

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

INSTITUTO DE FISILOGIA CELULAR

**“ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL EN ENFERMEDAD DE
PARKINSON: EFECTOS Y POSIBLES MECANISMOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS

PRESENTA:

NADIA GONZÁLEZ GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. RENÉ DRUCKER COLÍN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DEDICO ESTA TESIS A MI FAMILIA:
A ORALIA, GUILLERMO, FEDERICO Y CARLOS**

AGRADEZCO

AL DR. RENÉ DRUCKER POR TODO SU APOYO A LO LARGO DE MI DOCTORADO DENTRO DE SU LABORATORIO.

A JULIAN SOTO POR SU COLABORACIÓN Y AMISTAD.

A DAVID TREJO POR SU APOYO Y AMISTAD.

A MARCO ALEGRIA POR SU COLABORACIÓN.

AL DR. JOSE BARGAS POR SUS ENSEÑANZAS.

A TODOS LOS INTEGRANTES DE LA CLÍNICA DEL SUEÑO

A MI FAMILIA (PRIMOS Y TÍOS)

A MAWI Y DOLORES POR SU PRESENCIA INCONDICIONAL

A DIANA POR TODO SU APOYO LOGISTICO Y AMISTOSO

A ALEJANDRO POR SU PRESENCIA CONSTANTE, AMOROSA E IMPACIENTE.

A MIS CHULOS POR HACER DE LOS DIAS MAS PESADOS DE TRABAJO ALGO DIVERTIDO.

A RUTH, ANA, TERE Y RODIAN POR EL CAMINO RECORRIDO JUNTOS Y LO QUE FALTA.

A ROXANA POR SU PACIENCIA A PRUEBA DE TODO

A MIS MANIS ALMA Y ARA POR SUS SABIOS CONSEJOS QUE CASI SIEMPRE PARECEN REGAÑOS.

A PEDRO POR TODO SU APOYO Y CARIÑO

A AVRIL, CANDY Y DANY POR SU COMPAÑÍA A LO LARGO DEL DOCTORADO

A LOS DE LABORATORIO EN PARTICULAR A MARCE, A TERE, AL SEÑOR LINO A LOS CUATREROS Y A MAYA POR SU APOYO Y POR HACER DE LA COTIDIANIDAD ALGO MÁS SENCILLO.

Y POR ÚLTIMO, PERO NO MENOS IMPORTANTE, A JORGE ARMONY PORQUE SIN EL SIMPLEMENTE ESTO NO HUBIERA SIDO POSIBLE, POR TODOS ESOS MOMENTOS DE COMPLICIDAD, TANTO EN LO AMISTOSO COMO EN EL APRENDIZAJE.

INDICE GENERAL

Resumen	1
Abstract	2
CAPITULO 1	
Introducción	
1.1 Enfermedad de Parkinson	3
1.1.1 Epidemiología y factores de riesgo	3
1.1.2 Etiopatogenia	4
1.1.3 Fisiopatología	6
1.1.4 Cuadro clínico	7
1.1.5 Diagnóstico	10
1.1.6 Tratamiento	12
1.2 Estimulación magnética transcraneal	23
1.2.1 Mecanismos biofísicos y electrofisiológicos	23
1.2.2 Evaluación de parámetros electrofisiológicos	27
1.2.3 Neuromodulación y EMTr	31
1.2.4 EMTr como terapia	35
1.2.5 EMT en enfermedad de Parkinson	38
1.3 Resonancia magnética	
1.3.1 Principios físicos	41
1.3.2 Adquisición de la imagen	47
1.3.3 Resonancia magnética funcional	49
1.3.4 Neuroimagen y Enfermedad de Parkinson	50
CAPITULO 2	
Planteamiento del problema	52
Hipótesis y objetivos	52

CAPITULO 3

Métodos	53
3.1 Sujetos	53
3.2 Estimulación magnética transcraneal	55
3.3 Evaluación Motora	55
3.4 Evaluación Clínica	56
3.5 Adquisición y análisis de resonancia magnética funcional	57

CAPITULO 4

Resultados	60
4.1 Conducta motora	60
4.2 Evaluación clínica	62
4.3 Tarea motora dentro de la resonancia magnética funcional	62
4.4 Resonancia magnética funcional	62
4.5 Conectividad funcional	67

CAPITULO 5

Discusión	69
5.1 Conducta Motora	69
5.2 Núcleo Caudado	70
5.3 Área motora suplementaria	70
5.4 Especificidad de los efectos de la EMTr	71

CAPITULO 6

Conclusiones generales	74
Bibliografía	75

ABREVIATURAS

BOLD	El Nivel dependiente de oxígeno en sangre
CBF	El Flujo sanguíneo cerebral
COMT	Catecol-O-metil transferasa
CPDL	Corteza prefrontal dorso-lateral
DCSM	Desorden de la conducta del sueño
	Movimientos oculares rápidos
ECP	Estimulación cerebral profunda
EMG	Electromiografía
EMT	Estimulación magnética transcraneal
EMTr	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
EP	Enfermedad de Parkinson
EPI	Imagen eco-planar
EVC	Evento vascular cerebral
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FOV	Campo de vista
FWER	Familywise error rate
GB	Ganglios basales
GP	Globo pálido
Hb	Hemoglobina
Hbd	Deoxihemoglobina
M1	Corteza motora primaria
MAO	Monoaminoxidasa
MOR	Movimientos oculares rápidos
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NC	Núcleo caudado
NST	Núcleo subtálmico
PET	Tomografía por emisión de positrones
PME	Potencial motor evocado
PPN	Núcleo pedúnculo pontino
RF	Radio frecuencia
RM	Resonancia magnética

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento neurodegenerativo, que clásicamente se ha considerado resultado de la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta* (SNc). Este padecimiento se ha caracterizado por sus síntomas motores: temblor de reposo, acinesia, rigidez y pérdida de los reflejos posturales, sin embargo también encontramos de otro tipo como: disfunciones autonómicas, desórdenes del sueño (alteraciones de la conducta de la fase REM), fatiga, ansiedad, depresión y problemas cognitivos. Así que lo podríamos considerar un síndrome.

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de EP mundialmente es arriba de 329/ 100,000 (Strickland y Bertoni, 2004) en tanto en personas de 65 a 90 años se incrementa exponencialmente la prevalencia del padecimiento hasta en 3% total de la población. Se sabe que hay menor incidencia en las razas africanas y asiáticas. Después de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa con más incidencia mundial.

En México se calcula que afecta a 1% de la población mayor de 60 años. Esta prevalencia es más baja que a nivel mundial y puede explicarse ya que a pesar de ser una enfermedad común, su diagnóstico puede ser difícil sobre todo en las etapas tempranas, por lo que se calcula que hay entre un 10% y un 30% de pacientes subdiagnosticados.

Actualmente se calcula que el gasto en Estados Unidos oscila entre 7 y 24.5 mil millones de dólares anuales y la erogación implica tanto gastos directos (servicios médicos, programas de rehabilitación, etc.) como indirectos (básicamente disminución en la productividad)(Siderowf, 2001).

El diagnóstico temprano y eficiente es el primer reto para los sistemas de salud, pues conforme crece el grupo etario de mayores de 60 años, podemos anticipar que la prevalencia de EP se incrementará dramáticamente en las próximas décadas y con esto el gasto en salud. Por otro lado, también se debe pensar en

cómo cubrir la demanda de especialista que la EP demanda tanto para el diagnóstico cómo para el tratamiento.

1.1.2 ETIOPATOGENIA

Considerando la evidencia obtenida hasta el momento se considera a los factores ambientales y componentes genéticos como base de la etiología de EP.

Se ha calculado que el 2-3% de los casos de EP de inicio tardío (65 años o más) y el 50% de las formas tempranas de la enfermedad están ligadas a una etiología genética (Farrer, 2006; Schiesling et al., 2008) a la fecha, se asociado a 11 diferentes genes y lista crece cada día (ver tabla 1).

Nombre	Cromosoma	Locus	Gen
Park 1	Cromosoma 4	4q21-23	α -sinucleína
	Cromosoma 4	4q21-23	Dupl/trip
Park 2	Cromosoma 6	6q23-27	parkina
Park 3	Cromosoma 2	2p13	desconocida
Park 4	Cromosoma 4	4p15	desconocida
Park 5	Cromosoma 4	4q14-15	UCH-L1
Park 6	Cromosoma 1	1p35-36	PINK-1
Park 7	Cromosoma 1	1p36	DJ-1
Park 8	Cromosoma 1	12p11	LRRK2
Park 9	Cromosoma 1	1p36	desconocida
Park 10	Cromosoma 1	1p32	desconocida
Park 11	Cromosoma 1	2q36-37	desconocida

Tabla1. Mutaciones genéticas en la enfermedad de Parkinson

Se han demostrado mutaciones en dos genes que se han ligado a inicio tardío de la EP con patología de cuerpos de Lewy: SNCA (codifica α -sinucleína) y LRRK2 (codifica para cinasa rica en motivos de leucina 2). La mutación SNCA fue

asociada primero a EP familiar que se presentaba a edad avanzada (Polymeropoulos et al., 1997), después mutaciones de este gen fueron encontradas en parientes en los cuales el cuadro clínico, la progresión y la cormobilidad asociada se relacionaban con la cantidad de expresión del gen (Ross et al., 2008). También se relacionó el desarrollo de los síntomas no motores con el número de copias del gen de α -sinucleína y la expresión de proteína (Farrer et al., 2004). Estos estudios sugieren que el incremento de los niveles de la proteína α -sinucleína en las neuronas son un factor primaria en la enfermedad, las causas y consecuencias de su agregación aun no han sido explicadas, a pesar de numerosas investigaciones.

Las mutaciones en LRRK2 representa un alto riesgo de presentar EP (Zimprich et al., 2004). LRRK2 es una proteína de alto peso molecular, que tiene actividad de GTPasa Rab y cinasa. Esta ha sido implicada en varias funciones como en vías secretoras, podría contribuir a la neurogenesis en el adulto, remodelar la arquitectura del citoesqueleto y en las vías de señalización dopáminérgica.

Las mutaciones en los genes PINK1 y DJ-1 se han asociado con EP de comienzo antes de los 45 años (inicio temprano) y que representan cerca del 1% de todos los casos de la enfermedad.

Algunos investigadores han llegado a la conclusión que la EP no es en su etiología una enfermedad primariamente genética y que los factores ambientales son determinantes (Tanner et al., 1999). Los factores de riesgo en el medio ambiente que han sido asociados con EP son: pertenecer a la vida rural, estar expuesto a pesticidas y herbicidas así como trabajar con solventes. El reporte de sujetos que desarrollaron un síndrome como la EP después de auto-administrarse meperidina sintética (un derivado de MPTP), dio un gran soporte a la hipótesis ambiental. Sin embargo estudios subsecuentes han fallado en identificar alguna asociación entre la exposición de alguna clase de componente con desarrollar EP esporádica. Interesantemente, en oposición estudios epidemiológicos han demostrado que el hábito de fumar, consumo de café, el tratamiento por largo tiempo de bloqueadores de canales de calcio y la hiperuricemia pueden disminuir el riesgo de padecer EP (Betarbet et al., 2000; McNaught et al., 2004).

Recientemente se ha propuesto que la EP sería el resultado de una compleja interacción entre exposición a toxinas del ambiente y una susceptibilidad genética, esta hipótesis llamada “double hit hypothesis”, sugiere que ninguno de los dos factores por separados son capaces de producir el cuadro clínico de EP (Olanow y Tatton, 1999).

1.1.3 FISIOPATOLOGIA

La EP es un padecimiento crónico, progresivo y neurodegenerativo de una etiología multifactorial entre las que se encuentra influencias genéticas y ambientales que provocan las alteraciones estructurales, metabólicas y electrofisiológicas que se describen a continuación.

Se observa una agregación anormal de α -sinucleína dentro de las neuronas, produciendo una neurodegeneración. Esta acumulación de proteína podría estar relacionado a estrés proteolítico (Olanow y McNaught, 2006). Además que la muerte celular en parte podría ser causada por una disfunción mitocondrial ya que se ha observado un defecto selectivo en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria de las neuronas SNc (Schapira et al., 1990). La patología de cuerpos de Lewy primero afecta el núcleo anterior del olfato y núcleos del tallo cerebral bajo incluido el núcleo motor dorsal (fase 1) (Braak et al., 2003) después envuelve aéreas superior de este último como locus ceruleus (fase 2) continúa con sustancia nigra (fase 3) y al final la corteza cerebral.

Datos recientes indican que el patrón progresivo en orden jerárquico puede ser reproducido en pacientes con EP de comienzo temprano, pero cuando este es tardío alrededor de los 70 años, las regiones neocorticales pueden estar dañadas desde el principio de la enfermedad.

Los ganglios basales (GB), que consisten en cuatro núcleos: estriado, globo pálido, subtálamo y sustancia nigra, juegan un papel crucial en la patogénesis de la EP ya que los síntomas de esta, se han asociado a la aparición de una actividad anormal en el circuito neuronal formado por los GB que participan en la planificación y la realización de la actividad motora.

Un primer modelo teórico neurofisiológico para tratar de explicar los síntomas asociados a EP proponía que por medio de los cambios en la tasa de disparo en los GB se generaba un incremento de la inhibición de las vías tálamo-corticales por el subtálamo, globo pálido interno y reticulata (Boraud et al., 1998b; DeLong, 1990; Fillion and Tremblay, 1991). Sin embargo este planteamiento no pudo explicar el origen de algunos síntomas como el temblor y la rigidez, además de representar una contradicción ante los resultados observados en los procedimientos quirúrgicos dado que la lesión del globo pálido mejora las discinesias provocadas por levodopa, así como la del tálamo no producen más rigidez.

El modelo actual, generado por observaciones llevadas a cabo en roedores, monos y humanos, asocia los síntomas de la EP a cambios del patrón de disparo de las neuronas y de la frecuencia de sincronización intra- e inter- estructuras en los GB .(Bergman et al., 1998; Brown, 2003; Marsden et al., 2001).

1.1.4 CUADRO CLINICO

La visión clásica sobre la EP como una entidad clínica única, actualmente está bajo escrutinio, ya que esta resulta ser heterogénea en sus manifestaciones y se pueden reconocer diferentes subtipos en base a la edad de presentación; síntomas predominantes y la velocidad en que progresa la enfermedad. Actualmente se han determinado dos subtipos clínicos principales: En el primero predomina como síntoma el temblor y se presenta generalmente en personas jóvenes. Por otro lado la segunda nombrada como “desorden postural y de marcha” reconocido por sus siglas en ingles PIGD, se presenta en pacientes mayores de 70 años se caracteriza por acinesia, rigidez, problemas de la marcha y trastornos de los reflejos posturales. En términos generales, el primer subtipo tiene un desarrollo de la enfermedad más lento mientras que en el segundo progresa más rápido (Obeso et al.).

Las cuatro manifestaciones cardinales de la EP son: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural con afección de los reflejos posturales.

Estos síntomas motores usualmente comienzan unilateralmente y gradualmente avanza hacia el lado contralateral, sin embargo la asimetría se conserva a lo largo de la enfermedad (Calne, 1993).

El temblor en reposo envuelve principalmente los dedos y la muñeca, se le conoce como de cuenta monedas, tiene una frecuencia de entre 4-6 Hz y se incrementa con estrés o cuando alguna otra parte del cuerpo se mueve. El temblor también puede estar presente en piernas, mandíbula y lengua. Como se menciono arriba este síntoma es característico de un subtipo de la EP.

La bradicinesia y la inestabilidad postural son los síntomas más discapacitantes de la EP, debido a que las dificultades en la marcha causan caídas y mayor riesgo de daño físico para los pacientes. La bradicinesia generalmente se presenta en forma de micrografía, dificultad para realizar movimiento de motricidad fina, reducción del braceo al caminar, hipomimia, problemas al levantarse, trastornos de la marcha (pasos cortos, festinación), hipofonía, taquifemia y disartria. El congelamiento es la dificultad de iniciar la locomoción que puede ocurrir también al girar y al pasar por espacios estrechos, se presenta en estadios avanzados de la enfermedad.

El curso clínico de EP no se limita a síntomas motores, también encontramos una variedad de no-motores que son comunes. La depresión y la demencia son los que tiene mayor impacto en la calidad de vida y generan discapacidad en los pacientes.

La mayoría de las personas que padecen EP tienen trastornos en el olfato, que comienza en las primeras etapas de la enfermedad y posiblemente pueden preceder a los síntomas motores por algunos años. Al menos 70% de los pacientes reportan hiposmia cuando se presentan el déficit motor. La disfunción olfativa ha sido relacionada con el depósito de cuerpos de Lewy y perdida neuronal del bulbo olfatorio (Doty, 2007).

La prevalencia de problemas de sueño en EP varía de 60 a 95%. Los trastornos más reportados son nocturia (45%) y fragmentación del sueño (60%). Los despertares nocturnos pueden ser prolongados dando como resultado una reducción de tiempo total de sueño esto ocasiona una fatiga durante el día y somnolencia. Además presentan desorden de la conducta del sueño MOR (movimientos oculares rápidos) (Menza et al.) Se ha sugerido que este es una manifestación de las sinucleinopatías como la EP, la demencia por cuerpos de Lewy y la atrofia sistémica múltiple (Gagnon et al., 2006).

La fragmentación del sueño y el desorden de conducta de sueño MOR (DCSM) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía muscular durante la fase mor del sueño con prominente actividad motora y ensoñaciones (Boeve et al., 2007).

Los síntomas relacionadas con la disfunción autonómica en pacientes con EP se presentan generalmente en estadios avanzados de la enfermedad, siendo las más comunes sialorrea, disfagia y constipación (Evatt et al., 2009), varios estudios epidemiológicos han observado que este último síntoma precede a los trastornos motores y se ha asociado a depósitos de α -sinucleína en el plexo entérico.

Por último esta los problemas cognitivos, aproximadamente un tercio de los pacientes con EP los presenta y esta cifra se dobla al avanzar la enfermedad (Foltnie et al., 2004a; Williams-Gray et al., 2007). La demencia es el padecimiento más común y discapacitante se presenta en 10% de los paciente al principio de la enfermedad e incrementa al 80% en las etapas más tardías de esta (Galvin et al., 2006; Williams-Gray et al., 2008). Los trastornos de esta naturaleza determinan la reducción en la calidad de vida y son el mayor reto en el tratamiento.

El síndrome cognitivo de la EP es frecuentemente descrito como un desorden de las funciones ejecutivas frontales (Owen et al., 1992; Robbins et al., 1994). Entre las que se encuentran funciones de control de la atención como memoria de trabajo, planeación y tareas de cambio de set. Y por otro lado están las que incluye reforzamiento basado en controles de conductas y manejo del riesgo.

Las anomalías cognitivas en la EP son claras pero la naturaleza del déficit no lo es. Este depende de una interacción compleja entre la especificidad de los componentes de las tareas cognitivas, la severidad de la enfermedad, genotipo y tratamiento. Por ejemplo, pacientes en estadios moderados y medios de la enfermedad en "off" (periodos de pérdida de la movilidad debido a una disminución en el efecto del tratamiento farmacológico), están afectados en la planeación o en el cambio de una tarea a otra, sin embargo el aprendizaje reverso probabilístico o paradigmas de toma de riesgo se encuentran intactos (Cools et al., 2003; Foltynie et al., 2004a; Foltynie et al., 2004b; Lewis et al., 2003). Mientras que cuando se encuentran en estado "On" (periodos de una adecuada función en la conducta motora) las primeras tareas mejoran, pero las últimas empeoran (Mimura et al., 2006; Voon y Fox, 2007).

Alteraciones neuropsiquiátricas se han relacionado con la EP como: apatía, depresión, irritabilidad y ansiedad están presentes en 40-60% de los pacientes (Williams-Gray et al., 2007)

1.1.5 DIAGNOSTICO

Históricamente la EP ha sido diagnosticada basándose en la presencia de dos de tres de los síntomas cardinales (temblor, rigidez y bradicinesia). Sin embargo estudios realizados por London Brain Bank, encontraron que en 100 casos consecutivos diagnosticados con EP en vida no se pudo confirmar este en 24% de las autopsias (Hughes et al., 1992b). En un análisis retrospectivo sobre esta población se observó que las características clínicas más efectivas para predecir la enfermedad son: temblor en reposo, asimetría en los síntomas y buena respuesta a la levodopa (Hughes et al., 1992a).

Actualmente se considera que los signos predictivos para un diagnóstico correcto de EP son parkinsonismo asimétrico (temblor o rigidez), temblor en reposo, progresión gradual y respuesta a levodopa (de moderada a excelente o provocar dicinesias). Se han propuesto varios criterios clínicos diagnósticos, el más aceptado y utilizado en la investigación actualmente es UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK-PDSBB), la cual requiere bradicinesia y al menos 1 de

los características cardinales de la enfermedad (temblor en reposo, rigidez, inestabilidad postural).

Generalmente se han utilizado dos escalas para definir la severidad de la enfermedad la primera y más sencilla es Hoehn y Yahr:

0 - No hay signos de enfermedad.

1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.

1.5 - Afectación unilateral y axial.

2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.

2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión.

3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.

4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.

5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

La otra es la escala unificada de enfermedad de Parkinson es un sistema de clasificación para seguir el curso longitudinal de la enfermedad del Parkinson. Consta de las siguientes secciones: 1) Estado mental, Conducta, y Humor, 2) Actividades de la vida diaria y 3) Sección Motora. Estas son evaluadas mediante una entrevista. Algunas secciones requieren múltiples grados asignados a cada extremidad. La cantidad total de puntos puede ser 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad.

El parkinsonismo atípico es caracterizado por la presencia de problemas del habla, trastornos en la marcha, inestabilidad postural, rigidez en mayor medida axial que apendicular, ausencia de temblor en reposo, disfunción autonómica y pobre respuesta a la levodopa.

El diagnóstico diferencial para PIGD incluye los síndromes parkinsonianos plus como atrofia multisistémica, aplasia supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, Parkinson vascular, inducido por drogas, metabólico, infeccioso y por causas tóxicas.

La atrofia multisistémica es un desorden neurodegenerativo esporádico en donde se observa depósitos de α -sinucleína en la glía de estriado y cerebelo. Clínicamente caracterizado por signos parkinsonianos, cerebelares, autonómicos y piramidales. Este resulta ser el diagnóstico diferencial más difícil de EP ya que puede cursar con temblor en reposo, acinesia asimétrica y rigidez. En las primeras etapas el 30% responde a levodopa pero cerca del 25% de los pacientes con esta enfermedad tendrán el diagnóstico EP durante toda su vida.

La aplasia supranuclear progresiva se manifiesta por presentar tempranamente inestabilidad postural y caídas generalmente desde el primer año asociada con alteraciones en los movimientos verticales de los ojos. Algunos pacientes no desarrollan este signo hasta después de 10 años y un tercio responde a levodopa. La degeneración cortico-basal tiene una presentación predominantemente con acinetica-rígida que puede mejorar con levodopa, por esto puede hacerse un diagnóstico erróneo, sin embargo presenta signos atípicos como: distonía, apraxia, mioclonos y desórdenes oculomotores.

PRUEBAS DAIGNOSTICAS

Los estudios de neuroimagen en ocasiones pueden ayudar hacer el diagnóstico de EP, pero generalmente no son requeridos. La tomografía por emisión de positrones (PET) y emisión de un fotón (SPECT) dan un índice de la integridad del sistema nigro-estriatal dopaminérgico. Sin embargo no son útiles para establecer un diagnóstico diferencial con parkinsonismo atípico (Ravina et al., 2005). Las imágenes de Resonancia magnética T2 pueden mostrar cambios en atrofia, disminución de la señal en putamen posterior y aumento en la capsula interna así como atrofia cerebelar.

El examen genético podría identificar pacientes con EP, que tengan una mutación e individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad. No obstante las alteraciones genéticas ocurren en número pequeño de todos los casos, por lo que no es útil para evaluar a la población en general.

El diagnóstico de la EP representa un reto ya que es una patología heterogénea y de hecho se ha considerado la posibilidad de que no sea una sola enfermedad.

Estudios recientes han explorado la posibilidad de identificar la EP en su forma naciente, cuando sus manifestaciones cardinales son mínimas o ausentes, esto permitiría tal vez un mejor control del padecimiento. Braak (Braak et al., 2003) realizó una investigación basada en autopsias de una serie grande de pacientes, en donde sugiere que la acumulación α -sinucleína en la SNc es relativamente tardía en el curso de la enfermedad. Ocurre después de cambios en el tallo cerebral y en regiones olfatorias por lo que cambios en olfato, constipación y desorden del sueño mor (Abbott et al., 2001; Albin et al., 2000; Doty et al., 1988; Schenck et al., 1996) podrían considerarse factores de riesgo para desarrollar los síntomas motores clásicos.

1.1.6 TRATAMIENTO

Levodopa

La levodopa es el tratamiento sintomático más efectivo para la EP y por tanto el “gold standard” en comparación a nuevas terapéuticas quirúrgicas y farmacológicas. Los pacientes reportan gran mejoría en sus actividades de la vida diaria, en la calidad de vida, independencia y laboralmente. Los beneficios usualmente, se observan en todos los estadios de la enfermedad y son particularmente notorios en las primeras fases del padecimiento. Además el tratamiento con levodopa está asociado con una disminución en la morbilidad y mortalidad comparado con tratamientos en la era pre-levodopa (Hoehn, 1992).

La levodopa es generalmente administrada en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa, para prevenir su conversión periférica a dopamina y por tanto prevenir los efectos adversos como náusea, vómito e hipotensión ortostática provocados por la estimulación de receptores dopaminérgicos en el área postrema que no es protegida por la barrera hematoencefálica. También en algunas presentaciones farmacológicas se combina con un inhibidor de COMT para alargar su vida media.

La levodopa es absorbida en el intestino delgado por un transportador activo a través de una vía larga de aminoácidos neutrales (LNAA), debido a esto su

biodisponibilidad se puede ver afectada por alteraciones de la motilidad gastrointestinal y por dietas con fenilalanina, leucina y valina (Nutt et al., 1984).

Tradicionalmente el tratamiento con levodopa se inicia con la dosis mínima efectiva, tres o dos veces diarias, sin embargo no hay estudios para determinar el inicio óptimo del fármaco. Pacientes que no responden a altas dosis (>1,200 mg) probablemente tengan un parkinsonismo atípico (Calne, 1993).

Hay síntomas que no son bien controlados o no responden a levodopa entre los cuales están el congelamiento, inestabilidad postural acompañada de caídas, disfunción autonómica, dolor, alteraciones sensoriales, trastornos del estado de ánimo y demencia

La terapia crónica con levodopa está asociada con complicaciones motoras tales como discinesias, el efecto “on-off” (periodos de movilidad con súbita pérdida de ésta); “go-going” (oscilaciones rápidas con minutos de movilidad alternados con discinesias), distonía de mañana y discinesias de dosis pico. También se presentan efectos adversos en procesos cognitivos como, deterioro cognitivo, confusión y psicosis. Además se encuentra “el síndrome de desregulación por dopamina”, el cual está asociado al uso de levodopa, el cual consiste en conductas compulsivas en toma de dosis extra y puede incluir un comportamiento repetitivo, complejo y no productivo (arreglo y desarreglo de cosas). Este tratamiento también puede provocar desordenes de control de impulsos dando como resultado hipersexualidad y patologías relacionadas con apostar compulsivamente.

Los pacientes generalmente pueden presentar fluctuaciones en síntomas no-motores: estado de ánimo, cognición, dolor, desordenes autonómicos y funciones sensoriales, en estado de off (Witjas et al., 2002). Esto puede representar una de las mayores discapacidades en algunos sujetos así como limitar el uso de levodopa para el control de los síntomas.

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos son fármacos con diferentes propiedades físicas y químicas, que comparten la capacidad de estimular los receptores de dopamina debido a que comparte una configuración molecular parecida a la dopamina.

Actualmente su uso ha sido mayor debido a que permite tener bajas dosis de levodopa en las primeras etapas de la EP y esto a su vez disminuye el riesgo de desarrollar complicaciones motoras.

Los agonistas dopaminérgicos ofrecen teóricamente algunas ventajas sobre la levodopa. La primera es que actúan directamente sobre los receptores que se encuentran en el estriado y no requieren una conversión metabólica para ser activo farmacológicamente. Segundo la dieta rica en aminoácidos no interfiere con su absorción en el intestino y su transporte al cerebro. Tercero, los agonistas, en el mercado actualmente, tienen una vida media más larga que las preparaciones de levodopa dando como resultado una estimulación más larga de los receptores y esto disminuyen las discinecias. Por último estos fármacos no sufren un metabolismo oxidativo y por tanto no generan radicales libres.

El primer grupo de agonistas dopaminérgicos usados para el tratamiento de EP fueron los derivados de ergotamina, entre los más utilizados están la bromocriptina, pergolide y cabergoline. Sin embargo su uso se ha restringido debido a que pueden producir disfunción cardíaca acompañada de adelgazamiento y fibrosis de las válvulas, al parecer este efecto está relacionado con la activación de receptores serotonina (Schade et al., 2007; Zanettini et al., 2007).

En años recientes el uso de derivados de ergotamina ha sido reemplazado con nuevos fármacos como el pramipexol y ropinirol. Estudios han demostrado que iniciar el tratamiento con estas formulaciones reduce el riesgo de desarrollar complicaciones motoras (Hauser et al., 2007; Rascol et al., 2000) . Sin embargo haciendo un análisis más profundo estos fármacos no reduce el desarrollo de discinesias cuando se incorpora la levodopa ya que estas alteraciones resultan ser iguales, pero si retrasa el inicio del tratamiento con esta y el uso de bajas dosis (Olanow et al., 2009).

Los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos son similares a los de la levodopa. Sin embargo los problemas neuropsiquiátricos como las alucinaciones visuales son más comunes con estos medicamentos además de presentar desordenes compulsivos como hipersexualidad, apuestas, compras y

alimentación. También se observa sedación con exceso de sueño durante el día, ganancia de peso (posiblemente relacionado con aumento en la ingesta de alimentos) y edema. Los derivados de ergotamina están asociados con fenómeno Raynaud's, eritromialgia, fibrosis pulmonar y retroperitoneal, estos eventos son poco comunes sin embargo la fibrosis valvular puede ocurrir aproximadamente en 30% de los pacientes (Zanettini et al., 2007).

Inhibidores de la COMT

La levodopa es primariamente metabolizada por la enzima descarboxilasa acido L-amino aromático, la cual la transforma en dopamina. Cuando esta es administrada con un inhibidor de la descarboxilasa, el fármaco es metabolizado por la COMT la cual forma el metabolito 3-O-metildopa. Cuando se administra un inhibidor de esta enzima junto a levodopa se aumenta su vida media (de 90 minutos a 3 horas). Talcapone y entacapone inhibió la actividad COMT alrededor del 80% a 90% y del 50% al 75% respectivamente. Se ha observado en varios estudios que ambos fármacos incrementa el tiempo de "on" y disminuyen la de "off", mejorando los síntomas motores en los pacientes con EP que experimentan fluctuaciones motoras. Entre sus efectos adversos se encuentra aumentar los producidos por la dopamina, diarrea y toxicidad hepática (Nutt et al., 1994).

Inhibidores de MAO-B

Los inhibidores de la MAO-B han sido utilizados en la terapia sintomática de la EP por aproximadamente por 20 años, ya que tienen la capacidad de bloquear a la MAO-B la cual a su vez tiene la función de oxidar la dopamina y por ende aumentar los niveles de esta última en la sinapsis (Olanow et al., 2009).

Actualmente se encuentra en debate cual de las dos isoformas de MAO es el principal responsable del metabolismo de la dopamina. La inhibición de la MAO-B incrementa la cantidad de dopamina en el estriado, sin embargo hay razones para creer que también la MAO-A tenga funciones importantes en este proceso (Olanow et al., 2009).

Entre los inhibidores de la MAO-B que se utilizan en la EP se encuentra el selegiline que se utiliza generalmente al inicio de la enfermedad, ya que tiene efectos neuroprotectivos y mejora algunos síntomas. Cuando es combinado con

levodopa, este puede reforzar los efectos adversos que causa esta además de que este fármaco produce metabolitos anfetaminicos y estos pueden inducir insomnio (1993).

Rasagiline se utiliza en pacientes tanto con EP temprana como tardía. Es un inhibidor irreversible de MAO-B y no genera metabolitos anfetaminicos o metanfetaminicos (2002).

Sefinamide es un nuevo fármaco que además de tener propiedades de inhibidor de MAO-B, también disminuye la recaptura de dopamina, bloquea canales de sodio y la liberación de glutamato. Tiene efectos antiparkinsonianos modestos y ha sido asociado a la mejoría de funciones ejecutivas (Chazot, 2001).

Los inhibidores de MAO-B son generalmente bien tolerados. Las anfetaminas generadas por los metabolitos de selegiline pueden producir insomnio y otros efectos adversos. El mayor riesgo de estos fármacos es el riesgo teórico de desarrollar una crisis de hipertensión severa y potencialmente fatal conocida como “reacción del queso”. La tiramina en la dieta es metabolizada en el intestino por MAO-A y al ser inhibida puede producir un exceso en la absorción de este aminoácido promoviendo una liberación masiva de catecolaminas.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos han sido utilizados en el tratamiento de la EP desde mediados del siglo XIX. Sin embargo su uso ha sido dramáticamente reducido por la levodopa y agonistas dopaminérgicos. Se ha postulado que la mejoría producida por estos fármacos en los síntomas parkinsonianos puede estar relacionada con una pérdida del balance entre dopamina y acetilcolina en la neurotransmisión de los ganglios basales (Duvoisin, 1967). Además las interneuronas colinérgicas en el estriado tienen receptores D1 y D5 ejerciendo efectos grandes sobre la excitabilidad de las neuronas espinosas medianas y su función dopaminérgica (Abercrombie y DeBoer, 1997; Galarraga et al., 1999) . Sin embargo el mecanismo de acción precisos de los en la EP aun se desconoce.

Los anticolinérgicos son típicamente usados en pacientes jóvenes con EP (≤ 60 años) en quienes el temblor en reposo es el síntoma predominante y la función cognitiva esta preservada (Zhou et al., 2001).

El trihexifenidilo es el fármaco más utilizado, pero no hay evidencia que sugiera si alguno de los fármacos anticolinérgicos es superior a otro en términos de su eficacia terapéutica o efectos adversos (Zhou et al., 2001).

Los efectos adversos de los fármacos anticolinérgicos son comunes y frecuentemente limitan su uso. Entre los que se encuentran: deterioro en la memoria, confusión, alucinaciones, sedación y disforia (Hauser y Olanow, 1993). Estos suelen suceder más en individuos mayores de 60 años, sin embargo en pacientes jóvenes con EP sin evidencias de daño cognitivo pueden experimentar alteraciones neuropsiquiátricas durante el tratamiento. Interesantemente se ha reportado que el tratamiento con estos fármacos se relaciona con un incremento de placa amiloide y neurofibras (Perry et al., 2003). Por otro lado están los efectos periféricos como boca seca, visión borrosa, constipación, náusea, retención urinaria, problemas en la sudoración y taquicardia. Además pueden exacerbar la hipertrofia prostática y el glaucoma de ángulo cerrado (Hauser y Olanow, 1993).

Amantadina

Es un agente antiviral el cual tiene actividad en el control de los síntomas de la EP. Su mecanismo de acción no ha sido establecido, se piensa que podría incrementar la liberación, disminuir la recaptura y estimular los receptores de dopamina además de tener posiblemente un efecto anticolinérgico. Pero lo único demostrado hasta el momento es que la amantadina actúa como un antagonista NMDA (Kornhuber et al., 1994).

Se ha observado que la amantadina mejora la acinesia, rigidez y el temblor en estudios placebo-control. Sus efectos adversos son confusión, alucinaciones, insomnio, pesadillas, edema, boca seca y visión borrosa (Perry et al., 2003).

Neurprotección

Es definida como una intervención para proteger las neuronas dopaminérgicas dando como resultado una progresión de la enfermedad más lenta. En el presente aun no hay un agente el cual tenga una acción claramente neuroprotectora ó que detenga la progresión de la EP. Hay varios fármacos candidatos basado en estudios de laboratorio, sin embargo estos no han demostrado resultados contundentes por lo que es necesario más trabajo en el área. Entre los que se encuentra la coenzima Q10, agentes anti-inflamatorios, resagiline, selegiline y agonistas dopaminérgicos (Olanow et al., 2009).

Procedimientos quirúrgicos

La terapia quirúrgica ha tenido beneficios en los pacientes con EP los cuales no tienen una respuesta adecuada al medicamento tanto por el tiempo del efecto de este como por sus complicaciones motoras.

Históricamente se ha observado que las lesiones de los tractos corticoespinales mejoran los síntomas de la EP, particularmente el temblor, sin embargo producía paresis motora y por esta razón se abandono el tratamiento. A partir de los noventa resurgió el interés en los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de pacientes con EP avanzada debido a 1) las limitaciones de la levodopa 2) los avances en los procedimientos esterotáxicos 3) avances en las técnicas de neuroimagen y registro de electrodos que permite el registro más certero del blanco quirúrgico 4) Las nuevas observaciones que se han hecho sobre la organización de los ganglios basales para tener blancos más específicos 5) la evidencia de los beneficios de la palidectomía son mayores cuando la lesión se hace en la región posteroventral (sensomotora) del globo pálido interno 6) el desarrollo de la estimulación cerebral profunda (ECP), con lo cual no es necesario realizar lesiones que destruyan el tejido cerebral.

Las regiones que han sido establecidas como blancos para la cirugía son:

Núcleo ventral intermedio

El núcleo ventral intermedio del tálamo es utilizado tanto para la ablación como estimulación. Basado en la evidencia que la lesión de esta área tiene un fuerte beneficio para el temblor (Narabayashi, et al., 1989) es desconocido el mecanismo por el cual actúa. Además reduce las discinesias (Narabayashi et al., 1984). Actualmente esta estructura es poco utilizada debido a que otros blancos ofrecen beneficios en otros síntomas de la EP (acinesia, rigidez).

Globo pálido

El interés resurgió debido a estudios en donde se observaba un aumento en el disparo de las neuronas de este núcleo en modelos animales de EP y pacientes con dicha enfermedad (Boraud et al., 1998a; Fillion y Tremblay, 1991; Hutchison et al., 1997). Es blanco tanto de ablación como de EPC. La lesión que tiene mayor beneficio es la que se realiza en la región post-ventral en donde se encuentra la función sensi-motora. Estudios doble ciego han demostrado que pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente a palidotomía unilateral tuvieron menor tiempo de discinesias y su puntaje motor en "off" mejoró comparado al los tratados con medicamentos además en el 36% de los sujetos se redujo las discinesias ipsilaterales (de Bie et al., 1999; Vitek et al., 2003). Se tiene poca información de la eficacia de la palidotomía bilateral pues aumenta el riesgo de presentar efectos adversos (problemas cognitivos, del habla y disfagia).

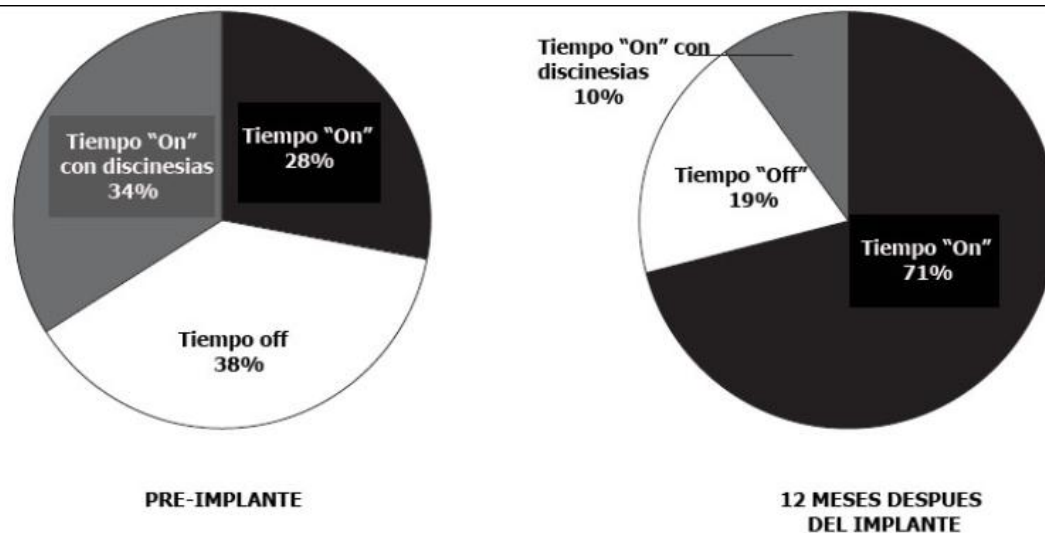
Debido a los resultados obtenidos con las lesiones de GPi, actualmente este núcleo es blanco para la EPC la cual se puede hacer bilateral sin riesgos de presentar efectos adversos. Este procedimiento está asociado consistentemente a una reducción de las discinesias entre 30% y 50% y mejoría en los síntomas motores (Ghika et al., 1998; Krack et al., 1998; Pahwa et al., 1997). Ver figura 18.

Núcleo Subtálamico

El núcleo subtálamico (NST) resultaba ser el blanco más racional para la ablación y estimulación profunda ya que 1) juega un papel central en los circuitos estriato-

palido-tálamo-corticales debido a que se piensa que media las funciones motoras, cognitivas y emocionales (Mallet et al., 2007) 2) tiene una inervación excitatoria tanto a segmentos del GP, SNr, PPN y SNc (Bergman et al., 1994; Parent y Hazrati, 1995) 3) el disparo de las neuronas de este núcleo esta aumentado y esto podría contribuir a los síntomas de la EP. Sin embargo estudios recientes han observado que este procedimiento reduce las oscilaciones características de la EP y sus síntomas a través de activación antidrómica de la corteza motora en particular la capa V (Dejean et al., 2009; Gradinaru et al., 2009).

Se ha observado que la estimulación eléctrica del NST en pacientes con EP produce una mejoría de hasta el 60% en los puntajes motores así como la duración e intensidad de las discinesias las reduce hasta un 50%. A pesar que la ablación de esta estructura tiene efectos similares a los mencionados arriba, se ha estudiado poco ya que en aproximadamente 12 pacientes ha inducido hemibalismo. Ver figura 1



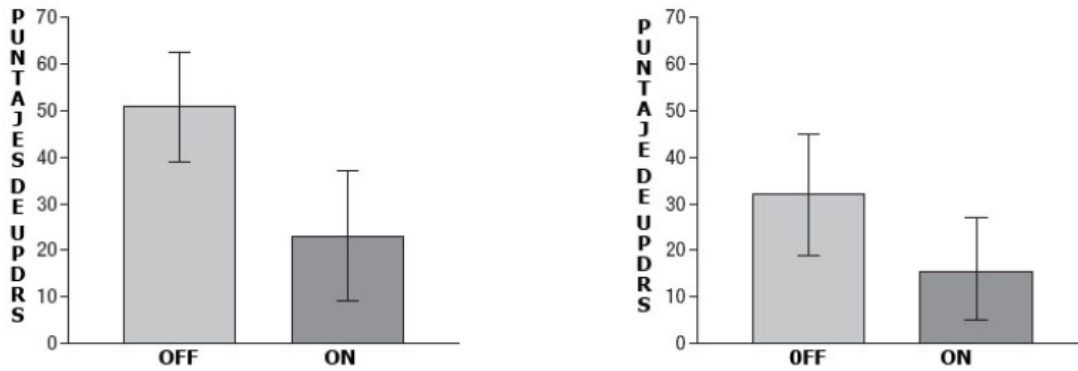


Figura 1. Resultados de la evaluación de UPDRS y diaria de casa en “off” y en “on” en estado basal y después de 12 meses de estimulación en globo pálido interno.

Los efectos adversos de cirugías para EP los podemos dividir en dos. Los que están relacionados directamente con el procedimiento entre los que se encuentran hemorragia intra-cerebral, infarto de la zonas manipuladas e infecciones acompañadas de déficit neurológico. Un estudio donde se siguió a pacientes posoperados de EPC por 54 meses. 6.2% de los sujetos presentaron infecciones por lo cual fue necesario retirar el sistema de electrodos, en 12.5% la colocación del electrodo estuvo fuera del blanco, el 26.2% tuvo problemas de hardware como migración, fractura del electrodo y función inadecuada del generador (Lyons et al., 2004). El otro tipo se refieren a síntomas ocasionados por este tratamiento se ha reportado disfunción oculomotor, disartria, trastornos del humor y desordenes compulsivos. Los cuales no son controlados con cambios de los parámetros de la estimulación.

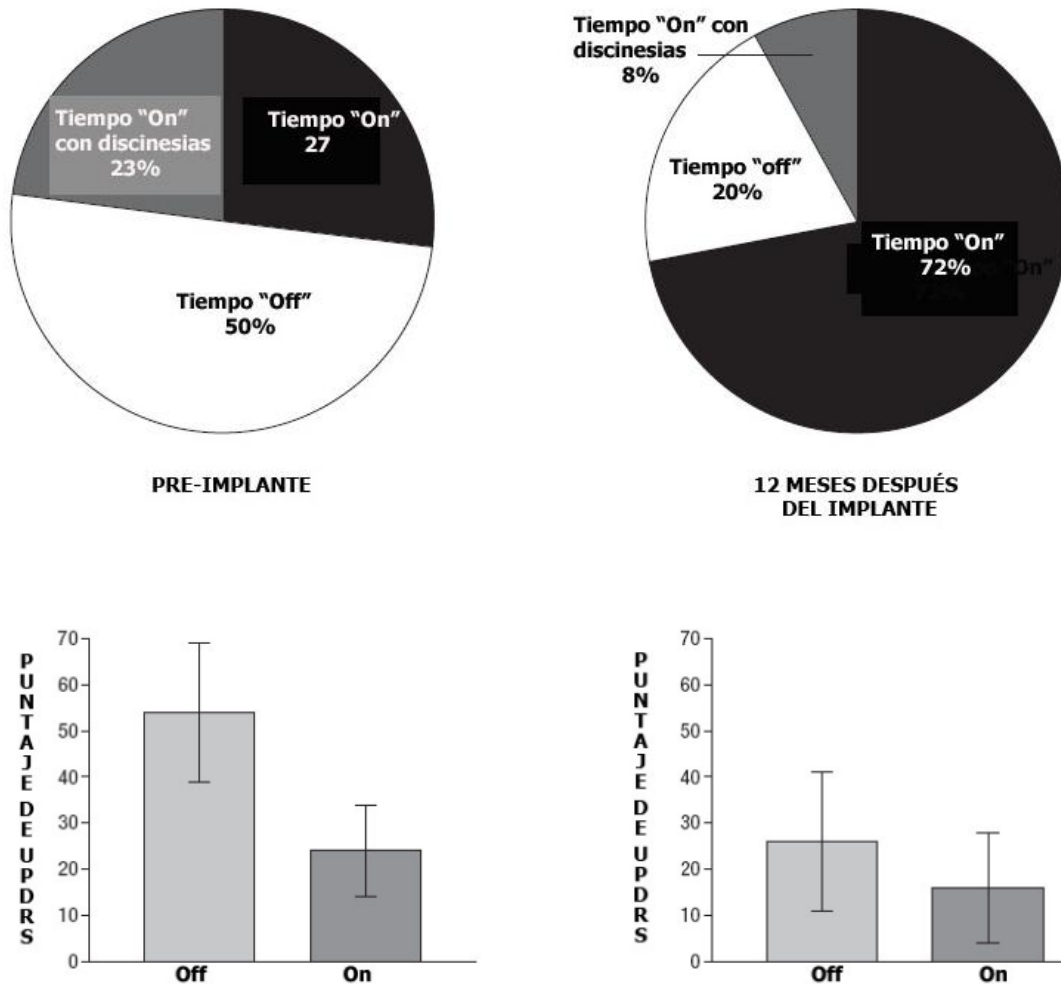


Figura.2. Resultados de la evaluación de UPDRS y diaria de casa en "off" y en "on" en estado basal y después de 12 meses de estimulación en núcleo subtálmico.

A pesar de los buenos resultados obtenidos en la EP tanto con el tratamiento farmacológico y la estimulación profunda de GPi y NST. El primero produce a largo plazo efectos adversos los cuales pueden representar mayor discapacidad para los pacientes por lo que se limita su uso. Mientras los segundos se limitan dado que hay síntomas los cuales no reportan ninguna mejoría como: la acinesia, el habla, la inestabilidad postural, marcha y cognición. Por lo que se han propuesto nuevos blancos como el núcleo pedúnculo pontino (NPP) ya que se ha relacionado a la locomoción, además de M1 y SMA estas han sido muy poco exploradas. Por esta razón se ha utilizado la estimulación magnética transcraneal,

la cual se describe a más detalle en el siguiente capítulo, para evaluar los beneficios que puede ofrecer la corteza motora a los pacientes que padecen EP.

1.2 ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una herramienta, relativamente nueva y no invasiva que puede ser utilizada para estimular eléctricamente el tejido neuronal, como la corteza cerebral. EMT puede ser aplicada en diferentes secuencias de pulso y en distintas regiones, esto produce una variedad de efectos que nos pueden ayudar a investigar la función neuronal en muchos aspectos. La EMT de un pulso así como variados puede ser usada para evaluar la excitabilidad cortical y la inhibición intracortical. La EMT repetitiva que se da en trenes de

pulsos, ha sido útil para producir cambios de larga duración en la excitabilidad cortical en el sitio de la estimulación y modular la actividad de las redes neuronales. EMT tradicionalmente funciona para examinar las funciones corticales normales y patológicas en diferentes paradigmas experimentales. Recientemente, estudios han comenzado la investigación sobre el uso terapéutico de la EMTr pues se ha observado la modificación de la actividad neuronal y conductual en una gran variedad de enfermedades neurológicas y psiquiátricas que van desde la depresión hasta la epilepsia. Por esta razón la EMT representa una herramienta prometedora en la exploración y tratamiento de la función neuronal así como su fisiopatología.

1.2.1 MECANISMOS BIOFISICOS Y ELECTROFISIOLOGICOS

La versión actual de EMT, la cual utiliza un capacitor de descarga electromagnética, fue desarrollado en 1985 (Barker et al., 1985). Un sistema con una gran capacitancia es conectado a una bobina de alambre, el cual tiene cierta inductancia y resistencia. La descarga del capacitor la cual produce un pulso de corriente grande y rápido (1.8 kV y 60 μ s), esto genera un campo magnético de veloz cambio que es capaz de penetrar el cráneo, las líneas de campo corren en sentido opuesto a la corriente original (figura 3). Estas líneas de campo magnético penetran en las membranas de las neuronas resultando en un potencial de acción que puede ser excitatorio ó inhibitorio.

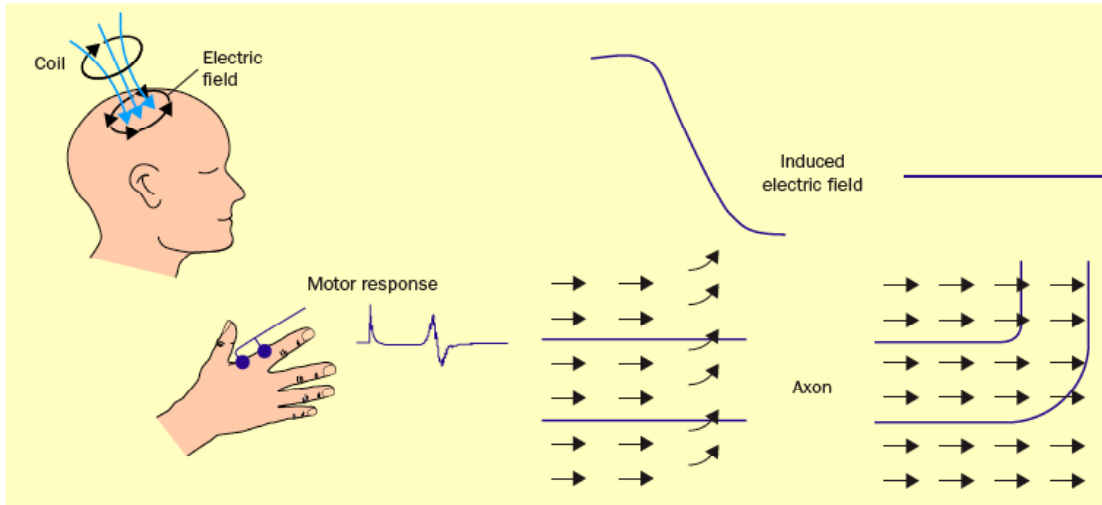


Figura 3. Principios del EMT. Izq.: La corriente fluye por la bobina la cual genera un cambio en el campo magnético lo cual induce una corriente eléctrica en el tejido, en dirección opuesta. Medio: esquema de cómo el flujo de la corriente induce un campo eléctrico que cambia a lo largo de la fibra nerviosa y da como resultado una corriente transmembranal. Derecha. En la curvatura de las fibras nerviosas cuando hay una corriente uniforme dentro de un campo eléctrico también da como resultado una despolarización. de (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

En casos de que el nervio sea recto, el punto de máxima despolarización ocurre en el punto de pico de flujo de corriente, donde la derivada espacial del campo eléctrico está en su máximo. Mientras que cuando el nervio es curvo el punto de máximo flujo de corrientes es en la curvatura, el flujo de corriente baja al campo eléctrico, el cual procede lineal. (Barker, 2002).

Los estimuladores más comúnmente usados tienen una bobina circular ó en forma de ocho. La primera generalmente es de 14 cm. de diámetro e induce un flujo de corriente en el área debajo de ella. Mientras la segunda tiene una área más focal de estimulación, la máxima inducción del campo magnético es cerca del centro de la bobina pero hay ligeros cambios en las direcciones del flujo de la corriente a través de esta (Wagner et al., 2004) (figura 4). En la máxima intensidad del estímulo de ambas bobinas se considera que pueden activar neuronas hasta 2 cm.

por debajo del cráneo, por lo tanto la actividad de ambas está restringida a la superficie cortical.

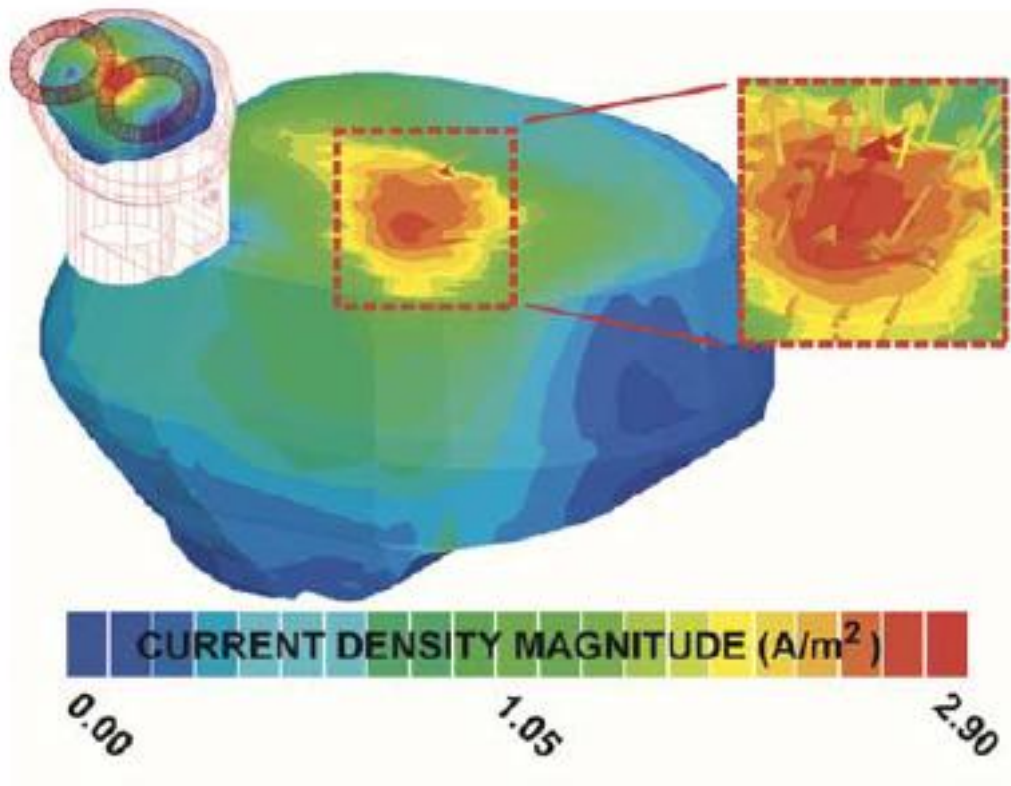


Figura 4. Densidad de la corriente graficado en vectores de la materia gris durante la EMT, la cual fue aplicada con una bobina en forma de 8. de (Wagner et al., 2004)

Recientemente se ha modelado una bobina para estimular estructuras profundas: la bobina en forma de “H” que mostró la capacidad de activar neuronas a 6 cm. de profundidad (Zangen et al., 2005).

La EMT en la corteza motora produce un complejo de ondas sobre la actividad cortical, las cuales se cree que están mediadas a través de circuitos excitatorios así como inhibitorios. En experimentos realizados en 1950 por Patton y Amassian (Patton y Amassian, 1954) demostraron que un estímulo eléctrico aplicado sobre la corteza motora generaban una secuencia de ondas en los tractos piramidales. La primera de estas ondas fue llamada “D” y es el resultado de la activación directa de axones en los tractos piramidales. Con un incremento de la intensidad de los estímulos se producen ondas tardías que colectivamente fueron llamadas I

e individualmente I1, I2, I3, etc. Dependiendo de su orden de latencia y pueden ser producidas en tiempos predecibles. La onda I1 se cree que es el resultado de la activación de axones conectados a aferencias piramidales a través de procesos transinápticos, mientras que las subsecuentes ondas I se piensa son por la activación repetitiva de las neuronas piramidales por medio de la circulación de impulsos en circuitos corticales reentrantes.

En estudios realizados en los últimos años se han implantado electrodos epidurales a seres humanos, a lo largo de la vías motoras sobre la médula espinal para evaluar las corrientes que son producidas por la EMT y estimulación eléctrica transcraneal (Berardelli et al., 1990; Burke et al., 1993; Day et al., 1987; Di Lazzaro et al., 1998a; Fujiki et al., 1996; Nakamura et al., 1996, 1997). Estos experimentos también se realizaron en monos (Edgley et al., 1997). Se demostró que la EMT en el umbral motor induce ondas I pero no ondas D, aunque estas últimas pueden ser producidas con estímulos de alta intensidad. Debido a esto se piensa que la EMT principalmente activa las neuronas piramidales a través de sus conexiones sinápticas.

(Esser et al., 2005), utilizó un modelo de redes neuronales, el cual ejemplificaba una parte del sistema tálamo-cortical consistía en 33,000 neuronas dispuestas en tres laminas corticales con 5 millones de conexiones inter e intra-sinápticas entre la corteza motora primaria tálamo, corteza somatosensorial y premotora. Con el fin de explorar los mecanismos por los cuales la EMT induce las corrientes corticoespinales, incorporando numerosos factores fisiológicos y anatómicos. Un pulso fue simulado como una actividad sincronizada de las sinapsis corticales, este fue validado por la réplica de varios resultados experimentales como la frecuencia, la temporalidad, la dosis-respuesta, la modulación farmacológica de las respuestas epidurales. Sus estudios sugieren que la onda I1 es el resultado de activación transináptica de la lámina 5 bajo la influencia sincronizada de las aferencias corticales, las cuales también son responsables de la generación de las

siguientes ondas I. La activación de aferencias locales dentro de cada capa termina con la actividad eferente. (Figura 5)

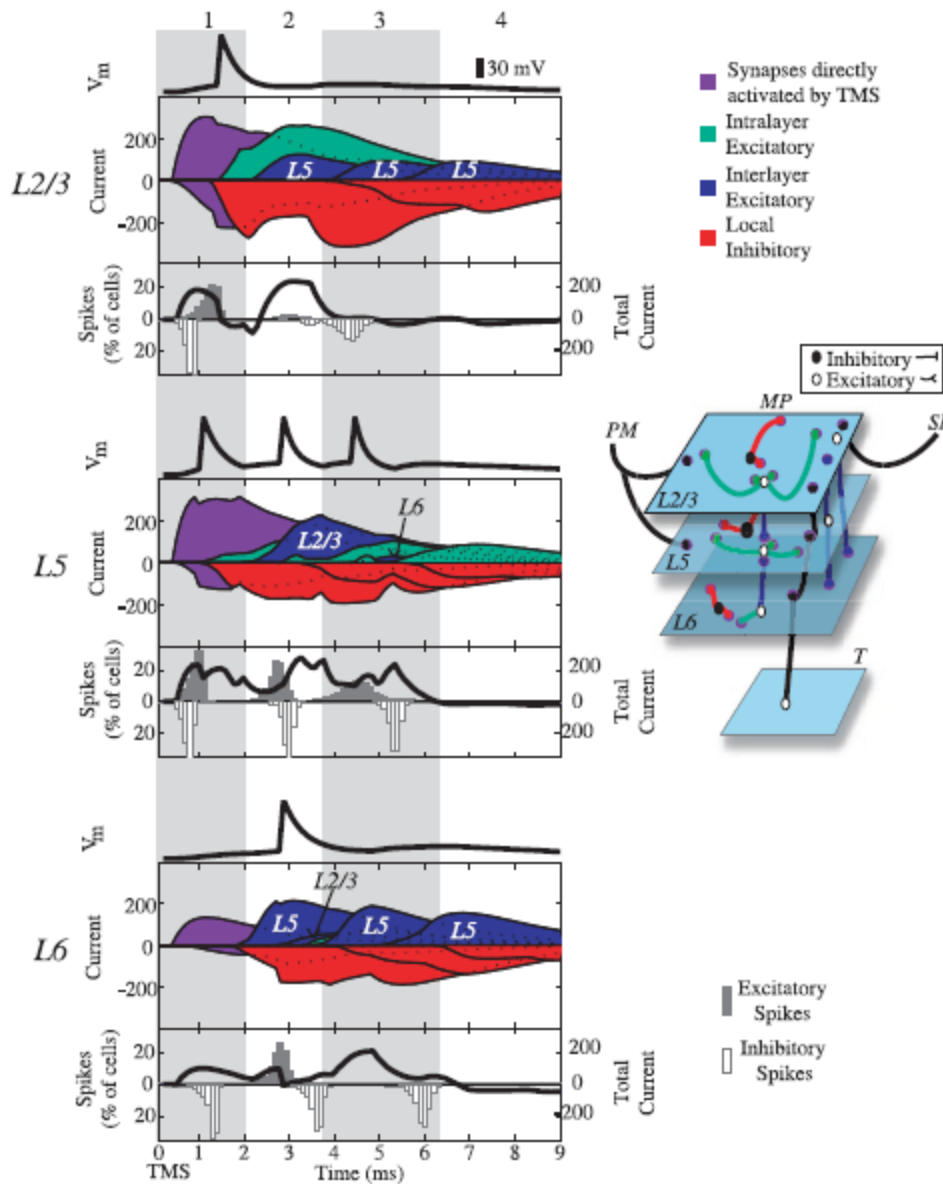


Figura 5. Respuesta cortical después de un pulso de EMT. Responde el 20% de las fibras ordenadas por láminas corticales. El esquema del circuito muestra el origen de la entrada sináptica después del pulso EMT (activación directa por EMT excitación intralaminar, interlaminar e inhibición local). Se muestra para cada lamina: el trazo de potencial de membrana para una célula excitatoria, sus corrientes ordenadas por su origen (corriente excitatoria inter-laminar marcada de acuerdo a la lamina de donde procede), la corriente total de la célula y el número de espigas en la lamina en cada punto de tiempo. Los números de arriba de la figura refieren los periodos de interés en las dinámicas temporales de los circuitos en respuesta a la EMT.

1.2.2 EVALUACIÓN DE PARÁMETROS FISIOLÓGICOS CON EMT

La estimulación magnética transcraneal ha sido utilizada para evaluar diversos parámetros fisiológicos, los cuales pueden reflejar la excitabilidad cortical, la actividad de redes intracorticales, la integridad de la vías corticoespinal, transcallosa y otras vías intracorticales así como el grado de daño de la corteza después de una lesión. Uno de los parámetros más comunes son los potenciales evocados motores (PEM) registrados en las extremidades después de la estimulación de la corteza motora contralateral. Como se mencionó anteriormente, la aplicación de EMT produce actividad en ondas en el tracto descendiente corticoespinal, la suma temporal de estas ondas en la motoneurona espinal activa las fibras musculares dando como resultado los PEM, su presencia indica la integridad de la vía motora y se usa para definir el umbral motor.

Generalmente el PEM se evalúa en el primer músculo interóseo dorsal al estimular la corteza motora contralateral en la región de mano. Y el umbral motor es definido como la intensidad mínima de un pulso requerida para producir un PEM de 50 μV con una amplitud de pico a pico, en 5 de 10 intentos, este es dependiente de varios factores: la excitabilidad de la membrana en las neuronas de la vía corticoespinal, la región estimulada, la red excitatoria y las aferencias inhibitorias de estas células, la integridad de la vía cortico espinal, la excitabilidad de las neuronas en la médula espinal y la eficacia de las terminales neuromusculares. Las alteraciones en el umbral motor pueden indicar alguna patología en cualquier parte de la vía piramidal.

Como una analogía, la aplicación de EMT en la corteza occipital puede dar como resultado la producción de fosfenos; el establecimiento del umbral de este fenómeno puede ser usado para evaluar la excitabilidad de la corteza occipital, esta puede tener relevancia en padecimientos como la migraña ya que en algunos estudios de este padecimiento se ha demostrado una disminución en el umbral de fosfenos sugiriendo una mayor excitabilidad de la corteza visual (Aurora et al., 1998; Mulleners et al., 2001).

Otro parámetro que sirve para evaluar la fisiología de las vías cortico-espinales es el período silente que es el tiempo en cual hay una disminución de la respuesta EMG después de la aplicación de un pulso de EMT a una intensidad supraumbrales en la corteza motora para inducir un PME. Este periodo de supresión de la actividad EMG y su duración está relacionado directamente con la intensidad del pulso (Wilson et al., 1993). Se cree que esta inactividad es producida por mecanismos inhibitorios dentro de la corteza (Brasil-Neto et al., 1995; Chen et al., 1999; Di Lazzaro et al., 2003; Di Lazzaro et al., 1998b). Y se encuentra alterado en diferentes patologías neurológicas que sugieren alteraciones en las aferencias inhibitorias de la corteza motora (Ahonen et al., 1998; Aurora et al., 1999; Filipovic et al., 1997; Ridding et al., 1995a; Ridding et al., 1995b; Siciliano et al., 1999).

La aplicación de EMT de un pulso sobre la corteza motora mientras el sujeto contrae músculos ipsilaterales también producen un período de supresión de la actividad electromiográfica llamado periodo silente ipsilateral (Meyer et al., 1997). Se piensa que es mediado por la vía transcallosa (figura 6) pues tiene un retraso o está ausente en pacientes con lesión del cuerpo calloso (Meyer et al., 1995; Meyer et al., 1998). En pacientes con infarto cerebral en la corteza motora el periodo silente transcalloso esta incrementado en el lado ipsilateral, esto sugiere que hay un incremento de aferencias que se preservan del lado no lesionado y pueden estar contribuyendo al déficit motor (Murase et al., 2004).

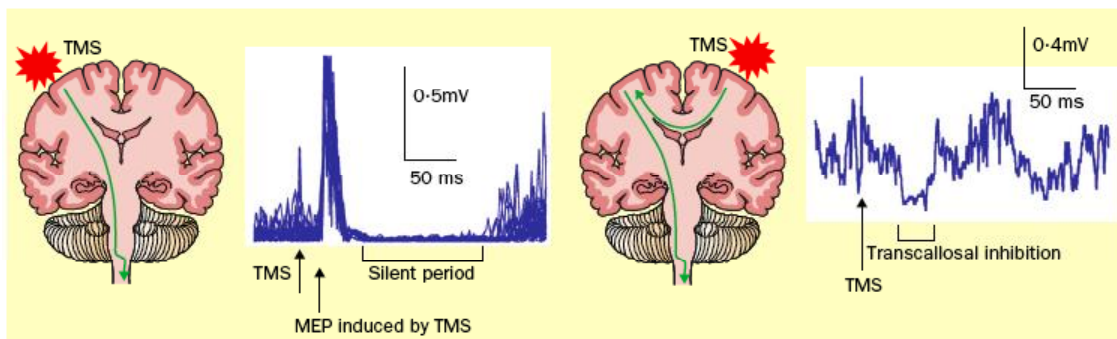


Figura 6. El efecto de EMT sobre el área motora. Izquierda: ejemplifica al periodo silente, la estimulación de la corteza motora izquierda produce un PEM en el musculo contralateral, que es seguido por un periodo de supresión de la actividad electromiografica tónica voluntaria. Derecha: inhibición transcallosa la EMT de la corteza ipsilateral inhibe el disparo de las neuronas corticoespinales en la corteza motora no estimulada. (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003)

Las interacciones inhibitorias y excitatorias de la corteza cerebral se han estudiado utilizando una técnica llamada de pulsos pareados de EMT. La cual consiste en aplicar un estimulo subumbral seguido por uno supraumbral en un intervalo de tiempo que oscila entre 1-20 ms. El potencial motor evocado producido por este método es después comparado con el producido por un solo pulso. Este procedimiento se ha utilizado para estudiar las interacciones intracorticales inhibitorias dentro de la corteza motora humana (Kujirai et al., 1993).

Estudios han reportado que las aplicación de la EMT por pulsos pareados con intervalos de tiempo muy cortos (1-6 ms) producen una disminución de alrededor de 20-40% en el tamaño del PME. En contraste se ve una facilitación del PME de más 300% sobre el basal cuando el intervalo de tiempo inter pulsos es de 7-25 ms. (Di Lazzaro et al., 2003; Di Lazzaro et al., 1998a; Di Lazzaro et al., 1998b; Kujirai et al., 1993; Nakamura et al., 1997; Oliveri et al., 2000; Schafer et al., 1997; Ziemann et al., 1996) (figura 7). Los registros epidurales sugieren que tanto los pulsos pareados inhibitorios y excitatorios ocurren principalmente en las ondas I tardías, sugiriendo que estos efectos podrían estar mediados por redes neuronales locales. (Di Lazzaro et al., 1998b; Nakamura et al., 1997) (Nakamura et al., 1997). Esser et al., 2005 observo que la inhibición por los pulsos pareados en intervalos cortos de tiempo producía una activación inhibitoria de las neuronas piramidales. Esta activación de las células disminuía con la recurrente excitación producida por los estímulos. Por esto la disminución de las ondas I tardías.

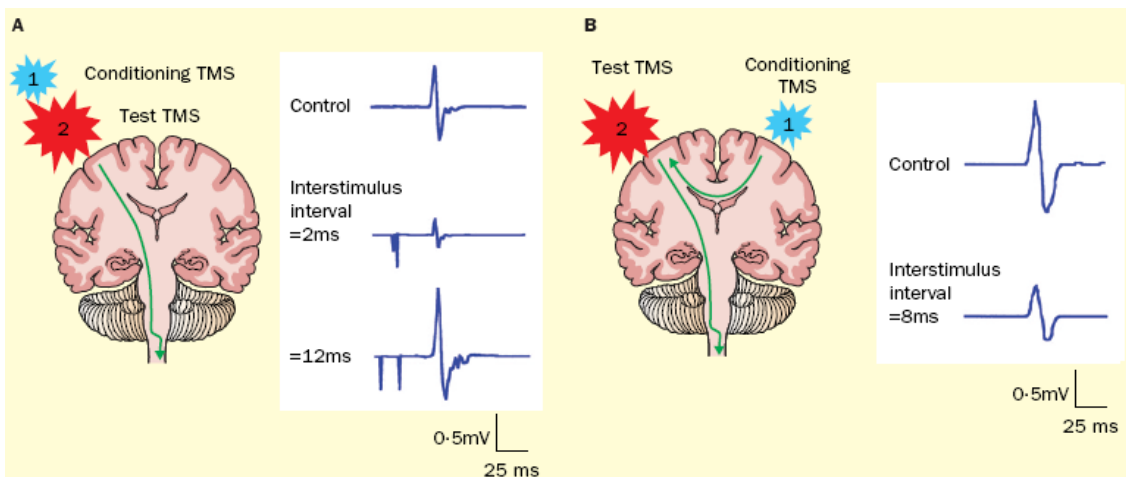


Figura 7. A) Representa el cambio en el tamaño de los PEM debido al paradigma de pulsos pareados con EMT registrado en el primer músculo interóseo dorsal. B) Modulación del tamaño de los PEM por la EMT de la corteza motora contralateral.

Los pulsos pareados también se han utilizados en el estudio de las interacciones inhibitorias entre hemisferios por medio de aplicar un pulso supraumbrales en un hemisferio seguido por uno de la misma intensidad en el hemisferio contrario (Figura 6). Estudios utilizando este método han demostrado que intervalos de tiempo entre 7-20 ms producen una disminución del el PEM (Ferber et al., 1992). La magnitud de la inhibición está directamente relacionada con la intensidad del estímulo, además en estudios subsecuentes se ha reportado una asimetría en la inhibición inter-hemisférica pues hay una mayor inhibición del hemisferio dominante (Netz et al., 1995).

1.2.3 NEUROMODULACIÓN Y EMT REPETITIVA

La EMT de un solo pulso y de pulsos pareados produce diferentes respuestas en la conducta cortical, pero estos son limitados a segundos inmediatamente seguidos a la estimulación. En contraste la EMT repetitiva que consiste en secuencias de pulsos liberados a diferentes frecuencias incrementa (Pascual-Leone et al., 1993; Pascual-Leone et al., 1998; Pascual-Leone et al., 1994b) o disminuye (Chen et al., 1997; Wassermann et al., 1996a) la excitabilidad cortical, dependiendo los parámetros de estimulación. Basados en estos resultados numerosos investigadores han usado la EMTr para modificar la excitabilidad cortical en diferentes padecimientos neurológicos y psiquiátricos.

Los efectos específicos producidos por EMTr dependen de la frecuencia, intensidad, duración y patrón de estimulación. (Chen et al., 1997; Gangitano et al., 2002; Maeda et al., 2000b; Pascual-Leone et al., 1993; Pascual-Leone et al., 1994b)

Generalmente se piensa que una baja frecuencia de EMT (menor a 1 Hz) produce una disminución en la excitabilidad cortical que se define por la disminución del

PME (Chen et al., 1997) y un aumento en el umbral motor en reposo (Muellbacher et al., 2000). La magnitud del efecto es directamente proporcional a la de la duración del estímulo (Maeda et al., 2000b). Estudios que han evaluado la EMTr a bajas frecuencias con técnicas de neuroimagen (PET y fMRI) han mostrado una disminución del metabolismo y flujo sanguíneo cerebral (Wassermann et al., 1996b) (Fox et al., 1997).

En contraste la EMTr de alta frecuencia (>5 Hz.) incrementa el tamaño PEM, dependiendo la intensidad y duración (Maeda et al., 2000a; Pascual-Leone et al., 1993; Pascual-Leone et al., 1994b). En un estudio en el cual sujetos recibieron EMTr en dos días consecutivos la magnitud del efecto fue más grande en el segundo día, esto nos sugiere que la EMTr del primer día deja un efecto residual que persiste más allá de la excitabilidad inmediata (Maeda et al., 2000b).

Nuevos protocolos de estimulación se han ideado para estudiar los mecanismos de plasticidad cerebral como potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo (Malenka y Bear, 2004). (Stefan et al., 2000) creó un protocolo en donde acopló la EMT al nervio periférico y su zona cortical para obtener una facilitación del PME, en otro experimento (Wolters et al., 2003), observó que los cambios de excitabilidad fueron determinados por el intervalo de tiempo entre la estimulación del nervio periférico y la aplicación de la EMT en la corteza motora. La estimulación eléctrica periférica por más de 25 ms. antes de EMT producía un incremento en la excitabilidad cortical mientras tanto la estimulación del nervio 10 ms. producía una disminución de PME y tenía un efecto de al menos 90 minutos.

Por otro lado en un estudio reciente donde se probó un nuevo patrón de estimulación llamado "theta Burst" que consiste en 3 pulsos a 50 Hz cada 200 ms hasta un total de 600 pulsos. El cual podía ser aplicado de forma intermitente (trenes de 2 segundos cada 10 segundos) produjo un aumento en el tamaño de PME. En contraste una estimulación continua (40 segundos ininterrumpidos) resultó en una depresión de PME. El efecto sobre la excitabilidad de la corteza motora perduraba por lo menos 60 minutos después de la EMT (Huang et al., 2005).

Estos resultados nos indican que los efectos de la EMTr no sólo dependen del de la intensidad, duración y frecuencia de la estimulación, sino también del patrón en el cual los pulsos son aplicados

La EMT repetitiva, ha sido utilizada como una herramienta para generar una “lesión virtual” que nos sirve para explorar la función de las regiones corticales aplicando diferentes paradigmas experimentales. En una serie de experimentos (Corthout et al., 2002, 2003; Corthout et al., 2000; Corthout et al., 1999a; Corthout et al., 1999b) se investigó el papel de la corteza visual primaria a través de pedir a los sujetos identificaran una letra de cinco posibles letras mientras se les aplicaba EMT. Ellos demostraron que la aplicación del pulso de EMT en cuatro diferentes periodos de tiempo producía una disminución en la efectividad y este efecto se extendía 70 ms. antes y hasta 120 ms después de la presentación del estímulo. El decremento en la tarea visual después de 120 ms. de la presentación del estímulo es sorprendente pues la información visual debía estar lista y procesada por otros centros visuales.

Otros experimentos que han usado esta técnica de lesiones virtuales con EMTr han observado que estimulación cerebelar interrumpe la capacidad para realizar tareas de memoria verbal (Desmond et al., 2005). Mientras que la aplicación de EMT en la corteza occipital interrumpía la lectura Braille y la percepción táctil, en ciegos pero no en personas que se les impide ver (Cohen et al., 1997) . La EMT puede ser utilizada para evaluar nuevas hipótesis sobre el procesamiento cerebral y la función neural en diferentes paradigmas experimentales.

La EMT también se ha utilizado en combinación con técnicas de neuroimagen como PET (Fox et al., 1997; Paus et al., 1997; Siebner et al., 1998; Speer et al., 2000) SPECT (Dressler et al., 1990; Okabe et al., 2003) y RMf (Bestmann et al., 2003; Bohning et al., 1999; Bohning et al., 1998) para explorar la conectividad funcional de las redes neuronales en el cerebro humano.

En el primer estudio en el que se combinó EMT y PET, Paus et al, 1997 demostró que la estimulación magnética de la región frontal izquierda en el campo del ojo generaba un incremento del flujo sanguíneo (CBF) en esta zona así como

en otras de la corteza visual primaria y suplementaria ver figura 7. Las cuales se sabe están anatómicamente conectadas y son activadas en conjunto cuando se realizan movimientos oculares. En Otros estudios también se han explorado los cambios de CBF (Takano et al., 2004) y metabolismo de glucosa (Siebner et al., 1998) asociados a EMT.

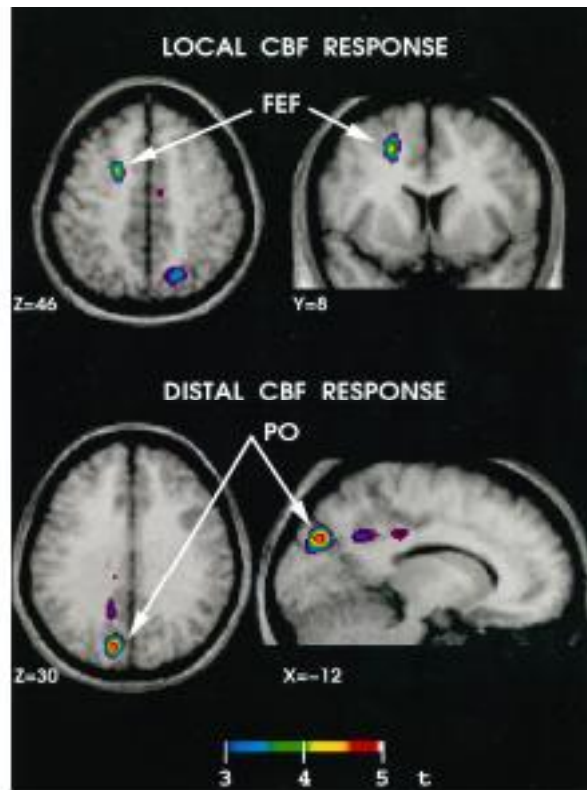


Figura 8. Regiones de cerebro que mostraron una actividad estadísticamente significativa después de EMT. En la parte superior podemos ver las regiones cercanas al área estimulada (campo del ojo frontal). En la parte inferior se observa la región cortical parieto-occipital y que fueron activadas a través de sus conexiones con la región estimulada.

Mientras que otros han utilizado la EMTr en conjunción con varias modalidades de imagen para modular la efectividad en la conexión de diferentes regiones corticales (Chouinard et al., 2003; Mottaghy et al., 2000; Nahas et al., 2001; Paus et al., 2001; Speer et al., 2000).

En el estudio de Mottaghy et al., 2000 observaron que la EMTr tanto en la corteza prefrontal dorsal derecha e izquierda producía una deficiencia al realizar tareas de memoria de trabajo. Además de disminuir el CBF en el sitio de estimulación y en otras regiones corticales como la corteza parietal. Con estos resultados se puede concluir que la EMTr puede producir cambios funcionales a través de una amplia

red neuronal y con esto alterar la conducta de los sujetos. Por esta razón se cree que la EMT puede ser una herramienta importante en la investigación de las estructuras de las redes neuronales y su actividad.

1.2.4 EMT COMO TERAPIA

Los efectos a largo plazo de la EMTr no están limitados a la corteza motora, puede ocurrir en otras áreas corticales. Además como ya mencionamos estudios de neuroimagen han mostrado que la estimulación focal de la corteza puede acarrear alteraciones en diferentes regiones tanto corticales como subcorticales, y por tanto permitir la modulación de redes neuronales. Por esta razón, se cree que la EMTr puede ser utilizada como terapia en enfermedades con hipo o hiperexcitabilidad de la corteza cerebral (depresión, esquizofrenia, distonía, enfermedad de Parkinson).

Sin embargo la terapia con EMTr está limitada, debido al poco entendimiento de los mecanismos por los cuales se altera la excitabilidad cortical, la disfunciones de las redes neuronales presente en la mayoría de los desordenes neuropsiquiátricos y los parámetros óptimos en intensidad, frecuencia, patrón duración y localización de la estimulación.

Por esta razón hay numerosas investigaciones que se han iniciado para entender mejor el papel terapéutico de la EMTr en enfermedades tanto en humanos como en modelos animales: depresión (George et al., 1995; Kozel y George, 2002; Loo y Mitchell, 2005; Martin et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1996; Tasset et al.; Vieyra-Reyes et al., 2008) desorden obsesivo compulsivo (Mantovani et al., 2006), esquizofrenia (Haraldsson et al., 2004) epilepsia (Theodore, 2003) enfermedad de Parkinson (Arias-Carrion et al., 2006; Fregni et al., 2005; Khedr et al., 2006; Lomarev et al., 2006) y rehabilitación pos-EVC (Khedr et al., 2005; Mansur et al., 2005; Rossini et al., 2003; Takeuchi et al., 2005). La mayoría de estos estudios tienen serias limitaciones como: muestras pequeñas, falta de un

buen diseño experimental e inconsistencia en los procedimientos, sin embargo hay algunos resultados interesantes.

La mayoría de estudios sobre el potencial clínico de la EMTr se han realizado en el tratamiento de depresión mayor. Este es un padecimiento que se cree es una disfunción de redes cortical y subcorticales entre las estructuras implicadas se encuentran la corteza dorsolateral, prefrontal media, orbitofrontal, temporo-parietal, cíngulo y varias estructuras mesolímbicas (George et al., 1996; Mayberg et al., 1999).

En estudios iniciales para tratar a pacientes deprimidos resistentes a fármacos se ha utilizado EMTr de alta frecuencia y el blanco fue la corteza prefrontal dorsolateral, pues se sabe que tiene conexión con áreas importantes para el padecimiento y es de fácil acceso (George et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1996).

Uno de los primeros estudios fue realizado por Pascual-Leone et al, 1996 con diecisiete pacientes con depresión resistente a fármacos que entraron en un estudio múltiple-cruzado, aleatorizado y controlado. Cada paciente fue expuesto a cinco diferentes condiciones: estimulación real en corteza prefrontal dorso-lateral izquierda, estimulación real en corteza prefrontal dorso-lateral derecha, estimulación simulada en corteza prefrontal dorso-lateral derecha, estimulación simulada prefrontal dorso-lateral izquierda y estimulación real en vertex. Cada periodo de estimulación consistió en una sesión por día durante cinco días consecutivos. Los síntomas de la depresión fueron evaluados por medio de la escala Hamilton y Beck, estas se realizaron antes del tratamiento y al final de cada semana. Hubo un efecto significativo, con una disminución del puntaje en las escalas, en los que recibieron EMTr real sobre corteza prefrontal dorso-lateral izquierda. Once pacientes de diecisiete pacientes tuvieron respuesta al tratamiento y este efecto estuvo presente por dos semanas. Estudios subsecuentes de EMTr en depresión han sido inconsistentes. Mientras la mayoría de los estudios han mostrado un efecto significativo otros pocos no muestran ningún cambio.

Estos resultados han sido cuestionados debido a si los efectos tienen la suficiente magnitud para ser clínicamente significativos (Berman et al., 2000). Muchos meta-análisis que se han realizado en los últimos años (Aarre et al., 2003; Burt et al., 2002; Couturier, 2005; Holtzheimer et al., 2001; Kozel y George, 2002; Martin et al., 2002) encuentran un efecto significativo en la EMTr a alta frecuencia en la corteza prefrontal dorsal-lateral izquierda aunque con un efecto de pequeño a moderado ($d=0.35$ a 0.8 en varios estudios). Sin embargo el tamaño del efecto en fármacos antidepresivos aprobados clínicamente es generalmente bajo ($d=0.40$ a 0.43) (Walsh et al., 2002). Además algunos estudios también han sugerido que la EMTr de baja frecuencia en corteza prefrontal dorsolateral derecha puede tener efectos beneficiosos sobre la depresión (Loo y Mitchell, 2005);

A pesar del gran número de estudios que existe los resultados siguen siendo dispersos y a pesar de la evidencia que sugiera a la EMTr puede tener un papel importante en el tratamiento de la depresión, se necesitan más investigaciones con poblaciones más grandes y con mejores diseños.

Recientemente se han observado resultados prometedores en la utilización de EMTr como tratamiento adjunto en la rehabilitación de evento vascular cerebral (EVC). Después de un EVC en donde está comprometida la corteza motora y hay un remapeo funcional de los circuitos neuronales del lado parético.

Entre los cambios que se han podido observar con imagen funcional se incluyen incremento de activación en corteza premotora dorsal, SMA ipsilateral al daño, cíngulo, corteza somatosensorial, cerebelo contralateral a la lesión y corteza motora (Calautti y Baron, 2003; Rossini et al., 2003). Sin embargo estudios también han sugerido que el grado de activación en esta extensa red, especialmente en el hemisferio contralesional al daño está negativamente relacionado con el grado de recuperación funcional (Calautti et al., 2001; Ward et al., 2003) y la activación de los mapas tienden a normalizarse a la par de la recuperación del paciente (Calautti y Baron, 2003; Marshall et al., 2000). Además existe evidencia que la inhibición interhemisférica, del lado sin daño está aumentada en pacientes con EVC motor y esto puede tener un impacto negativo en la recuperación funcional del paciente (Duque et al., 2005; Murase et al., 2004).

Una de las teorías actuales sobre la actividad motora después de un EVC sugiere que los cambios agudos en la red conducen a un incremento en el reclutamiento de otras áreas en ambos hemisferios. Por lo que la recuperación requiere la normalización de los circuitos neurales en su actividad y restringir primariamente a la corteza contralateral al movimiento.

Basándonos en esta hipótesis, hay varios sitios los que se proponen para ser objetivos de intervención para rehabilitar a pacientes después de un EVC. Dos posibilidades se han explorado usando EMTr: 1) inhibir el hemisferio intacto y aumentar la excitabilidad de la corteza dañada.

(Mansur et al., 2005) evaluó el efecto de la EMTr a baja frecuencia aplicada sobre la corteza motora y en la corteza premotora sin daño. En pacientes con hemiparesia moderada a media, los sujetos a los que se les estimulo M1 tenían una mejoría en el tiempo de reacción y en la tarea motora, sin embargo en los que se utilizó como blanco la corteza premotora no hubo ningún beneficio.

En otro estudio similar de (Takeuchi et al., 2005) también demostró que EMTr a baja frecuencia sobre la corteza motora no dañada puede disminuir la inhibición transcallosa al lado lesionado y mejorar la actividad motora, el efecto no persistió más de 30 minutos después de terminar la EMTr.

1.2.5 ESTIMULACIÓN MAGNETICA TRANSCRANEAL EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EMT como una herramienta para evaluar la fisiología de los tractos corticoespinales ha sido ampliamente usada en la enfermedad de Parkinson. Se han encontrado múltiples alteraciones de las funciones corticales en el rubro motor: como un aumento de la excitabilidad o reducción de la inhibición de los tractos en reposo o en respuesta a aferencias somestésicas. Por otro lado la activación cortical tiene una inadecuada modulación cuando los músculos se encuentran realizando una acción voluntaria.

La EMTr como posible terapia en la enfermedad de Parkinson se ha investigado desde 1994. Cuando se observó una disminución en los tiempos de reacción y

tiempo de movimiento (test de pegboard) en seis pacientes durante la EMTr con una intensidad 90% del umbral motor y una frecuencia de 5 Hz sobre la corteza primaria motora (Pascual-Leone et al., 1994a) Sin embargo estos resultados fueron inconsistentes en series grandes de pacientes (Ghabra et al., 1999; Tergau et al., 1999). En estudios desarrollados en los últimos años se han reportado una mejoría significativa en las puntuajes de las escalas motoras como unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) y el efecto perdura toda la sesión de EMTr, las frecuencias que han sido utilizadas son altas (5-10 Hz) o bajas (0.5 Hz) (Lefaucheur et al., 2004; Mally et al., 2004; Shimamoto et al., 1999; Siebner et al., 2000). Solo un estudio no ha mostrado ningún efecto clínico, cuando se estimula M1(Rothkegel et al., 2009). Y esto podría ser resultado de que el entrenamiento este enmascarando los efectos de EMT pues se realizaron cinco protocolos de estimulación en cinco días consecutivos.

En los estudios donde se observaba un beneficio este es aproximadamente bajo (10-25% comparado con los controles), además este solo perdura por algunas horas. En investigaciones recientes donde se estudio el efecto de seis sesiones diarias de EMTr se encontró que la mejoría se sostenía hasta un mes después de la última estimulación y el efecto es más potente sobre las tareas motoras (50%) (Khedr et al., 2007; Khedr et al., 2006; Lomarev et al., 2006). En estos protocolos se aplicaron entre 2000-3000 pulsos de EMTr los cuales fueron liberados en altas intensidades (100-120% del umbral motor) y la frecuencia fue de (20-25 Hz) sobre las áreas de mano de ambos hemisferios. En contraste con los protocolos donde se utilizan entre 500-1800 pulsos a 80-90% UM con una frecuencia de 1-10 Hz los cuales tienen efectos mucho más limitados en los síntomas motores.

Por otro lado, se ha intentado estimular otras regiones implicadas en el movimiento, como la corteza motora suplementaria (SMA). Cuando se realizó a una frecuencia baja (1Hz.) ningún beneficio clínico se reportó en los pacientes (Koch et al., 2005). Mientras que cuando se aplica a frecuencias altas (5-10 Hz) se ha visto un aumento de los síntomas motores (Boylan et al., 2001). Sin embargo en un estudio reciente multicéntrico en donde se estimuló a una frecuencia de 5 Hz

por 8 semanas, se observó una mejoría del 20% en la escala UPDRS y en la bradicinesia (Hamada et al., 2009).

La corteza prefrontal dorso-lateral, también ha sido estudiada como blanco para la enfermedad de Parkinson. Los primeros estudios usando esta área mostraron una mejoría tanto en las escalas motoras como en las de depresión (Dragasevic et al., 2002; Fregni et al., 2004). Sin embargo los estudios realizados recientemente en frecuencias altas (5-20 Hz) aplicados por 2-4 semanas producen un efecto antidepressivo, ansiolítico y mejoría cognitiva sin mostrar ningún beneficio sobre los síntomas motores (Boggio et al., 2005; Epstein et al., 2007; Fregni et al., 2006).

En modelos de roedores de enfermedad de Parkinson, en donde se observó que la aplicación de EMT detenía el avance del desarrollo de los trastornos de la conducta motora en los sujetos después de inyección con 6-hidroxidopamina (Arias-Carrion et al., 2006).

Se ha estudiado la mejoría de otros síntomas de EP con EMTr. En los trastornos del sueño que se encuentran presentes en la EP se observó que la estimulación EMTr de lóbulo parietal puede reducir la fragmentación del sueño, la eficiencia del sueño y reduce la duración de los despertares. Otro efecto beneficioso se observó sobre las discinesias provocadas por los picos de dosis de L-dopa (Filipovic et al., 2009).

Como se mencionó en este capítulo actualmente es importante entender los mecanismos por los cuales la EMTr puede actuar para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y para estos creemos que la resonancia magnética funcional podría ser útil para este fin.

1.3 RESONANCIA MAGNETICA

1.3.1 Principios físicos

El desarrollo científico que ha dado como resultado la resonancia magnética funcional se puede dividir en 5 fases.

La primera fase, es cuando Wolfgang Pauli describe una serie de propiedades del átomo, entre las que se encuentran las magnéticas, estas son las que ocupan nuestro interés pues dan como resultado el fenómeno de resonancia magnética.

El núcleo del átomo está conformado por neutrones y protones que tienen características que se pueden ver en la (tabla 2).

	Neutrones	Protones
Masa (kg)	1.674×10^{-27}	1.672×10^{-27}
Carga	0	$+1.602 \times 10^{-19} \text{C}$
Espín	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Momento magnético (joule/tesla)	-9.66×10^{-27}	$+1.41 \times 10^{-26}$
Momento magnético (magnetón nuclear)	-1.91	+2.79

Tabla 2. Propiedades del neutrón y protón

Las propiedades magnéticas del núcleo atómico están determinadas por el espín, el cual se entiende como el giro de las partículas sobre su centro de masa dando como resultado un momento angular. También por las distribuciones de carga del protón.

El movimiento del spin de un protón, al estar cargado positivamente genera una corriente eléctrica que a su vez produce un dipolo magnético el cual tiene una fuerza y orientación. Este es descrito por el momento magnético representado como un vector que posee magnitud y dirección, está constituido por el total de número de protones y neutrones. Si este es un número par, el momento magnético será muy pequeño o será imposible observarlo. En cambio cuando este es impar, el espín nuclear es un número no entero que induce un momento magnético.

La segunda fase de desarrollo de RM fue dada por los experimentos de Purcell, que demostró que un núcleo atómico que está bajo un campo magnético puede alinearse con este. Y por otro lado los estudios de Bloc donde se observó que las muestras expuestas a un campo magnético el suficiente tiempo para alinear sus núcleos cuando se retiraban de este, emitían energía que podía ser medida con un detector. Esta característica la llamaron inducción nuclear o resonancia

magnética. Y se comenzó a usar para analizar compuestos químicos. Ambos recibieron el premio noble por estos descubrimientos.

Cuando un elemento tiene momento angular y magnético pose la propiedad de resonancia magnética nuclear (RMN). Hay varios elementos que tienen esta característica. Sin embargo el hidrogeno es el más utilizado en la clínica por su abundancia en los organismos vivos, ya que una persona de 70 kilos contiene aproximadamente 5×10^{27} protones de este elemento, además de tener un momento magnético grande.

Cada protón tiene un momento angular y magnético individual que contribuyen a la señal de resonancia magnética. Sin embargo en ausencia de un campo magnético de alta intensidad, los espines de los protones de hidrogeno están orientados al azar y tienden a cancelarse uno al otro, la suma de todos los momentos magnéticos de los espines en diferentes orientaciones generalmente llamada magnetización neta, es muy pequeña bajo condiciones normales, se puede incrementar cuando es aplicado un campo magnético de alta intensidad.

Ahora para explicar mejor el concepto anterior, el espín de un protón ha sido clásicamente representado como una barra magnética. Imaginemos un conjunto de imanes permanentes pequeños todos ellos idénticos sin interacción, distribuidos aleatoriamente en una mesa (figura 9.). Cada imán tiene una intensidad que se caracteriza por un momento magnético μ , un vector que apunta del polo sur al norte. Un campo magnético aplicado desde el exterior produce que los protones al ser magnetizados se alinean con este la cual puede ser paralela (baja energía) o anti-paralela (alta energía), habiendo una pequeña fracción excedente en la configuración de baja energía.

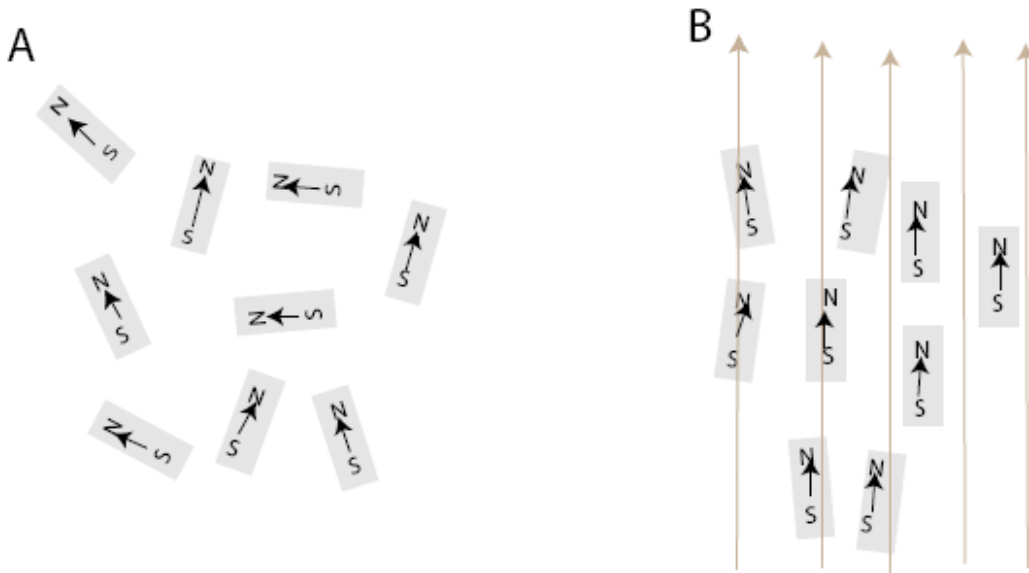


Figura 9. A) conjunto de imanes permanentes pequeños y sin interacción. La flecha marca la dirección de los momentos magnéticos. B) Campo magnético aplicado B_0 que gira los momentos magnéticos para alinearlos con el campo.

En resumen la señal de resonancia magnética es el resultado de la excitación individual de protones magnetizados por irradiación con energía de radiofrecuencia a frecuencias específicas. La absorción de esta energía causa un desplazamiento de los momentos magnéticos fuera de su equilibrio, dando como resultado un sistema excitado que tiende a regresar a su punto inicial y al hacerlo emite energía que es el componente de la señal de resonancia magnética y es proporcional al número de protones excitados en la muestra.

La resonancia sucede cuando la energía de un pulso de radiofrecuencia es la precisa para generar una transición entre las direcciones de protones paralelos y antiparalelos. Este fenómeno ha sido descrito tanto por la mecánica cuántica como la física clásica. Cada una de ellas tiene sus ventajas para el entendimiento de este proceso.

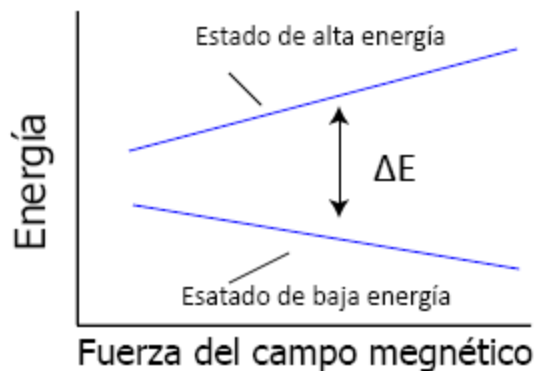


Figura 10. La diferencia de energía (ΔE) entre los estados paralelos y antiparalelos se incrementan linealmente con la fuerza del campo magnético estático. Como la diferencia de energía entre los estados se incrementa, los espines tienen más probabilidades de permanecer en estados de baja energía.

La mecánica cuántica ve a los sistemas desde un nivel de energía discreto, considera a la energía de radiofrecuencia como un fotón discreto en vez de una onda. Y en el caso de protones magnetizados los espines orientados en forma paralela, al campo magnético aplicado externamente, tiene baja energía mientras tanto los dispuesto de manera antiparalela tienen alta energía. La ΔE es dependiente de la fuerza del campo magnético aplicado (figura 10). El sistema puede absorber la energía cuando los espines de de baja energía (dirección paralela) cambian a alta energía (dirección antiaparela). Solo cuando la energía exacta, ΔE , es aplicada toma lugar la transición. La frecuencia específica de los pulsos RF deben corresponder a la de precesión de los espines. La amplitud y la duración del pulso RF determinan el número de núcleos que cambian de dirección, pues si las dos primeras incrementan también lo hará la última. (Figura 11)

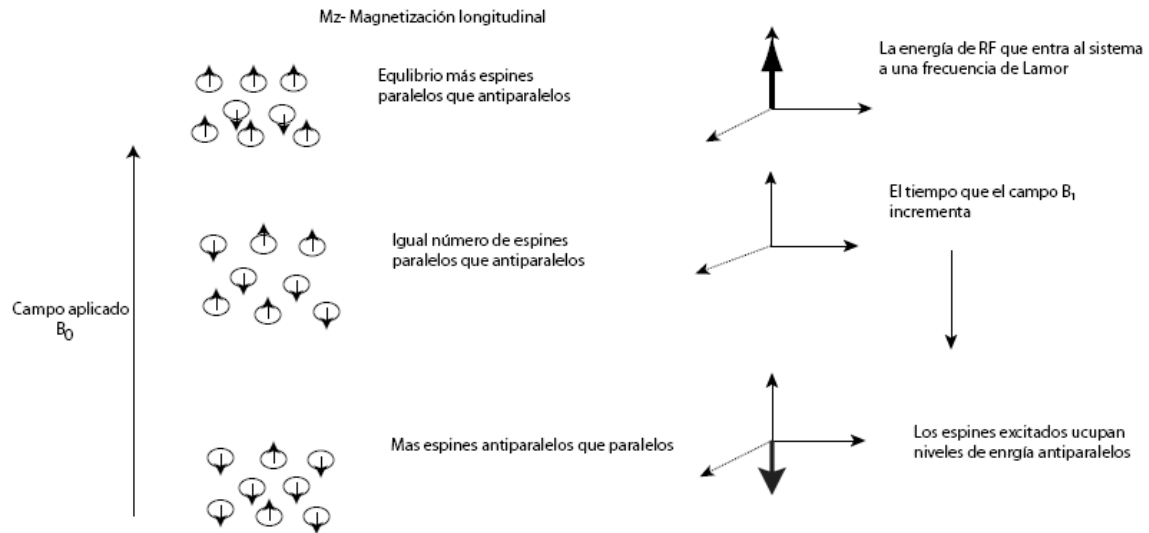


Figura.11. De acuerdo a la descripción de mecánica cuántica simple, la magnetización longitudinal sufre cambios de la misma manera que la energía de radiofrecuencia esto es igual a la diferencia de energía de espines paralelos y antiparalelos la cual es aplicada a la muestra. La amplitud y duración de la energía de radiofrecuencia determina el número de protones que tienen una transición en los niveles de energía y por tanto la cantidad de magnetización longitudinal.

De la física /mecánica clásica el campo magnético es pensado como un onda convencional de RF con variantes eléctrica y de campo magnética sinusoidal. La variante de campo magnética puede ser descrita como dos vectores de igual magnitud rotando en direcciones opuestas (figura 11). Cuando los vectores del campo magnético tienen una rotación angular en la frecuencia de precesión, el campo magnético externo es capaz de acoplarse con el campo magnético de los protones de la muestra. La alineación genera una fuerza de torsión y esta a su vez *precesión* del eje de los protones que ocurre en una frecuencia angular proporcional a la fuerza del campo magnética aplicado.

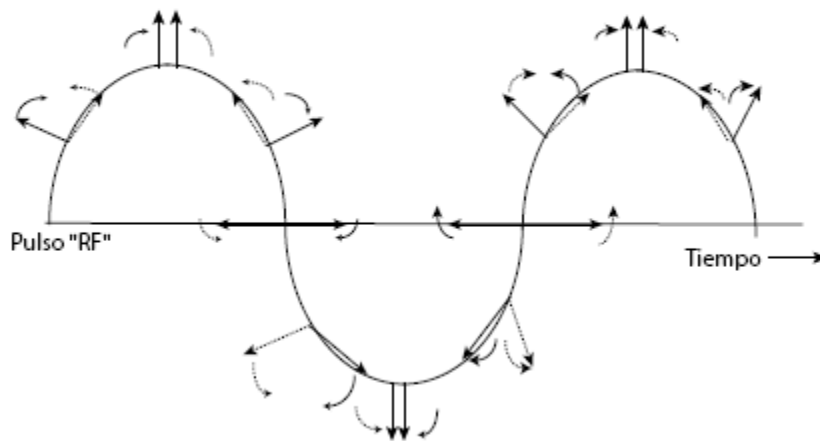


Figura 12. Rotación de vectores de campo magnético en dirección del reloj y en contra. Desde el punto de vista de la física clásica, el pulso de radiofrecuencia es descrito como un campo rotatorio, donde al variar el campo magnético se produce una onda electromagnética como resultado de dos vectores magnéticos que rotan en direcciones opuestas.

TIEMPOS DE RELAJACIÓN

T1

La señal de RM creada después de un pulso de excitación decae a través del tiempo, generalmente en segundos. Este fenómeno fue llamado relajación del espín. Tiene dos mecanismos primarios: La relajación longitudinal (T1) es la constante de tiempo que mide la conversión de espines en dirección anti-paralelos a paralelos.

T2

Por otro lado está la relajación transversa (T2) la cual representa la interacción espín-espín que causa la pérdida de la fase de coherencia cuando están en el plano transversal por un pulso de excitación además puede influir otros factores como la movilidad del agua local.

T2 ocurre después de un pulso de excitación de 90° toda la magnetización fue alineada a lo largo del eje-z se encuentra en un plano transversal. En un magneto perfecto con una muestra ideal todos los núcleos experimentarían el mismo campo magnético y tendrían la fuerza, la coherencia y la rotación en la frecuencia de Larmor hasta que ocurriera el proceso de T1. (Figura 14)

En una muestra real se observa un decaimiento desorganizado de los núcleos afectando así su coherencia lo que produce frecuencias bajas con fluctuaciones aleatorias en el campo local a nivel molecular que causa frecuencias de Larmor varíen en los átomos. Sobre el tiempo, esta disminución o aumento de la frecuencia de Larmor produce una pérdida de la magnetización transversa y por tanto una decremento de la señal. (Figura 13)

El proceso de T2 es altamente sensible a variaciones moleculares y de frecuencias de Larmor y es menos dependiente de la fuerza del campo magnético que T1. El tiempo de relajación T2 es la medida de la tasa de decaimiento de la magnetización transversa y es un proceso exponencial.

T2*

El tiempo de relajación T2* es el más importante para la RMf, por su nomenclatura es un proceso parecido a T2, sin embargo el proceso es diferente.

En presencia de inhomogeneidades extrínsecas del campo magnético el decaimiento de T2 ocurre más rápido por un proceso llamado T2*. La pérdida de la magnetización transversa ocurre en decenas de ms, mientras que la muestra excitada regrese al equilibrio (magnetización longitudinal máxima) le segundos

Consideremos, un conjunto de spines de una muestra expuesta a un magneto, sí el campo magnético estático varia a través de esta los spines de un lado tendrán una frecuencia precesión diferente que los del lado opuesto, debido a su gran variación el decaimiento y desfase de la magnetización transversa será más rápido.

El decaimiento de T2* es distinto que el de T2 ya que este último es resultado de las fluctuaciones aleatorias de las frecuencias de Larmor a nivel molecular, mientras que la primera es producto de una variación en la aplicación del capo magnético estático. Hay distintas posibilidades para generar variaciones en el campo, la primera es que el magneto no sea totalmente homogéneo, esta tiene un mínimo efecto. Por otro lado está la geometría y composición de la muestra que tiene una repercusión más seria en las inhomegeneidades.

En la cabeza humana, por ejemplo, hay regiones que tienen grandes variaciones en la susceptibilidad magnética. Esto significa que sí un campo magnético estático

perfecto es aplicado a la cabeza, los átomos que se encuentran dentro de esta no responderán de la misma manera. Esto es bastante notorio en la frontera entre los distintos componentes como es el aire y los tejidos también en los vasos sanguíneos donde los niveles de deoxihemoglobina producen una diferencia en el campo magnético a lo largo del tejido lo que conduce a un decaimiento rápido de $T2^*$, esto es la base del contraste BOLD.

Otra diferencia importante entre $T2$ y $T2^*$ es que esta última puede ser reactivado por el uso de una secuencia spin echo 180° mientras que la primera no debido a que debe ser refocalizado a nivel molecular y es aleatorio.

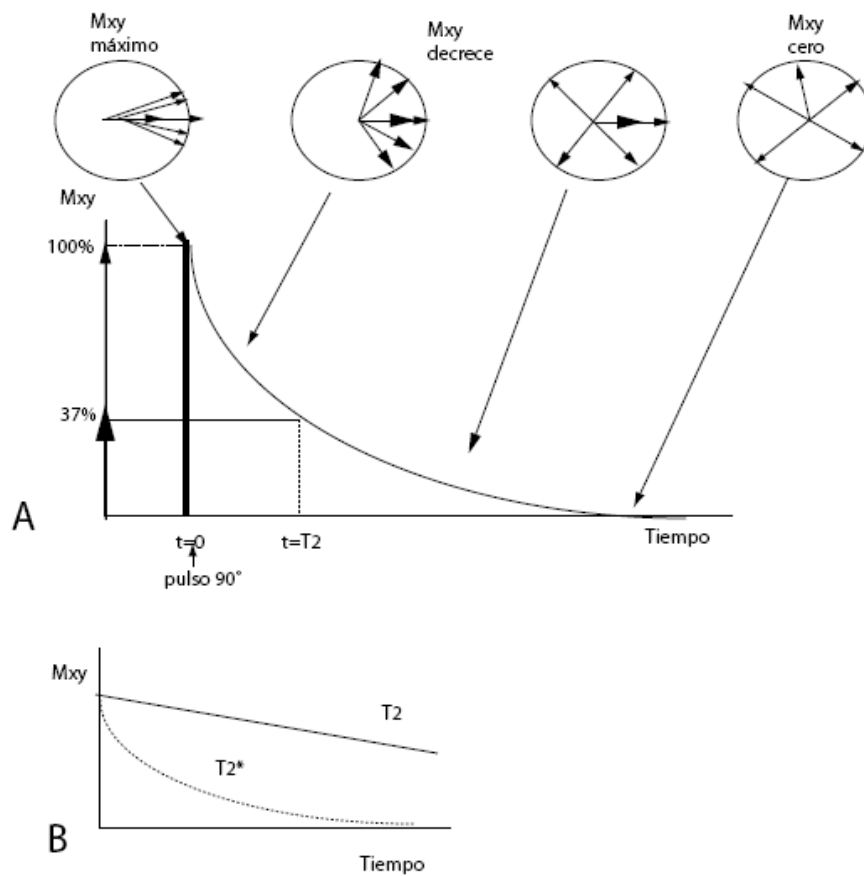


Figura 13. A. La pérdida de coherencia ocurre exponencialmente y se debe a una interacción intrínseca de espín-espín dentro de los tejidos, así como por las inhomogeneidades del campo magnético. La constante de decaimiento exponencial, $T2$, es el tiempo en el cual la señal decae 37% de la magnetización transversa inicial. B. $T2$ es el tiempo de decaimiento resultado de las propiedades magnéticas intrínsecas de la muestra,

$T2^*$ es el tiempo de decaimiento resultado tanto de las variaciones del campo magnético intrínsecas e extrínsecas. $T2$ es siempre más grande que $T2^*$.

La tercera fase comienza en 1970 cuando Damadian, logra adquirir las primeras imágenes de muestras biológicas, observó células cancerosas las cuales tenían un tiempo de relajación más largo que las muestras de células normales. Estos resultados fueron muy influyentes pues se demostró por primera vez la aplicación biológica de la resonancia magnética nuclear.

La cuarta fase fue impulsada por la necesidad de adquirir imágenes de mejor resolución tanto temporal como espacial, aquí destacaron los experimentos de Lauterbur y Mansfield.

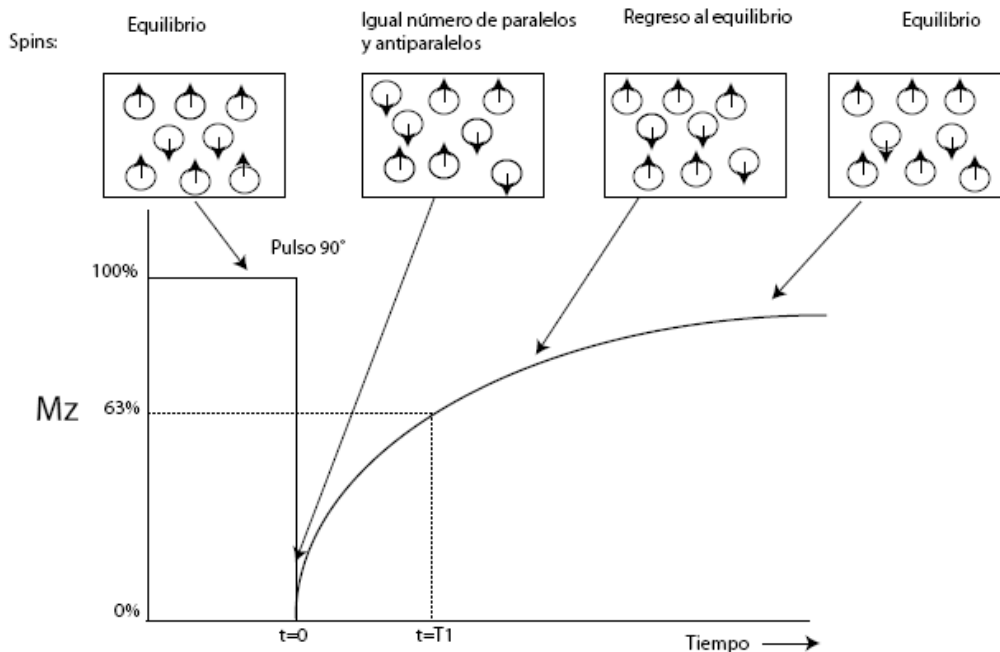


Figura 14. La recuperación de M_z ocurre exponencialmente y es caracterizada por la constante de relajación T_1 . Después de un tiempo transcurrido igual a T_1 , el 63% de la magnetización transversal desplazada es recuperada al ser expuesta a un ángulo flip de 90° . Por arriba de la curva de recuperación exponencial se ve una ilustración de mecánica cuántica de los estados de los espines de los protones en la muestra.

El Lauterbur tuvo una idea novedosa “Sí la fuerza de un campo magnético varía sobre el espacio. Las frecuencias resonantes de los protones en diferentes localizaciones del campo también pueden variar. Así que al medir cuánta energía es

emitida en las diferentes frecuencias uno puede identificar cuanto del objeto estuvo presente en cada localización espacial. La idea de inducir gradientes espaciales en el campo magnético es un elemento fundamental para la creación de imágenes de resonancia magnética.

Mansfield creó una técnica conocida como imagen eco-planar (EPI). Este protocolo de adquisición colecta imágenes completas de dos dimensiones posteriores a un solo pulso de excitación. Por medio de enviar un pulso electromagnético de una bobina transmisora y después introducir un cambio rápido de los gradientes de campo magnético mientras se registra la señal resonancia magnética. El resultado es una señal compleja de RM que puede ser reconstruida a imagen utilizando un análisis de Fourier. Ambos investigadores obtuvieron el premio nobel por estos descubrimientos.

1.3.3 Resonancia magnética funcional

Por último el descubrimiento de la resonancia magnética funcional que se dio en 90's, a pesar de las investigaciones habían comenzada tiempo antes. Cuando Linus Pauling y su estudiante Charles Coryell llevaron a cabo una serie de investigaciones sobre la estructura molecular de la hemoglobina. En el curso de ellos descubrieron que la molécula de hemoglobina tiene propiedades magnéticas diferentes dependiendo si está unida a oxígeno o no. Si esta es oxígeno (Hb) es diamagnética ya que esta tiene electrones pares y su momento magnético es de cero. En contraste la hemoglobina deoxigenada (dHb) es paramagnética ya que tiene electrones noes y su momento magnético es significativo.

Seiji Ogawa fue de los primeros en investigar la posibilidad de examinar la fisiología cerebral usando RM. Generalmente el contraste usado está basado en las propiedades del hidrogeno, sin embargo para poder inferir algo de la fisiología era necesario medir indirectamente el metabolismo. Una posibilidad era medir el flujo sanguíneo, este proceso requiere de oxígeno transportado por la hemoglobina que se encuentran dentro de los eritrocitos. Basándose en experimentos previos en

donde se observó que la deoxigenación del tejido provocando que recibamos menos señal T2* en la sangre. Debido a esto el grupo de investigadores pensó en la posibilidad que al ser manipulada la proporción de sangre oxigenada podría afectar la visibilidad de vasos sanguíneos en las imágenes estructurales de T2* (Ogawa et al., 1990). Para comprobarlo hicieron el siguiente experimento escanearon ratones en un resonador de un campo magnético de 7T. Para manipular la saturación sanguínea los roedores respiraron 100% de oxígeno o 100% de monóxido de carbono, por el eco del gradiente en las imágenes de los cerebros mostramos diferencias estructurales pero en pocos vasos sanguíneos. Cuando los animales fueron expuestos a concentraciones de oxígeno comunes (21%) las imágenes presentaron líneas delgadas y oscuras en la corteza cerebral generalmente perpendiculares a la superficie. Si el contenido del oxígeno se reducía a 0%, estas líneas se volvían más prominentes. La conclusión fue que estas representaban el efecto de la susceptibilidad magnética causada por la presencia de hemoglobina desoxigenada la cual es paramagnética en los vasos sanguíneos, los cuales producen distorsiones de los campos locales sobre las imágenes de eco-gradientes. Esta observación fue corroborada con otro experimento que consistía en poner sangre oxigenada y desoxigenada en tubos y adquirir imágenes tanto spin como eco planares de cada una. Las muestras que contenían sangre oxigenada aparecían como círculos negros en ambas imágenes mientras que cuando esta estaba desoxigenada la imagen eco-planar mostraba una figura distorsionada, producto de que el campo magnético genera una inhomogeneidad sobre la frecuencia de resonancia de alrededor del líquido. Este resultado demostró que la presencia de sangre desoxigenada disminuye la señal de resonancia magnética en las imágenes T2*.

Este efecto fue llamado contraste dependiente del nivel de oxígeno en sangre, conocido por sus siglas en inglés (BOLD), que puede medir cambios funcionales de la actividad del cerebro.

El objetivo de la resonancia magnética funcional es usar información proveniente de la señal BOLD para detectar señal intrínseca de los cambios producidos por los cambios regionales en la actividad neuronal (Belliveau et al., 1991). Esta señal

resulta de una conjugación entre flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo cerebral, extracción de sangre oxigenada y el metabolismo de local por la activación neuronal. Para su análisis se ha modelado a través de la función de respuesta hemodinámica dependiendo su latencia nos puede dar información acerca de la temporalidad de la activación de varias regiones del cerebro generalmente se calcula un incremento y regreso a la línea basal en 2 segundos con un meseta de 6-9 segundos se calcula que dura en total 10 segundos. Y la amplitud se infiere a la duración de la actividad neuronal (figura 15).

Se ha sugerido que la función de respuesta hemodinámica posee características de los sistemas lineales así que se ha asumido en su análisis que es lineal y a la entrada neuronal se ha modelado como una función boxcar.

El análisis de la señal BOLD más común está basado en series de tiempo independientes de cada voxel (análisis univariado) y se realiza con el modelo lineal general.

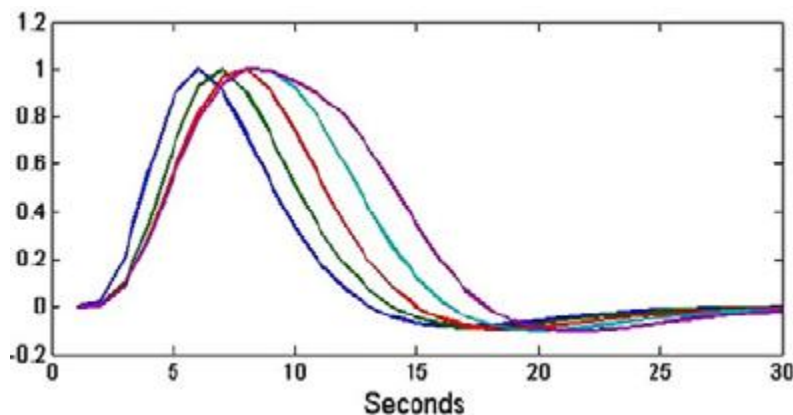


Figura 15. La convolución de cinco estímulos con duración variable con una función de respuesta hemodinámica canónica.

1.3.4 Neuroimagen y Enfermedad de Parkinson

El patrón de activación de regiones corticales, las cuales son blanco de las vías de ganglios basales-tálamo en pacientes con (EP) comparado con controles, en tareas motoras de auto-selección ó auto-iniciación de movimientos, se han observado patrones anormales tanto en zonas que tienen una menor activación

como SMA y CPFDL (corteza dorsolateral) mientras que hay un aumento en la señal BOLD en la corteza motora primaria, en corteza premotora lateral y la corteza parietal (Haslinger et al., 2001; Samuel et al., 1997), estos patrones de activación se explicaron por una deficiencia en el circuito medio-prefrontal (SMA y CPFDL) que lo compensa el circuito lateral (parietal-premotora) (Turner et al., 2003) esto podría explicar que a los pacientes con enfermedad de Parkinson se les facilite el movimiento con estímulos externos. Se ha sugerido que estos patrones se normalizan con la terapia de reemplazo con L-dopa (Buhmann et al., 2003). Sin embargo estudios recientes mostraron que este patrón de activación depende de estadio de la enfermedad y el tipo de tarea motora que se estudia (Dagher and Nagano-Saito, 2007).

En pacientes con una fase intermedia de EP y no expuestos antes a tratamiento farmacológico que realizaron una tarea de movimientos simples de mano auto-iniciada, se observó una sobreactivación en la región de área pre-suplementaria motora (Eckert et al., 2006), se ha observado que el área mesial premotora juega un papel importante en la auto-iniciación de movimientos (Cunnington et al., 2002; Jenkins et al., 2000) ya que investigaciones han reportado un aumento de la actividad BOLD en pre-SMA en tareas auto-iniciadas en comparación con movimientos activados por estímulos externos, La activación del área mesial premotora en EP ha tenido resultados ambiguos. La mayoría de los estudios reportan una disminución de la actividad en SMA (Buhmann et al., 2003; Haslinger et al., 2001; Jenkins et al., 1992; Samuel et al., 1997). Mientras que otros reportes observaban un incremento en pre-SMA en EP usando paradigmas con movimientos secuenciales de dedos (Catalan et al., 1999) así como en movimientos de dedos auto-iniciado (Sabatini et al., 2000). Es importante hacer notar que la mayoría de los estudios muestran una disminución de la actividad SMA empleando tareas de estímulos externos.

1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden del movimiento, entre sus principales síntomas se encuentran temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural. El tratamiento inicial es levodopa o agonistas dopaminérgicos, los cuales son eficientes en el control de los síntomas, pero con el progreso de la enfermedad estos fármacos pierden su eficacia. Estudios previos han reportado que la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) puede mejorar algunos síntomas de la EP.

El objetivo de este estudio fue investigar los mecanismos neuronales por los cuales la EMTr a 25 Hz puede mejorar los síntomas de la EP. Realizamos un estudio controlado doble ciego incluyendo un grupo que recibió EMT simulada, en donde se evaluaron los efectos de quince sesiones de EMTr en 10 pacientes con EP, en un periodo de 12 semanas. Los pacientes fueron estudiados usando resonancia magnética funcional (RMf) mientras los sujetos realizaban un tapping simple y uno complejo, una semana antes de comenzar el tratamiento de EMTr y después de la última sesión.

La EMTr mejoró la bradicinesia en los pacientes, mientras tanto la RMf mostró un patrón diferente de actividad en corteza prefrontal cuando los pacientes realizaban un movimiento de dedos complejo. Además se encontró un aumento de la actividad del núcleo caudado durante el movimiento de dedos simple. Observamos un cambio en la conectividad funcional entre regiones prefrontales y el área motora suplementaria después de EMTr.

Los resultados demuestran el potencial efecto benéfico de la EMTr sobre bradicinesia en la EP el cual correlaciona con cambios neuronales observados con RMf.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a movement disorder whose principal symptoms are tremor, rigidity, bradykinesia and postural instability. Initially, drugs like l-dopa or dopaminergic agonists are able to control these symptoms, but with the progress of the disease these drugs become less effective. Previous studies have reported that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can improve these motor symptoms.

The objective of this study was to investigate the neural mechanisms through which 25 Hz rTMS may improve motor symptoms in PD. In a double-blind placebo-controlled study, we evaluated the effects of 25 Hz. rTMS in 10 PD patients. Fifteen rTMS sessions were performed over the primary cortex (M1) on both hemispheres (one after the other) during a 12-week period. The patients were studied using functional magnetic resonance imaging (fMRI) during performance of a simple tapping and a complex tapping task, one week before the administration of the first rTMS session and just after the last rTMS session. rTMS improved bradykinesia, while fMRI showed different cortical patterns in prefrontal cortex when patients performed the complex tapping test. Furthermore, the improvement in bradykinesia is associated with caudate nucleus activity increases in simple tapping. Finally, we observed a relative change in functional connectivity between the prefrontal areas and the supplementary motor area (SMA) after rTMS. These results show a potential beneficial effect of rTMS on bradykinesia in PD which is substantiated by neural changes observed in fMRI.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que actualmente los tratamientos para la enfermedad de Parkinson no logran tener un control efectivo de la enfermedad, proponemos que la estimulación magnética transcraneal repetitiva podría ser eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. El uso de EMTr podría retrasar el inicio del tratamiento farmacológico o lograr disminuir las dosis de fármaco utilizadas y con esto reducir los efectos no deseados de los tratamientos antiparkinsonianos a largo plazo. Además dado que esta herramienta no es invasiva y emula una estimulación eléctrica de la corteza, podría ser útil para proponer un nuevo blanco en la estimulación crónica sin uso de electrodos que disminuiría significativamente los riesgos de la cirugía.

HIPÓTESIS.

Proponemos que la EMTr a una frecuencia de 25 Hz mejorará la condición clínica del paciente con enfermedad de Parkinson, evaluado por medio de escalas clínicas y pruebas conductuales. Además esto se relacionará con cambios de la señal BOLD en el cerebro, medida con resonancia magnética funcional.

OBJETIVOS

Objetivo primario (general):

1. Evaluar la respuesta clínica de los pacientes con Parkinson a la EMTr.

Objetivos secundarios (específicos):

- 1- Estudiar el efecto de EMTr a 25 Hz de frecuencia en pacientes con EP.
- 2- Evaluar los cambios en pruebas conductuales y escalas clínicas después de la EMTr.
- 3- Evaluar el cambio que produce la EMTr en la señal BOLD.

METODOS

3.1 SUJETOS

Los participantes de este estudio fueron diecisiete pacientes , con enfermedad de Parkinson de la forma rígida (Hoen Yahr 2-3 en off) de acuerdo a los criterios diagnósticos UK Parkinson´s disease society brain bank (Gibb y Lees, 1988). Los detalles clínicos se incluyen en la tabla 3. Bajo una selección aleatorizada diez pacientes fueron asignados al grupo experimental de pacientes (EP) y siete conformaron el grupo control de pacientes (CP). Además diez voluntarios sanos fueron reclutados, los cuales fueron pareados en edad, sexo con el grupo EP. Tanto pacientes como controles eran diestros. El estudio obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital General de México. Los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de iniciar el procedimiento.

3.2 _ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

Los pacientes que conformaban el grupo EP recibieron 10 trenes de 100 pulsos cada uno de EMTr a 25 Hz sobre la corteza motora a 80% del umbral motor en reposo, éste fue determinado como la intensidad más baja que fue capaz de producir un potencial evocado motor en el musculo abductor pollicis brevis (APB). Mientras tanto los pacientes del grupo CP se les aplico 1000 pulsos a 10 Hz sobre el lóbulo occipital a 50% del umbral motor en reposo, se decidió dar a estas frecuencias pues ya que si se aumentaban era posible generar sensaciones visuales como fosfenos. En ambos grupos se aplicó en ambos hemisferios (primero derecho y después izquierdo), usando un equipo Rapid² Magstim con una bobina en forma de ocho (Magstim Co., Whitland, Carmathenshire, Wales). El protocolo consistió en 15 sesiones en total, 5 días al mes descanso de tres semanas y se repitió esto por dos meses más. Los pacientes recibieron la estimulación sesenta minutos después de tomar su medicamento. Los sujetos del grupo CS no recibieron tratamiento con EMTr. (Figura 15).

# Paciente	Genero	Edad (años)	Hoehn & Yahr	Dosis de medicamento/al día
ESTIMULACIÓN REAL				
1	M	69	2	Levodopa/benseracide 400 mg Pramipexole 1.5 mg
2	M	57	2	Levodopa/benseracide 300 mg
3	M	64	3	Levodopa/benseracide 500 mg
4	F	59	3	Levodopa/benseracide 350 mg Pramipexol 1.5 mg Amantadina 200mg
5	F	68	3	Levodopa/benseracide 250 mg Pramipexole 0.75 mg
6	F	70	2	Levodopa/benseracide 400 mg Pramipexole 0.75 mg Amantadina 200 mg
7	M	57	2	Levodopa/benseracide 300 mg Amantadina 200 mg
8	M	70	2	Levodopa/benseracide 200 mg Amantadina 100 mg
9	F	67	3	Levodopa/benseracide 500mg Pramipexol 1.5 mg

10	M	60	3	Levodopa/benseracide 500 mg Pramipexol 1.5 mg
ESTIMULACIÓN SHAM				
11	F	67	3	Levodopa/benseracide 500mg Pramipexol 1.5 mg
12	M	64	3	Levodopa/benseracide 500 mg
13	M	70	2	Levodopa/benseracide 200 mg Amantadina 100mg
14	M	69	2	Levodopa/benseracide 400 mg Pramipexole 1.5 mg
15	F	70	2	Levodopa/benseracide 400 mg Pramipexole 0.75mg Amantadina 200 mg
16	M	57	2	Levodopa/benseracide 300 mg
17	M	57	2	Levodopa/benseracide 300 mg Amantadina 200 mg

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes

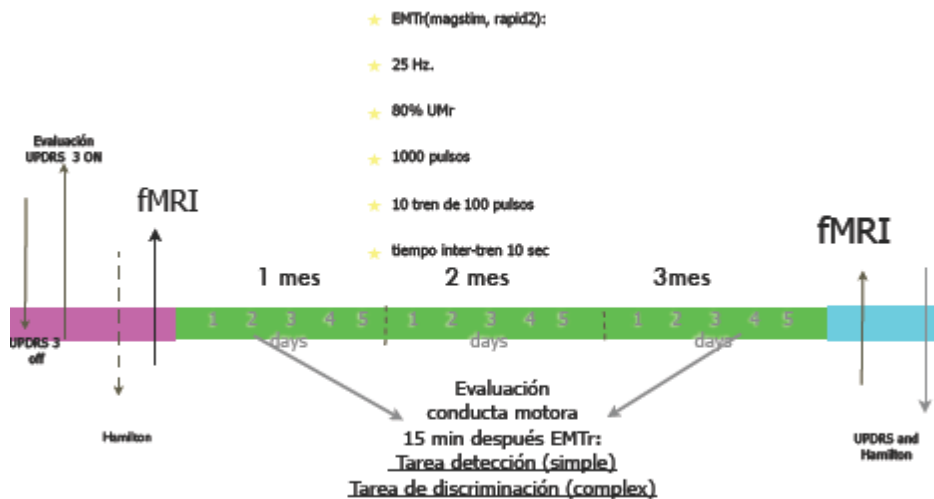


Figura 16. Línea temporal de la metodología empleada en la investigación

3.3 EVALUACIÓN MOTORA

Tapping

Los pacientes fueron sentados frente a un panel el cual consistía de tres botones, el central de color amarillo y los de la derecha e izquierda verdes. Se les instruyó para que al oír un sonido oprimieran tan rápido que pudieran el botón amarillo y el verde alternadamente hasta oír un segundo sonido el cual era la señal de parar. Esta tarea se realizó tanto con la mano derecha como con la izquierda usando los botones laterales respectivos a lado con el cual se estaba trabajando. El intervalo de tiempo entre los sonidos fue de un minuto. Se midió el número de veces que el paciente oprimió ambos botones.

Secuencia aleatoria

El equipo con el que se evaluó esta tarea es el mismo descrito arriba (tapping). Se le indicó al paciente que al escuchar un primer sonido debía presionar el botón central amarillo y solo soltarlo y oprimir el botón izquierdo o derecho al escuchar un segundo sonido que dependiendo si era un sonido o dos continuos. Un sonido indicaba que debía presionar el botón derecho con la mano derecha y dos sonidos continuos que oprimiera el botón izquierdo con la misma mano. Los sujetos

realizaron 30 ensayos por cada mano. La presentación de un sonido o dos continuos fue aleatoria.

Se midió tiempo de reacción (el tiempo que transcurrió entre que el paciente escuchó el sonido y apretó el botón central) y el tiempo de movimiento (el tiempo que transcurrió entre liberar el botón central y oprimir el botón lateral correspondiente). El número de aciertos y errores también se contabilizó.

3.4 EVALUACIÓN CLÍNICA

Para evaluar los efectos de la estimulación magnética transcraneal clínicamente, un Neurólogo, quien permaneció ciego al tipo de EMT que recibe el paciente, examinó el estadio de Hoehn y Yahr, la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) sección motora con el paciente en off (sin toma de medicamento durante 12 horas). Este examen se realizó una segunda ocasión 30 minutos después de tomar el medicamento y por último, se llevó a cabo una tercera ocasión al finalizar los cinco días de EMT.

3.5 ADQUISICIÓN Y ANÁLISIS DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

La adquisición de las imágenes de RMf fue realizado en un equipo General electric HDx de 1.5 Teslas con una antena para cabeza estándar, usando secuencias de gradiente EPI. Se estabilizó la cabeza de los participantes con relleno de hule espuma.

Durante la adquisición de los datos los sujetos realizaron dos diferentes tareas motoras con un diseño de bloques: la primera consistía en oprimir un botón con el dedo índice cada vez que se escucha un sonido (100ms-440 Hz.) el cual se presenta con un intervalo de tiempo fijo cada 1000 ms, que nosotros nombramos *tarea simple (TS)*. Mientras que la segunda fue un tarea más demandante por lo cual nos referimos a ella como *tarea compleja (TC)*, esta consistía en apretar un botón dependiendo que señal auditiva se presentaba un solo tono debía presionar el botón uno y dos tonos continuos (dos tonos separados por 100ms) correspondían al botón dos. En esta tarea el intervalo inter—estimulo varia aleatoriamente entre 850 y 1500 ms. Se midió los tiempos de reacción en ambas tareas y la efectividad en la tarea compleja. Además se incluyeron dos diferentes

bloques de reposo que fueron alternados con los de las tareas motoras. Los bloques de reposo fueron idénticos a los las tareas simple y compleja, pero los sujetos fueron instruidos para solo escuchar sin responder (reposos simple RS y complejo RC, respectivamente). Antes de cada bloque se presentaba una instrucción auditiva que indicaba el tipo de tarea a realizar (movimiento/reposo). En total, se presentaron ocho bloques en el siguiente orden: RC, TS, RS, TC, RS, TS, RC, TC. Los pacientes fueron entrenados antes de entrar a la resonancia magnética hasta lograr una efectividad de entre el 75-80%. Los pacientes de los grupos CP y EP fueron escaneados una semana antes de la primera sesión EMTr y sesenta minutos después de la última sesión. Los sujetos del grupo de controles sanos solo se les realizó un escaneo.

Los estímulos fueron generados por medio de una computadora PC con el programa E-PRIME (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA) y fueron transmitidos al sujeto por audífonos binaurales usando un sistema neumático compatible con resonancia magnética. Un mouse óptico conectado a la computadora recolectó las respuestas de los participantes.

Las imágenes T2* fueron realizadas con un contraste dependiente del nivel de oxígeno (BOLD) (120 volúmenes, TR= 3000, TE= 40 ms, ángulos flip= 90°, FOV= 256 mm², matriz 64x64), abarcando completamente el cerebro (34 rebanadas, grosor 4mm, en plano bicomisural anterior-posterior, tamaño de voxel 4x4x4mm³). Antes de realizar el escaneo funcional se hizo uno anatómico con T1, los volúmenes fueron adquiridos usando un gradiente de secuencia de pulso echo (TR=10.2ms, TE= 4.2ms, ángulo flip= 90°, tamaño de voxel 1x1x1 mm³).

Los datos obtenidos de la adquisición funcional fueron pre-procesados usando SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; ver <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Las imágenes fueron realineadas con el primer volumen, posteriormente normalizadas espacialmente (voxel 2x2x2mm³) al espacio esterotáxico de Talairach y Tournoix usando el modelo del MNI y por último fueron suavizadas utilizando una función gaussiana de 8mm de ancho a la altura media (FWHM).

Los datos fueron analizados con usando un modelo lineal general con una función de respuesta hemodinámica sintetizada. Cuatro condiciones fueron definidas con base en las tareas: tapping simple, tapping complejo, reposo simple y reposo complejo. Los parámetros de movimiento obtenidos en el pre-procesamiento también fueron incluidos (procedimiento de realineación). Se calcularon dos contrastes de interés lineales para cada sujeto, correspondientes a los efectos de tapping complejo y simple menos su controles correspondientes (tapping simple-reposo complejo y tapping complejo- reposo complejo). Cada uno de estos contrastes de interés lineales fueron tomados para un segundo nivel para el modelo de efectos aleatorios usando un análisis del cerebro completo, donde se realizó una t-student para muestras independientes para comparar todos los pacientes antes de la EMTr contra el grupo de CS. También se incluyó una t-student pareada para ver las diferencias entre los sujetos del grupo EP antes y después del tratamiento.

Además, para evaluar los cambios específicos de la actividad cerebral que produjo la EMTr en M1 a los pacientes del grupo EP, se realizó un ANOVA de dos factores mixtos (Pre-vs Pos- EMTr y los grupos EP vs CP), para el grupo CP (EMTr sobre corteza occipital) fue conducida. Para este análisis la significancia estadística fue determinada usando un umbral de $p < 0.05$ corregida para múltiples comparaciones (FWER, (Worsley et al., 1996)) dentro de un volumen definido por las activaciones obtenido en el mismo análisis para el grupo EP.

Finalmente se realizó un análisis de interacciones psico-fisiológicas fue realizado para explorar el cambio de la conectividad funcional en SMA durante el tapping complejo en función del tratamiento. Las series temporales fueron extraídas de la primera serie eigentime de todos los voxels dentro de una esfera con un radio de 5mm centrado sobre la máxima actividad de SMA.

4. RESULTADOS.

4.1 CONDUCTA MOTORA

Los resultados de la tarea de tapping demostraron que después del tratamiento, el número de veces que los pacientes oprimieron los botones del grupo de pacientes experimentales fue más grande que el de el grupo control para tanto para la mano derecha como izquierda ($F(3,87)=11.1, p<0.001$ y $F(3,87) = 7.58, p=0.005$, respectivamente) (figura 17). Además en la tarea de secuencias aleatorias, el tiempo de movimiento disminuyó en los pacientes del grupo experimental en comparación a los del grupo control para ambas manos derecha e izquierda ($F(3,87)=59.5, p<0.001$ y $F(3,87)= 82.5, p<0.001$, respectivamente). La figura 18 muestra este resultado en los dos grupos en función de las sesiones de EMTr. Como podemos observar la mejoría en el grupo de pacientes experimentales comienza en pocas sesiones y este se mantiene a lo largo del tratamiento. También observamos una tendencia en la reducción del tiempo de reacción para el grupo EP usando la mano derecha, sin que llegue a ser estadísticamente significativa ($p=0.07$), en comparación la mano derecha no se observa nada ($p=0.6$).

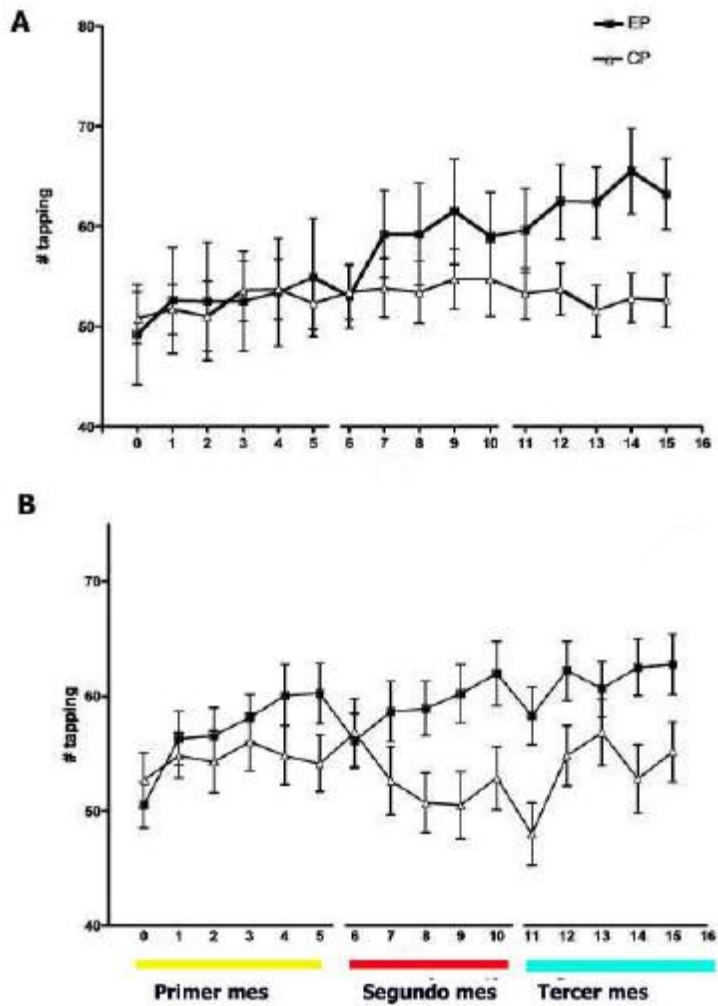


Figura 17. Número de tappings para cada sesión de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) promedio y error estándar para el grupo experimental de pacientes (cuadrado) y para el control (triángulo). El eje de las x indica el tiempo, en días después del inicio del tratamiento. Las medidas de la mano derecha (A) e izquierda (B).

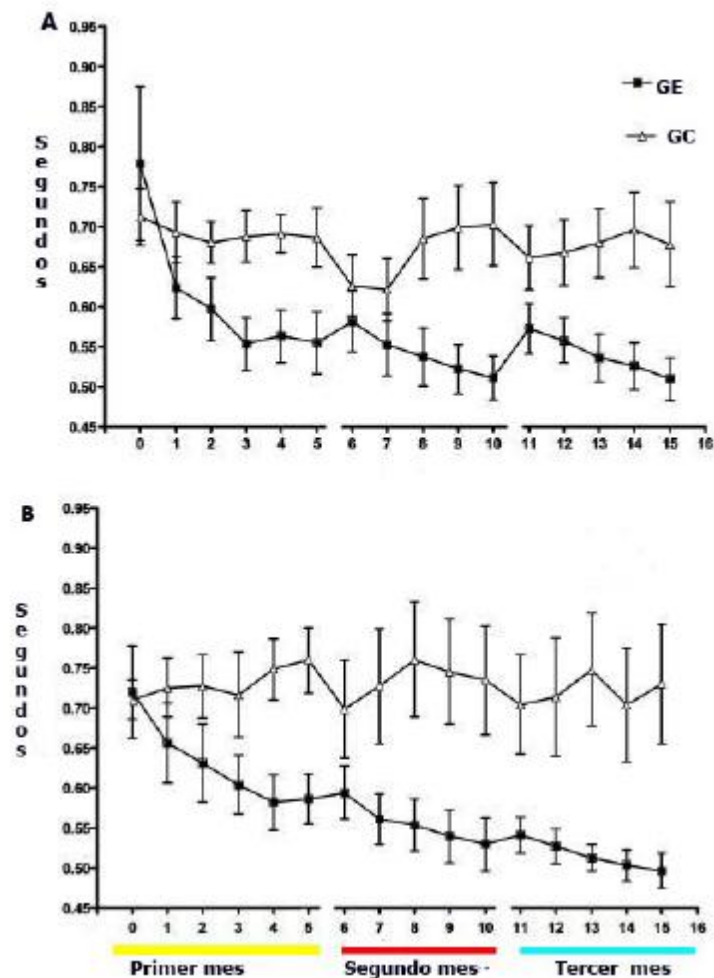


Figura 18. Tiempo de movimiento para cada sesión de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) promedio y error estándar para el grupo experimental de pacientes (cuadrado) y para el control (triángulo). El eje de las x indica el tiempo, en días después del inicio del tratamiento. Las medidas de la mano derecha (A) e izquierda (B).

4.2 EVALUACIÓN CLÍNICA

Antes de iniciar el tratamiento no se encontró ninguna diferencia significativa en la escala clínica de UPDRS entre los grupos EP y CP ($p=0.07$). Después de la aplicación de EMTr los sujetos del grupo EP mostraron una mejoría significativa (pre-EMTr: 40.2, post-EMTr: 32.7, $p=0.03$), mientras tanto en el grupo CP no se observó ningún cambio (pre-EMTr: 41.8, post-EMTr: 41, $p=0.19$).

4.3 TAREA MOTORA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

En el tapping complejo no hubo cambios significativos en la precisión de los pacientes del grupo EP en las diferentes sesiones (pre-EMTr: 78%; post-EMTr 84%, $p=0.34$) así como en el grupo CP (pre-EMTr: 78%; Post-EMTr: 71%, $p=0.7$). También los tiempos de reacción fueron similares en ambos grupos antes(EP: 520 ± 72 ms; CP: 523 ± 68 ms $p=0.82$) y después de la EMTr (EP: 520 ± 68 ms; CP: 516 ± 86 ms; $p= 0.9$). Con forme a lo esperado los del grupo conformado por voluntarios sanos fueron más precisos que los pacientes (95%; $p=0.001$), sin embargo no hubo diferencias en los tiempos de reacción (495 ± 67 ms; $p>0.4$) (ver tabla 4)

Desempeño	EP		CP		CS
	Pre-TMS	Pos-TMS	Pre-TMS	Pos-TMS	
Efectividad	78%	84%	74%	71%	90%
Tiempos de reacción tarea simple	428± 63	427± 68	427± 162	426± 110	380±113
Tiempos de reacción beep1	727± 73	725± 70	731± 75	729± 72	612±13
Tiempos de reacción beep2	743± 71	739± 74	746± 69	744± 73	709±68
Efectividad beep 1	76%	85%	76%	74%	94%
Efectividad beep 2	79%	81%	71%	70%	84%

Tabla 4. Tarea motora realizada dentro del escáner. Tiempo de reacción en ms.

4.4 RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL

Pacientes vs sujetos sanos

La diferencia en la actividad cerebral entre los diecisiete pacientes con EP antes de la EMTr y los sujetos sanos se muestra en las tablas 3 y 4 durante la tarea el tapping simple y complejo respectivamente. Los pacientes tienen una reducción de la actividad en tálamo, caudado, putamen y corteza parietal. Además los controles sanos muestran una mayor actividad en el mesencéfalo en la tapping simple mientras que en la tarea compleja se observa un aumento en la actividad de la corteza premotora. Los pacientes solo muestran un aumento en de actividad en la corteza prefrontal dorso-lateral mientras realizan la tarea simple. (Figura 19)

<i>Región</i>	<i>X</i>	<i>y</i>	<i>Z</i>	<i>Z score</i> <i>(pico voxel)</i>	<i>Tamaño</i> <i>Cluster</i>
Control>Pacientes					
Mesencéfalo	8	-20	-14	4.33	222
	-5	-20	-10	3.57	
Tálamo	8	-10	2	3.89	381
Tálamo	-8	-12	4	3.54	16
Putamen	24	8	0	3.49	27
Corteza superior parietal	-64	-32	26	4.34	89
Corteza inferior parietal	66	-22	12	3.90	42
Pacientes>Controls					
DLPC derecha	18	30	28	3.46	22

Tabla 5. El análisis por voxel mostro una activación estadísticamente significativa (en el efecto principal) $p \leq 0.001$ en la tarea simple. Coordenadas MNI

<i>Región</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z score</i> <i>(pico voxel)</i>	<i>Tamaño</i> <i>Cluster</i>
Control>Pacientes					
Tálamo	16	-18	8	3.73	106
	-4	-8	10	3.39	13
Núcleo Caudado	-16	8	20	3.82	47
Corteza premotora	-18	0	55	3.73	57
Corteza superior parietal	-62	-40	28	3.28	13

Tabla 6. El análisis por voxel mostro una activación estadísticamente significativa (en el efecto principal) $p \leq 0.001$ en la tarea compleja. Coordenadas MNI

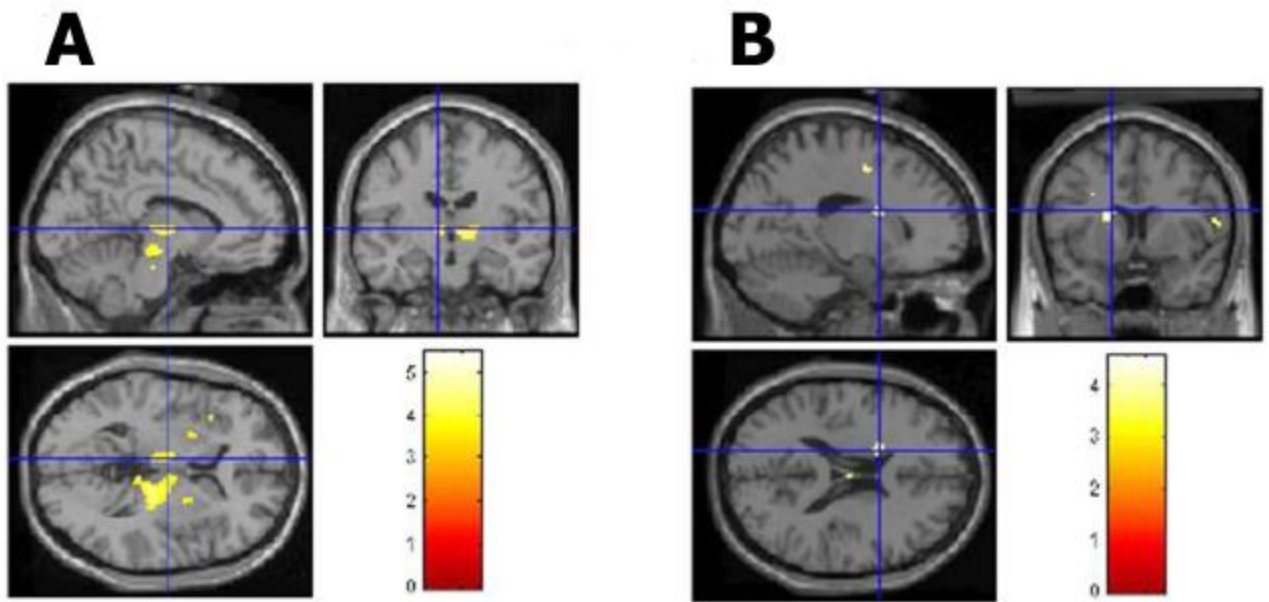


Figura 19. Activaciones cerebrales para las la tarea simple y compleja. (A) mapa estadístico paramétrico para el contraste tapping simple-reposo simple, se muestran las áreas con mayor actividad en los controles sanos. (B) mapa estadístico paramétrico para el contraste tapping complejo-reposo complejo, se muestran las áreas con mayor actividad en los controles sanos.

Pre-vs Post EMTr

En el grupo de pacientes a los cuales se les aplicó EMTr en la corteza motora, esta se relacionó al incremento de actividad en varias regiones en su mayoría del hemisferio izquierdo entre las que se incluyen núcleo caudado, giro superior parietal, M1 y corteza premotora dorsal para la tarea simple y para la tarea compleja se encontró un aumento de corteza premotora dorsal y corteza prefrontal dorso-lateral. También se observó una reducción en la actividad de SMA durante la tarea compleja. La lista completa de activaciones para ambas tareas en función del tratamiento se muestran en la tabla 7 y 8. (Ver figura 20)

<i>Región</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>Z</i>	<i>Z puntaje (pico voxel)</i>	<i>Tamaño Cluster</i>
PRE-EMT>POS EMT					
S1 izquierda	-42	-16	64	3.65	20
POS-TMS>PRE TMS					
Núcleo caudado izquierdo	-22	-16	26	4.17	200
	-10	6	16	4.79	15
M1 izquierda	-52	-8	30	3.90	54
Corteza temporal inferior	-52	-34	-10	3.64	36
Corteza parietal superior izq.	-24	-36	44	4.22	42
Corteza premotora dorsal	-40	12	46	3.64	104

Tabla 7. El análisis por voxel mostró una activación estadísticamente significativa (en el efecto principal) $p \leq 0.001$ en la tarea simple. Coordenadas MNI.

<i>Región</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z puntaje (pico voxel)</i>	<i>Tamaño Cluster</i>
PRE-EMT> POS-EMT					
SMA	-8	-4	50	4.28	42
	0	-5	58		
POS-EMT> PRE-EMT					
DLPF izquierda	-32	34	48	3.89	36
Cerebelo	8	36	22	3.68	37

Tabla 8. El análisis por voxel- mostró una activación estadísticamente significativa (en el efecto principal) $p \leq 0.001$ en la tarea compleja. Coordenadas MNI.

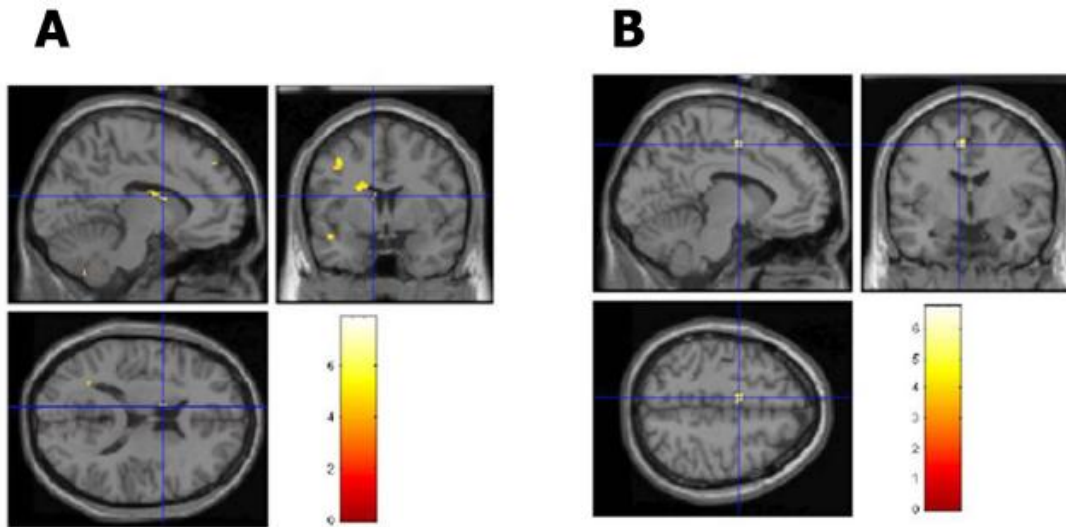


Figura 20. El mapa estadístico paramétrico muestra el efecto de la EMTr sobre corteza motora (antes y después del tratamiento) en el grupo de pacientes experimental (A) tarea simple (B) tarea compleja. Para evaluar si los cambios observados en RMf eran realmente específicos a la EMTr sobre M1, decidimos hacer un ANOVA para comparar a los pacientes experimentales (EMTr sobre M1) con los pacientes control (EMTr sobre corteza occipital) en las dos tareas antes y después del tratamiento.

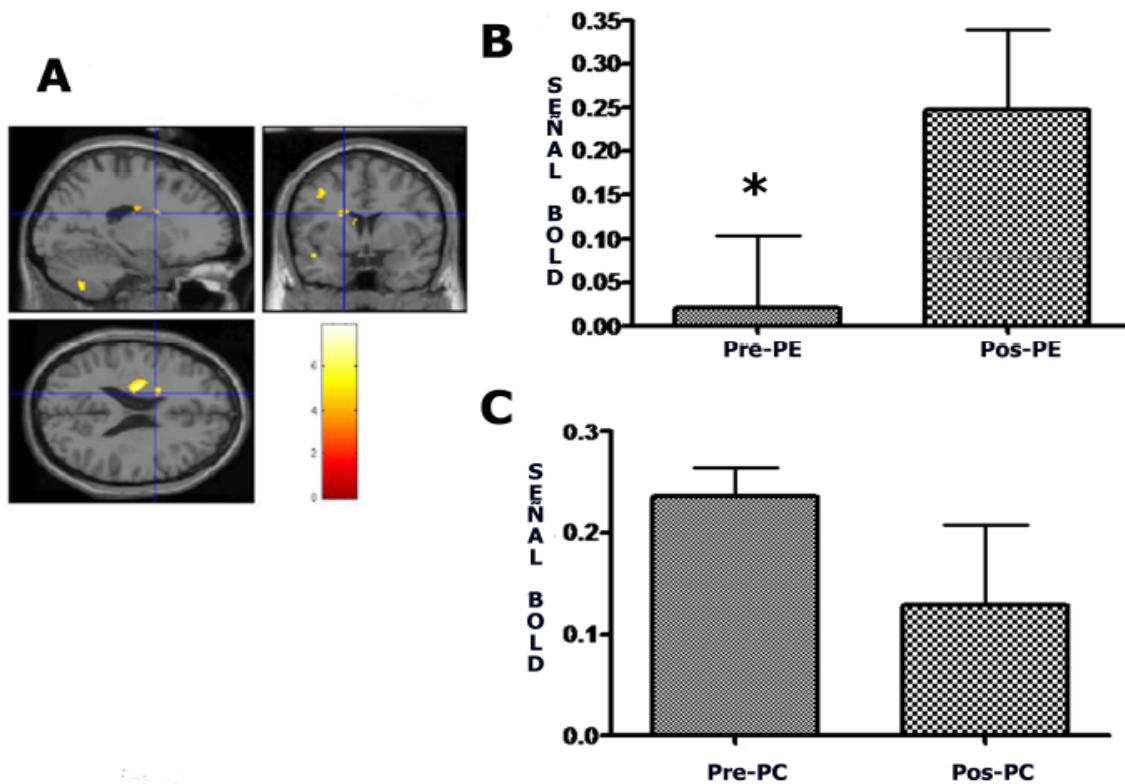


Figura 21. (A). Mapa estadístico paramétrico de la interacción grupo x tiempo para el contraste tapping simple-reposo simple, se observa que el cambio en la activación del núcleo caudado después de la EMTr es diferente entre los grupos de pacientes experimental (EP) y el grupo control (CP). (B) y (C) Parámetros estimados del este contraste en el pico de voxel de núcleo caudado ($xyz = [-22, -18, 26]$, $z = 4.07$, $p < 0.05$ FWE) (B) grupo experimental de pacientes (C) grupo control de pacientes ambos antes y después de la EMTr.

Los resultados de la interacción en el análisis (grupo-por-sesión) para la tarea simple nos mostraron una actividad significativa en el núcleo caudado ($xyz = [-22, -18, 26]$, $z = 4.07$, $p_{nc} < 0.0001$, $p_{FWE} < 0.05$ corrección para volúmenes pequeños), mientras que para la tarea compleja lo observamos en SMA ($xyz = [-10, -2, 50]$, $z = 2.6$, $p_{nc} = 0.005$, $p_{FWE} < 0.05$ corrección para volúmenes pequeños). Este análisis confirma que el cambio fue específico para el grupo experimental ya que no se encontró ninguna diferencia significativa en el grupo de pacientes controles (NC; $p = 0.12$, SMA: $p = 0.48$). (Ver figuras 21 y 22).

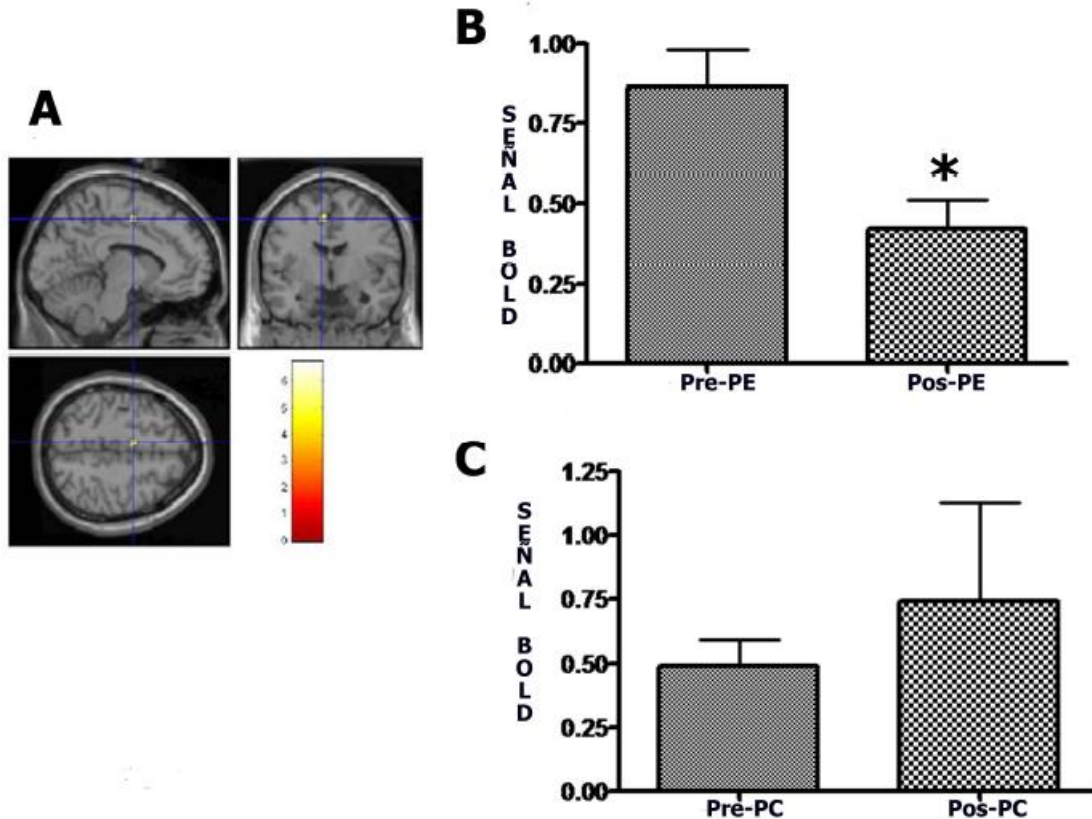


Figura 22 (A). Mapa estadístico paramétrico de la interacción grupo x tiempo para el contraste tapping complejo-reposo complejo, se observa que el cambio en la activación de SMA después de la EMTr es diferente entre los grupos de pacientes experimental (EP) y el grupo control (CP). (B) y (C) Parámetros estimados del contraste en el pico de voxel de núcleo SMA ($xyz=[-10, -2, 50]$, $z=2.6$, $p<0.05$ FWE) (B) grupo experimental de pacientes (C) grupo control de pacientes ambos antes y después de la EMTr.

4.5 CONECTIVIDAD FUNCIONAL

Para explorar los cambios en la actividad de SMA después del tratamiento con rTMS en los pacientes experimentales, realizamos un análisis de interacciones psico-fisiológicas funcional, usando el pico de la activación del área como voxel *semilla*. La conectividad funcional entre SMA y corteza prefrontal durante la tarea compleja esta incrementada después de la EMTr. Ver figura 23 y tabla 7.

Región	x	y	z	Z puntaje (pico voxel)	Tamaño Cluster
POS-EMT > PRE-EMT					

Corteza prefrontal media derecha	34	26	2	3.62	494
Cerebelo	24	-34	-40	3.41	534

Tabla 9. Regiones del cerebro que tienen influencia de SMA en la tarea compleja $p \leq 0.001$. Coordenadas MNI.

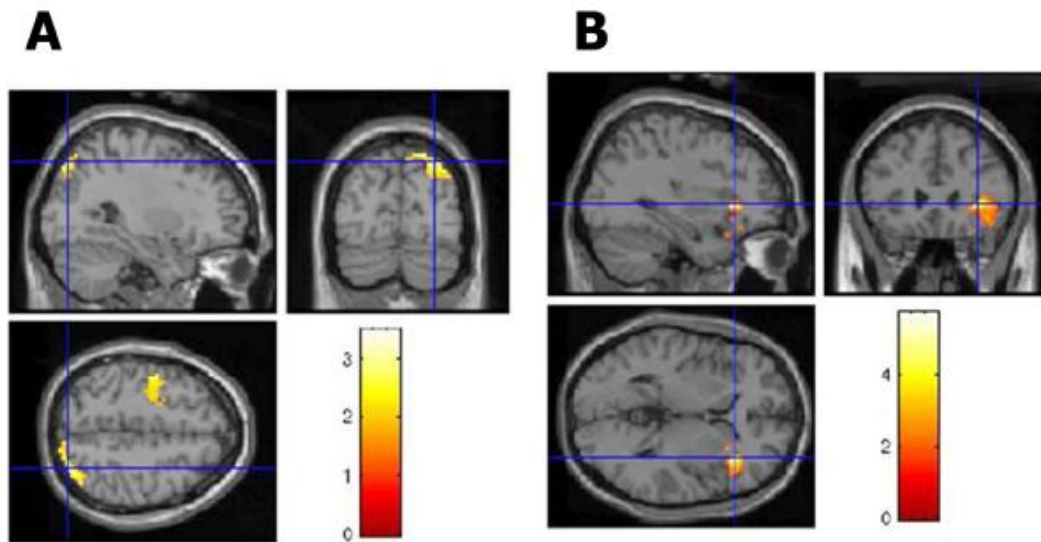


Figura 23. Cambios en la conectividad efectiva (interacción psicofisiológicas) para SMA ($xyz=[-10, -2, 50]$) en el grupo de pacientes experimentales antes y después del tratamiento con EMTr sobre corteza motora. (A) PE pre-EMTr>pos-EMTr (B) PE pos EMTr>pre EMTr.

5. DISCUSIÓN

En este estudio investigamos los efectos de la aplicación de EMTr sobre corteza motora a largo plazo en los síntomas clínicos, conducta y cambios neuronales en la enfermedad de Parkinson. Observamos que en quince sesiones de EMTr en el curso de tres meses, mejora significativamente la bradicinesia. Esto concuerda con estudios previos (Fukudome et al., 2002; Khedr et al., 2006; Lomarev et al., 2006; Pascual-Leone et al., 1994a; Siebner et al., 2000).

Antes del tratamiento los pacientes presentan un patrón típico de la EP en donde hay una disminución en la actividad de los ganglios basales (Jahanshahi et al.; Jenkins et al., 2000), así como otras regiones corticales, particularmente la corteza parietal (Haslinger et al., 2001; Sabatini et al., 2000). Después del tratamiento por tres meses, los pacientes que recibieron EMTr sobre corteza motora mostraron un incremento significativo en la activación del núcleo caudado. Además de una disminución de la actividad en SMA cuando realizaron la tarea compleja. Interesantemente este decremento fue asociado con una conectividad mas fuerte entre esta región y la corteza prefrontal media. Los efectos tanto a nivel neural y de conducta fueron específicos para la EMTr en corteza motora, ya que el grupo que recibieron el mismo tratamiento pero la bobina fue puesta en la corteza occipital no mostro ningún cambio ni en conducta o en actividad en el cerebro.

5.1 CONDUCTA MOTORA

En este estudio se ha demostrado que la EMTr mejora la realización de tareas motoras. Sin embargo a diferencia de estudios previos (Khedr et al., 2006; Lomarev et al., 2006) nosotros no vimos un efecto acumulativo a lo largo del tiempo. Lo que observamos en las tareas motoras fue que los pacientes las hicieron mejor después de la primera sesión de EMTr sin embargo esto no se incrementó conforme al número de sesiones. Sin embargo vimos que después de un mes sin el tratamiento, la mejoría disminuía pero no caía a los niveles de inicio (ver figura 17). Esto sugiere que sesiones periódicas de EMTr pueden ser necesarias para mantener el efecto a largo plazo.

5.2 NÚCLEO CAUDADO

La mayoría de estudios, incluido el nuestro, donde se estudió a pacientes con EP en los que se emplea tareas simples para investigar la actividad neural relacionada a la bradicinesia, han observado hipoactivación del núcleo caudado además de otras regiones (Haslinger et al., 2001; Jahanshahi et al.; Jenkins et al., 1992; Sabatini et al., 2000). Esto ha sugerido que la disminución de la actividad en esta región contribuye a los déficits motores de la EP, particularmente los que necesitan señales externas para su inicio (Rolls et al., 1983) ya que interfiere con el funcionamiento normal del circuito motor fronto-estriatal. En concordancia con este modelo, nosotros observamos que la EMTr sobre M1 mejora significativamente la conducta motora como resultado en el incremento de la actividad motora relacionada al núcleo caudado.

Los mecanismos por los cuales las EMTr sobre M1 y la actividad en núcleo caudado están relacionados aun no están determinados. Sin embargo nosotros proponemos algunas posibilidades. Estudios recientes han mostrado una evidencia directa, liberación de dopamina en el estriado esto fue medido a través de PET en sujetos sanos, pacientes con EP, y monos después de aplicar EMTr en corteza prefrontal dorso-lateral y motora (Strafella et al., 2005; Strafella et al., 2001; Strafella et al., 2003) este aumento del neurotransmisor puede incrementar la señal BOLD (Knutson and Gibbs, 2007). Por otro lado la EMTr podría causar cambios en NC indirectamente a través de la acción de otras áreas cerebrales como es SMA. Pues estudios de RM y modelos computacionales sugieren que el estriado y pre-SMA están funcionalmente conectados, particularmente durante tareas que requieren velocidad, que están basados en señales externas y requieran toma de decisión simple (Forstmann et al., 2008).

5.3 ÁREA MOTORA SUPLEMENTARIA

La SMA ha sido implicada consistentemente con la enfermedad de Parkinson ya que varios estudios de neuroimagen han mostrado una actividad disminuida en esta área mientras los pacientes realizan movimientos (Buhmann et al., 2003; Haslinger et al., 2001; Jenkins et al., 1992; Samuel et al., 1997). Sin embargo

investigaciones recientes muestran resultados opuestos a los anteriores, pues observan un aumento de la actividad en SMA cuando se compara pacientes y controles (Catalan et al., 1999; Eckert et al., 2006; Jahanshahi et al.; Rowe et al., 2002; Sabatini et al., 2000). En nuestro estudio, nosotros no observamos diferencia en la actividad de SMA entre controles y pacientes antes del tratamiento EMTr. También encontramos una reducción en la actividad de SMA después de la aplicación de EMTr sobre la corteza motora. Esto concuerda con investigaciones previas las cuales muestran que la estimulación cerebral profunda del núcleo subtálmico en pacientes con EP mejora los síntomas motores y disminuye el flujo sanguíneo cerebral en SMA (Hershey et al., 2003; Karimi et al., 2008).

Un hallazgo que nos pareció muy interesante de nuestro estudio fue que la reducción en la actividad de SMA después del tratamiento con EMTr fue asociado con un reforzamiento en de la conectividad efectiva de esta área con la corteza prefrontal mientras los pacientes realizaban la tarea motora compleja. El conjunto de resultados obtenidos en nuestro estudio se puede interpretar de la siguiente manera: “EMTr mejora la eficiencia de SMA durante la realización de la tarea compleja por medio de reducir su actividad e incrementar su conectividad a otras regiones involucradas en el circuito acción-atención” (Miller, 1999). Esta hipótesis concuerda con Rowe and colegas (2002) quienes observaron que la actividad de SMA durante una tarea motora simple fue más alta en pacientes con EP en comparación con controles, además al aumentar el requerimiento atencional de las tareas, estos pacientes fallaban al modular la actividad de SMA y al incrementar su conectividad efectiva con la corteza prefrontal como si lo hicieron los controles.

5.4 ESPECIFICIDAD DE LOS EFECTOS DE LA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL.

Nuestros resultados muestran que sesiones repetidas de EMTr sobre la corteza motora primaria tienen cambios significativos en la conducta y en la actividad

cerebral. Sin embargo teóricamente estos cambios pueden parcialmente estar causados por un efecto placebo o por un efecto no específico de la EMTr. En este sentido Strafella et al. (2006) mostró que la EMTr simulada aumento la neurotransmisión de la dopamina tanto en estriado ventral como dorsal. Para controlar un posible efecto placebo en nuestro estudio, nosotros incluimos un grupo de pacientes control, pareados con el grupo experimental en términos de severidad de la enfermedad, los cuales recibieron una EMTr que consistía en colocar la bobina sobre la corteza occipital. Resulto Importante para nosotros que los pacientes de este grupo no mostraran ninguna mejoría en los síntomas clínicos ni en la conducta motora o cambios en la actividad cerebral particularmente en NC y SMA, observado en el grupo experimental. A pesar de esto no podemos descartar que EMTr sobre otra localización relacionada con las redes motoras y atencionales (ej. corteza parietal o SMA) pueden tener el mismo efecto a que lo observados en este estudio.

Una limitación de nuestro estudio es que la muestra de pacientes es pequeña. Sin embargo el tamaño de nuestra población es similar a la mayoría de estudios previos de EP (Haslinger et al., 2001; Jahanshahi et al.; Rowe et al., 2002; Sabatini et al., 2000). Además que el diseño inter-sujeto que usamos en nuestro análisis que es substancialmente más alto en poder estadístico que los estudios seccionados transversalmente usando el mismo número de pacientes. Debido a que solo se escaneo a los pacientes tres meses después de recibir EMTr, y no es posible determinar el curso temporal de los cambios neuronales o cuales el número mínimo de sesiones necesario para producir efectos en la actividad neuronal. Por esta razón es necesario realizar estudios donde se hagan valoraciones conductuales y de RMf a lo largo de un periodo de tiempo más grande para poder evaluar los efectos de la EMTr a largo plazo.

También sería necesario valorar el impacto terapéutico de la EMTr en los pacientes por lo que se necesitaría comprar el tamaño del efecto de esta con agonistas dopaminérgicos y levodopa.

Así como sería útil realizar investigaciones estimulando un sólo lado o realizando tareas motoras distintas dentro de la resonancia magnética para ver las

diferencias en la actividad cerebral para entender mejor los mecanismos de la EMTr. Así como realizar escaneos inmediatamente después de la EMT para ver la actividad en la zona estimulada.

Este estudio confirma la capacidad de la EMT para mejorar algunos síntomas de enfermedades neurológicas como la EP, además de comenzar a entender los mecanismos neuronales por los que actúa este tipo de terapia.

6. CONCLUSIONES

1. La estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicada una semana por mes, a lo largo de 90 días tiene efectos benéficos en la sintomatología en los pacientes con enfermedad de Parkinson.
2. La estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicada una semana por mes, a lo largo de 90 días mejora los tiempos de movimiento de los pacientes con enfermedad en Parkinson.
3. La estimulación magnética transcraneal repetitiva indujo un aumento de la actividad del núcleo caudado.
4. La estimulación magnética transcraneal repetitiva se relaciono con una disminución de la actividad de SMA acoplada con reforzamiento de la conectividad efectiva con áreas prefrontales.
5. La Estimulación magnética transcraneal tiene un efecto terapéutico potencial en la enfermedad de Parkinson.
6. La estimulación crónica de la corteza motora es una opción terapéutica en la enfermedad de Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

- (1993). Effects of tocopherol y deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 328, 176-183.
- (2002). A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 59, 1937-1943.
- Aarre, T.F., Dahl, A.A., Johansen, J.B., Kjonniksen, I., y Neckelmann, D. (2003). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of the evidence. *Nord J Psychiatry* 57, 227-232.
- Abbott, R.D., Petrovitch, H., White, L.R., Masaki, K.H., Tanner, C.M., Curb, J.D., Grandinetti, A., Blanchette, P.L., Popper, J.S., y Ross, G.W. (2001). Frequency of bowel movements y the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57, 456-462.
- Abercrombie, E.D., y DeBoer, P. (1997). Substantia nigra D1 receptors and stimulation of striatal cholinergic interneurons by dopamine: a proposed circuit mechanism. *J Neurosci* 17, 8498-8505.
- Ahonen, J.P., Jehkonen, M., Dastidar, P., Molnar, G., y Hakkinen, V. (1998). Cortical silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109, 224-229.
- Albin, R.L., Koeppe, R.A., Chervin, R.D., Consens, F.B., Wernette, K., Frey, K.A., y Aldrich, M.S. (2000). Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 55, 1410-1412.
- Arias-Carrion, O., Hernandez-Lopez, S., Ibanez-Sandoval, O., Bargas, J., Hernandez-Cruz, A., and Drucker-Colin, R. (2006). Neuronal precursors within the adult rat subventricular zone differentiate into dopaminergic neurons after substantia nigra lesion and chromaffin cell transplant. *J Neurosci Res* 84, 1425-1437.
- Aurora, S.K., Ahmad, B.K., Welch, K.M., Bhardhwaj, P., y Ramadan, N.M. (1998). Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology* 50, 1111-1114.
- Aurora, S.K., al-Sayeed, F., y Welch, K.M. (1999). The cortical silent period is shortened in migraine with aura. *Cephalalgia* 19, 708-712.
- Barker, A.T., Jalinous, R., y Freeston, I.L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1, 1106-1107.
- Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., Jr., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J., y Rosen, B.R. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254, 716-719.
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Cruccu, G., y Manfredi, M. (1990). Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 112, 54-58.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M., y Vaadia, E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 21, 32-38.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., y DeLong, M.R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72, 507-520.
- Berman, R.M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A.P., Hoffman, R.E., Hu, X.S., Charney, D.S., y Boutros, N.N. (2000). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47, 332-337.

- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H.R., Rothwell, J.C., y Frahm, J. (2003). Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage* 20, 1685-1696.
- Betarbet, R., Sherer, T.B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A.V., y Greenamyre, J.T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 3, 1301-1306.
- Boeve, B.F., Silber, M.H., Saper, C.B., Ferman, T.J., Dickson, D.W., Parisi, J.E., Benarroch, E.E., Ahlskog, J.E., Smith, G.E., Caselli, R.C., *et al.* (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder y relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 130, 2770-2788.
- Boggio, P.S., Fregni, F., Bermanpohl, F., Mansur, C.G., Rosa, M., Rumi, D.O., Barbosa, E.R., Odebrecht Rosa, M., Pascual-Leone, A., Rigonatti, S.P., *et al.* (2005). Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 20, 1178-1184.
- Bohning, D.E., Shastri, A., McConnell, K.A., Nahas, Z., Lorberbaum, J.P., Roberts, D.R., Teneback, C., Vincent, D.J., y George, M.S. (1999). A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry* 45, 385-394.
- Bohning, D.E., Shastri, A., Nahas, Z., Lorberbaum, J.P., Andersen, S.W., Dannels, W.R., Haxthausen, E.U., Vincent, D.J., y George, M.S. (1998). Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation. *Invest Radiol* 33, 336-340.
- Boraud, T., Bezard, E., Guehl, D., Bioulac, B., y Gross, C. (1998a). Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res* 787, 157-160.
- Boraud, T., Bezard, E., Guehl, D., Bioulac, B., y Gross, C. (1998b). Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. In *Brain Res*, pp. 157-160.
- Boylan, L.S., Pullman, S.L., Lisanby, S.H., Spicknall, K.E., y Sackeim, H.A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 112, 259-264.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., y Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197-211.
- Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Valls-Sole, J., Pascual-Leone, A., Hallett, M., y Cohen, L.G. (1995). Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurol Scand* 92, 383-386.
- Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18, 357-363.
- Buhmann, C., Glauche, V., Sturenburg, H.J., Oechsner, M., Weiller, C., y Buchel, C. (2003). Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 126, 451-461.
- Burke, D., Hicks, R., Gandevia, S.C., Stephen, J., Woodforth, I., y Crawford, M. (1993). Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 470, 383-393.
- Burt, T., Lisanby, S.H., y Sackeim, H.A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 5, 73-103.

Calautti, C., y Baron, J.C. (2003). Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 34, 1553-1566.

Calautti, C., Leroy, F., Guincestre, J.Y., Marie, R.M., y Baron, J.C. (2001). Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport* 12, 3883-3886.

Calne, D.B. (1993). Treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 329, 1021-1027.

Catalan, M.J., Ishii, K., Honda, M., Samii, A., y Hallett, M. (1999). A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 122 (Pt 3), 483-495.

Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M.D., y Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389, 180-183.

Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., y Robbins, T.W. (2003). L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41, 1431-1441.

Corthout, E., Hallett, M., y Cowey, A. (2002). Early visual cortical processing suggested by transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 13, 1163-1166.

Corthout, E., Hallett, M., and Cowey, A. (2003). Interference with vision by TMS over the occipital pole: a fourth period. *Neuroreport* 14, 651-655.

Corthout, E., Uttl, B., Juan, C.H., Hallett, M., y Cowey, A. (2000). Suppression of vision by transcranial magnetic stimulation: a third mechanism. *Neuroreport* 11, 2345-2349.

Corthout, E., Uttl, B., Walsh, V., Hallett, M., y Cowey, A. (1999a). Timing of activity in early visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 10, 2631-2634.

Corthout, E., Uttl, B., Ziemann, U., Cowey, A., y Hallett, M. (1999b). Two periods of processing in the (circum)striate visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 37, 137-145.

Couturier, J.L. (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 30, 83-90.

Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L., y Moser, E. (2002). The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 15, 373-385.

Chazot, P.L. (2001). Safinamide (Newron Pharmaceuticals). *Curr Opin Investig Drugs* 2, 809-813.

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E.M., Hallett, M., and Cohen, L.G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398-1403.

Chen, R., Lozano, A.M., and Ashby, P. (1999). Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128, 539-542.

Chouinard, P.A., Van Der Werf, Y.D., Leonard, G., and Paus, T. (2003). Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol* 90, 1071-1083.

Dagher, A., and Nagano-Saito, A. (2007). Functional and anatomical magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Mol Imaging Biol* 9, 234-242.

Day, B.L., Rothwell, J.C., Thompson, P.D., Dick, J.P., Cowan, J.M., Berardelli, A., and Marsden, C.D. (1987). Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain* 110 (Pt 5), 1191-1209.

de Bie, R.M., de Haan, R.J., Nijssen, P.C., Rutgers, A.W., Beute, G.N., Bosch, D.A., Haaxma, R., Schmand, B., Schuurman, P.R., Staal, M.J., and Speelman, J.D. (1999). Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* 354, 1665-1669.

Dejean, C., Hyland, B., and Arbutnot, G. (2009). Cortical effects of subthalamic stimulation correlate with behavioral recovery from dopamine antagonist induced akinesia. *Cereb Cortex* 19, 1055-1063.

DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13, 281-285.

Desmond, J.E., Chen, S.H., and Shieh, P.B. (2005). Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory. *Ann Neurol* 58, 553-560.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Mazzone, P., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., and Tonali, P.A. (2003). Generation of I waves in the human: spinal recordings. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 143-152.

Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., and Rothwell, J.C. (1998a). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109, 397-401.

Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., and Rothwell, J.C. (1998b). Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 119, 265-268.

Doty, R.L. (2007). Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl 3, S225-228.

Doty, R.L., Deems, D.A., and Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38, 1237-1244.

Dragasevic, N., Potrebic, A., Damjanovic, A., Stefanova, E., and Kostic, V.S. (2002). Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord* 17, 528-532.

Dressler, D., Voth, E., Feldmann, M., and Benecke, R. (1990). Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography. *Neurosci Lett* 119, 153-155.

Duque, J., Hummel, F., Celnik, P., Murase, N., Mazzocchio, R., and Cohen, L.G. (2005). Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* 28, 940-946.

Duvoisin, R.C. (1967). Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch Neurol* 17, 124-136.

Eckert, T., Peschel, T., Heinze, H.J., and Rotte, M. (2006). Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements. *J Neurol* 253, 199-207.

Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., and Miller, S. (1997). Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain* 120 (Pt 5), 839-853.

Epstein, C.M., Evatt, M.L., Funk, A., Girard-Siqueira, L., Lupei, N., Slaughter, L., Athar, S., Green, J., McDonald, W., and DeLong, M.R. (2007). An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 118, 2189-2194.

Esser, S.K., Hill, S.L., and Tononi, G. (2005). Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *J Neurophysiol* 94, 622-639.

Evatt, M.L., Chaudhuri, K.R., Chou, K.L., Cubo, E., Hinson, V., Kompoliti, K., Yang, C., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., *et al.* (2009). Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 635-646.

Farrer, M., Kachergus, J., Forno, L., Lincoln, S., Wang, D.S., Hulihan, M., Maraganore, D., Gwinn-Hardy, K., Wszolek, Z., Dickson, D., and Langston, J.W. (2004). Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol* 55, 174-179.

Farrer, M.J. (2006). Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 7, 306-318.

Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G., and Marsden, C.D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453, 525-546.

Filion, M., and Tremblay, L. (1991). Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 547, 142-151.

Filipovic, S.R., Ljubisavljevic, M., Svetel, M., Milanovic, S., Kacar, A., and Kostic, V.S. (1997). Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 222, 167-170.

Filipovic, S.R., Rothwell, J.C., van de Warrenburg, B.P., and Bhatia, K. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24, 246-253.

Foltnie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., and Barker, R.A. (2004a). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 127, 550-560.

Foltnie, T., Goldberg, T.E., Lewis, S.G., Blackwell, A.D., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Robbins, T.W., and Barker, R.A. (2004b). Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Mov Disord* 19, 885-891.

Forstmann, B.U., Dutilh, G., Brown, S., Neumann, J., von Cramon, D.Y., Ridderinkhof, K.R., and Wagenmakers, E.J. (2008). Striatum and pre-SMA facilitate decision-making under time pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 17538-17542.

Fox, P., Ingham, R., George, M.S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J., Martin, C., and Jerabek, P. (1997). Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 8, 2787-2791.

Fregni, F., Ono, C.R., Santos, C.M., Berman, F., Buchpiguel, C., Barbosa, E.R., Marcolin, M.A., Pascual-Leone, A., and Valente, K.D. (2006). Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology* 66, 1629-1637.

Fregni, F., Santos, C.M., Myczkowski, M.L., Rigolino, R., Gallucci-Neto, J., Barbosa, E.R., Valente, K.D., Pascual-Leone, A., and Marcolin, M.A. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1171-1174.

- Fregni, F., Simon, D.K., Wu, A., and Pascual-Leone, A. (2005). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 1614-1623.
- Fujiki, M., Isono, M., Hori, S., and Ueno, S. (1996). Corticospinal direct response to transcranial magnetic stimulation in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101, 48-57.
- Fukudome, T., Goto, H., Izumoto, H., Matsuo, H., and Shibuya, N. (2002). [The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the patients with Parkinson's disease]. *Rinsho Shinkeigaku* 42, 35-37.
- Gagnon, J.F., Postuma, R.B., Mazza, S., Doyon, J., and Montplaisir, J. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5, 424-432.
- Galarraga, E., Hernandez-Lopez, S., Reyes, A., Miranda, I., Bermudez-Rattoni, F., Vilchis, C., and Bargas, J. (1999). Cholinergic modulation of neostriatal output: a functional antagonism between different types of muscarinic receptors. *J Neurosci* 19, 3629-3638.
- Galvin, J.E., Pollack, J., and Morris, J.C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 67, 1605-1611.
- Gangitano, M., Valero-Cabre, A., Tormos, J.M., Mottaghy, F.M., Romero, J.R., and Pascual-Leone, A. (2002). Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 113, 1249-1257.
- George, M.S., Wassermann, E.M., Williams, W.A., Callahan, A., Ketter, T.A., Basser, P., Hallett, M., and Post, R.M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 6, 1853-1856.
- Ghabra, M.B., Hallett, M., and Wassermann, E.M. (1999). Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology* 52, 768-770.
- Ghika, J., Villemure, J.G., Fankhauser, H., Favre, J., Assal, G., and Ghika-Schmid, F. (1998). Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 89, 713-718.
- Gibb, W.R., and Lees, A.J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 745-752.
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M., and Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354-359.
- Hamada, M., Ugawa, Y., and Tsuji, S. (2009). High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci* 287, 143-146.
- Haraldsson, H.M., Ferrarelli, F., Kalin, N.H., and Tononi, G. (2004). Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 71, 1-16.
- Haslinger, B., Erhard, P., Kampfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M., Conrad, B., and Ceballos-Baumann, A.O. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 124, 558-570.
- Hauser, R.A., and Olanow, C.W. (1993). Orobuccal dyskinesia associated with trihexyphenidyl therapy in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 8, 512-514.

Hauser, R.A., Rascol, O., Korczyn, A.D., Jon Stoessl, A., Watts, R.L., Poewe, W., De Deyn, P.P., and Lang, A.E. (2007). Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 22, 2409-2417.

Hershey, T., Revilla, F.J., Wernle, A.R., McGee-Minnich, L., Antenor, J.V., Videen, T.O., Dowling, J.L., Mink, J.W., and Perlmutter, J.S. (2003). Cortical and subcortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 61, 816-821.

Hoehn, M.M. (1992). The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 10, 331-339.

Holtzheimer, P.E., 3rd, Russo, J., and Avery, D.H. (2001). A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull* 35, 149-169.

Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., and Rothwell, J.C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201-206.

Hughes, A.J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S.E., and Lees, A.J. (1992a). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 42, 1142-1146.

Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., and Lees, A.J. (1992b). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55, 181-184.

Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Lang, A.E., and Dostrovsky, J.O. (1997). Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Exp Brain Res* 113, 557-563.

Jahanshahi, M., Jones, C.R., Zijlmans, J., Katzenschlager, R., Lee, L., Quinn, N., Frith, C.D., and Lees, A.J. Dopaminergic modulation of striato-frontal connectivity during motor timing in Parkinson's disease. *Brain* 133, 727-745.

Jenkins, I.H., Fernandez, W., Playford, E.D., Lees, A.J., Frackowiak, R.S., Passingham, R.E., and Brooks, D.J. (1992). Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 32, 749-757.

Jenkins, I.H., Jahanshahi, M., Jueptner, M., Passingham, R.E., and Brooks, D.J. (2000). Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123 (Pt 6), 1216-1228.

Karimi, M., Golchin, N., Tabbal, S.D., Hershey, T., Videen, T.O., Wu, J., Usche, J.W., Revilla, F.J., Hartlein, J.M., Wernle, A.R., *et al.* (2008). Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. *Brain* 131, 2710-2719.

Khedr, E.M., Ahmed, M.A., Fathy, N., and Rothwell, J.C. (2005). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65, 466-468.

Khedr, E.M., Rothwell, J.C., Shawky, O.A., Ahmed, M.A., Foly, N., and Hamdy, A. (2007). Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord* 22, 1046-1050.

Khedr, E.M., Rothwell, J.C., Shawky, O.A., Ahmed, M.A., and Hamdy, A. (2006). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 2201-2205.

Knutson, B., and Gibbs, S.E. (2007). Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 813-822.

Kobayashi, M., and Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2, 145-156.

Koch, G., Brusa, L., Caltagirone, C., Peppe, A., Oliveri, M., Stanzione, P., and Centonze, D. (2005). rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 65, 623-625.

Kornhuber, J., Weller, M., Schoppmeyer, K., and Riederer, P. (1994). Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl* 43, 91-104.

Kozel, F.A., and George, M.S. (2002). Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 8, 270-275.

Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Xie, J., Benazzouz, A., and Benabid, A.L. (1998). Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121 (Pt 3), 451-457.

Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., and Marsden, C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471, 501-519.

Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Von Raison, F., Menard-Lefaucheur, I., Cesaro, P., and Nguyen, J.P. (2004). Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 115, 2530-2541.

Lewis, S.J., Cools, R., Robbins, T.W., Dove, A., Barker, R.A., and Owen, A.M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41, 645-654.

Lomarev, M.P., Kanchana, S., Bara-Jimenez, W., Iyer, M., Wassermann, E.M., and Hallett, M. (2006). Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 325-331.

Loo, C.K., and Mitchell, P.B. (2005). A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disord* 88, 255-267.

Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Overman, J., and Pahwa, R. (2004). Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 63, 612-616.

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. (2000a). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 133, 425-430.

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. (2000b). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111, 800-805.

Malenka, R.C., and Bear, M.F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44, 5-21.

Mallet, L., Schupbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., and Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10661-10666.

Mally, J., Farkas, R., Tothfalusi, L., and Stone, T.W. (2004). Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 64, 259-263.

- Mansur, C.G., Fregni, F., Boggio, P.S., Riberto, M., Gallucci-Neto, J., Santos, C.M., Wagner, T., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A., and Pascual-Leone, A. (2005). A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 64, 1802-1804.
- Mantovani, A., Lisanby, S.H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., and Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 9, 95-100.
- Marsden, J.F., Limousin-Dowsey, P., Ashby, P., Pollak, P., and Brown, P. (2001). Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* 124, 378-388.
- Marshall, R.S., Perera, G.M., Lazar, R.M., Krakauer, J.W., Constantine, R.C., and DeLaPaz, R.L. (2000). Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31, 656-661.
- Martin, J.L., Barbanj, M.J., Schlaepfer, T.E., Clos, S., Perez, V., Kulisevsky, J., and Gironell, A. (2002). Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003493.
- Mayberg, H.S., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., Tekell, J.L., Martin, C.C., Lancaster, J.L., and Fox, P.T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156, 675-682.
- McNaught, K.S., Perl, D.P., Brownell, A.L., and Olanow, C.W. (2004). Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56, 149-162.
- Menza, M., Dobkin, R.D., Marin, H., and Bienfait, K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 *Suppl 1*, S117-122.
- Meyer, B.U., Liebsch, R., and Roricht, S. (1997). Tongue motor responses following transcranial magnetic stimulation of the motor cortex and proximal hypoglossal nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105, 15-23.
- Meyer, B.U., Roricht, S., Graf von Einsiedel, H., Kruggel, F., and Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 118 (Pt 2), 429-440.
- Meyer, B.U., Roricht, S., and Woiciechowsky, C. (1998). Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol* 43, 360-369.
- Miller, E.K. (1999). The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior. *Neuron* 22, 15-17.
- Mimura, M., Oeda, R., and Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 12, 169-175.
- Mottaghy, F.M., Krause, B.J., Kemna, L.J., Topper, R., Tellmann, L., Beu, M., Pascual-Leone, A., and Muller-Gartner, H.W. (2000). Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 280, 167-170.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., and Hallett, M. (2000). Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol* 111, 1002-1007.

- Mulleners, W.M., Chronicle, E.P., Palmer, J.E., Koehler, P.J., and Vredeveld, J.W. (2001). Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 41, 565-572.
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., and Cohen, L.G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55, 400-409.
- Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D.R., Shastri, A., Lorberbaum, J.P., Teneback, C., McConnell, K., Vincent, D.J., Li, X., George, M.S., and Bohning, D.E. (2001). Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. *Biol Psychiatry* 50, 712-720.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., and Tsuji, H. (1996). Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett* 210, 45-48.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., and Tsuji, H. (1997). Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 498 (Pt 3), 817-823.
- Narabayashi, H., Yokochi, F., and Nakajima, Y. (1984). Levodopa-induced dyskinesia and thalamotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47, 831-839.
- Netz, J., Ziemann, U., and Homberg, V. (1995). Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 104, 527-533.
- Nutt, J.G., Woodward, W.R., Beckner, R.M., Stone, C.K., Berggren, K., Carter, J.H., Gancher, S.T., Hammerstad, J.P., and Gordin, A. (1994). Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 44, 913-919.
- Nutt, J.G., Woodward, W.R., Hammerstad, J.P., Carter, J.H., and Anderson, J.L. (1984). The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 310, 483-488.
- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Goetz, C.G., Marin, C., Kordower, J.H., Rodriguez, M., Hirsch, E.C., Farrer, M., Schapira, A.H., and Halliday, G. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat Med* 16, 653-661.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., and Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14, 68-78.
- Okabe, S., Hanajima, R., Ohnishi, T., Nishikawa, M., Imabayashi, E., Takano, H., Kawachi, T., Matsuda, H., Shio, Y., Iwata, N.K., *et al.* (2003). Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex. *Clin Neurophysiol* 114, 450-457.
- Olanow, C.W., and McNaught, K.S. (2006). Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 1806-1823.
- Olanow, C.W., Stern, M.B., and Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology* 72, S1-136.
- Olanow, C.W., and Tatton, W.G. (1999). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 22, 123-144.
- Oliveri, M., Caltagirone, C., Filippi, M.M., Traversa, R., Cicinelli, P., Pasqualetti, P., and Rossini, P.M. (2000). Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. *J Physiol* 529 Pt 2, 461-468.

- Owen, A.M., James, M., Leigh, P.N., Summers, B.A., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Lange, K.W., and Robbins, T.W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115 (Pt 6), 1727-1751.
- Pahwa, R., Wilkinson, S., Smith, D., Lyons, K., Miyawaki, E., and Koller, W.C. (1997). High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 49, 249-253.
- Parent, A., and Hazrati, L.N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20, 128-154.
- Pascual-Leone, A., Houser, C.M., Reese, K., Shotland, L.I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J.P., Wassermann, E.M., Cohen, L.G., and et al. (1993). Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89, 120-130.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., and Catala, M.D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348, 233-237.
- Pascual-Leone, A., Tormos, J.M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., and Catala, M.D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 15, 333-343.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., Grafman, J., and Hallett, M. (1994a). Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 44, 892-898.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., and Hallett, M. (1994b). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117 (Pt 4), 847-858.
- Patton, H.D., and Amassian, V.E. (1954). Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17, 345-363.
- Paus, T., Castro-Alamancos, M.A., and Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 14, 1405-1411.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., and Evans, A.C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 17, 3178-3184.
- Perry, E.K., Kilford, L., Lees, A.J., Burn, D.J., and Perry, R.H. (2003). Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 54, 235-238.
- Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S.E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., et al. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276, 2045-2047.
- Rascol, O., Brooks, D.J., Korczyn, A.D., De Deyn, P.P., Clarke, C.E., and Lang, A.E. (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 342, 1484-1491.
- Ravina, B., Eidelberg, D., Ahlskog, J.E., Albin, R.L., Brooks, D.J., Carbon, M., Dhawan, V., Feigin, A., Fahn, S., Guttman, M., et al. (2005). The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 64, 208-215.

Ridding, M.C., Inzelberg, R., and Rothwell, J.C. (1995a). Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37, 181-188.

Ridding, M.C., Sheean, G., Rothwell, J.C., Inzelberg, R., and Kujirai, T. (1995b). Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59, 493-498.

Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Lange, K.W., Lees, A.J., Leigh, P.N., Marsden, C.D., Quinn, N.P., and Summers, B.A. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 79-88.

Rolls, E.T., Thorpe, S.J., and Maddison, S.P. (1983). Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 1. Head of the caudate nucleus. *Behav Brain Res* 7, 179-210.

Ross, O.A., Braithwaite, A.T., Skipper, L.M., Kachergus, J., Hulihan, M.M., Middleton, F.A., Nishioka, K., Fuchs, J., Gasser, T., Maraganore, D.M., *et al.* (2008). Genomic investigation of alpha-synuclein multiplication and parkinsonism. *Ann Neurol* 63, 743-750.

Rossini, P.M., Calautti, C., Pauri, F., and Baron, J.C. (2003). Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol* 2, 493-502.

Rothkegel, H., Sommer, M., Rammsayer, T., Trenkwalder, C., and Paulus, W. (2009). Training effects outweigh effects of single-session conventional rTMS and theta burst stimulation in PD patients. *Neurorehabil Neural Repair* 23, 373-381.

Rowe, J., Stephan, K.E., Friston, K., Frackowiak, R., Lees, A., and Passingham, R. (2002). Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 125, 276-289.

Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C., Bozzao, L., Berry, I., Montastruc, J.L., Chollet, F., and Rascol, O. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 123 (Pt 2), 394-403.

Samuel, M., Ceballos-Baumann, A.O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R.E., and Brooks, D.J. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 120 (Pt 6), 963-976.

Schade, R., Andersohn, F., Suissa, S., Haverkamp, W., and Garbe, E. (2007). Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 356, 29-38.

Schafer, M., Biesecker, J.C., Schulze-Bonhage, A., and Ferbert, A. (1997). Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105, 462-469.

Schapira, A.H., Cooper, J.M., Dexter, D., Clark, J.B., Jenner, P., and Marsden, C.D. (1990). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 54, 823-827.

Schenck, C.H., Bundlie, S.R., and Mahowald, M.W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 46, 388-393.

Schiesling, C., Kieper, N., Seidel, K., and Kruger, R. (2008). Review: Familial Parkinson's disease--genetics, clinical phenotype and neuropathology in relation to the common sporadic form of the disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34, 255-271.

Shimamoto, H., Morimitsu, H., Sugita, S., Nakahara, K., and Shigemori, M. (1999). Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku* 39, 1264-1267.

- Siciliano, G., Manca, M.L., Saggiocco, L., Pastorini, E., Pellegrinetti, A., Sartucci, F., Sabatini, A., and Murri, L. (1999). Cortical silent period in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 169, 93-97.
- Siderowf, A. (2001). Parkinson's disease: clinical features, epidemiology and genetics. *Neurol Clin* 19, 565-578, vi.
- Siebner, H.R., Rossmeier, C., Mentschel, C., Peinemann, A., and Conrad, B. (2000). Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 178, 91-94.
- Siebner, H.R., Willoch, F., Peller, M., Auer, C., Boecker, H., Conrad, B., and Bartenstein, P. (1998). Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 9, 943-948.
- Speer, A.M., Kimbrell, T.A., Wassermann, E.M., J, D.R., Willis, M.W., Herscovitch, P., and Post, R.M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48, 1133-1141.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L.G., Benecke, R., and Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123 Pt 3, 572-584.
- Strafella, A.P., Ko, J.H., Grant, J., Fraraccio, M., and Monchi, O. (2005). Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study. *Eur J Neurosci* 22, 2946-2952.
- Strafella, A.P., Ko, J.H., and Monchi, O. (2006). Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *Neuroimage* 31, 1666-1672.
- Strafella, A.P., Paus, T., Barrett, J., and Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 21, RC157.
- Strafella, A.P., Paus, T., Fraraccio, M., and Dagher, A. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126, 2609-2615.
- Strickland, D., and Bertoni, J.M. (2004). Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov Disord* 19, 318-323.
- Takano, B., Drzezga, A., Peller, M., Sax, I., Schwaiger, M., Lee, L., and Siebner, H.R. (2004). Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 23, 849-859.
- Takeuchi, N., Chuma, T., Matsuo, Y., Watanabe, I., and Ikoma, K. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36, 2681-2686.
- Tanner, C.M., Ottman, R., Goldman, S.M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., and Langston, J.W. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281, 341-346.
- Tasset, I., Drucker-Colin, R., Pena, J., Jimena, I., Montilla, P., Medina, F.J., and Tunes, I. Antioxidant-like effects and protective action of transcranial magnetic stimulation in depression caused by olfactory bulbectomy. *Neurochem Res* 35, 1182-1187.
- Tergau, F., Wanschura, V., Canelo, M., Wischer, S., Wassermann, E.M., Ziemann, U., and Paulus, W. (1999). Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124, 447-454.
- Theodore, W.H. (2003). Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Epilepsy Curr* 3, 191-197.

Turner, R.S., Grafton, S.T., McIntosh, A.R., DeLong, M.R., and Hoffman, J.M. (2003). The functional anatomy of parkinsonian bradykinesia. *Neuroimage* 19, 163-179.

Vieyra-Reyes, P., Mineur, Y.S., Picciotto, M.R., Tunez, I., Vidaltamayo, R., and Drucker-Colin, R. (2008). Antidepressant-like effects of nicotine and transcranial magnetic stimulation in the olfactory bulbectomy rat model of depression. *Brain Res Bull* 77, 13-18.

Vitek, J.L., Bakay, R.A., Freeman, A., Evatt, M., Green, J., McDonald, W., Haber, M., Barnhart, H., Wahlay, N., Triche, S., *et al.* (2003). Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53, 558-569.

Voon, V., and Fox, S.H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64, 1089-1096.

Wagner, T.A., Zahn, M., Grodzinsky, A.J., and Pascual-Leone, A. (2004). Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 51, 1586-1598.

Walsh, B.T., Seidman, S.N., Sysko, R., and Gould, M. (2002). Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *Jama* 287, 1840-1847.

Ward, N.S., Brown, M.M., Thompson, A.J., and Frackowiak, R.S. (2003). Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 126, 1430-1448.

Wassermann, E.M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K., and Hallett, M. (1996a). Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101, 412-417.

Wassermann, E.M., Wang, B., Zeffiro, T.A., Sadato, N., Pascual-Leone, A., Toro, C., and Hallett, M. (1996b). Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage* 3, 1-9.

Wilson, S.A., Lockwood, R.J., Thickbroom, G.W., and Mastaglia, F.L. (1993). The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci* 114, 216-222.

Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., and Barker, R.A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130, 1787-1798.

Williams-Gray, C.H., Hampshire, A., Barker, R.A., and Owen, A.M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype. *Brain* 131, 397-408.

Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J.P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., and Cherif, A.A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 59, 408-413.

Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann, A., Kunesch, E., Stefan, K., Cohen, L.G., Benecke, R., and Classen, J. (2003). A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89, 2339-2345.

Worsley, K.J., Marrett, S., Neelin, P., and Evans, A.C. (1996). Searching scale space for activation in PET images. *Hum Brain Mapp* 4, 74-90.

Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., Gentile, R., Tesei, S., and Pezzoli, G. (2007). Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 356, 39-46.

Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., and Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 116, 775-779.

Zhou, F.M., Liang, Y., and Dani, J.A. (2001). Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci* 4, 1224-1229.

Ziemann, U., Rothwell, J.C., and Ridding, M.C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496 (Pt 3), 873-881.

Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., *et al.* (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44, 601-607.