



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile
Chile

Méndez-Herrera, Carlos R.

El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana
quirúrgica

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 49, núm. 1, marzo, 2011, pp. 62-68

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527724003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana quirúrgica

The subthalamic nucleus in the pathophysiology of Parkinson's disease and its role as a surgical target

Carlos R. Méndez-Herrera¹

Parkinson's disease is one of the most common causes of neurological disability, it caused by selective loss of neurons at the substantia nigra, which causes an imbalance in the functioning of the basal ganglia. In the pathophysiological events underlying this disease, hyperactivity of the subthalamic nucleus is more often associated with major clinical manifestations; this structure also plays a fundamental role in motor control, making it an excellent surgical target.

Key words: Parkinson's disease, subthalamic nucleus, basal ganglia.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (1): 62-68

La Enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente y constituye una de las principales causas de discapacidad neurológica. Sus manifestaciones o signos cardinales incluyen temblor de reposo de baja frecuencia, rigidez muscular, lentitud, pobreza de movimiento y afectación de los reflejos de recuperación postural¹. Estos tiene por sustrato neuropatológico la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra (SNpc)², debido a la producción o la degradación proteosomal inadecuada de una proteína conocida como alfa-sinucleína, lo que condiciona su depósito en el citoplasma de las neuronas, como inclusiones denominadas Cuerpos de Lewy³.

El depósito de los cuerpos de Lewy sigue un patrón caudo-cefálico que según Braak y cols, se

divide en seis estadios. Inicialmente se afectan las neuronas de la médula oblongada, el bulbo olfatorio y el núcleo dorsal del vago, posteriormente se comprometen en el proceso el núcleo cerúleo, el núcleo caudal del rafe y las neuronas reticulares que conforman el núcleo gigantocelular. En un tercer estadio se involucran las neuronas de la Sustancia Nigra pars compacta y en los últimos tres estadios se afectan en orden secuencial las estructuras de la corteza límbica, las áreas corticales de asociación, especialmente la prefrontal y por último las denominadas cortezas motoras y sensoriales primarias^{4,5}.

Cuando este proceso alcanza las neuronas nigrales (Estadio III de Braak), éstas desarrollan una vulnerabilidad selectiva a los efectos de la exitoxicidad, el stress oxidativo, la inflamación y/o el fallo

Recibido: 27/09/2010

Aceptado: 14/12/2010

No existen conflictos de intereses.

¹ Especialista en Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

energético mitocondrial y mueren en consecuencia, de forma progresiva y masiva, por mecanismos apoptóticos y/o necróticos^{2,3}.

La pérdida de neuronas dopaminérgicas condiciona un desbalance de la neurotransmisión estriatal y de otras estructura de los ganglios basales (GB) (Figura 1), que a su vez es responsable de alteraciones en la actividad neuronal de los principales núcleos de salida de los GB (Globo Pálido interno (GPi) y Sustancia Nigra pars reticulata (SNpr)) y de otras estaciones de relevo o moduladoras (Núcleo Subtalámico (NST), núcleos intralaminares talámicos y Núcleo Pedúnculo-pontino (NPP))^{3,6,7}. Como consecuencia de estas alteraciones se sobreinhibe el tálamo motor y por ésta vía se oponen a la facilitación del movimiento corticalmente generado, lo que constituye la base de los síntomas cardinales de la enfermedad⁷.

En 1989 Albin, Young y Penny propusieron la división del circuito motor en dos sistemas de proyección palidal a partir de poblaciones neuronales

diferentes en el putamen y que alcanzan los núcleos de salida a través de rutas diferentes, quedando segregado en un circuito directo y uno indirecto^{8,9}. El circuito motor directo que es monosináptico tiene su origen en neuronas estriatales gabaérgicas que coexpresan sustancia P, dinorfina y receptores dopaminérgicos de la familia D1, cuyas prolongaciones van a hacer sinapsis directamente en los núcleos de salida (GPi y SNpr)⁹. Por otro lado, el circuito motor indirecto tiene su origen en neuronas gabaérgicas putaminales que coexpresan encefalina y receptores dopaminérgicos de la familia D2, proyectando sus axones al globo pálido externo (GPe). Este núcleo a su vez proyecta sus axones al NST expresando ácido gamma amino butírico (GABA) como neurotransmisor. Las neuronas de proyección del NST que expresan ácido glutámico como neurotransmisor van a realizar sinapsis con el GPi y la SNpr⁹⁻¹¹. Las proyecciones de los núcleos de salida son gabaérgicas y establecen relevo sináptico en los núcleos ventral anterior y ventro-lateral del tálamo antes de seguir su ruta hacia las áreas corticales que le dieron origen, cerrando así el circuito córtico-ganglios basales-tálamo-cortical¹¹⁻¹³.

Recientemente se ha demostrado que el parkinsonismo está relacionado a una hiperactividad del NST con hipersincronización de las oscilaciones de baja frecuencia entre el NST y el Globo Pálido (GP), lo que de alguna forma interfiere con la capacidad de iniciar o detener programas motores en la corteza¹⁴⁻¹⁹. También se ha sugerido que el parkinsonismo puede relacionarse a cambios neuroplásticos de la vía directa como consecuencia de la denervación dopaminérgica, sobre todo a nivel del estriado y en los núcleos de salida de los GB (SNpr/GPi). Esto condiciona un trastorno del aprendizaje procedural y con ello un retardo del procesamiento de la información y de la activación cortical, justificando la hipocinesia²⁰.

De todos estos eventos patofisiológicos, la hiperactividad del NST parece ser el evento mejor vinculado a las manifestaciones motoras de la EPI, varios experimentos han abordado el problema, quedando fehacientemente demostrado que la lesión quirúrgica o estimulación del NST, revierte significativamente el parkinsonismo tanto

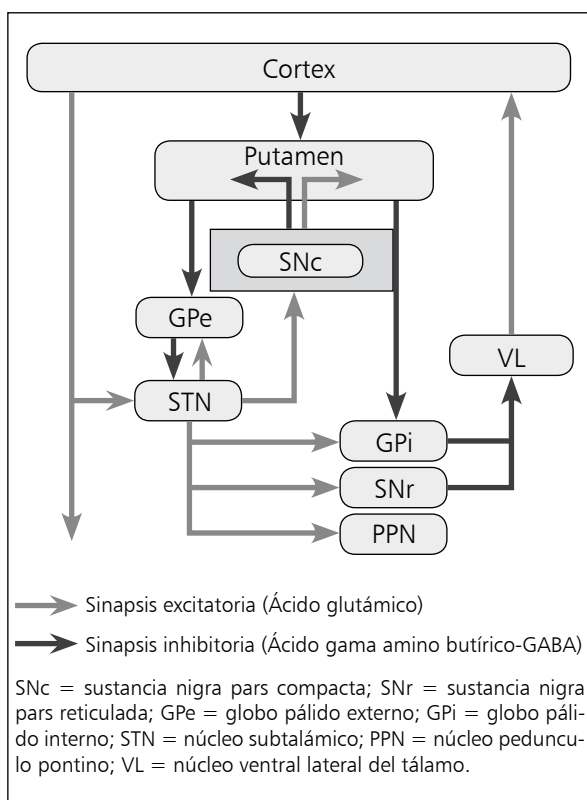


Figura 1. Circuito motor en condición normal.

en modelos de experimentación como en sujetos parkinsonianos²¹⁻²⁸.

A principios del siglo pasado se relacionó la lesión del NST con la aparición de disquinesias de tipo corea balismo, apareciendo estas sobre todo cuando había un compromiso importante de la aferencia hacia el Globo Pálido externo (GPe). Se sugería que al menos un 20% del núcleo debería estar destruido para que se desarrollase un hemibalismo. En posteriores estudios, se ha demostrado que lesiones más pequeñas incluso restringidas al 4% del núcleo son suficientes para inducir disquinesias²⁹⁻³¹. Esta situación provocó que la cirugía funcional utilizando al NST como diana fuera prácticamente desechada. Sin embargo, a principios de los años 90 diversos estudios realizados otorgaron al NST un papel destacado en el control del movimiento, colocándolo una vez más como diana quirúrgica tentativa^{26,32}.

El NST se encuentra en el diencefalo, es una estructura pequeña y muy vascularizada. El mismo está formado por neuronas de proyección con grandes axones y un rico árbol dendrítico a través de los cuales realiza sinapsis con un importante grupo de estructuras entre ellas: GP en sus dos porciones, SNpr, NPP, SNpc, estriado, corteza cerebral y formación reticular mesencefálica y pontina; no obstante sus principales aferencias se dirigen a ambos segmentos del GP y a la SNpr. El neurotransmisor que expresa es el ácido glutámico³³. De forma simultánea este núcleo recibe aferencia de la corteza cerebral, a través de una vía hiperdirecta que igualmente expresa ácido glutámico como neurotransmisor, y del GPe formando parte de la vía indirecta del circuito motor, cuya conexión es francamente inhibitoria y expresa Ácido Gamma Amino Butírico (GABA). También recibe aferencia desde el NPP, SNpc, complejo parafascicular del tálamo y núcleo dorsal del rafe^{9,33,34}. Por todo esto el NST se involucra en importantes aspectos de la conducta motora^{35,36}.

El NST al igual que otras estructuras de los GB presenta una divergencia de la información según los cinco circuitos descritos por Alexander y DeLong^{8,9,19,37,38} y se ha demostrado mediante estudios de registro y estimulación eléctrica en animales de

experimentación que las neuronas del circuito motor, es decir, aquellas que al ser estimuladas evocan una respuesta motora, se encuentran localizadas en su gran mayoría en la región dorso lateral del núcleo^{34,39,40}. Nambu y cols (1996), concluyeron en estudios realizados en monos que este núcleo en su área sensitivo motora presenta una doble representación somatotópica que se presenta en forma de imagen en espejo. La zona más lateral recibe influencia de la corteza motora primaria (M1) y la zona más medial la recibe del Área Motora Suplementaria (AMS). El mapa del cuerpo está representado de manera que los extremos o polos más mediales y laterales corresponden a la representación de la cara. Los miembros inferiores se encuentran representados en el sitio de unión de ambos segmentos medial y lateral de la región dorso lateral del núcleo y por último los miembros superiores están representados entre la cara y los miembros inferiores en ambos lados, tanto en el que recibe inervación de M1 como el que la recibe del AMS (Figura 2)⁴¹.

Resultados similares obtuvieron María C. y cols, a través de registro Neuronal unitario. En este estudio se concluyó también que las neuronas del NST presentan tres tipos o patrones de descarga. El 60,5% presenta descargas de tipo irregular, otro grupo presentó descargas tónicas en aproximada-

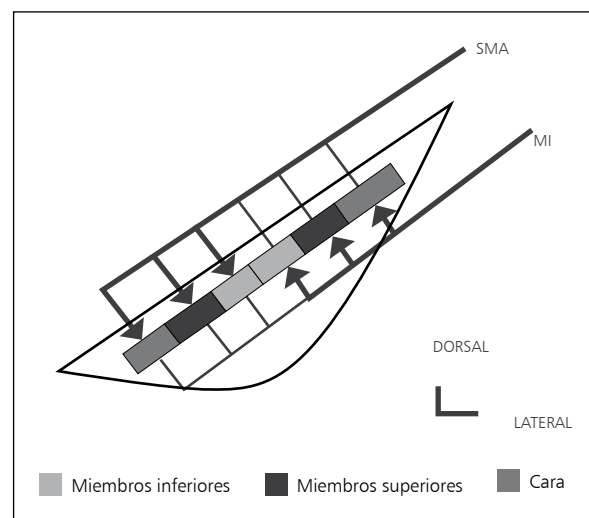


Figura 2. Somatotopía del núcleo subtalámico. SMA = área motora suplementaria; MI = corteza motora primaria.

mente el 24% y sólo en el 15,5% la actividad era de tipo oscilatoria. De los registro oscilatorios 38 tenían la misma frecuencia de descarga que la del temblor y de estos el 84% se encontraban en el área sensitivo motora, por lo que el NST podría tener alguna influencia en la aparición del temblor. Finalmente, con este estudio se concluyó que la somatotopía del NST y sus características electrofisiológicas son muy similares en el hombre y en los monos³⁹.

Estudios de los últimos 5 años proponen la idea de que el NST constituye otra puerta de entrada de los ganglios basales a aferencias corticales^{19,42-44}. En el mono el NST recibe aferencia somatotópicamente organizada de manera directa desde la corteza⁴¹. Al realizar la estimulación de M1, AMS y áreas Premotoras se induce una respuesta de excitación de corta latencia, seguida de inhibición y excitación tardía de las neuronas de ambos segmentos del globo pálido. Esta excitación se deriva a través de una vía córtico-subtalámico-pálido; mientras la inhibición y excitación tardía es mediada por los circuitos directo e indirecto del circuito motor clásico⁴⁴. Estas observaciones sugieren una vía hiperdirecta entre la corteza y el NST, esta es una vía de alta velocidad de conducción, superior a la velocidad de conducción de las vías indirectas y directas del modelo clásico^{43,44}.

El NST ocupa una posición crucial dentro de los GB pues además de constituir otra puerta de entrada como ya habíamos mencionado, logra un balance de la actividad del GP a través de una vía monosináptica excitatoria y una vía disinéptica inhibitoria. La estimulación del NST provoca la excitación del GPe y este a su vez provoca a través de la liberación de GABA una fuerte inhibición del GPi y de él mismo a través de axones colaterales recurrentes. Por otro lado, el NST provoca a través de un circuito monosináptico la excitación del GPi. El adecuado balance de este doble efecto del NST sobre ambas porciones del GP es necesario para la facilitación del movimiento y la ejecución sin dificultad de los programas motores⁴⁴.

A través de estudios en animales de experimentación como monos y ratas con parkinsonismo inducido y en pacientes con enfermedad de Par-

kinson se ha encontrado que existen diferentes patrones de descarga de las neuronas del NST^{39,45-48}. En condiciones normales la mayoría de las neuronas del NST presentan un patrón de descarga de tipo tónica con una frecuencia media entre 5 y 65 HZ y un pequeño grupo presenta descarga de tipo fásica. En condición parkinsoniana ocurre un incremento en el porcentaje de este último tipo de descargas lo que se piensa está en relación con la acción desinhibitoria que ejerce la vía hiperdirecta glutamatérgica córtico subtalámica⁴⁷⁻⁴⁹. En algunos estudios a través de la utilización de potenciales de campo local se ha encontrado en paciente con EPI la presencia de actividad sincrónica oscilatoria en el NST evocada por le estimulación cortical. Esta actividad es de alta frecuencia en el rango de frecuencia beta y la misma propicia la presencia de actividad oscilatoria sincrónica en los ganglios basales lo que contribuye a la aparición del cortejo sintomático de la enfermedad^{14,16,18,48}.

Las neuronas del NST expresan como neurotransmisor al AG agente altamente neurotóxico en determinadas circunstancias, especialmente cuando existe un fallo en el metabolismo oxidativo como ocurre en la enfermedad de Parkinson. Las principales eferencias del NST van dirigidas a los núcleos de salida de los GB pero también proyecta a la SNpc, esta última proyección no es muy densa pero cobra especial interés en el contexto de la neuroprotección en la EPI, ya que las neuronas dopaminérgicas supervivientes en la SNpc de los pacientes con EPI estarían expuestas a elevadas concentraciones de AG resultante de la hiperactividad de las neuronas del NST^{33,50}.

La consecuencia lógica de esta línea de pensamiento sería que las estrategias terapéuticas encaminadas a frenar la hiperactividad del NST, además de poseer una acción antiparkinsoniana sintomática, podrían tener un efecto neuroprotector indirecto⁵¹.

Conclusiones

Todos los elementos antes expuestos son los que hacen del Núcleo Subtalámico una estructura de

crucial importancia en el control motor, así también, lo ubica en la génesis de la mayor parte de los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson

por lo que se convierte en una diana perfecta para la cirugía estereotáxica como arma terapéutica en esta entidad clínica.

Resumen

La enfermedad de Parkinson es una de las causas más frecuentes de discapacidad neurológica, se produce por la pérdida selectiva de neuronas a nivel de la sustancia nigra, lo que genera un desbalance en el funcionamiento de los ganglios basales. De los eventos fisiopatológicos subyacentes en esta enfermedad, la hiperactividad del núcleo Subtalámico es el que más se relaciona con las principales manifestaciones clínicas, además esta estructura juega un papel fundamental en el control motor, lo que la convierte en una excelente diana quirúrgica.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, núcleo Subtalámico, ganglios basales.

Referencias

1. Adams RD, Victor MD, Allan MD. In: ED McGraw-Hill interamericana, editor. Principios de Neurología. Sexta edición ed. México: 2000. p. 925-31.
2. Federico E. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Argentina: 1998.
3. Lowe J, Lennox G, Leigh PN. In: Greenfield's Neuropathology, editor. Disorders of movement and system degenerations. sexta edición ed. Londres: 1996. p. 281-366.
4. Braak H, Del TK, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24 (2): 197-211.
5. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del TK. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004; 318 (1): 121-34.
6. Obeso JA, Tolosa E, Grandas F. In: Du Pont Pharma, editor. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: 1997. p. 113-23.
7. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. N Engl J Med 1988; 318 (14): 876-80.
8. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989; 12 (10): 366-75.
9. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. Trends Neurosci 1995; 18 (2): 63-4.
10. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Brain Res Rev 1995; 20 (1): 91-127.
11. Naito A, Kita H. The cortico-nigral projection in the rat: an anterograde tracing study with biotinylated dextran amine. Brain Res 1994 Feb 21; 637 (1-2): 317-22.
12. Parent A, Hazrati L N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Brain Res Rev 1995; 20 (1): 91-127.
13. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, *et al.* Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurophysiol 2000; 84 (1): 289-300.
14. Fogelson N, Pogosyan A, Kuhn AA, Kupsch A, van BG, Speelman H, *et al.* Reciprocal interactions between oscillatory activities of different frequencies in the subthalamic region of patients with Parkinson's disease. Eur J Neurosci 2005; 22 (1): 257-66.

15. Trottenberg T, Fogelson N, Kuhn AA, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, *et al.* Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2006; 200 (1): 56-65.
16. Kuhn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005; 194 (1): 212-20.
17. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (4): 357-63.
18. Park C, Worth R M, Rubchinsky L L. Fine temporal structure of beta oscillations synchronization in subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2010; 103 (5): 2707-16.
19. Pan MK, Tai CH, Kuo CC. Parkinson's disease and cortico-Basal Ganglia circuits. *Acta Neurol Taiwan* 2010; 19 (3): 209-18.
20. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di FM. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007; 30 (5): 211-9.
21. 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 Brain Res Rev* 1995; 20 (1): 128-54.
22. Álvarez L, Macias R, Guridi J, López G, Álvarez E, Maragoto C, *et al.* Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16 (1): 72-8.
23. Álvarez L, Macias R, López G, Álvarez E, Pavon N, Rodríguez-Oroz MC, *et al.* Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005; 128 (Pt 3): 570-83.
24. Álvarez L, Macias R, Pavon N, López G, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez R, *et al.* Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (9): 979-85.
25. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002; 58 (3): 396-401.
26. Guridi J, Herrero MT, Luquin R, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62 (1-4): 98-102.
27. Guridi J, Rodríguez-Oroz MC, Clavero P, Manrique M. [Critical review of the subthalamic stimulation in Parkinson's disease]. *Neurocirugia (Astur)* 2009; 20 (6): 521-32.
28. Rodríguez-Oroz MC. Deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2010; 9 (6): 558-9.
29. Fager CA. Evaluation of thalamic and subthalamic surgical lesions in the alleviation of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1968; 28 (2): 145-9.
30. Diersen G, Bergmann LL, Gioino G, Cooper IS. Hemiballism following surgery for Parkinson's disease. A clinicoanatomical study of a case. *Arch Neurol* 1961; 5: 627-37.
31. Diersen G, Gioino G. [Anatomic correlation of hemiballism (on 116 cases published in the literature)]. *Rev Clin Esp* 1961; 82: 283-305.
32. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249 (4975): 1436-8.
33. Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res* 1988; 453 (1-2): 353-6.
34. Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998; 13 (2): 199-202.
35. Paradiso G, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Involvement of the human subthalamic nucleus in movement preparation. *Neurology* 2003; 61 (11): 1538-45.
36. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast* 2003; 10 (1-2): 107-20.
37. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
38. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13 (7): 266-71.
39. Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, *et al.* The subtha-

- lamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124 (Pt 9): 1777-90.
40. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53 (2): 530-43.
41. 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 (8): 2671-83.
42. Fogelson N, Williams D, Tijssen M, van B G, Speelman H, Brown P. Different functional loops between cerebral cortex and the subthalamic area in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2006; 16 (1): 64-75.
43. Yasoshima Y, Kai N, Yoshida S, Shiosaka S, Koyama Y, Kayama Y, *et al.* Subthalamic neurons coordinate basal ganglia function through differential neural pathways. *J Neurosci* 2005; 25 (34): 7743-53.
44. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci* 2005; 25 (38): 8611-9.
45. Kass JL, Mintz IM. Silent plateau potentials, rhythmic bursts, and pacemaker firing: three patterns of activity that coexist in quadristable subthalamic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (1): 183-8.
46. Goldberg JA, Rokni U, Boraud T, Vaadia E, Bergman H. Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J Neurosci* 2004; 24 (26): 6003-10.
47. Magill PJ, Sharott A, Bevan MD, Brown P, Bolam J P. Synchronous unit activity and local field potentials evoked in the subthalamic nucleus by cortical stimulation. *J Neurophysiol* 2004; 92 (2): 700-14.
48. Chen CC, Hsu YT, Chan HL, Chiou SM, Tu PH, Lee ST, *et al.* Complexity of subthalamic 13-35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2010; 224 (1): 234-40.
49. Williams D, Kuhn A, Kupsch A, Tijssen M, van BG, Speelman H, *et al.* The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 2005; 21 (1): 249-58.
50. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology* 1992; 42 (4): 733-8.
51. Rodríguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 1998; 44 (3 Suppl 1): S175-S188.

Correspondencia:

Dr. Carlos Rafael Méndez Herrera
Edificio 86 apartamento 27 Alberro Cotorro La
Haban Cuba
Código posta 14000
Teléfono: 682-70-92
E-mail: carlosr.mendez@infomed.sld.cu