6.

199. Taren JA, Ross DA, Gebarski, SS. Stereotactic localization using fast spin-echo imaging in functional disorders. *Acta Neurochir Suppl* 1993; 58: 59-60.
200. Jonathan DC, Robert PI. Electrophysiological versus Image-Based Targeting in the Posteroventral Pallidotomy. *Comput Aided Surg* 1999; 4: 93-100.
201. Bucholz RD, Ho HW, Rubin JP. Variables affecting the accuracy of stereotactic localization using computerized tomography. *J Neurosurg* 1983; 79: 667-73.
202. Page RD, Miles JB. Validation of targeting for functional stereotaxis with postoperative magnetic resonance imaging. *Br J Neurosurg* 1994.; 8: 461-7.
203. Brierley JB, Beck E. The significance in human stereotactic brain surgery of individual variation in the diencephalon and globus pallidus. *J Neurosurg Psychiatry* 1959; 22: 287-98.
204. Kelly PJ, Derome P, Guiot G. Thalamic spatial variability and the surgical results of lesions placed with neurophysiologic control. *Surg Neurol* 1978; 9: 307-15.
205. Van Buren J, Maccubbin D. An outline atlas of human basal ganglia with estimation of anatomical variants. *J Neurosurg* 1962; 19: 811-39.
206. Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Tanaka T, Yokota N, Ohta S, Vermura K. Neural activity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 1287-91.
207. Slavin KV, Anderson GJ, Burchiel KJ. Comparison of three techniques for calculation of target coordinates in functional stereotactic procedure. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 72: 192-5.
208. Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, Ramos E, Linazasoro G, Obeso JA: Stereotactic targeting in the globus pallidus internus and subthalamic nucleus in Parkinson's disease: Imaging versus electrofisiological mapping. *Mov Disord* 15(Suppl 3):58, 2000 (abstr.).
209. Rodríguez MC, Guridi J, Gorospe A. Neurophysiological characteristics of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48 (1): A433.
210. Hawrylyshyn PA, Tasker RR, Organ LW. Third ventricular width and the thalamocapsular border. *Appl Neurophysiol* 1976; 39: 34-42.
211. Roberts DW, Darcey TM, Mamourian A, Lee MI. Direct stereotactic targeting of the globus pallidus: An MRI-based anatomic variability study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995; 65: 1-5.
212. Cosman ER. Radiofrequency lesions. In: Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1997: 973-86.

213. Tollefson TT, Burns J, Wilkinson S, Overman J, Kieltyka J, Goodman SH, Koller WC, Troster A, Lyons K, Pahwa R, Batnitzky S, Wetzel L, Gordon M. Comparative Magnetic Resonance Image-Based evaluation of Thalamotomy and pallidotomy lesion Volumes. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998; 71: 131-44.
214. Tomlinson F, Kelly JP. Sequential magnetic resonance imaging following stereotactic radiofrequency ventralis oralis thalamotomy. *J Neurosurg* 1991; 74: 579-84.
215. Hariz MI, Hirabayashi, H. Any relation between size and site of the stereotactic lesion and symptomatic results of pallidotomy and thalamotomy? *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69: 28-45.
216. Martin JP. Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (The syndrome of the body of Luys). *Brain* 1927; 50: 637-51.
217. DeLong MR. Primate Models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-85.
218. Padrón A, Ochoa L, López G, García I, Barnes J, Reconde D. Sepsis y profilaxis antibiótica en neurocirugía estereotáctica. *Rev Neurol* 1999; 29 (11): 1020-3.
219. Padrón Sánchez A, López Flores G, García Maeso I, Barnes Domínguez JA, Vázquez López C. Complicaciones de la cirugía estereotáctica de los tumores cerebrales. *Neurocirugía de mínimo acceso. Rev Neurol* 2001; 32 (10): 919-22