

TESIS DOCTORAL

**Cambios estructurales y funcionales inducidos por
subtalamotomía en el tratamiento de pacientes con
enfermedad de Parkinson**



Henri Matisse, "La Danza", 1909

**Presentada por Rafael Rodríguez Rojas para optar por el
título de "Doctor en Ciencias" en la
Universidad CEU San Pablo**



TESIS DOCTORAL

**Cambios estructurales y funcionales inducidos por
subtalamotomía en el tratamiento de pacientes con
enfermedad de Parkinson**

Memoria presentada por Rafael Rodríguez Rojas para optar por
el título de Doctor por la Universidad CEU San Pablo, Madrid.

Director de Tesis: Prof. José A. Obeso Inchausti

Programa de Doctorado en Medicina Traslacional

Línea de investigación: Neurociencias

Centro Integral de Neurociencias CINAC
Hospital Universitario HM – Puerta del Sur
Madrid, Noviembre de 2019



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

Por la presente le comunico que, como Director de la Tesis Doctoral realizada por D Rafael Rodríguez Rojas titulada “Cambios estructurales y funcionales inducidos por subtalantomía en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson”, considero que el trabajo realizado ha sido satisfactorio y solicito que se proceda a tramitar su presentación, lectura y defensa siguiendo las normas establecidas para el caso.

Prof. Jose A. Obeso
Universidad CEU San Pablo

Madrid, de de

*A Maylen, Abel y Daniel,
por hacerlo posible*

THE BRAIN is wider than the sky,
For, put them side by side,
The one the other will include
With ease, and you beside.

The brain is deeper than the sea,
For, hold them, blue to blue,
The one the other will absorb,
As sponges, buckets do.

The brain is just the weight of God,
For, lift them, pound for pound,
And they will differ, if they do,
As syllable from sound.

Emily Dickinson

AGRADECIMIENTOS

Este ha sido un largo viaje, en el tiempo y la geografía, con varios posibles orígenes. Elijo la tarde habanera en que el Dr. José Obeso, Pepe, me mostró su sueño de lo que hoy es el CINAC. Mi primer agradecimiento para mi tutor, artífice de este trabajo. Por su confianza y comprensión, su integridad profesional y personal, su excelencia académica, su capacidad de generar ideas y enfocar las nuestras, por su entusiasmo a prueba de decepciones, su humanismo, cariño y entrega por este proyecto y los que somos parte de él.

Y como todo largo viaje, he tenido muchos compañeros. A todos, mi gratitud, para aquellos cuyo trabajo recorre estas páginas, y para los que de alguna forma han sido presencia y apoyo. En especial:

Para mis compañeros del CINAC, Raúl Martínez, Jose Pineda, Alicia Sanchez, Jorge Máñez, Frida Hernández, Marta del Álamo, porque sin ellos hubiera sido imposible que este apasionante trabajo llegara a buen puerto. A Natalia, Nacho, Javi, Cristina, Inés, Guglielmo, Carmen... a todos, que ya somos muchos, por la ayuda, las alegrías y por aprender de ellos cada día.

A los compañeros del Hospital HM Puerta del Sur, en especial a su director Santiago Ruiz de Aguiar, a Esther, Laura, Úrsula, Merche, Yoli... por su apoyo y profesionalidad.

A mis colegas del CIREN: Nancy, Carlos, Palmero, Lázaro, Ángel... desperdigados por el mundo en esta diáspora infinita.

A la familia Abarca-Cidón por su apuesta por la ciencia y mecenazgo que han hecho realidad este sueño.

A la Fundación HM Hospitales por otorgarme la beca que ha hecho posible esta investigación. En especial a María Olleros por guiarme en el laberinto de trámites.

A mis padres, por supuesto, para los que ningún agradecimiento será suficiente. Por su amor, preocupación, resistencia, por estar siempre, por hacerme mejor persona.

A esta familia que he encontrado del otro lado del océano y que me acogió y adoptó, por haberlo hecho todo más fácil: a Orly, Yadmiris y las chicas, a Boris y Raquel, Rey, Lerlys, Sonia (con su aliento desde el sur)...

A Abel y Dani, porque ellos son la razón de todo.

Y a Maylen, mi compañera de viaje, mi apoyo incondicional, mi más despiadada crítica, el origen de todas mis alegrías. Porque este esfuerzo ha sido el suyo, por su paciencia y su amor.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
Índice de figuras.....	5
Índice de Tablas.....	7
Abreviaturas y Acrónimos.....	8
RESUMEN.....	11
RESUMEN.....	13
i. Estado del arte y justificación de la investigación.....	13
ii. Organización de la Tesis.....	14
iii. Aportes principales.....	15
I. INTRODUCCIÓN.....	17
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1. Anatomía funcional de los ganglios basales.....	19
1.2. Enfermedad de Parkinson.....	21
1.3. El núcleo subtalámico. Anatomía y conectividad.....	22
1.4. Papel del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson.....	25
1.5. Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.....	25
1.6. Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética (MRgFUS).....	29
1.6.1. Evolución del Ultrasonido Focal de Alta Intensidad.....	29
1.6.2. Principios básicos del Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética.....	31
1.6.3. Aplicaciones clínicas de la MRgFUs en los trastornos del movimiento.....	33
1.7. Neuroimágenes.....	36
1.7.1. Imágenes anatómicas de Resonancia Magnética.....	36
1.7.2. Morfometría.....	39
1.7.3. Termografía por Resonancia Magnética.....	40
1.7.4. Imágenes de tensores de difusión.....	42
1.7.5. Tomografía por Emisión de Positrones.....	46
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	49
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
2.1. Hipótesis.....	51
2.2. Objetivo general.....	51
2.3. Objetivos específicos.....	52
III. MÉTODOS.....	53

3. MÉTODOS.....	55
3.1. Diseño de experimentos	55
3.2. Pacientes y evaluación clínica.....	56
3.2.1. Ensayo 1. Subtalamotomía dorso-lateral por radiofrecuencia.	57
3.2.2. Ensayo 2. Estudio piloto de subtalamotomía por MRgFUS.....	58
3.2.3. Ensayo 3. Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de subtalamotomía por MRgFUS.....	60
3.2.4. Análisis estadístico.	61
3.3. Procedimientos.....	62
3.3.1. Subtalamotomía por radiofrecuencia.	62
3.3.2. MRgFUS-subtalamotomía	62
3.4. Adquisición de imágenes	64
3.4.1. Imágenes anatómicas.....	64
3.4.2. Imágenes ponderadas por difusión.....	65
3.4.3. Tomografía por emisión de positrones	66
3.5. Morfometría de lesiones por subtalamotomía	66
3.5.1. Parámetros morfométricos.....	66
3.5.2. Volumetría y localización de las lesiones por radiofrecuencia.	68
3.5.3. Volumetría y localización de las lesiones por MRgFUS.....	69
3.5.4. Mapas de probabilidad de lesiones	71
3.5.5. Análisis estadístico.	73
3.6. Análisis de los cambios en la conectividad anatómica	74
3.6.1. Preprocesamiento y reconstrucción.	74
3.6.2. Definición de las regiones de interés.....	75
3.6.3. Subtalamotomía por radiofrecuencia: análisis basado en tractos.....	77
3.6.4. Parcelación del núcleo subtalámico basado en DTI.....	78
3.6.5. Cambios en la conectividad inducidos por subtalamotomía.	79
3.6.6. Análisis estadístico.	79
3.7. Modulación del metabolismo cerebral por subtalamotomía.....	80
3.7.1. Análisis basado en vóxel.....	80
3.7.2. Análisis por Volúmenes de Interés.....	83
3.7.3. Análisis del patrón metabólico relacionado a la enfermedad de Parkinson ..	83
IV. RESULTADOS	85
4. Relación entre la evolución clínica y la topografía de las lesiones por subtalamotomía.	87

4.1. Subtalamotomía por radiofrecuencia.....	87
4.1.1. Resultados clínicos	87
4.1.2. Análisis morfométrico de las lesiones.....	88
4.1.3. Mapas probabilísticos	89
4.1.4. Discinesias inducidas por subtalamotomía.....	90
4.2. Subtalamotomía por MRgFUS	92
4.2.1. Procedimiento y resultados clínicos.....	92
4.2.2. Morfometría de la lesión por MRgFUS.....	96
4.2.3. Mapas probabilísticos	98
5. Topografía del Núcleo Subtalámico basado en conectividad estructural.....	99
5.1. Resultados clínicos.....	99
5.2. Parcelación del núcleo subtalámico.....	100
5.3. Efecto sobre la conectividad anatómica.....	102
5.4. Correlación con la mejoría clínica.....	102
6. Impacto funcional de la subtalamotomía por MRgFUS en la enfermedad de Parkinson.....	105
6.1. Resultados clínicos.....	105
6.2. Análisis basado en vóxel.....	105
6.3. Análisis basado en Volumen de Interés.....	109
6.4. Efectos del tratamiento sobre la actividad de la red metabólica.....	110
6.5. Predictores anatómicos.....	112
V. DISCUSIÓN.....	113
7. DISCUSIÓN.....	115
7.1. Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.....	115
7.2. Resultados clínicos y topografía de las lesiones.....	116
7.2.1. Lesiones por radiofrecuencia: relación entre clínica y topografía.....	116
7.2.2. Topografía de las lesiones por MRgFUS.....	118
7.2.3. Discinesias inducidas por subtalamotomía.....	119
7.3. Parcelación del núcleo subtalámico basado en conectividad estructural.....	122
7.4. Implicaciones en la subtalamotomía por MRgFUS en la enfermedad de Parkinson.	124
7.4.1. Conexiones NST-M1 y mejora en la rigidez.....	124
7.4.2. Conexiones NST-AMS y mejora en la bradicinesia.....	125
7.4.3. Impacto sobre el temblor.....	126
7.5. Impacto funcional de la subtalamotomía.....	127

7.5.1. Efecto de MRgFUS-subtalamotomía sobre el metabolismo cerebral.....	127
7.5.2. Modulación de la red funcional por MRgFUS-subtalamotomía.....	131
7.5.3. Relación entre morfometría de la lesión e impacto funcional.....	132
7.6. Limitaciones	133
VI. CONCLUSIONES	135
8. CONCLUSIONES	137
VII. REFERENCIAS.....	139
REFERENCIAS.....	141
VIII. ANEXOS	151
Publicaciones incluidas en la Tesis	153
Publicaciones relacionadas con la Tesis	154

Índice de figuras.

1.1. Organización funcional de los principales circuitos cortico-ganglios basales-tálamo corticales.....	20
1.2. Desbalance en la fisiología del circuito inducido por la depleción de dopamina.	22
1.3. Vista frontal de las estructuras y fibras que rodean el NST.	23
1.4. Esquema de la organización intrínseca del NST.....	24
1.5. Subtalamotomía en el contexto del modelo funcional de los ganglios basales.	28
1.6. Sistema MRgFUS de 650 kHz Exablate 4000.	31
1.7. Propagación de las ondas de ultrasonido a través del cráneo.....	33
1.8. Interacción de los núcleos de Hidrógeno con el campo magnético.....	37
1.9. Bases físicas de la resonancia magnética.....	38
1.10. Normalización espacial mediante el método DARTEL.....	40
1.11. Mapas de temperatura en el cerebro.....	41
1.12. Esquema de un tensor de difusión y de la función de distribución del espín.....	44
1.13. Ejemplo de perfiles obtenidos utilizando diferentes métodos de reconstrucción, en el caso de configuración de fibras paralelas y fibras que se cruzan.	45
1.14. Esquema del proceso de adquisición en PET.....	46
1.15. Adquisición híbrida PET/IRM.....	47
3.1. Línea temporal del Ensayo Clínico 3.....	61
3.2. Procedimiento de ablación por MRgFUS.....	63
3.3. Topografía de las lesiones subtalámicas.	69
3.4. Lesión termolítica característica por MRgFUS.	70
3.5. Metodología para realizar la volumetría de las lesiones.....	71
3.6. Metodología para la generación de mapas de probabilidades de lesiones.	72
3.7. Localización espacial del NST en el espacio MNI152-NLIN-6ta.....	73
3.8. Localización de los núcleos subcorticales en el espacio MNI.....	75
3.9. Localización de las áreas motoras corticales de interés en el atlas AAL.	76
3.10. Mapas de FA de un paciente representativo.	78
4.1. Relación entre el resultado postoperatorio y las características morfométricas de las lesiones.	89
4.2. Mapas probabilísticos de distribución de lesiones, clasificados según la mejoría clínica.	90
4.3. Ubicación de las lesiones en la región subtalámica.....	92
4.4. Efecto de la subtalamotomía unilateral sobre las características motoras durante los 6 meses de seguimiento.....	93
4.5. Seguimiento por IRM de un paciente representativo tratado por subtalamotomía unilateral con MRgFUS.	96
4.6. Evolución del volumen de lesión, medido por IRM.....	97
4.7. Imágenes coronales de la distribución probabilística de las 10 lesiones en un espacio estándar, superpuestas en el núcleo subtalámico.	98

5.1. Efecto de la subtalamotomía unilateral sobre los síntomas parkinsonianos.	99
5.2. Conectividad entre el NST y la corteza motora primaria.....	101
5.3. Conectividad entre el NST y el área motora suplementaria.....	101
5.4. Impacto de la lesión sobre los parámetros de conectividad para cada uno de los haces de fibras estudiadas.	102
5.5. Impacto de la subtalamotomía sobre la conectividad del NST.....	103
5.6. Correlaciones por hemisferio entre el volumen de fibra afectada por la lesión y los cambios en la puntuación MDS-UPDRS-III.....	104
6.1. Regiones con reducción del metabolismo inducido por MRgFUS-subtalamotomía.	106
6.2. Mapas de SnPM (t) que muestran un aumento del metabolismo en regiones bilaterales posteriores.....	107
6.3. Análisis de correlación entre rCMRglc y la mejoría clínica.....	109
6.4. Análisis estadístico basado en atlas.....	110
6.5. Modulación inducida por MRgFUS-subtalamotomía en las redes metabólicas cerebrales anormales de pacientes con EP.....	111

Índice de Tablas

3.1	Datos demográficos y clínicos del Ensayo 1.....	58
3.2	Características demográficas y variables clínicas de referencia del Ensayo 2.....	59
3.3	Parámetros de adquisición de las IRM anatómicas en Magnetom Symphony de 1.5 Tesla.	64
3.4	Parámetros de adquisición de las IRM anatómicas en Biograph mMR de 3 Tesla.....	65
3.5	Regiones anatómicas incluidas en la máscara de prueba de hipótesis, atlas de referencia y nomenclatura correspondiente.....	82
4.1	Efecto de la subtalamotomía en el rendimiento motor (MDS-UPDRS-III) del Ensayo 1.....	87
4.2	Volumen y localización del centro de masa de las lesiones estereotácticas clasificadas de acuerdo al beneficio clínico.....	88
4.3	Topografía de las lesiones subtalámicas y desarrollo de discinesias inducidas por la cirugía.....	91
4.4	Detalles del procedimiento para desarrollar Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética.....	94
4.5	Cambios en las variables primaria y secundaria a los 6 meses post-tratamiento del Ensayo 2.....	95
4.6	Localización del centro de masa de las lesiones con respecto al punto medio intercomisural.	97
5.1	Cambios en las variables primaria y secundaria a los 4 meses post-tratamiento, comparadas con la referencia, en los pacientes del Ensayo 3.	100
6.1	Datos clínicos y demográficos del sub-grupo de pacientes estudiados con FDG-PET.....	105
6.2	Regiones cerebrales que muestran cambios en la actividad metabólica inducidos por MRgFUS-subtalamotomía.....	108
6.3	Regiones con cambios significativos en el metabolismo de la glucosa en el análisis basado en volúmenes de interés.....	111
6.4	Correlación entre los cambios en rCMRglc y los volúmenes de la lesión.....	112

Abreviaturas y Acrónimos

	Definición
GB	Ganglios basales
AAL	<i>Automated Anatomical Labeling</i>
AD	Difusividad axial
AMS	Área motora suplementaria
CA	Comisura anterior
CBTC	Fibras cerebelo – tálamo – corticales
Cd	Núcleo caudado
Cg	Giro cingulado anterior
Cm	Centro de masa
CP	Comisura posterior
CTC	Cerebelo-tálamo-cortical
DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra</i>
DTI	Imágenes de tensores de difusión
DWI	Imágenes ponderadas por difusión
ECP	Estimulación cerebral profunda
EP	Enfermedad de Parkinson
EVP	Efecto de volumen parcial
FA	Anisotropía fraccional
FACT	<i>Fibre Assignment by Continuous Tracking</i>
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FRP	Frecuencia de resonancia protónica
FWE	<i>Family Wise Error</i>
GBTC	Red ganglios basales – tálamo – cortical
Gpe	Globo pálido externo (lateral)
Gpi	Globo pálido interno (medial)
HCB	Hemicorea - balismo
HIFU	Ultrasonido focal de alta intensidad
IRM	Imágenes por Resonancia Magnética
M1	Corteza motora primaria
MD	Difusividad media
MDS-UPDRS	Escala unificada de clasificación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
MRgFUS	<i>Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound</i>
MRgFUS	Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética
NR	Núcleo rojo

NST	Núcleo subtalámico
ODF	Función orientacional de distribución
OF	Corteza orbitofrontal
PCA	Análisis de componentes principales
PET	Tomografía por emisión de positrones
PF	Áreas prefrontales
Pml	Punto medio intercomisural
PREP	Patrón relacionado con la EP
Put	Putamen
QSDR	<i>Q-Space Diffeomorphic Reconstruction</i>
rCMRglc	Tasa metabólica regional de consumo de glucosa en el cerebro
RD	Difusividad radial
RF	Radiofrecuencia
RN	Núcleo rojo
SDF	Función de distribución del espín
SDR	<i>Skull density ratio</i>
SNc	Sustancia negra pars compacta
SnPM	<i>Statistical non Parametric Mapping</i>
SNr	Sustancia negra pars reticulata
SSM	Modelo de subperfiles escalados
SW	Atlas de Schaltenbrand y Wahren
SWI	Imágenes ponderadas por susceptibilidad
TC	Tomografía computarizada
TDI	Imágenes de densidad de tractos
TE	Tiempo de eco
TR	Tiempo de repetición
VA	Núcleo ventro-anterior del tálamo
VIM	Núcleo ventro-intermedio del tálamo
VL	Núcleo ventro-lateral del tálamo
VOI	Volumen de interés

RESUMEN

RESUMEN

i. Estado del arte y justificación de la investigación.

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo complejo, caracterizado por la presencia de rigidez, bradicinesia y temblor de reposo. En el contexto de los modelos de funcionamiento de los ganglios basales, los síntomas de la enfermedad se explican por la alteración en la fisiología normal del circuito, condicionada por la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la sustancia negra, parte compacta, hacia el núcleo estriado. Según estos modelos, el aumento de la actividad en la red, mediada por la hiperactividad del núcleo subtalámico, producen una hiperactivación de los núcleos de salida y una sobre-inhibición resultante de las proyecciones tálamo-corticales.

La experiencia experimental y clínica establece que la ablación de la región motora del subtálamo, localizada en la región dorso-lateral del núcleo, modula el efecto de la depleción dopaminérgica, normalizando la actividad cortical y disminuyendo las complicaciones motoras asociadas. No obstante, los mecanismos anatómicos y fisiológicos que soportan esta mejoría no han sido estudiados en detalle. La reciente introducción del ultrasonido focal guiado por resonancia magnética aporta un método transcraneal, mínimamente invasivo, para realizar ablación de estructuras profundas del cerebro, eliminando los riesgos asociados a la neurocirugía. A su vez, la disponibilidad de avanzadas técnicas de adquisición, procesamiento y análisis de imágenes crean un marco adecuado para el estudio de las redes cerebrales involucradas en el procedimiento.

A pesar de las evidencias de que la subtalamotomía es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, persiste el temor a inducir movimientos involuntarios. En este contexto, la selección de una diana óptima, segura e individualizada es todavía materia de debate. Por otra parte, el conocimiento exhaustivo de los cambios inducidos por la ablación en la arquitectura anatómica y funcional de los ganglios basales tiene una amplia relevancia traslacional. El uso de

técnicas no invasivas de neuroimágenes para explorar los circuitos involucrados permitiría, por un lado, definir una estrategia terapéutica en función del paciente y de los síntomas específicos, y por otro, una aproximación a escala mesoscópica de los cambios estructurales y funcionales inducidos por la subtalamotomía en la enfermedad de Parkinson.

ii. Organización de la Tesis

Esta Tesis está organizada en 8 Secciones y 8 Capítulos. En la Sección I, Capítulo 1, se introducen los modelos de organización de los ganglios basales, las bases anatómicas y fisiológicas de la enfermedad de Parkinson en el contexto de estos modelos, y el papel de núcleo subtalámico en la fisiopatología de las manifestaciones motoras de la enfermedad. Se describe además la evolución y el estado del arte de las técnicas ablativas del núcleo subtalámico para el tratamiento de los signos motores parkinsonianos. En la última sección de este Capítulo se introducen someramente las bases físicas de las técnicas de neuroimágenes relevantes para esta investigación. En la Sección II se establecen la hipótesis y los objetivos de este trabajo. En la Sección III, Capítulo 3, se describen los ensayos clínicos y las características de los pacientes, de los cuales se obtuvieron los datos relevantes para esta investigación. En el mismo capítulo se detallan los métodos de procesamiento y análisis para cada técnica de neuroimagen empleada: morfometría en imágenes de resonancia magnética, tractografía y parcelación basada en imágenes de difusión, análisis paramétrico del metabolismo y análisis multivariado de covarianza en redes metabólicas basadas en tomografía por emisión de positrones. La sección IV incluye los Capítulos 4 al 6, los cuales describen los resultados obtenidos en esta investigación. La Sección V, Capítulo 7, incluye una discusión detallada de los resultados y sus implicaciones clínicas y traslacionales. En la Sección VI, Capítulo 8, se enumeran las conclusiones principales y se proponen posibles investigaciones derivadas de esta Tesis. Tras la revisión bibliográfica (Sección VII), se incluyen los

Anexos con las publicaciones derivadas o relacionadas con esta investigación.

iii. Aportes principales

Esta investigación constituye la primera caracterización detallada de los cambios en la arquitectura anatómica y funcional de los circuitos ganglios basales-tálamo corticales, inducidos por subtalamotomía.

El primer estudio tuvo como primer objetivo caracterizar la morfometría de las lesiones por subtalamotomía y determinar las características de una ablación segura y efectiva. Hallamos que las lesiones con mejor efecto motor se ubicaron en la región dorso-lateral del núcleo subtalámico. A su vez, las regiones con menor probabilidad de inducir discinesias impactan en las fibras pálido-talámicas que cruzan dorsales al núcleo. Con un enfoque traslacional, estos resultados se combinaron en la estrategia de planificación de la ablación mediante ultrasonido focal guiado por resonancia magnética. La metodología formulada, combinada con la precisión espacial de esta novedosa tecnología, resultó en un método seguro, eficaz y mínimamente invasivo para el tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

El segundo estudio tuvo como objetivo analizar la asociación entre el impacto de la subtalamotomía sobre las conexiones con las cortezas motoras, y los cambios inducidos en las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson. Utilizando imágenes de difusión con alta resolución angular, un novedoso método de reconstrucción determinístico y un análisis basado en atlas anatómicos, pudimos parcelar la región motora del núcleo subtalámico de acuerdo a sus conexiones con las áreas motoras primaria y suplementaria. Demostramos que los cambios en la microestructura del tejido inducidos por la lesión están relacionados con la mejoría clínica en los signos motores de la enfermedad de Parkinson. La mejoría en la rigidez está asociada al impacto sobre las conexiones del subtálamo con el área motora primaria, mientras los cambios en la bradicinesia son mejor explicados por el impacto sobre las conexiones con el área motora suplementaria.

El tercer estudio utiliza por primera vez imágenes híbridas de PET/IRM para analizar la modulación de las redes metabólicas inducida por subtalamotomía. La ablación de la región dorso-lateral del núcleo subtalámico induce cambios significativos en el metabolismo de la glucosa, tanto a nivel local como en la expresión del patrón metabólico de covarianza, relacionado con la enfermedad de Parkinson. La correlación de la mejoría en los signos motores con los cambios en el patrón metabólico indica que la subtalamotomía opera a través de un amplio efecto modulador sobre la arquitectura funcional del cerebro, en lugar de inhibir regiones específicas.

En conjunto, esta investigación demuestra que la subtalamotomía unilateral induce una cascada de cambios en diferentes escalas espaciales y temporales, los cuales condicionan el éxito del tratamiento y determinan la mejoría clínica en las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson.

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Anatomía funcional de los ganglios basales

Los ganglios basales (GGBB) están constituidos por un conjunto de núcleos subcorticales, situados en la base del diencéfalo y en la parte superior del mesencéfalo, interconectados por una compleja red anatómica y funcional. Forman parte de este conjunto el núcleo caudado (Cd) y putamen (Put), ambos formando el cuerpo estriado, la sustancia negra parte compacta (SNc) y parte reticulada (SNr), globo pálido externo (Gpe), globo pálido interno (Gpi) y el núcleo subtalámico (NST).

En la actualidad se acepta que la red ganglios basales – tálamo – cortical (GBTC) está organizada funcionalmente en circuitos paralelos: motor, óculo-motor, asociativo, límbico y orbitofrontal, de acuerdo con las principales áreas de proyección cortical (Figura 1.1) [1]. Aunque tradicionalmente se representa como circuitos segregados, se reconoce una superposición parcial que permite cierta integración de información [1]. Esta combinación entre especialización e integración es el sustento de la función de los ganglios basales, la cual puede resumirse como *“mantener un comportamiento motor, cognitivo y/o emocional automático, apropiado para un contexto dado, y discontinuar este comportamiento cuando se vuelve inútil o inadecuado para una situación ambiental cambiante”* (cita del profesor Obeso, tomada de [2]).

Aunque los circuitos que conforman la red GBTC están asociados con una variedad de funciones, entre ellas cognitivas y emocionales, el circuito motor (Figura 1.1a) tiene un papel fundamental en la fisiología del movimiento y en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (EP), por lo que es el más relevante en el contexto de esta Tesis Doctoral. La red motora conecta la corteza motora primaria (M1), la corteza premotora y el área motora suplementaria (AMS) (áreas 4 y 6 de Brodmann), con la región dorsolateral de los GGBB a través del estriado posterior. Después de transitar los núcleos motores del tálamo, el circuito se cierra en las áreas corticales de origen.

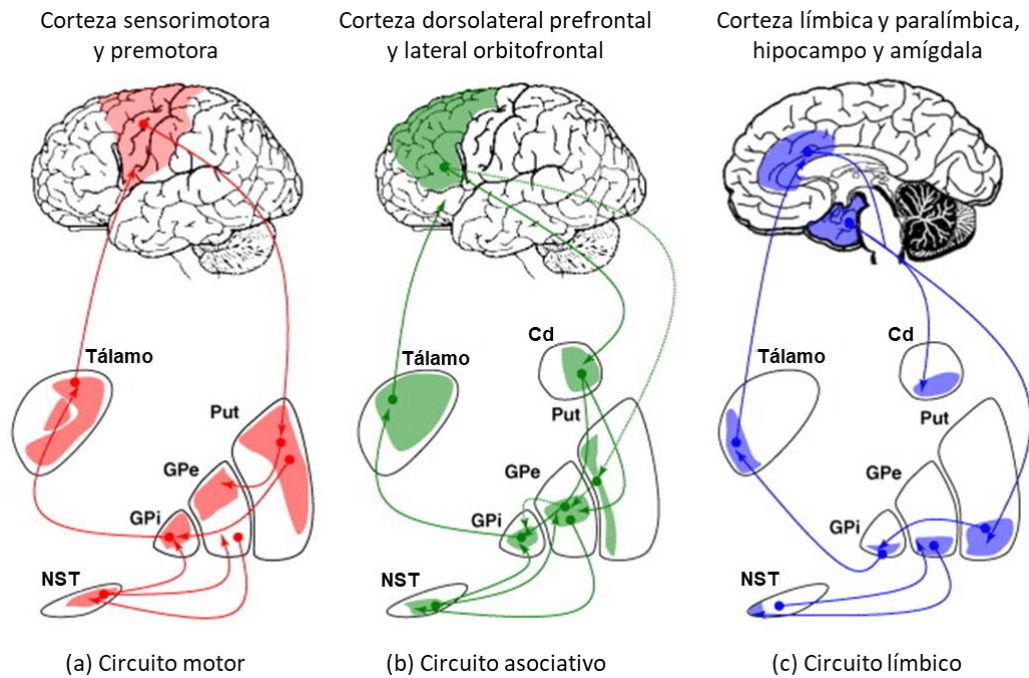


Figura 1.1. Organización funcional de los principales circuitos cortico-ganglios basales-tálamo-corticales. El diagrama ilustra la segregación topográfica en subregiones motoras (a), asociativas (b) y límbicas (c). GPe = segmento externo del globo pálido, GPi = segmento interno del globo pálido, NST = núcleo subtalámico, Put = Putamen, Cd = núcleo caudado. Modificado de [1].

El modelo funcional clásico del circuito motor de los BG se introdujo a fines de la década de 1980 en una serie de trabajos pioneros, sobre la base de experimentos con animales y la experiencia clínica en trastornos motores humanos [3–5]. En este modelo, el circuito motor se subdivide en una vía “directa”, que se origina en neuronas estriatales que expresan receptores dopaminérgicos de la familia D1, y una vía “indirecta” que parte de neuronas estriatales que expresan receptores dopaminérgicos de la familia D2. De acuerdo con este modelo, la vía directa tendría un efecto facilitador sobre el movimiento a través de la inhibición de los núcleos de salida GPi/SNr. La vía indirecta, por su parte, produciría la inhibición del GPe y la consiguiente excitación del NST, con el efecto neto de incrementar la actividad del GPi/SNr y por tanto suprimir el movimiento.

Las evidencias de que el NST del mono recibe entradas corticales directas, somatotópicamente organizadas, unidas al hecho de que la

estimulación de las áreas motoras corticales induce una excitación temprana de latencia corta, seguida de una inhibición y una excitación tardía en las neuronas palidales, otorgó protagonismo a una tercera vía “hiperdirecta” [6]. Esta vía se origina en la corteza prefrontal y proyecta directamente al NST, favoreciendo la actividad inhibitoria del GPi con la consiguiente inhibición de la actividad tálamo-cortical. En el contexto del modelo dinámico de funcionamiento de los GGBB, el objetivo de esta activación inicial es suprimir patrones de respuesta precoces inapropiados y facilitar la selección óptima del programa motor adecuado [7]. Este modelo pone en contexto al NST como una estación de entrada de la actividad cortical, con un papel esencial en la red inhibitoria del cerebro que sustenta el control ejecutivo.

1.2. Enfermedad de Parkinson

La EP es un proceso neurodegenerativo complejo caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra parte compacta (SNc) del mesencéfalo [8]. Constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la demencia tipo Alzheimer y generalmente comienza en etapas medias o avanzadas de la vida, por lo que la edad sería el principal factor de riesgo [8]. Se expresa clínicamente por la presencia gradual de bradicinesia, temblor de reposo y rigidez [9]. La bradicinesia se define como una disminución en la velocidad de iniciación y ejecución del movimiento y una reducción progresiva de su amplitud [10]. La rigidez se caracteriza por un aumento del tono muscular, reducción en la distensión durante el movimiento pasivo y una mayor resistencia al estiramiento. El temblor parkinsoniano se distingue por una actividad en reposo en la frecuencia de 3-5 Hz en las extremidades, con predominio distal y que suele ser asimétrico [11].

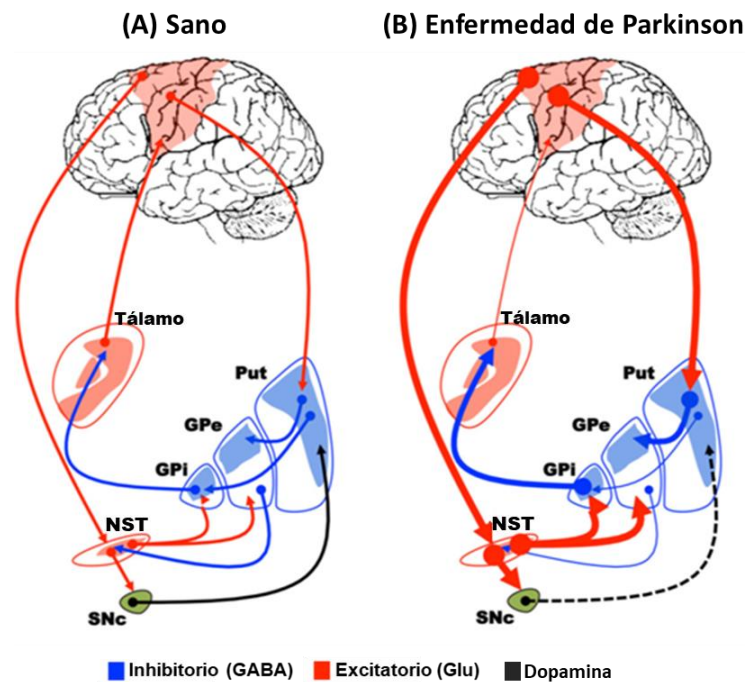


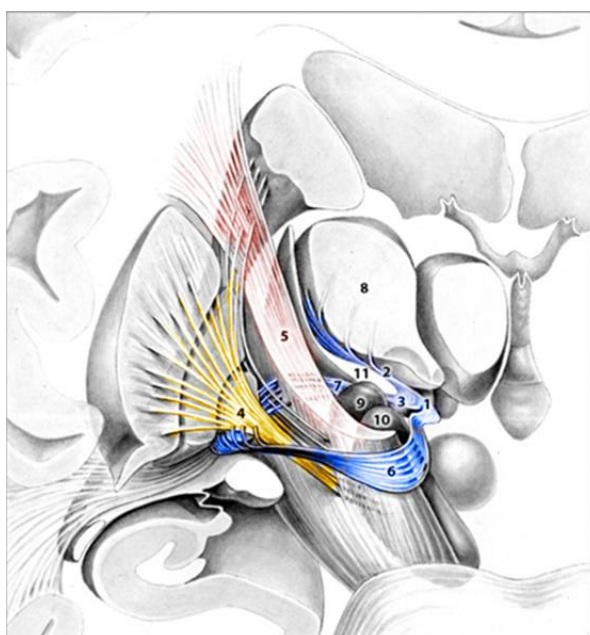
Figura 1.2. Desbalance en la fisiología del circuito inducido por la depleción de dopamina. A) Circuito motor GBTC en sujetos sanos. B) Alteraciones en la EP. Obsérvese que el NST es la única estructura de los GGBB que libera un neurotransmisor excitador, el glutamato. Acrónimos en la Figura 1.1. Modificado de [12].

La base patológica de la EP es la degeneración de la neuronas dopaminérgicas de la SNc mesencefálica [11], que son el principal productor de dopamina del cerebro. En el contexto de los modelos de funcionamiento de los GGBB, muchos de los síntomas de la enfermedad se explican por la alteración en la fisiología normal del circuito, condicionada por la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la SNc hacia el núcleo estriado (Figura 1.2). Según estos modelos, el aumento de la actividad a lo largo de la vía indirecta, mediada por la hiperactividad del NST, y la reducción de la actividad a lo largo de la vía directa, producen una hiperactivación del GPi. La sobre-inhibición resultante de las proyecciones tálamo-corticales es la causa de la acinesia.

1.3. El núcleo subtalámico. Anatomía y conectividad

La estructura que hoy conocemos como núcleo subtalámico fue descrita por primera vez en 1865 por el neurólogo francés Jules Bernard Luys (1828-1897). Sucesivamente fue nombrado "*corpus Luysii*" por August

Forel en 1877 y “*corpus subthalamicus*” por Henle en 1879. Estas nomenclaturas han prevalecido hasta la actualidad sobre otras propuestas. Fue precisamente Forel el primero en describir la arquitectura de las fibras en la región subtalámica. En el cerebro humano el NST tiene forma elipsoidal, con dimensiones de 7-10 mm en su eje mayor [13]. Está delimitado por la Zona Incerta a nivel dorsal y la sustancia negra reticulata ventralmente, y rodeado por un sistema de fibras (Figura 1.3). El fascículo lenticular está compuesto por fibras pálido-talámicas que atraviesan la cápsula interna y rodea al NST en su parte más dorsal, discurriendo por el campo H2 de Forel. El ansa lenticular también está formada por axones eferentes del GPi pero que discurren ventralmente al NST hacia el campo H de Forel. El ansa lenticular y el fascículo lenticular convergen con las fibras cerebelo-talámicas en el campo H1 de Forel para formar el fascículo talámico, antes de ingresar al Tálamo. Los bordes laterales del NST limitan con la superficie interna de la cápsula interna.



- (1) Campo de Forel H
- (2) Campo de Forel H1
- (3) Campo de Forel H2
- (4) GPi
- (5) Cápsula interna
- (6) Ansa lenticularis
- (7) Fasciculus lenticularis
- (8) Tálamo
- (9) Núcleo subtalámico
- (10) Substantia nigra
- (11) Zona incerta

Figura 1.3. Vista frontal de las estructuras y fibras que rodean el NST. Las fibras pálido-fugales (en azul) se originan en el GPi (4) y se dividen en ansa lenticularis (6) y fascículo lenticularis (7) a nivel de la cápsula interna (en rojo). Estas fibras convergen en el Campo de Forel H para formar el fascículo talámico y pasar a través de H1 antes de alcanzar sus respectivos núcleos talámicos (8). En amarillo se han representado las fibras nigro-estriatales. Núcleo subtalámico (9). Sustancia nigra (10). Zona incerta (11). Adaptado de [14].

Sobre la base de estudios con trazadores, tanto anterógrados como retrógrados [15,16], y más recientemente con registro electrofisiológico [17], existe consenso en que el NST en los primates está organizado en tres regiones en relación con las estructuras a las que proyecta (Figura 1.4). Estas subdivisiones son consistentes con la segregación anatómo-funcional de las conexiones GBTC. Las neuronas que proyectan hacia las cortezas motora primaria (M1), premotora y somatosensorial, a través del GPe y GPi, están localizadas en la región dorso-lateral del núcleo y forman parte del circuito motor. El área asociativa se localiza en el tercio ventromedial y proyecta hacia las cortezas prefrontales, responsables de reunir e integrar informaciones sensoriales multimodales, a través del GPi y el núcleo caudado. En la porción más ventral y medial se localiza el territorio perteneciente al circuito límbico, conectada a las cortezas orbitofrontal y cingulada anterior, amígdala e hipocampo.

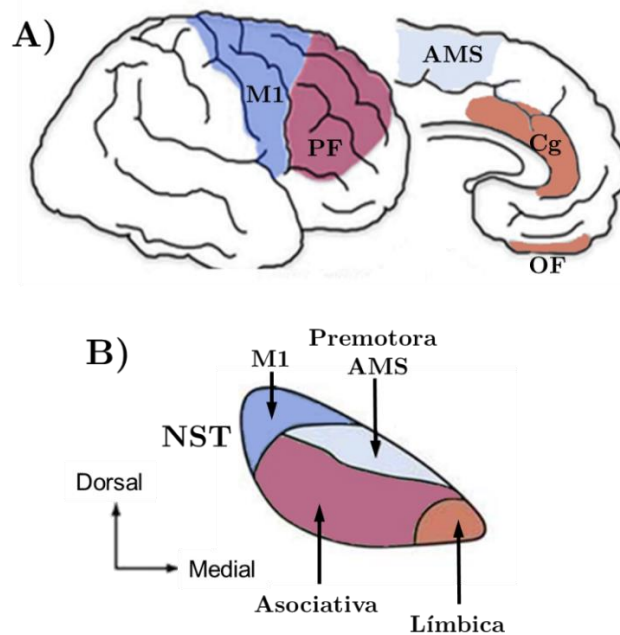


Figura 1.4. Esquema de la organización intrínseca del NST. A) Regiones corticales que proyectan al NST. Las áreas motoras (azul) incluyen el área motora primaria (M1), suplementaria (AMS) y corteza premotora. En púrpura aparecen las áreas prefrontales (PF) asociativas. Las aferencias límbicas (marrón) se originan en áreas tales como la corteza orbitofrontal (OF) y giro cingulado anterior (Cg). B) Subregiones funcionales del NST de acuerdo a sus conexiones aferentes corticales. La región sensoriomotora se subdivide según el origen de las conexiones en M1 versus premotora/AMS.

1.4. Papel del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson.

El descubrimiento del modelo experimental inducido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) fue crucial para el desarrollo de nuevos enfoques sobre la etiología de la EP [18]. La gran similitud entre los síntomas motores inducidos por MPTP y por la EP permitieron por primera vez contar con un modelo de parkinsonismo en primates no humanos, que involucra la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. El uso de este modelo MPTP en monos en la década de 1980 a 1990 demostró el papel fundamental del NST en la modulación de los circuitos de los ganglios basales en condición parkinsoniana [19,20].

Estudios neurofisiológicos en monos previamente tratados con MPTP destacaron un aumento significativo en la tasa de disparo espontáneo de las neuronas del NST y el GPi, demostrando la relación funcional entre estas estructuras. Este aumento en la actividad del NST y sus proyecciones al GPi ha sido ampliamente demostrado en contextos de depleción dopaminérgica, tanto en modelos animales de EP como en registros intraoperatorios de pacientes tratados con estimulación cerebral profunda (ECP) (ver revisión en [19,20]). La hiperactividad glutamatérgica excitatoria del NST sobre el GPi y la SNr refuerzan la salida inhibitoria hacia el tálamo, lo que tiene a su vez un efecto modulador sobre las neuronas tálamo-corticales y del tronco encefálico (Figura 1.2).

La acumulación de datos experimentales y clínicos hizo cambiar drásticamente, en un período de tiempo relativamente corto, el concepto sobre el papel del NST. Este núcleo pasó de ser una estructura inhibitoria a ser considerado un núcleo excitador de los circuitos GBTC; de un centro involucrado en la discinesia a un inductor de parkinsonismo; y desde una estructura anatómica tabú para el abordaje neuroquirúrgico a ser la diana de elección para el tratamiento de los signos motores de la EP [19–21].

1.5. Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

La cirugía estereotáctica como método de tratamiento para los trastornos motores de la EP data de la primera mitad del siglo XX. Las lesiones

realizadas en el globo pálido o sus aferencias, así como en el núcleo ventro-intermedio (VIM) del Tálamo, fueron utilizadas extensivamente en las décadas de 1930 a 1960 para mejorar principalmente la rigidez y el temblor [20,22]. El descubrimiento de la levodopa significó un hito en el tratamiento de la enfermedad y las técnicas neuroquirúrgicas prácticamente desaparecieron del arsenal terapéutico por varias décadas. Sin embargo, el tratamiento dopaminérgico crónico presenta complicaciones sustanciales. La más frecuentes son la aparición de discinesias o fluctuaciones en el estado motor, deterioro de fin de dosis y acortamiento de la respuesta [23]. Estas complicaciones derivaron en la revitalización del interés en las técnicas neuroquirúrgicas.

El modelo de los GGBB, establecido poco antes (Figura 1.2), proporcionó un marco teórico para el renacimiento de la neurocirugía funcional para el tratamiento de la EP a principios de la década de 1990. Esta “segunda era” estuvo marcada por importantes avances en el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, así como en el conocimiento de la fisiopatología de los GGBB.

La hiperactividad del NST en estado parkinsoniano, predicha por el modelo de los GGBB, justificó la realización de ablación del NST (comúnmente llamada subtalamotomía) en monos tratados con MPTP, demostrando su eficacia para aliviar los signos motores en el hemisferio contralateral a la lesión [21,24,25]. La ablación unilateral del núcleo mediante diferentes técnicas produjo una significativa mejoría en la acinesia, la rigidez y el temblor postural de los miembros contralaterales, así como en la expresión facial, postura y actividad espontánea. Adicionalmente, estudios posteriores han descrito una normalización de la actividad de los núcleos de salida del circuito motor (GPi y SNr) tras la lesión del NST (revisión en [13,20,22]).

Estas evidencias experimentales, unido al cambio de percepción del NST desde una estación de relevo en los GGBB a una segunda estación de entrada con una importante función en la selección del programa motor, estableció progresivamente al NST como la diana de elección para el

tratamiento de la EP. La Figura 1.5 (C-D) representa el efecto de la subtalamotomía sobre el estado parkinsoniano, en el contexto de una visión contemporánea del modelo funcional de los ganglios basales. La subtalamotomía modula el efecto de la depleción dopaminérgica al eliminar el exceso de actividad glutamatérgica del NST. La reducción de la sobreestimulación de las neuronas del GPi reduce la sobre-inhibición de las proyecciones tálamo-corticales, normalizando la actividad cortical.

La experiencia en subtalamotomía en humanos es limitada. El reducido número de estudios utilizando esta técnica coinciden en reportar una mejoría significativa y persistente de todos los síntomas motores de la enfermedad [26–33]. A pesar de este éxito, el temor a inducir hemicorea-balismo (HCB) contralateral ha condicionado la extensión de la subtalamotomía [20]. El riesgo de HCB está determinado por la disminución excesiva de las aferencias al GPi (Figura 1.5D). Sin embargo, los factores que determinan su aparición son aún materia de debate, aunque es conocido que en el estado parkinsoniano el umbral para desarrollar hemicorea tras la lesión subtalámica está aumentado [19]. La experiencia sugiere que la incidencia de HCB inducidas por subtalamotomía es aproximadamente del 9% [20]. En la mayoría de los casos las HCB se resuelven espontáneamente o mediante la regulación del tratamiento dopaminérgico, pero ocasionalmente pueden ser lo suficientemente severas y persistentes como para requerir tratamiento con palidotomía [33,34].

Las observaciones iniciales han sugerido que la aparición de HCB inducidas por subtalamotomía se determina principalmente por el volumen y la ubicación de la lesión, es decir, la localización solo intranuclear y/o con la participación de fibras pálido-talámicas que se extienden dorsalmente al NST [35,36]. Ya en los trabajos seminales de Whittier and Mettler sobre las características de la lesión subtalámica en monos [37], se proponía que era necesaria la integridad del ansa lenticular y el pálido ipsilateral para provocar discinesias. Estos autores pusieron en evidencia el papel de la vía pálido-talámica en la aparición y supresión de las discinesias.

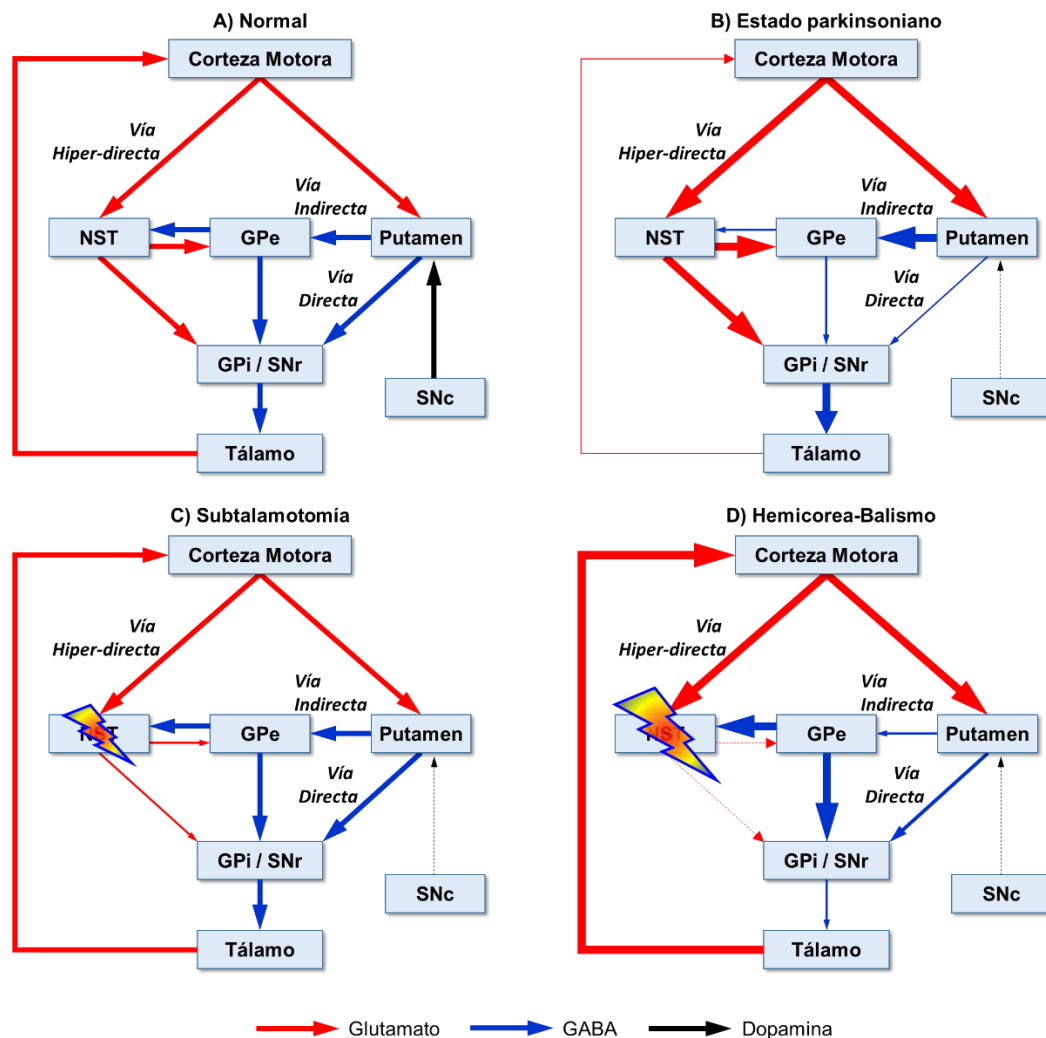


Figura 1.5. Subtalantomía en el contexto del modelo funcional de los ganglios basales. El esquema representa las vías "hiperdirecta" (cortico – NST – Gpi/SNr), "directa" (cortico – estriado – Gpi/SNr) e "indirecta" (cortico – estriado – Gpe – NST – Gpi/SNr). Las flechas rojas, azules y negras representan proyecciones glutamatergicas excitatorias, gabaérgicas inhibitorias y dopaminérgicas, respectivamente. A) Estado normal. B) En estado parkinsoniano, la depleción dopaminérgica produce una hiperactivación del NST y el GPi, con la consiguiente sobre-inhibición de las proyecciones tálamo-corticales. C) La subtalantomía modula el efecto de la depleción dopaminérgica al eliminar el exceso de actividad glutamatergica del NST, normalizando la actividad cortical. D) La sobre-inhibición del NST aumenta anormalmente el impulso talamocortical al reducir la activación del GPi, disminuyendo la capacidad del circuito GBTC de discriminar entre programas motores competitivos y dando lugar a movimientos involuntarios. NST, núcleo subtalámico; GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SNr, sustancia negra parte reticulada, Snc, sustancia negra parte compacta.

El temor legítimo a inducir HCB ha determinado la generalización de la ECP como la técnica de elección para el tratamiento neuroquirúrgico de la EP. Sin embargo, la ECP presenta algunos inconvenientes prácticos que incluyen limitaciones para pacientes que viven lejos de centros

especializados, complicaciones de hardware, susceptibilidad a infecciones repetidas, limitaciones en pacientes crónicamente anticoagulados o inmunodeprimidos, así como graves limitaciones económicas en muchas regiones del mundo. Por estas razones la subtalantomía ha permanecido como una opción terapéutica válida en determinadas condiciones.

1.6. Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética (MRgFUS)

1.6.1. Evolución del Ultrasonido Focal de Alta Intensidad.

Las primeras investigaciones reportadas sobre el uso de ultrasonido focal de alta intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés), para administrar altas dosis de energía ultrasónica en áreas específicas del cerebro con el objetivo de producir una ablación, datan de la década de 1940 (revisión histórica en [38]). Los biofísicos William y Francis Fry realizaron contribuciones decisivas, al demostrar la capacidad del HIFU para abordar áreas profundas del cerebro como los ganglios basales en modelos de primates [39]. Los trabajos pioneros de los hermanos Fry, Petter A. Lindstrom y Lars Leksell, entre otros, demostraron las posibilidades del HIFU para enfocar ondas acústicas de alta intensidad en una diana intracerebral determinada, sin dañar el tejido circundante [38,40]. Sin embargo, la aplicación de esta novedosa técnica estuvo limitada durante décadas por dos aspectos técnicos: la falta de herramientas para localizar con exactitud la diana y controlar los tratamientos, y la incapacidad de las ondas de ultrasonido para atravesar el cráneo. El hueso atenúa las ondas de ultrasonido provocando el calentamiento del cráneo y cambios en la dirección de propagación debido a inhomogeneidades del tejido.

Las bases para el desarrollo de un método transcraneal, que obviara la necesidad de craneotomía, no se desarrollaron hasta fines de la década de 1990. El uso de un transductor semi-esférico a frecuencias más bajas distribuye el calentamiento sobre una superficie mayor y reduce la absorción de la energía acústica en el cráneo. Además, el enfriamiento activo del cuero cabelludo mediante agua degaseada circulante evita el calentamiento y mejora la interfaz transductor-cráneo [41]. Las distorsiones

en la propagación de las ondas provocados por el cráneo humano se resolvieron combinando un arreglo de transductores, en el que las fases de cada uno se compensan individualmente para corregir las variaciones en la propagación de las ondas, con una tecnología de monitorización mediante hidrófonos [41,42]. A pesar de estos avances, la densidad y el grosor del cráneo continúan siendo parámetros críticos para lograr el aumento exitoso de la temperatura [43].

A su vez, los avances en las técnicas de imágenes por resonancia magnética (IRM) permitieron abordar los desafíos relacionados con la localización y monitorización intra-tratamiento. Por un lado, la IRM es la técnica de imágenes in-vivo con mejor sensibilidad y contraste de tejidos, lo que permite localizar los núcleos de los GGBB con una alta precisión. Por otro, varios parámetros de resonancia son sensibles a la temperatura, lo que permite medir cambios de temperatura en el tejido con una desviación inferior a 3 °C para una intensidad de campo de 3 Tesla. La capacidad de la IRM para capturar el cambio de temperatura (Sección 1.6.2) permite delinear mapas de temperatura durante el procedimiento, ofreciendo una oportunidad ideal para retroalimentar al equipo médico y controlar el procedimiento en tiempo real. Las bases físicas de la termografía por RM son explicadas más adelante en la sección 1.7.2.

La combinación de estos avances tecnológicos dio lugar al Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética (MRgFUS, del inglés *Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound*) y a la creación del sistema ExAblate (InSightec, Tirat Carmel, Israel) (Figura 1.6). Este transductor consta de un arreglo semi-esférico de 1024 elementos que funcionan con una frecuencia de 650 kHz. La aprobación de este método por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 2016 ha permitido la extensión de la tecnología MRgFUS para el tratamiento de trastornos del movimiento de manera no invasiva.

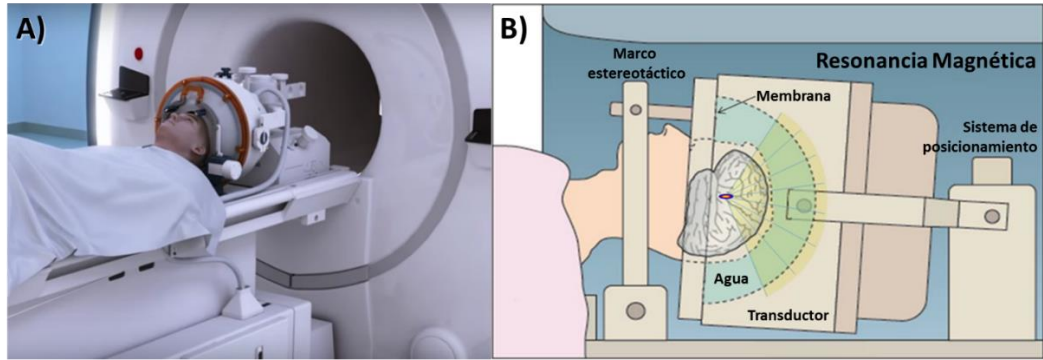


Figura 1.6. A) Sistema MRgFUS de 650 kHz Exablate 4000 (InSightec, Tirat Carmel, Israel), asociado a un escáner de IRM de 3 Tesla. B) Diagrama del dispositivo de MRgFUS para la ablación no invasiva de estructuras intracraneales. Una membrana mantiene el agua entre el transductor y la cabeza del paciente, generando una interfaz para la transmisión del ultrasonido.

1.6.2. Principios básicos del Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética.

Las ondas ultrasónicas son vibraciones mecánicas que ocurren a través de un medio en el que las moléculas oscilan en la dirección de propagación de la onda, con frecuencias superiores a 20Hz [44]. Las ondas se generan típicamente usando transductores piezoeléctricos, los cuales tienen la propiedad de expandirse y contraerse en función del voltaje aplicado. En el caso del ExAblate 4000, los transductores piezoeléctricos funcionan a 650 kHz. Para lograr efectos biológicos localizados, los transductores están diseñados con una geometría semi-esférica, de tal manera que los haces de ultrasonido se enfocan para converger en un punto focal.

La exposición a HIFU puede ser constante (térmica) o pulsada (cavitación acústica). Aunque la cavitación acústica también puede utilizarse para alterar el tejido mediante fuerzas mecánicas, en esta Tesis Doctoral solo haremos referencia al uso terapéutico de la ablación térmica por su relevancia en el tratamiento de la EP. Al interactuar con el tejido, la energía del ultrasonido se absorbe produciendo la vibración de las moléculas debido a las fluctuaciones de presión en el foco. Estas vibraciones producen calor por fricción. Una temperatura sostenida superior a 56 °C, mantenida durante más de 2 segundos, conduce a necrosis coagulativa y ablación permanente del tejido. La geometría semi-

esférica de los transductores del ExAblate produce una lesión típica en forma de elipsoide o cilindro.

El éxito del tratamiento con MRgFUS está determinado por el grosor y la densidad del cráneo [43]. La alta impedancia acústica del cráneo limita el rendimiento de la terapia con MRgFUS, al atenuar la energía del ultrasonido más eficientemente que los tejidos blandos. Cuanto menor es la relación del hueso esponjoso al hueso denso del cráneo (SDR, del inglés *skull density ratio*), mayor es la posibilidad de un calentamiento significativo del cráneo expuesto a HIFU. Aunque el diseño del ExAblate reduce este efecto, aún es necesario mantener el agua circulante a 15° para garantizar que el cráneo y los tejidos blandos adyacentes no se calienten significativamente. Además de la atenuación debida al grosor del hueso, hay pérdida de intensidad debido a los reflejos dentro de las trabéculas del hueso y en las interfaces entre el hueso y el tejido blando. Por otro lado, la heterogeneidad de estas propiedades óseas resulta en la variación entre las fases de los haces de ultrasonido individuales, una vez que pasan a través de diferentes partes del cráneo (Figura 1.7). Debido a que los haces de cada elemento del transductor ya no están en fase, no se produce una interferencia constructiva en el foco, limitando su intensidad. Por último, la reflexión, refracción y aberración de los haces de ultrasonido a medida que pasan a través del cráneo impiden el enfoque de los haces, provocando dispersión de la energía y errores de ubicación.

El método más extendido para corregir la aberración de los haces es el uso de una tomografía computarizada (TC) pre-tratamiento para modelar las propiedades del cráneo de cada paciente. La TC se registra a la IRM adquirida en el momento del tratamiento y se estima la fase para cada trayectoria del haz que cruza el cráneo, desde los elementos del transductor hasta el foco. El negativo del cambio de fase estimado para cada trayecto se aplica en el transductor piezoeléctrico correspondiente, logrando la suma coherente de los haces en el foco.

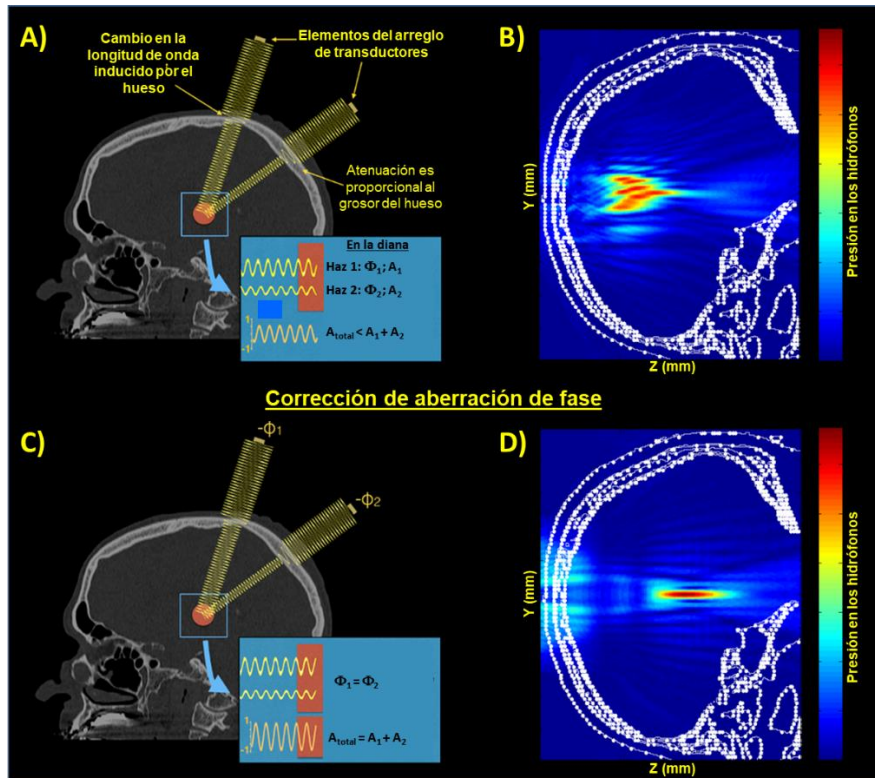


Figura 1.7. La propagación de las ondas de ultrasonido a través de un cráneo de grosor variable produce diferencias de fase en los haces. Tales diferencias resultan en que los haces no se suman de manera constructiva y el aumento de temperatura resultante es menor del esperado (A). Los cambios de homogeneidad en el cráneo producen la dispersión de las ondas, lo que resulta en cambios en la ubicación y la forma del foco del haz (B). Imágenes de TAC son utilizadas para mejorar el enfoque del ultrasonido a través del cráneo, produciendo interferencia constructiva en el foco (C-D). Φ , A: fase y amplitud de la onda de ultrasonido. (Modificado de [45] y <https://urvivyas.com>).

1.6.3. Aplicaciones clínicas de la MRgFUs en los trastornos del movimiento.

Los resultados del primer ensayo clínico de aplicación de MRgFUS en el tratamiento de trastornos del movimiento se presentaron en 2013. Elias y colaboradores, en la Universidad de Virginia, trataron 15 pacientes con temblor esencial que limitaba la realización de sus actividades normales y que no mostraron una mejora significativa después de un tratamiento prolongado con farmacoterapia adecuada [46]. El blanco elegido fue el núcleo ventro-intermedio (VIM) del tálamo, una diana bien establecida para la reducción del temblor, tanto mediante lesiones ablativas como con ECP. El seguimiento por imágenes demostró la ablación en la diana sin dañar otras áreas del cerebro. Se logró una reducción media del temblor superior

al 60% en el lado tratado, sin cambios significativos en el lado que no se sometió al procedimiento. Un estudio en paralelo en la Universidad de Toronto en pacientes tratados con el mismo método, confirmó una disminución del temblor de 89% y 81% después de uno y tres meses del procedimiento, respectivamente [47].

En 2016, un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado con un brazo “sham” (es decir, con pacientes a los cuáles se realizaba el procedimiento completo pero que no recibían liberación real de energía y por tanto no recibían una talamotomía) en una muestra de 76 pacientes con temblor esencial, mostró que las puntuaciones de temblor en la mano presentaron un 47% de mejoría en comparación con el grupo no tratado [48]. Estos logros validaron la eficacia y seguridad de la talamotomía por MRgFUS y llevaron al procedimiento a obtener la aprobación oficial de la FDA para el tratamiento del temblor esencial refractario. A partir de ahí, múltiples estudios han confirmado una mejoría significativa y sostenida en el temblor, la discapacidad y la calidad de vida posterior al tratamiento con VIM-talamotomía [49]. Los efectos adversos típicamente reportados son alteración de la marcha y parestesia, más evidentes en las 24 horas posteriores al tratamiento. En la mayoría de los casos estos efectos desaparecieron en los 12 meses siguientes [50].

Los exámenes de imágenes post-tratamiento muestran un patrón de lesión característico en la talamotomía por MRgFUS, caracterizado en general por un anillo de edema que rodea el sitio de ablación [51,52]. El edema tiende a desaparecer por completo después de tres meses. Dos estudios desarrollados por nuestro grupo indican que los beneficios clínicos están asociados significativamente con la ubicación y el volumen de la lesión, específicamente con el impacto sobre la vía cerebelo-tálamo-cortical [53]. A su vez, estos estudios sugieren que las temperaturas medias pueden ser responsables del tamaño de la lesión. Sin embargo, la relación entre el tamaño de la lesión y los parámetros de sonicación es compleja y es un campo activo de investigación. Se ha sugerido que el tamaño de la lesión por coagulación no se rige por el número de sonicaciones y la

energía liberada [50]. Como se plantea en la sección anterior, el grosor y la densidad del cráneo son factores que afectan la penetración del ultrasonido y por tanto la capacidad de aumentar la temperatura [43].

A la luz de estos estudios, la ventaja más evidente y prometedora del MRgFUS es la eliminación de los riesgos relacionados con la incisión del cráneo y la penetración de los electrodos, asociados a la ablación por RF o la ECP, con una eficiencia clínica comparable a estos métodos. El MRgFUS presenta además otras ventajas. En comparación con el Gamma Knife, la naturaleza no ionizante del ultrasonido elimina los riesgos de radiación y permite repetir la terapia según sea necesario sin limitaciones de dosis, además de tener un efecto clínico inmediato a diferencia del retardo de la lesión producida por Gamma Knife. Comparado con la ablación por radiofrecuencia (RF), el MRgFUS tiene un efecto disipador de calor menos pronunciado hacia los tejidos adyacentes [54]. Esto se traduce en que los efectos biológicos inducidos se localizan en el punto focal sin efectos significativos en los campos cercanos o lejanos.

La posibilidad de actuar sobre la diana más promisoría en la EP con un procedimiento mínimamente invasivo y focal, unido a la probada eficacia de la subtalamotomía y su satisfactoria relación riesgo/beneficio, la convierten en una aproximación a ser considerada. En el momento en que se inició esta investigación, la experiencia en el uso de MRgFUS en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se limitaba a unas pocas series de pacientes en las cuales se seleccionó el tálamo como diana para tratar el temblor, y un reporte de caso con palidotomía [49]. El desarrollo de esta Tesis Doctoral se enmarca en los dos primeros ensayos clínicos utilizando MRgFUS para realizar subtalamotomía en pacientes con EP. En este contexto, es necesario utilizar métodos objetivos de adquisición y análisis de datos para sobrepasar el nivel clínico-descriptivo y abordar la complejidad de nuestra hipótesis de trabajo.

1.7. Neuroimágenes

La década de 1990 supuso importantes avances en la investigación básica y aplicada sobre el cerebro, promovidas en gran medida por el proyecto Década del Cerebro. Las mejoras en la precisión de técnicas de adquisición de imágenes que habían aparecido poco antes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la IRM, tanto anatómica como funcional, unido al desarrollo de avanzados métodos de análisis estadístico, marcaron un punto de inflexión en el estudio de la estructura y la dinámica cerebral. En el ámbito de esta investigación, las neuroimágenes constituyen métodos no invasivos para obtener datos objetivos sobre los cambios en las redes cerebrales, inducidos por un tratamiento, y que explican los resultados clínicos. En esta sección se introducen someramente las técnicas de neuroimágenes relevantes para probar el impacto de la subtalamotomía.

1.7.1. Imágenes anatómicas de Resonancia Magnética

El cerebro humano está compuesto aproximadamente por un 70% de agua. Los núcleos de Hidrógeno presentes en las moléculas de agua poseen un momento angular intrínseco o espín. En condiciones normales los vectores de los protones nucleares adoptan direcciones aleatorias y se anulan entre sí, por lo que la magnetización neta M del tejido es 0 (Figura 1.8A). En presencia de un campo magnético externo (B_0), los espines se orientan en sentido paralelo (estado de menor energía) o antiparalelo (estado de mayor energía) a B_0 (Figura 1.8B). La frecuencia de precesión del espín f (Figura 1.8C) dependerá de la intensidad de B_0 según la ecuación de Larmor:

$$f = \gamma B_0 \quad (1.1)$$

donde la constante giromagnética γ depende del núcleo. Para los protones (núcleos de Hidrógeno) $\gamma = 42.58$ MHz/Tesla.

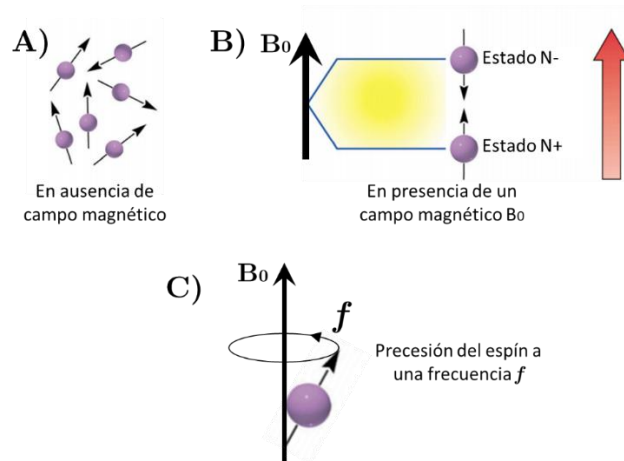


Figura 1.8. Interacción de los núcleos de Hidrógeno con el campo magnético. A) En ausencia de un campo externo los espines se alinean de forma aleatoria y $M \approx 0$. En presencia de un campo magnético los espines se alinean en la dirección paralela o anti-paralela al campo (B) y precesan con una frecuencia f dependiente del núcleo y de la intensidad de B_0 (C).

La diferencia de protones entre ambos estados determina la magnetización M del tejido, la cual es proporcional a la intensidad de la señal. En física clásica, la diferencia entre los estados está dada por:

$$N_+ - N_- = (N_+ + N_-)(\gamma B_0 / 2kT) \quad (1.2)$$

Nótese que la magnetización es proporcional al campo magnético (mayor campo equivale a mejor relación señal/ruido), pero también a la temperatura.

El fenómeno de resonancia magnética corresponde a la interacción energética entre el espín y un pulso de RF con una frecuencia f . Los núcleos absorben energía electromagnética y pasan a un estado excitado, en el que decrece la componente de la magnetización paralela al campo magnético (M_z) y aparece una magnetización transversal (M_{xy}). Cuando el sistema regresa al equilibrio (relajación), hay una emisión de una onda RF que es detectada por las bobinas de recepción del equipo de IRM (Figura 1.9 A-B). El retorno de los núcleos a su estado inicial se rige por dos procesos físicos, los cuales se pueden modelar con decaimientos exponenciales:

$$M_z(t) = M_0(1 - \exp(-t/T_1)) \quad (1.3)$$

$$M_{XY}(t) = M_{XY,max}(\exp(-t/T_2)) \quad (1.4)$$

donde T_1 y T_2 son tiempos de decaimiento específicos del tejido (Figura 1.9 C-D).

Al variar la secuencia de pulsos de RF aplicados y recolectados, se obtienen imágenes ponderadas en los contrastes T1 o T2. Los parámetros fundamentales que definen el contraste de la imagen son el tiempo de repetición (TR) y el tiempo de eco (TE). El TR es el tiempo transcurrido entre sucesivas secuencias de pulsos, aplicadas a la misma porción de tejido, y TE es el tiempo entre la entrega del pulso de RF y la recepción de la señal de eco. El contraste en las imágenes correspondientes está determinado por la diferencia en las curvas de relajación, relacionado con la estructura molecular.

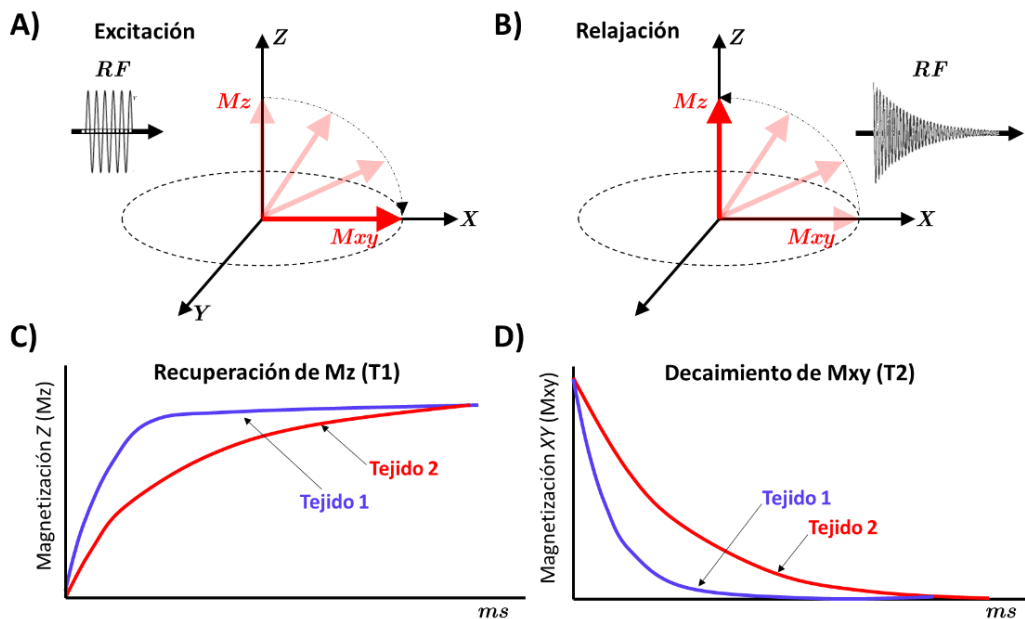


Figura 1.9. Bases físicas de la resonancia magnética. A) Un pulso de excitación causa una magnetización neta en el plano transverso XY. B) Decaimiento de la magnetización nuclear y emisión de una señal RF. C) El tiempo de relajación T1 determina la velocidad de recuperación de la magnetización longitudinal M_z . D) El tiempo de relajación T2 determina la velocidad de decaimiento de la magnetización transversal M_{xy} .

1.7.2. Morfometría

La morfometría aplicada a sistemas biológicos se centra en el estudio de la variación del tamaño y la forma de los organismos o de alguna de sus estructuras. De acuerdo con John Ashburner, uno de los pioneros en la aplicación de estas técnicas al mapeo cerebral, “la morfometría o anatomía computacional implica analizar características derivadas de las formas de los cerebros” [55].

Debido a las diferencias en la forma y la configuración neuroanatómica de diferentes cerebros, los métodos morfométricos requieren algún método de normalización espacial. El objetivo de normalizar espacialmente una serie de imágenes es permitir la comparación región por región en un espacio estereotáctico estándar, y extraer conclusiones sobre la relación entre parámetros morfométricos y clínicos. El espacio estereotáctico más utilizado en el campo de las neuroimágenes es el conocido como “*espacio MNI*”, en reconocimiento a su desarrollo inicial en el Instituto Neurológico de Montreal (Montreal, Canada). En la actualidad, este espacio hace referencia a una serie de espacios estereotácticos, diferenciados principalmente por el método de corrección utilizado para crear una plantilla (cerebro promedio) (<https://www.lead-dbs.org/about-the-mni-spaces>).

Existe una gran variedad de métodos de corrección espacial, agrupados en métodos de baja resolución (transformaciones rígidas y afines) y de alta resolución (altamente no lineales). En esta Tesis hemos aplicado un registro anatómico difeomórfico a través de álgebra exponencial o DARTEL (del inglés *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*) [56], disponible en el paquete de software SPM12 (UCL, London, UK) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Un difeomorfismo es una aplicación global que asigna a cada punto de un espacio X solamente un punto del espacio Y . Como la aplicación es biyectiva, se puede calcular su transformación inversa. En resumen, DARTEL es un algoritmo que permite corregir imágenes calculando el campo de deformaciones no lineales y su inversa (Figura 1.10).

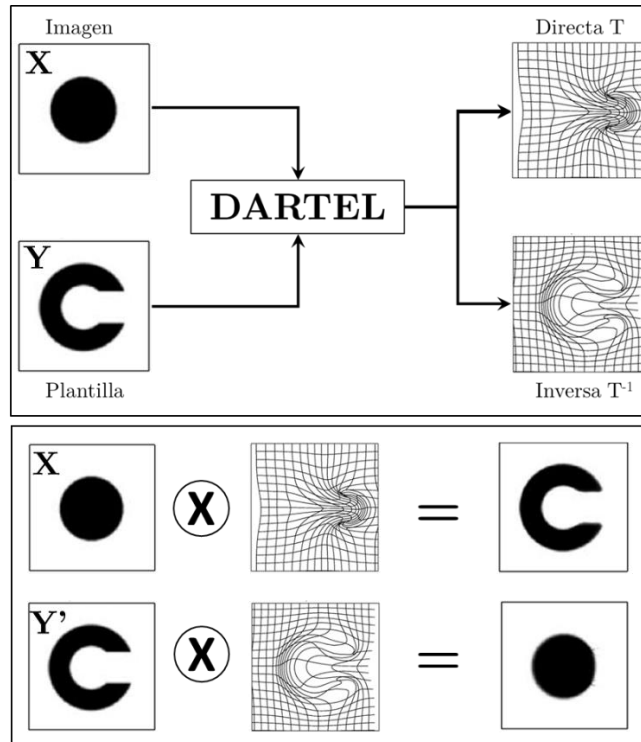


Figura 1.10. Normalización espacial mediante el método DARTEL. El panel superior representa el cálculo del campo de deformaciones de una imagen individual a una plantilla (transformación directa T) y viceversa (transformación inversa T^{-1}). El panel inferior representa la proyección de la imagen en el espacio de la plantilla y de la plantilla en el espacio individual de la imagen. Imagen creada a partir del artículo original [56].

Además de permitir el mapeo 1 a 1 (transformación directa e inversa de los datos), otras razones para adoptar la estrategia DARTEL en esta Tesis incluyen la disponibilidad en el paquete libre SPM12, ampliamente utilizado en el campo de las neuroimágenes, y la existencia de plantillas y atlas en el espacio estereotáctico estandarizado del MNI.

1.7.3. Termografía por Resonancia Magnética

Existen varios parámetros de IRM sensibles a la temperatura y que pueden potencialmente ser explotados para generar mapas térmicos. El método más comúnmente utilizado para medir los cambios de temperatura es el de desplazamiento de la frecuencia de resonancia protónica (FRP). La FRP de un núcleo particular está determinada no solo por la intensidad de B_0 , sino también por el campo local experimentado por el núcleo a nivel

atómico. Los electrones alrededor del protón crean un campo magnético que se opone al campo externo, creando un efecto de apantallamiento.

La liberación de energía en el foco, producida por la convergencia de los haces de ultrasonido (Figura 1.11A), produce un aumento local de la temperatura. En consecuencia, el efecto de apantallamiento de los electrones aumenta, lo que da como resultado un campo magnético local más bajo y un desplazamiento negativo de la FRP [57]. El cambio inducido por la temperatura se extrae de la diferencia entre dos imágenes de fase, obtenidas antes y después del calentamiento. Las diferencias de fases pueden convertirse en cambios de temperaturas mediante:

$$\Delta T = \left(\frac{\varphi(T) - \varphi(T_0)}{\gamma \alpha B_0 T E} \right) \quad (1.5)$$

donde $\varphi(T)$ es la fase en la imagen actual, $\varphi(T_0)$ es la fase en la imagen de referencia a una temperatura conocida (ej. 37 °C), γ es la razón giromagnética (Ecuación 1.1), α es el coeficiente de cambio de FRP, B_0 es la intensidad del campo magnético (ej. 3 Tesla), y TE es el tiempo de eco [58]. Debido a su excelente sensibilidad a la temperatura, el volumen focal de HIFU se puede visualizar y localizar mucho antes de que se induzca un daño irreversible en el tejido (Figura 1.11B).

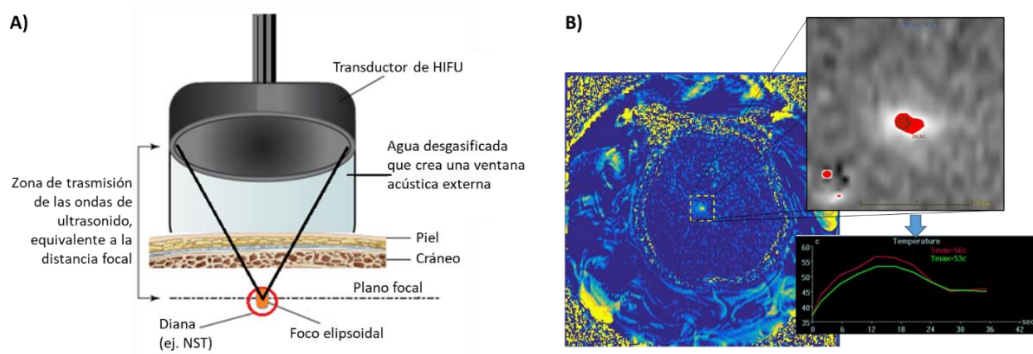


Figura 1.11. A) El transductor HIFU emite energía ultrasónica transcraneal que converge de forma no invasiva en el foco elipsoidal, para producir lesiones tisulares. B) Mapas de temperatura en el cerebro (colores) y en la región diana (rojo), generados mediante termografía por RM. Nótese la posibilidad de monitorizar la curva de evolución de la temperatura en la diana en tiempo real.

1.7.4. Imágenes de tensores de difusión.

Las imágenes de tensores de difusión (DTI, del inglés *diffusion tensor imaging*) es una técnica de IRM que permite mapear el movimiento microscópico de las moléculas de agua en el cerebro [59,60]. La difusión es un proceso de transporte aleatorio, que describe la transferencia temporal de material (por ejemplo, moléculas de agua) desde una ubicación espacial a otra, y que se puede caracterizar con la ecuación de Einstein:

$$D = \langle \Delta r^2 \rangle / 2n\Delta t \quad (1.6)$$

donde D es el coeficiente de difusión, Δr^2 es el desplazamiento cuadrático medio en el tiempo Δt , y n es el número de dimensiones. Utilizando secuencias específicas de IRM ponderadas por difusión. La difusión está físicamente ligada a la microestructura del tejido. En tejidos isotrópicos, como la sustancia gris del cerebro, el coeficiente de difusión es prácticamente independiente de la orientación en que se lleva a cabo la medida. Sin embargo, en un medio anisotrópico como la sustancia blanca, la difusión del agua está relativamente libre de obstáculos en la dirección paralela a la orientación de las fibras axonales, pero altamente restringida en las direcciones perpendiculares a las fibras. La difusión anisotrópica en cada vóxel (i, j, k) puede modelarse como un tensor [60]:

$$D(i, j, k) = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (1.7)$$

Los elementos diagonales D_{ii} ($u = x, y, z$) representan los coeficientes de difusión a lo largo de los ejes x, y y z , y los elementos fuera de la diagonal son los términos de covarianza y son simétricos respecto a la diagonal ($D_{ij} = D_{ji}$). La diagonalización del tensor implica:

$$D = \mathbf{P} \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \mathbf{P}^{-1}; \mathbf{P} = (\varepsilon_1 \ \varepsilon_2 \ \varepsilon_3) \quad (1.8)$$

donde λ_i y ε_i son los autovalores y autovectores del tensor, respectivamente. El tensor de difusión puede ser visualizado por un elipsoide con ε_i como ejes principales y donde λ_i definen los radios ortogonales (Figura 1.12). Este modelo proporciona información sobre la estructura de la región. Por ejemplo, en un medio altamente isotrópico, la difusión es muy similar en todas las direcciones ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$), y el elipsoide se aproxima a una esfera. Este suele ser el caso en el líquido cefalorraquídeo y la sustancia gris. Sin embargo, si la difusión ocurre predominantemente en una dirección ($\lambda_1 \gg \lambda_2, \lambda_3$), como sucede en la sustancia blanca, el elipsoide se alarga en la dirección principal ε_1 .

Aunque ha sido ampliamente utilizado en el estudio de la conectividad cerebral, el tensor solo resuelve una dirección posible de fibra. Esto constituye una limitación mayor para caracterizar la arquitectura de la sustancia blanca en regiones con cruces de fibras. La disponibilidad de equipos de IRM de alto campo y la introducción de secuencias de adquisición con múltiples direcciones ha permitido mejorar la resolución espacial y angular de las DTI. Esto permite calcular en cada vóxel una función, denominada función orientacional de distribución de las fibras nerviosas (ODF, del inglés *Orientalional Distribution Function*), que expresa en cada vóxel la probabilidad marginal de difusión en cualquier dirección del espacio. En esta Tesis hemos utilizado una variante de ODF, denominada función de distribución del espín (SDF, del inglés *Spin Distribution Function*), que cuantifica la difusión en cualquier orientación, pero que es menos susceptible que la ODF al efecto de volumen parcial (Figura 1.12) [61].

A partir de los datos de DTI se pueden calcular diferentes índices de difusión y obtener los correspondientes mapas paramétricos de los mismos. Entre los más utilizados en estudios clínicos y experimentales están la difusividad media (*MD, mean diffusivity*), equivalente al promedio de los autovalores y que cuantifica la amplitud promedio de los movimientos de difusión; la anisotropía fraccional (*FA, fractional anisotropy*) que está relacionado con el nivel de organización del tejido y es la medida de la

anisotropía tisular más comúnmente empleada, la difusividad axial (AD , *axial diffusivity*) que se considera un marcador de degeneración axonal, y la difusividad radial (RD , *radial diffusivity*), un marcador de pérdida de mielina y degeneración axonal. El uso de funciones de distribución permite además calcular un índice denominado anisotropía cuantitativa (QA , *quantitative anisotropy*), la cual se define para cada orientación de fibra y permite cuantificar la población de espines en una dirección específica [62].

En general, se supone que la orientación de los autovectores principales del tensor de difusión (o del ODF/SDF) son paralelos a los fascículos locales de la sustancia blanca. Utilizando algoritmos de tractografía es posible generar estimaciones anatómicamente plausibles de las trayectorias de la materia blanca en el cerebro humano [63]. Los algoritmos computacionales rastrean el máximo de difusión vóxel a vóxel para reconstruir las vías que presentan mayor coherencia en la dirección de difusión.

Las fibras resultantes se aceptan a menudo como representaciones de los haces de fibras nerviosas (Figura 1.13), aunque en sentido estricto deben interpretarse como líneas de difusión dominantes que siguen o son paralelas a los máximos de difusión local. Existen múltiples algoritmos de reconstrucción. En la sección 2.6.1 se especifican los algoritmos utilizados en esta investigación.

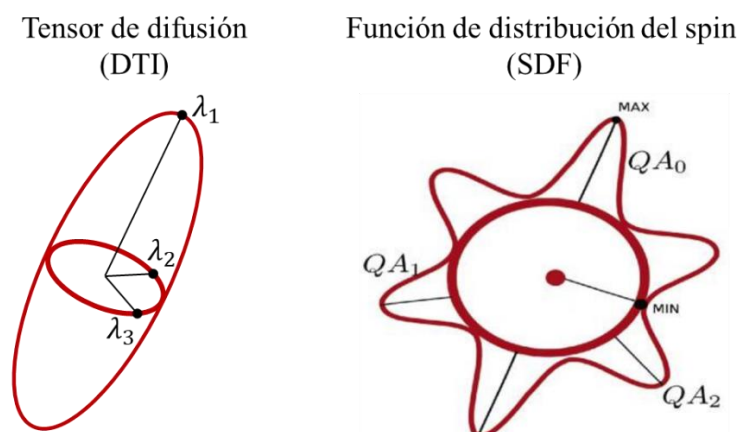


Figura 1.12. Esquema de un tensor de difusión y una función de distribución del espín. El tensor solo resuelve una fibra (λ_1), mientras el SDF ilustra tres fibras resueltas (QA_0 , QA_1 , QA_2). QA : anisotropía cuantitativa.

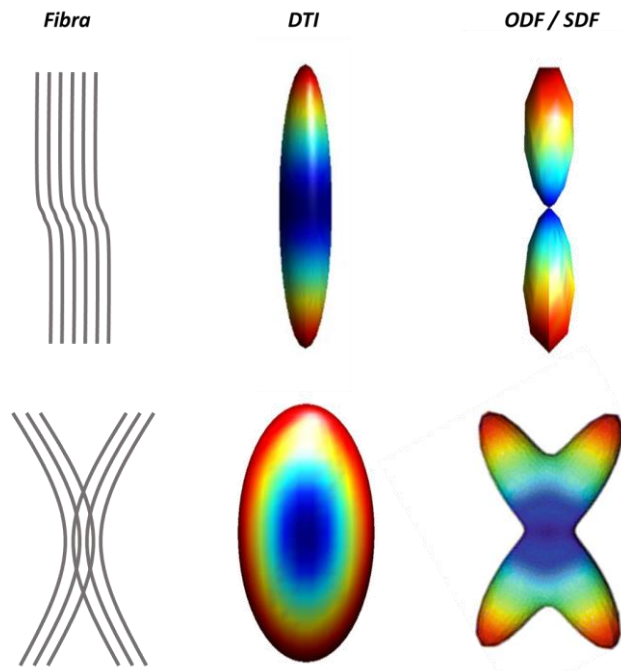


Figura 1.13. Ejemplo de perfiles obtenidos utilizando diferentes métodos de reconstrucción, en el caso de configuración de fibras paralelas y fibras que se cruzan (columna izquierda). El método del tensor de difusión (DTI, columna central) es capaz de reconstruir con precisión las fibras paralelas, con el elipsoide siendo muy anisotrópico en la dirección de propagación del agua. En regiones con cruce de fibras, el elipsoide derivado de DTI se convertirá en un disco, perdiendo la posibilidad de discriminar las dos orientaciones principales. El uso de ODF/SDF (columna derecha) reconstruye las funciones de distribución con mayor precisión, siendo capaz de distinguir diferentes orientaciones.

La noción de que cada región del cerebro funcionalmente especializada probablemente se caracteriza por un conjunto distinto de conexiones de largo alcance, ha impulsado el desarrollo de una familia de métodos de parcelación basada en DTI. Estos métodos constituyen técnicas de segmentación que utilizan datos de tractografía para caracterizar la organización topográfica de las conexiones de determinadas estructuras [64]. Estudios previos han utilizado tractografía probabilística para estudiar la topografía de las conexiones en el circuito GBTC, confirmando en general los patrones de organización descritos en modelos animales [65–67].

1.7.5. Tomografía por Emisión de Positrones

La Tomografía por Emisión de Positrones o PET (por las siglas en inglés de *Positron Emission Tomography*) es una técnica no invasiva de diagnóstico que permite analizar un proceso bioquímico a nivel molecular y celular, a partir de la distribución de un radiofármaco (molécula con un enlace a un isótopo radiactivo) de vida media ultracorta, administrado a través de una inyección intravenosa. Existen múltiples radiofármacos emisores de positrones utilizados en el estudio del cerebro. En esta Tesis utilizamos el trazador Fluorodesoxiglucosa marcado con flúor-18 (^{18}F -FDG) (Figura 1.14A), un marcador del metabolismo cerebral. En breve, el ^{18}F emite un positrón que se aniquila con un electrón del tejido, dando lugar a la emisión de dos fotones con una energía de 511 keV, que viajan en la misma dirección y sentidos opuestos (Figura 1.14B). Un arreglo circular de detectores censa los fotones que llegan en coincidencia, es decir, dentro de una ventana temporal del orden de los nanosegundos (Figura 1.14C). Cada evento de coincidencia y su localización es guardado en la memoria de una estación de trabajo para proceder a la reconstrucción tridimensional de la distribución del radiofármaco, tras pasar varios procesos de filtrado y reconstrucción [68].

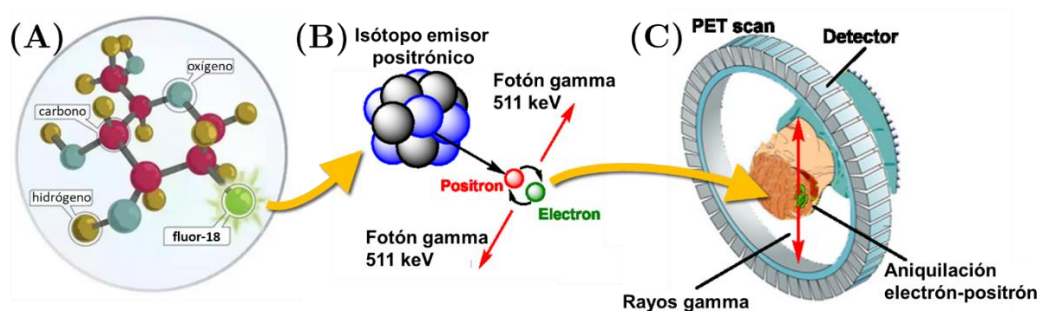


Figura 1.14. Esquema del proceso de adquisición en PET. (A) Molécula de ^{18}F -fluorodesoxiglucosa. (B) El núcleo de ^{18}F al desintegrarse emite un positrón que se aniquila con un electrón del medio, formándose dos fotones gamma con la misma energía, que viajan en dirección opuesta. (C) Un arreglo de detectores censa la llegada simultánea de los fotones y cuantifica un evento.

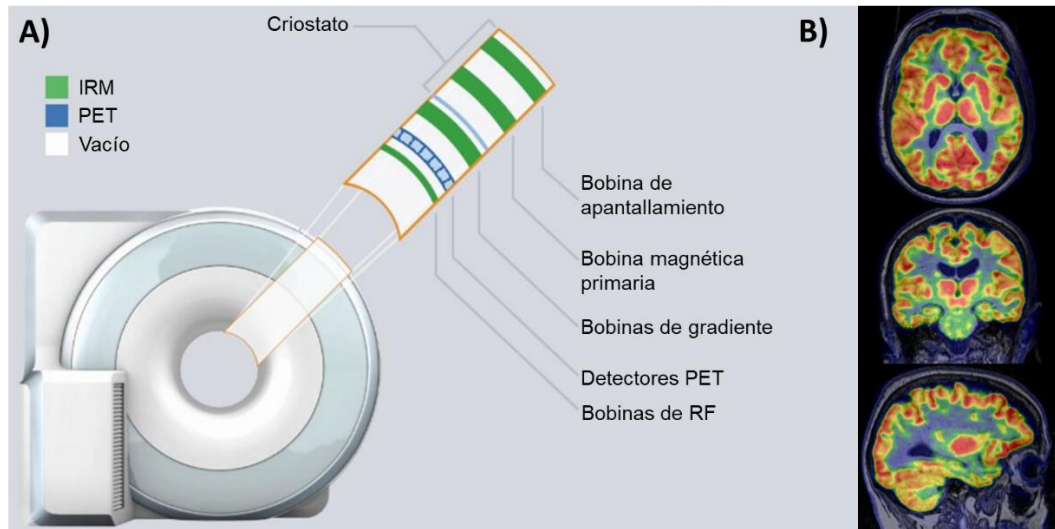


Figura 1.15. Adquisición híbrida PET/IRM. A) Esquema del equipo híbrido Biograph mMR (<https://www.siemens-healthineers.com>). La integración de los detectores PET en el campo magnético permite la obtención simultánea de las imágenes, corregistradas espacialmente. B) Imagen híbrida PET/IRM (corte axial, coronal y sagital) de un paciente característico de nuestra cohorte.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Existen evidencias de que la ablación de la región motora del NST es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, persiste un temor legítimo a inducir movimientos involuntarios, mientras la selección de una diana óptima, segura e individualizada, es todavía materia de debate. Por otra parte, el conocimiento exhaustivo de los cambios inducidos por la ablación en la arquitectura anatómica y funcional de los ganglios basales tiene una amplia relevancia traslacional. El uso de técnicas no invasivas de neuroimágenes para explorar los circuitos involucrados permitiría, por un lado, definir una estrategia terapéutica en función del paciente y de los síntomas específicos, y por otro, una aproximación a escala mesoscópica a la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson.

2.1. Hipótesis

La efectividad de la subtalantomía para inducir cambios en las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson, está determinada por la topografía de la lesión y el consecuente impacto sobre la organización estructural y funcional de los circuitos ganglios basales-tálamo-corticales. Las técnicas no invasivas de neuroimágenes permiten caracterizar estos cambios.

2.2. Objetivo general

En este contexto, este trabajo de investigación tiene como objetivo general:

Definir la topografía de la lesión por subtalantomía, su impacto sobre la arquitectura anatómica y funcional del cerebro, y su relación con los cambios en las manifestaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson.

2.3. Objetivos específicos

Para demostrar nuestra hipótesis de trabajo y abordar las interrogantes planteadas, los objetivos específicos de esta investigación son:

1. Analizar la relación entre la topografía de la lesión por subtalantomía con radiofrecuencia y el beneficio antiparkinsoniano del tratamiento.
2. Determinar la relación entre la topografía de la ablación y la probabilidad de inducir hemocorea/balismo.
3. Caracterizar la topografía de la lesión "ideal" que maximiza el impacto motor y minimiza la probabilidad de inducir discinecias.
4. Realizar la parcelación, basada en tractografía por resonancia magnética, de la región motora del núcleo subtalámico.
5. Utilizando la técnica de ultrasonido focal guiado por resonancia magnética (MRgFUS) para realizar subtalantomía, analizar la asociación entre el impacto de la lesión sobre las conexiones con las cortezas motoras primaria y suplementaria, y los cambios inducidos en la rigidez, bradicinesia y temblor asociados a la enfermedad de Parkinson.
6. Utilizar imágenes híbridas de resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones para caracterizar los cambios en el metabolismo de la glucosa en la red ganglios basales-tálamo-cortical inducido por MRgFUS.
7. Analizar la modulación por subtalantomía del patrón metabólico de covarianza, relacionado con la enfermedad de Parkinson.
8. Evaluar la relación entre los cambios clínicos inducidos por subtalantomía y la modulación de la arquitectura funcional del cerebro en condición parkinsoniana.

III. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Diseño de experimentos

Para cumplir los objetivos específicos de esta Tesis, se incluyen datos clínicos e imagenológicos de 3 grupos de pacientes con EP, correspondientes a 3 ensayos clínicos dirigidos a demostrar la seguridad y eficacia de la subtalamotomía dorso-lateral en el tratamiento de los síntomas y signos motores de la EP:

- **Ensayo 1.** Estudio retrospectivo que utiliza los datos del Proyecto de Investigación:

“Subtalamotomía dorso-lateral selectiva para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson”.

La selección de los pacientes, los tratamientos y la recolección de datos se realizó en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN, Habana, Cuba), en colaboración con el Grupo de Trastornos de Movimiento de la Clínica Universidad de Navarra. La serie original incluyó 89 pacientes con EP, sometidos a subtalamotomía dorso-lateral selectiva.

- **Ensayo 2.** Estudio piloto de factibilidad prospectivo, abierto y desarrollado en un único centro:

NCT02912871 (<https://clinicaltrials.gov>): *“A Pilot Clinical Trial of the Feasibility, Safety and Efficacy of Subthalamotomy Using the ExAblate Transcranial System to Treat the Cardinal Motor Features of Parkinson's Disease.”*

Este estudio corresponde a la primera cohorte de pacientes con EP tratados con subtalamotomía por MRgFUS. Las variables de investigación primarias fueron la seguridad y la eficacia de la subtalamotomía unilateral mediante MRgFUS para mejorar las características motoras de la EP, desde los valores de referencia (pre-tratamiento) hasta los 6 meses post-tratamiento. La selección de los 10 pacientes involucrados, los tratamientos y la recolección de datos se realizaron íntegramente en el Centro Integral de Neurociencias (HM-CINAC) del Hospital Universitario HM Puerta del Sur (Móstoles, Madrid).

- **Ensayo 3.** Estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego:

NCT03454425 (<https://clinicaltrials.gov>): “A Prospective, Randomized, Sham Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ExAblate Subthalamotomy for the Treatment of Parkinson's Disease Motor Features.”

El objetivo de este estudio prospectivo es confirmar la eficacia de Sistema ExAblate Modelo 4000 Tipo 1 para el tratamiento de las características motoras de la enfermedad de Parkinson (EP) y corroborar la seguridad del tratamiento. En el diseño *crossover* del ensayo se incluyeron 40 pacientes, 27 con tratamiento real y 13 con tratamiento placebo (Figura 3.1).

Los tres protocolos fueron aprobados por las juntas reguladoras gubernamentales pertinentes y los Comités de Ética institucionales involucrados, y cumplen los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en los respectivos estudios.

3.2. Pacientes y evaluación clínica

Los pacientes elegibles para estos ensayos fueron diagnosticados con EP por neurólogos especialistas en trastornos del movimiento, siguiendo los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros del Reino Unido [69]. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la Escala de Calificación de la Enfermedad de Parkinson Unificada, validada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS–UPDRS, del inglés Movement Disorders Society – Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [70]. La parte III (examen motor) varía de 0 a 132 puntos, con valores más altos que indican un mayor deterioro de la condición motora. Los ítems que evalúan rigidez, acinesia y temblor en MDS-UPDRS-III en el hemisferio contralateral se consideraron individualmente.

Los pacientes fueron sometidos a evaluaciones clínicas y cognitivas seriadas, de acuerdo a los objetivos de cada ensayo. En esta sección se incluyen solamente los datos clínicos relevantes para los objetivos de esta Tesis Doctoral, basados exclusivamente en la disponibilidad de datos

imagenológicos adecuados. En todos los casos la escala MDS-UPDRS-III se aplicó tanto sin medicación (“*off*”-medicación) como con medicación dopaminérgica (“*on*”-medicación). El estado “*off*”-medicación se define después de un mínimo de 12 horas de retirada nocturna de medicación antiparkinsoniana, y retirada de 24 horas para presentaciones de liberación prolongada. El estado “*on*”-medicación fue definido tanto por el paciente como por el médico, lo que indica que la dosis del medicamento había sido efectiva 30-60 minutos después de la administración. Durante el seguimiento la medicación se modificó cuando fue necesario según las necesidades del paciente.

3.2.1. *Ensayo 1. Subtalamotomía dorso-lateral por radiofrecuencia.*

Los datos de 64 pacientes involucrados en el Ensayo 1 estuvieron disponibles para el análisis (Tabla 3.1), a partir de la serie original de 89 lesiones unilaterales del NST. La evaluación clínica se realizó antes de la cirugía y 6 meses posterior al tratamiento. En correspondencia con los reportes previos de nuestro grupo [32,33], los pacientes fueron clasificados en 3 subgrupos, de acuerdo a la reducción en la puntuación en la escala MDS-UPDRS-III del hemicuerpo contralateral a la lesión, en estado “*off*” [30].

- i) Grupo 1 – marcada mejoría: corresponde a pacientes con una mejoría clínica superior al 60%.
- ii) Grupo 2 – moderada mejoría: corresponde a pacientes con una mejoría entre el 30 y 60%.
- iii) Grupo 3 – poca mejoría: contiene pacientes con una mejoría inferior al 30%.

Las discinesias fueron evaluadas usando una versión revisada de la escala de discinesias incluida en el protocolo CAPIT (del inglés Core Assessment Protocol for Intracerebral Transplantation), la cual clasifica la intensidad y duración de las discinesias de 0 (ausentes) a 4 (severas, continuas y generalizadas) [71]. Los pacientes con una mejoría en MDS-

UPDRS-III superior al 30% fueron reclasificados en dos grupos, de acuerdo con la puntuación en el CAPIT, 6 meses post-tratamiento:

- i) Pacientes no-discinéticos: Pacientes con discinesias ausentes o moderadas (puntuación ≤ 2),
- ii) Pacientes discinéticos: pacientes con discinesias severas y persistentes (puntuación > 2).

Tabla 3.1. Datos demográficos y clínicos.

	Grupo 1 [n=32]	Grupo 2 [n=29]	Grupo 3 [n=3]
Edad - años [rango]	59.6 [53–69]	59.5 [54–72]	56.9 [51–67]
Sexo [M/F]	28/4	27/2	2/1
Tiempo desde el diagnóstico - años [rango]	10.8 [8–17]	11.8 [5–19]	11.3 [7–17]
Dosis diaria de levodopa [mg]	783 [250–1000]	843 [200–1600]	1005 [600–1600]

Los datos demográficos se presentan como media [rango].

3.2.2. Ensayo 2. Estudio piloto de subtalamotomía por MRgFUS.

En este estudio piloto, abierto y prospectivo (Ensayo 2), se incluyeron 10 pacientes con EP. Los pacientes presentaban síntomas parkinsonianos marcadamente asimétricos (Tabla 3.2) y a pesar de estar bajo tratamiento dopaminérgico óptimo, las características motoras cardinales no estaban bien controladas en el hemicuerpo más afectado.

Las razones para someterse a una subtalamotomía incluían: (1) negativa a someterse a la ECP; (2) la cirugía bilateral con ECP no estaba indicada debido a la levedad del parkinsonismo en el lado menos afectado o la ausencia de complicaciones motoras relevantes, o ambas; y (3) los pacientes tenían la edad que generalmente se considera límite para la ECP (70 años) y, considerando las características clínicas y la relación riesgo/beneficio, la subtalamotomía era la mejor opción. Un paciente no

pudo aumentar la dosis de medicamentos dopaminérgicos debido al trastorno de control de impulsos y no podía hacer frente a las exigencias de la vida diaria. Los criterios de exclusión incluyeron discinesia severa (evaluada con la parte IV de la escala MDS–UPDRS), antecedentes de cirugía estereotáctica o hemorragia cerebral, diagnóstico de una enfermedad cardíaca o psiquiátrica inestable y una razón de densidad craneal de 0.3 o inferior, calculado a partir de la exploración de TAC.

Los pacientes fueron evaluados antes del procedimiento y 1, 3 y 6 meses después del tratamiento. En la tabla 3.2 se detallan las variables clínicas relevantes para esta investigación. La relación completa de variables clínicas se detalla en la publicación correspondiente [72]. Las variables secundarias incluyeron la evaluación de las complicaciones motoras utilizando la escala de calificación de discinesia, la cual varía de 0 a 104 con puntuaciones más altas que indican discinesias más frecuentes e incapacitantes.

Tabla 3.2. Características demográficas y variables clínicas de referencia.

Características	Valor
Edad(años) – media ± d.e. [rango]	59.5 ± 10.1 [42-70]
Sexo (M/F)	6 / 4
Tiempo desde el diagnóstico (años) media ± d.e. [rango]	6.3 ± 2.5 [3-10]
MDS - UPDRS III <i>off-med</i> – media ± d.e.	32.7 ± 5.4
MDS - UPDRS III <i>on-med</i> – media ± d.e.	21.5 ± 6.3
Hemicuerpo más afectado vs menos afectado MDS-UPDRS III* <i>off-med</i>	16.6 ± 2.9 vs 5.5 ± 2.5 P = 0.005*

¥ calculado como la suma de la rigidez (ítem 3.3) + acinesia (ítems 3.4-3.8)
* prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas, nivel de significación definido como **P** <0.05 (ver sección 3.2.4).

El estudio incluyó evaluaciones secundarias adicionales que abarcaron la evaluación de síntomas no motores de la EP y autonomía en las

actividades de la vida diaria mediante los cuestionarios MDS-UPDRS I y II, respectivamente. Además, se evaluaron los cambios en la calidad de vida mediante la escala PDQ-39SI, la impresión clínica global de cambio de los pacientes mediante la escala P-CGIC y se realizó una evaluación cognitiva y conductual completa al inicio del estudio y 3 meses después de la subtalamiotomía. Estos valores han sido publicados con anterioridad y no están relacionados con los objetivos de esta Tesis Doctoral [72,73].

3.2.3. Ensayo 3. Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de subtalamiotomía por MRgFUS.

Este ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (para los pacientes y neurólogos examinadores), tiene como objetivo primario evaluar la seguridad y la eficacia de la subtalamiotomía con ExAblate 4000 para el tratamiento de las características motoras de la enfermedad de Parkinson. Los criterios de inclusión y exclusión son similares a los del Ensayo 2 y están disponibles en la web (<https://clinicaltrials.gov>). El estudio incluye originalmente 40 pacientes, aleatorizados en una relación 2:1 (tratados vs controles, respectivamente), resultando en 27 sujetos tratados y 13 placebos. La justificación de este tamaño de muestra se basa en los datos de eficacia del Ensayo 1. Considerando un efecto placebo del 30% en el grupo control y después de agregar un 20% al tamaño de la muestra para tener en cuenta la pérdida potencial durante el seguimiento, el poder de detectar un cambio en los grupos tratados versus control es mayor del 90%. Treinta y dos pacientes habían sido evaluados y tratados en HM-CINAC (23 tratamientos, 9 placebos) al momento de concluir esta investigación.

La Figura 3.1 muestra el diseño temporal del estudio. A los 4 meses post procedimiento, todos los pacientes del grupo placebo fueron informados y se les ofreció tratamiento con ExAblate. Los pacientes que aceptan son sometidos a todos los estudios clínicos e imagenológicos relacionados al tratamiento. Al momento de escribir esta Tesis Doctoral, el seguimiento “abierto” del Ensayo 3 no había concluido, por lo que solo se tuvieron en

cuenta los datos de 23 pacientes tratados para la correlación clínico-imagenológica. Los datos basales de 32 sujetos fueron utilizados en la parcelación del NST basado en DTI.

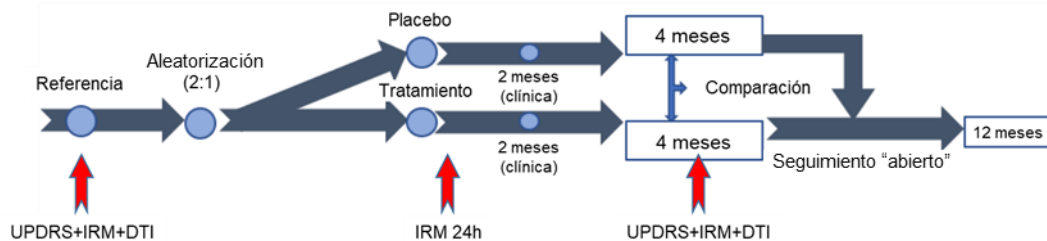


Figura 3.1. Línea temporal del Ensayo Clínico 3. Las flechas rojas indican el momento de adquisición de los datos clínicos y de imagen, utilizados en esta Tesis.

3.2.4. Análisis estadístico.

Las diferencias entre las variables clínicas y demográficas de los grupos de pacientes estudiados se evaluaron utilizando estadística no paramétrica.

En la cohorte de pacientes tratados con subtalamotomía por RF se utilizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis por rangos. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba U de Mann-Whitney por pares.

El impacto de la subtalamotomía por MRgFUS sobre las puntuaciones MDS-UPDRS se evaluó mediante una prueba no paramétrica de Wilcoxon para dos muestras relacionadas, teniendo en cuenta los valores totales y para cada síntoma motor.

Los análisis estadísticos se realizaron en los programas Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., OK) y SPSS 21 (IBM Corp.), respectivamente, asumiendo un umbral de significación de 0.05.

3.3. Procedimientos.

3.3.1. Subtalamotomía por radiofrecuencia.

Los detalles del procedimiento quirúrgico desarrollado en el CIREN han sido detallados en publicaciones previas [33,74]. La cirugía se realizó bajo anestesia local. La diana quirúrgica y la trayectoria se definieron gráficamente en el programa de planificación quirúrgica STASSIS 3.1 (CIREN, Cuba) [75], utilizando imágenes de TAC estereotácticas e IRM no estereotácticas. Tras identificar la comisura anterior (CA) y posterior (CP), se definieron las coordenadas iniciales de la diana a 12-13 mm lateral y 3-4 mm inferior a la línea CA-CP, y 3 mm posterior al punto medio intercomisural (Pml). Los bordes del NST se definieron integrando la actividad neuronal multiunitaria, adquirida con un sistema de semi-microregistro NDRS (CIREN, Cuba). Se utilizó estimulación eléctrica (frecuencia: 60–180 Hz, amplitud: 0.1–5 mA, ancho de pulso: 0.3 ms) para predecir efectos terapéuticos, posible inducción de discinesias y respuestas sensoriales o motoras. Estos datos se tuvieron en cuenta para planificar la topografía y coordenadas de las lesiones, destinada a incidir principalmente en la región dorsolateral del NST con un volumen de aproximadamente 40–60 mm³ [74].

La lesión termolítica se realizó utilizando una cánula de radiofrecuencia de 1.1 mm de diámetro con una punta expuesta de 2 o 4 mm (Elekta Instruments AB, Suecia). La lesión definitiva se obtuvo con una potencia de 8 W a 70°C durante 60 s. En la mayoría de los pacientes, la lesión se extendió aproximadamente 0.5–1 mm por encima del límite dorsal del NST. Los pacientes permanecieron bajo vigilancia intensiva en la unidad de neurocirugía por 24 hr.

3.3.2. MRgFUS-subtalamotomía

Los procedimientos de MRgFUS se realizaron en un sistema ExAblate 4000 (InSightec, Haifa, Israel), acoplado a un equipo de IRM Discovery MR750w de 3 Tesla (GE Healthcare, Milwaukee, WI) (Figura 1.6). La diana

inicial se colocó en las coordenadas estereotácticas convencionales para el NST: 12 mm lateral a la línea intercomisural, 3 mm posterior y 4 mm inferior al punto medio intercomisural. La diana se ajustó a cada paciente visualizando el NST en secuencias de IRM ponderadas en T2. El procedimiento de sonicación se muestra en la Figura 3.2. Se administraron sonicaciones de baja potencia para alcanzar 43-49 °C con el fin de confirmar la precisión del foco térmico en los tres planos mediante termografía de resonancia magnética. Posteriormente, la potencia de sonicación se incrementó gradualmente, y la ubicación de la diana se ajustó cuando fue necesario de acuerdo con la respuesta clínica, reorientando el centro del foco térmico. Se aplicaron al menos dos sonicaciones por encima de la temperatura de ablación definitiva (55 °C) en cada diana.

El tratamiento se finalizó cuando se consideró que se había logrado una mejora clínica significativa, teniendo en cuenta la cantidad total de energía entregada y el número de sonicaciones por encima de 55 °C. El marco estereotáctico se retiró después del procedimiento y el paciente fue transferido a la unidad de cuidados intensivos. Todos los pacientes fueron dados de alta del hospital en las 48 h posteriores al procedimiento.

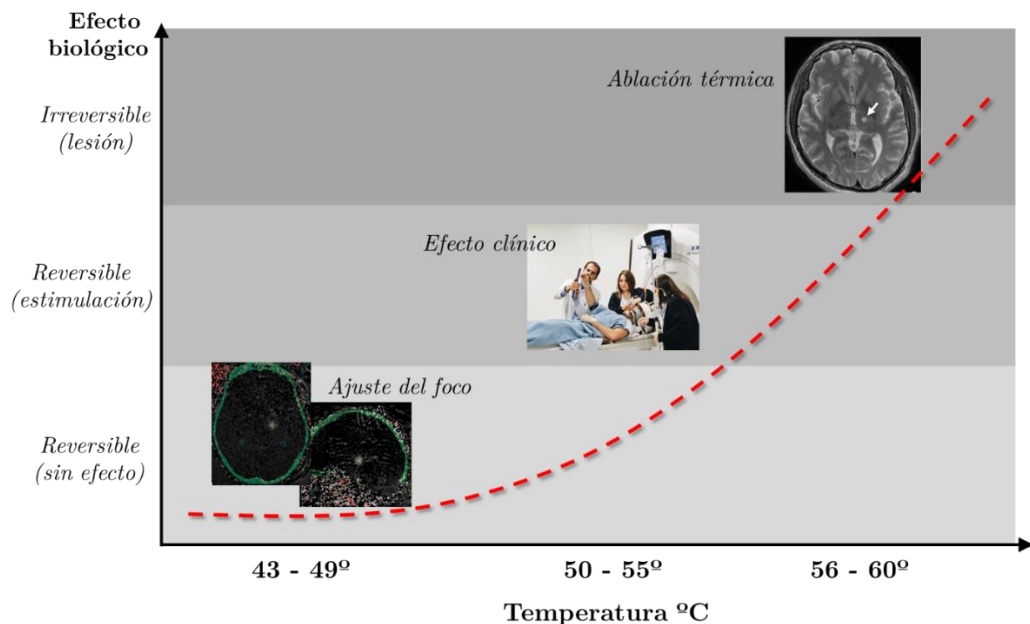


Figura 3.2. Procedimiento de ablación por MRgFUS. La energía entregada al tejido se incrementa gradualmente para alcanzar la temperatura deseada en cada paso.

3.4. Adquisición de imágenes

3.4.1. Imágenes anatómicas

Los estudios anatómicos de IRM realizados en el CIREN se realizaron 24 horas y 6 meses después de la subtalamotomía por radiofrecuencia en un equipo de 1.5 Tesla Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Alemania). Se adquirieron imágenes tridimensionales ponderadas en T1 (T1-MPRAGE), así como imágenes 2D turbo-spin eco ponderadas en T2 (T2-TSE) en orientación axial y coronal (paralelas y perpendiculares al plano intercomisural, respectivamente) (Tabla 3.3).

Por su parte, los protocolos de evaluación asociados a MRgFUS (Ensayos 2 y 3) incluyeron imágenes anatómicas a las 24h y 3-4 meses después del tratamiento (Tabla 3.4). Estas imágenes se adquirieron en un sistema híbrido de 3 Tesla Biograph mMR (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania), disponible en el Hospital Universitario HM Puerta del Sur. Además de la secuencia 3D T1-MPRAGE, el protocolo incluyó imágenes axiales ponderadas por susceptibilidad (SWI), así como secuencias T2-TSE con orientación axial y coronal.

Tabla 3.3. Parámetros de adquisición de las IRM anatómicas en Magnetom Symphony de 1.5 Tesla.

Parámetro	Secuencia		
	T1-MPRAGE	T2-TSE axial	T2-TSE coronal
Número de cortes	160	32	32
Grosor del corte (mm)	1	2	2
Campo de visión (mm ²)	256x256	180x256	168x224
Matriz de adquisición	256x256	360x512	384x512
Resolución (mm ³)	1x1x1	0.5x0.5x2	0.44x0.44x2
TR (ms)	3000	6220	6220
TE (ms)	3.93	99	99
TI (ms)	1100	–	–
Ángulo de giro	15°	150°	150°

TR: tiempo de repetición; TE: tiempo de eco; TI: tiempo de inversión
MPRAGE: magnetization prepared gradient echo; TSE: turbo-spin echo

Tabla 3.4. Parámetros de adquisición de las IRM anatómicas en Biograph mMR de 3 Tesla.

Parámetro	Secuencia			
	<i>T1-MPRAGE sagital</i>	<i>T2-TSE axial</i>	<i>T2-TSE coronal</i>	<i>SWI axial</i>
Número de cortes	176	65	60	64
Grosor del corte (mm)	1	2	2	2
Campo de visión (mm ²)	256x256	256x204	256x179	256x208
Matriz de adquisición	256x256	320x256	320x224	256x187
Resolución (mm ³)	1x1x1	0.8x0.8x2	0.8x0.8x2	0.9x0.9x2
TR (ms)	2300	7900	5220	26
TE (ms)	3.34	110	114	20
TI (ms)	900	–	–	–
Ángulo de giro	8°	111°	150°	15°

TR: tiempo de repetición; TE: tiempo de eco; TI: tiempo de inversión
 MPRAGE: magnetization prepared gradient echo; TSE: turbo spin echo, SWI: susceptibility weighted images

3.4.2. Imágenes ponderadas por difusión

Las imágenes ponderadas por difusión (DWI) adquiridas en el CIREN se obtuvieron antes del tratamiento y 6 meses (\pm 2 semanas) después de la cirugía en el equipo de IRM Magnetom Symphony. Se utilizó una secuencia eco-planar (EPI) ultra-rápida de disparo único.

La adquisición de DWI consta de 52 cortes axiales contiguos con los siguientes parámetros: 12 direcciones de codificación, $b=1000$ s/mm²; campo de visión 206x206 mm²; matriz de adquisición 128x128; resolución espacial 1.61x1.61 mm²; grosor del corte de 2.5mm sin factor de distancia, TE/TR=160 ms/7000 ms. Esta adquisición se repitió 5 veces para mejorar la relación señal/ruido. Con el fin de mejorar la calidad de las imágenes EPI se adquirieron imágenes eco de gradiente de diferencia de magnitud y fase ponderadas en T2, con TE = 7.71 ms y 12.47 ms.

En los pacientes tratados con MRgFUS en HM-CINAC se adquirieron imágenes DWI de referencia pre-tratamiento y 4 meses (\pm 2 semanas) post-tratamiento. Todas las adquisiciones se realizaron en el equipo Biograph mMR. La difusión se midió en 64 direcciones de codificación con

$b=1000\text{s/mm}^2$ y con los siguientes parámetros de adquisición: campo de visión $230\times 230\text{ mm}^2$; matriz de adquisición 128×128 ; resolución espacial $2\times 2\text{ mm}^2$; grosor del corte de 2 mm sin factor de distancia, $TE/TR=102\text{ ms}/10000\text{ ms}$. Adicionalmente se adquirieron dos series con $b = 0$ y dirección de codificación de fase invertida.

3.4.3. Tomografía por emisión de positrones

Las imágenes se adquirieron en el propio sistema híbrido Biograph mMR. Se obtuvieron datos simultáneos de PET / MR en reposo tanto antes como tres meses después de la subtalamotomía con MRgFUS, en “off”-medicación. El protocolo de adquisición siguió los procedimientos de la Asociación Europea de Medicina Nuclear [76]. Los sujetos descansaron en una habitación aislada y poco iluminada durante 15 minutos antes de la administración del radiotrazador y durante el período de absorción. La adquisición de PET comenzó 40 minutos después de la inyección intravenosa de 5 MBq/Kg de fluorodeoxiglucosa marcada con ^{18}F (^{18}F -FDG-PET). Los datos de emisión se reconstruyeron con un algoritmo “*ordered subset-expectation maximization algorithm*” y se suavizaron con un filtro gaussiano isotrópico de 2 mm en FWHM. Los volúmenes fueron corregidos por atenuación utilizando mapas basados en RM, derivados de una secuencia Dixon de doble eco ($TR = 3.6\text{ms}$, $TE = 1.23 - 2.46\text{ms}$). El método Dixon consiste en una secuencia de RM basada en el corrimiento químico, diseñada para suprimir uniformemente la señal de la grasa. Con el fin de realizar la normalización espacial y la corrección del efecto de volumen parcial (EVP) se adquirió simultáneamente la secuencia T1-MPRAGE (Tabla 3.4).

3.5. Morfometría de lesiones por subtalamotomía

3.5.1. Parámetros morfométricos.

La medición manual de volumen a partir de datos de resonancia magnética es probablemente la forma de morfometría más ampliamente

aceptada entre la comunidad médica. En este estudio las lesiones se segmentaron manualmente en el espacio individual de cada paciente. Para aumentar la fiabilidad de la medición se utilizaron simultáneamente imágenes ponderadas en T1, T2 y SWI (estas últimas disponibles solo en los estudios realizados en HM-CINAC). Para disminuir la subjetividad del proceso, dos investigadores segmentaron manualmente las lesiones individuales en la RM. Solo se incluyeron en el análisis posterior los vóxeles calificados por ambos observadores como pertenecientes a una lesión individual. Las lesiones en el hemisferio izquierdo se invirtieron, de forma que todos los volúmenes segmentados aparecen en el hemisferio derecho.

En este estudio se exploraron varios parámetros morfométricos como posibles predictores anatómicos de los resultados clínicos. El volumen de la lesión (Vol_{Total}) se calcula sumando los vóxeles incluidos en las dos zonas concéntricas. La lesión efectiva en el NST (Vol_{NST}) la definimos como la suma de los vóxeles que son comunes a la lesión y al NST definido por un atlas estereotáctico:

$$Vol_{NST} = [Vol_{Total} \cap NST_i] \quad (3.1)$$

donde i representa el atlas seleccionado para cada estudio, descritos a continuación. De esta forma, la relación Vol_{NST}/Vol_{Total} indica la fracción de la lesión terapéutica que efectivamente implica al NST. El centro de masa de las lesiones (Cm) se consideró en relación al punto medio entre la comisura anterior (CA) y la comisura posterior (CP), o punto medio intercomisural (Pml):

$$\begin{aligned} Cm(X) &= \sqrt{(X_{Lesion} - X_{Pml})^2} \\ Cm(Y) &= \sqrt{(Y_{Lesion} - Y_{Pml})^2} \\ Cm(Z) &= \sqrt{(Z_{Lesion} - Z_{Pml})^2} \end{aligned} \quad (3.2)$$

donde X , Y y Z corresponden a la localización medio-lateral, anterior-posterior y dorsal-ventral, respectivamente.

Aunque en las dos cohortes de pacientes utilizados para el estudio de morfometría (Ensayos 1 y 2, ver sección 2.1) se siguió una estrategia similar, las herramientas computacionales para analizar los parámetros morfométricos de las lesiones varían.

3.5.2. *Volumetría y localización de las lesiones por radiofrecuencia.*

En el caso de las imágenes correspondientes a los pacientes tratados con subtalamotoía por radiofrecuencia, estudiados en el CIREN, los volúmenes ponderados en T1 y T2 fueron transferidos a una estación de trabajo equipada con el sistema de planificación neuroquirúrgica STASSIS (CIREN, Habana, Cuba). Este sistema incluye herramientas gráficas para el procesamiento de imágenes e integra un atlas digital basado en el atlas histológico de Schaltenbrand y Wahren (atlas SW) [75,77].

El volumen total de las lesiones agudas Vol_{Total} fue calculado mediante segmentación manual en las imágenes ponderadas en T2, donde se puede identificar una lesión hipo-intensa rodeada por edema perilesional hiper-intenso (Figura 3.3). Las imágenes T1 fueron utilizadas como soporte. El atlas digitalizado SW fue corregistrado a la IRM de cada paciente utilizando transformaciones no rígidas, guiado por marcadores homólogos visibles tanto en el atlas como en la IRM (Figura 3.3B). El volumen efectivo Vol_{NST} se calculó sumando los vóxeles que son comunes a la lesión y al NST definido por este atlas (Ecuación 2.1).

Tras localizar CA y CP, STASSIS genera un nuevo sistema de coordenadas con respecto a estos marcadores. De esta forma las coordenadas de Cm (Ecuación 3.2) están determinadas por el plano de las comisuras y los planos ortogonales a este. Las coordenadas X e Y fueron escaladas a un espacio común basado en el valor promedio de la distancia CA-CP de todos los pacientes (26.3 mm) y el ancho del tercer ventrículo (5.0 mm).

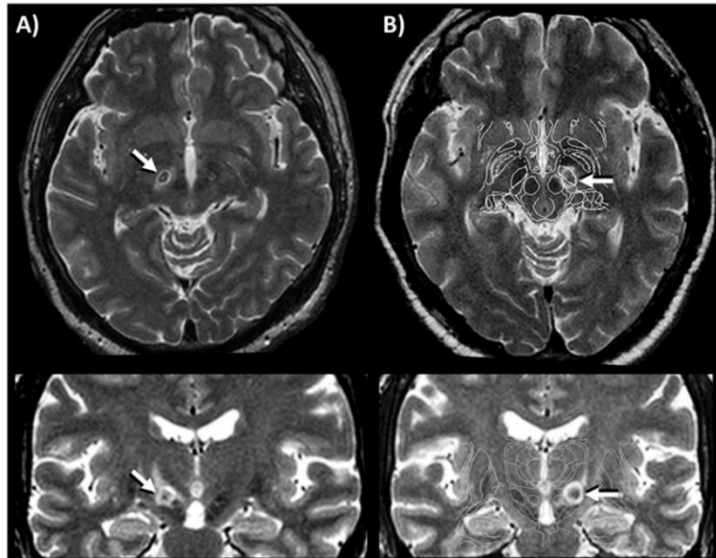


Figura 3.3. Topografía de las lesiones subtalámicas en orientación axial (fila superior) y coronal (fila inferior). Se identifican claramente tres regiones: una zona hiperintensa central, una zona media hipointensa y un edema perilesional externo (flechas). (B) IRM ponderada en T2 que muestra la lesión de subtalamotomía en el hemisferio derecho, en relación al atlas digitalizado SW (flechas).

3.5.3. Volumetría y localización de las lesiones por MRgFUS.

Similar a las lesiones por radiofrecuencia, en las lesiones por MRgFUS son identificables una región central correspondiente a tejido necrosado (lesión definitiva), hiperintenso en T1 e hipointenso en T2, y una región perilesional correspondiente a edema citotóxico, hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 (Figura 3.4). Estas regiones fueron segmentadas utilizando el software ITK-Snap (<http://www.itksnap.org>).

La figura 3.5 muestra el diagrama de procesamiento de las imágenes de MRgFUS-subtalamotomía, para el cálculo de los parámetros morfométricos. El corrección de un atlas estereotáctico en el espacio del paciente implica el cálculo de las matrices de transformación del espacio individual a un espacio estándar (T), así como su inversa (T^{-1}). Como se plantea en la sección 1.7.2, están disponibles varias plantillas que definen el espacio MNI.

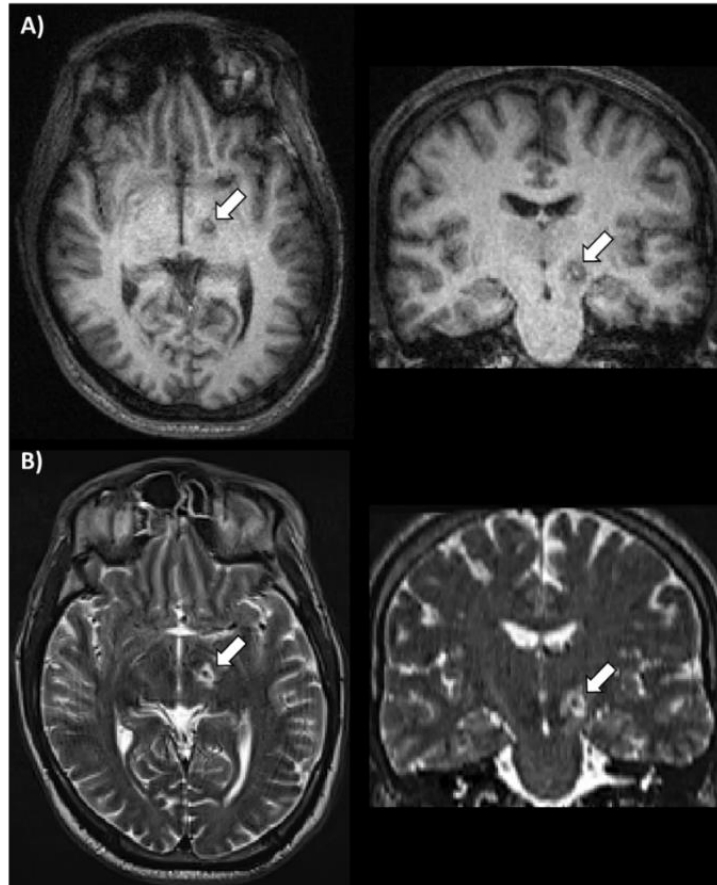


Figura 3.4. Lesión termolítica característica por MRgFUS. Los cortes axiales y coronales ponderados en T1 (A) y T2 (B) muestran dos zonas concéntricas correspondientes a necrosis y edema citotóxico.

En esta investigación, cuando aludimos a “*espacio estándar*” o “*espacio MNI*” nos referimos a aquel definido por la plantilla MNI152-NLIN-6ta generación, adoptado por el Consorcio Internacional para el Mapeo Cerebral para definir la anatomía estándar. Esta plantilla es el promedio de 152 volúmenes ponderados en T1, corregistrados de forma no lineal, la cual está disponible en los softwares FSL5.0 y SPM12.

Los volúmenes T1-MPRAGE fueron normalizados utilizando el método DARTEL (Sección 1.7.2) [56]. Este método realiza una clasificación automatizada de tejidos basada en mapas probabilísticos de clases de tejidos (TPM, del inglés *tissue probability maps*), derivadas de datos de MRI. En esta Tesis no utilizamos el TPM disponible en SPM12, sino un nuevo TPM que optimiza el contraste del tálamo, caudado, putamen, globo

pálido, sustancia negra, núcleo subtalámico, núcleo rojo y núcleo dentado [78].

La transformación T^{-1} se aplicó al atlas de Morel de los ganglios basales [79]. Este atlas constituye un modelo tridimensional en el espacio MNI, generado a partir de múltiples secciones histológicas del tálamo y sus estructuras adyacentes. El NST del atlas se aplicó como una máscara a la lesión en el espacio individual de cada paciente. Los valores Vol_{Total} y Vol_{NST} son reportados por ITK-Snap. Las coordenadas de C_m se calcularon a partir de la Ecuación 2.2.

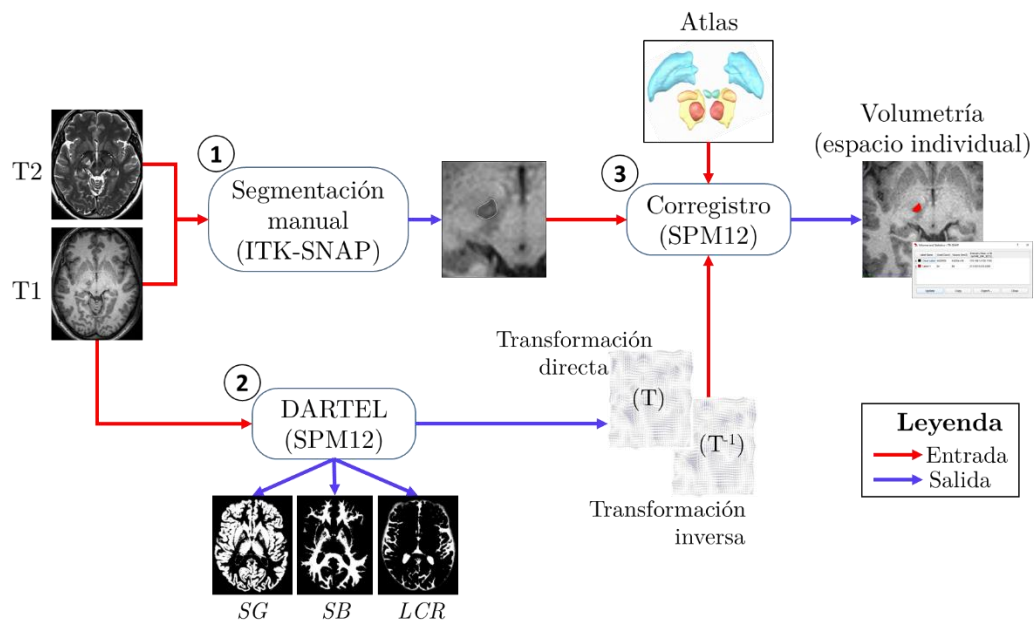


Figura 3.5. Metodología para realizar la volumetría de las lesiones. Las lesiones son segmentadas manualmente con el programa ITK-SNAP (1). La matriz inversa obtenida en la normalización (2) se aplica al atlas de Morel para obtener un corregistro espacial con la lesión (3). SG: sustancia gris; SB: sustancia blanca; LCR: líquido céfalo-raquídeo.

3.5.4. Mapas de probabilidad de lesiones

Este paso tiene como objetivo determinar la probabilidad de que un vóxel se relacione con un determinado resultado clínico. La figura 3.6 muestra el diagrama de flujo para la construcción de un mapa de probabilidades a partir de las lesiones por subtalantomía. Las lesiones segmentadas manualmente se proyectan en el espacio MNI aplicando las

transformaciones DARTEL directas (T) obtenidas para cada volumen T1-MPRAGE. A continuación, promediamos los sujetos para producir estimaciones espaciales de la probabilidad de que cada grupo resida en un vóxel. De esta manera, el valor de cada vóxel en el mapa promedio generado indica la fracción del número total de lesiones que corresponden a un grupo clínico.

El mapa de probabilidades para cada grupo clínico se calculó utilizando un valor umbral de 0.3, maximizando la verosimilitud de que una determinada diana esté relacionada con un impacto clínico. Para sustentar la comparación objetiva en el sistema de referencia estándar, los atlas SW y Morel se superponen a la plantilla modelo (Figura 3.7). Los mapas de probabilidades relacionados con las discinesias fueron modelados siguiendo el mismo procedimiento.

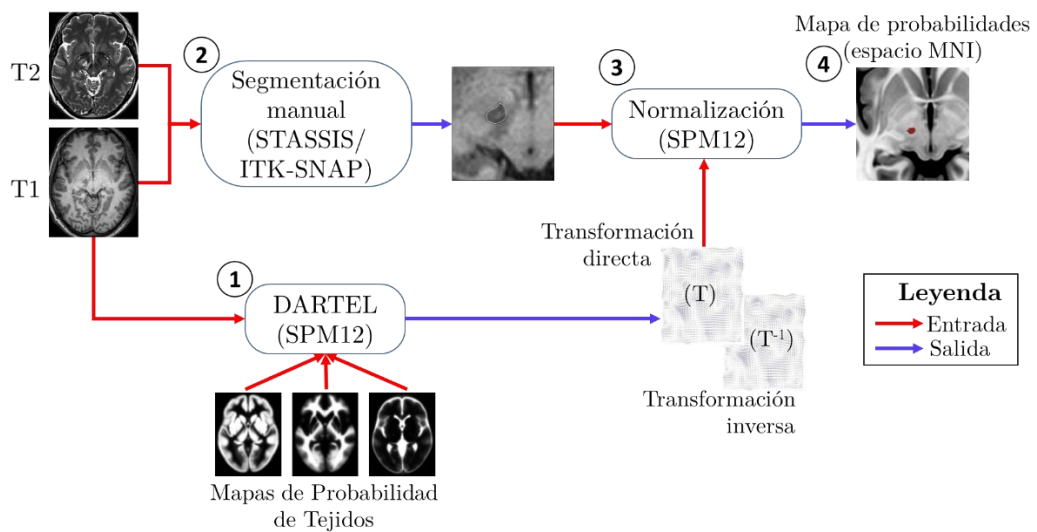


Figura 3.6. Metodología para la generación de mapas de probabilidades de lesiones. La matriz directa obtenida en la normalización (1) se aplica a la lesión segmentada correspondiente (2), obteniéndose un set de datos normalizados en el espacio estándar (3). Las lesiones se promedian para producir mapas de probabilidades para cada grupo de pacientes (4).

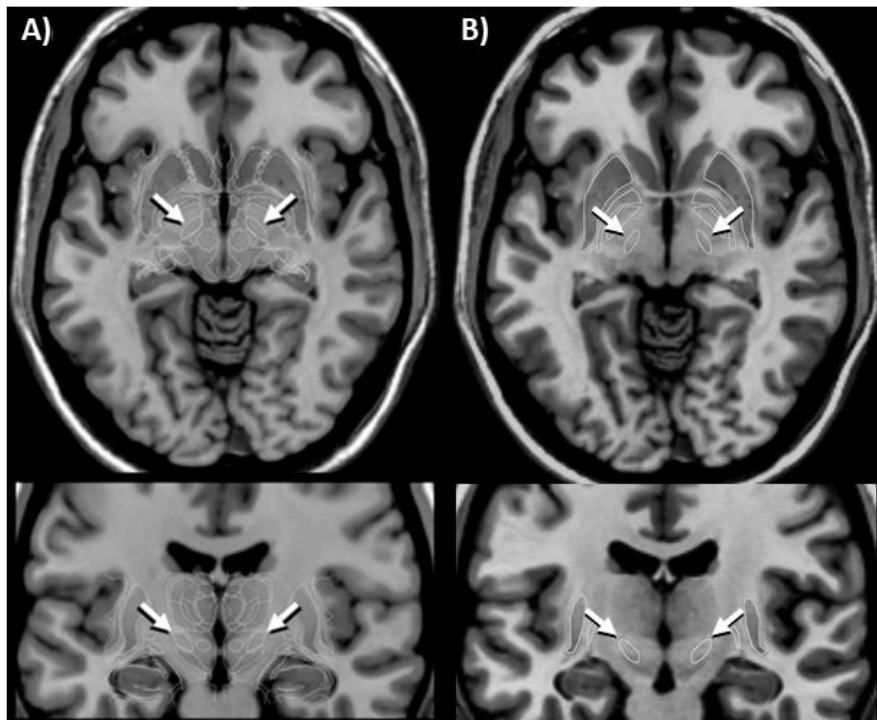


Figura 3.7. Localización espacial del NST (señalado) en el espacio MNI152-NLIN-6ta, según los atlas de Schaltenbrand y Wahren (A) y Morel (B).

3.5.5. Análisis estadístico.

Los análisis estadísticos se realizaron con los sistemas Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., OK) y SPSS 21 (IBM Corp.), considerando que todas las lesiones se realizaron en el hemisferio derecho. Como valor de significación estadística en todas las comparaciones se estableció $P < 0.05$.

Se utilizó una prueba no paramétrica por rangos de Kruskal-Wallis para determinar diferencias significativas entre los parámetros morfométricos de los grupos de pacientes. Las diferencias por pares entre grupos se evaluaron post-hoc mediante una prueba U de Mann-Whitney no paramétrica.

El volumen total de las lesiones y su superposición con el NST se correlacionaron con los cambios en los valores clínicos (MDS-UPDRS-III) utilizando la prueba no paramétrica de rango de Spearman.

3.6. Análisis de los cambios en la conectividad anatómica

El uso de la tractografía para investigar el impacto de las lesiones sobre la organización topográfica de las fibras en la región subtalámica, implica la parcelación de las regiones de interés y la caracterización de los parámetros de conectividad. La reconstrucción de las fibras de la sustancia blanca se realizó con el programa DSI-Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>). Teniendo en cuenta las diferencias en la resolución espacial y angular de las imágenes adquiridas en el CIREN y en HM-CINAC, y a los objetivos perseguidos en cada caso, se utilizaron estrategias de reconstrucción diferentes.

3.6.1. Preprocesamiento y reconstrucción.

Las imágenes DWI fueron filtradas para mejorar la relación señal/ruido y pre-procesadas utilizando la librería de procesamiento de imágenes FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) [80]. El tejido no cerebral se eliminó utilizando la herramienta BET (del inglés Brain Extraction Tool). Las imágenes b_0 con direcciones de codificación de fase opuesta se combinaron para estimar un mapa de cambios en la susceptibilidad magnética local. Las distorsiones geométricas relacionadas con artefactos de movimiento y homogeneidad del campo fueron corregidas utilizando el mapa de susceptibilidad estimado previamente.

Los datos de difusión de los pacientes con subtalantomía por radiofrecuencia presentan 12 direcciones de adquisición, por lo que se utilizó una versión del algoritmo FACT (del inglés *Fibre Assignment by Continuous Tracking*) [81,82]. En cambio, los datos asociados a los ensayos de MRgFUS tienen una alta resolución angular (64 direcciones), por lo que utilizamos el método QSDR (del inglés *Q-Space Diffeomorphic Reconstruction*), una aproximación que nos permite reconstruir las funciones de distribución *SDF* en un espacio normalizado, como el espacio MNI [83]. De esta forma, el método QSDR permite analizar diferencias entre grupos de pacientes en un espacio común. Ambos métodos están disponibles en DSI-Studio.

3.6.2. Definición de las regiones de interés.

Se aplicó un enfoque basado en regiones de interés (ROI) para optimizar el seguimiento de las fibras, utilizando los atlas residentes en DSI-Studio(<http://dsi-studio.labsolver.org/>). Las localizaciones de las ROIs se determinaron sobre la base de trabajos previos publicados en la literatura y en atlas de neuroanatomía.

La figura 3.8 muestra las áreas subcorticales de interés. El NST y los núcleos ventrolaterales (VL) y ventroanteriores (VA) del tálamo están disponibles en el modelo canónico del atlas de Morel en el espacio MNI [79]. Como se planteó anteriormente, este atlas fue generado a partir de secciones histológicas. El GPi, GPe y núcleo rojo están disponibles en el atlas subcortical Harvard-Oxford [84]. Este atlas probabilístico fue creado a partir de imágenes de IRM ponderadas en T1, provenientes de 37 sujetos sanos. La vía corticoespinal se reconstruyó a partir del atlas de tractografía de materia blanca JHU [85].

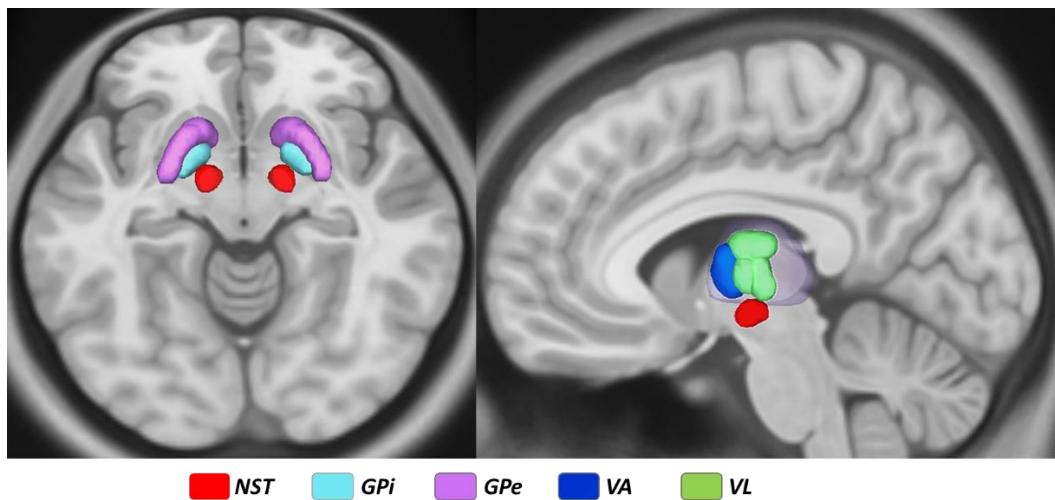


Figura 3.8. Localización de los núcleos subcorticales en el espacio MNI, utilizados como ROIs en la tractografía. *NST*: núcleo subtalámico, *GPi*: globo pálido interno, *GPe*: globo pálido externo, *VA*: núcleo ventral anterior del tálamo, *VL*: núcleo ventral lateral del tálamo. Ver en el texto los atlas de referencia.

Las estructuras corticales se definieron como ROIs a partir del atlas AAL [86], disponible en DSISudio (Figura 3.9). El atlas AAL (acrónimo de *Automated Anatomical Labeling*) fue construido a partir de la parcelación anatómica de un volumen T1 de alta resolución de un solo sujeto, normalizado espacialmente al espacio MNI. La corteza motora primaria (M1, área 4 de Brodmann) está ubicada anterior al surco central, que la demarca de la región somatosensorial primaria, extendiéndose anteriormente hasta el giro precentral. M1 es un área de salida de las conexiones desde los ganglios basales y el cerebelo, y la región donde se origina parte de la vía descendente corticoespinal [87]. El área motora suplementaria (AMS) está situada en la superficie mesial del lóbulo frontal del cerebro humano, constituyendo la parte medial del área 6 de Brodmann [88,89]. La circunvolución y el surco cingulados demarcan su borde inferior. El borde posterior del AMS está constituido por el surco precentral que lo separa del área de la pierna de la corteza motora primaria.

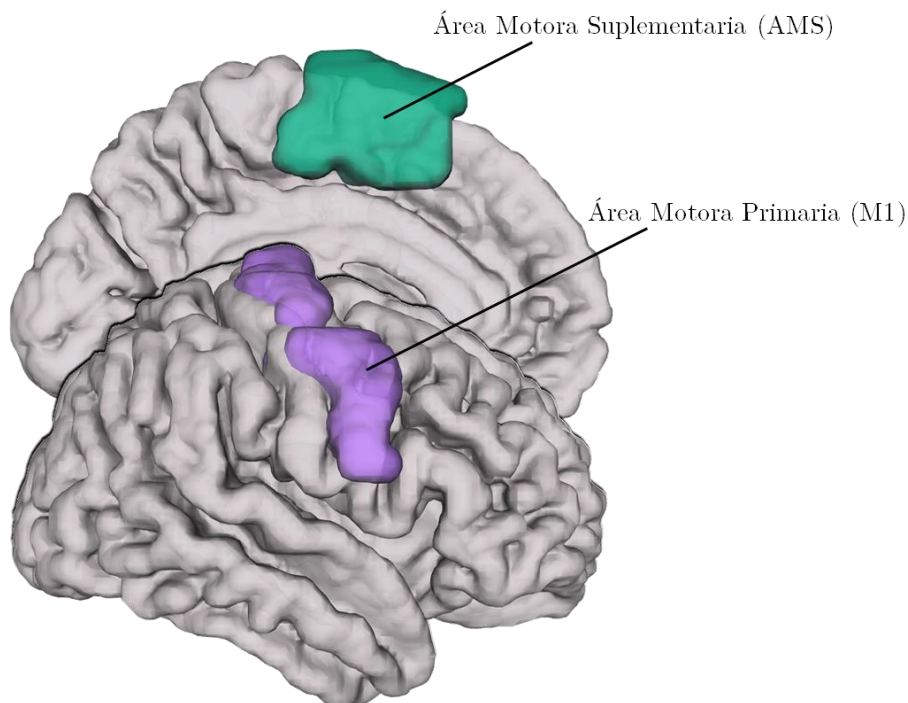


Figura 3.9. Localización de las áreas motoras corticales de interés en el atlas AAL, disponible en DSISudio.

3.6.3. Subtalamotomía por radiofrecuencia: análisis basado en tractos.

Para realizar la tractografía basada en ROIs, se impusieron como parámetros de reconstrucción una longitud máxima del tracto de 500mm y una curvatura de $\pm 90^\circ$. Los atlas se transformaron al espacio de cada sujeto mediante un registro no lineal entre el mapa de anisotropía fraccional del paciente y una plantilla derivada de 90 sujetos neurológicamente normales [83], incluido en el paquete DSI-Studio. La figura 3.10 muestra regiones relevantes registradas en el mapa de anisotropía de un paciente representativo (paciente 32).

Primero utilizamos el GPi en cada paciente como “semilla” para reconstruir las fibras que se conectan con el tálamo evitando el NST. De esta forma seleccionamos principalmente los haces neuronales que pasan por el fascículo lenticular, ansa lenticularis y fascículo talámico. El núcleo rojo y el haz corticoespinal se utilizan con fines de orientación espacial. Se estimó el volumen de estas fibras pálido-fugales para cada paciente, corregidos por el volumen total de tractos hemisféricos (utilizando la materia blanca hemisférica como región semilla).

Por último, los tractos pálido-talámicos reconstruidos se convierten en una ROI binaria utilizando la opción “*Tracts to ROI*”. Basado en esta y en el atlas SW digital corregido, se dibujó manualmente para cada paciente una región ventral al tálamo, medial a la cápsula interna y dorsal-medial al NST en todos los cortes que contenían conexiones pálido-talámicas (región 3, Figura 3.10). Esta región heterogénea contiene el fascículo lenticular y talámico (campos H2 y H1 de Forel) y ZI dorso-medial (ZI.dm), y probablemente las radiaciones prelemniscas, los tractos dentado-rubro-talámicos y la parte más anterior de la ZI caudal (ZI.c). Optamos por este enfoque teniendo en cuenta la poca capacidad del algoritmo FACT para resolver el cruce de fibras y nuestra baja resolución angular, así como que nuestra hipótesis apunta al efecto de la lesión en la región que rodea al NST. La media de la anisotropía fraccional en esta región se calculó para cada paciente.

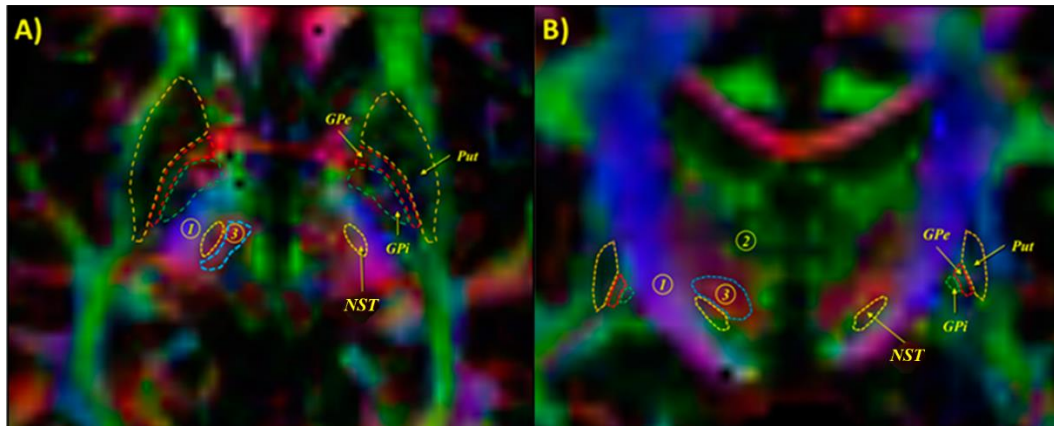


Figura 3.10. Mapas de FA de un paciente representativo, codificados por color, en orientaciones axial (A) y coronal (B). Los colores indican la dirección de los tractos (rojo: transversal; verde: anterior-posterior; azul: vertical). 1: cápsula interna; 2: tálamo; y 3: las líneas de puntos azules contienen el ZI dorsal-medial y parcialmente caudal, fibras del fascículo talámico y los campos de Forel, tractos dentato-rubro-talámicos (drt) y fibras lemniscales. La ubicación de los ganglios basales en el atlas Schaltenbrand y Wahren se representa con líneas punteadas.

Para determinar la relación espacial entre las lesiones y los tractos específicos en el espacio MNI, se reconstruyeron los mapas tridimensionales de máxima verosimilitud para las discinesias y se registraron en un modelo DTI de alta resolución, derivado de 842 sujetos, disponible en DSI-Studio.

3.6.4. Parcelación del núcleo subtalámico basado en DTI.

La parcelación del NST basada en conectividad estructural se implementó en los estudios pre-tratamiento correspondientes al Ensayo 3 (Sección 2.2.3). Se definió el NST como región “semilla” y M1 y AMS como regiones de paso (ROI). Se establecieron los siguientes parámetros de reconstrucción: ángulo máximo de 90°, paso de 1mm, restricción de longitud de 500mm.

Los tractos se exportaron como imágenes independientes de densidad de tractos (TDI) [90]. TDI es un método de post-procesamiento que mejora la visualización de las fibras mediante la interpolación de la información de un vóxel y sus vecinos, lo que permite revelar estructuras más allá de la resolución original del vóxel de la imagen. La intensidad de los píxeles en los mapas TDI refleja el número de fibras que atraviesan el vóxel, lo que

permite una mejor localización y caracterización de estructuras pequeñas. Por último, las regiones subtalámicas correspondientes a las áreas M1 y AMS se definieron como la intersección entre el TDI correspondiente y el NST.

3.6.5. Cambios en la conectividad inducidos por subtalamotomía.

Para evaluar el impacto de la ablación en la microarquitectura de la región subtalámica, evaluamos el cambio en varios índices de difusión a los 4 meses, comparados con los valores pre-tratamiento. Los índices analizados (QA, MD, AF, AD, RD y SDF), definidos en la Sección 1.7.4, se computaron independientemente para cada región del NST, correspondiente a las conexiones con M1 y AMS.

Para realizar una evaluación cuantitativa de los cambios en la conectividad anatómica del NST, los TDI correspondientes a M1 y AMS fueron binarizados y convertidos a ROIs. El volumen de cada fibra afectado por la lesión se define como la intersección del TDI binarizado con la lesión, por el volumen de vóxel de la imagen:

$$Vol_k(mm^3) = [TDI_k \cap Lesion] \times Voxel (mm^3) \quad (2.3)$$

donde k se refiere a la región cortical conectada al NST (M1 y AMS).

3.6.6. Análisis estadístico.

Para examinar el impacto de las características espaciales de la lesión por RF en las discinesias, se evaluaron las diferencias entre grupos en las métricas de conectividad utilizando la prueba t de Student para muestras independientes. Los cambios en los índices de difusión inducidos por MRgFUS se evaluaron mediante la prueba t de Student para muestras pareadas. El grado de asociación entre los cambios en la puntuación MDS-UPDRS III en el lado tratado (total y para cada signo motor) con los índices de difusión, se evaluó estimando el coeficiente de correlación de Pearson R . En todos los análisis se estableció un valor de corte significativo de 0.05.

3.7. Modulación del metabolismo cerebral por subtalamotomía

Con el objetivo de identificar cambios significativos en el metabolismo cerebral regional inducidos por MRgFUS a diferentes escalas espaciales, aplicamos tres métodos objetivos de análisis: análisis basado en vóxel, análisis basado en el volumen de interés (VOI, por sus siglas en inglés), y análisis de covarianza para estudiar la red metabólica.

El efecto de volumen parcial en los estudios de FDG-PET fue corregido utilizando el método modificado de Müller-Gärtner basado en vóxel, disponible en el software PVE-Lab [91]. Los volúmenes corregidos fueron normalizados al espacio MNI aplicando las transformaciones DARTEL obtenidas para las RM, y suavizados utilizando un kernel Gaussiano isotrópico (FWHM=8mm). Tanto los volúmenes de PET como de IRM de los pacientes con subtalamotomía izquierda (n=3) fueron invertidos en el eje X, de tal forma que todos los tratamientos aparecen en el hemisferio derecho.

3.7.1. Análisis basado en vóxel

Teniendo en cuenta el número de pacientes en la muestra, elegimos un método de análisis conocido como "mapeo estadístico no paramétrico" (SnPM, del inglés Statistical non Parametric Mapping) basado en vóxel. Esta técnica analítica, disponible en el paquete de software SnPM13 (<http://warwick.ac.uk/snpm>), aplica permutaciones aleatorias para permitir comparaciones múltiples vóxel a vóxel [92]. Para tener en cuenta la variabilidad inter-sujetos en la tasa metabólica global se calcularon los valores medios de captación de FDG normalizados a su propia media global. Estos valores son análogos a la "tasa metabólica regional de consumo de glucosa en el cerebro" (rCMRglc, por sus siglas en inglés). Para verificar la viabilidad de esta normalización estimamos las diferencias entre los residuos en la estimación del modelo estadístico, utilizando una prueba t basadas en vóxel.

Los análisis SnPM se realizaron dentro de una máscara descrita previamente [93–95], que incluye componentes de las vías BGTC y

cerebelo-tálamo-cortical, las cuales se conoce que son metabólicamente anormales en la EP. La máscara incluyó los ganglios basales, el tálamo, el tronco encefálico y el cerebelo, así como las regiones corticales premotora, prefrontal, cingulada, parietal posterior y occipital (Tabla 3.5). Las regiones se seleccionaron utilizando atlas anatómicos en el espacio estereotáctico estándar del MNI. El atlas AAL [86] se modificó para incluir el NST y el núcleo rojo en el análisis, referenciados en un atlas digitalizado 3D de alta resolución basado en el atlas histológico de Morel [96], y el tronco encefálico con referencia al atlas Harvard-Oxford [84]. Bajo este supuesto, realizamos una comparación basada en hipótesis utilizando la opción "*paired t-test*" disponible en SnPM13. Teniendo en cuenta el reducido tamaño de la muestra se realizó una prueba t basadas en 10,000 permutaciones aleatorias. Se consideró que los cambios metabólicos eran significativos con un umbral de $P < 0.001$ (sin corregir por comparaciones múltiples) y un tamaño mínimo de clúster de 30 vóxeles contiguos. Con fines exploratorios, también calculamos los cambios regionales dentro de la máscara de interés con un umbral menos estricto de $P < 0.01$ (no corregido). Los cambios metabólicos fuera de la máscara se consideraron generadores de hipótesis y significativos para $P < 0.05$, corregido por comparaciones múltiples basado en el error global o FWE (acrónimo de *Family Wise Error*).

Para evaluar la significancia de la asociación entre el resultado clínico y la modulación del metabolismo, extrajimos el rCMRglc normalizado dentro de un volumen esférico (diámetro = 4 mm), centrado en el vóxel máximo de cada clúster significativo. Estas regiones se definieron en el espacio MNI utilizando el software MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>). Calculamos los coeficientes de correlación no paramétricos de Spearman entre el porcentaje de cambios en las puntuaciones motoras (MDS-UPDRS-III) y el rCMRglc. Además, se realizó un análisis exploratorio de correlación no paramétricas por vóxeles en todo el cerebro utilizando permutaciones. Las correlaciones se consideraron significativas a valores de P inferiores a 0.001, sin corregir por comparaciones múltiples.

Tabla 3.5. Regiones anatómicas incluidas en la máscara de prueba de hipótesis, atlas de referencia y nomenclatura correspondiente.

Región	Atlas	Nomenclatura*
Ganglios basales	AAL Morel	Caudate Putamen Pallidum Subthalamic nucleus (STh) Red nucleus (RN)
Tálamo	AAL	Thalamus
Tronco encefálico	Harvard-Oxford	Brain-Stem
Cortezas sensorimotoras	AAL	Precentral Postcentral Paracentral_Lobule
Corteza premotora frontal	AAL	Supp_Motor_Area Frontal_Sup_Medial Frontal_Mid Frontal_Sup
Corteza parietal posterior	AAL	Parietal_Sup Parietal_Inf Precuneus
Corteza occipital	AAL	Occipital_Mid Occipital_Sup Cuneus Calcarine Lingual
Corteza cingulada	AAL	Cingulum_Ant Cingulum_Mid Cingulum_Post
Cerebelo	AAL	Cerebellum

* Nomenclatura original en cada atlas

3.7.2. Análisis por Volúmenes de Interés

Además del análisis basado en vóxel, realizamos un análisis exploratorio basado en VOI, considerando 114 regiones corticales y subcorticales estandarizadas (57 por hemisferio), utilizando la herramienta IBASPM para SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/>). El atlas se multiplicó por la máscara de materia gris específica de cada sujeto, obtenida en el paso de normalización, y se calcularon los valores medios de rCMRglc para cada VOI. Los volúmenes posteriores al tratamiento se compararon con los valores base mediante el uso de una prueba de rango con signo de Wilcoxon, considerado significativo un umbral de $P < 0.05$, corregido por comparaciones múltiples basado en la proporción de falsos positivos o FDR (acrónimo de *False Discovery Rate*).

3.7.3. Análisis del patrón metabólico relacionado a la enfermedad de Parkinson

Los cambios en la red metabólica cerebral asociados a la MRgFUS-subtalamotomía se determinaron calculando la expresión para cada sujeto de un patrón relacionado con la EP (PREP), basado en covarianza espacial. Este método se basa en un modelo de subperfiles escalados (SSM), un algoritmo multivariado basado en análisis de componentes principales (PCA) [97,98]. Los principios matemáticos que subyacen bajo este enfoque han sido descritos anteriormente [99,100]. Todos los cálculos del PREP se realizaron ciegos al sujeto, hemisferio tratado, condición de tratamiento y calificaciones motoras MDS-UPDRS-III. Las puntuaciones de la red se transformaron en valores Z usando puntuaciones análogas para 24 controles sanos (3 por paciente), emparejados en edad y sexo, recopilados en el Centro Médico Universitario de Groninga (UMCG) como parte del proyecto multicéntrico GLucose IMaging in ParkinsonismS (GLIMPS, <http://glimpsproject.com>). Los cambios en el PREP inducidos por subtalamotomía y su asociación con cambios en las puntuaciones motoras MDS-UPDRS-III se evaluaron mediante pruebas no paramétricas. Las comparaciones estadísticas se consideraron significativas para $P < 0.05$.

IV. RESULTADOS

4. Relación entre la evolución clínica y la topografía de las lesiones por subtalamotomía.

4.1. Subtalamotomía por radiofrecuencia

En esta sección describimos una serie de 64 pacientes con EP tratados con subtalamotomía por radiofrecuencia, con el objetivo de analizar dos aspectos principales de la cirugía ablativa del NST, a saber: la relación entre la topografía de la lesión y el beneficio antiparkinsoniano, por un lado, y la incidencia y gravedad de la discinesia en el otro.

4.1.1. Resultados clínicos

Los pacientes incluidos en este estudio corresponden al Ensayo 1 (secciones 3.1 y 3.2). Los efectos clínicos inducidos por la subtalamotomía se resumen en la Tabla 4.1. Treinta y dos pacientes (50%) mostraron una mejora notable y fueron incluidos en el Grupo 1; 29 pacientes (45%) tuvieron una mejoría moderada y fueron incluidos en el Grupo 2; y tres pacientes (5%) se clasificaron en el Grupo 3 con una mejoría deficiente en la puntuación MDS-UPDRS-III. Los grupos de pacientes no difieren significativamente en la distribución por edad o sexo, duración de la enfermedad, puntuación inicial en UPDRS o dosis de levodopa. Las 64 lesiones en el NST estaban disponibles e identificables para el análisis por IRM.

Tabla 4.1. Efecto de la subtalamotomía en el rendimiento motor (MDS-UPDRS-III).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
UPDRS-off pre-op (\pm d.e.)	65.4 (\pm 11.3)	63.5 (\pm 10.8)	59.0 (\pm 28.9)
UPDRS-off post-op (\pm d.e.)	18.8 (\pm 6.4)	29.5 (\pm 4.8)	46.7 (\pm 8.9)
Porcentaje de cambio (%)	71.3**	53.5**	20.8*

La puntuación UPDRS motor se presenta como media (\pm desviación estándar)
* $P = 0.05$; ** $P < 0.001$.

4.1.2. Análisis morfométrico de las lesiones

El volumen promedio de lesiones fue de 42.7 mm³, consistente con la planificación intraquirúrgica basada en la evaluación electrofisiológica y clínica [74]. No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos clínicos con respecto a la lesión total V_{tot} , mientras que V_{nst} fue estadísticamente diferente ($P < 0.001$). La exploración post-hoc reveló que los pacientes con mayor V_{nst} tuvieron un resultado motor postoperatorio significativamente mejor, en comparación con los pacientes con lesiones que involucran regiones más externas (Figura 4.1A). En consecuencia, la relación V_{nst} / V_{tot} se correlaciona con el porcentaje de mejora en las puntuaciones de la escala MDS-UPDRS-III (Tabla 4.2).

Las coordenadas medias del C_m mostraron diferencias significativas entre los grupos para todos los ejes coordenados (Tabla 4.2). El análisis post-hoc (Figura 4.1B) reveló que la posición de la lesión dentro del NST influyó significativamente en la mejora de las puntuaciones MDS-UPDRS-III. La tendencia indica una mejoría clínica mayor con lesiones cuyo centro de masa inciden en el NST.

Tabla 4.2. Volumen y localización del centro de masa de las lesiones estereotácticas clasificadas de acuerdo al beneficio clínico.

Beneficio	Volumen de lesión		Coordenada del C_m (mm)*		
	V_{nst} (mm ³)	V_{nst}/V_{tot} (%)	X	Y	Z
Grupo 1	37.8 ± 4.7	94.8	12,1 ± 0.6	-2,9 ± 1.3	-2,7 ± 0.8
Grupo 2	30.3 ± 5.9	78.7	10,9 ± 0.6	-3,6 ± 1.2	-1,5 ± 1.0
Grupo 3	19.7 ± 2.5	48.0	9,9 ± 0.8	-4,9 ± 1.1	-0,8 ± 1.4
<i>P</i> -valor ⁺	< 0.001	–	= 0.01	< 0.01	= 0.03

C_m : centro de masa de las lesiones, V_{tot} : volumen de lesión, V_{nst} : volumen común a la lesión y al NST

*Coordenadas (± d.e.) en referencia al punto medio inter-comisural

+Prueba por rangos de Kruskal–Wallis

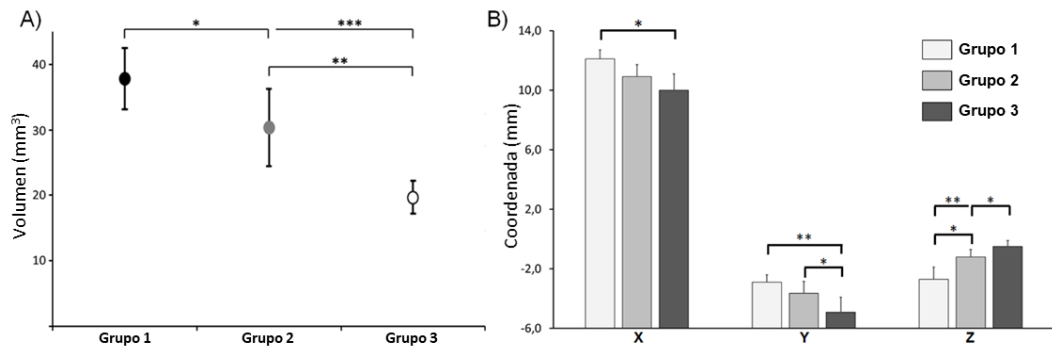


Figura 4.1. Relación entre el resultado postoperatorio y las características morfométricas de las lesiones. (A) Volumen de lesión en NST estratificado de acuerdo con el resultado clínico. (B) Posiciones medias y errores estándar del centro de masa de las lesiones en referencia al punto medio intercomisural en los tres planos estereotácticos clásicos. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

4.1.3. Mapas probabilísticos

Los mapas probabilísticos de las lesiones se generaron en el espacio MNI para cada uno de los tres grupos y se superpusieron en las proyecciones axial y coronal del atlas SW. Los mapas correspondientes a los tres grupos clínicos que muestran agrupamiento regional con respecto al núcleo están representados en la figura 4.2.

Las lesiones promedio para cada categoría variaron en distribución espacial a través de la región subtalámica. Una mayor probabilidad (> 0.6) de obtener resultados excelentes (Grupo 1) se asoció con lesiones que involucran el NST dorsolateral. Se encontraron probabilidades menores, en el rango de 0.3-0.5, en la vecindad dorsal del NST que comprende las regiones ZI y H1-H2. El clúster de píxeles asociado con una mejora moderada (Grupo 2) incidió en el NST dorsal, pero también se extendió hacia las regiones ZI y H1-H2. Las lesiones en el Grupo 2 en comparación con el Grupo 1 fueron ubicadas más posteriores y mediales y tienen un volumen mayor fuera de los límites del NST. Los píxeles correspondientes al resultado clínico más pobre (Grupo 3) se agrupan en regiones más dorsales que involucran principalmente la ZI dorsal-medial, las radiaciones prelemniscas (Raprl) y los campos de Forel, y no involucran significativamente el NST dorsal (Figura 4.2).

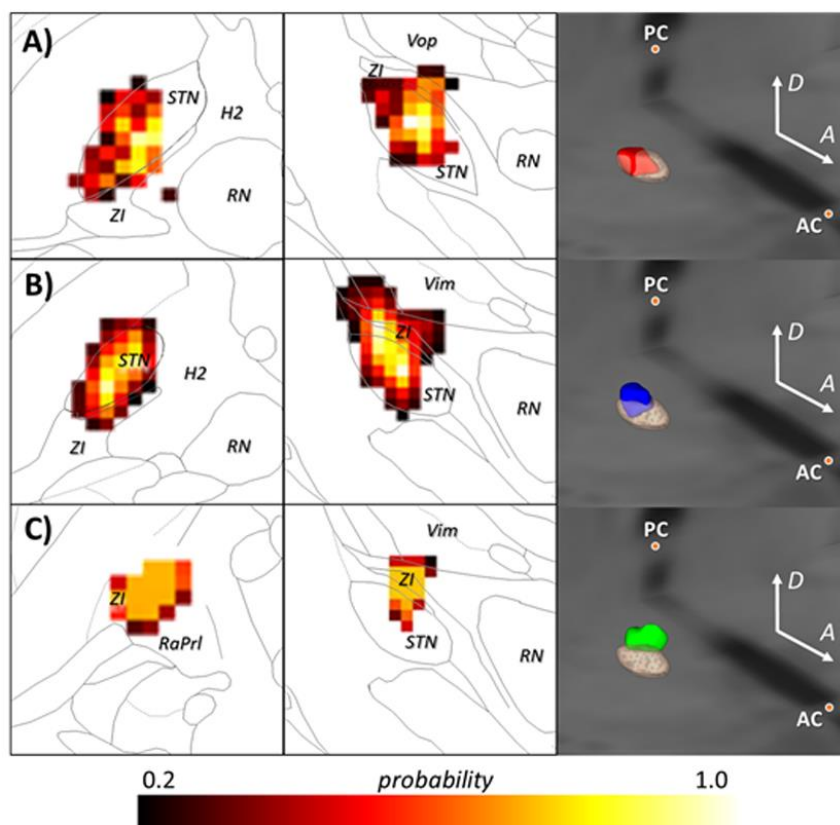


Figure 4.2. Mapas probabilísticos de distribución de lesiones para los tres grupos de pacientes, clasificados según la mejoría clínica. Los mapas se superponen en los planos axial (columna izquierda) y coronal (columna central) del atlas Schaltenbrand y Wahren. La escala de colores representa la probabilidad para cada vóxel de pertenecer a cada categoría clínica. La columna derecha muestra la reconstrucción tridimensional del NST y las lesiones, representada en el espacio MNI. A) Grupo 1 – marcada mejoría, B) Grupo 2 - mejoría moderada, y C) Grupo 3 – pobre mejoría. NST: núcleo subtalámico, ZI: zona incierta, H2: campos de Forel, RN: núcleo rojo, RaPrl: radiación praelemniscalis.

4.1.4. *Discinesias inducidas por subtalamotomía.*

Los puntajes en la escala de discinesia antes y después de la subtalamotomía y los datos de DTI estaban disponibles en 48 pacientes de la población original que ingresó al estudio. Treinta y siete pacientes con puntuaciones bajas de discinesia (0-2) y 11 con puntuaciones altas (> 2) fueron clasificados respectivamente como no discinéticos y discinéticos. No hubo diferencias significativas en la mejora motora entre estos dos subgrupos (el % de reducción en MDS-UPDRS-III en off fue 62.4 ± 7.54 y 58.3 ± 9.71 , respectivamente).

En general, las discinesias inducidas por la ablación disminuyeron espontáneamente, pero 3 pacientes incluidos en este análisis desarrollaron HCB graves que requirieron tratamiento con palidotomía 6-12 meses después del procedimiento inicial de subtalamotomía. Este último abolió las HCB en todos los casos sin efectos secundarios asociados.

La tabla 4.3 muestra las principales características de la lesión para los grupos de pacientes no discinéticos y discinéticos. El análisis estadístico mostró diferencias significativas en la orientación dorsoventral y una significación marginal en la coordenada medio-lateral. El análisis de conectividad reveló una reducción significativa en la FA y el volumen de fibra en el grupo no discinético en comparación con el grupo discinético, lo que sugiere una interrupción mayor de la difusión anisotrópica en las fibras constituyentes afectadas.

Los mapas probabilísticos de lesiones (Figura 4.3) respaldan estos hallazgos. Los vóxeles con mayores probabilidades de inducir discinesia se concentran dentro de la región dorsolateral del NST, mientras que los vóxeles no discinéticos afectan simultáneamente el núcleo dorsal y las regiones subtalámicas adyacentes, involucrando la ZI dorsal-medial, el fascículo lenticular (campo H2), fascículo talámico (campo H1) y, en menor medida, las vías cerebelo-talámicas.

Tabla 4.3. Topografía de las lesiones subtalámicas y desarrollo de discinesias inducidas por la cirugía.

	No discinético	Discinético	P
Medial-lateral (mm)	12.66 (11.10 / 13.92)	13.81 (12.29 / 14.04)	0.06
Anterior-posterior (mm)	-2.99 (-2.03 / -4.23)	-3.08 (-2.43 / -4.70)	0.23
Dorsal-ventral (mm)	-2.31 (-1.87 / -3.54)	-3.67 (-2.28 / -5.86)	<0.05
Anisotropía fraccional	0.52 (\pm 0.02)	0.56 (\pm 0.04)	<0.05
Volumen de fibras ($\times 10^{-2}$; mm ³)	7.65 (\pm 0.32)	8.76 (\pm 0.41)	<0.01

Las coordenadas se presentan como media (min / max), en referencia a Pml.
Las métricas de conectividad se presentan como medias (\pm d.e.)

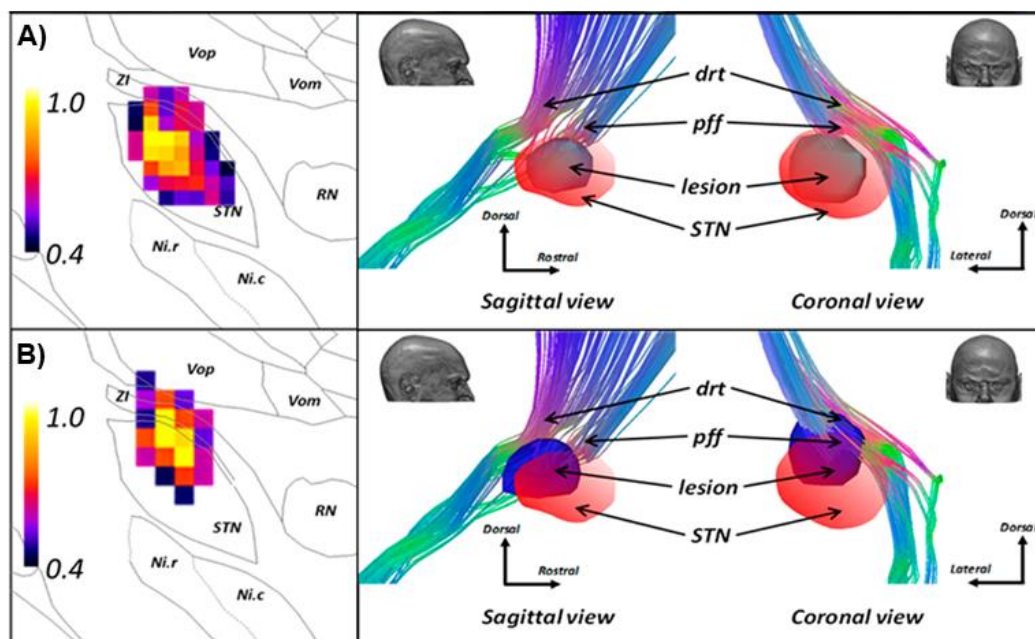


Figura 4.3. Ubicación de las lesiones en la región subtalámica. La columna izquierda muestra los mapas de probabilidad de lesiones que inducen discinesia (A) y lesiones que no inducen discinesia (B), superpuestos en el atlas SW (Lámina 27, F.p.3). La imagen derecha muestra una representación tridimensional de la máxima probabilidad de lesión (azul), con respecto al NST (naranja), fibras pálido-fugales (pff) y drt, normalizadas en el espacio MNI. Modificado de [101].

4.2. Subtalamotomía por MRgFUS

4.2.1. Procedimiento y resultados clínicos

Los pacientes incluidos en esta investigación, correspondiente al Ensayo 2 (secciones 3.1 y 3.2), constituyen la primera cohorte de pacientes tratados con MRgFUS-subtalamotomía [72]. La ausencia de referencias justifica la importancia de detallar el procedimiento (Tabla 4.4), teniendo en cuenta la relación entre estos parámetros y las características morfométricas de las lesiones. Las sonicaciones alcanzaron una temperatura de ablación definitiva en la diana ($>55^{\circ}\text{C}$) en todos los pacientes. En todos los casos, el procedimiento se realizó sin incidentes médicos relevantes.

En la evaluación intra-tratamiento todos los pacientes mostraron mejoría motora. El beneficio motor en la puntuación MDS-UPDRS-III, tanto en “*off*” como en “*on*”-medicación, persistían a los 6 meses (Figura 4.4, Tabla 4.5).

Los cambios en MDS–UPDRS–III en estado de *off*-medicación, calculados como la suma de la rigidez + acinesia + temblor, fueron significativos en el hemicuerpo tratado (53%) y en los valores totales (36%). En las evaluaciones post-hoc, se observaron mejorías significativas en la rigidez y el temblor ($P=0.01$), y marginal en la bradicinesia ($P=0.05$).

Un paciente desarrolló discinesias coreicas moderadas en el hombro y brazo en el lado tratado 5 días después de la subtalamotomía. La corea disminuyó con ajuste farmacológico, hasta desaparecer en los siguientes meses. Otro paciente informó movimientos involuntarios ocasionales y no incapacitantes en el brazo tratado, coincidiendo con el efecto pico de levodopa. Una reducción en la medicación resolvió estas discinesias.

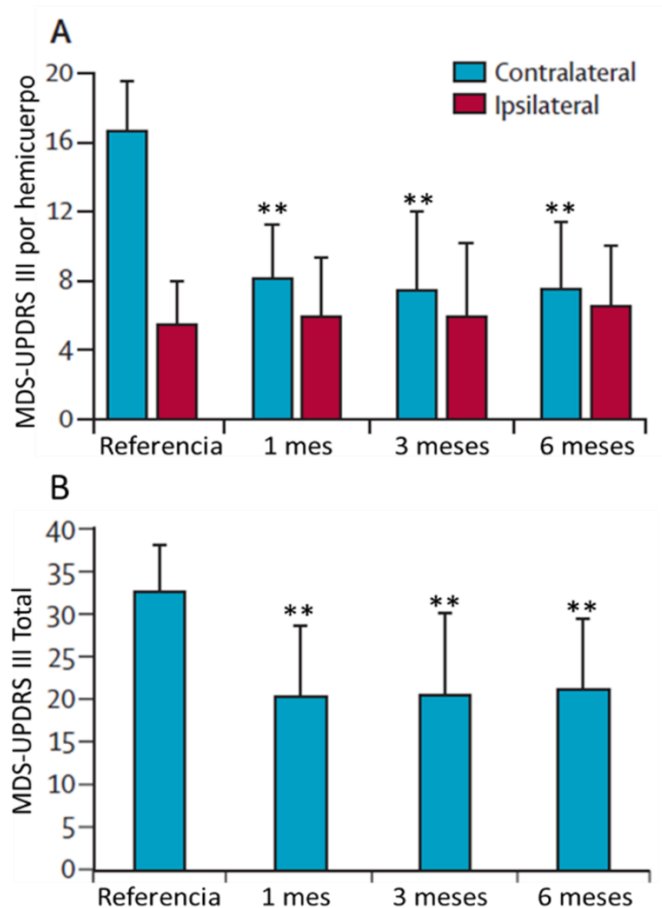


Figura 4.4. Efecto de la subtalamotomía unilateral sobre las características motoras durante los 6 meses de seguimiento. $**P < 0.01$, comparado con referencia (prueba de Wilcoxon de los rangos con signo). Modificado de [72].

Tabla 4.4. Detalles del procedimiento para desarrollar Ultrasonido Focal guiado por Resonancia Magnética.

Paciente	Tiempo de sonicación (min)* [€]	Número de sonicaciones*	Energía entregada (J)**	Tiempo de sonicación (seg)*	Movimientos durante el procedimiento (mm)†			Número de sonicaciones > 55°	Temperatura media > 55°##
					L-M	A-P	D-V		
1	136	24	1350 - 7200	216	0.5 0.0	0.5 0.0	0.0 -0.7	6	56,33 ± 1,37
2	136	39	1200 - 14300	379	0.5 0.5 0.5 0.0 0.5 0.7	-0.7 -0.7 -0.7 0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0 1.0 0.0 0.0	12	57,00 ± 1,91
3	132	25	1350 - 8451	226	1.0 0.7	-1.2 -0.7	0.0 1.0	9	57,78 ± 2.05
4	110	22	1350 - 15113	238	1.0 0.0	0.5 0.0	0.0 1.0	10	57,40 ± 2.01
5	100	16	1292 - 10056	144	1.0	-1.0	0.0	6	58,33 ± 3.01
6	83	21	2216 - 13103	213	0.5	-0.5	0.0	4	59.25 ± 2.22
7	109	19	1272 - 17493	215	0.0 0.0 1.2	0.0 0.0 -1.3	0.7 0.3 0.0	10	56.90 ± 1.37
8	174	31	1788 - 13097	311	1.5 0.9 0.6	-1.0 0.0 -1.0	0.0 1.0 -1.0	12	57.67 ± 2.50
9	173	20	1314 - 36680	337	1.2	-1.2	0.0	8	56.63 ± 1.51
10	87	17	1886 - 10647	154	1.0 0.0	-1.5 0.0	0.0 1.0	7	57.57 ± 1.62
	124.0 ± 32.1	23.4 ± 6.9	1501–14614	243.3 ± 76.3	-	-	-	8.4 ± 2.7	57.4 ± 0.8

* media ± d.e., ** rango de valores [min-max], [€] Tiempo desde la primera sonicación hasta el final del procedimiento

† Movimientos descritos de acuerdo a la diana inmediatamente anterior. L-M: Lateral – medial; A-P: anterior – posterior; S-I: superior – inferior, donde L, A y S son valores positivos y M, P y V negativos.

Tabla 4.5. Cambios en las variables primaria y secundaria a los 6 meses post-tratamiento, comparadas con la referencia.

Variable	Referencia†	6-meses‡	Cambio	
			valor‡	%
MDS-UPDRS III (lado tratado <i>off-med</i>)	16.6 ± 2.9	7.5 ± 3.9	9.1 ± 4.7**	53
Rigidez (item 3.3)	2.9 ± 0.7	0.8 ± 0.8	2.1 ± 1.0**	71
Acinesia (item 3.4-3.8)	9.4 ± 2.7	5.6 ± 2.9	3.9 ± 4.0*	37
Temblor (item 3.15-3.17)	4.2 ± 2.1	1.2 ± 1.8	3.0 ± 1.8**	77
MDS-UPDRS III (lado tratado <i>on-med</i>)	11.9 ± 3.1	5.8 ± 3.5	6.1 ± 4.1*	47
Rigidez (item 3.3)	2.2 ± 1.2	0.2 ± 0.6	2.0 ± 1.4*	88
Acinesia (item 3.4-3.8)	6.5 ± 2.0	4.7 ± 2.1	1.9 ± 2.9+	23
Temblor (item 3.15-3.17)	3.7 ± 1.9	0.9 ± 1.7	2.8 ± 1.9*	80
MDS-UPDRS III (lado no tratado <i>off-med</i>)	5.5 ± 2.5	6.2 ± 3.4	+0.3 ± 1.7	+7.5
MDS-UPDRS III (lado no tratado <i>on-med</i>)	3.2 ± 3.1	4.3 ± 2.8	+1.1 ± 2.8	+14.3
MDS-UPDRS III total <i>off-med</i>	32.7 ± 5.4	21.2 ± 8.2	11.6 ± 6.9**	35.7
MDS-UPDRS III total <i>on-med</i>	21.5 ± 6.3	14.5 ± 5.3	7.0 ± 8.1*	25.5
MDS-UPDRS IV	4.2 ± 4.3	1.7 ± 2.2	2.4 ± 2.7*	45
Dyskinesia (item 4.1-4.2)	0.8 ± 1.3	0.4 ± 0.5	0.6 ± 1.1	16.6
Off-time (item 4.3)	1.2 ± 0.9	0.4 ± 0.5	0.8 ± 0.6*	56.7
Fluctuations (item 4.4-4.5)	1.3 ± 2.0	0.7 ± 1.3	0.6 ± 0.8+	21.7
Off-dystonia (item 4.6)	1.1 ± 0.9	0.3 ± 0.5	0.8 ± 0.6*	55
Escala de discinesias	10.1 ± 13.1	5.3 ± 7.5	4.7 ± 11.6	32
Evaluación subjetiva on-discinesia	3.3 ± 5.9	2.5 ± 3.5	0.8 ± 6.1	6
Evaluación subjetiva off-distonía	4.2 ± 4.3	1.4 ± 2.3	2.8 ± 3.9+	48
Evaluación objetiva	2.6 ± 4.2	1.4 ± 1.9	1.2 ± 3.6	18
Dosis diaria equivalente de levodopa (mg)	732.7 ± 346.4	564.4 ± 286.8	164.6 ± 131.9	24

† Valores representan media ± d.s.

‡ Datos analizados utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, + $P = 0.06$. NS: no significativo.

4.2.2. Morfometría de la lesión por MRgFUS.

El impacto de la subtalantomía se pudo observar mediante resonancia magnética 24 horas después del MRgFUS, con un patrón similar a la ablación por radiofrecuencia. En las imágenes T2 se observa una zona hipointensa, rodeada por una zona fuertemente hiperintensa, las que representan necrosis por coagulación y edema citotóxico, respectivamente [51]. Estas zonas evolucionan a una cavidad redonda u ovalada, hiperintensa en T2, que tiende a colapsar en los 3-6 meses siguientes en la mayoría de los casos (Figura 4.5). En las imágenes agudas se observa además una zona hiperintensa difusa correspondiente a edema vasogénico, que tiende a resolverse en las semanas posteriores al tratamiento. En las imágenes SWI se observan pequeñas cantidades de productos sanguíneos paramagnéticos en la diana, que permanecían 6 meses después (Figura 4.5). En ningún paciente se observaron signos de franca hemorragia u otro efecto perjudicial causado por la sonicación.

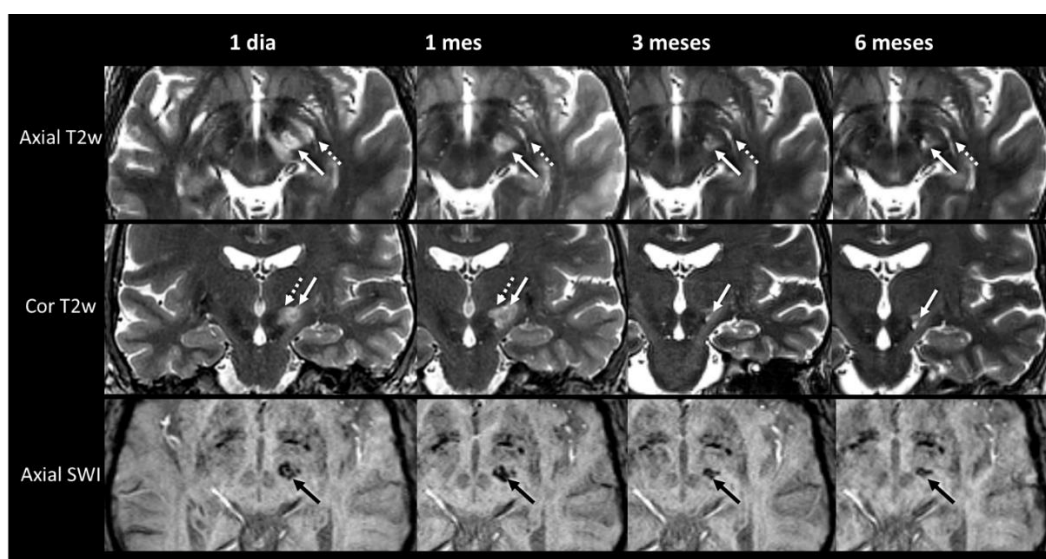


Figura 4.5. Seguimiento por IRM de un paciente representativo tratado por subtalantomía unilateral con MRgFUS. Los cortes axiales (fila superior) y coronales (fila central) ponderados en T2 muestran cambios en la señal durante todo el período de seguimiento. La lesión (flecha continua) y el edema asociado (flecha discontinua) son claramente visibles desde el día 1 después del tratamiento, pero apenas visibles 3 meses y 6 meses después del tratamiento. Las imágenes axiales SWI (fila inferior) muestran hipointensidad en la diana en todos los puntos de tiempo, relacionada con los productos paramagnéticos de los compuestos sanguíneos.

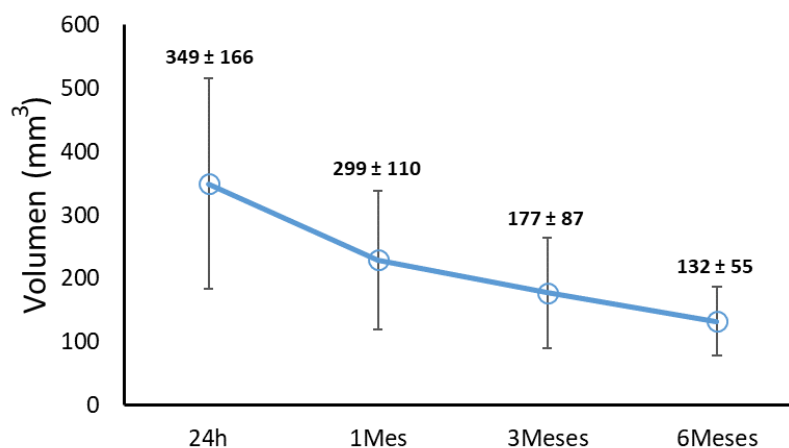


Figura 4.6. Evolución del volumen de lesión, medido por IRM. En cada punto temporal se muestra el valor medio \pm d.e. Los valores incluyen la zona central de necrosis y el edema citotóxico perilesional.

En línea con el patrón temporal de las IRM, la figura 4.6 muestra la disminución del volumen de lesión en el tiempo. Teniendo en cuenta que el efecto clínico se mantenía a los 6 meses, estos datos son sugerentes de un proceso de reconfiguración del tejido en la zona de la lesión. En la Tabla 4.6 se reportan las coordenadas del C_m de la lesión, consistentes con la región dorsolateral (motora) del NST [102]. No se encontraron diferencias en la localización de las lesiones a los 3 meses, respecto a las 24 horas.

Tabla 4.6. Localización del centro de masa de las lesiones con respecto al punto medio intercomisural.

Paciente	24 horas			3 meses		
	ML (X)	RC (Y)	DV (Z)	ML (X)	RC (Y)	DV (Z)
01	12.50	-5.78	-4.70	12.50	-5.37	-4.47
02	14.60	-4.58	-4.50	14.60	-4.17	-4.28
03	14.60	-6.16	-1.60	14.60	-5.72	-1.52
04	11.20	-6.44	-2.80	11.20	-5.98	-2.66
05	14.20	-6.18	-2.10	14.20	-5.59	-2.00
06	12.39	-4.64	-3.29	13.03	-5.27	-3.25
07	13.20	-4.45	-3.30	13.20	-4.11	-3.14
08	13.10	-5.35	-4.10	13.10	-5.18	-3.90
09	13.30	-4.35	-3.50	13.30	-4.00	-3.33
10	14.50	-4.55	-5.20	14.50	-3.82	-4.94
Media \pm d.e.	13.4 \pm 1.1	-5.3 \pm 0.8	-3.5 \pm 1.2	13.4 \pm 1.1	-4.9 \pm 0.8	-3.4 \pm 1.1

ML: medio-lateral, RC: rostro-caudal, DV: dorso-ventral

4.2.3. Mapas probabilísticos

La Figura 4.7 muestra los mapas de probabilidad de la lesión en distintos instantes de tiempo post-tratamiento, normalizados en el espacio del MNI. Se observa una significativa correspondencia espacial con la región dorsolateral del núcleo subtalámico, con lesiones que se extienden dorsalmente hacia el área ventral al tálamo (es decir, zona incerta y el campo H-2 de Forel). Estos datos muestran una escasa dispersión y la concentración de las probabilidades más altas en la diana planificada. Por tanto, estos resultados constituyen evidencias objetivas de la precisión de la MRgFUS y su capacidad de alcanzar con precisión el NST.

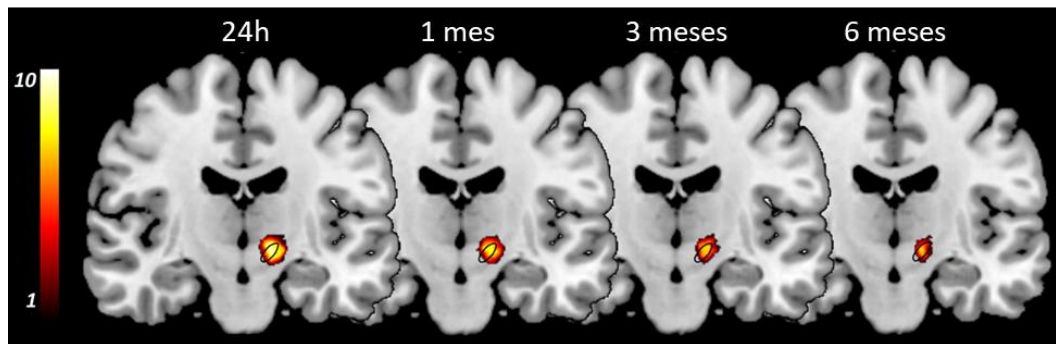


Figura 4.7. Imágenes coronales de la distribución probabilística de las 10 lesiones en un espacio estándar, superpuestas en el núcleo subtalámico (representado por el contorno), según la versión del atlas de Morel del tálamo humano y los ganglios basales en el espacio MNI. El código de color indica el número de lesiones asociado a cada vóxel. La mayor probabilidad, correspondiente al máximo acuerdo entre las lesiones, se observó en el núcleo subtalámico dorsolateral.

5. Topografía del Núcleo Subtalámico basado en conectividad estructural.

5.1. Resultados clínicos

Esta sección incluye los datos clínicos aleatorizados y doble ciego (para los pacientes y neurólogos examinadores) de los 23 pacientes sometidos a MRgFUS-subtalantomía, incluidos en el estudio, correspondientes al Ensayo 3. La ablación del NST disminuyó significativamente ($P < 0.001$) la puntuación MDS-UPDRS-III global (35.7%) y en el hemicuerpo tratado (53.1%), así como en todos los signos motores cardinales de la enfermedad (Figura 5.1 y Tabla 5.1). No se observaron cambios significativos en el hemicuerpo ipsilateral a la lesión, con un ligero empeoramiento (3.8%) en la condición motora. Seis pacientes presentaron discinesias leves en estado *off*-medicación, de los cuales en 2 persistían a los 4 meses, aunque eran mínimas y sin repercusión clínica.

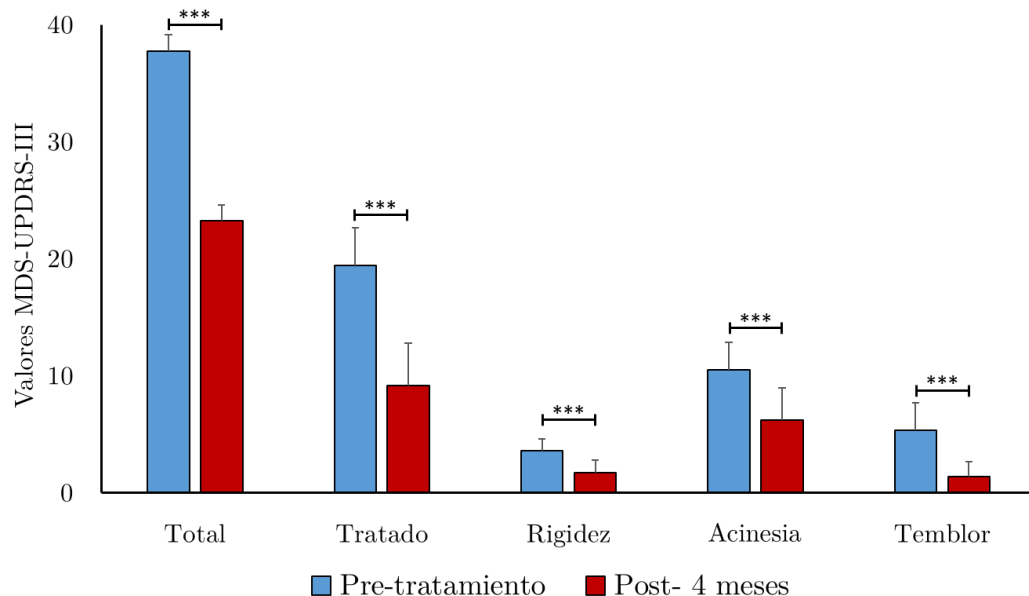


Figura 5.1. Efecto de la subtalantomía unilateral sobre los síntomas parkinsonianos. Total: suma de las puntuaciones globales en la escala MDS-UPDRS-III; Tratado: puntuaciones en el hemicuerpo contralateral a la lesión subtalámica. Los valores de rigidez, acinesia y temblor se refieren al hemicuerpo tratado. *** $P < 0.001$.

Tabla 5.1. Cambios en las variables clínicas a los 4 meses post-tratamiento, comparadas con la referencia, en los pacientes tratados (n=23).

Variable ⁺	Referencia [‡]	4-meses [‡]	Cambio	
			Valor [‡]	%
MDS-UPDRS-III (tratado)	19.5 ± 3.3	9.1 ± 3.7	10.3 ± 3.6**	53.1
Rigidez	3.6 ± 0.9	1.7 ± 1.1	2.0 ± 0.9**	54.2
Acinesia	10.5 ± 2.4	6.2 ± 2.8	4.3 ± 2.8**	41.3
Temblor	5.3 ± 2.4	1.3 ± 1.3	3.7 ± 2.1**	75.6
MDS-UPDRS-III (no tratado)	7.9 ± 3.7	8.2 ± 3.4	-0.3 ± 0.3	-3.8
MDS-UPDRS-III total	37.9 ± 6.7	23.4 ± 6.6	11.6 ± 6.9**	35.7
Dosis diaria equivalente de levodopa (mg)	780 ± 368	631 ± 404	149 ± 263*	19.1

⁺Valores obtenido en *off*-medicación. [‡]Media ± d.e. ***P*<0.001, **P*<0.05, prueba de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.

5.2. Parcelación del núcleo subtalámico.

Los clústeres derivados de nuestra parcelación basada en hipótesis se describen a continuación. La región del NST con mayor probabilidad de conexión con las áreas motoras corticales se encuentra en la región dorsolateral del núcleo, consistente con la entrada de las fibras de la vía hiperdirecta [103].

La parcelación del NST derivada de la tractografía en 32 pacientes muestra patrones de conectividad diferentes con M1 y AMS, relacionados con la segregación de las áreas funcionales del núcleo. La figura 5.2 muestra los haces de fibras M1-NST promedios en 32 pacientes. Como se esperaba, la intersección del mapa TDI con el núcleo, extraído del atlas de Morel, muestra una mayor densidad de conexiones con M1 en la región más dorsal, lateral y caudal del núcleo.

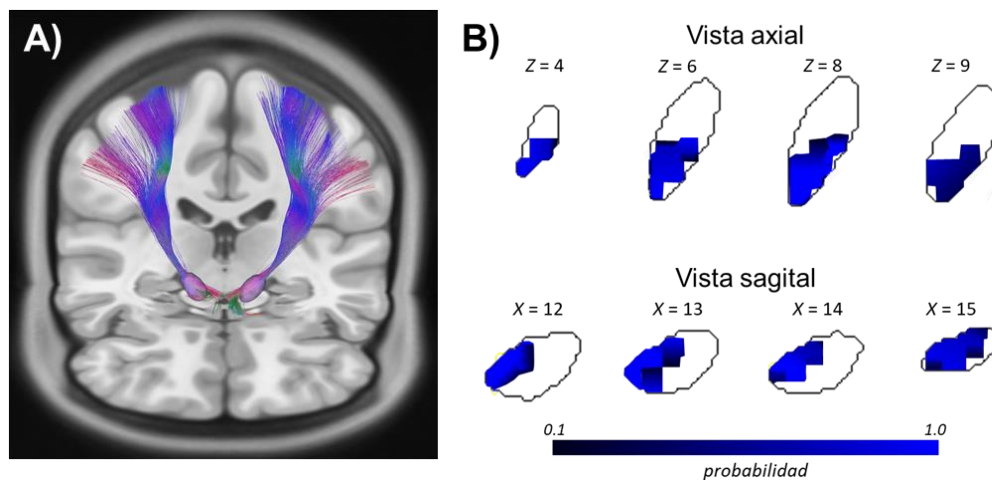


Figura 5.2. Conectividad entre el NST y la corteza motora primaria. A) Fibras córtico-subtalámicas reconstruidas con el método QSDR, utilizando NST como semilla y M1 como ROI. B) Secciones axiales y sagitales que muestran la localización de los vóxeles con mayor probabilidad de conexión con M1 (umbral >0.5).

La figura 5.3 muestra la reconstrucción de las fibras AMS-NST y su intersección con el núcleo. La corteza AMS proyecta también hacia la región dorsolateral del NST, pero la densidad de conexiones es mayor hacia áreas más rostro-mediales en comparación con M1, aunque existe cierto nivel de solapamiento.

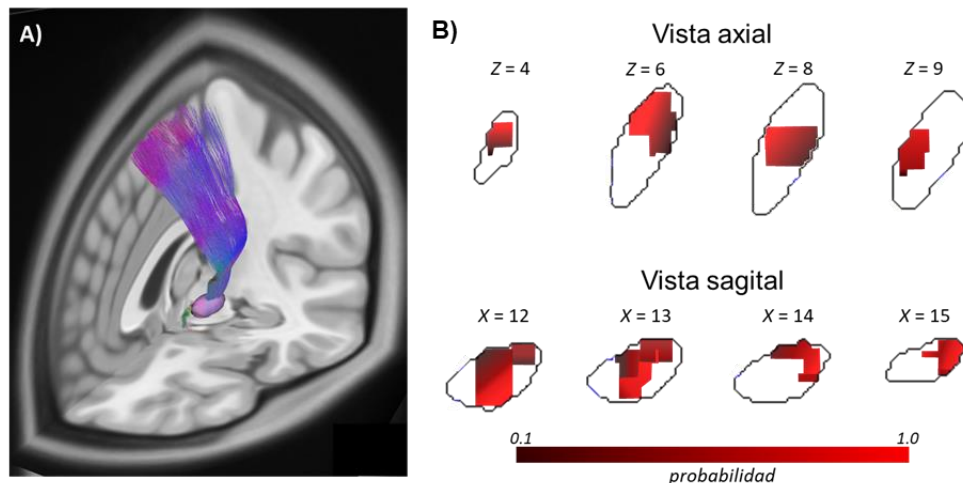


Figura 5.3. Conectividad entre el NST y el área motora suplementaria. A) Fibras córtico-subtalámicas reconstruidas con el método QSDR, utilizando NST como semilla y el AMS como ROI. B) Secciones axiales y sagitales que muestran la localización de los vóxeles con mayor probabilidad de conexión (umbral >0.5) con AMS. Nótese la localización más anterior con respecto al clúster M1.

5.3. Efecto sobre la conectividad anatómica

Las coordenadas de C_m se localizan en la región motora dorso-lateral del NST, con un volumen de $328.0 \pm 155.2 \text{ mm}^3$. La termoablación produce una reducción significativa de la conectividad en los dos haces de fibras investigados (Figura 5.4). A nivel de tractos, encontramos disminución en QA y FA, y aumento en RD, así como la reducción en la SDF. Los valores de significación sugieren un mayor impacto sobre las conexiones NST – M1, comparadas con NST – AMS. No se observan cambios microestructurales en las proyecciones contralaterales a la lesión. No hay correlación significativa entre los índices de difusión y los cambios clínicos.

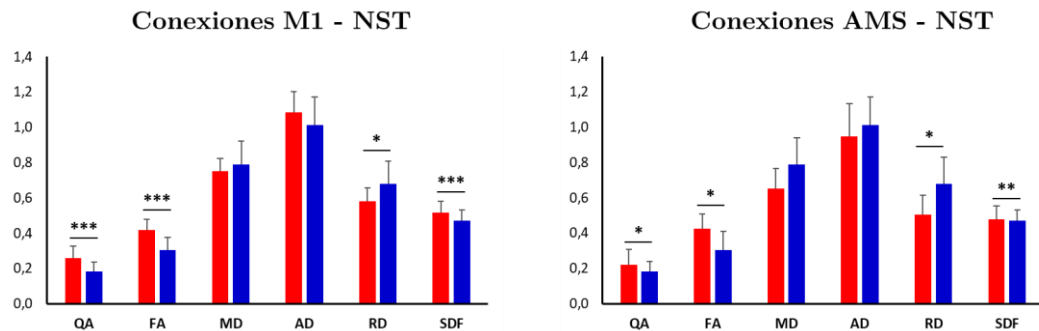


Figura 5.4. Impacto de la lesión sobre los parámetros de conectividad para cada uno de los haces de fibras estudiadas. Nótese el menor impacto sobre las conexiones del NST con AMS. QA: anisotropía cuantitativa, FA: anisotropía fraccional, MD: difusividad media, AD: difusividad axial, RD: difusividad radial, SDF: función de distribución del espín.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, Prueba t para muestras relacionadas.

5.4. Correlación con la mejoría clínica

Con el objetivo de elucidar los mecanismos que definen la mejoría clínica inducida por subtalantomía, consideramos el volumen de fibra afectado, es decir, el volumen de tejido en el cual se solapan la lesión y cada tracto, descrito en la sección 3.6.5. Encontramos una correlación significativa ($R = 0.65$, $P < 0.001$) entre el coeficiente Vol_{M1} y la mejoría contralateral de la rigidez. A su vez, encontramos una correlación significativa entre Vol_{AMS} y la mejoría contralateral de la bradicinesia ($R = 0.67$, $P < 0.001$) y la UPDRS total ($R = 0.71$, $P = 0.001$) (Figura 5.5).

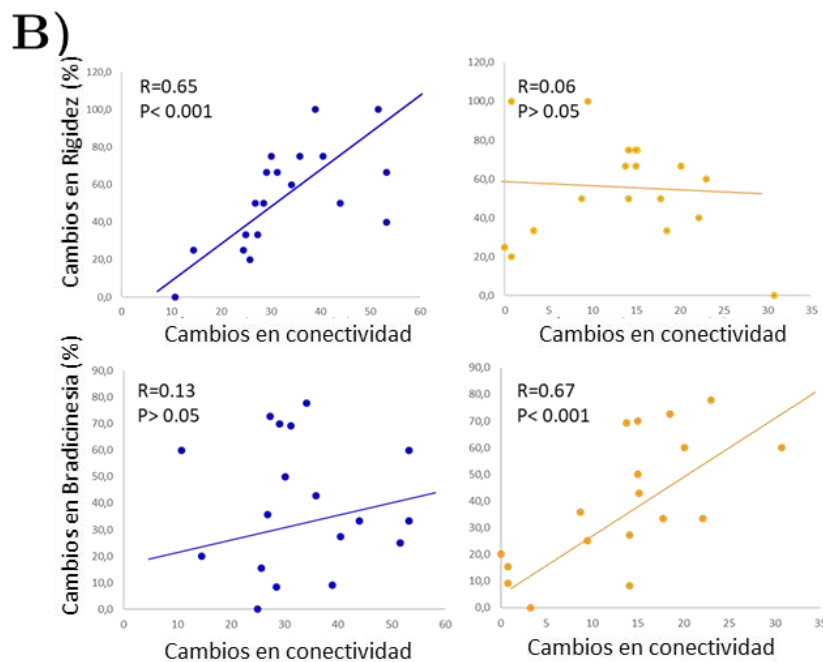
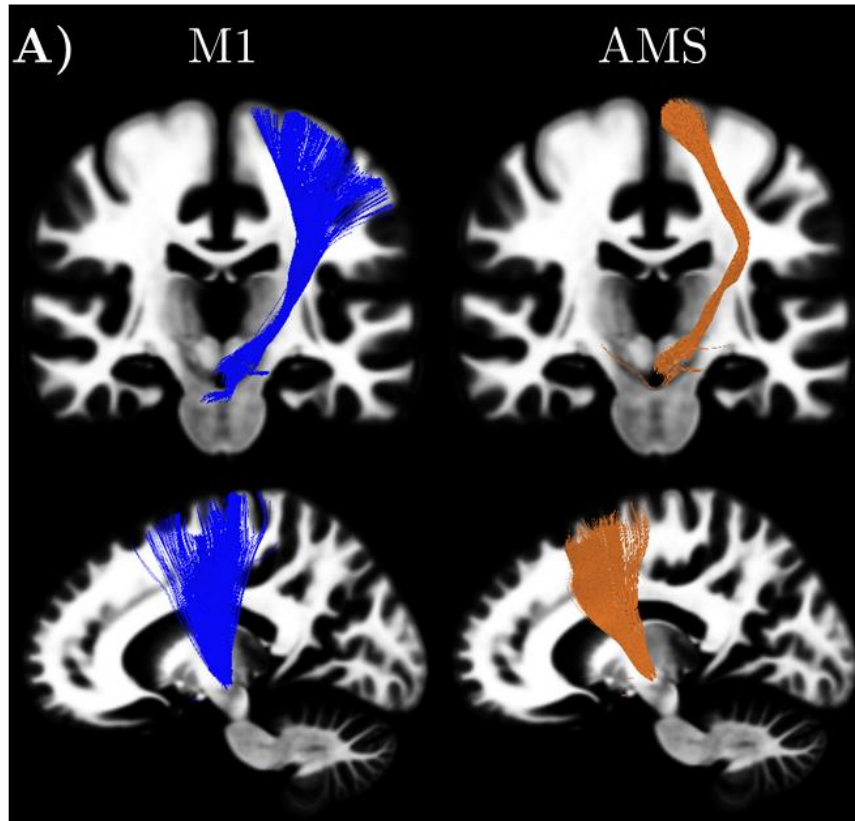


Figura 5.5. Impacto de la subtalamotomía sobre la conectividad del NST. A) Promedio de las conexiones de referencia (previo al tratamiento), proyectadas en el hemisferio izquierdo (orientación radiológica). B) Correlaciones entre el volumen de fibra afectada por la lesión y los cambios clínicos. Los datos correspondientes a la conexión NST – M1 aparecen en azul y los correspondientes a NST – AMS en naranja.

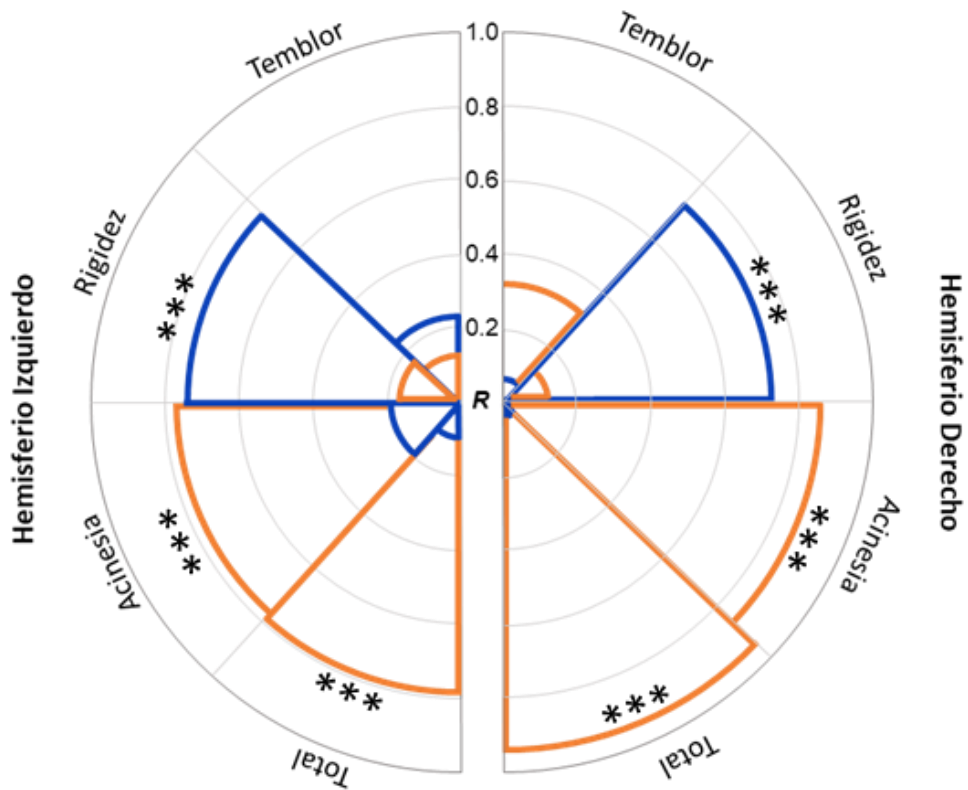


Figura 5.6. Correlaciones por hemisferio entre el volumen de fibra afectada por la lesión y los cambios en la puntuación MDS-UPDRS-III. Consistente con la figura 5.5, los valores correspondientes a la conexión NST – M1 aparecen en azul y los correspondientes a NST – AMS en naranja. *** $P < 0.001$. **R**: coeficiente de correlación de Pearson.

La figura 5.6 muestra el análisis de correlación por hemisferio entre la localización de la lesión y los cambios en las puntuaciones motoras medidas con la escala MDS-UPDRS-III, mostrando una alta consistencia en ambos lados. No encontramos relación entre los cambios en el temblor (global o hemisférico) y los cambios en la conectividad de las fibras estudiadas.

6. Impacto funcional de la subtalamiotomía por MRgFUS en la enfermedad de Parkinson.

6.1. Resultados clínicos.

Los estudios de ^{18}F -FDG-PET se realizaron antes y 3 meses posterior a la MRgFUS-subtalamiotomía en pacientes con parkinsonismo marcadamente asimétrico. Dos sujetos no se sometieron a la exploración antes o después del tratamiento, lo que redujo la cohorte a 8 pacientes. El tratamiento resultó en una mejoría significativa en la escala motora MDS-UPDRS-III a 3 meses posterior al tratamiento, tanto en la puntuación total (-40.0%, $P = 0.002$) como en el hemicuerpo contralateral a la lesión (-57.3%, $P = 0.001$) (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Datos clínicos y demográficos del sub-grupo de pacientes estudiados con FDG-PET.

Características	Valores
Número de pacientes (M / F)	8 (5 / 3)
Edad (años) – media \pm d.e. [rango]	61.1 \pm 10.3 [42-70]
Duración de la enfermedad (años) – media \pm d.e. [rango]	6.3 \pm 2.5 [3-10]
Estado Hoehn & Yahr <i>off-med</i> – rango	1.5 – 2.5
MDS - UPDRS III <i>off-med</i> – media \pm d.e. pre MRgFUS	33.0 \pm 6.4
post MRgFUS	20.3 \pm 9.6

6.2. Análisis basado en vóxel.

Los mapas SnPM reflejaron una captación del FDG significativamente reducida en los componentes de la red motora GBTC del hemisferio tratado, en comparación con la línea base (Figura 6.1, Tabla 6.2). Se observó una disminución metabólica significativa en el sitio de la lesión, que involucró el NST y las áreas adyacentes de materia blanca dorso-mediales,

y se extendió en dirección medial para incluir parte del núcleo rojo. Se detectaron clústeres de reducción significativa del metabolismo ($P < 0.001$, no corregido) en comparación con el valor basal ipsilateralmente en el GPi, la corteza motora primaria (región precentral y paracentral, área de Brodmann 4), las circunvoluciones frontal y cingulada superior (áreas de Brodmann 6 y 23, respectivamente), así como en los lóbulos cerebelosos contralaterales IV-VI. Los clústeres en la corteza motora primaria y el cerebello persistieron después de una corrección por FWE de $P < 0.05$ posteriores (Tabla 6.2, figura 6.2). No se detectaron cambios en el metabolismo regional relacionados con la subtalamotomía fuera de la máscara de prueba de hipótesis.

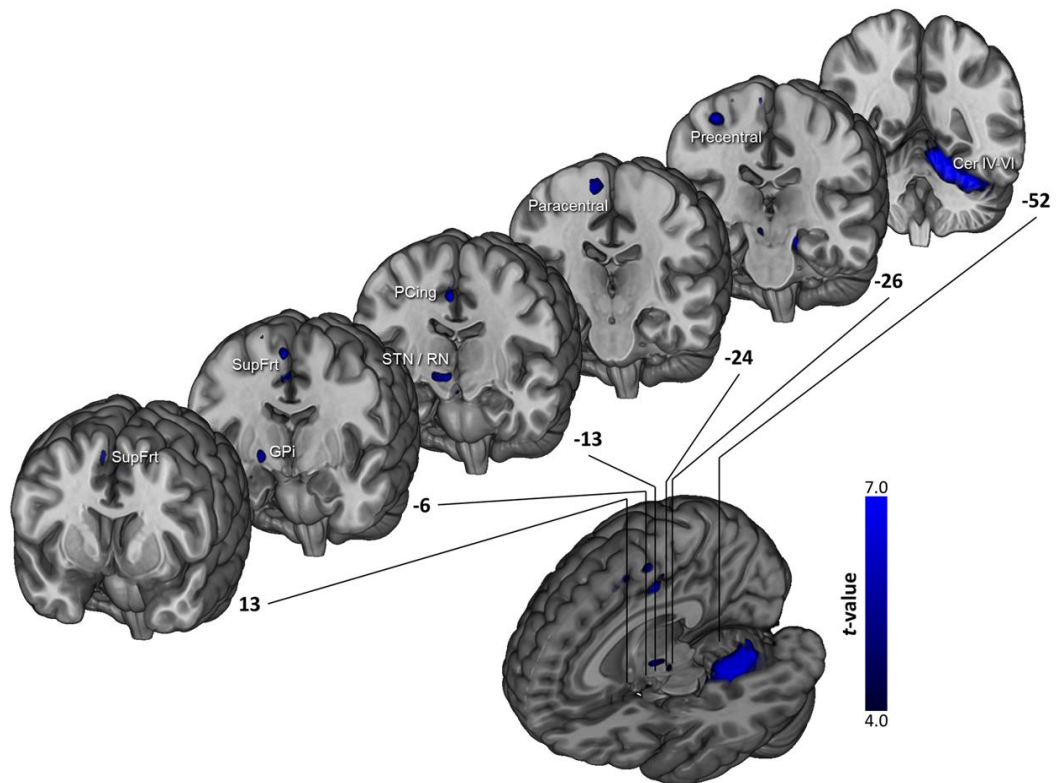


Figura 6.1. Regiones con reducción del metabolismo inducido por MRgFUS-subtalamotomía. El hemisferio tratado se representa a la derecha. La actividad disminuyó en el hemisferio tratado en el núcleo subtalámico (NST), núcleo rojo (RN), segmento interno del globo pálido (GPI), cortezas precentral, paracentral, frontal superior y cingulada posterior, así como en el cerebello contralateral. Los mapas de SnPM (t) se superponen en las secciones coronales correspondientes de la plantilla del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). Las coordenadas MNI coronales se muestran al lado de cada corte. P (sin corregir) < 0.001 , umbral $k > 30$.

Los análisis de correlación mostraron que la reducción en rCMRglc en la región subtalámica se correlaciona positivamente tanto con la mejora motora general ($Rho = 0.97$; $P < 0.001$) como con el resultado clínico en el hemisfero tratado ($Rho = 0.82$; $P = 0.011$), medido de acuerdo con el porcentaje de cambio en las puntuaciones MDS-UPDRS-III (Figura 6.3 A, B). Los análisis de correlación a nivel de vóxel en todo el cerebro confirmaron la asociación significativa ($P < 0.001$, sin corregir) entre el resultado motor y la captación de FDG en la región dorsal del NST, así como en la región medial del putamen (Figura 6.3 C).

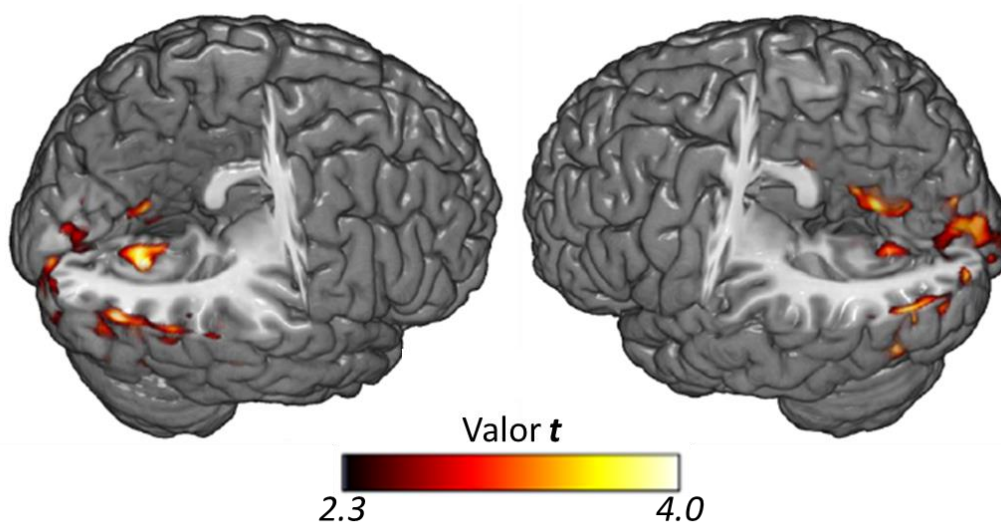


Figura 6.2. Los mapas de SnPM (t) muestran un aumento del metabolismo en regiones bilaterales posteriores. P (sin corregir) < 0.01 , umbral $k > 30$.

Tabla 6.2. Regiones cerebrales que muestran cambios en la actividad metabólica inducidos por MRgFUS-subtalantomía. La disminución del metabolismo corresponde a un valor umbral de $P < 0.001$, no corregido por comparaciones múltiples. El incremento de metabolismo se detecta con un umbral estadístico de $P < 0.01$, no corregido.

Región anatómica	Extensión del clúster	Coordenadas MNI ^a			Valor-Z ^b
		X	Y	Z	
<i><u>Disminución del metabolismo</u></i>					
Giro Precentral (BA4)	209	36	-26	57	3.53**
Lóbulo Paracentral (BA4)	108	6	-24	69	3.32**
Giro posterior cingulado (BA23/31)	152	4	-12	43	4.32**
Giro Superior frontal (BA6)	229	3	-6	60	3.62**
NST / GP / NR	462	12	-15	-8	3.52**
Cerebelo (IV-VI)	5971	-34	-49	-26	4.56**
<i><u>Incremento del metabolismo</u></i>					
Giro superior occipital (BA18)	120	17	-86	27	3.33*
Giro medial occipital (BA18/19)	148	-33	-74	-12	2.93*
Cúneo (BA19)	48	-15	-84	38	2.93*
Giro superior occipital (BA18)	39	-17	-71	24	2.77*
Giro inferior occipital (BA19)	69	-42	-83	-6	2.65*
Giro Lingual (BA18)	33	-15	-75	-6	2.63*
Corteza Calcarina (BA17)	513	18	-63	8	2.60*
Giro Inferior occipital (BA19)	94	39	-80	-14	2.55*
Corteza Calcarina (BA17)	32	-11	-66	8	2.39*

^a Coordenadas MNI del pico significativo (mm)
[x y z = hemisferio derecho; -x y z = hemisferio izquierdo]

^b Valores Z en el pico de máxima significancia

BA = área de Brodmann; NST = núcleo subtalámico, GP = globo pálido, NR = núcleo rojo

* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$ (no corregido, dentro de la máscara de prueba de hipótesis).

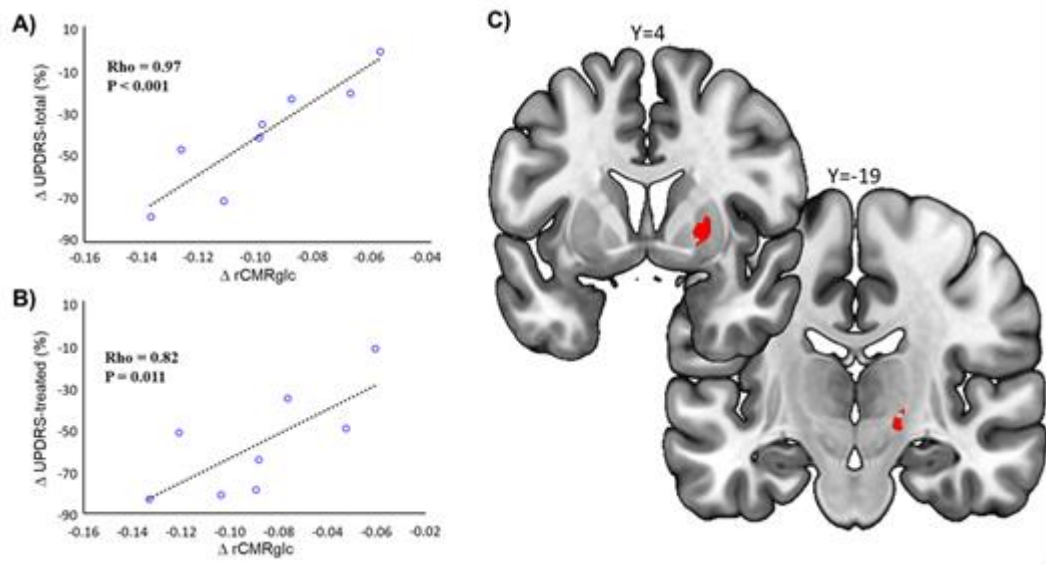


Figura 6.3. Análisis de correlación entre rCMRglc y la mejoría clínica. La modulación de la actividad metabólica en el núcleo subtalámico se correlacionó significativamente con los cambios clínicos generales (A) y en el hemisferio contralateral al tratamiento (B). C) El análisis de correlación a nivel de vóxel encontró una correlación significativa en el NST y el putamen medio.

6.3. Análisis basado en Volumen de Interés.

Los análisis basados en vóxel y volumen de interés son en general consistentes. Sin embargo, a pesar de la redundancia global de ambas mediciones, se puede identificar información complementaria. La Figura 6.4 muestra las diferencias en el rCMRglc, representado como mapas Z umbralizados y superpuestos a una plantilla de cerebro en el espacio MNI. Estos resultados muestran una menor captación de FDG en relación con la línea de base en el hemisferio tratado en las áreas corticales frontales (p.ej., el giro precentral y el lóbulo paracentral, las circunvoluciones frontales media y superior y la corteza cingulada anterior), NST y GPi ($P < 0.05$, corregido por FDR), y una captación marginalmente reducida en el tálamo ipsilateral ($P = 0.05$). Las regiones con un aumento significativo en rCMRglc comprenden el lóbulo parietal superior ipsilateral (BA7) y la corteza calcarina bilateral, la circunvolución lingual, el cúneo y el lóbulo occipital en ambos hemisferios (Tabla 6.3).

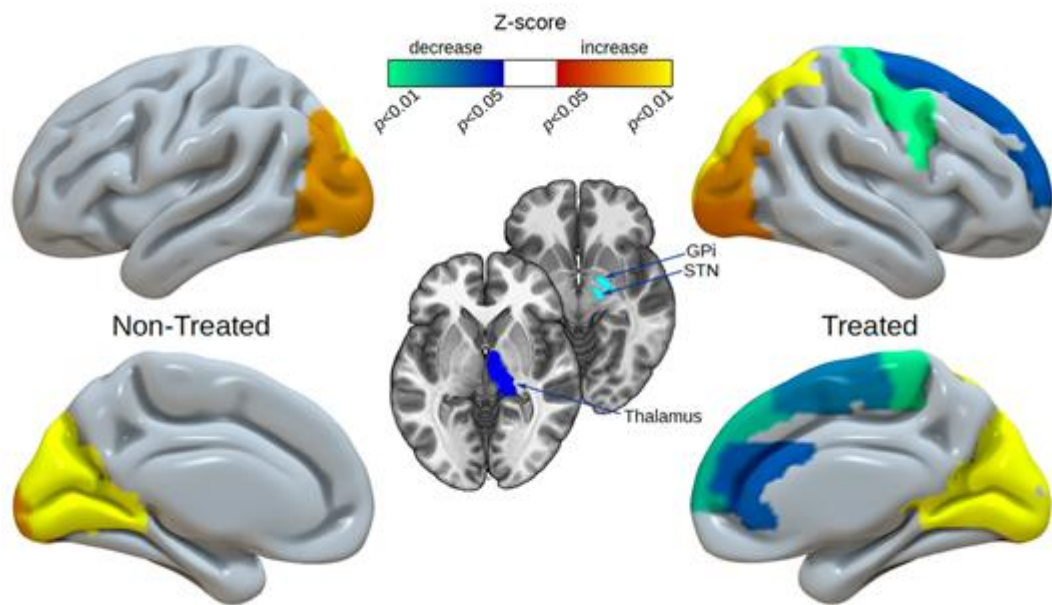


Figura 6.4. Análisis estadístico basado en atlas. Las regiones con significativa disminución (escala de azul a verde) y aumento (escala de rojo a amarillo) del metabolismo de la glucosa, inducidos por MRgFUS-subtalantomía, se proyectan sobre una superficie tridimensional en el espacio MNI. El panel central ilustra los cambios en los núcleos subcorticales, superpuestos en un modelo cerebral estándar de resonancia magnética. La figura muestra los mapas de valores Z que son significativos con $P < 0.05$ (corregido por FDR).

6.4. Efectos del tratamiento sobre la actividad de la red metabólica

Antes del procedimiento, la expresión del PREP estaba elevada (estadígrafo $Z > 1.8$) en 6/8 pacientes, en comparación con sujetos sanos emparejados en edad y sexo. Los valores del PREP se redujeron significativamente después de la MRgFUS-subtalantomía ($P < 0.05$) (Figura 6.5A). En un análisis individual por sujeto, la actividad de la red se redujo en 7/8 pacientes. La modulación de la red metabólica inducida por el tratamiento mostró una correlación significativa con los cambios en las puntuaciones motoras MDS-UPDRS-III ($Rho = 0,76$; $P = 0,02$) (Figura 6.5B). Por lo tanto, el mayor beneficio motor se asoció con una mayor disminución en la actividad metabólica de la red.

Table 6.3. Regiones con cambios significativos en el metabolismo de la glucosa en el análisis basado en volúmenes de interés. El lado derecho (D_) se corresponde con el hemisferio tratado.

Región anatómica	Área de Brodman	Valor-Z	Valor-P ^a
Disminución de rCMRGlc			
D_ Giro frontal medial	(BA9/46)	2,52	0,012
D_ Área motora suplementaria	(BA6)	2,52	0,012
D_ NST	–	2,52	0,012
D_ Globo pálido	–	2,52	0,012
D_ Giro precentral	(BA4/6)	2,38	0,017
D_ Giro frontal superior dorsolateral	(BA9)	2,38	0,017
D_ Giro frontal superior medial	(BA8)	2,38	0,017
D_ Giro cingulado anterior	(BA32)	2,38	0,017
D_ Giro cingulado medio	(BA23/24)	2,24	0,025
D_ Giro frontal inferior triangular	(BA45)	2,00	0,045
D_ Lóbulo paracentral	(BA4)	2,00	0,045
D_ Tálamo	–	2,00	0,050
Aumento de rCMRGlc			
D_ Giro occipital inferior	(BA19)	-2,52	0,012
D_ Giro occipital medio	(BA19/39)	-2,52	0,012
I/D_ Giro occipital superior	(BA7/19)	-2,52	0,012
I/D_ Giro Lingual	(BA18)	-2,52	0,012
I/D_ Cúneo	(BA18/19)	-2,52	0,012
I/D_ Fisura calcarina	(BA18)	-2,52	0,012
I_ Giro occipital inferior	(BA19)	-2,38	0,017
I_ Giro occipital medial	(BA19/39)	-2,38	0,017

^a Valores **P** corregidos por FDR, prueba de Wilcoxon de los Signos.
BA – Área Brodmann; I/D = hemisferio Izquierdo/Derecho

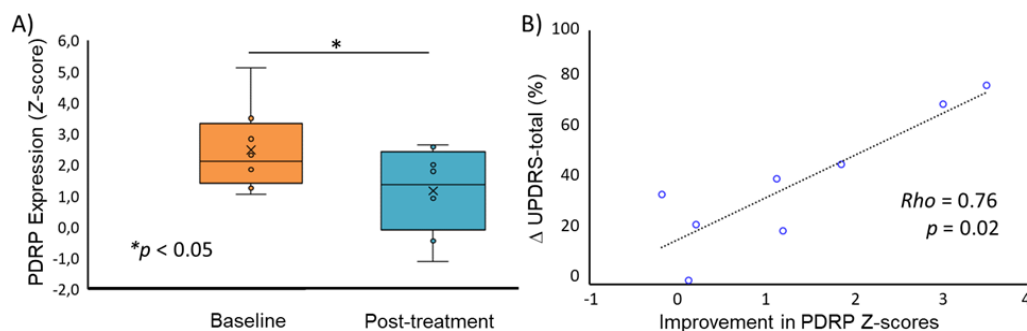


Figura 6.5. Modulación inducida por MRgFUS-subtalantomía en las redes metabólicas cerebrales anormales de pacientes con EP. A) Los datos mostraron una reducción significativa en la actividad de la red PREP. Los valores Z se calcularon en relación con el valor medio de 24 sujetos sanos, pareados en edad y sexo. B) Diagrama de dispersión que ilustra una relación lineal entre las mejoras absolutas (reducciones de puntaje) del rendimiento motor y los puntajes Z del PREP en pacientes con EP tratados con MRgFUS-subtalantomía.

6.5. Predictores anatómicos.

El volumen medio de las lesiones fue de 180 mm³ (rango 110-340 mm³) con un componente subtalámico medio de 80 mm³ (rango 40-120 mm³). El análisis de correlación reveló que solo la superposición del volumen de lesión con el NST influyó significativamente en la modulación de la captación de FDG en los ganglios basales y la corteza (Tabla 6.4). El tamaño total de la lesión solo se asoció significativamente con la modulación del metabolismo cerebeloso. Ni el volumen de la lesión ni su componente subtalámico se asociaron con cambios en la expresión del patrón metabólico. Ver sección 2.5 para definición de los parámetros morfométricos.

Tabla 6.4. Correlación entre los cambios en rCMRglc y los volúmenes de la lesión. Los valores de metabolismo se extrajeron en una VOI esférica de 4 mm de diámetro, centrada en el vóxel más significativo de los clústeres de SnPM.

Región anatómica	Lesión total		Lesión subtalámica	
	<i>Rho</i>	<i>Valor-P</i>	<i>Rho</i>	<i>Valor-P</i>
Giro Precentral Giro (BA4)	-0.59	0.120	-0.77*	0.027
Giro cingulado posterior (BA23/31)	-0.50	0.207	-0.86**	0.006
Giro frontal superior (BA6)	-0.62	0.102	-0.72*	0.046
NST / GPi / NR	-0.64	0.086	-0.77*	0.027
Cerebelo (IV-VI)	-0.81*	0.015	-0.35	0.401

BA – área de Brodmann; *Rho* – rho de Spearman. **P* < 0.05, ***P* < 0.01.

V. DISCUSIÓN.

7. DISCUSIÓN

7.1. Subtalamotomía en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

En las últimas 2 décadas, el NST se ha convertido en el objetivo quirúrgico preferido para el tratamiento de la EP avanzada. Las preocupaciones sobre la seguridad de la lesión bilateral, así como la posible reversibilidad del procedimiento, han establecido la estimulación como la técnica preferida y más extendida. Sin embargo, la lesión subtalámica puede ser una alternativa terapéutica segura, menos costosa y más adecuada en determinadas circunstancias, evitando complicaciones relacionadas con la implantación del dispositivo de ECP [20].

El reciente desarrollo del ultrasonido focal transcraneal guiado por IRM ha hecho renacer el interés en los abordajes cerebrales ablativos. La precisión espacial, la drástica reducción de la invasividad y de las posibles complicaciones derivadas de un acto quirúrgico, la consecuente disminución en la duración del periodo de convalecencia post-tratamiento, y la ausencia de hardware exógeno, son ventajas muy atractivas para especialistas y pacientes [20,104].

En esta Tesis Doctoral se han utilizado datos clínicos y de imágenes correspondientes a la mayor serie de pacientes tratados con subtalamotomía por RF y a las dos primeras experiencias a nivel mundial en el uso del MRgFUS para generar termoablación en el NST. Nuestros datos muestran la relevancia de la topografía de la lesión para alcanzar un resultado clínico satisfactorio de forma segura. La ablación ultrasónica unilateral del núcleo mejoró los signos motores cardinales de los pacientes con EP, con un perfil aceptable de eventos adversos [72]. A su vez, esta investigación pone de manifiesto los cambios a diferentes escalas en las redes funcionales inducidos por la subtalamotomía y su relación con la mejoría clínica. Estos cambios están determinados por el impacto subyacente sobre las conexiones en el circuito GBTC.

7.2. Resultados clínicos y topografía de las lesiones.

En el presente estudio, hemos evaluado un gran número de pacientes tratados con subtalamotomía, proporcionando datos relevantes sobre la topografía de la lesión y el resultado clínico. Desde un punto de vista traslacional, uno de los resultados más importantes de esta investigación es la posibilidad de optimizar el procedimiento ablativo, permitiendo su realización de una manera más segura y eficaz para los pacientes.

Las distorsiones anatómicas relacionadas con las lesiones, el edema peri lesional y el bajo contraste del NST en la RM son factores contribuyentes para reducir el reconocimiento apropiado de los bordes del núcleo en imágenes postoperatorias agudas. Por otro lado, las diferencias anatómicas causadas por las variaciones intercerebrales y la variabilidad intrínseca en la progresión de la enfermedad representan una fuente de variabilidad y limitación común en informes anteriores que analizan lesiones estereotácticas [26,30,32,33,105]. La rigurosa metodología basada en IRM, propuesta en esta Tesis, combina objetividad y consistencia mediante el uso de un análisis espacial probabilístico de la lesión del NST en un espacio estereotáctico estandarizado. Al mismo tiempo, el enfoque basado en atlas proporciona un dominio anatómico más probable y objetivo basado en una definición estadística. Este enfoque ofrece una correlación clínico-anatómica válida, que permite comparaciones directas de diferentes sujetos y grupos y reduce las variaciones interindividuales.

7.2.1. Lesiones por radiofrecuencia: relación entre clínica y topografía.

La población de pacientes incluida en nuestro estudio es representativa de una serie de pacientes tratados con subtalamotomía durante varios años por el grupo del CIREN en La Habana. Los resultados clínicos son totalmente comparables con nuestra experiencia, publicada previamente [26,33]. Un objetivo principal del presente análisis fue proporcionar una descripción más precisa de las subregiones del NST específicas que determinan el mejor resultado terapéutico, lo que a su vez podría dar como resultado una definición más objetiva de la diana. En este contexto, el

tamaño de la lesión es una característica importante a considerar como un predictor independiente del resultado clínico. Como se esperaba, no encontramos diferencias significativas entre los grupos en el volumen de lesiones agudas (Sección 3.2), ya que se siguió un procedimiento quirúrgico similar para todos los pacientes. Los resultados presentados aquí proporcionan un fuerte sustento a la noción, previamente anticipada [26,32,33], de que la región dorso-lateral del NST es el objetivo óptimo para obtener el mejor efecto antiparkinsoniano. Esta área corresponde a la región motora del NST, donde se reconoce la actividad neuronal relacionada con el movimiento y la entrada desde la corteza motora primaria [102,106]. Sin embargo, otras regiones adyacentes probablemente asociadas con la respuesta clínica incluyen la interfaz formada por el margen dorsolateral del NST, la zona incerta y los campos de Forel.

Se obtuvieron resultados clínicos deficientes en sólo 3 pacientes, asociados con lesiones que se colocaron principalmente dorsal-medial-posterior al NST en un área donde convergen la zona incerta dorsal, las radiaciones prelemniscas y los campos de Forel. Esta región ha mostrado resultados prometedores en la reducción del temblor y la rigidez con ECP [107]. Teniendo en cuenta que nuestro procedimiento quirúrgico se basó en localizar y definir electrofisiológicamente el NST sensorial-motor y la pequeña muestra de lesiones alejadas de este objetivo, nuestros datos no pueden establecer una relación causal con el rendimiento clínico, pero sugieren que esta área parece menos adecuada cuando se trata de aplicar la subtalámotomía para mejorar las características cardinales de la EP.

En resumen, nuestros datos sugieren que las lesiones que afectan la región sensorial-motora y las regiones del área motora suplementaria del NST producen el mejor efecto antiparkinsoniano. La experiencia con ECP del NST ha llevado a conclusiones heterogéneas con respecto a la ubicación óptima de los electrodos de contacto [108,109]. Las diferencias pueden estar relacionadas con distintas variables clínicas y metodológicas no controladas. Si bien la relevancia precisa de las diferentes estructuras en la región subtalámica no puede resolverse definitivamente, nuestros

datos respaldan el efecto directo de la lesión sobre la actividad neuronal intrínseca dentro del NST en lugar de la interrupción / inhibición de sus proyecciones eferentes. Nuestros resultados son altamente consistentes con un estudio reciente de la posición de los electrodos para la estimulación crónica del NST utilizando una resonancia magnética precisa y una metodología basada en atlas [110]. La ECP logró la mejoría más significativa cuando los contactos activos se colocaron en la parte más rostral de la región motora del NST y en la interfaz entre esta región, la zona incerta y el fascículo talámico. La similitud de los resultados utilizando ablación o estimulación del NST sugieren dianas funcionales coincidentes, incluso cuando las dos intervenciones no necesariamente comparten un mecanismo de acción común. Es importante destacar que, aunque ambas informaciones indican que actuar sobre el NST dorso-lateral transmite el mejor efecto antiparkinsoniano, un impacto adicional al interrumpir las fibras pálido-fugales también puede contribuir a la mejoría clínica (ver siguiente sección).

7.2.2. Topografía de las lesiones por MRgFUS.

Nuestros datos fueron particularmente relevantes en la estrategia de planificación de la subtalantomía con MRgFUS. Según lo planeado, seleccionamos la diana y lesionamos en la región subtalámica dorsolateral, obteniendo los beneficios clínicos esperados y los hallazgos radiológicos consistentes con la subtalantomía por radiofrecuencia y la talantomía por MRgFUS. Los movimientos y configuración de la lesión intra-tratamiento tuvieron como objetivo ampliar la lesión hacia la zona dorsal, interrumpiendo los tractos pálido-talámicos. La mejoría clínica en el lado tratado en el estudio piloto y doble ciego fueron de 53% y 51%, respectivamente. Estos resultados son similares a los reportados con ECP, sin los riesgos asociados a una neurocirugía convencional.

Los efectos secundarios relacionados al tratamiento fueron leves y transitorios, afectando principalmente la coordinación y la marcha, que se resolvieron por completo en las semanas posteriores al tratamiento.

Además, no se detectó ningún efecto nocivo sobre la integridad del tracto cortico-espinal. No hubo hemicorea-balismo severo en ningún paciente, aunque en 8 pacientes se reportaron discinesias transitorias que desaparecieron con el ajuste de la medicación. A este respecto, el análisis morfométrico de las imágenes se alinean con la experiencia previa con subtalamotomía estándar, lo que sugiere que la extensión dorsal de la lesión hacia la zona incerta y los campos de Forel podría reducir la probabilidad de desarrollar HCB, dado su efecto potencial sobre los axones pálido-fugales (ver siguiente sección). Todos los pacientes tratados con MRgFUS fueron dados de alta del hospital dentro de las 48 h posteriores al tratamiento, lo que representa una corta estadía hospitalaria posterior al tratamiento.

Los mapas de probabilidad muestran una significativa correspondencia espacial de las lesiones, lo que apoya la alta precisión del método, comparable a otros procedimientos con ultrasonido [52]. Esto es particularmente relevante por la ausencia de experiencias previas y las implicaciones para la extensión y estandarización de la técnica. Por tanto, nuestros resultados sugieren que el MRgFUS es un método seguro y eficaz para el tratamiento de los signos motores de la enfermedad de Parkinson, lo que unido a su carácter transcraneal, significativamente menos invasivo que la cirugía convencional, y la precisión demostrada en el análisis morfométrico, apunta a la adición de esta técnica al arsenal terapéutico para el tratamiento de la enfermedad.

7.2.3. Discinesias inducidas por subtalamotomía.

La aparición de hemicoreas-balismos (HCB) inducidos por subtalamotomía sigue siendo la principal preocupación de la comunidad neurológica [35,111]. La incidencia de discinesias severas inducidas por la cirugía en nuestra experiencia fue de alrededor del 9%, lo cual es clínicamente relevante, particularmente porque algunos pacientes necesitaron una palidotomía para eliminar y resolver las discinesias [33,34]. Los factores precisos que determinan la aparición de HCB después de la

subtalatomía siguen sin estar totalmente dilucidados y no pueden predecirse solo a partir del tamaño de la lesión. Varios parámetros parecen estar involucrados, como la historia previa de discinesias severas inducidas por levodopa y la ubicación anatómica, entre otros factores fisiopatológicos [33,111].

En esta Tesis hemos ampliado el análisis de correlación entre la topografía de la lesión por radiofrecuencia y la probabilidad de generar HCB. Es posible discernir 2 grupos claramente diferenciados, lo que sugiere que las lesiones colocadas en la zona ventro-lateral del núcleo son más pro-discinéticas que las dorso-mediales. Creemos que este hallazgo tiene dos interpretaciones no excluyentes. En primer lugar, una reducción significativa en el volumen de las fibras y la anisotropía fraccional en los pacientes no discinéticos, lo que refleja el impacto en las características microestructurales de las fibras, respalda firmemente la hipótesis de que la incidencia de HCB por subtalatomía, inferior a la anticipada, puede explicarse por la interrupción de las fibras correspondientes a las vías pálido-fugales, simulando así un efecto similar a la palidotomía [36,111]. De hecho, el mapa probabilístico muestra claramente que las lesiones que preservan totalmente los haces de fibras por encima del NST tenían significativamente más probabilidades de estar asociadas con HCB en nuestros pacientes (Figura 4.3). En segundo lugar, nuestros hallazgos pueden discutirse considerando la representación dual cortico-NST, especialmente para la corteza motora primaria y el área motora suplementaria [16,102]. En este sentido, las lesiones asociadas con discinesias abarcan los dominios homotópicos de M1 y AMS simultáneamente, mientras que las lesiones no discinéticas afectan principalmente las proyecciones de M1. Por lo tanto, es concebible que las lesiones en el NST que involucran a ambas subregiones puedan inducir un cambio mayor en la actividad neuronal sobre las áreas motoras pálido-tálamo-corticales, lo que facilitaría la aparición de discinesias. El papel de la sobreactivación simultánea del AMS y la corteza motora primaria en los mecanismos de las discinesias inducidas por levodopa en pacientes con

EP se sugirió hace años en un estudio de PET [112]. Recientemente, este modelo se ha ampliado para incluir pre-SMA en el origen de las discinesias inducidas por levodopa, mediante estudios que utilizan resonancia magnética funcional y estimulación magnética transcraneal [113,114].

La aplicación de estos resultados en el contexto de la ablación térmica del NST con ultrasonidos confirma la estrategia propuesta. En la serie inicial de 10 pacientes, en un paciente se observó corea de la extremidad superior sin medicación. Otro paciente notificó movimientos involuntarios en el estado “on” medicación. En ambos casos la condición fue leve o moderada, y la corea desapareció progresivamente después del ajuste de la medicación [72]. En un análisis preliminar de las variables clínicas del Ensayo 3, los movimientos involuntarios asociados a la ablación fueron escasos y se resolvieron con el ajuste farmacológico. En todo caso, los procedimientos establecidos en esta Tesis permiten evaluar la relación entre la topografía de la lesión y efectos adversos derivados de ella, de existir estos últimos.

En resumen, los resultados presentados aquí proporcionan pistas importantes sobre la diana óptima para realizar procedimientos ablativos del NST en la EP. Nuestros hallazgos corroboran la necesidad de apuntar a la porción dorsal-lateral del núcleo para obtener el mejor beneficio clínico. Sin embargo, estos resultados también indican que las lesiones que abarcan los haces de fibras que corren dorsalmente y rodean el NST (es decir, los tractos pálido-fugales y el fascículo talámico) reducen significativamente el desarrollo de discinesias inducidas por subtalamotomía, lo que enfatiza la idoneidad de incorporar la evaluación por DTI en la planificación quirúrgica. Eventualmente, los datos con mayor resolución angular adquiridos durante esta investigación, discutidos en la siguiente sección, pueden ayudar a dilucidar la compleja relación espacial entre las fibras pálido-talámicas y subtalámo-palidales con la topografía de las lesiones.

7.3. Parcelación del núcleo subtalámico basado en conectividad estructural.

La organización de los circuitos córtico-subcorticales (sección 1.1) proveen el sustrato anatómico para la especialización e integración funcional de los GGBB. La especialización regional del NST tiene implicaciones particularmente relevantes, tanto en la comprensión de las bases fisiológicas de la EP como en el desarrollo de estrategias terapéuticas, ya sean ablativas o de estimulación [115]. En esta investigación partimos de la hipótesis de que cada región funcionalmente especializada probablemente se caracteriza por un conjunto distinto de conexiones de largo alcance. Utilizando por primera vez la combinación de tractografía determinística con el método TDI, parcelamos el área motora del NST y mapeamos la organización topográfica de las conexiones con el área motora primaria y suplementaria.

Nuestros resultados permitieron identificar dos clústeres claramente definidos para las conexiones córtico-subtalámicas. Aunque hay una cierta superposición entre las regiones, el área de conexión a M1 se identifica en la región más dorsal, lateral y posterior del núcleo, mientras las conexiones a AMS se agrupan en vóxeles más anteriores. La superposición parcial entre estas sub-regiones no está necesariamente determinada por las limitaciones en resolución espacial de las DWI. Estudios anatómicos y neurofisiológicos en primates y humanos muestran áreas de convergencia y superposición [115–117].

La organización topográfica del NST descrita en este estudio coincide esencialmente con los datos conocidos sobre la organización funcional del núcleo en primates sanos. Esta organización ha sido consistentemente definida mediante estudios con diversos trazadores y más recientemente con registro electrofisiológico [16,17,106,115,118]. Los datos anatómicos y fisiológicos coinciden en reconocer la región dorso-lateral del núcleo como la zona asociada al circuito motor, sub-dividida a su vez en dos porciones. La primera porción se localiza en la región más lateral y se caracteriza por entradas corticales desde la corteza motora primaria (M1), mientras la

segunda porción se localiza en la región más medial y recibe conexiones desde el área motora suplementaria (AMS) [16,17].

Un estudio pionero utilizando registro unitario intra-quirúrgico del NST durante procedimientos de ECP demostró que la distribución somatotópica del núcleo se replica en humanos [119]. Si bien este estudio no buscaba demostrar la diferenciación de las regiones conectadas a M1 y AMS, la similitud en cuanto a la organización espacial apoya la hipótesis de una segregación funcional del núcleo, consistente con una red anatómica y funcional altamente organizada [1]. La coincidencia en la organización somatotópica entre primates sanos y pacientes con EP sugiere que los cambios funcionales que caracterizan la enfermedad no modifican significativamente el mapa sensitivo-motor, lo cual es apoyado por nuestros datos.

Estudios recientes han utilizado imágenes de RM pesadas por difusión para explorar los patrones de conectividad del NST [116,120,67]. Usando métodos de reconstrucción determinísticos o probabilísticos, estos estudios coinciden en señalar la posibilidad de reconstruir la arquitectura macroscópica del NST in vivo utilizando DWI.

En este trabajo de Tesis Doctoral hemos utilizado una novedosa metodología para reconstruir y segmentar la conectividad de la región motora del NST. Para reconstruir las fibras subtalámicas aplicamos el método QSDR, el cual no asume a priori ninguna distribución en la difusión del agua, sino que calcula el patrón total de forma empírica a partir de los datos directamente en el espacio MNI. El método QSDR es una variante del método *Generalized q-sampling imaging* (GQI). Un reciente estudio que comparó 96 métodos de reconstrucción de fibras en condiciones realistas (pobre relación señal/ruido) halló que GQI es el método más fiable en el reconocimiento y validación de conexiones [121]. Por último, los mapas fueron codificados utilizando el método TDI [90], el cual mejora la resolución espacial en 2-4 veces, lo que permite explorar la anatomía de estructuras pequeñas, como el NST, con mayor detalle. Estimamos que la aplicación de esta metodología, unido a la calidad relativamente alta de los datos (64

direcciones de codificación) y un cuidadoso preprocesamiento de las imágenes, ha permitido definir de manera confiable la organización topográfica del área motora del NST.

7.4. Implicaciones en la subtalantomía por MRgFUS en la enfermedad de Parkinson.

El objetivo de este análisis es establecer los cambios en los patrones de conectividad inducidos por la lesión, que caracterizan los beneficios clínicos. Hemos implementando una metodología que combina la morfometría de las lesiones con el análisis basado en tractos. Nuestros resultados sugieren que los cambios específicos en las manifestaciones motoras de la EP están asociados a un impacto efectivo sobre los haces de fibras estudiados.

7.4.1. Conexiones NST-M1 y mejora en la rigidez.

Las características clínicas de la rigidez sugieren un origen fisiopatológico complejo de este signo cardinal de la EP [11]. La importancia de los mecanismos corticales en la aparición de la rigidez se ha visto reforzada por estudios con estimulación magnética transcraneal que sugieren un aumento de la excitabilidad de M1 [122]. A su vez, los estudios de neuroimágenes funcionales, discutidos en la siguiente sección, sugieren que las áreas motoras (áreas 4/6 de Brodmann) están en realidad hiperactivas en el estado parkinsoniano.

Nuestros datos apuntan a una mejoría significativa en la puntuación de la rigidez relacionada con el impacto de la lesión sobre las conexiones NST-M1. Este resultado es consistente con el efecto producido por la dopamina, la ECP y la lesión por RF, y con los cambios inducidos por MRgFUS en el metabolismo de M1, discutidos en la sección 7.5. Sin embargo, a día de hoy no se entiende exactamente la asociación entre la deficiencia de dopamina y el incremento en la actividad del NST con la excitabilidad de la corteza motora primaria y la rigidez. Puede haber varios mecanismos posibles y no mutuamente excluyentes, como una actividad compensatoria

frente a la deficiente conectividad funcional con los ganglios basales, la hiper-sincronización a través del circuito GBTC en el rango de frecuencia beta y/o anormalidades a gran escala en toda la red, teniendo en cuenta la alta coherencia en la dinámica neuronal de estos circuitos [11,119,122,123].

7.4.2. Conexiones NST-AMS y mejora en la bradicinesia

Las evidencias acumuladas durante décadas enfatizan el papel de la actividad anormal del área motora suplementaria en la fisiopatología de la bradicinesia asociada a la EP [124–126]. La conexión de AMS con los GGBB es importante en la planificación e inicio del movimiento, particularmente los autoiniciados [11,127]. El enlentecimiento en los movimientos y la dificultad para realizar movimientos secuenciales o simultáneos, se ajusta por tanto a la incapacidad de los GGBB para modular la actividad de AMS en un entorno de depleción dopaminérgica.

Los pacientes con EP muestran consistentemente una reducción en la actividad de AMS durante la planificación y ejecución de movimientos [128]. Sin embargo, varios estudios muestran un incremento de la actividad metabólica [129] y el aumento de la conectividad funcional Putamen-AMS [130] en reposo. Este aumento puede estar relacionado con la pérdida de especialización funcional e hiper-sincronización de la actividad neuronal en el circuito GBTC. Esta hipótesis es discutida con mayor detalle en la Sección 7.5.1.

En este contexto, la significativa correlación entre la mejoría de la bradicinesia y el impacto sobre la conexión NST-AMS es consistente con la supresión de la hiper-sincronización de los GGBB, la modulación de las vías hiper-directa e indirecta y, en consecuencia, la facilitación de la iniciación de los movimientos.

7.4.3. Impacto sobre el temblor

La evidencia clínica muestra que la interferencia sobre la actividad anormal del NST, ya sea con ECP [131] o con lesiones estereotácticas [33], reduce el temblor. La subtalantomía por MRgFUS produjo una significativa mejoría en la puntuación de la escala MDS-UPDRS relacionada con el temblor en los dos ensayos clínicos. Por tanto, la ausencia de correlación entre estos cambios y el impacto sobre las fibras córtico-subtalámicas sería, *a priori*, inesperada. De hecho, existen evidencias electrofisiológicas a partir de registros cerebrales profundas que sugieren un papel del NST en el temblor parkinsoniano [13,132]. Además, hay una mayor coherencia entre la actividad oscilatoria (a la frecuencia del temblor) en la actividad NST y M1. Sin embargo, los detalles sobre la arquitectura de los circuitos del temblor, así como el papel específico del NST en su fisiopatología, siguen siendo poco conocidos.

Existen razones que indican que el temblor tiene una fisiopatología diferente a la bradicinesia y la rigidez. Un estudio de conectividad efectiva basado en IRM funcional comparó varios modelos de interacciones funcionales posiblemente relacionados con la aparición y propagación del temblor [132]. En el modelo ganador, la actividad tremórica emerge en el GPi, y se trasmite al circuito cerebelo-tálamo-cortical a través de la vía pálido-tálamo-cortical. Por otra parte, una gran cantidad de evidencia favorece la elección del núcleo ventro-intermedio del tálamo y/o el tracto cerebelo-rubro-talámico como dianas eficaces para el tratamiento ablativo del temblor, incluido el de origen parkinsoniano [52,53,133,134]. Otra teoría en boga sugiere que serían los GGBB (y fundamentalmente el GPe) los que tendrían el papel clave en la generación del temblor parkinsoniano, mientras que el circuito CBTC ejercería un rol modulador de su amplitud [135].

Teniendo en cuenta los datos expuestos y la posición anatómica del NST, el efecto de la subtalantomía sobre el temblor puede estar mediado por el impacto sobre múltiples conexiones dentro del circuito del temblor. En este contexto, es mandatorio explorar el efecto de la MRgFUS-

subtalantomía sobre otros haces de fibras, en particular las conexiones pálido-talámicas y cerebelo-rubro-talámicas, las cuales cursan en la vecindad del NST y son efectivamente impactadas por la lesión.

7.5. Impacto funcional de la subtalantomía

En este estudio evaluamos los efectos de la ablación térmica del NST inducida por MRgFUS sobre el metabolismo cerebral en la EP. Utilizando imágenes híbridas de PET/IRM para identificar mecanismos funcionales asociados con la mejoría motora, demostramos que la subtalantomía MRgFUS unilateral disminuyó la actividad metabólica en áreas motoras corticales y subcorticales. Los cambios significativos se limitaron al hemisferio tratado y al cerebelo contralateral y se acompañaron de mejoras motoras en el lado del cuerpo contralateral al tratamiento. Estos resultados son consistentes con la suposición implícita de que la ablación unilateral causa efectos moduladores principalmente en el hemisferio ipsilateral. Esta noción nos permite utilizar el hemisferio contralateral como control interno del lado del tratamiento. Además, un análisis multivariado independiente de la red metabólica reveló una reducción de la expresión del PREP inducida por subtalantomía, que se correlacionó con la mejora clínica en las calificaciones motoras MDS-UPDRS-III. Hasta donde sabemos, esta es la primera investigación que muestra de forma objetiva la modulación de la red metabólica en pacientes con EP tratados con ultrasonido focal transcraneal sin incisión.

7.5.1. Efecto de MRgFUS-subtalantomía sobre el metabolismo cerebral.

Nuestros hallazgos en la captación regional de FDG en el circuito ganglios basales-tálamo-cortical son consistentes con reportes anteriores sobre el efecto de la terapia farmacológica, las lesiones quirúrgicas inducidas por radiofrecuencia y la estimulación cerebral profunda [93,136,137]. No obstante, en esta investigación encontramos un impacto espacial del MRgFUS más marcado y distribuido con respecto a los estudios anteriores de PET posteriores a la ablación quirúrgica, como se

discute a continuación. Ni el análisis a nivel de vóxel basado en hipótesis ni el estudio exploratorio basado en atlas mostraron modulación inducida por subtalamotomía fuera de las regiones funcionalmente interconectadas, asociadas con un patrón de actividad metabólico específico de la EP [98,138].

Como esperábamos, identificamos una marcada reducción del metabolismo en el mesencéfalo después de la MRgFUS-subtalamotomía, consistente con la posición anatómica de la lesión en el NST. Este clúster abarca hasta el núcleo rojo en dirección medial y es considerablemente más extenso que el tamaño de la lesión, según el volumen determinado en la IRM anatómica aguda. En particular, si bien hubo una extensión perceptible de las lesiones hacia la zona incerta y los campos de Forel [72], ninguna lesión individual involucró al núcleo rojo. Tanto los análisis basados en vóxel como los basados en VOI reflejaron una disminución metabólica significativa en el GPI, el cual es el principal núcleo de salida de la salida excitadora del NST, y una disminución menor en el tálamo. Estudios anteriores han reportado una reducción en el consumo de glucosa en estas regiones después de la subtalamotomía clásica inducida por radiofrecuencia [136,137]. Además, los cambios en el metabolismo de la glucosa en la región subtalámica se correlacionaron con la mejora motora total y contralateral, como se refleja en la puntuación MDS-UPDRS-III, confirmada por análisis de correlación a nivel de vóxel en todo el cerebro. Por lo tanto, nuestros hallazgos son consistentes con la hipótesis de que la supresión de la actividad neuronal anormal del NST en el estado parkinsoniano desplaza la actividad de los ganglios basales hacia la normalidad y, en consecuencia, conduce a una mejoría clínica de los síntomas motores.

La ablación subtalámica también dio lugar a una disminución significativa del metabolismo en nodos distantes de la lesión, pertenecientes a la red GBTC. Las reducciones metabólicas en el giro precentral y el lóbulo paracentral (BA 4), así como el giro frontal superior (BA 6), son compatibles con la inversión de la hiperactividad característica de la EP en las áreas

corticales motoras. Los estudios pioneros de PET para evaluar los cambios metabólicos inducidos por subtalamotomía quirúrgica no mostraron cambios significativos en las áreas corticales motoras [93,136,137]. Esta aparente discrepancia puede estar relacionada con factores metodológicos. El tamaño de la lesión focal inducida por ultrasonido es significativamente mayor que las de subtalamotomía basada en radiofrecuencia, de acuerdo a reportes previos [72,101]. Por lo tanto, es plausible que la contribución patológica de la actividad aferente del NST a la conexión funcional tálamo-cortical se interrumpa en mayor medida por MRgFUS que por la ablación convencional por radiofrecuencia. Además, el uso en el presente estudio de la adquisición híbrida de PET/IRM y de la corrección por EVP pueden contribuir a aumentar la sensibilidad para discriminar entre los estados metabólicos del cerebro [139,140].

Estudios previos tanto con análisis univariados y multivariados han reportado un aumento relativo del metabolismo de la glucosa en reposo en los ganglios basales, las cortezas sensorimotoras y el cerebelo en pacientes con EP [98]. Los mecanismos que dan lugar a esta hiperactividad no están completamente explicados. La interpretación más común es considerar que la reducción en la inhibición cortical y el aumento en la facilitación cortical reflejan un mecanismo compensatorio frente a la deficiente entrada excitatoria desde los circuitos GBTC [122]. Sin embargo, múltiples evidencias respaldan la correlación entre las oscilaciones neuronales patológicas, particularmente la actividad oscilatoria en el rango de frecuencia beta, con los síntomas motores y en particular la rigidez y la acinesia (revisión en [123]).

En este contexto, nuestros resultados nos llevan a postular que la interrupción de la sincronización patológica entre los ganglios basales y las cortezas motoras podría desempeñar un papel fundamental en el beneficio terapéutico de la subtalamotomía. Esto está en línea con los resultados anteriores que muestran que tanto la levodopa como el ECP normalizan la actividad oscilatoria excesiva en la corteza motora en la EP, en asociación con la mejoría clínica [141].

En esta investigación observamos una marcada desactivación metabólica del giro cingulado posterior, un área con proyecciones recíprocas directas al circuito límbico. Aunque en nuestra muestra de estudio no encontramos efectos secundarios neuropsiquiátricos en los 3 meses posteriores al tratamiento, es probable que el edema perilesional, que se propaga a la región límbica del NST durante las primeras semanas después del MRgFUS, sea la causa subyacente de estos cambios metabólicos. El estudio actual sugiere además un aumento metabólico inducidos por subtalamotomía en las áreas occipitales y parietales posteriores. Si bien los estudios anteriores de PET han revelado cambios similares usando estimulación y ablación del NST [93], las causas y los mecanismos específicos de este efecto permanecen sin elucidar. Las comparaciones con poblaciones normales sugieren una disminución progresiva de la actividad de las áreas parieto-occipitales en diferentes etapas de la EP, asociadas con disfunciones visuoespaciales, de memoria y ejecutivas [98,110,142,143]. En este contexto, nuestro hallazgo de un aumento del metabolismo en la corteza de asociación parietal ipsilateral puede atribuirse a la modulación relacionada con el tratamiento de las vías transcorticales prefrontal-parietales [93,144].

Los resultados de este estudio de PET demuestran la influencia de la subtalamotomía sobre la actividad de las regiones cerebelosas motoras rostrales, contralaterales a la lesión. Estudios previos de PET apuntan al hipermetabolismo cerebeloso como un rasgo característico del estado parkinsoniano en “*off*”, supuestamente debido a su participación en la generación del temblor parkinsoniano [145]. Nuestras lesiones por MRgFUS se extendieron dorsalmente más allá del NST, hacia la zona incerta y los campos de Forel, afectando presumiblemente los tractos cerebelo-talámicos y las fibras pálido-fugales [72]. Esta estrategia se siguió con el objetivo de impactar las fibras pálido-talámicas, minimizando así la probabilidad de inducir hemicorea-balismo [101]. La de-activación del cerebelo motor es, por lo tanto, consistente con diásgnosis conexional debido a la interrupción de las fibras. Además, la ablación del NST puede

afectar también las proyecciones discinápicas al cerebelo, descritas recientemente [146], fortaleciendo la influencia sobre el metabolismo cerebeloso. Estudios previos utilizando resonancia magnética funcional han observado un efecto modulador sobre la actividad cerebelosa en reposo inducida tanto por ECP-NST como con terapia dopaminérgica [147,148].

7.5.2. Modulación de la red funcional por MRgFUS-subtalantomía

En la actualidad se reconoce cada vez más que la EP se caracteriza por un patrón metabólico específico de la enfermedad. Utilizando técnicas de análisis de covarianza, encontramos que las puntuaciones del PREP predicen el rendimiento motor de nuestros pacientes al inicio del estudio (es decir, antes del tratamiento), medido por la escala motora MDS-UPDRS-III. Esta asociación se ha replicado consistentemente en varias poblaciones independientes de pacientes, estudiadas en estado de reposo y utilizando diferentes técnicas de imagen [98,149–151]. Además, la expresión de PREP disminuyó después del MRgFUS, de forma similar al efecto descrito en pacientes tratados con subtalantomía quirúrgica [136,137]. Desde una perspectiva clínica, la relevancia de la reducción de la actividad metabólica, mediada por subtalantomía, está respaldada por la correlación altamente significativa observada entre la mejoría clínica y el grado de modulación del PREP, 3 meses después del tratamiento. Esta correspondencia también está de acuerdo con estudios previos de PET en pacientes sometidos a una variedad de intervenciones farmacológicas y neuroquirúrgicas [94,98,137].

La importancia fisiológica de la expresión del PREP y su modulación hacia un patrón normal en respuesta a diferentes enfoques terapéuticos sigue siendo un tema de investigación activo. Se ha encontrado que la expresión del patrón de covarianza metabólica se correlaciona con registros intraoperatorios de la actividad espontánea del NST en pacientes con EP [152]. En este sentido, es probable que la modulación de la actividad patológica de la red mediada por el tratamiento esté impulsada

por la de-activación de las vías de salida del NST. Cabe destacar que no encontramos una relación significativa entre el grado de modulación del PREP y el metabolismo regional cortical. La correlación del resultado clínico con el primero sugiere la posibilidad que la subtalantomía opere a través de un amplio efecto modulador sobre la arquitectura funcional del cerebro, en lugar de inhibir regiones específicas. Por lo tanto, podemos especular que la subtalantomía mediante MRgFUS retrasa la expresión creciente del patrón metabólico cerebral relacionado con la enfermedad.

7.5.3. Relación entre morfometría de la lesión e impacto funcional.

A pesar de la gran heterogeneidad en el tamaño y la forma de las lesiones en el NST, la mejoría superior al 50% en las puntuaciones motoras para el hemicuerpo contralateral es consistente con una colocación correcta de la lesión [72]. Por tanto, es clínicamente relevante investigar el impacto de los parámetros morfométricos de las lesiones en el metabolismo cerebral y sus implicaciones en los resultados clínicos.

En apoyo a la hipótesis de que la subtalantomía suprime la hiperactividad en los circuitos motores, el componente subtalámico de las lesiones mostró una correlación negativa significativa con la reducción del metabolismo en la red GBTC, consistente con una interrupción en la salida excitatoria del NST hacia las estructuras vecinas. Curiosamente, el tamaño total de la lesión sólo se asoció significativamente con una disminución del metabolismo cerebeloso, lo que respalda la hipótesis anterior de que la extensión de las lesiones hacia la zona incerta y los campos de Forel interrumpe las vías CBTC. Inesperadamente, el tamaño de la lesión no se asoció con la modulación de las puntuaciones PREP o la mejora motora, lo que sugiere una compleja cascada de cambios en la actividad metabólica provocada por la lesión, aunque estas correlaciones deben interpretarse con precaución debido al pequeño número de pacientes estudiados con PET.

7.6. Limitaciones

En esta investigación estuvieron involucrados 110 pacientes con EP, correspondientes a 3 ensayos clínicos. Sin embargo, la distribución de los pacientes en los distintos estudios no es homogénea. Los estudios de morfometría e impacto funcional de la lesión se realizaron en una cohorte relativamente pequeña de pacientes. El Ensayo 2 (sección 2.2) fue concebido para evaluar la seguridad y eficacia inicial de la subtalantomía por MRgFUS, lo que nos permitiría determinar la viabilidad de un ensayo aleatorio controlado para evaluar el efecto terapéutico del procedimiento. Por esta razón, el diseño y el tamaño de la muestra se determinaron a priori por conveniencia, para establecer un equilibrio entre las experiencias previas con subtalantomía por radiofrecuencia, los resultados esperados y los posibles efectos secundarios.

Aunque comparable con estudios análogos de ^{18}F -FDG-PET que examinan el efecto de nuevas terapias, el pequeño tamaño de la muestra restringe el uso de métodos paramétricos para explorar todo el cerebro. Nuestro análisis estadístico se basó en pruebas de permutación no paramétricas, limitadas a la medición de cambios metabólicos mediados por el tratamiento en una máscara anatómica validada previamente, y que incluye varios componentes de la red metabólica. En este contexto, el enfoque SnPM es más robusto en presencia de valores atípicos y aumento de ruido, los cuales pueden sesgar el análisis de imágenes paramétricas en muestras pequeñas. A pesar de que utilizamos un umbral de corte conservador (umbral no corregido de $P < 0.001$), la combinación entre la adquisición híbrida PET/RM y la corrección de EVP explica la distribución espacial más amplia de los clústeres significativos en relación con estudios anteriores. Por otro lado, los análisis a nivel de vóxel y VOI se complementan entre sí y ayudan a reducir los posibles sesgos introducidos por el tamaño de la muestra o la elección de los VOIs. La plausibilidad de nuestros resultados se ve reforzada por la redundancia entre los dos enfoques.

Con el objetivo de estudiar el efecto de la subtalamotomía tanto sobre los parámetros clínicos como funcionales, los pacientes fueron estudiados en estado *off*-medicación. Es conocido que el tratamiento prolongado con dopamina puede modular las redes funcionales en pacientes parkinsonianos, en una dirección similar a la de nuestros resultados. En este sentido, cada paciente fue escaneado bajo un período de “*off*” con un mínimo de 12 horas sin tratamiento, tanto al inicio (referencia) como durante el seguimiento. Estos hallazgos respaldan los resultados de estudios de imagen previos que indican que las terapias farmacológicas y ablativas para la EP implican un mecanismo común a nivel metabólico [98]. Sin embargo, no se puede descartar un efecto de la medicación a largo plazo.

VI. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La ablación de la región dorso-lateral del núcleo subtalámico proporciona un marcado beneficio sobre las manifestaciones motoras cardinales de la enfermedad de Parkinson.
2. La topografía de la lesión es responsable de los cambios clínicos inducidos por la subtalamotomía. Las lesiones con mejor efecto motor se ubicaron en la región dorso-lateral del núcleo subtalámico. Las lesiones localizadas en coordenadas más dorsales, con mayor impacto sobre la zona incerta y campos de Forel, inducen una moderada mejoría.
3. Las lesiones con menor probabilidad de inducir discinesias impactan en las fibras pálido-talámicas que cruzan dorsales al núcleo.
4. La topografía de la lesión “ideal” combina el impacto motor en el núcleo subtalámico con el efecto anti-discinético de la interrupción de las fibras pálido-fugales. La metodología formulada, combinada con la precisión espacial del ultrasonido focal guiado por resonancia magnética, es un método seguro, eficaz y mínimamente invasivo para el tratamiento de los signos motores de la enfermedad de Parkinson.
5. La tractografía determinística utilizando *q-space diffeomorphic reconstruction*, aplicada a datos de difusión con alta resolución angular (64 direcciones de difusión), permite la parcelación de la región motora del núcleo subtalámico, basada en las conexiones con las cortezas motoras primaria y suplementaria.
6. Los cambios en la microestructura del tejido inducidos por la lesión están relacionados con la mejoría clínica en los signos motores de la enfermedad de Parkinson. La mejoría en la rigidez está asociada al impacto sobre las conexiones del núcleo subtalámico con el área motora primaria, mientras los cambios en la bradicinesia son mejor

explicados por el impacto sobre las conexiones con el área motora suplementaria.

7. La combinación de una intervención focal sin incisión con imágenes híbridas de PET/IRM, permite analizar la modulación de las redes metabólicas inducida por subtalamotomía en la enfermedad de Parkinson.
8. La ablación de la región dorso-lateral del núcleo subtalámico induce cambios significativos en el metabolismo de la glucosa en varios nodos de la red ganglios basales-tálamo-cortical.
9. La subtalamotomía unilateral desplaza la expresión del patrón metabólico de covarianza, relacionado con la enfermedad de Parkinson, hacia valores normales.
10. La correlación de la mejoría en los signos motores con los cambios en el patrón metabólico, indican que la subtalamotomía opera a través de un amplio efecto modulador sobre la arquitectura funcional del cerebro, en lugar de inhibir regiones específicas.

VII. REFERENCIAS

REFERENCIAS

- 1 Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, *et al.* Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;**23 Suppl 3**:S548-559. doi:10.1002/mds.22062
- 2 Martinez-Fernandez R. *The subthalamic nucleus and Parkinson's disease: beyond motor control.* 2017.
- 3 Crossman AR. Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience* 1987;**21**:1–40. doi:10.1016/0306-4522(87)90322-8
- 4 Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;**12**:366–75.
- 5 DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;**13**:281–5. doi:10.1016/0166-2236(90)90110-v
- 6 Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res* 2002;**43**:111–7. doi:10.1016/s0168-0102(02)00027-5
- 7 Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004;**143**:461–6. doi:10.1016/S0079-6123(03)43043-4
- 8 Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015;**386**:896–912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3
- 9 Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, *et al.* What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurology* 2001;**57**:S34-38.
- 10 Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1982;**32**:514–39. doi:10.1212/wnl.32.5.514
- 11 Rodríguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009;**8**:1128–39. doi:10.1016/S1474-4422(09)70293-5
- 12 Foffani G, Trigo-Damas I, Pineda-Pardo JA, *et al.* Focused ultrasound in Parkinson's disease: A twofold path toward disease modification. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2019;**34**:1262–73. doi:10.1002/mds.27805
- 13 Rodríguez-Oroz MC. *Núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson: características neurofisiológicas e implicaciones terapéuticas.* 1999.
- 14 Neudorfer C, El Majdoub F, Hunsche S, *et al.* Deep Brain Stimulation of the H Fields of Forel Alleviates Tics in Tourette Syndrome. *Front Hum Neurosci* 2017;**11**. doi:10.3389/fnhum.2017.00308
- 15 Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 1990;**294**:306–23. doi:10.1002/cne.902940213
- 16 Nambu A, Takada M, Inase M, *et al.* Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996;**16**:2671–83.
- 17 Iwamuro H, Tachibana Y, Ugawa Y, *et al.* Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *Eur J Neurosci* 2017;**46**:2684–701. doi:10.1111/ejn.13738

- 18 Langston JW, Ballard PA. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983;**309**:310. doi:10.1056/nejm198308043090511
- 19 Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* 2001;**124**:5–19.
- 20 Guridi J, Rodriguez-Rojas R, Carmona-Abellán M, *et al.* History and future challenges of the subthalamic nucleus as surgical target: Review article. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018;**33**:1540–50. doi:10.1002/mds.92
- 21 Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, *et al.* The subthalamic nucleus: a possible target for stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1993;**8**:421–9. doi:10.1002/mds.870080402
- 22 Obeso JA, Alvarez L, Macias R, *et al.* Subthalamotomy for Parkinson's Disease. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin, Heidelberg: : Springer Berlin Heidelberg 2009. 1569–76. doi:10.1007/978-3-540-69960-6_94
- 23 Guridi J, Gorospe A, Ramos E, *et al.* Tratamiento quirúrgico de en la Enfermedad de Parkinson. In: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, eds. *Tratado sobre la Enfermedad de Parkinson*. Du Pont Pharma 1997. 387–96.
- 24 Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;**249**:1436–8. doi:10.1126/science.2402638
- 25 Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, *et al.* Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1991;**6**:288–92. doi:10.1002/mds.870060404
- 26 Alvarez L, Macias R, Guridi J, *et al.* Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;**16**:72–8.
- 27 Barlas O, Hanağasi HA, Imer M, *et al.* Do unilateral ablative lesions of the subthalamic nucleus in parkinsonian patients lead to hemiballismus? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2001;**16**:306–10.
- 28 Vilela Filho O, da Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;**60**:935–48. doi:10.1590/s0004-282x2002000600010
- 29 Su PC, Tseng H-M, Liu H-M, *et al.* Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2002;**97**:598–606. doi:10.3171/jns.2002.97.3.0598
- 30 Su PC, Tseng H-M, Liu H-M, *et al.* Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord* 2003;**18**:531–8. doi:10.1002/mds.10393
- 31 Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, *et al.* Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 2003;**126**:1136–45. doi:10.1093/brain/awg111
- 32 Alvarez L, Macias R, Lopez G, *et al.* Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005;**128**:570–83. doi:10.1093/brain/awh397
- 33 Alvarez L, Macias R, Pavón N, *et al.* Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;**80**:979–85. doi:10.1136/jnnp.2008.154948
- 34 Obeso JA, Jahanshahi M, Alvarez L, *et al.* What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy

- in a patient with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009;**220**:283–92.
doi:10.1016/j.expneurol.2009.08.030
- 35 Tarsy D. Does subthalamotomy have a place in the treatment of Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;**80**:939–40.
doi:10.1136/jnnp.2008.163949
- 36 Vilela-Filho O, Silva DJ, Morais BA, *et al.* Possible mechanisms involved in subthalamotomy-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;**91**:323–7. doi:10.1159/000346499
- 37 Whittier JR, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey; hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions; with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1949;**90**:319–72.
doi:10.1002/cne.900900304
- 38 Jagannathan J, Sanghvi NT, Crum LA, *et al.* HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND SURGERY OF THE BRAINPART 1—A HISTORICAL PERSPECTIVE WITH MODERN APPLICATIONS. *Neurosurgery* 2009;**64**:201–11.
doi:10.1227/01.NEU.0000336766.18197.8E
- 39 Fry FJ. Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med* 1958;**37**:152–6.
- 40 Quadri SA, Waqas M, Khan I, *et al.* High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 2018;**44**:E16.
doi:10.3171/2017.11.FOCUS17610
- 41 McDannold N, Clement GT, Black P, *et al.* Transcranial magnetic resonance imaging- guided focused ultrasound surgery of brain tumors: initial findings in 3 patients. *Neurosurgery* 2010;**66**:323–32; discussion 332.
doi:10.1227/01.NEU.0000360379.95800.2F
- 42 Hynynen K, Jolesz FA. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound Med Biol* 1998;**24**:275–83.
doi:10.1016/s0301-5629(97)00269-x
- 43 Caballero-Insaurriaga J, Rodríguez-Rojas R, Martínez-Fernández R, *et al.* Zero TE MRI Applications to Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound: Patient Screening and Treatment Efficiency Estimation. *J Magn Reson Imaging JMRI* Published Online First: 16 April 2019. doi:10.1002/jmri.26746
- 44 McDicken WN, Anderson T. Basic physics of medical ultrasound. In: Allan PL, Baxter GM, Weston MJ, eds. *Clinical Ultrasound (Third Edition)*. Edinburgh: : Churchill Livingstone 2011. 3–15. doi:10.1016/B978-0-7020-3131-1.00001-8
- 45 Ghanouni P, Pauly KB, Elias WJ, *et al.* Transcranial MR-Guided Focused Ultrasound: A Review of the Technology and Neuro Applications. *AJR Am J Roentgenol* 2015;**205**:150–9. doi:10.2214/AJR.14.13632
- 46 Elias WJ, Huss D, Voss T, *et al.* A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013;**369**:640–8. doi:10.1056/NEJMoa1300962
- 47 Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, *et al.* MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013;**12**:462–8. doi:10.1016/S1474-4422(13)70048-6
- 48 Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, *et al.* A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016;**375**:730–9.
doi:10.1056/NEJMoa1600159
- 49 Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, *et al.* The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2019;**34**:1243–51. doi:10.1002/mds.27779

- 50 Abe K, Taira T. Focused Ultrasound Treatment, Present and Future. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2017;**57**:386–91. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0024
- 51 Elias WJ, Khaled M, Hilliard JD, *et al.* A magnetic resonance imaging, histological, and dose modeling comparison of focused ultrasound, radiofrequency, and Gamma Knife radiosurgery lesions in swine thalamus. *J Neurosurg* 2013;**119**:307–17. doi:10.3171/2013.5.JNS122327
- 52 Pineda-Pardo JA, Urso D, Martínez-Fernández R, *et al.* Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Comprehensive Lesion Characterization. *Neurosurgery* Published Online First: 1 October 2019. doi:10.1093/neuros/nyz395
- 53 Pineda-Pardo JA, Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, *et al.* Microstructural changes of the dentato-rubro-thalamic tract after transcranial MR guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor. *Hum Brain Mapp* 2019;**40**:2933–42. doi:10.1002/hbm.24569
- 54 Elhelf IAS, Albahar H, Shah U, *et al.* High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends. *Diagn Interv Imaging* 2018;**99**:349–59. doi:10.1016/j.diii.2018.03.001
- 55 Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magn Reson Imaging* 2009;**27**:1163–74. doi:10.1016/j.mri.2009.01.006
- 56 Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007;**38**:95–113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- 57 Lüdemann L, Włodarczyk W, Nadobny J, *et al.* Non-invasive magnetic resonance thermography during regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2010;**26**:273–82. doi:10.3109/02656731003596242
- 58 Rieke V, Pauly KB. MR Thermometry. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2008;**27**:376–90. doi:10.1002/jmri.21265
- 59 Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, *et al.* Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2001;**13**:534–46. doi:10.1002/jmri.1076
- 60 Alexander AL, Lee JE, Lazar M, *et al.* Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2007;**4**:316–29. doi:10.1016/j.nurt.2007.05.011
- 61 Yeh F-C, Tang P-F, Tseng W-YI. Diffusion MRI connectometry automatically reveals affected fiber pathways in individuals with chronic stroke. *NeuroImage Clin* 2013;**2**:912–21. doi:10.1016/j.nicl.2013.06.014
- 62 Yeh F-C, Wedeen VJ, Tseng W-YI. Generalized q-sampling imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;**29**:1626–35. doi:10.1109/TMI.2010.2045126
- 63 Wenwen Yu, Qiming Lv, Chencheng Zhang, *et al.* High-angular diffusion MRI in reward-based psychiatric disorders. In: Bomin Sun, Antonio De Salles, eds. *Neurosurgical Treatments for Psychiatric Disorders*. Springer 2015. 21–34.
- 64 Eickhoff SB, Thirion B, Varoquaux G, *et al.* Connectivity-based parcellation: Critique and implications. *Hum Brain Mapp* 2015;**36**:4771–92. doi:10.1002/hbm.22933
- 65 Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele P-F, *et al.* Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol* 2004;**55**:522–9. doi:10.1002/ana.20030
- 66 Draganski B, Kherif F, Klöppel S, *et al.* Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008;**28**:7143–52. doi:10.1523/JNEUROSCI.1486-08.2008
- 67 Avecillas-Chasin JM, Alonso-Frech F, Nombela C, *et al.* Stimulation of the Tractography-Defined Subthalamic Nucleus Regions Correlates With Clinical Outcomes. *Neurosurgery* 2019;**85**:E294–303. doi:10.1093/neuros/nyy633

- 68 Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, *et al.* *The Essential Physics of Medical Imaging*. Third Edition. Philadelphia, PA, USA: : Lippincott Williams & Wilkins 2013.
- 69 Clarke CE, Patel S, Ives N, *et al.* *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria*. NIHR Journals Library 2016.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/> (accessed 13 Nov 2019).
- 70 Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;**23**:2129–2170.
- 71 Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, *et al.* Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994;**9**:390–4. doi:10.1002/mds.870090403
- 72 Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, *et al.* Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol* 2018;**17**:54–63. doi:10.1016/S1474-4422(17)30403-9
- 73 Gasca-Salas C, Guida P, Piredda R, *et al.* Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;**90**:830–1. doi:10.1136/jnnp-2018-320129
- 74 López-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, *et al.* Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery* 2003;**52**:817–30.
- 75 Carballo-Barreda M, Rodríguez-Rojas R, Torres-Montoya A, *et al.* Computerized atlas for image-guided stereotactic functional neurosurgery. *Neurocirugia* 2007;**18**:478–84.
- 76 Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, *et al.* EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;**36**:2103–10. doi:10.1007/s00259-009-1264-0
- 77 Schaltenbrand, Wahren. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. Stuttgart: : Thieme 1977.
- 78 Lorio S, Fresard S, Adaszewski S, *et al.* New tissue priors for improved automated classification of subcortical brain structures on MRI. *Neuroimage* 2016;**130**:157–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.01.062
- 79 Niemann K, Mennicken VR, Jeanmonod D, *et al.* The Morel stereotactic atlas of the human thalamus: atlas-to-MR registration of internally consistent canonical model. *NeuroImage* 2000;**12**:601–16. doi:10.1006/nimg.2000.0650
- 80 Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, *et al.* FSL. *NeuroImage* 2012;**62**:782–90. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- 81 Jiang H, van Zijl PCM, Kim J, *et al.* DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed* 2006;**81**:106–16. doi:10.1016/j.cmpb.2005.08.004
- 82 Christidi F, Karavasilis E, Samiotis K, *et al.* Fiber tracking: A qualitative and quantitative comparison between four different software tools on the reconstruction of major white matter tracts. *Eur J Radiol Open* 2016;**3**:153–61. doi:10.1016/j.ejro.2016.06.002
- 83 Yeh F-C, Tseng W-YI. NTU-90: a high angular resolution brain atlas constructed by q-space diffeomorphic reconstruction. *NeuroImage* 2011;**58**:91–9. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.021
- 84 Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, *et al.* An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;**31**:968–80. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021

- 85 Hua K, Zhang J, Wakana S, *et al.* Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *NeuroImage* 2008;**39**:336–47. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.053
- 86 Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002;**15**:273–89. doi:10.1006/nimg.2001.0978
- 87 Burciu RG, Vaillancourt DE. Imaging of Motor Cortex Physiology in Parkinson’s Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2018;**33**:1688–99. doi:10.1002/mds.102
- 88 Penfield W, Welch K. The supplementary motor area in the cerebral cortex of man. *Trans Am Neurol Assoc* 1949;**74**:179–84. doi:10.1001/archneurpsyc.1951.02320090038004
- 89 Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951;**66**:289–317. doi:10.1001/archneurpsyc.1951.02320090038004
- 90 Calamante F, Tournier J-D, Jackson GD, *et al.* Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage* 2010;**53**:1233–43. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.024
- 91 Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, *et al.* Integrated Software for the Analysis of Brain PET/SPECT Studies with Partial-Volume-Effect Correction. *J Nucl Med* 2004;**45**:192–201.
- 92 Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;**15**:1–25.
- 93 Trost M, Su S, Su P, *et al.* Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson’s disease. *NeuroImage* 2006;**31**:301–7. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.024
- 94 Feigin A, Fukuda M, Dhawan V, *et al.* Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson’s disease. *Neurology* 2001;**57**:2083–8.
- 95 Niethammer M, Eidelberg D. Metabolic brain networks in translational neurology: concepts and applications. *Ann Neurol* 2012;**72**:635–47. doi:10.1002/ana.23631
- 96 Krauth A, Blanc R, Poveda A, *et al.* A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. *NeuroImage* 2010;**49**:2053–62. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.042
- 97 Teune LK, Renken RJ, de Jong BM, *et al.* Parkinson’s disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with PCASL-MRI and FDG-PET imaging. *NeuroImage Clin* 2014;**5**:240–4. doi:10.1016/j.nicl.2014.06.007
- 98 Meles SK, Teune LK, de Jong BM, *et al.* Metabolic Imaging in Parkinson Disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2017;**58**:23–8. doi:10.2967/jnumed.116.183152
- 99 Moeller JR, Habeck CG. Reciprocal Benefits of Mass-Univariate and Multivariate Modeling in Brain Mapping: Applications to Event-Related Functional MRI, H(2) (15)O-, and FDG-PET. *Int J Biomed Imaging* 2006;**2006**:79862. doi:10.1155/IJBI/2006/79862
- 100 Spetsieris PG, Eidelberg D. Scaled Subprofile Modeling of Resting State Imaging Data in Parkinson’s Disease: Methodological Issues. *NeuroImage* 2011;**54**:2899–914. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.025
- 101 Rodriguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, *et al.* Subthalamotomy for Parkinson’s disease: clinical outcome and topography of lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: 2018. doi:10.1136/jnnp-2017-316241

- 102 Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, *et al.* The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001;**124**:1777–90.
- 103 Nambu A, Tokuno H, Inase M, *et al.* Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci Lett* 1997;**239**:13–6.
doi:10.1016/s0304-3940(97)00877-x
- 104 Foffani G, Trigo-Damas I, Pineda-Pardo JA, *et al.* Focused ultrasound in Parkinson's disease: A twofold path toward disease modification. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2019;**34**:1262–73. doi:10.1002/mds.27805
- 105 Jourdain VA, Schechtmann G, Di Paolo T. Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *J Neurosurg* 2014;**120**:140–51. doi:10.3171/2013.10.JNS13332
- 106 Miyachi S, Lu X, Imanishi M, *et al.* Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res* 2006;**56**:300–8.
doi:10.1016/j.neures.2006.07.012
- 107 Xie T, Bernard J, Warnke P. Post subthalamic area deep brain stimulation for tremors: a mini-review. *Transl Neurodegener* 2012;**1**:20. doi:10.1186/2047-9158-1-20
- 108 Caire F, Ranoux D, Guehl D, *et al.* A systematic review of studies on anatomical position of electrode contacts used for chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;**155**:1647–54.
doi:10.1007/s00701-013-1782-1
- 109 Lukins TR, Tisch S, Jonker B. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014;**21**:22–7.
doi:10.1016/j.jocn.2013.05.011
- 110 Garcia-Garcia D, Guridi J, Toledo JB, *et al.* Stimulation sites in the subthalamic nucleus and clinical improvement in Parkinson's disease: a new approach for active contact localization. *J Neurosurg* 2016;**125**:1068–79. doi:10.3171/2015.9.JNS15868
- 111 Guridi J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, *et al.* L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2008;**62**:311–23.
doi:10.1227/01.neu.0000315998.58022.55
- 112 Rascol O, Sabatini U, Brefel C, *et al.* Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 1998;**121 (Pt 3)**:527–33.
- 113 Cerasa A, Donzuso G, Morelli M, *et al.* The motor inhibition system in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2015;**30**:1912–20.
doi:10.1002/mds.26378
- 114 Cerasa A, Koch G, Donzuso G, *et al.* A network centred on the inferior frontal cortex is critically involved in levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2015;**138**:414–27. doi:10.1093/brain/awu329
- 115 Haynes WIA, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2013;**33**:4804–14. doi:10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013
- 116 Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, *et al.* Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage* 2012;**60**:83–94.
doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.082

- 117 Accolla EA, Herrojo Ruiz M, Horn A, *et al.* Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain J Neurol* 2016;**139**:2503–15. doi:10.1093/brain/aww182
- 118 Nambu A. Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 2011;**5**:26. doi:10.3389/fnana.2011.00026
- 119 Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, *et al.* The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001;**124**:1777–90.
- 120 Vanegas-Arroyave N, Lauro PM, Huang L, *et al.* Tractography patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain* 2016;**139**:1200–10. doi:10.1093/brain/aww020
- 121 Maier-Hein KH, Neher PF, Houde J-C, *et al.* The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun* 2017;**8**:1–13. doi:10.1038/s41467-017-01285-x
- 122 Blesa J, Trigo-Damas I, Dileone M, *et al.* Compensatory mechanisms in Parkinson's disease: Circuits adaptations and role in disease modification. *Exp Neurol* 2017;**298**:148–61. doi:10.1016/j.expneurol.2017.10.002
- 123 Witcher M, Moran R, Tatter SB, *et al.* Neuronal oscillations in Parkinson's disease. *Front Biosci Landmark Ed* 2014;**19**:1291–9. doi:10.2741/4282
- 124 Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 1989;**4 Suppl 1**:S26-37. doi:10.1002/mds.870040505
- 125 Rascol O, Sabatini U, Chollet F, *et al.* Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;**57**:567–71. doi:10.1136/jnnp.57.5.567
- 126 Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008;**9**:856–69. doi:10.1038/nrn2478
- 127 Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, *et al.* Reappraisal of the Motor Role of Basal Ganglia: A Functional Magnetic Resonance Image Study. *J Neurosci* 2003;**23**:3432–8. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-08-03432.2003
- 128 Grafton ST. Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Curr Opin Neurobiol* 2004;**14**:715–9. doi:10.1016/j.conb.2004.10.010
- 129 Eidelberg D. *Imaging in Parkinson's Disease*. Oxford University Press 2011.
- 130 Yu R, Liu B, Wang L, *et al.* Enhanced Functional Connectivity between Putamen and Supplementary Motor Area in Parkinson's Disease Patients. *PLOS ONE* 2013;**8**:e59717. doi:10.1371/journal.pone.0059717
- 131 Krack P, Pollak P, Limousin P, *et al.* Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl* 1997;**350**:1675. doi:10.1016/s0140-6736(97)24049-3
- 132 Dirx MF, den Ouden H, Aarts E, *et al.* The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective Connectivity fMRI Study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2016;**36**:5362–72. doi:10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016
- 133 Fasano A, Lozano AM, Cubo E. New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2017;**30**:435–46. doi:10.1097/WCO.0000000000000465
- 134 Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, *et al.* Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg* 2018;**128**:202–10. doi:10.3171/2016.10.JNS16758

- 135 Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, *et al.* Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain J Neurol* 2012;**135**:3206–26. doi:10.1093/brain/aws023
- 136 Su PC, Ma Y, Fukuda M, *et al.* Metabolic changes following subthalamotomy for advanced Parkinson’s disease. *Ann Neurol* 2001;**50**:514–20.
- 137 Trost M, Su PC, Barnes A, *et al.* Evolving metabolic changes during the first postoperative year after subthalamotomy. *J Neurosurg* 2003;**99**:872–8. doi:10.3171/jns.2003.99.5.0872
- 138 Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, *et al.* Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010;**25**:2395–404. doi:10.1002/mds.23291
- 139 Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, *et al.* A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol* 2012;**57**:R119–159. doi:10.1088/0031-9155/57/21/R119
- 140 Mainta IC, Perani D, Delattre BMA, *et al.* FDG PET/MR Imaging in Major Neurocognitive Disorders. *Curr Alzheimer Res* 2017;**14**:186–97.
- 141 Chen H-M, Sha Z-Q, Ma H-Z, *et al.* Effective network of deep brain stimulation of subthalamic nucleus with bimodal positron emission tomography/functional magnetic resonance imaging in Parkinson’s disease. *CNS Neurosci Ther* 2018;**24**:135–43. doi:10.1111/cns.12783
- 142 Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, *et al.* Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson’s disease without dementia. *Neurology* 1999;**52**:541–6.
- 143 González-Redondo R, García-García D, Clavero P, *et al.* Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson’s disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain J Neurol* 2014;**137**:2356–67. doi:10.1093/brain/awu159
- 144 Hilker R, Voges J, Weisenbach S, *et al.* Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson’s disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;**24**:7–16. doi:10.1097/01.WCB.0000092831.44769.09
- 145 Poston KL, Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *NeuroImage* 2012;**62**:2261–70. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.021
- 146 Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci* Published Online First: 11 April 2018. doi:10.1038/s41583-018-0002-7
- 147 Mueller K, Jech R, Schroeter ML. Deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N Engl J Med* 2013;**368**:482–3. doi:10.1056/NEJMc1214078
- 148 Mueller K, Jech R, Růžička F, *et al.* Brain connectivity changes when comparing effects of subthalamic deep brain stimulation with levodopa treatment in Parkinson’s disease. *NeuroImage Clin* 2018;**19**:1025–35. doi:10.1016/j.nicl.2018.05.006
- 149 Tomše P, Jensterle L, Grmek M, *et al.* Abnormal metabolic brain network associated with Parkinson’s disease: replication on a new European sample. *Neuroradiology* 2017;**59**:507–15. doi:10.1007/s00234-017-1821-3
- 150 Eckert T, Tang C, Eidelberg D. Assessing the progression of Parkinson’s disease: A metabolic network approach. *Lancet Neurol* 2007;**6**:926–32. doi:10.1016/S1474-4422(07)70245-4

- 151 Spetsieris PG, Ko JH, Tang CC, *et al.* Metabolic resting-state brain networks in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;**112**:2563–8.
doi:10.1073/pnas.1411011112
- 152 Lin TP, Carbon M, Tang C, *et al.* Metabolic correlates of subthalamic nucleus activity in Parkinson’s disease. *Brain* 2008;**131**:1373–80.
doi:10.1093/brain/awn031

VIII. ANEXOS

Publicaciones incluidas en la Tesis

1. Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions.

Rodríguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, Guridi J, Pavon N, Garcia-Maeso I, Macías R, Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA.

Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2018 Jun;89(6):572-578. doi: 10.1136/jnnp-2017-316241.

Factor de impacto: **8.272**

2. Functional impact of subthalamotomy by magnetic resonance guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a hybrid PET/MR study of resting-state brain metabolism.

Rodríguez-Rojas R, Pineda-Pardo JA, Martínez-Fernández R, Kogan RV, Sanchez-Catasus CA, del Alamo M, Hernández F, García-Cañamaque L, Leenders KL, Obeso JA.

European Journal of Nuclear Medicine. 2019. doi: 10.1007/s00259-019-04497-z.

Factor de impacto: **7.704**

3. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study.

Martínez-Fernández R, **Rodríguez-Rojas R**, Del Álamo M, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Dileone M, Alonso-Frech F, Foffani G, Obeso I, Gasca-Salas C, de Luis-Pastor E, Vela L, Obeso JA.

Lancet Neurology. 2018 Jan;17(1):54-63. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30403-9

Factor de impacto: **28.755**

4. History and future challenges of the subthalamic nucleus as surgical target: Review article.

Guridi J, **Rodríguez-Rojas R**, Carmona-Abellán M, Parras O, Becerra V, Lanciego JL.

Movement Disorders. 2018 Oct;33(10):1540-1550. doi: 10.1002/mds.92.

Factor de impacto: **8.324**

Publicaciones relacionadas con la Tesis

1. Microstructural changes of the dentato-rubro-thalamic tract after transcranial MR guided focused ultrasound ablation of the posteroventral VIM in essential tremor.

Pineda-Pardo JA, Martínez-Fernández R, **Rodríguez-Rojas R**, Del-Alamo M, Hernández F, Foffani G, Dileone M, Máñez-Miró JU, De Luis-Pastor E, Vela L, Obeso JA

Human Brain Mapping. 2019 Jul;40(10):2933-2942

2. Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Comprehensive Lesion Characterization.

Pineda-Pardo JA, Urso D, Martínez-Fernández R, **Rodríguez-Rojas R**, Del-Alamo M, Millar P, Máñez-Miró JU, Hernández F, de Luis E, Vela-Desojo L, Obeso JA

Neurosurgery. 2019; in press.

3. Focused Ultrasound in Parkinson's disease: A Twofold Path Toward Disease Modification.

Foffani G, Trigo-Damas I, Pineda-Pardo JA, Blesa J, **Rodríguez-Rojas R**, Martínez-Fernández R, Obeso JA.

Movement Disorders. 2019 Sep;34(9):1262-1273.

RESEARCH PAPER

Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions

Rafael Rodriguez-Rojas,^{1,2} Maylen Carballo-Barreda,³ Lazaro Alvarez,³ Jorge Guridi,⁴ Nancy Pavon,³ Ivan Garcia-Maeso,³ Raul Macías,³ Maria C Rodriguez-Oroz,^{2,5} Jose Angel Obeso^{1,2}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2017-316241>).

¹HM CINAC, Hospital Universitario HM Puerta del Sur, CEU-San Pablo University, Madrid, Spain

²CIBERNED, Institute Carlos III, Madrid, Spain

³Brain Images Processing Group and Movement Disorder Unit, International Center for Neurological Restoration, Havana, Cuba

⁴Service of Neurosurgery, Clinica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

⁵BioDonostia Health Research Institute, Basque Center on Cognition Brain and Language, San Sebastian, Guipuzcoa, Spain

Correspondence to

Professor Jose Angel Obeso, HM CINAC, Hospital Universitario HM Puerta del Sur, CEU-San Pablo University, Móstoles, Madrid 28938, Spain; jobeso.hmcinac@hnhospitales.com

Received 12 April 2017

Revised 18 September 2017

Accepted 20 November 2017

ABSTRACT

Objective Subthalamotomy is an effective alternative for the treatment of Parkinson's disease (PD). However, uncertainty about the optimal target location and the possibility of inducing haemichorea-ballism have limited its application. We assessed the correlation between the topography of radiofrequency-based lesions of the subthalamic nucleus (STN) with motor improvement and the emergence of haemichorea-ballism.

Methods Sixty-four patients with PD treated with subthalamotomy were evaluated preoperatively and postoperatively using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor score (UPDRSm), MRI and tractography. Patients were classified according to the degree of clinical motor improvement and dyskinesia scale. Lesions were segmented on MRI and averaged in a standard space. We examined the relationship between the extent of lesion-induced disruption of fibres surrounding the STN and the development of haemichorea-ballism.

Results Maximum antiparkinsonian effect was obtained with lesions located within the dorsolateral motor region of the STN as compared with those centre-placed in the dorsal border of the STN and the zona incerta (71.3%, 53.5% and 20.8% UPDRSm reduction, respectively). However, lesions that extended dorsally beyond the STN showed lower probability of causing haemichorea-ballism than those placed entirely within the nucleus. Tractography findings indicate that interruption of pallidothalamic fibres probably determines a low probability of haemichorea-ballism postoperatively.

Conclusions The topography of the lesion is a major factor in the antiparkinsonian effect of subthalamotomy in patients with PD. Lesions involving the motor STN and pallidothalamic fibres induced significant motor improvement and were associated with a low incidence of haemichorea-ballism.

INTRODUCTION

Surgery has become a standard option for patients with Parkinson's disease (PD) with motor and non-motor complications associated with pharmacological treatment.¹ The subthalamic nucleus (STN) has emerged as the main target and deep brain stimulation (DBS) as the preferred treatment option.^{1,2} Nevertheless, DBS shares some practical drawbacks including limitations for patients living far from specialised centres, hardware complications, susceptibility to repeated infection, limitations in chronically anticoagulated or immunodepressed

patients and, not least, serious economic constraints in many regions worldwide.^{3,4}

Subthalamotomy may be an effective alternative to DBS under some specific circumstances. An increasing body of evidence suggests that lesion of the STN induces a sustained anti-PD benefit with a good benefit-to-risk ratio.^{5–10} Nonetheless, legitimate concerns about safety, expertise to make the lesion and non-reversibility have limited the widespread application of subthalamotomy. Indeed, the risk of inducing haemichorea-ballism (HCB) has been raised as one principal concern conditioning a wider application of subthalamotomy.^{4,11} General experience suggests that the incidence of subthalamotomy-induced dyskinesias is about 9%, as in most instances HCB resolves spontaneously after surgery. However, HCB can occasionally be severe and persistent enough to require treatment with pallidotomy.^{9,11,12} Initial observations have tentatively suggested that HCB after subthalamotomy is determined mainly by the volume and/or location of the lesion, that is, intranuclear only and/or with involvement of pallidothalamic fibres running dorsally to STN.^{12,13}

Ablative lesion for PD and movement disorders has gained renewed interest recently because of newer non-invasive alternatives to functional neurosurgical treatments.^{14,15} Interestingly, magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) is rapidly becoming a non-invasive alternative to functional neurosurgery, and thalamotomy with ultrasound has now been confirmed as therapeutically effective for essential tremor.¹⁶ However, thalamotomy is not the target of choice for the majority of surgically treated patients with PD, and it is conceivable that subthalamotomy will be also considered in the near future. Experience with radiofrequency-induced lesion may therefore become interesting as such newer ablative methods are starting to be applied for PD. In this article, we describe a large series of 64 patients with PD treated with subthalamotomy to analyse two principal aspects of STN ablative surgery, namely the relationship between topography of the lesion and antiparkinsonian benefit on the one hand and the incidence and severity of dyskinesia on the other.

METHODS

Patients and clinical assessment

Patients were included in the surgical subthalamotomy programme at the International Centre for



CrossMark

To cite: Rodriguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/jnnp-2017-316241

Movement disorders

Neurological Restoration (CIREN, Havana, Cuba) and evaluated preoperatively and postoperatively as described before for this clinical cohort.^{7,9} The surgical procedure was based on the location of the dorsolateral-sensorimotor portion of the STN using stereotactic CT, non-stereotactic MRI and multi-unit neuronal activity recorded intraoperatively to define STN boundaries, as reported elsewhere.^{5,17} Sixty-four patients with PD were available for analysis from the original series of 89 unilateral STN lesions. The selection was based exclusively on the availability of adequate clinical and neuroimaging data. The evaluation involves the motor part of Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor score (UPDRSm; in the off and on states), dyskinesia scores and levodopa doses presurgery/postsurgery and 6 months after lesioning and appropriate neuroimaging assessment. Dyskinesias were evaluated using a revised version of the Core Assessment Protocol for Intracerebral Transplantation (CAPIT) dyskinesia scale, which rates the intensity and duration of dyskinesias from 0 (absent) to 4 (severe, continuous and generalised).¹⁸

In keeping with previous reports by our group,^{7,9} patients' clinical outcomes were divided into three subgroups according to the reduction in the 'off' state UPDRSm scores contralateral to the lesion.⁶ Group 1—marked improvement—corresponds to patients with clinical improvement of over 60%. Group 2—moderate improvement—corresponds to improvement between 30% and 60%. Group 3—low improvement—contains patients with less than 30% improvement. For the purpose of evaluating the impact of STN lesion on dyskinesias, the scores 6 months postoperatively during the 'off'-medication state were used for analysis. Patients with clinical improvement over 30% were reclassified into two groups: (1) *non-dyskinetic patients* in whom dyskinesias were absent to moderate (dyskinesia score ≤ 2) and

(2) *dyskinetic patients* who exhibited severe and persistent dyskinesias (dyskinesia score > 2) 6 months after surgery.

Image processing and analysis

MRI was carried out 1 day after subthalamotomy on a 1.5-Tesla Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Germany). Three-dimensional T1-weighted, and axial and coronal T2-weighted images were acquired 24 hours after surgery. Scans were transferred to a graphic workstation equipped with the dedicated planning system STASSIS (CIREN), which includes graphic facilities for image processing and integration with a computerised brain atlas based on Schaltenbrand and Wharen (SW) atlas.¹⁹ Diffusion tensor imaging (DTI) was acquired 6 months (± 2 weeks) after subthalamotomy. All MRI sequences are detailed in online supplementary methods.

The total volume (V_{tot}) of early-phase radiofrequency lesions was computed by manual segmentation in T2-weighted images, where the hypointense lesion can be identified surrounded by hyperintense perilesional oedema (figure 1A). Digitised SW atlas was matched to each patient's MRI using non-rigid transformations, guided by homologous landmarks visible in both the atlas and MR images (figure 1B). The effective lesion in STN (V_{stn}) was calculated by computing the voxels that are common to the lesion and the SW atlas-defined STN. Thus, the ratio V_{stn}/V_{tot} indicates the fraction of the ablative lesion effectively targeting the STN. The centre of mass of the lesions (C_m) was considered in relation to the midpoint of the anterior commissure (AC)–posterior commissure (PC) line. The mediolateral and anterior–posterior location of lesions was scaled to a common space based on the average value for all the patients of the AC–PC distance (26.3 mm) and the width of the third ventricle (5.0 mm).

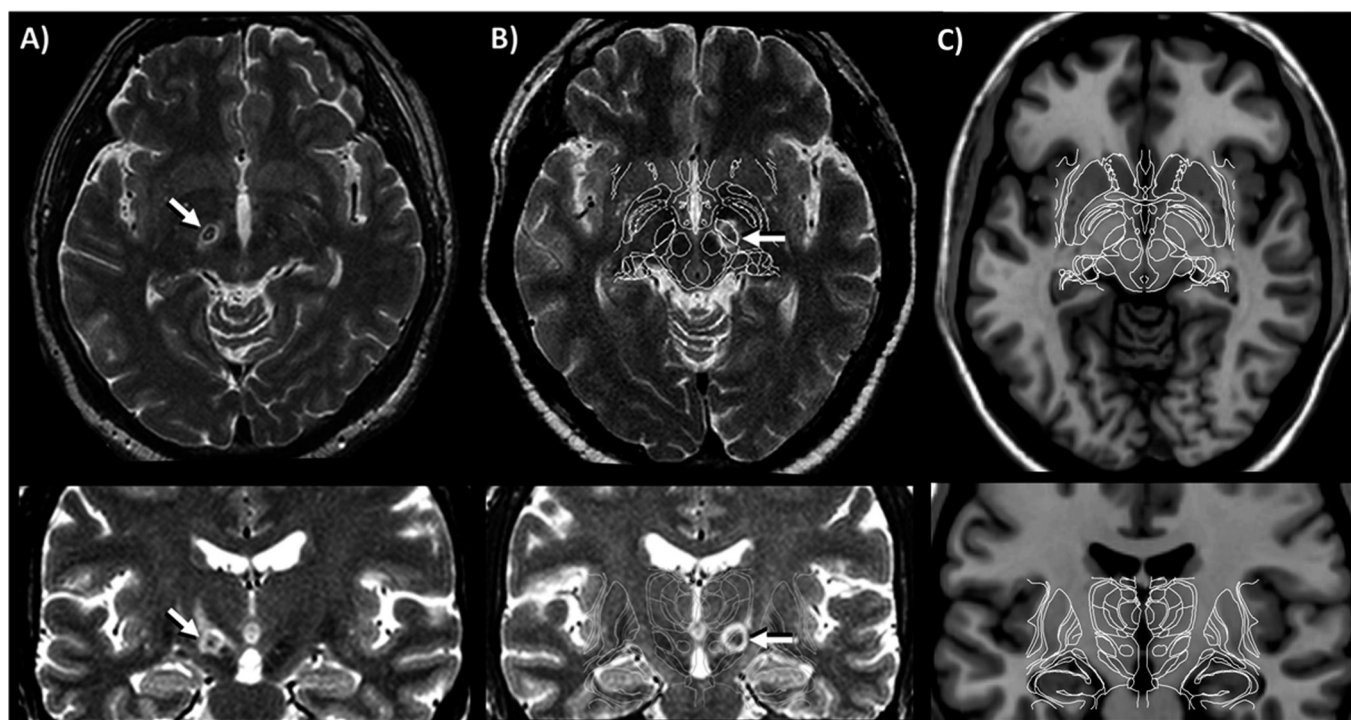


Figure 1 Topography of subthalamic lesions in axial (top panel) and coronal (bottom panel). (A) T2-weighted MRI showing a radiofrequency lesion in the left subthalamic nucleus. Three regions are clearly identified: a central hyperintense zone, a hypointense middle zone and an outer perilesional oedema (arrows). (B) T2-weighted MRI showing the lesion of subthalamotomy on the right hemisphere. Spatial localisation is enhanced using a matched digitised SW atlas (arrows). (C) Digitised Schaltenbrand and Wharen atlas registered to a T1-weighted template model in the ICBM space. ICBM, International Consortium for Brain Mapping.

Normalisation and averaging

In order to determine the probability of a voxel being related with a certain clinical outcome, each T1-weighted MPRAGE volume was transformed to the standard International Consortium for Brain Mapping (ICBM) space via non-linear normalisation to a T1-weighted template model.²⁰ This transformation was applied to the corresponding segmented lesion. We then averaged across the subjects to produce spatial estimates of the probability of each clinical group residing at that voxel across the image data sets (ie, the lesions including that voxel as a fraction of the total number of lesions corresponding to the clinical group). We computed a lesion's maximum likelihood for each group consistent with planned volumes by thresholding the probability map to 0.3. To support objective comparison in the standard reference system, the digitised SW atlas was superimposed on the MRI template (figure 1C). Dyskinesia-related probabilistic maps were modelled following the same procedure.

Diffusion tensor imaging

Fibre reconstructions were performed in DSI-Studio processing software (<http://dsi-studio.labsolver.org>) using a version of the fibre assignment by continuous tracking algorithm^{21 22} (details in online supplementary methods). A region of interest (ROI)-based approach was used for streamlined tracking, using the DSI-Studio resident atlases. First, we seeded the internal globus pallidus in each patient to track streamlines connecting with thalamus using the STN as region of avoidance, thus targeting mainly the lenticular fasciculus (*lf*), ansa lenticularis and thalamic fasciculus (*tf*). Reconstructed fibres were converted into a ROI using the 'Tracts to ROI' option, and tract volumes (corrected for overall hemispheric tract volume) were estimated. Finally, this ROI was used to manually draw a seed region dorsal-medial-caudal to the STN, medial to the internal capsule and ventral to the thalamus, where the mean fractional anisotropy (FA) was computed. Sixteen patients were excluded from these analyses, because the CAPIT assessment protocol or DTI data were unavailable. To determine the spatial relation between lesions and specific tracts in the ICBM space, three-dimensional maximum likelihood maps were rendered and registered to a DTI template derived from 842 subjects, available in DSI-Studio (online supplementary methods).

Statistics

Statistical analyses were performed using Statistica V.7.0 (StatSoft, Oklahoma, USA), considering all lesions to be right sided. A non-parametric Kruskal-Wallis test by ranks was used to determine significant differences between clinical outcome groups for morphometric parameters, with a significant cut-off value of 0.05. Between-groups differences were assessed using the post hoc pairwise non-parametric Mann-Whitney U test. In order to examine the impact of spatial characteristics of the lesion on dyskinesias, between-groups differences in connectivity metrics were assessed using Student's t-test for independent samples.

RESULTS

Clinical data

The demographic characteristics of the three groups and clinical effects induced by subthalamotomy are summarised in table 1. Thirty-two patients (50%) showed a marked improvement and were included in group 1, 29 patients (45%) had a moderate improvement and were included in group 2 and 3 patients (5%) were classified in group 3 as having poor improvement in UPDRSm. Patient groups did not significantly differ in age

Table 1 Clinical demographics and effect of subthalamotomy on motor performance (UPDRSm)

	Group 1 (n=32)	Group 2 (n=29)	Group 3 (n=3)
Age (years)	59.6 (53–69)	59.5 (54–72)	56.9 (61–67)
Sex (men/women)	28/4	27/2	2/1
Disease duration (years)	10.8 (8–17)	11.8 (5–19)	11.3 (7–17)
Levodopa daily dose (mg)	783 (250–1000)	843 (200–1600)	1005 (600–1600)
UPDRSm-off preoperative (±SD)	65.4 (±11.3)	63.5 (±10.8)	59.0 (±28.9)
UPDRSm-off postoperative (±SD)	18.8 (±6.4)	29.5 (±4.8)	46.7 (±8.9)
Percent of change	71.3***	53.5***	20.8*

Demographic data are presented as mean (range).

UPDRSm scores are presented as mean (±SD deviation).

*P=0.05; ***P<0.001.

UPDRSm, Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor score.

or gender distribution, duration of disease, UPDRS scores or levodopa dosage. All 64 STN lesions were available and identified by MRI analysis.

Morphometric analysis of lesions

The average volume of lesions was 42.7 mm³, which is consistent with the intrasurgery planning based on electrophysiological and clinical evaluation.¹⁶ There was no significant difference among the three clinical groups regarding lesion V_{tot} , whereas V_{stn} was statistically different (P<0.001, non-parametric Kruskal-Wallis test). Post hoc exploration revealed that patients with larger V_{stn} had a significantly better postoperative motor outcome compared with patients with lesions involving more external regions and classified in group 2 and group 3 (figure 2A). In consequence, the ratio V_{stn}/V_{tot} correlates with the percentage of improvement in the UPDRSm scores (table 2). Mean coordinates of C_m showed significant differences among groups for all coordinates (table 2). Post hoc analysis shown in figure 2B revealed that the position of the lesion within STN significantly influenced the improvement of the UPDRSm scores. The trend indicates better clinical improvement with lesions whose centre of mass impinged on the STN.

Probabilistic maps of lesions

Probabilistic maps of lesions were generated in the ICBM space for each of the three groups and overlaid on the atlas axial and coronal projections of the SW atlas. Maps corresponding to the three clinical groups showing regional clustering with respect to the nucleus are represented in figure 3 and online supplementary figures 1 and 2. Average lesions for each category varied in spatial distribution through the subthalamic region. A greater probability (>0.6) of obtaining excellent outcomes (group 1) was associated with lesions involving the dorsolateral STN. Minor probabilities, in the range of 0.3–0.5, were found in the dorsal vicinity of the STN comprising zona incerta (ZI) and H1–H2 regions. Pixels cluster associated with moderate improvement (group 2) impinged on the dorsal STN and also extended towards ZI and H1–H2 regions. Lesions in group 2 compared with group 1 were more posterior and medially located and have a larger volume outside the boundaries of the STN. Pixels corresponding to the poorest clinical outcome (group 3) are clustered in more dorsal regions that mainly involve the dorsal-medial ZI, the prelemniscal radiations (Raprl) and Forel's fields and hardly ever included dorsal STN (online supplementary figure 1, 2).

Movement disorders

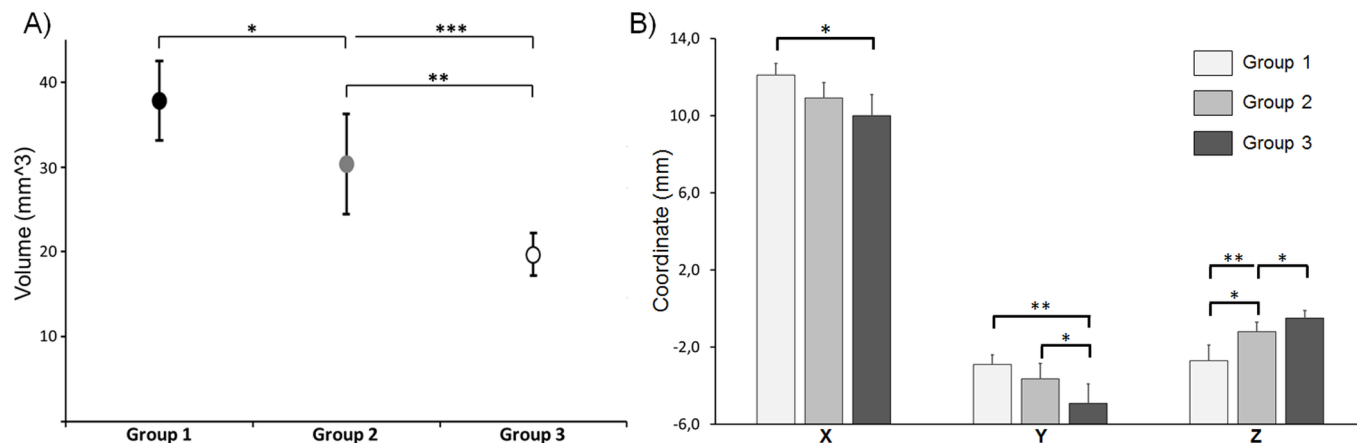


Figure 2 Relation between postoperative outcome and morphometric features of lesions. (A) Volume of lesion in STN stratified according to the clinical outcome. (B) Mean positions and standard errors of the centre of mass of lesions in reference to the midcommissural point in the three classic stereotaxic planes. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. STN, subthalamic nucleus.

Subthalamotomy-induced dyskinesias

Dyskinesia rating scores pre-STN/post-STN surgery and DTI data were available in 48 patients from the original population entering the study. Thirty-seven patients with low dyskinesia scores (0–2) and 11 with high scores (>2) were classified respectively as *non-dyskinetic* and *dyskinetic*. There was no significant difference in motor improvement between these two subgroups (% reduction in UPDRSm in off was 62.4 ± 7.54 and 58.3 ± 9.71 , respectively). Subthalamotomy-induced dyskinesias usually subsided spontaneously, but three patients included in this analysis developed severe HCB, which required treatment with pallidotomy 6–12 months after the initial subthalamotomy procedure. The latter abolished HCB in all cases without associated secondary effects.

Table 3 shows the main features of the lesion for *non-dyskinetic* and *dyskinetic* groups. Statistical analysis showed significant differences in dorsoventral orientation and marginal significance in mediolateral coordinate. Connectivity analysis revealed a significant reduction in FA and fibre volume in the *non-dyskinetic* group in comparison with the *dyskinetic* group, suggesting a larger disruption of the anisotropic diffusion in the affected constituent fibres. Probabilistic lesions maps (figure 4) support these findings. Distinguishable tracts are visible in the subthalamic region and reconstructed pallidothalamic fibres consistently cross the region medial to the internal capsule, below the thalamus and dorsal-medial to the STN (online supplementary figure 3). Voxels with major probabilities of inducing dyskinesia are concentrated within the dorsolateral region of the STN, while non-dyskinetic voxels affect simultaneously the dorsal nucleus

and adjacent subthalamic regions, involving the dorsal-medial ZI, the *lf* (field H2), the *tf* (field H1) and, to a lesser extent, the cerebellothalamic pathways.

DISCUSSION

Subthalamotomy has a role in the surgical treatment of PD in special circumstances. However, the ideal STN region to target is still under discussion, and scarce information about the

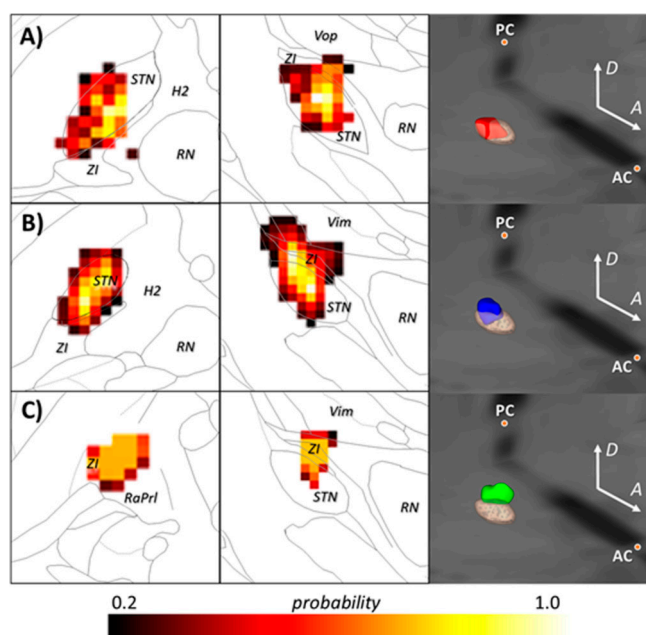


Figure 3 Probabilistic maps of lesion distribution for the three groups as divided according with clinical improvement. The probabilistic images are superimposed on the axial (left column) and coronal (centre column) planes of the Schaltenbrand and Wharen atlas. The colour scale represents the probability of each voxel being represented in each outcome category. Right column displays the tridimensional reconstruction of STN and lesions, rendered on the ICBM space. (A) Group 1: marked improvement, (B) group 2: moderated improvement and (C) group 3: poor improvement. AC, anterior commissure; H2, Forel's fields; ICBM, International Consortium for Brain Mapping; PC, posterior commissure; RaPr, radiation praelemniscalis; RN, red nucleus; STN, subthalamic nucleus; ZI, zona incerta.

Table 2 Volume and location of the centre of mass of stereotactic lesion classified according to the clinical benefit

Benefit	Volume of lesions		Coordinate of Cm (mm)*		
	V_{stn} (mm ³)	V_{stn}/V_{tot} (%)	X	Y	Z
Group 1	37.8±4.7	94.8	12.1±0.6	-2.9±1.3	-2.7±0.8
Group 2	30.3±5.9	78.7	10.9±0.6	-3.6±1.2	-1.5±1.0
Group 3	19.7±2.5	48.0	9.9±0.8	-4.9±1.1	-0.8±1.4
P value†	<0.001	–	=0.01	<0.01	=0.03

*Coordinates (±SD) are in reference to the midcommissural point.

†Kruskal-Wallis test by ranks.

Cm, centre of mass of lesions; V_{stn} , volume common to lesion and STN; V_{tot} , volume of lesion. STN, subthalamic nucleus.

Table 3 Topography of STN lesions and development of surgery-induced dyskinesias

	Non-dyskinetic	Dyskinetic	P value
Medial-lateral (mm)	12.66 (11.10/13.92)	13.81 (12.29/14.04)	0.06
Anterior-posterior (mm)	-2.99 (-2.03/-4.23)	-3.08 (-2.43/-4.70)	0.23
Dorsal-ventral (mm)	-2.31 (-1.87/-3.54)	-3.67 (-2.28/-5.86)	<0.05
Fractional anisotropy	0.52 (\pm 0.02)	0.56 (\pm 0.04)	<0.05
Fibre volume ($\times 10^{-2}$; mm ³)	7.65 (\pm 0.32)	8.76 (\pm 0.41)	<0.01

Coordinates are presented as mean (min/max), in reference to the midcommissural point.

Connectivity metrics are presented as mean (\pm SD).

STN, subthalamic nucleus.

spatial topography of subthalamotomies is found in the reports describing its clinical efficacy. In the present study, we have evaluated a large number of patients treated by subthalamotomy providing relevant data regarding the topography of the STN lesion and clinical outcome, which could serve to optimise this ablative procedure in the near future.

Lesion-related anatomical distortions, perilesional oedema and low STN contrast on MRI are likely contributing factors

to reduce appropriate recognition of STN borders in acute postoperative images. However, anatomical differences caused by intercerebral variations and intrinsic variability in disease progression represent a source of variability and limitation common to previous reports analysing stereotactic lesions.^{5-7 9 10}

The rigorous MRI-based methodology proposed in this paper combines objectivity and consistency by using a spatial probabilistic analysis of the STN lesion in a standardised stereotactic space. At the same time, the atlas-based approach provides a more likely and objective anatomical domain based on statistical definition. This approach offers a valid clinical-anatomical correlation, allowing for direct comparisons of different subjects and groups and reducing interindividual variations.

Clinical outcome and topography of lesions

The patient population included in our study is fully representative of the series of patients treated with subthalamotomy over many years by our group. The clinical results are totally comparable with our previously reported experience.^{5 9} A major goal of the present analysis was to provide a more accurate account of the specific STN subregions determining the best therapeutic outcome, which could in turn result in a more objective definition of the target. In this context, the size of lesion is an important characteristic to be considered as an independent predictor of the clinical outcome. As expected, we found no significant differences among groups in the volume of acute lesions, since a similar surgical procedure was followed for all patients. The results presented here provide strong support for the notion, previously anticipated,^{5 7 9} that the dorsolateral region of the STN is the optimal target to obtain the best antiparkinsonian effect. This area corresponds to the motor region of the STN, where movement-related neuronal activity and input from the primary motor cortex are recognised (M1).^{23 24} However, other adjacent regions probably associated with the clinical response include the interface formed by the dorsolateral STN margin, ZI and Forel's fields.

Poor clinical outcomes were obtained in only three patients, associated with lesions laying mainly dorsal-medial-posterior to the STN in an area where the dorsal ZI, the Rap1 and Forel's fields converge. This region has shown promising results in reducing tremor and rigidity using DBS.²⁵ Considering that our surgical procedure was based on localising and defining electrophysiologically, the sensorimotor STN and the small sample of lesions placed away from this target, our data cannot establish a causal relationship with clinical performance but suggest that this area appears as less suitable when it comes to using subthalamotomy to improve the cardinal features of PD.

In brief, our data suggest that lesions impinging on the sensorimotor region and the supplementary motor area (SMA) regions of the STN produced the best antiparkinsonian effect. Experience with DBS of the STN has led to heterogeneous conclusions regarding the optimal location for contact electrodes.^{26 27} Differences may be related to several uncontrolled clinical and methodological variables. While the precise relevance of different structures in the subthalamic region cannot currently be definitively resolved, our data support the direct effect of the lesion on intrinsic neuronal activity within the STN rather than interruption/inhibition of its efferent projections. Our results are highly consistent with a recent study of the position of DBS electrodes for chronic STN stimulation using an accurate MRI and atlas-based methodology.²⁸ DBS achieved the greatest improvement when the active contacts were placed in the most rostral part of the motor region of the STN and at the interface between this

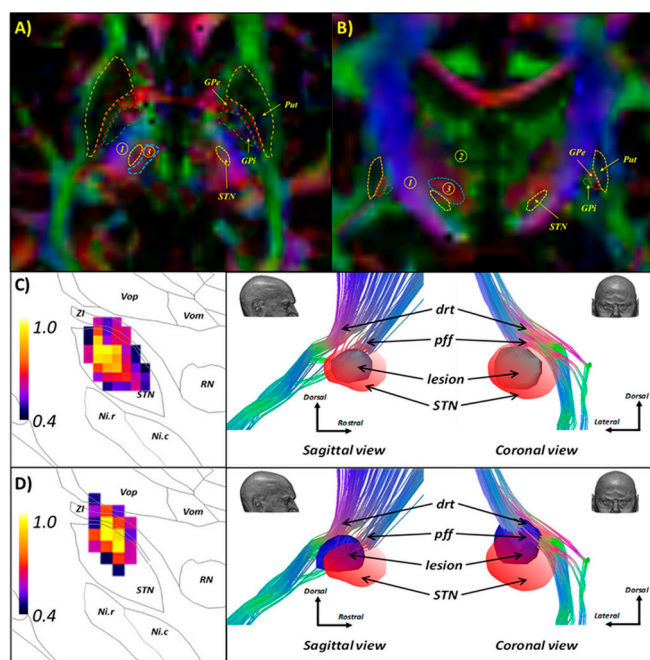


Figure 4 Location of lesions in subthalamic region. Upper panel shows colour-coded FA maps in axial (A) and coronal (B) orientations in a representative patient. Colours indicate direction of fibre tracts (red: transverse; green: anterior-posterior; blue: vertical). 1: Internal capsule (i.c.); 2: thalamus, coded by heterogeneous colour; and 3: blue dotted lines contains the dorsal-medial and partially the caudal ZI, fibres of the thalamic fasciculus and Forel's fields, dentatorubrothalamic (drt) tracts and lemniscal fibres. Location of basal ganglia on Schaltenbrand and Wahren (SW) atlas are represented with dotted lines. Lower panels show the probability maps of lesions inducing dyskinesia (C) and lesions non-inducing dyskinesia (D). Left column shows the probability maps superimposed on the SW atlas (plate 27, F.p. 3). Central and right columns depict three-dimensional rendition of maximum likelihood of lesion's maps (blue), with respect to the STN (orange), pallidofugal (pff) and drt fibres, normalised into the ICBM space. FA, fractional anisotropy; ICBM, International Consortium for Brain Mapping; STN, subthalamic nucleus; ZI, zona incerta.

Movement disorders

region and the ZI and *tf*. The similar results with ablation and DBS of the STN suggest coincidental functional targets, even when the two interventions do not necessarily share a common mechanism of action. Importantly, although both pieces of information indicate that acting onto the dorsolateral STN conveys the best antiparkinsonian effect, an additional impact by interrupting pallidofugal fibres (see below regarding dyskinesias) may also contribute to clinical improvement.

Subthalamotomy-induced dyskinesias

HCB after subthalamotomy remains the major concern when using this procedure.^{12 29} The incidence of severe dyskinesias after STN surgery in our experience was around 9%, which admittedly is clinically relevant, particularly because some patients needed a pallidotomy to eliminate and resolve the dyskinesias.^{9 11} The precise factors determining the onset of HCB after subthalamotomy remains unclear and cannot be predicted from lesion size alone. Several parameters appear to be involved, such as previous history of severe levodopa-induced dyskinesias and anatomical location, among other pathophysiological factors.^{9 29}

Here, we have extended the correlation analysis between lesion topography and the probability of generating HCB. Two clearly differentiated clusters were unravelled, suggesting that ventrolaterally intranuclearly placed lesions are more prodyskinetic than dorsomedial ones. We believe this finding has two non-mutually exclusive interpretations. First, a significant reduction in the fibre volume and FA in the non-dyskinetic patients, reflecting damage in the microstructural characteristic of the fibre tracts, strongly supports the hypothesis that lower than anticipated incidence of HCB after subthalamotomy may be explained by interruption of fibres corresponding to the pallidofugal pathways, thus simulating a pallidotomy-like effect.^{13 29} Indeed, the probabilistic map clearly shows that lesions totally sparing the fibre bundles above the STN were significantly more likely to be associated with HCB in our patients. Second, our findings may be discussed considering the dual cortico-STN representation specially for the primary motor cortex and the supplementary motor area.^{24 30} In this sense, lesions associated with dyskinesias encompass the homotopical domains of M1 and SMA concurrently, whereas non-dyskinetic lesions mainly affect M1 projections. It is therefore conceivable that STN lesions involving both subregions could induce a larger change in neuronal activity over the pallidocortical motor areas, which would facilitate the emergence of dyskinesias. The role of simultaneous overactivation of SMA and primary motor cortex in the mechanisms of levodopa-induced dyskinesias in patients with PD was suggested years ago in a positron emission tomography study.³¹ Recently, this model has been expanded to include pre-SMA in the origin of levodopa-induced dyskinesias by means of studies using functional MRI and transcranial magnetic stimulation.^{32 33}

In sum, the results presented here provide important clues concerning the optimal target to perform STN ablative procedures in PD. Our findings strongly substantiate the need to target the dorsal-lateral portion of the nucleus in order to obtain the best clinical benefit. However, our findings also indicate that lesions embracing the fibre bundles running dorsally and surrounding the STN (ie, pallidofugal tracts and *tf*) significantly reduce the development of subthalamotomy-induced dyskinesias, emphasising the suitability of incorporating DTI assessment in surgical planning. Further studies with higher angular resolution are needed to elucidate the complex spatial relationship between the pallidocortical and subthalamo-pallidal fibres with the topography of the lesions. Our data might be particularly

relevant if newer techniques such as gamma knife and MRgFUS were expanded to target the STN.³⁴

CONCLUSIONS

This study confirms, in a large series of patient, that ablation of the dorsolateral STN region results in the best benefit-to-risk ratio. The impact of subthalamotomy on the connectivity index was greatest in the patients with lower dyskinesia scores supporting the notion that lesions extended dorsally to interrupt the adjacent fibre bundles (eg, lenticular and *tf*) are safer and less likely to induce HCB. Accordingly, we would like to suggest that the ‘ideal lesion’ is one that encompasses the dorsal STN primary motor region and involves part of the pallidocortical fibres, particularly the *lf* (field H2 of Forel) and *tf*.

Contributors RR-R, MC-B and JAO assisted with the study concept and design. LA, NP, IG-M and RM contributed to the recruitment of patients. LA, IG-M and RM performed surgical procedures. RR-R and MC-B were responsible for imaging acquisition, processing and analysis. LA, JG, NP, MCR-O and JAO assessed clinical visits and participated in the clinical data collection. RR-R, MC-B and JAO designed figures and drafted the first version of the manuscript. All authors contributed to the revisions of the manuscript and made contributions to the final manuscript.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Scientific committee, International Center for Neurological Restoration and the Cuban National Ethics Committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- Rowland NC, Sammartino F, Lozano AM. Advances in surgery for movement disorders. *Mov Disord* 2017;32:5–10.
- Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M, et al. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov Disord* 2017;32:36–52.
- Hooper AK, Okun MS, Foote KD, et al. Clinical cases where lesion therapy was chosen over deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86:147–52.
- Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation. *Handb Clin Neurol* 2013;116:63–71.
- Alvarez L, Macias R, Guridi J, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:72–8.
- Su PC, Tseng HM, Liu HM, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by subthalamotomy: one-year results. *Mov Disord* 2003;18:531–8.
- Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005;128(Pt 3):570–83.
- Merello M, Tenca E, Pérez Lloret S, et al. Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. *Br J Neurosurg* 2008;22:415–22.
- Alvarez L, Macias R, Pavón N, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:979–85.
- Jourdain VA, Schechtman G, Di Paolo T. Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *J Neurosurg* 2014;120:140–51.
- Obeso JA, Jahanshahi M, Alvarez L, et al. What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009;220:283–92.
- Tarsy D. Does subthalamotomy have a place in the treatment of Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:939–40.
- Vilela-Filho O, Silva DJ, Morais BA, et al. Possible mechanisms involved in subthalamotomy-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91:323–7.
- Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations. *Mov Disord* 2017;32:28–35.
- Weintraub D, Elias WJ. The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. *Mov Disord* 2017;32:20–7.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375:730–9.

- 17 López-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, *et al*. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery* 2003;52:817–31.
- 18 Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, *et al*. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994;9:390–4.
- 19 Carballo-Barreda M, Rodríguez-Rojas R, Torres-Montoya A, *et al*. [Computerized atlas for image-guided stereotactic functional neurosurgery]. *Neurocirugia* 2007;18:478–84.
- 20 Grabner G, Janke AL, Budge MM, *et al*. Symmetric atlasing and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults. *Med Image Comput Assist Interv* 2006;9(Pt 2):58–66.
- 21 Jiang H, van Zijl PC, Kim J, *et al*. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed* 2006;81:106–16.
- 22 Christidi F, Karavasilis E, Samiotis K, *et al*. Fiber tracking: A qualitative and quantitative comparison between four different software tools on the reconstruction of major white matter tracts. *Eur J Radiol Open* 2016;3:153–61.
- 23 Miyachi S, Lu X, Imanishi M, *et al*. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res* 2006;56:300–8.
- 24 Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, *et al*. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001;124(Pt 9):1777–90.
- 25 Xie T, Bernard J, Warnke P. Post subthalamic area deep brain stimulation for tremors: a mini-review. *Transl Neurodegener* 2012;1:20.
- 26 Caire F, Ranoux D, Guehl D, *et al*. A systematic review of studies on anatomical position of electrode contacts used for chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurochir* 2013;155:1647–54.
- 27 Lukins TR, Tisch S, Jonker B. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014;21:22–7.
- 28 Garcia-Garcia D, Guridi J, Toledo JB, *et al*. Stimulation sites in the subthalamic nucleus and clinical improvement in Parkinson's disease: a new approach for active contact localization. *J Neurosurg* 2016;125:1068–79.
- 29 Guridi J, Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, *et al*. L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2008;62:311–25.
- 30 Nambu A, Takada M, Inase M, *et al*. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996;16:2671–83.
- 31 Rascol O, Sabatini U, Brefel C, *et al*. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 1998;121(Pt 3):527–33.
- 32 Cerasa A, Donzuso G, Morelli M, *et al*. The motor inhibition system in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 2015;30:1912–20.
- 33 Cerasa A, Koch G, Donzuso G, *et al*. A network centred on the inferior frontal cortex is critically involved in levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2015;138(Pt 2):414–27.
- 34 Guridi J, Obeso JA. Letter to the editor: Parkinson's disease and early subthalamotomy. *J Neurosurg* 2015;122:980–2.



Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions

Rafael Rodriguez-Rojas, Maylen Carballo-Barreda, Lazaro Alvarez, Jorge Guridi, Nancy Pavon, Ivan Garcia-Maeso, Raul Macías, Maria C Rodriguez-Oroz and Jose Angel Obeso

J Neurol Neurosurg Psychiatry published online December 8, 2017

Updated information and services can be found at:

<http://jnp.bmj.com/content/early/2017/12/08/jnp-2017-316241>

These include:

References

This article cites 34 articles, 3 of which you can access for free at:
<http://jnp.bmj.com/content/early/2017/12/08/jnp-2017-316241#BIBL>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>



Functional impact of subthalamotomy by magnetic resonance–guided focused ultrasound in Parkinson’s disease: a hybrid PET/MR study of resting-state brain metabolism

Rafael Rodriguez-Rojas^{1,2} · Jose A. Pineda-Pardo^{1,2} · Raul Martinez-Fernandez^{1,2} · Rosalie V. Kogan³ · Carlos A. Sanchez-Catasus³ · Marta del Alamo¹ · Frida Hernández¹ · Lina García-Cañamaque⁴ · Klaus L. Leenders³ · Jose A. Obeso^{1,2}

Received: 12 March 2019 / Accepted: 21 August 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Purpose Subthalamotomy using magnetic resonance–guided focused ultrasound (MRgFUS) has become a potential treatment option for the cardinal features of Parkinson’s disease (PD). The purpose of this study was to evaluate the effects of MRgFUS-subthalamotomy on brain metabolism using different scale levels.

Methods We studied resting-state glucose metabolism in eight PD patients before and after unilateral MRgFUS-subthalamotomy using hybrid [¹⁸F]FDG-PET/MR imaging. We used statistical nonparametric mapping (SnPM) to study regional metabolic changes following this treatment and also quantified whole-brain treatment-related changes in the expression of a spatial covariance-based Parkinson’s disease–related metabolic brain pattern (PDRP). Modulation of regional and network activity was correlated with clinical improvement as measured by changes in Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) motor scores.

Results After subthalamotomy, there was a significant reduction in FDG uptake in the subthalamic region, globus pallidus internus, motor and premotor cortical regions, and cingulate gyrus in the treated hemisphere, and the contralateral cerebellum ($p < 0.001$). Diffuse metabolic increase was found in the posterior parietal and occipital areas. Treatment also resulted in a significant decline in PDRP expression ($p < 0.05$), which correlated with clinical improvement in UPDRS motor scores ($\rho = 0.760$; $p = 0.002$).

Conclusions MRgFUS-subthalamotomy induced metabolic alterations in distributed nodes of the motor, associative, and limbic circuits. Clinical improvement was associated with reduction in the PDRP expression. This treatment-induced modulation of the metabolic network is likely to mediate the clinical benefit achieved following MRgFUS-subthalamotomy.

Keywords Parkinson’s disease · MR-guided focused ultrasound · Subthalamotomy · Positron emission tomography · Metabolic brain network

This article is part of the Topical Collection on Neurology

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04497-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Jose A. Obeso
jobeso.hmcinac@hnhospitales.com

¹ Centro Integral de Neurociencias (CINAC), University Hospital HM Puerta del Sur, Madrid, Spain

² CIBERNED, Institute Carlos III, Madrid, Spain

³ Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands

⁴ Department of Nuclear Medicine, University Hospital HM Puerta del Sur, Madrid, Spain

Introduction

Hyperactivity of the subthalamic nucleus (STN) is a well-established feature of the parkinsonian state. Focal lesioning of the STN was first shown to improve parkinsonism in monkeys treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and, subsequently, to improve all the cardinal motor features in patients with Parkinson’s disease (PD) surgically treated with radio-frequency [1–3]. The mechanism believed to underlie subthalamotomy-induced improvement is reduction of the increased excitatory drive from the STN onto the basal ganglia output nuclei, which leads to restoration of thalamocortical activity [4].

Deep brain stimulation (DBS) of the STN has long been the favored surgical technique due to its reversibility and adaptability. However, subthalamotomy has remained a valuable therapeutic alternative under some circumstances [5]. The introduction of ablative incisionless transcranial methods using magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) has renewed the interest in lesional procedures. While ultrasound thalamotomy has been approved for the treatment of both essential tremor [6] and PD tremor [7], evidence in other movement disorders and targets is still somewhat limited. Recently, the feasibility and safety of MRgFUS thermal ablation of the dorsolateral STN in PD was reported by our group, raising the possibility of wider application of focused ultrasound for the treatment of the cardinal features of PD [8].

Little research has been conducted to ascertain the metabolic basis of the clinical benefits conveyed by subthalamotomy. Previous studies using positron emission tomography imaging with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose ([^{18}F]FDG-PET) have shown systems-level changes in basal ganglia-thalamocortical (BGTC) networks after surgical ablation of the STN [9]. Indeed, an association between clinical improvement and metabolic reductions in the STN and its projections to basal ganglia output nuclei has been suggested [9, 10]. The purely focal nature of MRgFUS lesions which avoid a potential impact of recording and stimulation electrode trajectories, together with the availability of hybrid PET/MR imaging, allows for a highly accurate assessment of metabolic changes associated with the therapeutic benefit of subthalamotomy in PD patients.

On the other hand, while voxel-based univariate methods have been extensively used in functional brain imaging, use of this approach is hindered by the variability in metabolic activity that exists between subjects and regions. An alternative approach to this issue is the use of a data-driven spatial covariance method to assess subject-by-region effects in functional brain images. In recent years, spatial covariance analysis of metabolic imaging has revealed disease-specific network abnormalities associated with motor signs in PD, which are characterized by pallidothalamic and cerebellar hypermetabolism covarying with hypometabolism in premotor, prefrontal, and posterior parietal cortical regions [11–13]. This PD-related metabolic brain pattern (PDRP) has been consistently replicated in multiple independent populations. Significant modification of PDRP towards values seen in healthy controls has been reported with different therapies, including DBS and lesioning procedures [14].

The purpose of this study was to evaluate the metabolic effects of MRgFUS-based thermal ablation of the dorsolateral STN in PD patients. We hypothesized that focused ultrasound treatment exerts a broadly modulatory effect on the activity at the subcortical and cortical levels beyond the STN and its projection nuclei. To test our hypothesis, we conducted an [^{18}F]FDG-PET study in the first cohort of PD patients treated

with MRgFUS-subthalamotomy [8]. With the aim of further exploring brain metabolic changes at multiple scale levels, we applied three objective analytical methods: (i) voxel-based analysis using statistical nonparametric mapping (SnPM), (ii) volume of interest (VOI)-based analysis using atlas parcellation, and (iii) network approaches using covariance analysis.

Methods

Subjects

Ten PD patients were recruited for unilateral MRgFUS-subthalamotomy in a prospective, open-label feasibility study developed at the Centro Integral de Neurociencias (HM-CINAC) of the University Hospital HM-Puerta del Sur, as described [8]. All patients met the UK Brain Bank Clinical Criteria for diagnosis of PD, and all gave informed consent to procedures approved by the institutional Ethics Review Board. Reason to undergo subthalamotomy included refusal to undergo DBS, weak indication for bilateral DBS because of mild parkinsonism on the less affected side or the absence of relevant motor complications, and age-associated risks of DBS. Detailed description of inclusion and exclusion criteria has been published elsewhere [8]. Two subjects did not undergo the pre- or post-treatment [^{18}F]FDG-PET scan, thereby reducing the cohort to eight patients (Table 1). This was unrelated to the subthalamotomy procedure. Details of the clinical assessment have been previously reported [8]. The Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) III (motor evaluation) was scored in all patients off (i.e., a minimum 12-h overnight withdrawal of antiparkinsonian drugs)- and on-medication at baseline and 3 months after subthalamotomy.

Image acquisition and processing

Imaging was performed on a hybrid 3-T Biograph mMR system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Simultaneous PET/MR data was acquired at rest both before and 3 months after MRgFUS-subthalamotomy, off-medication. Brain [^{18}F]FDG-PET imaging was performed in accordance with the European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines [15]. Subjects rested in a quiet, dimly lit room for 15 min before radiotracer administration and during the uptake period. PET acquisition started 40 min following the intravenous injection of 5 MBq/kg of [^{18}F]-labeled fluorodeoxyglucose. Emission data was reconstructed with an ordered subset-expectation maximization algorithm, smoothed with a 3D isotropic Gaussian of 2 mm at FWHM, and corrected for attenuation using MR-based maps derived from a dual-echo Dixon-based sequence (TR = 3.6 ms, TE =

Table 1 Demographic and clinical data of the PD patient group

Characteristic	Value
Number of patients (M/F)	8 (5/3)
Age (years)—mean \pm s.d. (range)	61.1 \pm 10.3 (42–70)
Disease duration (years)—mean \pm s.d. (range)	6.3 \pm 2.5 (3–10)
Hoehn and Yahr stage off-med—range	1.5–2.5
MDS-UPDRS III off-med—mean \pm s.d.	
Pre-MRgFUS	33.0 \pm 6.4
Post-MRgFUS	20.3 \pm 9.6

1.23–2.46 ms). Three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE; 176 sagittal slices; TR/TE = 2300/3.34 ms; slice thickness = 1 mm; acquisition matrix = 256 \times 256; FOV = 256 \times 256 mm²) sequence was acquired for the purpose of performing spatial normalization and partial volume effect (PVE) correction. The imaging protocol also included axial susceptibility-weighted (SWI) as well as axial and coronal T2-weighted turbo-spin echo sequences.

Both MRI and PET scans from the patients with left subthalamotomy ($n = 3$) were flipped so that all treatments appeared to be on the right hemisphere. MPRAGE volumes were normalized into the stereotactic Montreal Neurological Institute (MNI) coordinate system using the Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) method, available in the SPM12 package (Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK). All PET studies were corrected for the PVE using the voxel-based modified Müller-Gärtner method, available in the PVE-Lab software package [16]. Corrected volumes were normalized into the MNI space by applying the DARTEL transformations obtained for MRI and smoothed using an isotropic Gaussian kernel (FWHM = 8 mm).

PET data analysis

Changes in glucose metabolism with MRgFUS-subthalamotomy

We performed voxel-based statistical nonparametric mapping using the SnPM13 package (<http://warwick.ac.uk/snpm>), to identify significant changes in regional brain metabolism that occurred after MRgFUS. This analytical technique applies random permutations to allow for multiple comparisons in a voxel-by-voxel framework [17]. To account for inter-individual variability in global metabolic rate, mean FDG uptake values analogous to relative “regional Cerebral Metabolic Rate of glucose consumption” (rCMRglc) were calculated by normalization to their own global mean. To verify the feasibility of this ratio normalization, we estimated the

differences between residuals from model estimation, using voxel-based t test statistics ([Supplementary data](#)).

SnPM analyses were performed within a previously described hypothesis-testing mask [14, 18, 19] comprised of components of the BGTC and cerebellum-thalamocortical (CBTC) pathways known to be metabolically abnormal in PD. The mask included the basal ganglia, thalamus, brainstem, and cerebellum, as well as the premotor, prefrontal, cingulate, posterior parietal, and occipital cortical regions bilaterally (anatomical definitions are detailed in the [Supplementary Material](#)). Regions were selected using anatomical atlases in MNI stereotaxic space as reference. The automated anatomical labeling (AAL) atlas [20] was modified to include the STN and red nucleus (RN) in the analysis, with reference to a digitized high-resolution 3D atlas based on Morel’s histological atlas [21], and brainstem with reference to the Harvard-Oxford Atlas [22]. Under this assumption, we assessed a hypothesis-driven comparison between conditions within this space using the “paired t test” option in the SnPM. Supra-threshold cluster size tests (pseudo t tests) were performed based on 10,000 random permutations to account for small sample size. Metabolic changes were considered to be significant at a threshold of $p < 0.001$ (uncorrected for multiple independent comparisons) and a minimum cluster size of 30 contiguous voxels. For exploratory purposes, we also computed regional changes within the interest mask, at the less stringent threshold of $p < 0.01$ (uncorrected). Metabolic changes outside the mask were considered to be hypothesis-generating and significant for $p < 0.05$, family-wise error (FWE) corrected for multiple independent comparisons.

To evaluate the strength of the association between clinical outcome and metabolic modulation, we extracted the globally normalized rCMRglc within a spherical volume (diameter = 4 mm), centered on the peak voxel of the significant clusters. These regions were defined on the MNI space using MRICron software (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>). We calculated nonparametric Spearman’s rank correlation coefficients between percent of changes in the MDS-UPDRS motor scores and rCMRglc. In addition, a separate exploratory whole-brain voxel-wise correlation analysis was employed using nonparametric permutation inferences. Correlations were considered significant at p values under 0.001, uncorrected for multiple comparisons.

Volume of interest analysis

In addition to the voxel-based analysis, we performed an exploratory volumes of interest (VOIs) analysis whereby 114 (57 per hemisphere) standardized cortical and subcortical VOIs were considered, using the IBASPM tool for SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/>). The atlas was multiplied by the subject-specific gray matter mask obtained in the normalization step and mean rCMRglc values were

calculated for each VOI. Post-treatment volumes were compared with the baseline by using a nonparametric Wilcoxon signed-rank test, considered significant at a false discovery rate (FDR)-corrected threshold of $p < 0.05$.

Network modulation by MRgFUS-subthalamotomy

MRgFUS-subthalamotomy-associated metabolic brain network changes were ascertained by computing the expression of a spatial covariance-based PD-related pattern (PDRP) on a subject-by-subject basis using the scaled subprofile model/principal component analysis (SSM/PCA) method as previously described [23, 24]. A detailed review of the mathematical principles underlying this approach has appeared previously [25, 26]. All PDRP computations were performed blind to subject, treated hemisphere, treatment condition, and MDS-UPDRS motor ratings. Network scores were *Z*-transformed using analogous scores for 24 age- and gender-matched healthy controls (3 per patient), collected at the University Medical Center Groningen (UMCG) as part of the multicenter project GLucose IMaging in ParkinsonismS (GLIMPS) database (<http://glimpsproject.com>). PDRP changes induced by subthalamotomy and their association with changes in the MDS-UPDRS motor scores were evaluated using nonparametric tests. Statistical comparisons were considered significant for $p < 0.05$.

Anatomic predictors of outcomes

In order to investigate the impact of the spatial characteristics of lesions on brain metabolism and their implications for clinical outcomes, individual lesions were manually segmented on MRI by two independent researchers using the ITK-Snap software (<http://www.itksnap.org>). Only voxels rated by both observers as belonging to a particular lesion were included in the analysis. The STN was projected onto each patient's native coordinates by applying the inverse of the DARTEL transformations obtained for the MRI. The overall volume of lesions and its overlap with STN were independently computed in native space and correlated with changes in clinical and metabolic values using the nonparametric Spearman rank test.

Results

[¹⁸F]FDG-PET studies were performed on 8 patients with markedly asymmetric parkinsonism before and 3 months after MRgFUS-subthalamotomy. Subject demographics and clinical characteristics are listed in Table 1. The treatment resulted in significant improvements in MDS-UPDRS motor ratings in total (-40.0% , $p = 0.002$) and contralateral (-57.3% , $p = 0.001$) scores within 3 months post-treatment.

Effects of MRgFUS-subthalamotomy on brain metabolism

SnPM maps reflected significantly reduced FDG uptake in components of the BGTC motor network in the treated hemisphere as compared with baseline (Fig. 1, Table 2). A significant metabolic decline was present in the lesion site, which involved the STN and adjacent dorsomedial white matter areas and extended medially to include part of the red nucleus. Clusters of significant metabolic reduction as compared with baseline were detected ipsilaterally in the globus pallidus internus (GPi), primary motor cortex (precentral and paracentral region, Brodmann area 4), superior frontal and cingulate gyri (Brodmann areas 6 and 23, respectively), and contralateral cerebellar lobules IV–VI ($p < 0.001$, uncorrected). Clusters in the primary motor cortex and cerebellum survived a FWE correction of $p < 0.05$. At a less conservative threshold ($p < 0.01$), increases of metabolism were observed bilaterally in posterior parietal and occipital lobes (Table 2, supplementary figure 2). Subthalamotomy-related changes in regional metabolism were not detected outside of the hypothesis-testing mask.

Correlation analyses showed that reduction in rCMRglc in the subthalamic region was positively correlated with both overall motor improvement ($\rho = 0.97$; $p < 0.001$) and clinical outcome in the treated hemibody ($\rho = 0.82$; $p = 0.011$), measured according to percent of change in the MDS-UPDRS motor ratings (Fig. 2a, b). Whole-brain voxel-wise correlation analyses confirmed the significant association ($p < 0.001$, uncorrected) between motor outcome and FDG uptake in the dorsal STN region, as well as with the mid putamen (Fig. 2c).

VOI-based analysis

General agreement was observed between the voxel- and VOI-based analyses. However, despite the general redundancy of both measurements, some complementary information was identified. Figure 3 shows differences in regional rCMRglc, displayed as thresholded *Z*-map images rendered on a template brain. These results show less FDG uptake relative to baseline in the treated hemisphere in frontal cortical areas (e.g., in the precentral gyrus and paracentral lobule, middle and superior frontal gyri, and anterior cingulate cortex), STN and GPi ($p < 0.05$, FDR corrected), and marginally reduced uptake in the ipsilateral thalamus ($p = 0.05$). Bilateral regions of significantly increased rCMRglc comprised the ipsilateral superior parietal lobule (BA7) and bilateral calcarine cortex, lingual gyrus, cuneus, and occipital lobe (Table 3).

Effects of treatment on metabolic network activity

At baseline, the PDRP expression was elevated (*z*-score > 1.8) in 6/8 patients, compared with age- and gender-matched

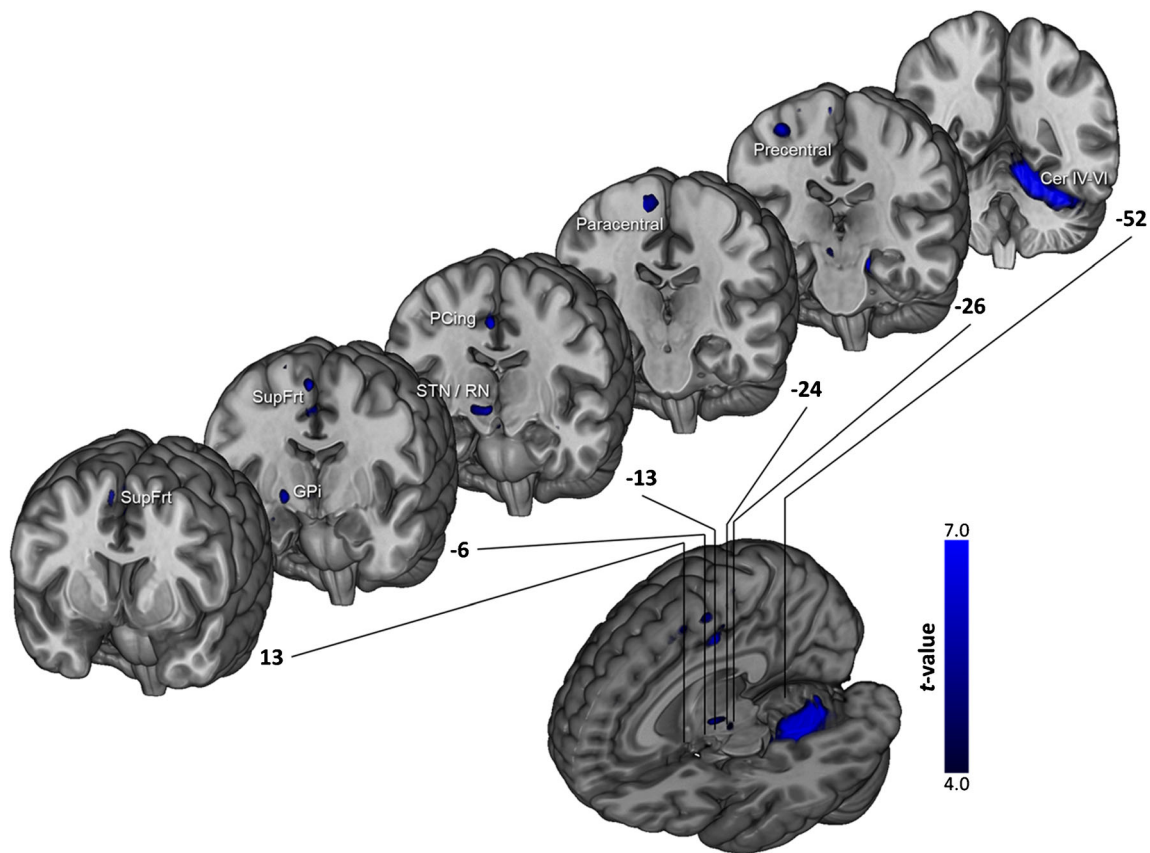


Fig. 1 Regions where MRgFUS-subthalamotomy induced metabolic reduction. The treated hemisphere is represented on the right. Activity was decreased in the ipsilateral subthalamic nucleus (STN), red nucleus (RN), internal segment of globus pallidus internus (GPI), precentral, paracentral, superior frontal and posterior cingulate cortices, and contralateral cerebellum. SnPM(t) maps are overlaid onto corresponding coronal sections of

the Montreal Neurological Institute (MNI) template. Coronal MNI coordinates are shown next to each slice. p (uncorrected) < 0.001 , $k > 30$ threshold. For regions with increased metabolism at p (uncorrected) < 0.01 , the reader is referred to Table 2 and Supplementary figure 2

healthy subjects. Patient PDRP expression was significantly reduced following MRgFUS-subthalamotomy ($p < 0.05$) (Fig. 4a). On an individual subject basis, network activity was reduced in 7/8 patients (Supplementary data). Treatment-mediated modifications in metabolic network showed a significant correlation with changes in MDS-UPDRS motor scores ($\rho = 0.76$; $p = 0.02$) (Fig. 4b). Thus, the greatest motor benefit was associated with the largest decline in the PDRP network activity.

Anatomic predictors of outcomes

The mean volume of lesions was 180 mm^3 (range $110\text{--}340 \text{ mm}^3$) with a mean subthalamic component of 80 mm^3 (range $40\text{--}120 \text{ mm}^3$). Correlation analysis revealed that only the volume overlapping with the STN significantly influenced the modulation of cortical and basal ganglia FDG uptake (Table 4). Overall lesion size was only significantly associated with modulation of cerebellar metabolism. Neither lesion volume nor the size of its subthalamic component was associated

with changes in the clinical MDS-UPDRS or metabolic PDRP scores.

Discussion

In this study, we assessed the effects of MRgFUS-induced thermal STN ablation on brain metabolism in PD. Using hybrid PET/MR imaging to identify functional mechanisms associated with motor improvement, we demonstrated that unilateral MRgFUS-subthalamotomy decreased metabolic activity over a widespread set of cortical and subcortical motor areas. Significant changes were limited to the treated hemisphere and the contralateral cerebellum and accompanied by motor improvements in the contralateral body side. We are confident that such findings are directly related to the treatment. These results are in accordance with the implicit assumption that unilateral ablation causes modulatory effects mainly in the ipsilateral hemisphere. This notion allows us to use the contralateral hemisphere as an internal control for the treatment side. Additionally, an independent multivariate

Table 2 Brain regions showing changes in metabolic activity after MRgFUS-subthalamotomy

Anatomical area	Cluster extent	MNI coordinates ^a			Z-score ^b
		X	Y	Z	
Decreased metabolism					
Precentral gyrus (BA4)	209	36	-26	57	3.53**
Paracentral lobe (BA4)	108	6	-24	69	3.32**
Posterior cingulate gyrus (BA23/31)	152	4	-12	43	4.32**
Superior frontal gyrus (BA6)	229	3	-6	60	3.62**
STN/GP/RN	462	12	-15	-8	3.52**
Cerebellum (IV-VI)	5971	-34	-49	-26	4.56**
Increased metabolism					
Superior occipital gyrus (BA18)	120	17	-86	27	3.33*
Middle occipital gyrus (BA18/19)	148	-33	-74	-12	2.93*
Cuneus (BA19)	48	-15	-84	38	2.93*
Superior occipital gyrus (BA18)	39	-17	-71	24	2.77*
Inferior occipital gyrus (BA19)	69	-42	-83	-6	2.65*
Lingual gyrus (BA18)	33	-15	-75	-6	2.63*
Calcarine cortex (BA17)	513	18	-63	8	2.60*
Inferior occipital gyrus (BA19)	94	39	-80	-14	2.55*
Calcarine cortex (BA17)	32	-11	-66	8	2.39*

^a Peak MNI coordinates (mm) ($x\ y\ z$ = right hemisphere; $-x\ y\ z$ = left hemisphere)

^b Z-values at the peak of maximum significance

BA, Brodmann area; STN, subthalamic nucleus; GP, globus pallidus; RN, red nucleus

* $p < 0.01$; ** $p < 0.001$ (uncorrected, within hypothesis-testing mask)

network analysis revealed subthalamotomy-induced reduction of the PDRP expression, which was correlated with clinical improvement in the MDS-UPDRS motor ratings. To the best of our knowledge, this is the first investigation to show quantifiable modulation of the metabolic network in PD patients treated with incisionless transcranial focused ultrasound.

Effect of MRgFUS-STN on regional brain metabolism

Our findings in regional FDG uptake within the basal ganglia-thalamus-cortical circuitry generally reproduce those which have been previously reported after pharmacological therapy, surgical radiofrequency-induced STN lesions, and STN-DBS [9, 10, 14]. Nonetheless, we found a broader spatial impact of MRgFUS with respect to previous PET studies following surgical ablation, as discussed below. Neither hypothesis-testing voxel-based analysis nor exploratory atlas-based analysis showed modulation induced by subthalamotomy outside of the functionally interconnected regions associated with a PD-specific metabolic pattern of activity [27, 28].

Effect on basal ganglia circuitry

As expected, we identified marked metabolic reductions in the midbrain after MRgFUS-subthalamotomy, consistent with the anatomical position of the STN ablation. This cluster was

considerably larger than lesion size as determined on acute anatomical MRI, spanning medially to the RN. Notably, while there was a discernible extension of lesions into the zona incerta and fields of Forel [8], no single lesion involved the RN. Both voxel- and VOI-based analyses reflected a significant metabolic decrease in the GPi, which is the main STN excitatory output, and a subtle decrease in the thalamus. Declines in glucose utilization have been reported in these regions following classic radiofrequency-induced subthalamotomy [9, 10]. Furthermore, changes in glucose metabolism in the subthalamic region were correlated with total and contralateral motor improvement as reflected by the MDS-UPDRS motor scoring, confirmed by whole-brain voxel-wise correlation analyses. Therefore, our findings are consistent with the understanding that suppression of abnormal STN neuronal activity in the parkinsonian state shifts basal ganglia output towards normality and consequently leads to motor improvement.

Effect on motor cortical regions

Subthalamic ablation also gave rise to significant metabolic decreases at distant nodes within the BGTC network. Metabolic reductions in the precentral gyrus and paracentral lobe (BA4), as well as the superior frontal gyrus (BA6), are compatible with reversal of the PD-characteristic

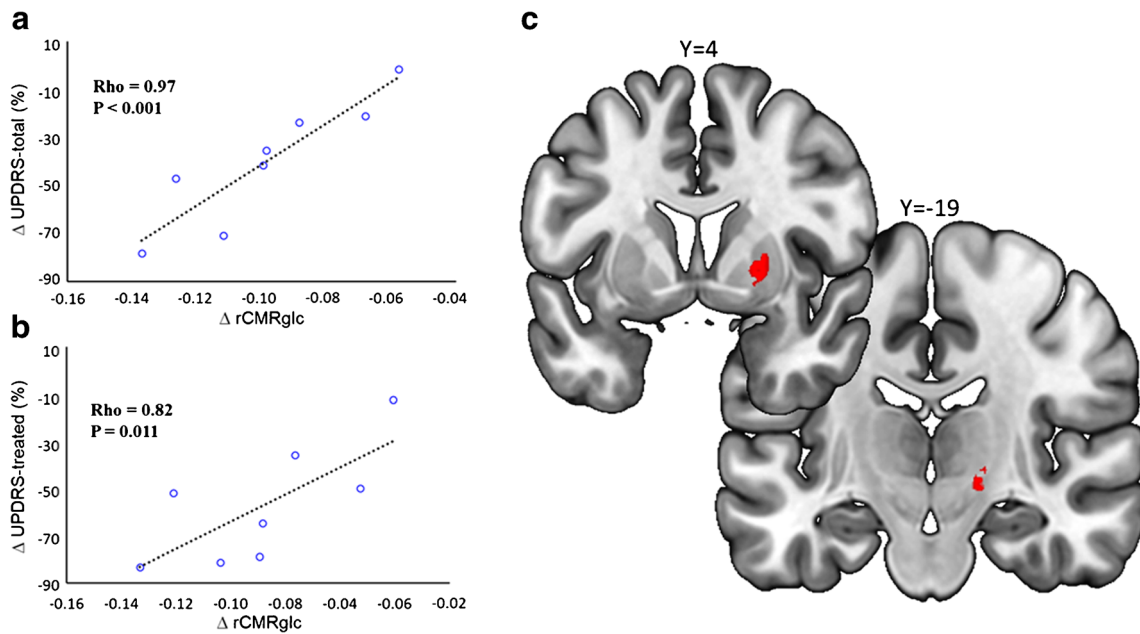


Fig. 2 Volume of interest (VOI)-based and voxel-wise correlation analyses between regional metabolism and clinical improvement. **a, b** Modulation of metabolic activity in the subthalamic nucleus correlated significantly ($p < 0.05$) with clinical changes overall (Δ UPDRS-total)

and in the hemibody contralateral to the treatment (Δ UPDRS-treated). **c** Whole-brain voxel-wise correlation analysis confirmed significant correlation in the STN and finds a significantly positive correlation in the mid putamen

hyperactivity in motor cortical areas. Early PET studies to assess the metabolic changes induced by surgical subthalamotomy showed no significant changes in motor cortical areas [9, 10, 14]. This apparent discrepancy may be related to methodological factors. The size of the focal lesion induced by ultrasound is significantly larger than that

previously reported after radiofrequency-based subthalamotomy [8, 29]. It is therefore plausible that pathological contribution of the STN afferent activity to the upstream thalamocortical output is disrupted more by MRgFUS than by conventional radiofrequency ablation. Furthermore, the use of hybrid PET/MR acquisition and

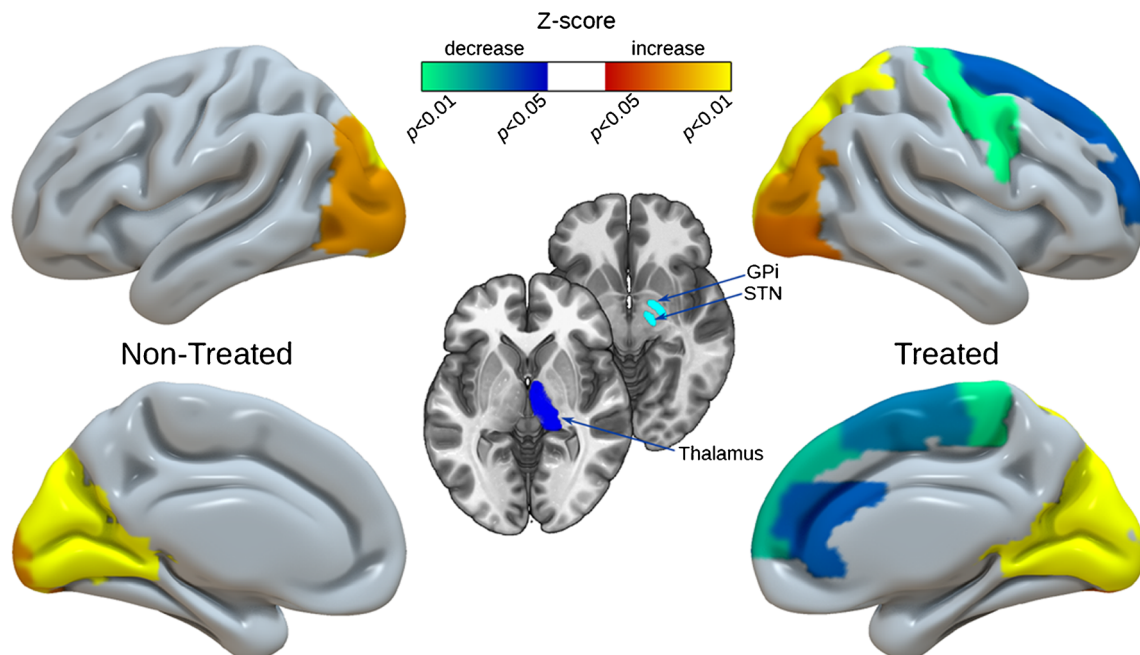


Fig. 3 3-D surface projection of regions with significantly decreased (blue to purple scale) and increased (red to yellow scale) glucose metabolism following MRgFUS-STN, as measured with atlas-based

analysis. Central panel illustrates changes in subcortical nuclei, overlaid on standard MRI brain templates. The display shows Z-score maps that are significant at $p < 0.05$ (FDR corrected)

Table 3 Regions with changes in glucose metabolism in volume-based analysis. The right side corresponds to the treated hemisphere

Anatomical area	Brodmann area (BA)	Z-score	<i>p</i> value ^a
Decreased rCMRglc			
R_middle frontal gyrus	(BA9/46)	2.52	0.012
R_supplementary motor area	(BA6)	2.52	0.012
R_STN	–	2.52	0.012
R_pallidum	–	2.52	0.012
R_precentral gyrus	(BA4/6)	2.38	0.017
R_superior frontal gyrus, dorsolateral	(BA9)	2.38	0.017
R_superior frontal gyrus, medial	(BA8)	2.38	0.017
R_anterior cingulate gyrus	(BA32)	2.38	0.017
R_medial cingulate gyrus	(BA23/24)	2.24	0.025
R_inferior frontal gyrus, triangular	(BA45)	2.00	0.045
R_paracentral lobule	(BA4)	2.00	0.045
R_thalamus	–	2.00	0.050
Increased rCMRglc			
R_inferior occipital gyrus	(BA19)	–2.52	0.012
R_middle occipital gyrus	(BA19/39)	–2.52	0.012
L/R_superior occipital gyrus	(BA7/19)	–2.52	0.012
L/R_lingual gyrus	(BA18)	–2.52	0.012
L/R_cuneus	(BA18/19)	–2.52	0.012
L/R_calcarine fissure	(BA18)	–2.52	0.012
L_inferior occipital gyrus	(BA19)	–2.38	0.017
L_middle occipital gyrus	(BA19/39)	–2.38	0.017

^a FDR-corrected *p* values, Wilcoxon sign test

BA, Brodmann area; L/R, left/right hemisphere

PVE correction in the current study may contribute to increase the sensitivity in discriminating between metabolic brain states [30, 31].

A relatively increased glucose metabolism in the basal ganglia, sensorimotor, and cerebellar cortices at rest has been repeatedly reported using both univariate and multivariate analyses. This is consistent with an excessive neuronal synchronization in the parkinsonian state [28, 32, 33]. In this context, our results lead us to postulate that interruption of the increased basal ganglia-motor cortices synchronicity might play a fundamental role in the therapeutic benefit of subthalamotomy. This is in line with previous results showing that both levodopa and STN-DBS normalized excessive cortical oscillation in the motor cortex in PD in association with clinical improvement [34].

Effect on associative and limbic cortices

We observed a marked metabolic deactivation of the posterior cingulate gyrus, an area with direct reciprocal projections to the limbic circuit. Although we did not find neuropsychiatric side effects at 3 months in our study sample, it is likely that perilesional edema, spreading to the limbic STN region during the first weeks after MRgFUS, underlies these metabolic

changes. The current study further suggests a subtle and diffuse metabolic increase in posterior occipital and parietal areas induced by subthalamotomy. While prior PET studies have revealed similar changes with STN stimulation and lesioning [14], the specific cause and mechanism for such an effect remains undeciphered. Comparisons with normal populations have consistently pointed out a progressive decrease in parieto-occipital areas at different stages of PD, associated with visuospatial, memory, and executive dysfunctions [28, 35–37]. In this context, our PET finding of increased metabolism in the ipsilateral parietal association cortex may be attributed to treatment-related modulation of transcortical prefrontal-parietal pathways [14, 38].

Effect on cerebellum

The results of this PET study demonstrate the influence of subthalamotomy on the activity of the rostral motor cerebellar regions contralateral to the lesion. Previous PET studies pointed to cerebellar hypermetabolism as a characteristic feature of the parkinsonian off-state, supposedly due to its involvement in the parkinsonian tremor presentation [39]. Our MRgFUS lesions extended dorsally beyond the STN into the zona incerta and fields of Forel, presumably affecting the

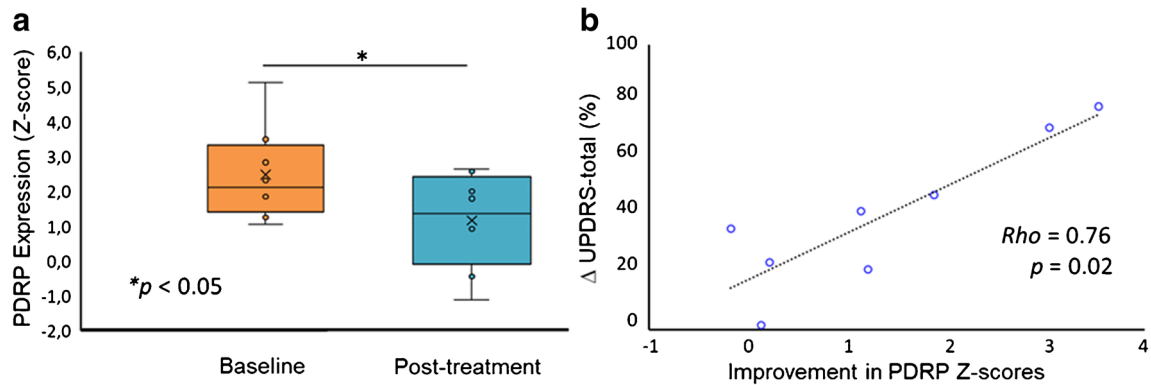


Fig. 4 Modulation of abnormal metabolic brain networks in PD patients by MRgFUS-subthalamotomy. **a** Data showed significant reduction in PDRP network activity. Z-scores were computed relative to the mean value of 24 age- and gender-matched healthy subjects. **b** Scatter plot

cerebello-thalamic tracts and pallidofugal fibers [8]. This was done purposely with the aim of impacting the pallidothalamic bundles, thereby minimizing the probability of inducing lesion-related hemichorea/ballism [29]. Deactivation of the motor cerebellum is therefore consistent with connective diaschisis due to fiber disruption. Moreover, STN ablation can also affect the recently described disynaptic projections to the cerebellum [40], strengthening the influence over cerebellar metabolism. A modulatory effect on cerebellar activity at rest has been previously observed with STN-DBS and levodopa therapy using functional MRI [41, 42].

Network modulation by MRgFUS-subthalamotomy

It is increasingly recognized that PD is characterized by a disease-specific spatial metabolic pattern. Using covariance analysis techniques, we found that PDRP scores predicted motor performance in our patients at baseline (i.e., prior to treatment), as measured by the MDS-UPDRS motor scores. This association has been consistently replicated in several independent patient populations, scanned at resting-state using different scanning techniques [13, 28, 43, 44]. Moreover, PDRP expression decreased after MRgFUS, similar to the effect described in patients treated with surgical subthalamotomy [9, 10]. From a clinical perspective, the relevance of the subthalamotomy-mediated reduction in metabolic activity is supported by the highly significant correlation seen between clinical improvement and degree of the PDRP modulation 3 months after treatment. This correspondence is also in accordance with previous PET studies in patients undergoing a variety of pharmacological and neurosurgical interventions [10, 18, 28].

The physiological significance of the PDRP expression and its shift towards normality in response to different therapeutic approaches is still a subject of active research. The expression of the metabolic covariance pattern has been found to correlate with intraoperative recordings of spontaneous STN activity in

PD patients [45]. In this regard, it is likely that the treatment-mediated modulation of pathological network activity is driven by deactivation of STN outflow pathways. Of note, we found no significant relationship between the degree of the PDRP modulation and cortical regional metabolism. The correlation of clinical outcome with the former suggests that subthalamotomy is more likely to operate through a wide modulatory effect over the functional architecture of the brain, rather than inhibiting specific regions. Therefore, we can speculate that MRgFUS-subthalamotomy sets back growing expression of the disease-related metabolic brain pattern in PD. Furthermore, our data supports the potential utility of the PDRP as a quantifiable biomarker of motor improvement induced by lesioning therapies.

Anatomic predictors of outcomes

Despite the large heterogeneity in the size and shape of STN lesions, the motor improvement of over 50% in motor scores for the contralateral body side is consistent with correct placement of the lesion [8]. We sought to investigate the impact of the morphometric parameters of the lesions on brain metabolism and their implications in clinical outcomes. In support of the hypothesis that hyperactivity in motor circuitry is suppressed by subthalamotomy, the subthalamic component of the lesions showed a significant negative correlation with reduction of metabolism within the BGTC network, consistent with a disruption in the excitatory output of STN to neighboring structures. Interestingly, the overall lesion size was significantly associated only with decreased cerebellar metabolism, supporting the previous hypothesis that the extension of lesions into the zona incerta and fields of Forel interrupts the CBTC pathways. Unexpectedly, the lesion size was not associated with the modulation of PDRP scores or motor improvement, suggesting a complex cascade of metabolic activity

Table 4 Correlation between changes in rCMRglc and lesion volumes. Metabolic values were extracted with a spherical VOI 4 mm in diameter, centered on the peak voxel of the significant SnPM clusters

Anatomical area	Overall lesion		Subthalamic lesion	
	Rho	<i>p</i> value	Rho	<i>p</i> value
Precentral gyrus (BA4)	-0.59	0.120	-0.77*	0.027
Posterior cingulate gyrus (BA23/31)	-0.50	0.207	-0.86**	0.006
Superior frontal gyrus (BA6)	-0.62	0.102	-0.72*	0.046
STN/GPi/RN	-0.64	0.086	-0.77*	0.027
Cerebellum (IV-VI)	-0.81*	0.015	-0.35	0.401

BA, Brodmann area; *Rho*, Spearman's rho

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Spearman's rank correlation

changes driven by the lesion, although these correlations should be interpreted with caution because of the small number of patients.

Limitations

The main limitation of this study was the relatively small number of patients. The sample size was based on ethical considerations related to feasibility of recruitment into a pilot study. Although comparable with analogous [^{18}F]FDG-PET studies examining the effect of novel therapies, the small sample size restricts the use of whole-brain parametric methods. Our analysis is powered by nonparametric permutation tests, limited to the measurement of treatment-mediated metabolic changes in components of the previously validated hypothesis-testing network. SnPM is a more robust approach in the presence of outliers and increased noise which can bias parametric imaging analysis in small samples. Despite our conservative cut-off point (uncorrected threshold of $p < 0.001$), the coupling between hybrid PET/MR acquisition and PVE correction most likely underlies the wider spatial distribution of significant clusters relative to previous studies, as discussed above. On the other hand, voxel- and VOI-level analyses complement each other and help to reduce potential biases introduced by sample size or choice of VOIs. The plausibility of our results is strengthened by redundancy between the two approaches.

It is well-recognized that prolonged dopamine treatment can modulate functional networks in parkinsonian patients, generally in accordance with our results. In this regard, each patient was scanned under the standardized washout period of a 12-h minimum medication withdrawal, both at baseline and at follow-up. These findings support the results of previous imaging studies indicating that pharmacological and lesioning therapies for PD involve a common mechanism at the metabolic level [28]. Nevertheless, a long-term medication effect cannot be ruled out.

Conclusions

In this study, we report how successful MRgFUS-subthalamotomy can modulate metabolic networks in PD. We found significant changes in glucose metabolism in distributed nodes of the cortical-subcortical networks. Unilateral STN ablation shifted PDRP expression towards health control values, and the magnitude of changes correlated with the degree of clinical improvement. These findings support the hypothesis that suppression of the abnormal resting metabolic activity could underlie motor improvement achieved by the MRgFUS-subthalamotomy. This incisionless transcranial intervention performed in combination with hybrid PET/MR provided us with a unique opportunity to observe the direct impact of subthalamotomy on the metabolic networks of PD patients.

Acknowledgments This work was supported by Fundación Hospitales de Madrid and Insightec. [^{18}F]-FDG/PET studies were partially funded by Siemens-Healthcare S.L.U. The work at the University Medical Center of Groningen (UMCG) has been supported by the Dutch organization Stichting Parkinson Fonds. The sponsors had no role in the preparation and execution of the study and/or manuscript. We wish to thank the University Hospital HM-Puerta del Sur and in particular Dr. Santiago Ruiz de Aguiar, medical director, and members of the Radiology Department Silvia Casas and Ursula Alcañas, for their support.

Funding information This study was funded by Insightec (grant number NCT02912871).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest RRR received a travel grant from the Movement Disorders Society to attend a scientific congress and reimbursement of travel expenses from the Organization for Human Brain Mapping. RMF received payment from Insightec for travel and accommodation to attend scientific meetings. RVK has received research grants from Stichting Parkinson Fonds. CKLL has received research grants from Stichting Parkinson Fonds. JAO received research support from the Spanish Science and Education Ministry and the European Union, honoraria for lecturing at meetings organized by GSK, Lundbeck, and UCB, TEVA-Neuroscience, and Boehringer Ingelheim and serves on two advisory boards (2014, 2017) on behalf of Insightec. All other authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. The study was approved by the institutional Ethics Review Board.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Abbreviations BGTC, basal ganglia-thalamocortical network; CBTC, cerebellum-thalamocortical pathways; DARTEL, Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra; MRgFUS, magnetic resonance-guided focused ultrasound; rCMRglc, regional Cerebral Metabolic Rate of glucose consumption; RN, red nucleus; STN, subthalamic nucleus

References

- Alvarez L, Macias R, Guridi J, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16:72–8.
- Alvarez L, Macias R, Pavón N, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:979–85. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.154948>.
- Krack P, Martínez-Fernández R, del Alamo M, et al. Applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov Disord*. 2017;32:30–52.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(Suppl 3):S548–59. <https://doi.org/10.1002/mds.22062>.
- Obeso JA, Alvarez L, Macias R, et al. Subthalamotomy for Parkinson's disease. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 1569–76. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69960-6_94.
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2016;375:730–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>.
- Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg*. 2018;128:202–10. <https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS16758>.
- Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018;17:54–63. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30403-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30403-9).
- Su PC, Ma Y, Fukuda M, et al. Metabolic changes following subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2001;50:514–20.
- Trost M, Su PC, Barnes A, et al. Evolving metabolic changes during the first postoperative year after subthalamotomy. *J Neurosurg*. 2003;99:872–8. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.5.0872>.
- Moeller JR, Nakamura T, Mentis MJ, et al. Reproducibility of regional metabolic covariance patterns: comparison of four populations. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999;40:1264–9.
- Ma Y, Tang C, Spetsieris PG, et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27:597–605. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600358>.
- Tomšič P, Jensterle L, Grmek M, et al. Abnormal metabolic brain network associated with Parkinson's disease: replication on a new European sample. *Neuroradiology*. 2017;59:507–15. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1821-3>.
- Trost M, Su S, Su P, et al. Network modulation by the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *NeuroImage*. 2006;31:301–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.024>.
- Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F] FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:2103–10. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1264-0>.
- Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, et al. Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *J Nucl Med*. 2004;45:192–201.
- Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002;15:1–25.
- Feigin A, Fukuda M, Dhawan V, et al. Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:2083–8.
- Niethammer M, Eidelberg D. Metabolic brain networks in translational neurology: concepts and applications. *Ann Neurol*. 2012;72:635–47. <https://doi.org/10.1002/ana.23631>.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 2002;15:273–89. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
- Krauth A, Blanc R, Poveda A, et al. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. *NeuroImage*. 2010;49:2053–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.042>.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*. 2006;31:968–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.
- Teune LK, Renken RJ, de Jong BM, et al. Parkinson's disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with PCASL-MRI and FDG-PET imaging. *NeuroImage Clin*. 2014;5:240–4. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.007>.
- Meles SK, Vadasz D, Renken RJ, et al. FDG PET, dopamine transporter SPECT, and olfaction: combining biomarkers in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2017;32:1482–6. <https://doi.org/10.1002/mds.27094>.
- Moeller JR, Habeck CG. Reciprocal benefits of mass-univariate and multivariate modeling in brain mapping: applications to event-related functional MRI, H(2) (15)O-, and FDG-PET. *Int J Biomed Imaging*. 2006;2006:79862. <https://doi.org/10.1155/IJBI/2006/79862>.
- Spetsieris PG, Eidelberg D. Scaled subprofile modeling of resting state imaging data in Parkinson's disease: methodological issues. *NeuroImage*. 2011;54:2899–914. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.025>.
- Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010;25:2395–404. <https://doi.org/10.1002/mds.23291>.
- Meles SK, Teune LK, de Jong BM, et al. Metabolic imaging in Parkinson disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2017;58:23–8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183152>.
- Rodríguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, et al. Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published Online First: 8 December 2017. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316241>.
- Erlandsson K, Buvat I, Pretorius PH, et al. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. *Phys Med Biol*. 2012;57:R119–59. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/21/R119>.

31. Mainta IC, Perani D, Delattre BMA, et al. FDG PET/MR imaging in major neurocognitive disorders. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14: 186–97.
32. Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord.* 2006;21:1566–77. <https://doi.org/10.1002/mds.21033>.
33. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci.* 2007;30:357–64. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.004>.
34. Chen H-M, Sha Z-Q, Ma H-Z, et al. Effective network of deep brain stimulation of subthalamic nucleus with bimodal positron emission tomography/functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24:135–43. <https://doi.org/10.1111/cns.12783>.
35. Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, et al. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology.* 1999;52:541–6.
36. Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca Salas C, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1767–77. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2198-5>.
37. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain J Neurol.* 2014;137: 2356–67. <https://doi.org/10.1093/brain/awu159>.
38. Hilker R, Voges J, Weisenbach S, et al. Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24:7–16. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000092831.44769.09>.
39. Poston KL, Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *NeuroImage.* 2012;62: 2261–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.021>.
40. Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci.* Published Online First: 11 April 2018. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7>
41. Mueller K, Jech R, Schroeter ML. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2013;368:482–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1214078>.
42. Mueller K, Jech R, Růžička F, et al. Brain connectivity changes when comparing effects of subthalamic deep brain stimulation with levodopa treatment in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin.* 2018;19:1025–35. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.006>.
43. Eckert T, Tang C, Eidelberg D. Assessing the progression of Parkinson's disease: a metabolic network approach. *Lancet Neurol.* 2007;6:926–32. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70245-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70245-4).
44. Spetsieris PG, Ko JH, Tang CC, et al. Metabolic resting-state brain networks in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:2563–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1411011112>.
45. Lin TP, Carbon M, Tang C, et al. Metabolic correlates of subthalamic nucleus activity in Parkinson's disease. *Brain.* 2008;131: 1373–80. <https://doi.org/10.1093/brain/awn031>.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study

Raul Martínez-Fernández, Rafael Rodríguez-Rojas, Marta del Álamo, Frida Hernández-Fernández, Jose A Pineda-Pardo, Michele Dileone, Fernando Alonso-Frech, Guglielmo Foffani, Ignacio Obeso, Carmen Gasca-Salas, Esther de Luis-Pastor, Lydia Vela, José A Obeso

Summary

Background Ablative neurosurgery has been used to treat Parkinson's disease for many decades. MRI-guided focused ultrasound allows focal lesions to be made in deep brain structures without skull incision. We investigated the safety and preliminary efficacy of unilateral subthalamotomy by focused ultrasound in Parkinson's disease.

Methods This prospective, open-label pilot study was done at CINAC (Centro Integral de Neurociencias), University Hospital HM Puerta del Sur in Madrid, Spain. Eligible participants had Parkinson's disease with markedly asymmetric parkinsonism. Patients with severe dyskinesia, history of stereotactic surgery or brain haemorrhage, a diagnosis of an unstable cardiac or psychiatric disease, or a skull density ratio of 0.3 or less were excluded. Enrolled patients underwent focused ultrasound unilateral subthalamotomy. The subthalamic nucleus was targeted by means of brain images acquired with a 3-Tesla MRI apparatus. Several sonications above the definitive ablation temperature of 55°C were delivered and adjusted according to clinical response. The primary outcomes were safety and a change in the motor status of the treated hemibody as assessed with part III of the Movement Disorders Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS–UPDRS III) in both off-medication and on-medication states at 6 months. Adverse events were monitored up to 48 h after treatment and at scheduled clinic visits at 1, 3, and 6 months after treatment. The study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02912871.

Findings Between April 26 and June 14, 2016, ten patients with markedly asymmetric parkinsonism that was poorly controlled pharmacologically were enrolled for focused ultrasound unilateral subthalamotomy. By 6 months follow-up, 38 incidents of adverse events had been recorded, none of which were serious or severe. Seven adverse events were present at 6 months. Three of these adverse events were directly related to subthalamotomy: off-medication dyskinesia in the treated arm (one patient, almost resolved by 6 months); on-medication dyskinesia in the treated arm (one patient, resolved after levodopa dose reduction); and subjective speech disturbance (one patient). Four of the adverse events present at 6 months were related to medical management (anxiety and fatigue [one patient each] and weight gain [two patients]). The most frequent adverse events were transient gait ataxia (related to subthalamotomy, six patients), transient pin-site head pain (related to the head frame, six patients), and transient high blood pressure (during the procedure, five patients). Transient facial asymmetry (one patient) and moderate impulsivity (two patients) were also recorded. The mean MDS–UPDRS III score in the treated hemibody improved by 53% from baseline to 6 months in the off-medication state (16.6 [SD 2.9] vs 7.5 [3.9]) and by 47% in the on-medication state (11.9 [3.1] vs 5.8 [3.5]).

Interpretation MRI-guided focused ultrasound unilateral subthalamotomy was well tolerated and seemed to improve motor features of Parkinson's disease in patients with noticeably asymmetric parkinsonism. Large randomised controlled trials are necessary to corroborate these preliminary findings and to assess the potential of such an approach to treat Parkinson's disease.

Funding Fundación de investigación HM Hospitales and Insightec.

Introduction

Ablative functional neurosurgery has been applied to treat movement disorders for several decades.¹ Deep brain stimulation was developed on the basis of this experience in the mid-1990s,² and targeting of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars interna improved parkinsonism and levodopa-related complications.^{3,4} Deep brain stimulation has become widely used and is generally preferred over ablative procedures because of its adaptability and reversibility and the possibility of performing bilateral interventions. However, deep brain stimulation raises concerns regarding infections and hardware complications, the implicit risks of surgery,

some specific contraindications (eg, elderly age, psychiatric disorders), and the cost of the equipment, which puts it beyond the reach of many patients worldwide.

New techniques have been developed to produce focal lesions in deep brain structures without the need for skull opening. Despite the possibility of neurological deficits secondary to a misplaced and irreversible lesion, this approach eliminates the risks associated with skull incision and electrode penetrations. Such new applications include the gamma-knife and MRI-guided focused ultrasound.^{5,6} Focused ultrasound has been principally used for thalamotomy in patients with essential tremor.^{7–9} Experience of focused ultrasound to treat Parkinson's

Lancet Neurol 2017

Published Online
December 1, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30403-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30403-9)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30413-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30413-1)

CINAC (Centro Integral de Neurociencias), University Hospital HM Puerta del Sur, CEU-San Pablo University, Móstoles, Madrid, Spain (R Martínez-Fernández MD, R Rodríguez-Rojas MsC, M del Álamo MD, F Hernández-Fernández MsC, J A Pineda-Pardo PhD, M Dileone MD, F Alonso-Frech MD, G Foffani PhD, I Obeso PhD, C Gasca-Salas MD, L Vela MD, Prof J A Obeso MD); Radiology Department, University Hospital HM Puerta del Sur, Madrid, Spain (E de Luis-Pastor MD); and Network Center for Biomedical Research on Neurodegenerative Diseases, Instituto Carlos III, Madrid, Spain (Prof J A Obeso)

Correspondence to:
Prof Jose A Obeso, CINAC, University Hospital HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid 28939, Spain
jobeso.hmcinac@hmhospitales.com

Research in context

Evidence before this study

We searched PubMed for original and review articles published in English before July 1, 2017, with the term “Parkinson’s disease” combined with either “subthalamotomy” or “focused ultrasound”. We also searched for Parkinson’s disease studies with the keywords “subthalamic deep brain stimulation” or “subthalamotomy”. We identified 25 articles describing improvement in motor features of Parkinson’s disease after subthalamotomy induced by radiofrequency and intracranial surgery. Five of these studies included patients treated bilaterally, who improved more than those treated unilaterally. In one randomised controlled study, unilateral radiofrequency subthalamotomy was compared with unilateral pallidotomy in a small series of patients with Parkinson’s disease. In another randomised controlled trial, bilateral subthalamotomy was compared with bilateral subthalamic deep brain stimulation. In both studies, the efficacy on motor features was similar for the different surgical approaches, with no apparent differences in the occurrence of adverse events. With respect to MRI-guided focused ultrasound, we identified five open-label series of patients describing amelioration of parkinsonian tremor after unilateral thalamotomy. One case report of a patient with Parkinson’s disease treated with MRI-guided focused ultrasound pallidotomy showed markedly improved scores for part III and IV of the Movement Disorders Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale. We found no study of MRI-guided focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson’s disease or any other neurological condition.

Added value of this study

To our knowledge, this is the first study to assess the safety and efficacy of unilateral subthalamotomy by incisionless MRI-guided focused ultrasound to treat the cardinal motor features of Parkinson’s disease. Our preliminary findings are positive and align with previous evidence from radiofrequency subthalamotomy and subthalamic deep brain stimulation studies.

Implications of all the available evidence

Subthalamotomy was a safe and effective treatment for the triad of Parkinson’s disease motor features. Incisionless MRI-guided focused ultrasound is a feasible method of ablation in deep brain structures and provides immediate and sustained benefit when treating movement disorders. Subthalamotomy-related dyskinesia was seen in one patient who maintained motor benefit; the adverse effect waned until only minor involuntary movements were apparent by 6 month follow-up. Additional general side-effects on the brain that could be related to surgical cranial penetration are also avoided by this technique, and the immediate evolution after treatment has been good and without concerns. Acknowledging design limitations, such as the small number of participants and the absence of randomisation and masking, this pilot study was a necessary step to evaluate the feasibility of a large randomised controlled trial with long-term follow-up, which will be needed to investigate fully the therapeutic value of focused ultrasound subthalamotomy to treat Parkinson’s disease.

disease is limited to a few series of patients in whom the thalamus was targeted to treat tremor^{10,11} and a single case report of a pallidotomy.¹² Nevertheless, classic animal studies^{13,14} and clinical experience with surgical ablation by radiofrequency thermocoagulation^{15–17} indicate that subthalamotomy can substantially improve the motor features of Parkinson’s disease. Subthalamotomy appeared to provide a satisfactory risk to benefit ratio, despite the fear of producing hemichorea-ballism. The possibility of acting on the most prominent neurosurgical target for Parkinson’s disease through an incisionless procedure is therefore now a rational approach to be considered.

We aimed to investigate whether unilateral subthalamotomy by MRI-guided focused ultrasound is a feasible, safe, and potentially effective procedure for the treatment of motor features of Parkinson’s disease.

Methods

Study design and patients

This prospective, open-label pilot study took place at Centro Integral de Neurociencias, University Hospital HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid, Spain. The

protocol was approved by the HM Hospitales Ethics Committee for Clinical Research.

Eligible patients had Parkinson’s disease according to the UK Brain Bank Clinical Criteria and had reason to undergo subthalamotomy, which included: (1) refusal to undergo deep brain stimulation; (2) bilateral deep brain stimulation surgery was not indicated because of mild parkinsonism on the less affected side or the absence of relevant motor complications, or both; and (3) patients were at the age that is usually considered a limit for deep brain stimulation (70 years) and, considering clinical characteristics and the risk to benefit ratio, subthalamotomy was the best option. Exclusion criteria included severe dyskinesia (indicated by a score of 3–4 in questions 4.1 and 4.2 in part IV of the validated Movement Disorders Society–Unified Parkinson’s Disease Rating Scale [MDS–UPDRS IV]), history of stereotactic surgery or brain haemorrhage, a diagnosis of an unstable cardiac or psychiatric disease, and a skull density ratio of 0.3 or less, as calculated from the CT screening scan. A full description of inclusion and exclusion criteria is available in the appendix. All patients provided written informed consent before inclusion in the study.

See Online for appendix

Procedures

Each patient was assessed by specialists in movement disorders (RM-F, LV, CG-S, JAO), both while off and while on medication at baseline, and 1, 3, and 6 months after treatment. An asymmetry index was calculated for each patient (the ratio of scores between the MDS-UPDRS III score of the most affected side and the least affected side; an index of 1 indicates complete symmetrical parkinsonism). The patients arrived at the hospital for their off-medication assessment after a minimum 12 h overnight withdrawal of standard-release anti-parkinsonian drugs or 24 h withdrawal of prolonged-release anti-parkinsonian drugs. Subsequently, the early morning regular dose of dopaminergic medication was administered, and the on-state was defined by both the patient and the clinician, indicating that the medication had been effective 30–60 min after intake. The patient's anti-parkinsonian drugs had not been modified in the 4 weeks before inclusion in the study.

The general preparation of the patients on the day before and during the focused ultrasound subthalamotomy was similar to that described for thalamotomy.^{7,8} On the basis of our experience with thalamotomy for tremor, we pretreated patients 24 h before the procedure with oral domperidone (20 mg three times a day) to prevent nausea during sonication. Brain images were acquired with a 3-Tesla MRI apparatus, and the lesion volume was computed by manual segmentation of serial MRI scans on day 1 and at 1, 3, and 6 months post treatment. Conventional stereotactic coordinates were applied to target the subthalamic nucleus at 12 mm lateral, 3 mm posterior, and 4 mm inferior to the mid-commissural point. Further target adjustment was achieved by visualising the nucleus in T2-weighted MRI sequences. A series of low-powered sonications at 43–49°C was administered to confirm the accurate thermal focusing in all three planes using magnetic resonance thermography. Subsequently, the sonication power was gradually increased, and the target location was adjusted (ie, the thermal centre focus was retargeted) according to the clinical response when necessary. At least two sonications were applied to each target position above the definitive ablation temperature of 55°C. The treatment was finalised when sufficient clinical improvement was judged to have been attained, taking into consideration the total amount of energy delivered and the number of sonications above 55°C. The stereotactic frame was removed after the procedure, and the patient was transferred to the intensive care unit. All patients were discharged from the hospital within 48 h of the procedure. Parkinson's disease drugs could be adapted to the patient's needs during the follow-up if necessary. Instructions for necessary drug adjustments were given by phone or during clinical visits by one of the movement disorders neurologists in the team (RM-F, CG-S, JAO).

Outcomes

The primary endpoints were safety and efficacy in improving the motor features of Parkinson's disease from baseline to 6 months after unilateral MRI-guided focused ultrasound subthalamotomy. Safety was assessed by the examining neurologists, who completed physical and neurological evaluations both during the procedure and at each visit; they recorded the nature of each adverse event, date and time of onset, outcome, frequency, maximum intensity, action taken, expectedness, and causal relationship. Examining neurologists were aware of the timing of evaluation (baseline vs post treatment), treated body side, and drug state (off medication vs on medication). Any new side-effect or worsening of a pre-existing symptom was classified as an adverse event and categorised as being associated with the lesion (subthalamotomy), the head frame, sonication, any other intraprocedural circumstance, or clinical management. The Standard Code of Federal Regulation definitions for serious adverse events was considered when evaluating such events. As a measure of safety, a complete cognitive and behavioural assessment was done at baseline and 3 months after subthalamotomy. Additionally, transcranial magnetic stimulation to measure the latency

	All patients (n=10)
Age (years)	59.5 (10.1; 42–70)
Men	6
Patients with the right side of the body more affected	4
Time from diagnosis (years)	6.3 (2.5; 3–10)
Patients receiving treatment with levodopa	9
Patients with on-medication dyskinesias*	3
Patients with off-medication dystonia*	7
Total MDS-UPDRS III, off-medication†	32.7 (5.4)
Total MDS-UPDRS III, on-medication†	21.5 (6.3)
Most affected side vs least affected side, MDS-UPDRS III, off medication‡	16.6 (2.9) vs 5.5 (2.5)
Most affected side vs least affected side MDS-UPDRS III, on medication‡	11.9 (3.1) vs 3.2 (3.1)
Hoehn and Yahr stage, off-medication	
1.0, unilateral disease	0
1.5, unilateral disease with axial involvement	3
2.0, mild bilateral disease without balance problems	5
2.5, mild bilateral disease with balance problems	2
3.0, mild-to-moderate bilateral disease, balance problems, independent in daily activities	0
4.0, severe disability, able to walk with assistance	0
5.0, wheelchair-bound or bedridden	0

Data are mean (SD; range), mean (SD), or n. MDS-UPDRS=Movement Disorders Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *According to both the Dyskinesia Rating Scale (items 1–11 for on-dyskinesia and 12–15 for off-dystonia) and MDS-UPDRS IV (items 4.1–4.2 for on-medication dyskinesia and 4.6 for off-medication dystonia). Off-medication dystonia in all patients was restricted to the most affected body side. †Scores on the MDS-UPDRS III range from 0 to 132, with higher scores indicating more severe clinical features. The off-medication state was defined as a minimum 12 h overnight withdrawal of standard-release anti-parkinsonian drugs and a 24 h withdrawal of prolonged-release anti-parkinsonian drugs. The on-medication state was defined by both the patient and the clinician, indicating that the medication had been effective for at least 30 min after its intake. ‡Calculated as the sum of the rigidity (item 3.3), akinesia (items 3.4–3.8), and tremor (items 3.15–3.17) scores for one side, ranging from 0 to 44.

Table 1: Baseline characteristics

and amplitude of motor-evoked potentials in the first dorsal interosseous muscle was done to assess cortico-spinal integrity. Details of the methods are provided in the appendix.

The primary efficacy endpoint was defined as a change in the motor score for the body side contralateral to the subthalamotomy, using MDS-UPDRS III.¹⁸ Scores for unilateral motor assessment in the MDS-UPDRS III range from 0 to 44, with higher scores indicating a worse condition. The scale includes subitems for rigidity, akinesia, and tremor. A change of 30% in the motor score of MDS-UPDRS is considered clinically meaningful.¹⁹

See Online for video

Secondary endpoints included a change in the total MDS-UPDRS III (which ranges from 0 to 132 and includes scores for both the treated and untreated body sides and axial features) and motor complications (as assessed with MDS-UPDRS IV [scores range from 0 to 24] and with the Unified Dyskinesia Rating Scale [scores range from 0 to 104, with a high score indicating frequent and disabling dyskinesias]). Additional secondary outcomes addressed Parkinson's disease non-motor symptoms and autonomy in daily living activities, with parts I and II of the MDS-UPDRS (scores range from 0 to 52, with higher scores indicating a worse state). Changes in quality of life were evaluated with the Parkinson's disease Questionnaire Summary Index (PDQ-39SI), which scores quality of life from 0 to 100, with a higher score indicating a worse quality of life. Moreover, we used the Patients' Global Impression of Change (P-GIC) and Clinician's Global Impression of Change (C-GIC), with scores ranging from 1 (very much improved) to 7 (very much worsened).²⁰ Changes in levodopa equivalent

medication usage were calculated according to conventional drug dosage conversions.²¹

We did three additional post-hoc evaluations. First, the specific changes in rigidity, akinesia, and tremor for the treated body side were assessed by each motor subscore of the MDS-UPDRS. Second, patients were clinically assessed 12 months post subthalamotomy for the primary efficacy endpoint through the same protocol as outlined above. Finally, two independent and external movement disorders neurologists (Maria C Rodriguez-Oroz [Biodonostia Institute, San Sebastian, Spain] and Itziar Aviles-Olmos [Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain]) did a video-based blind evaluation (video). Videos of each patient at baseline and after a 6 month follow-up were anonymised, randomised, and sent to the neurologists, who assessed and rated akinesia and tremor on both sides of the body, facial expression (MDS-UPDRS III sub-item 3.1), and gait (MDS-UPDRS III sub-item 3.10), both in the off-medication and on-medication states. These features were selected on the basis of feasibility of video-based patient assessment and with the aim of including two of the cardinal motor features (tremor and akinesia) and two axial features, which provide an overall impression of the patient's motor state. The external neurologists were masked to the timing (baseline vs post treatment) of evaluation and to the side of the subthalamotomy (right vs left hemisphere). Patients were video-recorded wearing a cap so as not to reveal their status (ie, baseline or post treatment).

Statistical analysis

Our sample size of ten patients was defined a priori by convenience and balancing the expected results from

	Time from first sonication to treatment completion (min)	Number of sonications	Range (min-max) of energy delivered (J)	Sonication time (s)	Intraprocedure movements (L-M, A-P, D-V; mm)	Number of sonications above 55°C*	Mean (SD) temperature of sonications above 55°C
Patient 1	136	24	1350-7200	216	(0.5, 0.5, 0.0); (0.0, 0.0, -0.7)	6	56.33 (1.37)
Patient 2	136	39	1200-14 300	379	(0.5, -0.7, 0.0); (0.5, -0.7, 0.0); (0.5, -0.7, 0.0); (0.0, 0.0, 1.0); (0.5, 0.0, 0.0); (0.7, 0.0, 0.0)	12	57.00 (1.91)
Patient 3	132	25	1350-8451	226	(1.0, -1.2, 0.0); (0.7, -0.7, 1.0)	9	57.78 (2.05)
Patient 4	110	22	1350-15 113	238	(1.0, 0.5, 0.0); (0.0, 0.0, 1.0)	10	57.40 (2.01)
Patient 5	100	16	1292-10 056	144	1.0, -1.0, 0.0	6	58.33 (3.01)
Patient 6	83	21	2216-13 103	213	0.5, -0.5, 0.0	4	59.25 (2.22)
Patient 7	109	19	1272-17 493	215	(0.0, 0.0, 0.7); (0.0, 0.0, 0.3); (1.2, -1.3, 0.0)	10	56.90 (1.37)
Patient 8	174	31	1788-13 097	311	(1.5, -1.0, 0.0); (0.9, 0.0, 1.0); (0.6, -1.0, -1.0)	12	57.67 (2.50)
Patient 9	173	20	1314-36 680	337	1.2, -1.2, 0.0	8	56.63 (1.51)
Patient 10	87	17	1886-10 647	154	(1.0, -1.5, 0.0); (0.0, 0.0, 1.0)	7	57.57 (1.62)
Mean (SD)	124.0 (32.1)	23.4 (6.9)	1501-14 614	243.3 (76.3)	..	8.4 (2.7)	57.44 (0.78)

Intraprocedure movements are described according to the previous target location, where lateral (L), anterior (A), and dorsal (D) are positive values and medial (M), posterior (P), and ventral (V) are negative values. L-M=lateral-medial. A-P=anterior-posterior. D-V=dorsal-ventral. *55°C is accepted as the minimum temperature to produce definitive ablation.²²

Table 2: Details of focused ultrasound subthalamotomy procedures

our previous experience with radiofrequency subthalamotomy and the potential side-effects. The exploratory nature of this study precludes specific statistical analysis, and results are presented in a purely descriptive manner. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT02912871.

Data sharing

Raw data are available in the Mendeley Data secure online repository for research data (DOI:10.17632/vvg58tnnk4.2).

Role of the funding source

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

Between April 26, 2016, and June 14, 2016, we enrolled ten patients with markedly asymmetric parkinsonism (asymmetry index ≥ 2). Baseline characteristics are described in table 1. Despite receiving optimised dopaminergic treatment, cardinal motor features were not well controlled on the most affected side. One patient was enrolled despite having a short period (3 years) since diagnosis of Parkinson's disease; this was because his dopaminergic medication was associated with severe and intolerable impulsivity, which left him severely disabled and unable to cope with his job and other daily life requirements. The motor severity differed between the two sides of the body at baseline (table 1). Three patients presented mild-to-moderate levodopa-induced dyskinesia, and the mean levodopa equivalent dosage of the cohort was 732.7 mg/day (SD 346.4, range 180–1425).

Focused ultrasound intraprocedural details are provided in table 2. Sonications reached a temperature for definitive ablation ($>55^{\circ}\text{C}$) within the target in all patients. In all cases, the procedure went smoothly and without any relevant medical incidents.

Adverse events are summarised in table 3. Transient mild gait ataxia (six patients) and facial asymmetry (one patient) were present the day after treatment and had vanished by follow-up. Two patients developed moderate behavioural changes (impulsivity, disinhibition, and abnormal cheerfulness; one case was mild and the other case was mild-to-moderate) a few days after discharge, but these disappeared within the first month post treatment. Weight gain (two patients), fatigue (one patient), and anxiety (one patient) were reported during the first 6 months. No worsening or new deficits were detected in any cognitive subdomain or behaviour 3 months post treatment (appendix). Cortical motor-evoked potential latency and amplitude were not modified by subthalamotomy (appendix).

One patient developed moderately severe off-drug choreic dyskinesias in the shoulder and arm on the

	Transient	At 6 months
Related to subthalamotomy		
Off-medication, upper limb dyskinesia	0	1*
New-onset, on-medication, upper limb dyskinesia	0	1†
Gait ataxia	6	0
Behavioural disinhibition	2	0
Facial palsy	1	0
Subjective speech disturbance	0	1
Related to the head frame		
Pin-site head pain	6	0
Related to sonication‡		
Warm cranial sensations	2	0
Nausea	4	0
Other intraprocedural events		
Back pain	2	0
Anxiety	2	0
High blood pressure	5	0
Related to follow-up medical management		
Anxiety	1	1
Fatigue	0	1
Weight gain§	0	2

Data are number of patients. Transient adverse events were those that appeared during or after the subthalamotomy procedure and had resolved at last follow-up. Adverse events at 6 months were those that developed during or after the subthalamotomy procedure and were observed by the neurologist or reported by patients at last follow-up visit. *The involuntary movements were moderate at onset and were minimal forearm and hand dyskinesia at 6 months. †The involuntary movements were mild and disappeared after adjusting the anti-parkinsonian medication. ‡Sonication-related adverse events were those occurring during the delivery of ultrasound energy and that disappeared when it stopped. §Weight gain occurred in one patient who developed transient impulsivity and one patient who presented fatigue.

Table 3: Adverse events

treated side 5 days after subthalamotomy. This patient was asked to attend to the hospital for evaluation, dose of levodopa was reduced by 63% (from 965 mg to 360 mg), and amantadine (100 mg twice a day) was introduced. Chorea waned over the following months until it had nearly disappeared by 6 months. At that time, levodopa was increased again and amantadine was withdrawn without any recurrence of the upper limb dyskinesias. Another patient reported occasional and non-disabling involuntary movements in the treated arm coinciding with the peak levodopa effect. A reduction in levodopa dose of 21% (from 940 mg to 740 mg) resolved the dyskinesias.

During the procedure, all patients seemed to show motor improvements. Rigidity in the treated body side was reduced with the initial therapeutic sonications (ie, $>52^{\circ}\text{C}$), whereas tremor took longer to respond. The motor benefits in both off-medication and on-medication MDS-UPDRS III scores persisted at 6 months, with a lower motor MDS-UPDRS score for the treated hemibody than at baseline (figure 1; table 4). Moreover, eight of ten patients achieved an improvement greater than 30%

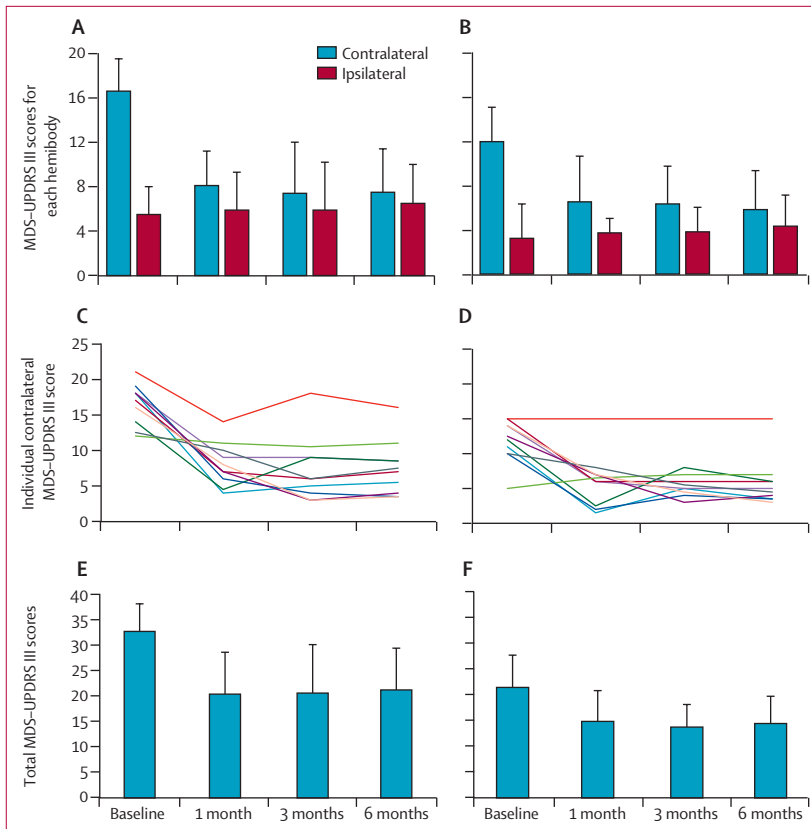


Figure 1: Effect of unilateral subthalamotomy on motor features during the 6-month follow-up [PROD, in panels C and D, please change Y axis title to "Individual contralateral MDS-UPDRS III score; also, could you check that the other y axis titles all use en-rules in MDS-UPDRS and not hyphens?]

Mean off-medication (A) and on-medication (B) unilateral MDS-UPDRS III scores. Motor improvement is observed in the more affected hemibody (contralateral to subthalamotomy, blue bars) throughout the evaluation period. No change was detected in the ipsilateral, untreated side of the body (red bars). Off-medication (C) and on-medication (D) contralateral MDS-UPDRS III scores for each patient (each colour represents one patient). Eight patients had marked motor improvement on the treated body side in both the off-medication and on-medication states. Mean off-medication (E) and on-medication (F) total MDS-UPDRS III scores. Sustained improvement was seen after subthalamotomy. Off-medication state was defined as a minimum 12 h withdrawal of standard-release anti-parkinsonian drugs and a minimum of 24 h with prolonged release formulations.

in both the on-medication and off-medication states (appendix). Conversely, the MDS-UPDRS III score in the untreated hemibody did not change in either the off-medication or on-medication state, and the motor MDS-UPDRS score was similar between the two sides of the body 6 months after subthalamotomy (table 4).

Total MDS-UPDRS III score was reduced by 26% in the on-medication state and by 36% in the off-medication state (table 4). MDS-UPDRS IV scores decreased markedly. On-medication, levodopa-induced dyskinesia was not substantially modified by the treatment, yet the off-medication dystonia and off-time scores in the MDS-UPDRS IV improved notably (table 4). Indeed, off-dystonia was abolished in four of the seven patients who had off-medication dystonia at baseline. MDS-UPDRS I, MDS-UPDRS II, and PDQ-39SI scores were moderately lower at last follow-up than at baseline. All patients except one (patient 2) had experienced a clinical

improvement after 6 months according to the P-GIC. Four patients felt they were very much improved (P-GIC score 1), four patients had much improved (P-GIC score 2), and one patient reported minimal improvement (P-GIC score 3). Accordingly, the examiner neurologists found four patients very much improved (C-GIC score 1), four patients much improved (C-GIC score 2), and two patients minimally improved (C-GIC score 3). The levodopa equivalent dosage was reduced by 24% after 6 months (to 564.4 mg [SD 286.8]), with a reduction in the levodopa equivalent dose occurring in all except one patient (patient 2).

In our post-hoc evaluations, large improvements in rigidity and tremor were observed in both the off-medication and on-medication states. We found a net reduction in akinesia but this was modest relative to that of rigidity and tremor (table 4). Reductions in the MDS-UPDRS III score on the treated body side were supported by the two blinded masked external video evaluators, who found large improvements in tremor in both medication states. Both examiners found akinesia to be reduced in the off-medication state, but, as in the unblinded assessment, to a lesser extent than tremor. On-medication akinesia remained unchanged for one masked examiner. According to the examiners, facial expression and gait also improved in both the off-medication and on-medication states (appendix). In the post-hoc assessment 12 months post treatment, all patients showed sustained benefits in parkinsonian motor features (appendix).

Oedema and tissue necrosis were detected by MRI 24 h after subthalamotomy (figure 2). The size of the lesion decreased progressively during the follow-up period, from a mean volume of 349 mm³ (SD 166) the day after the procedure to 132 mm³ (55) after 6 months. The oedema-related hyperintense signal tended to disappear progressively throughout follow-up in all patients. There was a strong spatial correspondence between the lesion probability map and the dorsolateral region of the subthalamic nucleus (figure 2), with lesions extending dorsally into the subthalamic area (ie, zona incerta and Forel's field H-2). Post-procedure images of all patients are available in the appendix.

Discussion

In this open-label pilot study of ten patients, unilateral subthalamotomy with MRI-guided focused ultrasound had an acceptable profile of adverse events and improved the cardinal motor features of patients with Parkinson's disease. As planned, we targeted and lesioned the dorsolateral subthalamic region, obtaining the expected clinical benefits and radiological findings we had previously seen with radiofrequency subthalamotomy.¹⁵⁻¹⁷ This initial experience thus indicates that focused ultrasound of the subthalamic nucleus could be a feasible approach to treat appropriate patients with Parkinson's disease.

The procedure was generally well tolerated, as

	Baseline	6 months	Change from baseline
MDS-UPDRS III, treated side, off-medication*	16.6 (2.9)	7.5 (3.9)	-9.1 (4.7); -53%
Rigidity (item 3.3)†	2.9 (0.7)	0.8 (0.8)	-2.1 (1.0); -71%
Akinesia (item 3.4-3.8)†	9.4 (2.7)	5.6 (2.9)	-3.9 (4.0); -37%
Tremor (item 3.15-3.17)†	4.2 (2.1)	1.2 (1.8)	-3.0 (1.8); -77%
MDS-UPDRS III, treated side, on-medication*	11.9 (3.1)	5.8 (3.5)	-6.1 (4.1); -47%
Rigidity (item 3.3)†	2.2 (1.2)	0.2 (0.6)	-2.0 (1.4); -88%
Akinesia (item 3.4-3.8)†	6.5 (2.0)	4.7 (2.1)	-1.9 (2.9); -23%
Tremor (item 3.15-3.17)†	3.7 (1.9)	0.9 (1.7)	-2.8 (1.9); -80%
MDS-UPDRS III, untreated side, off-medication‡	5.5 (2.5)	6.2 (3.4)	0.3 (1.7); 8%
MDS-UPDRS III, untreated side, on-medication‡	3.2 (3.1)	4.3 (2.8)	1.1 (2.8); 14%
Total MDS-UPDRS III, off-medication‡	32.7 (5.4)	21.2 (8.2)	-11.6 (6.9); -36%
Total MDS-UPDRS III, on-medication‡	21.5 (6.3)	14.5 (5.3)	-7 (8.1); -26%
MDS-UPDRS IV‡	4.2 (4.3)	1.7 (2.2)	-2.4 (2.7); -45%
Dyskinesia (item 4.1-4.2)	0.8 (1.3)	0.4 (0.5)	-0.6 (1.1); -17%
Off-time (item 4.3)	1.2 (0.9)	0.4 (0.5)	-0.8 (0.6); -57%
Fluctuations (item 4.4-4.5)	1.3 (2.0)	0.7 (1.3)	-0.6 (0.8); -22%
Off-dystonia (item 4.6)	1.1 (0.9)	0.3 (0.5)	-0.8 (0.6); -55%
Unified dyskinesia rating scale‡	10.1 (13.1)	5.3 (7.5)	-4.7 (11.6); -32%
Subjective part on-medication dyskinesia	3.3 (5.9)	2.5 (3.5)	-0.8 (6.1); -6%
Subjective part off-medication dystonia	4.2 (4.3)	1.4 (2.3)	-2.8 (3.9); -48%
Objective part	2.6 (4.2)	1.4 (1.9)	-1.2 (3.6); -18%
MDS-UPDRS I‡	5.9 (3.1)	5.5 (4.9)	-0.4 (3.4); -18%
MDS-UPDRS II‡	7.9 (4.3)	6.6 (7.1)	-1.3 (4.9); -32%
PDQ-39SI‡	12.6 (8.8)	10.4 (9.1)	-2.4 (8.2); -19%
Levodopa equivalent daily dose (mg)‡	732.7 (346.4)	564.4 (286.8)	-164.6 (131.9); -24%

Data are mean (SD) or mean change (SD); % change. The total MDS-UPDRS III scores range from 0 to 132, with higher scores indicating more severe clinical features. Scores for one side of the body were calculated as the sum of rigidity (item 3.3), akinesia (items 3.4-3.8), and tremor (items 3.15-3.17) scores, in the range of 0 to 44. MDS-UPDRS IV scores range from 0 to 24 (score 0-4 for each item). The dyskinesia rating scale (scored 0-104) consists of three parts: an on-dyskinesia patient questionnaire (scored 0-44); an off-dystonia patient questionnaire (scored 0-16); and an objective, videotaped evaluation to determine the presence and impact of dyskinesia or dystonia during the performance of different tasks, such as communication, dressing, drinking from a glass, and walking (scored 0-44). Scores for the MDS-UPDRS I and MDS-UPDRS II range from 0 to 52. The PDQ-39SI scores range from 0 to 100 and are calculated as the mean of all its subscales. MDS-UPDRS=Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. PDQ-39SI=Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index. *Primary efficacy endpoints. †Post-hoc evaluations. ‡Secondary efficacy endpoints

Table 4: Changes in primary and secondary endpoints from baseline to 6 months

described using focused ultrasound thalamotomy.^{7,8} We did encounter several transient side-effects, mainly affecting coordination and gait, which fully resolved within a few weeks after the treatment. Moreover, no change in motor-evoked potentials was detected after the procedure, which suggests that subthalamotomy did not have a deleterious effect on the integrity of the corticospinal tract. All ten patients were discharged from hospital within 48 h of treatment, which represents a short post-treatment hospital stay.

Upper limb off-medication chorea was seen in one patient and reported by another patient in the on-medication state. The condition was mild or moderate in both cases, and the chorea disappeared after adjustment of the medication. Hemichorea-ballism associated with subthalamotomy has classically been an important concern,^{24,25} despite the threshold for developing hemichorea-ballism after a subthalamic lesion being higher in the parkinsonian state than in healthy individuals.^{14,26} In the largest series of radiofrequency subthalamotomy,¹⁵ severe and persistent hemichorea-

ballism was encountered in eight of 89 patients. Ipsilateral pallidotomy led to resolution of the hemidyskinesia without further neurological deficits.²⁷ Our preliminary results with focused ultrasound match published data, but we encountered only mild and reversible chorea and no case of severe hemichorea-ballism. In this respect, the observations and imaging analysis reported here align with our experience for standard subthalamotomy, suggesting that dorsal extension of the lesion towards the zona incerta and Forel's field might reduce the likelihood of developing hemichorea-ballism, given its potential effect on pallidofugal axons.^{14,15}

This study has several limitations. The two principal ones are the open-label design and the limited sample size. The study was conceived to test the safety and initial efficacy of focused ultrasound subthalamotomy in patients with Parkinson's disease, allowing us to determine the feasibility of a large randomised controlled trial to assess the therapeutic effect of the procedure. For this reason, the design and sample size were determined

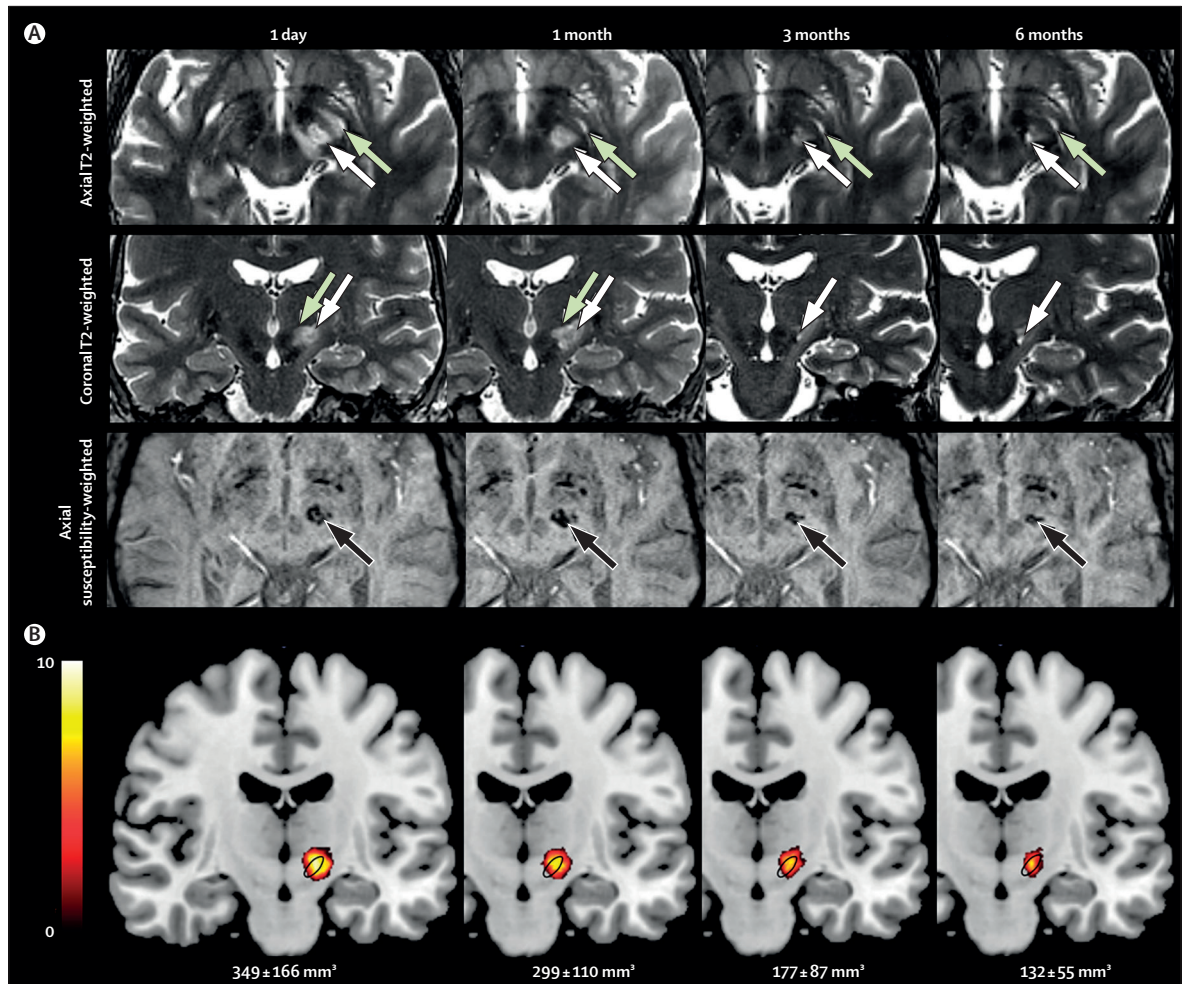


Figure 2: MRI follow-up after unilateral subthalamotomy

(A) T2-weighted images of axial (upper row) and coronal (middle row) brain slices in a representative patient show the signal changes throughout the follow-up period. The lesion (white arrow) and associated oedema (green arrow) are clearly visible from day 1 post treatment yet barely visible 3 months and 6 months post treatment. Axial susceptibility-weighted imaging (bottom row) of brain slices shows hypointensity at all timepoints related to the paramagnetic products of blood compounds in the target area. (B) Coronal images of the probabilistic distribution of the ten lesions in a standard space, superimposed on the subthalamic nucleus (represented by the oval contours) according to the Montreal Neurological Institute version of the Morel's atlas of the human thalamus and basal ganglia.²³ The colour code indicates the number of lesions including each voxel. The highest probability, corresponding to the maximum agreement between lesions, was observed in the dorsolateral subthalamic nucleus. The lesion size (mean [SD]) in the MRI images is indicated for each timepoint.

a priori by convenience and by balancing previous experiences with radiofrequency subthalamotomy, the expected results, and the potential side-effects. Accordingly, no longer follow-up period was considered a priori to be necessary, although this will be important in future studies to validate this treatment. Nevertheless, we extended the follow-up assessment to 12 months post treatment, at which point most patients showed sustained benefit in motor features (appendix). Importantly, open-label studies are well known to contain a bias because of a placebo effect. In Parkinson's disease trials with subthalamic deep brain stimulation, this placebo effect might be up to 35%.²⁸ However, our results point to improvements that were beyond the maximum expected placebo effect, were reproduced

overall by external examiners, and appear to be long lasting. Finally, it is worth acknowledging that the effect of subthalamotomy described here is restricted to one brain hemisphere and hemibody, which limits its indication for many patients with Parkinson's disease. A high incidence of relevant neurological adverse events, particularly those related to speech and equilibrium, were described with bilateral pallidotomy²⁹ and thalamic surgery (both ablative and deep brain stimulation)³⁰ in Parkinson's disease. However, no major and persistent deficits were detected when patients were given bilateral subthalamotomy.³¹ Whether the same type and severity of side-effects will be seen after bilateral focused ultrasound lesions is still an open question and, accordingly, extreme caution is warranted. A

subpopulation of patients with Parkinson's disease will have motor features that stay markedly asymmetrical for many years and continue to have major therapeutic problems in relation to the most affected side. In these patients, unilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus has been shown to be safe and effective.³² Our preliminary experience suggests that focused ultrasound subthalamotomy might be a convenient alternative in such instances.

In summary, we believe that the results of this pilot study could point to a positive addition to the therapeutic armamentarium of Parkinson's disease. Focused ultrasound allows patients who are considered unsuitable for surgery to be treated and, perhaps more importantly, is less invasive, which opens the possibility of contemplating this treatment in young patients, without the stigma and inconvenience associated with deep brain stimulation devices. Furthermore, this new technique supports the possibility of treating patients earlier in their disease, if the management of complications (ie, intolerance to medication or neuropsychiatric side-effects induced by dopaminergic drugs) represents a major clinical problem. The preliminary data on safety and efficacy presented here lay the foundations for a future randomised controlled trial with a larger cohort and are an important step towards new treatment possibilities for Parkinson's disease.

Contributors

RM-F and JAO assisted with the study concept and protocol design. RM-F, MdA, CG-S, LV, and JAO recruited patients. IO did the cognitive and behavioural assessments. RM-F, RR-R, MdA, FH-F, JAP-P, EdL-P, and JAO did the focused ultrasound procedure. RM-F, FH-F, IO, CG-S, and JAO assessed clinical visits and collected data. RR-R, JAP-P, and EdL-P were responsible for imaging acquisition and interpretation. MD, FA-F, and GF did the electrophysiological examinations and the ensuing off-line data analysis. RM-F designed figure 1. RR-R designed figure 2. RM-F, RR-R, MD, and JAO drafted the first version of the manuscript. All authors contributed to the revisions of the manuscript and to the final manuscript.

Declaration of interests

RM-F received honoraria for lecturing from Teva, Zambon, and Alter and payment from Boston Scientifics, Insightec, Alter, Zambon, and General Electric for travel and accommodation to attend scientific meetings. RR-R received a travel grant from the Movement Disorders Society to attend a scientific congress and reimbursement of travel expenses from the Organization for Human Brain Mapping. MdA received honoraria for lecturing from Boston Scientific, St Jude Medical, and Medtronic and payment from Boston Scientific and Medtronic for travel and accommodation to attend scientific meetings. MD received a research grant from the Michael J Fox Foundation for Parkinson's disease. FA-F received honoraria for lecturing from Boston Scientific and travel grants from Medtronic and Teva. JAP-P has received a research grant (FJCI-2015-25095) from Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. GF received research grants from the Michael J Fox Foundation and from Instituto de Salud Carlos III and declares patents and stock ownership in the start-up companies Newronika srl and Neurek SL. IO received a research grant from Instituto Carlos III and a travel grant from the Spanish Neuroscience Society. CG-S received a travel grant from the Movement Disorders Society, honorarium for lecturing from TEVA, and payment from UCB and TEVA for travel and accommodation to attend scientific meetings. EdL received payment from Bayer for travel and accommodation to attend scientific meetings. LV received honoraria for lecturing from Abbvie, KRKA, Zambon, and

UCB and payment from Abbvie, KRKA, and Zambon for travel and accommodation to attend scientific meetings. JAO received research support from the Spanish Science and Education Ministry and the European Union (REPLACES), honoraria for lecturing at meetings organised by GSK, Lundbeck, and UCB, TEVA-Neuroscience, and Boehringer Ingelheim and serves on two advisory boards (2014, 2017) on behalf of Insightec. FH-F declares no competing interests.

Acknowledgments

This study was supported by the Fundación de investigación HM Hospitales and Insightec. We thank Mark Sefton (BiomedRed, Madrid, Spain) for language correction and Javier Pagonabarraga (Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona, Spain), Pablo Cardinal (HM Hospitales, Madrid, Spain), and Miguel Lanaspá (GHTM, Lisbon) for their helpful comments on the manuscript. María C Rodríguez-Oroz (Biodonostia Institute, San Sebastian, Spain) and Itziar Aviles-Olmos (Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain) did the blinded video evaluations of patients at baseline and at 6 months post treatment.

References

- 1 Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation. *Handb Clin Neurol* 2013; **116**: 63–71.
- 2 Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; **345**: 91–95.
- 3 Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; **345**: 956–63.
- 4 Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 37–44.
- 5 Weintraub D, Elias WJ. The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. *Mov Disord* 2017; **32**: 20–27.
- 6 Higuchi Y, Matsuda S, Serizawa T. Gamma knife radiosurgery in movement disorders: Indications and limitations. *Mov Disord* 2017; **32**: 28–35.
- 7 Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013; **369**: 640–48.
- 8 Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 462–68.
- 9 Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016; **375**: 730–39.
- 10 Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, Eran A, Nassar M, Schlesinger I. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg* 2017: published online Feb 24. DOI: 10.3171/2016.10.JNS16758.
- 11 Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology* 2017; **89**: 771–75.
- 12 Na YC, Chang WS, Jung HH, Kweon EJ, Chang JW. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease. *Neurology* 2015; **85**: 549–51.
- 13 Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; **249**: 1436–38.
- 14 Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; **119**: 1717–27.
- 15 Alvarez L, Macias R, Pavon N, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 979–85.
- 16 Parkin S, Nandi D, Giladi N, et al. Lesioning the subthalamic nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; **77**: 68–72.
- 17 Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005; **128**: 570–83.

- 18 Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; **23**: 2129–70.
- 19 Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2006; **21**: 1200–07.
- 20 Fischer D, Stewart AL, Bloch DA, Lorig K, Laurent D, Holman H. Capturing the patient's view of change as a clinical outcome measure. *JAMA* 1999; **282**: 1157–62.
- 21 Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**: 2649–53.
- 22 Elias WJ, Khaled M, Hilliard JD, et al. A magnetic resonance imaging, histological, and dose modeling comparison of focused ultrasound, radiofrequency, and Gamma Knife radiosurgery lesions in swine thalamus. *J Neurosurg* 2013; **119**: 307–17.
- 23 Krauth A, Blanc R, Poveda A, Jeanmonod D, Morel A, Székely G. A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. *Neuroimage* 2010; **49**: 2053–62.
- 24 Chen CC, Lee ST, Wu T, Chen CJ, Huang CC, Lu CS. Hemiballism after subthalamotomy in patients with Parkinson's disease: report of 2 cases. *Mov Disord* 2002; **17**: 1367–71.
- 25 Merello M, Perez-Lloret S, Antico J, Obeso JA. Dyskinesias induced by subthalamotomy in Parkinson's disease are unresponsive to amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 172–74.
- 26 Guridi J, Obeso JA. The subthalamic nucleus, hemiballismus and Parkinson's disease: reappraisal of a neurosurgical dogma. *Brain* 2001; **124**: 5–19.
- 27 Obeso JA, Jahanshahi M, Alvarez L, et al. What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009; **220**: 283–92.
- 28 Mercado R, Constantoyannis C, Mandat T, et al. Expectation and the placebo effect in Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2006; **21**: 1457–61.
- 29 Merello M, Starkstein S, Nouzeilles MI, Kuzis G, Leiguarda R. Bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson's disease induced corticobulbar syndrome and psychic akinesia avoidable by globus pallidus lesion combined with contralateral stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**: 611–14.
- 30 Alomar S, King NK, Tam J, Bari AA, Hamani C, Lozano AM. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: a meta-analysis. *Mov Disord* 2017; **32**: 53–63.
- 31 Bickel S, Alvarez L, Macias R, et al. Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2010; **16**: 535–39.
- 32 Kim HJ, Paek SH, Kim JY, et al. Two-year follow-up on the effect of unilateral subthalamic deep brain stimulation in highly asymmetric

History and Future Challenges of the Subthalamic Nucleus as Surgical Target: Review Article

Jorge Guridi, MD, PhD,^{1,2*} Rafael Rodriguez-Rojas, MSc,³ Mar Carmona-Abellán, MD, PhD,^{1,2}
Olga Parras, MD,^{1,2} Victoria Becerra, MD^{1,2} and Jose Luis Lanciego, MD, PhD^{1,2,4}

¹Department of Neurosurgery, Neurology and Neurosciences, Clínica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain

²Instituto de Investigación Sanitaria Navarra, Pamplona, Spain

³Centro Integral de Neurociencias, University Hospital HM Puerta del Sur, Móstoles, Madrid, Spain

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, Pamplona, Spain

ABSTRACT: For many years the subthalamic nucleus had a poor reputation among neurosurgeons as a result of the acute movement disorders that develop after its lesion or manipulation through different surgical procedures. However, this nucleus is now considered a key structure in relation to parkinsonism, and it is currently one of the preferred therapeutic targets for Parkinson's disease. The implication of the subthalamic nucleus in the pathophysiology of chorea and in the parkinsonian state is thought to be related to its role in modulating the basal ganglia, a fundamental circuit in movement control. Indeed, recent findings have renewed interest in this

anatomical structure. Accordingly, this review aims to present a history of the subthalamic nucleus, evolving from the classic surgical concepts associated with the avoidance of this structure, to our current understanding of its importance based on findings from more recent models. Future developments regarding the relationship of the subthalamic nucleus to neuroprotection are also discussed in this review. © 2018 International Parkinson and Movement Disorder Society

Key Words: STN; Parkinson's disease; history; hemibalism; MRgFUS; subthalamotomy; functional neurosurgery

The subthalamic nucleus (STN) is regarded as a fundamental brain structure that modulates the activity of the basal ganglia. As such, it has been implicated in movement disorders and in particular in Parkinson's disease (PD). Our understanding of the pathophysiology of chorea and parkinsonism has advanced considerably through studies carried out toward the end of the last century, leading to the development of a model that has driven the evolution of clinical neurosurgery and specifically stereotactic surgery for movement disorders.^{1–3} As a result, the STN is currently considered to be the main therapeutic target for PD after a revitalization of stereotaxy and following the

establishment of the pathophysiological basal ganglia model. In this review, we track the history of the STN, from being a feared and mysterious structure in its early years to its emergence as a neurosurgical target for parkinsonism and a regulator of basal ganglia motor function. The review describes the hypothetical role of the STN in affording neuroprotection to dopaminergic neurons and the future therapeutic approaches that may target this structure.

Historical Vignette

In 1865, the French neurologist Jules Bernard Luys (1828–1897) published an important treatise describing a new anatomical structure, a “bandelette accessoire des olives superieures” unknown at that time.⁴ For Luys, this new structure was related to the red nucleus and both nuclei represented a single functional interface from the cerebellum to lentiform nucleus.^{5,6} However, the true role of this new anatomical structure remained unclear for many years. August Forel named this new structure the *corpus Luysii* and Henle then renamed it

*Corresponding author: Dr. Jorge Guridi, IFAANS Neurosurgery Department, Clínica Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; jguridi@unav.es

Relevant conflicts of interests/financial disclosures: Nothing to report.

Received: 15 March 2018; **Revised:** 5 June 2018; **Accepted:** 8 June 2018

Published online 00 Month 2018 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.92

the *corpus subthalamicus*.^{5,6} Hints toward its function came in 1927, when Purdon Martin reported the case of a hypertensive seaman who suddenly woke with violent involuntary movements on his right side. The patient died from pneumonia, and the autopsy detected a hemorrhage in the left corpus of Luysii.⁷ This is first description of hemiballism (HB) as an acute and violent dyskinesia.

The STN and HB

Early Studies

It has long been known that the basal ganglia are involved in motor control and that pathological alterations to these structures are associated with movement disorders. In 1930, Karl Balthasar indicated that the appearance of hemichorea/ballism (HCB) was inhibited if the H2 field of Forel (fasciculus lenticularis) is interrupted in conjunction with STN lesion.⁸ In accordance with this, Whittier and Mettler⁹ published a classic study in 1949 about the characteristics of “hyperkinesia choreica” in monkeys after electrolytic lesion was used to ablate the STN. The movement induced was reported to be very severe and persistent, and a lesion volume of at least 20% of the nucleus was deemed necessary to induce dyskinesia, also requiring the integrity of the ansa lenticularis and ipsilateral pallidum. For a short period of time, the authors described that a lesion in the globus pallidus internus (GPi) or disruption of its outputs to the thalamus may suppress dyskinesia.¹⁰ It was from these initial studies that the role of the pallido-thalamic pathway in the appearance and suppression of hyperkinesia first became evident.

HCB as a Surgical Complication

HCB was initially recognized as a surgical adverse event in the 1950s, the prelevodopa era of PD, although its occurrence appears to vary between 0.2 to 10% (Table 1). Indeed, it was proposed by Cooper^{11,12} that HCB was more often a complication of thalamotomy than pallidal surgery.

The literature review indicates that the onset of HCB in patients treated surgically for PD is difficult to ascertain accurately, particularly in terms of the volume and site of the lesions. The general conclusion is that thalamic lesions and campotomies (lesion of Forel fields) are more often associated with dyskinesia than pallidotomies. Moreover, the onset of this movement disorder may be influenced by factors such as age,^{11,13,14} the etiology of parkinsonism,¹⁵ lesions below the intercommissural line,¹³ and whether the procedure was bilateral.¹⁶ In addition, it is important to note that the accuracy of stereotactic surgery for PD in the prelevodopa years was far from that achieved today, particularly because imaging procedures were not available at

TABLE 1. Incidence of postsurgical hemichorea/ballism in patients with Parkinson’s disease treated surgically (1955-1965)

Author	No. of cases	%	Target
Hassler ¹²³	3500	0.2	Pallido/thalamus
Andy ¹²⁴	58	8.4	Campotomy
Fager ¹²⁵	13	10	Campotomy
Brion ¹²⁶	850	1.4	Thalamo/pallidum
Bravo ¹³	650	4	Thalamus
Cooper ¹¹	1000/1000	3.3/1.4	Thalamus/pallidum
Gros ¹²⁷	337	5.6	Thalamus
Woringer ¹⁵	62/23	4.6/3.8	Thalamus
Houdart ¹²⁸	47	4	Campotomy
Selby ¹²⁹	225/84 ¹	3.1/2.4 ¹	Thalamus
Lapras ¹³⁰	188/12	2.5	Thalamus/pallidum
Gillingham ¹⁶	344/83 ¹	0.3/3.6 ¹	Pallidum/thalamus

¹ Bilateral surgery.

that time.¹⁷ Although some cases of ballism have been described following lesions to different basal ganglia and the thalamus, classic studies established that the movement disorder is associated with STN lesion.^{18–22}

The Pathophysiology of HCB

In the 1980s to 1990s, studies on induced dyskinesia in nonhuman primates provided more information regarding the basis of these responses. HB can be induced in monkeys by injecting the Gamma-aminobutyric acid (GABA) antagonist bicuculline into the STN, producing a nonspecific blockade of depolarization that leads to functional inactivation of the nucleus.²³ Using 2-deoxyglucose metabolic mapping to determine the regional neuronal activity, STN inactivation was associated with a decrease in basal ganglia output from the GPi.^{23–25} This approach permits autoradiographic measurement of local brain glucose uptake, which is used as an index of regional synaptic activity. When the inhibitory GABAergic input from the striatum to the globus pallidus externa (GPe) has been blocked, GPe neurons are disinhibited and GABAergic efferents to the STN are enhanced.^{25,26} Indeed, injection of a GABA antagonist into the GPe induced chorea such as STN lesions.²⁵

Studies in nonhuman primates showed that dyskinesia was induced by diminishing STN activity. The GPi outflow to the thalamic nuclei as a consequence of STN ablation or resulting from STN underactivity precipitates the movement.^{2,25,26} Finally, chorea was induced by pharmacological blockade of glutamatergic STN-GPi transmission, which dampens the inputs from the STN and diminishes GABAergic activity in the thalamus.²⁷ At this point it should be stressed that while functional inactivation of glutamatergic GPi inputs can induce dyskinesia, GPi lesion does not.

In contrast to results from studies by Whittier and Mettler,⁹ lesions to as little as 4% to 11% of the STN induced HB in monkeys, in contrast to classical findings.^{9,28} When ibotenic acid was injected into the sensorimotor portion of the STN, there was a decrease in the mean firing frequency rate among the GPi units during transient dyskinesia, suggesting that the movement disorder is associated with a decrease in the GPi output.²⁸ This response established the concept that chorea is the result of reduced neuronal activity in the STN-GPi pathway, with a consequent disinhibition of the thalamo-cortical projection.^{1-3,23}

However, dyskinesia cannot simply be explained as an imbalance between both pallidal segments but, rather, it is a change in the pattern of activity. Injecting bicuculline into the GPe of normal monkeys to block GABA inhibition from the striatum induces chorea similar to that provoked by STN lesion.^{29,30} From a pathophysiological viewpoint, dyskinesia after STN lesion or inactivation is a consequence of an abnormal pattern of activity that originates in the basal ganglia, this being transmitted to the thalamus and to the motor cortical areas, provoking the release of the movement.

For a long time, it was believed that if chorea developed due to STN lesion, an inhibitory neurotransmitter would be the output projection to efferents, probably GABAergic, and dyskinesia would be regarded as a release phenomenon. However, a fundamental advance in understanding the pathophysiology of HC and a key finding in basal ganglia research was the discovery of subthalamic excitatory projections that could make the STN a driver of basal ganglia pathophysiology.³¹⁻³⁴

Surgical Treatment of HCB

Early studies demonstrated the role of the pallidothalamic pathway in HCB, which persisted when the integrity of this pathway was maintained and that was inhibited when the pathway was disrupted. As such, surgical lesion of the GPi^{35,36} and its efferents to the thalamus alleviated dyskinesia, for example, through Forel field lesion,^{37,38} damage to the zona incerta or the thalamic receiving area, and thalamotomy.^{20,39,40} This classic data regarding the alleviation of hyperkinetic disorders may now be considered to be more generally applicable to hypokinetic disorders such as parkinsonism, where the pallidothalamic output also plays a key role. The integrity of these outputs maintains the GABAergic input of the GPi to the thalamus, whereas pallidotomy would dampen any excess input to the thalamus, alleviating the parkinsonian condition and suppressing levodopa induced dyskinesia.⁴¹ As such, we are now returning to more classic stereotactic principles regarding the key role of the pallido-

thalamic pathway in dyskinesia and parkinsonian conditions.

STN and the Pathophysiology of Parkinsonism

In some respects, PD can be considered as the mirror image of chorea because dyskinesia is characterized as excessive spontaneous movements and parkinsonism by a paucity of movement, the STN playing a key role in both conditions. The discovery of the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) model was crucial for the development of new approaches to address the etiology of PD, for the first time enabling a model of parkinsonism to be generated in nonhuman primates that involved the degeneration of dopaminergic neurons.⁴² Using 2-deoxyglucose metabolic mapping, MPTP was shown to induce parkinsonism in association with abnormal metabolism in basal ganglia circuits as a result of dopamine depletion, leading to enhanced activity in the STN to GPi projection and enhanced metabolic activity of neurons in the GPi pathway to the thalamus.⁴³ Indeed, dopaminergic depletion in the striatum dampens metabolic activity of the striato-GPi/SNr (substantia nigra pars reticulata; direct pathway) projection neurons and it enhances the activity of striato-GPe neurons (indirect pathway), reinforcing the inhibition of the GPe projecting to the STN.^{1-3,43}

Adopting a similar approach in monkeys previously treated with MPTP, neurophysiological studies of the parkinsonian condition in nonhuman primates highlighted a significant (29%) increase in the spontaneous firing rate of STN units. Indeed, the percentage of neurons that underwent burst discharges also increased in the STN and GPi of the treated animals, from 69% and 78% to 79% and 89%, respectively.^{30,44} These findings indicate that changes in the firing of GPi neurons were similar to those in the STN, demonstrating the close functional relationship between both structures.⁴⁵ Hyperactivity of the STN appears to be fundamental to provide excitatory glutamatergic input to the 2 basal ganglia efferent nuclei involved in the pathophysiology of primate parkinsonism, the GPi and SNr. As both efferent outputs, GPi and SNr, provide inhibitory outputs to the thalamus, STN hyperactivity enhances the suppression of thalamo-cortical and brain stem neurons, leading to the motor features of parkinsonism.⁴⁶

Even more important in terms of understanding basal ganglia organization in the parkinsonian state were studies that assessed the functional consequences of lesions to the hyperactive STN in parkinsonian monkeys. In these MPTP-treated, nonhuman primates, STN lesion or reversible inactivation of the STN induced a marked improvement in the clinical parkinsonian syndrome.⁴⁷⁻⁵⁰ Ibotenic acid, thermolesion, muscimol, or kainic acid suppressed

this structure, and contralateral akinesia, rigidity, and postural tremor were alleviated after STN ablation or DBS. These findings strongly suggest a key role of STN hyperactivity in the pathophysiology of parkinsonian conditions. Significantly, HCB developed as an adverse effect of the ablation in some of the treated monkeys.^{47,49,50} STN inactivation reduces the excess output from the GPi/SNr to the thalamus, modulating the effect of dopaminergic depletion on pathological burst activity.^{28,51} Indeed, subthalamotomy induced a marked reduction in GABAergic activity in both the GPi and SNr basal ganglia outputs to the thalamus.⁵⁰ However, it should be noted that GPi lesion (pallidotomy) was performed in human patients without prior testing in animal models.^{41,52,53}

Through the use of this MPTP monkey model in the 1980 to 1990s, the pivotal role of the STN in modulating basal ganglia circuitry was demonstrated in HCB and parkinsonism, conditions that display contrasting pathophysiological mechanisms of basal ganglia activity. Indeed, in a relatively short period of time, our concept of the STN changed dramatically, shifting from that of an inhibitory structure to being considered a powerful excitatory hub for basal ganglia circuits, from a center involved in dyskinesia to a driver of parkinsonism, and from a feared anatomical structure to a modern neurosurgical target.^{54,55}

The STN as a Surgical Target for PD

In the past 2 decades, the STN has become the preferred surgical target for advanced PD, using DBS as the procedure of choice. The potential reversibility of such stimulation and concerns about the safety of bilateral surgery are factors to take into account when selecting the procedure.^{56–60} However, most of the cardinal parkinsonian signs are alleviated by STN-DBS surgery, with bradykinesia improving by 50% to 60% after stimulation in most short-term follow up studies, although this effect did seem to diminish over time. Similarly, rigidity improves in the long term and tremor improves consistently between 68% and 84% after stimulation.^{56,58,60} Gait and postural stability are also still significantly improved after 3 to 4 years, although this may be less significant after 1 year for STN-DBS.^{58,61} STN-DBS improves the off-drug UPDRS-III (Unified Parkinson's disease rating score) motor assessment by 50% to 71% when compared with the preoperative off-drug state.^{56,58,61} The daytime off period can be reduced by 40% to 65%, and motor alleviation allowed levodopa daily doses to be decreased by 65%, consequently producing a significant benefit in L-dopa induced dyskinesia.^{57,61} However, some complications appear to be specific to the use of STN stimulation, such as dysarthria, dyskinesias, depression, and hypomania.⁵⁶

STN-DBS has been compared to the best medical treatment in uncontrolled open trials and randomized

controlled trials, making clinical assessments of efficacy and safety.^{62–64} Although the best medical treatment produced no change in clinical-benefit PD questionnaire (Parkinson's disease questionnaire-39 scores), STN-DBS patients significantly improved their quality of life,⁶⁵ achieving 36% to 53% lower off-drug motor UPDRS-III scores. Surgical treatment also induced significant changes in motor and nonmotor fluctuations in patients with advanced PD.^{62,64} This effect on fluctuations in STN-DBS patients with advanced PD improved significantly, and thus stimulation may restore and stabilize the instability in the basal ganglia produced by dopaminergic depletion, possibly as a direct effect of continuous stimulation and a stronger levodopa reduction.⁶⁶

Although STN-DBS has been shown to be effective in improving motor signs of PD, with benefits sustained for years after surgery, the deterioration of patients in the long term while on levodopa response suggest a relationship with disease evolution and the presence of nondopaminergic symptoms.^{61,67} Disease progression is shown by a deterioration of axial features, such as speech, gait problems, and falls, which although they initially respond to DBS they are improvements that may not be sustained in the long term.⁶⁷

For many patients, the alleviation of motor complications after STN-DBS may come too late in disease evolution, and earlier intervention with neurostimulation might provide improved motor benefits before the disability provoked by other symptoms has set in. DBS at early disease stages has been performed in 251 randomized patients with a mean disease duration of at least 4 years and with fluctuations or dyskinesia for less than 3 years.⁶³ The study evaluated STN-DBS in conjunction with medical therapy, and the benefits of DBS were evident in terms of motor disability, daily living activities, and levodopa-induced complications. Thus, STN-DBS appears to be superior to medical treatment to manage early motor complications of PD.⁶³ However, in 30 patients with idiopathic PD without motor fluctuations, STN-DBS (n = 15) failed to enhance the benefits of optimal medical treatment groups (n = 15) in terms of the mean total and motor UPDRS in the on and off states during a 2-year follow-up.⁶⁸ In the pilot trial, 2 serious adverse effects related to surgery and the device were observed. This study suggests that stimulation is not superior to optimal medical therapy very early in the disease and that complications derived from surgery may advise against very early intervention.⁶⁸

Subthalamotomy Today and Motor Response

Although STN-DBS is currently the most common surgical treatment for PD, subthalamic ablation is still preferred by some for parkinsonian patients. Subthalamic lesion may be a safe, less costly, and more suitable therapeutic alternative, avoiding device-related complications.

The first study into the use of subthalamotomy for PD involved performing bilateral thermolesion in 2 patients with advanced disease, both of whom improved their UPDRS scores.⁶⁹ Moreover, some clinical trials have shown that unilateral subthalamic lesion induces a significant improvement in akinesia, rigidity, tremor, and levodopa-induced dyskinesia on the side contralateral to the lesion, with a reduction in dopaminergic therapy.^{70–72}

This treatment was performed unilaterally because of the risk of adverse side effects from the bilateral procedure, such as speech disturbances or HCB. However, fewer adverse effects and only discrete neuropsychological changes were reported elsewhere after bilateral surgery.^{73,74}

In 68 parkinsonian patients subjected to unilateral subthalamic lesion, thermolytic lesion of the dorsolateral region of the STN improved the UPDRS motor scores by 50% after 12 months but only by 18% at 36 months.⁷⁵ Moreover, the UPDRS scores after 3 years were 36.6% higher than 12 months after the surgery ($P < .01$), and the increase was mainly the result of a worsening in the ipsilateral lesion scores. Fluctuations were also alleviated by less dopaminergic medication, although the improvement was weaker on the side ipsilateral to the surgery. The daily levodopa dosage fell by 45% after 12 months and by 28% after 36 months relative to the baseline. A reduction in the long-term levodopa dosage was correlated with a worsening on the side ipsilateral to the surgical procedure. Dyskinesia on the side contralateral to surgery increased during the first year despite the reduction in levodopa.⁷⁵ Accordingly, the clinical effect and long-term evolution of patients with advanced PD treated with unilateral subthalamotomy was thought to involve a robust but transient antiparkinsonian effect, and contralateral treatment was required some years after the initial surgery.

The dorsolateral portion of the STN has often been selected as the best target to obtain the optimal antiparkinsonian effect.^{69,70,75,76} This area is the motor region of the nucleus where neurons with responses to contralateral movement and tremor are recorded,^{77,78} and the region receives inputs from the primary motor cortex and supplementary motor area.^{79,80}

Subthalamotomy and HCB

Hemichorea has been considered to be an adverse effect of subthalamic ablation, although dyskinesia disappears in many patients.^{72,73,75,81–84} An incidence of 13.2% (40/303) was described in treated patients enrolled on different clinical studies.⁸⁵ A high incidence of HCB was even reported among 68 patients, which remained unchanged in 14 patients and severe in 8.⁷⁵ Withdrawal of dopaminergic treatment and antidopaminergic drugs does not alleviate this movement

disorder, which interfered with the patient's normal daily life and required pallidotomy between 4 weeks and 2 years after the subthalamotomy to resolve the dyskinesia. Significantly, higher preoperative levodopa-induced dyskinesia scores were detected in the hemichoreic patients, suggesting that such lesions should be avoided in patients with moderate to severe preoperative levodopa-induced dyskinesia. Lesion volume or placement were not analyzed in that clinical study.

Only 1 patient in a group of 21 patients with unilateral subthalamotomy reported by Patel and colleagues⁷⁶ developed dyskinesia, in whom the lesion was confined to the STN. In 19 of the patients, the lesions extended beyond the STN, involving pallidofugal fibers and the zona incerta.⁷⁶ Elsewhere, 2 of 21 patients developed HCB, although the subthalamic lesion was performed concomitant with an ipsilateral Ventralis intermedius/Ventralis oralis posterior thalamic lesion in 8 patients.⁸⁴ After evaluating different studies, there is some debate as to the influence of lesion volume and its location on the risk of postoperative HCB. In a follow-up of 12 subthalamotomies, the mean lesion volume in 3 patients that developed HCB was larger than that in the group without dyskinesia.⁷² In this sense, smaller lesions would favor a compensatory mechanism in the basal ganglia and inhibit the appearance of the disorder.

In a more recent study using MRI and tractography (diffusion tensor imaging) to perform a morphometric analysis of subthalamic lesion topography and HCB in Cuban subthalamotomy patients with and without dyskinesia, lesion placement was the main factor influencing the production of HCB, with no significant difference in lesion volume between the groups. In the nondyskinetic group, the lesion simultaneously affected the dorsal STN and adjacent structures, including the zona incerta, the H1 and H2 Forel fields, and the cerebello-thalamic pathway.⁸⁶ There was a higher incidence of HCB in patients with lesions confined to the STN, evident as an adverse effect in a probabilistic map of lesions. However, no significant difference in motor alleviation was demonstrated between these 2 groups of patients.

In conclusion, different studies indicate that the site of lesion in the STN is closely related to the optimal clinical effect, which is obtained in the sensorimotor area of the nucleus (dorsolateral region). Moreover, to avoid dyskinesia developing as an adverse effect, the lesion should affect the fibers running dorsally to the STN (a pallidotomy-like effect).^{76,86}

Subthalamic Ablation Using Incisionless Technology

New ablative techniques that do not require the skull to be opened, incisionless invasive techniques, have

become available more recently. The development of these techniques is associated with the current progress in stereotaxy and imaging technology, such as high-resolution MRI, allowing more precise visualization of the target site. As such, tools such as the Gamma-Knife or more recently high-frequency magnetic resonance guided focused ultrasound (MRgFUS) can produce precise focal lesions in deep basal ganglia and thalamic targets without the need for open surgery.^{87,88} MRgFUS has renewed interest in ablative therapy for PD, and some clinical trials have recently explored the safety and efficacy of unilateral MRgFUS thalamotomy.^{89–92} Of 10 moderate parkinsonian patients subjected to MRgFUS subthalamotomy,⁹³ 8 achieved an improvement greater than 30% in the “on” and “off” medication states. Indeed, the mean UPDRS motor score of the contralateral treated side improved by 53% in the “off” medication state after 6 months and by 47% in the “on” medication state. The total UPDRS score was reduced by 36% in the “off” medication state, and the levodopa equivalent dosage was reduced by 24% after 6 months. In terms of adverse events, only 1 patient developed off-drug chorea in an upper limb 5 days after subthalamotomy, although this movement disorder waned during the following months until it had virtually disappeared by 6 months.⁹³

Postoperative MRI performed 24 hours after MRgFUS identified tissue lesion and mild edema at the target, similar to the classic thermolytic subthalamic lesions (Fig. 1). The size of the lesion may be determined by different parameters, including the peri- and intralesional edema, the number of sonication cycles and the target, the energy released, the skull density, or the segmentation imaging strategy used in the evaluation. To date, there have been no studies into Gamma Knife subthalamotomy in PD, although 1 case report of a patient that underwent a contralateral pallidotomy has been published.⁹⁴

Neuroprotection Through Subthalamotomy

The potential neuroprotective effect of subthalamic lesions is currently generating much interest. It is well known that parkinsonian conditions are associated with enhanced glutamate (excitatory) release as a result of STN overactivity, which could increase the dopaminergic cell loss in the substantia nigra pars compacta (SNc) as a result of the associated neurotoxicity, thereby contributing to PD progression. Thus, if a STN lesion could dampen such putative neurotoxicity, disease evolution may be slowed down.⁹⁵ The STN is the main excitatory structure in the basal ganglia, projecting outputs to the GPi, GPe, SNr, pedunculo pontine nucleus, and SNc. In experimental parkinsonism, dopamine depletion leads to STN disinhibition and enhanced firing of STN neurons.⁴⁴

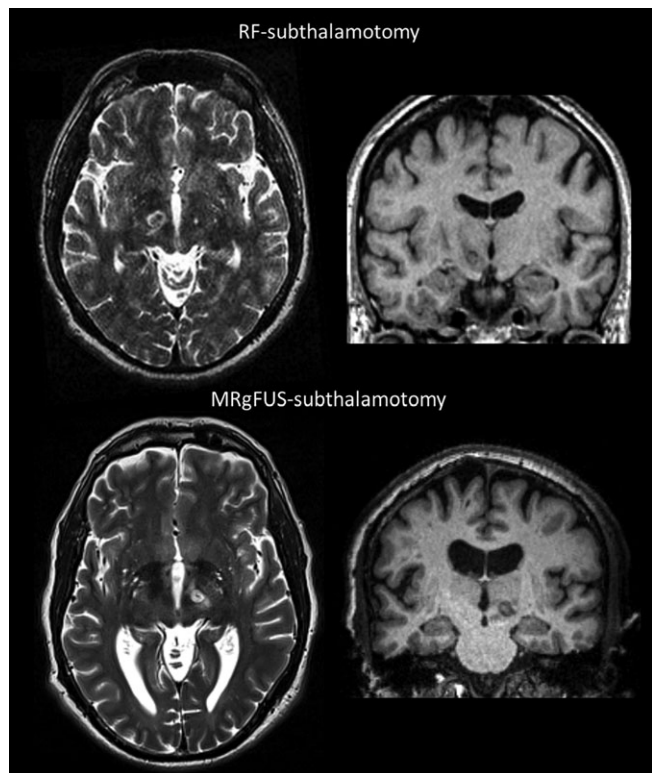


FIG. 1. Subthalamic lesion achieved with radiofrequencies and MRgFUS. MRI T1 coronal slices and T2 axial slices. Both images were obtained 24 hours after surgery. The volume size and the edema surrounding the lesion are similar in both studies, although it may reach the anterior and medial portion of the target after MRgFUS. The internal capsule is an anatomical border for the spread of edema. MRI in a Cuban cohort is 1.5 T unit (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) and MRgFUS is 3T (General Electric, Pataluma, CA). MRgFUS, magnetic resonance guided focused ultrasound.

Excitatory effects are mediated through the activation of *N*-methyl-*D*-aspartate and amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionate glutamate receptors, both widely expressed across the basal ganglia and especially in the SNc.^{96,97} The toxicity associated with glutamate release is a mechanism of neuronal death that has been implicated in the pathophysiology of neurodegenerative disorders.⁹⁶ Indeed, *N*-methyl-*D*-aspartate antagonists offer neuroprotection to dopaminergic neurons in rodents and primates.⁹⁸ STN hyperactivity is detected very early in the degenerative process, even before significant dopaminergic nigrostriatal denervation, and before the appearance of motor symptoms in MPTP treated monkeys and in rodents after 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion, supporting the crucial role of this structure as a driving force in the basal ganglia.^{99,100} Rodents with 6-OHDA lesions display altered spike activity, with enhanced bursting activity that was twice as potent as the regularly spaced activity. Indeed, the burst discharge trains were more effective in terms of dopaminergic release and hypothetically, more toxic.^{99,101}

From an anatomical point of view, dopaminergic projections to other basal ganglia nuclei rather than the

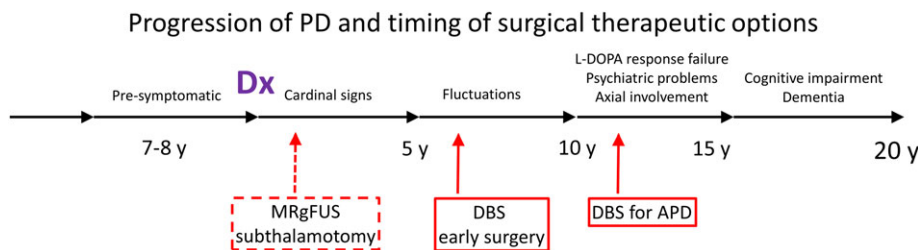


FIG. 2. PD evolution. The presymptomatic period has been reported as the 7 to 8 years prior to diagnosis. After diagnosis, the period with a good clinical levodopa response (“honey moon”) lasts about 5 years, after which fluctuations and dyskinesias are the principal complications of the disease. Psychiatric complications, levodopa responsiveness, freezing and gait problems, and cognitive impairment are the predominant signs in the advanced disease evolution, 10 to 15 years after diagnosis. Finally, 80% of patients develop dementia 20 years after diagnosis. The different surgical timings are DBS for advanced PD, surgery performed 10 years after diagnosis when fluctuations are not controlled with different pharmacological therapies; DBS early surgery, when patients begin with motor fluctuations within 5 years of diagnosis; MRgFUS subthalamotomy soon after diagnosis in patients with a good clinical response to levodopa therapy as surgery for hypothetical neuroprotection. MRgFUS, magnetic resonance guided focused ultrasound (Dx: Diagnosis; APD: Advanced Parkinson’s disease). [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

striatum have been well documented in animals and humans, such as projections to the STN, GPe, GPi, and thalamus.^{102–105} Studies of PD patients and MPTP-treated monkeys demonstrated a significant loss of direct dopaminergic innervation from the SNc to STN.^{102,104} Indeed, dopamine loss in the STN was an early phenomenon in asymptomatic MPTP monkeys and it was more pronounced than in the striatum.¹⁰⁴ However, more variable outcomes were produced in other studies, failing to demonstrate a neuroprotective effect of prior subthalamotomy in rats treated with 6-OHDA.^{106,107} Conversely, when tyrosine hydroxylase was measured by immunohistochemistry, the rate limiting enzyme in the production of dopamine, STN lesion, or DBS appears to provide neuroprotection to the dopaminergic nigro-striatal pathway by normalizing glutamate release.^{108–110} Finally, benefits were reported in the rotatory behavior of rats treated with 6-OHDA and subthalamic lesion, with no apparent neuroprotective effect on dopaminergic neurons.¹⁰⁷ This discrepancy in the results from rodents treated with 6-OHDA and STN lesions in terms of any possible neuroprotective response may be related to factors such as the degree of dopaminergic depletion in the striatum, the extent of STN lesion, or the time between toxin administration and subthalamotomy.⁸⁵

The impact of STN lesion or DBS-STN on dopaminergic cell survival has been assessed in MPTP-treated monkeys. STN lesion or DBS offered neuroprotection to dopaminergic neurons in the SNc that would normally die as part of the disease process, irrespective of whether the STN alterations were produced before or after MPTP administration.¹¹¹ However, unilateral STN lesion in MPTP-treated monkeys failed to produce changes in tyrosine hydroxylase distribution.¹¹² As such, an important factor in the hypothetical neuroprotection offered by subthalamotomy may be inversely proportional to the striatal depletion.

At this point we should reflect on the difficulties in assessing neuroprotection in monkeys treated with MPTP and subthalamotomy, as MPTP toxicity is not

synonymous with PD evolution. The degree of dopaminergic SNc cell vulnerability and depletion also varies between different monkey species. In addition, some monkeys in a mild parkinsonian state revert to the pre-symptomatic condition as a result of different compensatory mechanisms in dopaminergic cells, and clinical and biochemical recovery varies between species.^{113,114}

PD begins and progresses differently to animal models with compensatory mechanisms that may not be applied in a toxic lesion. At this point, it is well known that the onset of PD’s cardinal motor symptoms occurs when 60% to 80% of striatal dopaminergic terminals and 40% to 50% of neurons in the SNc have been lost.^{115–117} Indeed, the tyrosine hydroxylase in the dorsal putamen fell 35% to 75% after 1 to 3 years and 70% to 90% 5 years after diagnosis in parkinsonian patients.¹¹⁸ Hence, the changes in PD occur rapidly, and the time around diagnosis may be crucial to protect dopaminergic striatal neurons. It is therefore reasonable to think that dopaminergic neurons in the SNc are exposed to hyperglutamatergic neurotransmission in PD and that this could lead to excitatory damage through glutamate release. On diagnosis, there is an increase in STN neuronal firing and any neuroprotective strategy to inhibit this glutamatergic overactivity should be introduced as soon as possible. Different strategies have been used to produce neuroprotection, such as the use of dopamine agonists to inhibit glutamate release, selective N-methyl-D-aspartate antagonists, and surgical STN therapy to inhibit pathological neuronal firing.^{111,119–121}

The classic monkey model is based on hyperactivity of the STN-GPi-thalamic network when the dopamine deficit reaches a given threshold in the SNc or the striatal projections, leading to dysfunctional and abnormal basal ganglia output.¹²² However, in the early phase of induced PD and parkinsonism, and in terms of neuroprotection, some questions currently remain unanswered. Thus, STN hyperactivity may be an early process in parkinsonian conditions and rather than being dependent on striatal depletion, it may be more

closely related to the loss of dopaminergic neurons.^{99,100} Neuroprotection and striatal depletion are contrasting concepts when studying degenerative processes affecting dopaminergic neurons. As such, an early intervention in the STN might reduce glutamate release and delay disease evolution.

To date, STN-DBS and subthalamotomy have been performed on patients with advanced PD or when early fluctuations in disease evolution develop (Fig. 2). Accordingly, clinical trials in patients with advanced PD are of little value when considering neuroprotection. However, new approaches and noninvasive surgery open up avenues for the early treatment of the PD. However, any surgical approach to induce neuroprotection should be applied in a short period of time after diagnosis, when striatal depletion has not yet advanced (Fig. 2). It remains unclear if incisionless noninvasive surgery should influence neurodegeneration and delay disease evolution by maintaining the integrity of the nigro-striatal system. The possibility of performing targeted focused ultrasound therapy (MRgFUS) with real-time clinical assessment and MRI temperature monitoring allows immediate confirmation of the targeting process, representing an interesting future avenue for the surgical treatment of PD.

The fear of inducing dyskinesia may indeed be a concern when considering STN lesions, and the dyskinetic threshold may be lower in patients with a moderate parkinsonian condition.^{50,66} However, the advantage of focused ultrasound therapy is that the lesion can be performed progressively, by increasing sonication, allowing its location and its effects to be adjusted, even in the motor portion of the STN and relative to the fibers running dorsally to the STN. However, MRgFUS is a new technique and it will be necessary to more fully evaluate its effects on dyskinesia in the long term. Thus, it is interesting that there may yet be another revival of the oldest application of functional neurosurgery to movement disorders through the application of a new technique.

Conclusions

The STN is a driver of activity in the basal ganglia and its potential role in chorea or parkinsonian conditions indicates that it is crucial for 2 events at either end of the pathophysiological spectrum. Lesions of the STN may restore the motor signs induced by nigro-striatal dopaminergic depletion, demonstrating a neuromodulatory role in regulating the motor output of the basal ganglia. However, treatments that may slow or reverse disease progression should be analyzed more specifically in future proposals. As such, it is noteworthy that the STN, which was discovered more than 100 years ago, is now generating considerable great interest in the field. ■

Acknowledgments: We wish to thank Dr Mark Sefton for editorial assistance.

References

1. Albin RL. The pathophysiology of chorea/ballism and Parkinsonism. *Park Relat Disord* 1995;1(1):3-11.
2. Crossman AR, Mitchell IJ, Sambrook MA, Jackson A. Chorea and myoclonus in the monkey induced by gamma-aminobutyric acid antagonism in the lentiform complex: the site of drug action and a hypothesis for the neural mechanisms of chorea. *Brain* 1988; 111(5):1211-1233.
3. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13(7):281-285.
4. Luys J. *Recherches sur le Systeme Nerveux Cerebro-spinal: Sa Structure, ses Fonctions et ses Maladies*. Paris: Baillière 1865.
5. Parent A, Jules Bernard Luys and the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2002;17(1):181-185.
6. Pearce JM. The subthalamic nucleus and Jules Bernard Luys (1828-97). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;214.
7. Martin JP, MD Hemichorea resulting from a local lesion of the brain (the syndrome of the body of Luys). *Brain* 1927;50:637-651.
8. Balthasar K. Über das Syndrom des Corpus Luys an Hand eines anatomisch untersuchten Falles von Hemiballismus. *Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr*. 1930;128(5):702-720.
9. Whittier JR, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions, with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1949;90(3):319-372.
10. Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA. Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey. Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of luys. *J Comp Neurol*. 1950;92(3):293-331.
11. Cooper IS. *Involuntary Movement Disorders*. New York: Hoeber Medical Division, Harper & Row 1969.
12. Cooper IS. *The Vital Probe: My Life as a Brain Surgeon*. Springfield, Illinois: W. W. Norton, Incorporated 1981.
13. Bravo GJ, Cooper IS. A clinical and radiological correlation of the lesions produced by chemopallidectomy and thalamectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1959;22(1):1-10.
14. Bravo G, Parera C, Seiquer G. Neurological side-effects in a series of operations on the basal ganglia. *J Neurosurg* 1966;24(3): 640-647.
15. Woringer E, Hopf A, Hamou J, Komminoch R, Sokic P. [Post-stereotaxic hemiballism. A propos of an anatomic-clinical case]. *Neurochirurgie*. 1968;14:567-576.
16. Gillingham FJ, Kalyanaraman S, Donalson A. Bilateral stereotaxic lesions in the management of parkinsonism and the dyskinesias. *Br Med J* 1964;2(5410):656-659.
17. Smith MC. Location of stereotaxic lesions confirmed at necropsy. *Br Med J* 1962;1(5282):900-906.
18. Schachter J, Bravo G, Cooper I. Involuntary movement disorders following basal ganglia surgery in man. *J Neurolpathol Expe Neurol* 1960;19:228-237.
19. Dierssen G, Gioino G. [Anatomic correlation of hemiballism (on 116 cases published in the literature)]. *Rev Clin Esp* 1961;82: 283-305.
20. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotaxic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery* 1995;36(3):501-508.
21. Krauss JK, Borremans JJ, Nobbe F, Mundinger FJK. Ballism not related to vascular disease: a report of 16 patients and review of the literature. *Park Relat Disord*. 1996;2(1):35-45.
22. Levesque MF, Markham C, Nakasato N. MR-guided ventral intermediate thalamotomy for posttraumatic hemiballismus. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992;58(1-4):88.

23. Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Study on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 1984;107:579-596.
24. Mitchell IJ, Sambrook MA, Crossman AR. Subcortical changes in the regional uptake of [3H]-2-deoxyglucose in the brain of the monkey during experimental choreiform dyskinesia elicited by injection of a gamma-aminobutyric acid antagonist into the subthalamic nucleus. *Brain* 1985;108(2):405-422.
25. Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea: evidence from 2-deoxyglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989;112(6):1533-1548.
26. Crossman AR, Sambrook MA, Mitchell IJ, et al. Basal ganglia mechanisms mediating experimental dyskinesia in the monkey. In: Carpenter MB, Jayaraman A, eds. *The Basal Ganglia II: Structure and Function—Current Concepts*. Boston, MA: Springer US; 1987: 377-394.
27. Robertson RG, Farmery SM, Sambrook MA, Crossman AR. Dyskinesia in the primate following injection of an excitatory amino acid antagonist into the medial segment of the globus pallidus. *Brain Res* 1989;476(2):317-322.
28. Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992;68:1850-1858.
29. Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Filion M. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neuroscience* 1995;65(1): 59-70.
30. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547(1):142-151.
31. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology* 1992;42(4):733-738.
32. Albin RL, Wayne Aldridge J, Young AB, Gilman S. Feline subthalamic nucleus neurons contain glutamate-like but not GABA-like or glycine-like immunoreactivity. *Brain Res* 1989;491(1):185-188.
33. Kitai ST, Kita H. Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: a driving force of the basal ganglia. In: Carpenter MB, Jayaraman A, eds. *The Basal Ganglia II: Structure and Function Current Concepts*. New York: Plenum; 1987:357-373.
34. Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res* 1988;453(1-2):353-356.
35. Suarez I, Merman LV, Reich SG, Dougherty PM, Lenz FA. Pallidotomy for hemiballismus: efficacy and characteristics of neuronal activity. *J Neurol Sci* 1997;42:807-811.
36. Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999;46(1):22-35.
37. Mundinger F. Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. *Confin Neurol* 1965;26(3):222-230.
38. Mundinger F, Riechert T, Disselhoff J. Long term results of stereotaxic operations on extrapyramidal hyperkinesia (excluding parkinsonism). *Confin Neurol* 1970;32(2):71-78.
39. Krauss JK, Mundinger F. Functional stereotaxic surgery for hemiballismus. *J Neurosurg* 1996;85(2):278-286.
40. Martin JP, McCaul IR. Acute hemiballismus treated by ventrolateral thalamolysis. *Brain* 1959;82(1):104-108.
41. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
42. Langston JW, Ballard P. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP). *N Engl J Med* 1983;309(5):310.
43. Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, et al. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989;32(1):213-226.
44. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72(2):507-520.
45. Miller WC, DeLong MR. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In: Carpenter MB, Jayaraman A, eds. *The Basal Ganglia II*. New York: Plenum; 1987:415-427.
46. Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Al E. Neural mechanisms underlying parkinsonism symptoms based upon regional brain uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989;32:213-226.
47. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991;6(4):288-292.
48. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5(4):382-389.
49. Bergman H, Wichmann T, DeLong M. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249:1436-1438.
50. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996;119(5):1717-1727.
51. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72(2): 521-530.
52. Svännilsson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotaxic thermolesions in the pallidal region. *Acta Psychiatrica Neurol Scandinavica* 1960;35:358-377.
53. Laitinen LV. Brain targets in surgery for Parkinson's disease. Results of a survey of neurosurgeons. *J Neurosurg* 1985;62: 349-351.
54. Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA. The subthalamic nucleus: a possible target for stereotaxic surgery in parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:421-429.
55. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet (London, England)* 1995;345:91-95.
56. Hamani C, Richter E, Schwab JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 2005;56(6):1313-1321.
57. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121(3):451-457.
58. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349(20):1925-1934.
59. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339(16):1105-1111.
60. Obeso JA, Guridi J, Rodriguez-Oroz MC, et al. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345(13): 956-963.
61. Rodriguez-Oroz MC, Zamarrubide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(10):1382-1385.
62. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for parkinson. *N Engl J Med* 2006;355: 896-908.
63. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-622.

64. Williams A, Gill S, Varma T, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9(6):581-591.
65. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(2):372-377.
66. Guridi J, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AM, Manrique M. L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2008;62(2):311-323.
67. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(5):578-586.
68. Charles D, Konrad PE, Neimat JS, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(7):731-737.
69. Gill SS, Heywood P. Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Lancet* 1997;350:1224.
70. Alvarez L, Macias R, Guridi J, et al. Dorsal subthalamotomy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16(1):72-78.
71. McCarter A, Love S, Gill SS, Patel NK, Heywood P, Sullivan KO. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 2003;126(5):1136-1145.
72. Su PC, Tseng H-M, Liu H-M, Yen R-F, Liou H-H. Subthalamotomy for advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2002;97:598-606.
73. Alvarez L, Macias R, Lopez G, et al. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005;128(3):570-583.
74. McCarter RJ, Walton NH, Rowan AF, Gill SS, Palomo M. Cognitive functioning after subthalamic nucleotomy for refractory Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):60-66.
75. Alvarez L, Macias R, Pavón N, et al. Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(9):979-985.
76. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1631-1637.
77. Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 2000;20(20):7766-7775.
78. Rodriguez-Oroz M, Rodriguez M, Guridi J. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001;124:1777-1790.
79. Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res* 2006;56(3):300-308.
80. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci*. 1996;16(8):2671-2683.
81. Lopez Flores G, Miguel-Morales J, Tejero Amador J, Vitek J, Perez-Parra S, Fernandez-Melo R et al. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery* 2003;52:817-830.
82. Chen C-C, Lee S-T, Wu T, Chen C-J, Huang C-C, Lu C-S. Hemiballism after subthalamotomy in patients with Parkinson's disease: report of 2 cases. *Mov Disord* 2002;17(6):1367-1371.
83. Merello M, Perez-Lloret S, Antico J, Obeso JA. Dyskinesias induced by subthalamotomy in Parkinson's disease are unresponsive to amantadine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):172-174.
84. Vilela Filho O, da Silva DJ. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(4):935-948.
85. Jourdain VA, Schechtmann G, Di Paolo T. Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *J Neurosurg* 2014;120(1):140-151.
86. Rodriguez-Rojas R, Carballo-Barreda M, Alvarez L, et al. Subthalamotomy for Parkinson's disease: clinical outcome and topography of lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):572-578.
87. Moser D, Zadicario E, Schiff G, Jeanmonod D. Measurement of targeting accuracy in focused ultrasound functional neurosurgery. *Neurosurg Focus* 2012;32(1):E2.
88. Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Regis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Rev Neurol* 2016;172(8-9):408-415.
89. Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013;369(7):640-648.
90. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375(8):730-739.
91. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology* 2017;89(8):771-775.
92. Weintraub D, Elias WJ. The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. *Mov Disord* 2017;32(1):20-27.
93. Martinez-Fernandez R, Rodriguez-Rojas R, Del Alamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol* 2018;17(1):54-63.
94. Keep MF, Mastrofrancesco L, Erdman D, Murphy B, Ashby LS. Gamma knife subthalamotomy for Parkinson disease: the subthalamic nucleus as a new radiosurgical target. Case report. *J Neurosurg* 2002;(suppl):592-599.
95. Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 1998;44(3 suppl 1):S175-S188.
96. Smith Y, Charara A, Parent A. Synaptic innervation of midbrain dopaminergic neurons by glutamate enriched terminals in the squirrel monkey. *J Com Neurol* 1996;364:231-253.
97. Standaert DG, Testa CM, Young AB, Penney JB. Organization of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor gene expression in the basal ganglia of the rat. *J Com Neurol* 1994;343:1-16.
98. Turski L, Bressler K, Jürgen RK, Löschnann PA, Wachtel H. Protection of substantia nigra from MPP+ neurotoxicity by N-methyl-D-aspartate antagonist. *Nature* 1991;349:414-418.
99. Vila M, Périer C, Féger J, et al. Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *Eur J Neurosci* 2000;12(1):337-344.
100. Bezard E, Boraud T, Bioulac B, Gross CE. Involvement of the subthalamic nucleus in glutamatergic compensatory mechanisms. *Eur J Neurosci* 1999;11(6):2167-2170.
101. Gonon FG. Nonlinear relationship between impulse flow and dopamine released by midbrain dopaminergic neurons as studied by in vitro electrochemistry. *Neuroscience* 1988;24:1928.
102. François C, Savy C, Jan C, Tande D, Hirsch EC, Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Com Neurol* 2000;362:2077-2091.
103. Lavoie B, Smith Y, Parent A. Dopaminergic innervation of the Basal Ganglia in squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J Com Neurol* 1989;289:36-52.
104. Pifl CH, Bertel O, Schingnitz G, Hornykiewicz O. Extrastriatal dopamine in symptomatic and asymptomatic rhesus monkeys treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP). *Neurochem Int* 1990;17:263-270.
105. Pifl CH, Schingnitz G, Hornykiewicz O. Effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine on the regional

- distribution of brain monoamines in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1991;44:591-605.
106. Nakao N, Nakai E, Nakai K, Itakura T. Ablation of the subthalamic nucleus supports the survival of nigral dopaminergic neurons after nigrostriatal lesions induced by the mitochondrial toxin. 3-Nitropropionic acid. *Ann Neurol* 1999;45(5):640-651.
 107. Rizelio V, Szawka RE, Xavier LL, et al. Lesion of the subthalamic nucleus reverses motor deficits but not death of nigrostriatal dopaminergic neurons in a rat 6-hydroxydopamine-lesion model of Parkinson's disease: Lesion of the subthalamic nucleus reverses motor deficits but not death of nigro. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:85-95.
 108. Carvalho GA, Nikkha G. Subthalamic nucleus lesions are neuroprotective against terminal 6-OHDA-induced striatal lesions and restore postural balancing reactions. *Exp Neurol* 2001;171(2):405-417.
 109. Centonze D, Gubellini P, Rossi S, et al. Subthalamic nucleus lesion reverses motor abnormalities and striatal glutamatergic overactivity in experimental parkinsonism. *Neuroscience* 2005;133:831-840.
 110. Chen L, Liu Z, Tian Z, Wang Y, Li S. Prevention of neurotoxin damage of 6-OHDA to dopaminergic nigral neuron by subthalamic nucleus lesions. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75(2-3):66-75.
 111. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2007;130(Pt 8):2129-2145.
 112. Jourdain VA, Gregoire L, Morissette M, Morin N, Parent M, Di Paolo T. Potentiation of response to low doses of levodopa in MPTP-injected monkeys by chemical unilateral subthalamotomy. *J Neurosurg* 2013;118(1):180-191.
 113. Blesa J, Przedborski S. Parkinson's disease: animal models and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat* 2014;8(155):155.
 114. Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trend in Neurosci* 2003;26:215-221.
 115. Brooks D. The early diagnosis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(3 suppl):S10-S18.
 116. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1988;318(14):876-880.
 117. Morrish PK, Sawle G V, Brooks DJ. Clinical and [18F] dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(6):597-600.
 118. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013;136(8):2419-2431.
 119. Fischer DL, Kemp CJ, Cole-Strauss A, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation employs trkB signaling for neuroprotection and functional restoration. *J Neurosci* 2017;37(28):6786-6796.
 120. Kupsch A, Loschmann PA, Sauer H, et al. Do NMDA receptor antagonists protect against MPTP-toxicity? Biochemical and immunocytochemical analyses in black mice. *Brain Res* 1992;592(1-2):74-83.
 121. Zuddas A, Oberto G, Vaglini F, Fascetti F, Fornai F, Corsini GU. MK-801 prevents 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in primates. *J Neurochem* 1992;59(2):733-739.
 122. Obeso JA. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 2008;64(suppl 2):S30-S46.
 123. Hassler R, Spiegel EA, Mundinger F, Riechert T. *Stereotaxis in Parkinson Syndrome: Clinical-Anatomical Contributions to Its Pathophysiology*. Berlin Heidelberg: Springer; 1979:224-226.
 124. Andy O, Jurko M, Sias F. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg* 1963;20:860-870.
 125. Fager CA. Evaluation of thalamic and subthalamic surgical lesions in the alleviation of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1968;28(2):145-149.
 126. Brion S, Guiot G, Derome PCC. Hemiballismes postoperatoires au cours de la chirurgie stereotaxic. A propos de 12 observations don't 2 anatomo-cliniques dans une serie de 850 interventions. *Rev Neurol* 1965;112:410-443.
 127. Gros C, Vlahovitch B, Nghia NC. La zone "cible" dans la chirurgie de la maladie de Parkinson. Study of a series of 407 stereotaxic operations. *Neurochirurgie* 1964;10:413-426.
 128. Houdart R, Mamo H, Dondey M, Cophignon J. [Results of subthalamic coagulations in Parkinson's disease (apropos of 50 cases)]. *Rev Neurol* 1965;112(6):521-529.
 129. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. I. A critical review. *J Neurol Sci* 1967;5:315-342.
 130. Lapras C, Wertheimer P, Gerin P, Thierry A, Fisher G. Quelques problemes concernant la chirurgie stereotaxique de la maladie de Parkinson. *Neurochirurgie* 1964;10:437-442.