

ENFERMEDAD DE PARKINSON**DE LA PALIDOTOMIA A LA LEVODOPA Y DE VUELTA A LA PALIDOTOMIA****RALPH T. PIKIELNY***Sección Movimientos Anormales, Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raul Carrea (FLENI), Buenos Aires*

Resumen Hasta el advenimiento de la L-dopa en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson idiopática (EP) a fines de la década del '60, el tratamiento estaba limitado al uso de drogas anticolinérgicas y diversas técnicas quirúrgicas dirigidas a lesionar el globo pálido, ansa lenticularis y tálamo. La L-dopa, asociada luego a inhibidores de la dopa-decarboxilasa periférica y agonistas dopaminérgicos hizo que la cirugía pasara a segundo plano hasta casi desaparecer. Sin embargo, la progresión de la enfermedad con fluctuaciones motoras y la aparición de efectos secundarios de la medicación (movimientos involuntarios anormales), hicieron que la cirugía retomara un rol protagónico. La epidemia de intoxicación con MPTP en adictos a la heroína permitió obtener un modelo experimental de la EP y se transformó en el punto de partida de una enorme cantidad de información sobre la fisiopatología de los circuitos de ganglios basales, los neurotransmisores implicados y la caracterización de subtipos de receptores dopaminérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos involucrados en el control motor. Esta información, en el contexto de los modernos métodos de cirugía estereotáctica apoyados por neuroimágenes permitió reformular los antiguos procedimientos sobre pálido y tálamo. Adicionalmente, la guía neurofisiológica intraoperatoria ayudó considerablemente a la localización del blanco buscado lo cual dio origen a resultados altamente significativos en la mejoría sintomática de la EP incluyendo las disquinesias inducidas por L-dopa.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, L-dopa, ganglios basales, palidotomía, cirugía estereotáctica

Los que tuvimos la fortuna de participar en los estudios iniciales con levodopa en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP) allá por 1968¹ recordamos la euforia inicial causada por la introducción de esta droga que nos permitió ser testigos directos de dramática mejoría de la enfermedad. Lamentablemente, el tiempo se encargó de demostrar que la levodopa no era la panacea y nos enfrentó con una realidad distinta. En efecto, a la progresión de la enfermedad originada en la pérdida de neuronas dopaminérgicas de

la pars compacta de la sustancia nigra se le agregaron, dentro de los primeros cinco años de tratamiento, la aparición en más de un 50% de los pacientes efectos secundarios de la medicación². Estos efectos secundarios que cabalgan sobre la progresión de la enfermedad se relacionan con la reducción de capacidad de almacenamiento de dopamina e hipersensibilidad de receptores denervados y se manifiestan como fluctuaciones motoras³⁻⁷ trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos⁸⁻¹⁰ y disfunción autonómica¹¹. Todos estos factores obligaron a modificar esquemas de tratamiento y replantear estrategias terapéuticas.

En base al mejor conocimiento de los subtipos de receptores y nuevas evidencias de mecanis-

Recibido: 23-V-1996

Aceptado: 23-X-1996

Dirección postal: Dr. Ralph T. Pikielny, FLENI, Montañeses 2325, 1428 Buenos Aires, Argentina

mos farmacodinámicos y farmacocinéticos, a los clásicos anticolinérgicos y la L-dopa asociada a inhibidores de la decarboxilasa periférica se le agregaron drogas agonistas dopaminérgicas como bromocriptina, lisurida, pergolida, apomorfina,¹²⁻¹⁵ inhibidores de la monoamino-oxidasa B (MAO B) como la selegilina¹⁶⁻¹⁸, inhibidores de la catecol-oxi-metiltransferasa (COMT) como entacapone, tocapone y nitecapone¹⁹, antagonistas de receptores glutamatérgicos como la amantadina²⁰, neurolépticos atípicos como la clozapina para los cuadros neuropsiquiátricos²¹, mejoradores del tránsito intestinal y peristaltismo gástrico como domperidona²² y cisaprida²³, régimen desprovisto de proteínas competidoras de L-dopa en intestino²⁴, etc. así como también diversas vías de administración (rectal, nasal, por sonda nasogástrica, por infusión continua con bomba ya sea intravenosa como subcutánea).

Todas estas medidas no lograron evitar que a un creciente número de pacientes les fuera imposible llegar a un estado de control de la enfermedad compatible con una calidad de vida aceptable.

Así las cosas, en la década del 80 tres eventos fueron de relevancia primaria en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de Parkinson.

1. En 1983, la epidemia de intoxicación en adictos con heroína contaminada con 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridina (MTPT)²⁵ dio origen al primer modelo experimental de la EP en seres humanos, a lo cual siguió rápidamente el empleo experimental de MTPT en primates²⁶ produciendo modelos que simulan muy de cerca a la EP tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico y patológico. Recordemos que la MTPT se degrada a 1-metil-4-fenilpiridina (MPP+) y es activamente captada en la matriz mitocondrial de las neuronas dopaminérgicas de la SN donde inhibe la actividad de la cadena respiratoria al fijarse a uno de los péptidos del complejo I codificado por DNA mitocondrial (DNAmt)²⁷. A ese nivel interfiere con la fosforilación oxidativa mediada por la monoaminoxidasa-B (MAO-B) produciendo depleción de ATP y muerte celular²⁸. Estos mecanismos tienen una llamativa similitud con las anomalías demostradas por Schapira en el complejo I de la cadena respiratoria en la EP²⁹.

2. La validación de la utilidad de la selegilina y la pargilina en prevenir la toxicidad de la MPTP

al impedir, por inhibición de la MAO-B, la degradación a MPP+³⁰. Este hecho, así como también la comprobación de anomalías en el complejo 1 de la cadena respiratoria mitocondrial en la EP dieron origen a las teorías de mecanismos de neuroprotección^{30, 31}. Es interesante recordar que la selegilina fue puesta en el mercado en 1965¹⁶ como «energizante psíquico» y recién en 1989 dos estudios prospectivos, el Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism o DATATOP¹⁷ y el llevado a cabo por Tetud y Langston¹⁸ sugirieron que esta droga retrasaba la evolución de la enfermedad por su efecto neuroprotector y permitía demorar el comienzo del tratamiento con levodopa. Sin embargo, dos metaanálisis ulteriores publicados por el Parkinson Study Group en 1996 sugieren que esto no es así y que no hay diferencia en la evolución en pacientes tratados con selegilina con respecto a no tratados en lo que hace al momento en que es necesario comenzar con levodopa.^{32, 33} Más aún, dos estudios recientes originados en el Reino Unido y Francia sugieren que la selegilina es responsable de muerte más precoz en pacientes con EP comparativamente con aquellos que no la han utilizado^{34, 35}.

3. En 1985, Backlund en Suecia³⁶, y en 1987 Madrazo en México³⁷ comunicaron mejoría clínica en pacientes sometidos a implante cerebral de tejido medular suprarrenal autólogo. Los pacientes de Backlund tuvieron leve mejoría inicial pero al cabo de 18 meses no había evidencia de mejoría. El trabajo de Madrazo, que indicaba mejorías altamente significativas, fue muy criticado desde el punto de vista metodológico y sus resultados nunca pudieron ser reproducidos por grupos europeos o de América del Norte. Estos procedimientos se dejaron de lado en 1990 y se reemplazaron por implantes de tejido mesencefálico fetal ayudados por factor trófico neuronal para mejorar la viabilidad y funcionalidad del implante. Hubo discreta mejoría clínica con confirmación de la viabilidad del implante por tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa hasta más de 4 años post-implante. Actualmente, este procedimiento está considerado como una terapéutica «muy promisorio»³⁸.

A partir de estos eventos los trabajos experimentales clínicos, farmacológicos y fisiopatológicos se multiplicaron y permitieron el desarrollo de modelos de circuitos de los ganglios

basales con significativo poder predictivo en cuanto a trastornos del movimiento, ya sean hipoquinéticos como la EP o hiperquinéticos como la corea y el hemibalismo³⁹⁻⁴⁷.

Alexander, Crutcher y De Long sugieren la existencia de vías directas e indirectas de activación/inhibición de los circuitos motores nigroestriatales-talamocorticales y que dentro de estos circuitos coexisten canales somatotópicamente predestinados para brazo, pierna y grupo orofacial⁴⁸. Aparte de ello, también habría canales que subsirven selectivamente en aspectos diferentes del procesamiento de la información motora y en ese sentido algunos autores postulan la existencia de no menos de cinco circuitos relacionados con el control motor ganglio basal/talamocortical. Habría un circuito motor conectado a áreas motoras precentrales, un circuito oculomotor a las áreas frontales y suplementarias, dos circuitos prefrontales en la corteza lateral prefrontal y lateral orbitofrontal y un circuito «límbico» en la corteza orbitofrontal medial y el cíngulo. Esta información dio origen, a su vez, a la teoría del «procesamiento paralelo de la información» con algún grado de convergencia dentro de circuitos distintos⁴⁸⁻⁵².

Desde el punto de vista de los neurotransmisores implicados en este complejo circuito, la información actual permite plantear una serie de premisas:

1. El neurotransmisor por excelencia de las neuronas de proyección estriatal y del globus pálido interno (Gpi), globus pálido externo (Gpe) y la pars reticulata de la sustancia nigra (Snr) es el ácido gamma-amino-butírico (GABA)⁵³.

2. Las neuronas de proyección estriatal descargan de manera relativamente intermitente, en tanto que las neuronas del Gpi y Snr están más tónicamente activas. Esto sugiere que las proyecciones estriatales a GPi/SNr regulan la eferencia de los ganglios basales a través de modulación del grado de inhibición de las neuronas de GPi/SNr.

3. El efecto principal producido por la eferencia de ganglios de la base sobre tálamo y otros blancos sería primariamente inhibitorio y las variaciones en el grado de inhibición inducida por esta eferencia de los ganglios basales sería la manera en la cual actuaría sobre sus blancos⁴⁵.

4. El núcleo subtalámico (NST) y la pars compacta de la sustancia nigra (Snc) son los úni-

cos ganglios basales que en vez de GABA utilizan como neurotransmisor primario un aminoácido excitatorio, el glutamato. Las neuronas del NST están tónicamente activas⁵⁴,⁵⁵ y proveen una frondosa inervación al GPi y Snr sobre cuya eferencia tiene marcada influencia y por lo tanto modulan la eferencia de los ganglios de la base.

5. El NST recibe sus máximas aferencias desde el Gpe que es gabaérgico e inhibitorio y que a su vez recibe significativas aferencias gabaérgicas desde el estriado. Esta vía (estriado-Gpe-NST-GPi/SNr) se ha llamado vía indirecta y representa otra manera de la cual el estriado modula la eferencia de los ganglios basales. El NST también recibe aferencias importantes a partir del neocórtex constituyendo esta proyección neocórtex-NST otro factor de regulación cortical de los ganglios basales.

6. El neurotransmisor de las neuronas de la Snc es la dopamina y ésta tiene, sobre las neuronas estriatales, efectos complejos que varían de acuerdo a las subpoblaciones neuronales y la distribución diferencial de los subtipos de receptores dopaminérgicos. La dopamina es funcionalmente excitatoria para las neuronas estriatales que proyectan a Gpi y NST pero inhibitoria para las que proyectan hacia GPe.

En el modelo MPTP, las modificaciones de la activación neuronal a nivel del globus pálido externo (GPe), globus pálido interno (Gpi) y núcleo subtalámico (NST)^{42, 54, 55, 56, 57} sugieren que la pérdida de dopamina estriatal da origen a reducción de la actividad de las neuronas de proyección estriatal-GPi y aumento de actividad en las de proyección estriatal-GPe. Esto tiene como consecuencia un aumento de la inhibición de la actividad neuronal desde Gpe hacia NST y por lo tanto desinhibición del mismo. El aumento de actividad del NST produce aumento de eferencia excitatoria a GPi/SNr. Esto, unido a la reducción de la actividad estriatal-GPi/SNr, produce aumento de eferencia de NST a GPi/SNr que a su vez es responsable del aumento de eferencia de ganglios basales hacia tálamo y por lo tanto inhibición del mismo y reducción de proyecciones tálamo-corticales a áreas premotoras y motoras suplementarias. En ese sentido, estudios con PET y tomografía por emisión de fotón único (SPECT) mostraron que el tratamiento con agonistas dopaminérgicos como la apomorfina producían

umento de la actividad neuronal inducida por el movimiento a nivel del área motora suplementaria⁵⁶ y que tanto la palidotomía como la lesión del Núcleo subtalámico daban origen a un efecto similar^{47, 57, 58}.

Como se vé, el pálido comenzaba a recobrar el protagonismo que había tenido a partir de los trabajos experimentales y quirúrgicos iniciados por Papez⁵⁹ y por Bucy⁶⁰ en la década de los 40. Estos autores plantearon la hipótesis de un circuito supresor que involucra la corteza premotora, el complejo pálido-estriatal y el tálamo. Las técnicas quirúrgicas en ese momento estaban dirigidas a interrumpir este circuito a diversos niveles, desde áreas 4, 6 y 8 hasta n. caudado y putamen, pasando por fibras descendentes subcorticales. La mortalidad inicial de estos procedimientos era elevada pero a partir de la introducción de los métodos estereotáxicos por Spiegel y col en 1947⁶¹, la técnica se fue depurando con reducción de la mortalidad y se pudo establecer que el blanco más eficaz era el segmento interno del pálido. A partir de estas instancias surgió la hipótesis que el pálido se ponía hiperactivo al ser liberado del control ejercido por el estriado. Vale la pena recordar que ya a partir de 1920 a 1930 los neuropatólogos alemanes equiparaban síndrome extrapiramidales con síndrome estriatal y que el pálido era considerado como el máximo eferente del circuito extrapiramidal a través de las proyecciones pálido-talámicas.

Hasta el comienzo de la década del 50, la mayor parte de las intervenciones se dirigían a modificar corea y coreoatetosis y no EP. Recién en 1950, Spiegel y col⁶² comunicaron sus primeros resultados favorables en EP con lesión del pálido y ansa lenticularis. Su comunicación fue seguida de trabajos de Talairach y col⁶³, Narabayashi y Oguma⁶⁴ y Guiot y Brion⁶⁵ quienes obtuvieron mejoría en la EP (sobretudo de la rigidez y bradicinesia) con la coagulación del pálido.

En 1958 Cooper demostró mejoría con quemopalidectomía⁶⁶. En 1960, Svännilson y col⁶⁷ analizaron los resultados obtenidos en el grupo de pacientes operados por Leksell y encontraron, con un seguimiento de 1-5 años, beneficio en todos los parámetros de la enfermedad en el 80% de los pacientes. Sin embargo, en esa época, la dramática mejoría del temblor obtenida a partir de lesiones en el tálamo ventrolateral que fuera de-

sarrollada por Hassler y Riechert en 1954⁶⁸ hizo que la mayor parte de los cirujanos abandonaran la palidotomía por la talamotomía. La cirugía estereotáctica tuvo su apogeo hasta el comienzo de la década del '70 momento en el cual la levodopa, sola inicialmente y luego asociada con inhibidores de la decarboxilasa periférica redujo drásticamente el número de pacientes referidos para cirugía y, de hecho, varios centros quirúrgicos especializados tuvieron que cesar en sus actividades.

A partir del fin de la década del '80, los efectos secundarios de prolongada medicación dopaminérgica (sobre todo fluctuaciones motoras y disquinesias) asociados a la progresión natural de la enfermedad, nuevamente pusieron sobre el tapete la utilidad de la cirugía, tanto dirigida hacia el temblor como hacia la rigidez y bradicinesia. La estimulación eléctrica del Núcleo Ventral Intermedio (VIM) talámico desarrollada por Benabid⁶⁹ para el temblor produce excelentes resultados con un 90% de remisión del temblor, cifras similares a las de Tasker con cirugía ablativa⁷⁰. El procedimiento de Benabid tiene la ventaja que no produce una lesión estructural definitiva y que puede hacerse en forma bilateral ya que el riesgo de la cirugía talámica ablativa bilateral tiene riesgos inaceptables en lo que se refiere a habla y marcha⁷¹.

En 1990, Laitinen y col⁷² comunicaron sus resultados utilizando la vieja técnica de Leksell de palidotomía posteroventral con «abolición de los síntomas parkinsonianos» y amplió sus resultados en 1992⁷³. Al incorporar a la palidotomía del Gpi el control neurofisiológico se mejoró significativamente la delimitación del área de lesión y se redujo marcadamente la incidencia de lesiones del tracto óptico que fue la complicación inicial más frecuente. En los últimos 6 años, numerosos autores^{40, 46, 73-78} han comunicado resultados altamente alentadores en términos de reducción de la bradiquinesia y rigidez con abolición o marcada disminución de las disquinesias inducidas por levodopa, haciendo hincapié en la utilidad del control neurofisiológico. Otros autores también han comunicado resultados favorables con lesión a nivel del núcleo subtalámico⁸⁰ pero esta técnica no ha alcanzado todavía difusión similar a la palidotomía. Mientras nuevas drogas se suman al arsenal terapéutico y nuevas técnicas quirúrgicas procuran aliviar algunos de los rasgos de

la enfermedad se deben seguir investigando los posibles mecanismos de muerte celular en la enfermedad de Parkinson y en ese sentido hay varios vectores direccionales (stress oxidativo, anomalías mitocondriales, excitotoxicidad, citotoxicidad por calcio, deficiencia de factor o factores tróficos, causas inmunológicas).

No menos difícil resulta el tratar de dilucidar los intrincados roles desempeñados por los ganglios basales en las diversas etapas del planeamiento y ejecución del acto motor. De hecho, como postulan Marsden y Obeso⁸⁰, resulta paradójal que la destrucción de un núcleo basal resulte tanto en mejoría de la calidad del movimiento como en reducción de las disquinesias y esto agrega un desafío más al complejo problema planteado por la EP. Si bien no se conocen las bases fisiopatológicas de las disquinesias inducidas por levodopa, Mitchell et al⁸¹ han planteado que pueden estar relacionadas con inhibición de la eferencia indirecta del estriado al Gpi pasando por el NST. En este contexto, la pallidotomía posteroventral podría reducir las disquinesias inducidas por L-dopa al interrumpir proyecciones glutamérgicas desde el NST^{54, 55, 82}

Cuando miramos hacia atrás y vemos el camino recorrido en menos de 30 años creo que podemos esperar con cierto grado de razonabilidad que la próxima década nos aporte respuestas definitivas a por lo menos algunos de los todavía muchos y difíciles interrogantes de esta enfermedad.

Summary

Parkinson's disease. From pallidotomy to L-dopa and back to pallidotomy

Until the introduction of L-dopa in the therapeutics of idiopathic Parkinson's disease (IPD) at the end of the 60's, treatment was essentially limited to anticholinergic drugs and surgical procedures devised to produce discrete lesions in the pallidum, ansa lenticularis and thalamus.

L-dopa, associated with dopa decarboxylase inhibitors and dopaminergic agonists, gave rise to an almost complete standstill of surgical procedures. Nevertheless, natural progression of IPD with motor fluctuations and the appearance of L-dopa related abnormal involuntary movements caused surgery to reappear as a primary treatment option.

The MPTP epidemic in heroin addicts was responsible for obtaining an experimental model of IPD and became the starting point for a wealth of information concerning the physiopathology of basal ganglia circuitry, neurotransmitters and specific dopaminergic, gabaergic and glutamergic receptor subtypes involved in motor control.

This information, in the context of new stereotactic techniques with modern neuroimaging, enabled old surgical procedures on the internal globus pallidus (Gpi) and thalamus to be reformulated. Additional neurophysiological guidance further improved accuracy in target finding thereby giving rise to impressive results in the symptomatic improvement of IPD including L-dopa induced dyskinesias.

Bibliografía

1. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellen R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280: 337-45.
2. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994; 57: 672-81.
3. Marsden CD, Parkes JD. «On-off» effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976; 1: 292-6.
4. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 25: 633-4.
5. Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340-5.
6. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1459-64.
7. Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 339-42.
8. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106: 257-70.
9. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-20.
10. Taylor AF, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109: 845-53.
11. Goetz CG, Lutge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1986; 36: 73-5.
12. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1990; 53: 96-101.
13. Lees A, Stern GM. Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1981; 44: 1020-3.
14. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease:

- Response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993; 8: 165-70.
15. Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C, et al. Pergolide compared with bromocriptine in Parkinson's disease: a multicentre, crossed, controlled study. *Mov Disord* 1994; 431-6.
 16. Knoll J, Ecseri Z, Kelemen K, et al. Phenylisopropylmethylpropinylamine (E-250), a new spectrum psychic energizer. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965; 155: 154-64.
 17. Parkinson Study Group. DATATOP: A multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 1052-60.
 18. Tetrad JW, Langston JW. The effect of Deprenyl (Selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989; 245: 519-22.
 19. Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdon M, Gordin A. Effects of entacapone, a peripherally acting catechol-o-methyl transferase inhibitor on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 186-9.
 20. Porter RHP, Greenamyre JT. Regional variations in the pharmacology of NMDA receptor channel blockers: implications for therapeutic potential. *J Neurochem* 1995; 64: 614-23.
 21. Wolters EC, Hurwits TA, Mak E, et al. Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology* 1990; 40: 832-4.
 22. Corsini GU, Gessa GL, Del Zompo M, et al. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 2: 954-6.
 23. Diaz Neira W, Sanchez V, Mena MA, Garcia de Yébenes J. The effect of cisapride on plasma l-dopa levels and clinical response in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 1995; 10: 66-70.
 24. Pincus JH, Barry K. Protein redistribution diet restores motor function in patients with dopa-resistant «off» periods. *Neurology* 1987; 34: 481-3.
 25. Ballard RA, Tetrad JW, Langston JW. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1-2-3-6 tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 1985; 35: 949-56.
 26. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP induced parkinsonism. *Brain Res* 1991; 547: 142-51.
 27. Ramsay RR, Salach JI, Singer TP. Uptake of the neurotoxin 1-methyl-4-fenilpiridina (MPP+) by mitochondria and its relation to the inhibition of the mitochondrial oxidation of NAD⁺-linked substrates by MPP+. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 134: 743-8.
 28. Heinonen EH, Lamminstauta R. A review of the pharmacology of selegiline. *Acta Neurol Scand* 1991; 84 (Suppl 136): 44-59.
 29. Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex 1 deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54: 823-7.
 30. Cohen C, Pasik P, Cohen B, et al. Pargyline and Deprenyl prevent the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in monkeys. *Eur J Pharmacol* 1985; 106: 209-10.
 31. Parkinson Study group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
 32. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 33: 29-36.
 33. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 37-45.
 34. Lees AJ and The PDRG of the United Kingdom. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995; 311: 1602-7.
 35. Dubois B, Montastruc JL. Association Levodopa+Selegiline et augmentation du risque de mortalité dans le traitement de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152: 103-5.
 36. Backlund E-O, Granberg PO, Hamberger B, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism. First clinical trials. *J Neurosurg* 1985; 62: 169-73.
 37. Madrazo Y, Drucker-Colin R, Diaz V, et al. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 831-4.
 38. Freed CR, Breeze RE, Roseberg NL, et al. Survival of implanted dopamine cells and neurological improvement 12 to 46 months after transplantation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1549-55.
 39. Goldman-Rakic PS, Selemon LD. New frontiers in basal ganglia disease. *Trends Neurosci* 1990; 13: 241-4.
 40. Vitek J, Kaneoke Y, Turner R, Baron M, Bakay R, DeLong MR. Neuronal activity in the internal (Gpi) and external (Gpe) segments of the globus pallidus (GP) of parkinsonian patients is similar to that in the MPTP-treated primate model of parkinsonism (Abstract). *Soc Neurosci* 1993; 19: 1584.
 41. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13: 254-8.
 42. Albin R. The pathophysiology of chorea/ballism and Parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders* 1995; 1: 3-11.
 43. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-5.
 44. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53: 530-43.
 45. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990; 13: 277-80.
 46. Baron M, Vitek J, Turner R, Kaneoke Y, Bakay R, DeLong MR. Lesions in the sensorimotor region of the internal segment of the globus pallidus (Gpi) are effective in alleviating the cardinal signs of Parkinson's disease. *Soc Neurosci* 1993; 19: 1584.
 47. Ceballos-Baumann AO, et al. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral

- pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 814.
48. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia thalamo-cortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, « prefrontal » and « limbic » functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-46.
 49. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990, 13: 266-71.
 50. Percheron G, Filion M. Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci* 1991; 14: 55-6.
 51. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci* 1991; 14: 58-9.
 52. de Long MR. Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain Res* 1972; 40: 127-35.
 53. Graybiel A. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1991; 113: 171-81.
 54. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of Parkinsonism. *J Neurophysiol* 1991; 72: 507-20.
 55. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-8.
 56. Rascol O, Sabatini U, Chollet F, et al. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch Neurol* 1992; 49: 144-8.
 57. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of MPTP-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991; 6: 288-92.
 58. Grafton ST, Waters C, Sutton J, Lew MF, Couldwell W. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: A positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995; 37: 776-83.
 59. Papez JW. A summary of fiber connections of the basal ganglia with each other and with other portions of the brain. *Res Publ A Nerv Ment Dis* 1942; 21: 21-68.
 60. Bucy PC. Relation to abnormal involuntary movement. In *Precentral Motor Cortex*. PC Bucy (ed) Urbana, Ill. University of Illinois Press: 1949; 395-408.
 61. Spiegel E, Wycis H, Marks M. Stereotactic apparatus for operations in the human brain. *Science* 1947; 106: 349-50.
 62. Spiegel EA, Wycis HT. Pallido-thalamotomy in chorea. *Arch Neurol Psychiat* 1950; 64: 295-6.
 63. Talairach J, Paillas J, David M. Dyskinésie de type hémiballique traitée par cortectomie frontale limitée, puis par coagulation de l'anse lenticulaire et de la portion interne du globus pallidus. Amélioration importante depuis un an. *Rev Neurol* 1950; 83: 440-51.
 64. Narabayashi H, Okuma T, Shikiba S. Procaine oil blocking of the globus pallidus for the treatment of rigidity and tremor of parkinsonism. *Proc Japan Acad* 1953; 29: 134-7.
 65. Guiot G, Brion S. Traitement des mouvements anormaux par la coagulation pallidale. Techniques et résultats. *Rev Neurol (Paris)* 1953; 89: 578-80.
 66. Cooper I, Bravo GJ. Chemopallidectomy and chemothalamectomy. *J Neurosurg* 1958; 15: 244-50.
 67. Svännilsson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of Parkinsonism by stereotactic lesions in the pallidal region; a clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960; 35: 358-77.
 68. Hassler R, Riechert T. Indikationen und lokalizations en methoden der gezielte hirnoperationen. *Nervenarzt* 1954; 25: 441-7.
 69. Benabid AL, Pollak P, Gervason C et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-6.
 70. Tasker RR. Tremor of Parkinsonism and stereotactic thalamotomy. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 736-9.
 71. Fox MW, Ahlskog JR, Kelly PJ. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson's disease patients. *J Neurosurg* 1991; 75: 723-30.
 72. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.
 73. Laitinen LV, Hariz MI. Pallidal surgery abolishes all parkinsonian symptoms. *Mov Disord* 1990; 5 (Supp 1): 82.
 74. Iacono RP, Lonser RR. Reversal of Parkinson's akinesia by pallidotomy. *Lancet* 1994; 343: 418-9.
 75. Iacono RP, Shima F, Lonser RR, Kuniyoshi S, Maeda G, Yamada S. The results, indications and physiology of posteroventral pallidotomy for patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995; 36: 1118-25.
 76. Dogali M, Fazzini DO, Kolodny E, et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 753-61.
 77. Sutton JP, Couldwell W, Lew MF, et al. Ventro-posterior medial pallidotomy in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1995; 36: 1112-7.
 78. Lozano A, Lang AE, Galvez-Jimenez N, et al. Effect of Gpi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995, 346: 1383-7.
 79. Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA. The subthalamic nucleus: a possible target for stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 421-9.
 80. Marsden CD, Obeso JA. The function of the basal ganglia and the paradox of stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-97.
 81. Mitchell IJ, Boyce S, Sambrook MA, Crossman AR. A2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. Implications for the neural mechanism that mediates dopamine agonists-induced dyskinesia. *Brain* 1992; 115: 809-24.
 82. Limousin P, Pollak P, Hoffman D, et al. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nuclei stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disorders* 1996; 11: 231-5.