

Lesión Bilateral del Pálido Medial en Distonías Generalizadas: Respuesta Inmediata y a Largo Plazo

Bilateral Medial Pale Injury in Generalized Dystonia: Immediate and Long-Term Response

Carlos Maragoto Rizo^I, Lázaro Gómez Fernández^{II}, Raúl Macías González^{III}, Juan Tejeiro Amador^{IV}, Gerardo López Flores^V, Yordanka Ricardo de la Fe^{VI}, Arturo Rodríguez López^{VII}, Esther Maragoto Pérez^{VIII}, Marilyn Zaldívar Bermúdez^{IX}, Marlene Denis Vidal^X

^{I-X} Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Los cambios de la actividad neuronal en la región sensorio motora del Globo Pálido Medial se consideran alteraciones fundamentales en la génesis de las Distonías. La lesión de esa región mejora la distonía, pero ese efecto no está suficientemente estudiado. **Objetivo:** Estudiar el efecto y el perfil de respuesta de la lesión bilateral del Globo Pálido Medial en distonías generalizadas. **Material y Método:** Diez pacientes distónicos entre 17 y 45 años de edad, fueron operados entre el 2000 y el 2002, lesionándoseles ambos Globo Pálido Medial con guía neurofisiológica. Se evaluó el comportamiento de la distonía y la incapacidad para actividades de la vida diaria por las escalas de Burke, Marsden y Fahn y de Actividades de la vida diaria (de Schwan and England) respectivamente, antes y 1, 3, 6, 9, 12, 24 y 36 meses después de la cirugía. Se exploraron además las funciones cognitivas con instrumentos específicos. **Resultados:** Se observó una mejoría gradual y significativa de las manifestaciones distónicas, con una reducción de los espasmos que alcanzó su máxima expresión a los 12 meses. No se evidenciaron complicaciones intraoperatorias, ni afectaciones motoras o neuropsicológicas a largo plazo. Tres pacientes empeoraron el lenguaje. **Conclusiones:** La lesión bilateral del Globo Pálido Medial en pacientes con

distonía resultó eficaz en la reducción de la distonía, con un perfil de recuperación gradual que se mantiene en esencia hasta al menos 3 años después de la cirugía.

Palabras Clave: Distonía generalizada, palidotomía, perfil evolutivo, condición neurológica, discapacidad, Globo Pálido Medial.

SUMMARY

Introduction: Changes in neuronal activity in the sensorimotor region of the Globus Pale Medial are considered fundamental alterations in the genesis of Dystonia. Injury to this region improves dystonia, but this effect has not been sufficiently studied. **Objective:** To study the effect and response profile of bilateral Globus Pale Medial injury in generalized dystonia. **Material and Method:** Ten dystonic patients between 17 and 45 years of age underwent surgery between 2000 and 2002, injuring both Globus Pale Medial with neurophysiological guidance. The behavior of dystonia and the inability to activities of daily living was evaluated by the scales of Burke, Marsden and Fanh and of Activities of daily living (ADL of Schwan and England) respectively, before and 1, 3, 6, 9 12, 24 and 36 months after surgery. **Results:** There is a gradual and significant improvement of the dystonic manifestations, with a reduction of the spasms that reached its maximum expression at 12 months. There were no intraoperative complications, nor long-term motor or neuropsychological affectations. Three patients worsened language. **Conclusions:** Bilateral injury to the Globus Pale Medial in patients with dystonia was effective in reducing dystonia, with a gradual recovery profile that is essentially maintained until at least 3 years after surgery.

Key Words: Generalized dystonia, pallidotomy, evolutionary profile, neurological condition, disability, Globus Pale Medial.

INTRODUCCION

La Distonía Generalizada, conocida como Distonía de Torsión o Músculo deformante, es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares repetitivas, involuntarias, sostenidas y de patrón uniforme, de músculos agonistas y antagonistas que provocan torceduras y posturas anómalas

de los segmentos y el tronco¹, y que frecuentemente se modifican por estímulos sensoriales. Se considera como un síndrome o como una entidad patológica específica en dependencia de su origen, denominándose en consecuencia como Primaria o Secundaria². Su frecuencia estimada sobrepasa los 3 casos por 10⁵ habitantes³ y hasta la fecha no existe tratamiento farmacológico eficaz que permita un control sintomático duradero.⁴

La alteración primaria consiste en una combinación de co-contracción muscular, reclutamiento y contracción paradójica de los músculos acortados pasivamente que se expresa electromiográficamente^{5,6} por períodos continuos de actividad electromiográfica de 30 segundos, seguidos de breves períodos de silencio y asociados a espasmos repetitivos de 1 o 2 segundos de duración que alternan con sacudidas irregulares y cortes de menos de 100 ms o frecuentemente temblor postural alternante de 6 a 10 Hz. El sustrato neural de esta actividad muscular anómala está relacionada a una activación anómala de los núcleos de salida de los Ganglios Básales⁷ que facilita un incremento de la excitabilidad cortical⁸ por incremento del área de representación de los movimientos voluntarios⁹ y un fallo del patrón normal de activación de la corteza motora.¹⁰ Se ha demostrado una relación entre la lesión del complejo estriado-palidal y la aparición de distonías.¹¹ El compromiso lenticular en distonía está soportado también por el hallazgo de mayor incidencia de hiperintensidad en el Putamen y pálido (gliosis) de pacientes con distonía cervical estudiados por técnicas de T2 en Resonancia Magnética Nuclear,¹² reducción del metabolismo de la glucosa (Tomografía por Emisión de Positrones, FDG-PET) en Putamen de pacientes con distonía generalizada¹³ y otros;^{13,15} estudios que sugieren que la disfunción de los núcleos de salida promueven una desinhibición tálamo-frontal y un procesamiento central anormal de la información sensoriomotora.¹⁶ Se ha demostrado por FDG-PET que la disociación metabólica lentículo-talámica sugiere que el origen del movimiento distónico podría deberse al exceso de actividad de la vía inhibitoria directa putamino palidal,¹⁷ lo que se correlaciona con el hallazgo de una disminución de la frecuencia de descarga de las neuronas palidales con cambios en el patrón de descarga en humanos¹⁸ y monos MPTP (Metil Fenil Tetrahidropiridina)¹⁹ durante

las fases iniciales de intoxicación. Estos hallazgos en su conjunto soportan la noción de que eliminar la actividad anómala del Globo Pálido interno (GPi) podría modificar la distonía.

En 1951 se reportó que la lesión del pálido medial podía reducir las discinesias²⁰ y entre 1954 y 1976 varias experiencias,²¹⁻²³ lesionando el pálido reportaron beneficios en pacientes distónicos. Otros reportaron beneficios realizando lesiones bilaterales simultáneas del pálido medial en pacientes con distonía refractarias a la medicación.²⁴⁻²⁶ Por su parte, la estimulación cerebral profunda (DBS del inglés Deep Brain Stimulation) desarrollada como tratamiento del temblor y la Enfermedad de Parkinson,²⁷ ha sido explorada en pacientes con distonía generalizada²⁸⁻³² con resultados favorables por lo que el implante de electrodos en el GPi de pacientes distónicos es una tendencia contemporánea bajo normas de investigación clínica. A pesar del entusiasmo actual, los reportes de complicación y efectos adversos del implante de estimuladores también son cada vez más frecuentes (Hariz), lo que unido a las limitaciones que impone la complejidad de la tecnología y su costo, sugieren la conveniencia de no abandonar la evaluación de alternativas ablativas.

En el caso de las palidotomías en distonía generalizada, el predominio de reportes de casos anecdóticos, series cortas o seguimientos no prolongado y la falta de información sobre perfil evolutivo y efecto sobre funciones no motoras no ha permitido que sea considerada un proceder recomendado como tratamiento quirúrgico de las Distonías Generalizadas. Por ese motivo, se diseñó, aprobó y ejecutó entre el año 2000 y el año 2002 la presente experiencia.

El presente trabajo describe y analiza en consecuencia los resultados obtenidos inmediatamente a la lesión, a mediano (6,12 meses) y a largo plazo (24 o más meses) sobre la evolución clínica, neuropsicológica y neurofisiológica de los pacientes.

Material y métodos

Pacientes: Diez pacientes adultos, con edades entre 17 y 45 años, 6 mujeres y 4 hombres, afectados de distonía generalizada médicamente intratables de origen degenerativo (8) o secundaria a hipoxia (2) y con mas de 7 y hasta 37 años de

evolución, fueron seleccionados en la consulta externa de la Clínica de Trastornos del Movimiento del Centro Internacional de Restauración neurológica (CIREN) de acuerdo a los siguientes criterios de selección:

1. Disonía generalizada severa.
2. Ausencia de respuesta a combinaciones de dosis terapéuticas de neurolepticos, Benzodiazepinas y anticolinergicos o efectos intolerables de la medicación que la hacen insostenible.
3. Ausencia de lesión estructural demostrable en el pálido medial por imágenes.
4. Ausencia de deterioro cognitivo.
5. Ausencia de comorbilidad sistémica que incremente el riesgo quirúrgico.
6. Consentimiento informado de la aprobación del paciente y sus familiares para someterse al proceder.

Todos los pacientes fueron informados previamente del objetivo, alcance y riesgos de la cirugía, así como de su carácter experimental por el neurólogo de asistencia y posteriormente internados para completar la evaluación y estudio según protocolo establecido a fin de establecer si eran elegibles para el procedimiento.

Completada la evaluación basal, dos miembros del equipo solicitaron el consentimiento informado a cada paciente y una vez obtenido por escrito se consideraron aceptados en el protocolo.

Diseño: Se trató de un ensayo terapéutico abierto no controlado, prospectivo y exploratorio para estudiar el efecto y el perfil de respuesta de la lesión bilateral del GPi en distonias generalizadas.

Protocolo de evaluación y seguimiento

Los pacientes seleccionados fueron internados y evaluados en la Clínica de Trastornos del Movimiento del CIREN para definir el diagnóstico, completar los criterios de inclusión y establecer el estado preoperatorio acorde al siguiente protocolo de evaluación:

Se realizó evaluación Clínica-Neurológica, Hemocitometría, grupo sanguíneo y Rh, cobre, ceruloplasmina video-Filmación, Resonancia Magnética Nuclear de 1,5 teslas, TAC de Cráneo Helicoidal. El mismo protocolo de evaluación, en las

mismas condiciones y por los mismos evaluadores fue aplicado un mes después de la cirugía (respuesta inmediata), y 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses después de operados. El seguimiento a largo plazo (24 o más meses) con los instrumentos clínicos referidos (Escala BMF y AVD- S & E). Las baterías complementarias para el estudio del perfil neuropsicológico, se completo en todos los casos a los 12 meses de evolución postoperatoria.

La medicación se mantuvo estable por los primeros 6 meses y luego se redujo a las necesidades individuales de cada paciente. En ninguno de los casos se utilizó otro procedimiento terapéutico específico o inespecífico relacionado a la entidad neurológica en estudio (rehabilitación, psicoterapia, etc.) durante el periodo de seguimiento establecido (36 meses).

Se consideraron como complicaciones todos los eventos postoperatorios que requieran internamiento durante el seguimiento hasta 3 años.

Procedimiento Quirúrgico

Se realizó utilizando una combinación de sedación controlada con propofol en perfusión y anestesia local del cuero cabelludo.

Previa colocación del Marco Estereotáxico (Estereoflex) ajustado a las referencias externas para garantizar un alineamiento paralelo con el plano intercomisural se realizó una Tomografía Axial Computarizada de Cráneo para obtener una serie de cortes paralelos del cerebro de 1 mm de espesor e identificar las comisuras anterior y posterior.

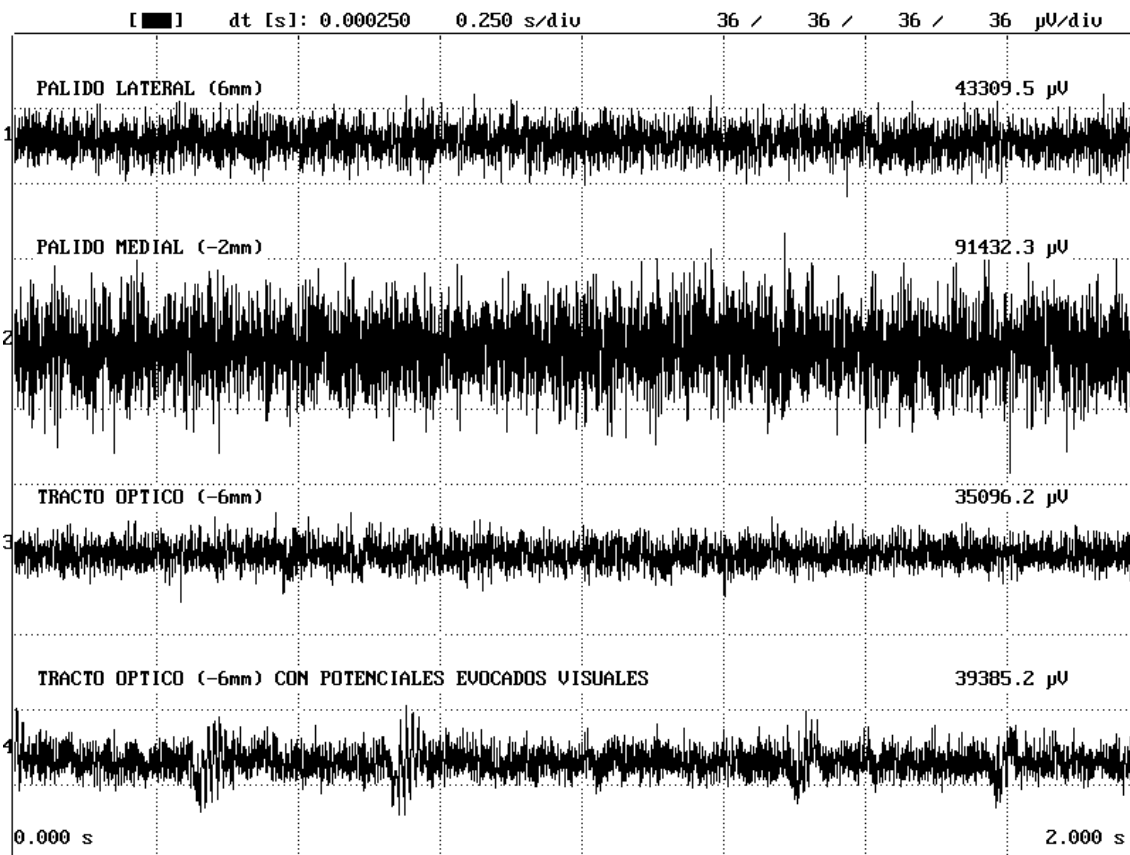
Las imágenes obtenidas fueron transferidas a un sistema automatizado de planeamiento quirúrgico (STASSIS) y se definieron la longitud de la línea intercomisural y el punto intercomisural de cada paciente. Las coordenadas de aproximación al pálido medial de cada lado fueron estimadas y colocadas a 18 mm de lateralidad (eje x), 2 mm de posterioridad (eje y) y 4 mm de profundidad (eje z) con respecto al punto medio intercomisural previamente definido. La trayectoria para llegar a ese punto se determino con el software de planificación (STASSIS).

El Gpi fue localizado entonces por el registro de los potenciales de acción multiunitarios utilizando un electrodo de registro con punta activa de 1 mm y diámetro de 1,2 mm de 2 mohm de capacitancia (Ohye) y un sistema de

digitalización y procesamiento de la señal desarrollado en nuestra institución (NDRS) que permite además la integración “On” line de la amplitud y el número de las espigas en cada sitio de registro. Este método garantiza la medición del nivel de actividad neuronal a lo largo de toda la trayectoria de cada incursión (Figura 1). El inicio del globo pálido se define por un cambio de patrón y amplitud de la actividad en el pálido lateral que luego vuelve a modificarse al entrar al pálido medial, detectándose un incremento abrupto y significativo de la actividad eléctrica integrada. La modificación de la actividad neuronal en respuesta a la movilización pasiva de las extremidades contralaterales sirvió para localizar la región sensoriomotora del núcleo generalmente ubicada en su porción posteroventral.

Figura 1

SECUENCIA DE ALGUNAS SEÑALES ELECTRICAS CEREBRALES REGISTRADAS EN EL TRAYECTO EXPLORADO



Un promedio de 10.6 (rango 8-17) trayectorias de registro por cada lado fueron necesarias para definir la localización de dicha región y las estructuras vecinas (cápsula interna y nervio óptico) que se deseaban preservar.

Complementariamente se utilizó estimulación eléctrica (60-180 Hz, 0.1-5 mA, 0.3 ms ancho de pulso) con el electrodo de registro utilizando un electroestimulador Nihon Koden conectado al mencionado electrodo. Este procedimiento permitió simultáneamente observar si no existían efectos adversos (respuestas sensorimotoras o visuales que alertan sobre cercanía de tractos nerviosos) y si se modificaba el tono (efecto terapéutico).

La información obtenida por ambos procedimientos (registro y estimulación) fue utilizada para definir los límites del GPi y planificar las coordenadas, extensión y topografía de las lesiones. Dos lesiones termolíticas de 60-80 mm³ obtenidas por radiofrecuencia con un electrodo de lesión de 1.1 mm de diámetro y 4 mm de punta activa (Elekta Instruments AB, Sweden) fueron realizadas como mínimo a cada lado. Para ello se calentó la región inicialmente a 42° C, 50° C y 60° C durante 10 segundos cada vez, con intervalos de 1 minuto entre cada sesión. Subsecuentemente, se completó la lesión manteniendo la temperatura a 70° C durante 60 segundos con una potencia de 8 Watts.

Esquema de lesión.

Los pacientes se mantuvieron bajo vigilancia y cuidados durante las primeras 24 horas después de concluida la lesión en una unidad de cuidados especiales postoperatorios y se le realizó RMN(MRI 1,5 teslas) o TAC (Somatom Helicoidal) de control 48 horas después de la cirugía y a los 7-10 días de evolución postoperatoria para comprobar el emplazamiento de la lesión y excluir posibles complicaciones (sangramiento o extensión de la lesión a estructuras vecinas) , así como examen neurológico completo, campimetría y evaluación logofoniatría y neuropsicológica en las mismas fechas. A los 10 días se dieron de alta previa exclusión de las complicaciones y ajuste de la medicación preoperatorio.

Consideraciones Éticas

Se tuvo en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki (1964). Se consideraron tres principios básicos: competencia del sujeto para decidir, consentimiento informado por escrito, posibilidad de beneficio para el paciente. Se solicitó la autorización del Comité científico y ético de la Institución y a los pacientes, siguiendo el procedimiento de consentimiento informado.

Análisis Estadístico

La medida primaria de salida fue el cambio inducido por la lesión bilateral del globo Pálido medial en la sección motora de la Escala de BFM en la última evaluación efectuada (largo plazo). Medidas secundarias del efecto de esta técnica se consideraron los cambios de la sección de evaluación funcional de la escala BFM con respecto al valor obtenido en la evaluación preoperatoria inicial, los valores porcentuales de cambio de las subescalas de marcha, postura y lenguaje de la sección motora de la misma escala y la modificación de las necesidades de medicación para controlar los espasmos.

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el paquete estadístico STATISTICA y en específico el test de Kruskal-Wallis test análisis de varianza para mediciones repetidas, así como el Wilcoxon Matched pair test para las comparaciones interperíodos evaluativos. El test U de Mann Whitney se aplicó para el análisis "post-hoc" El nivel de significación estadística preestablecido fue de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Diez pacientes con distonía generalizada primaria (8 pacientes) o secundaria (2 pacientes), entre 17 y 45 años de edad y con tiempo de evolución entre 7 y 37 años fueron operados entre el año 2000 y el 2002 en el servicio de cirugía del Centro Internacional de Restauración Neurológica. Se les lesionó simultáneamente ambos pálidos internos y fueron seguidos por un periodo de 24 a 36 o más meses después de la cirugía. No se observó complicación inmediata alguna relacionada a la cirugía y se logró definir un patrón de respuesta clínica regular bastante homogéneo de reducción de los espasmos y posturas distónicas en todos, que indujo una mejoría de su conducta motora y su capacidad funcional, que se mantuvo en esencia hasta al menos dos años de evolución verificándose una drástica reducción de la medicación antidistónica después de 6 meses de efectuada la cirugía y observándose como único efecto adverso de importancia anartria en una paciente e hipofonía moderada en otros 2 pacientes.

A continuación, se detallan los efectos observados en relación al síndrome distónico, la conducta motora y la capacidad funcional en cada momento evolutivo

para a continuación examinar los efectos sobre otras funciones y las complicaciones relacionadas a la cirugía.

Efectos clínicos

Evaluación de la conducta Motora y la capacidad funcional

Respuesta Inicial: La reducción del tono muscular, acompañado de moderada disminución de la intensidad, así como de la frecuencia de los espasmos distónicos inducidos por la intención de movimiento fue observado en 6 de los 10 pacientes al momento de terminar la sedación de propofol inmediatamente después de concluida la cirugía. El resto de los pacientes (4) mostraron algún cambio favorable de esas manifestaciones dentro de las primeras 24 horas y todos evidenciaban y referían una mejoría modesta pero notable del síndrome distónico a las 48 horas de evolución postoperatoria.

Una paciente presentaba severas dificultades para hablar en relación a hipofonía severa y agravamiento de la disartria precedente. Coincidentemente, en esa paciente se realizaron lesiones con un volumen mayor que el habitual en relación con los resultados del registro al comparársele con las lesiones obtenidas en otros pacientes (Figura 2). Este efecto no se acompañó de una mejoría apreciable de la distonía o la capacidad funcional en ese momento. La deglución u otras funciones de musculatura axial no se afectaron concomitantemente. En ningún caso los cambios observados en el tono o los espasmos influyeron sobre su conducta motora global o su capacidad funcional en ese momento, así como tampoco se demostraron cambios en las posturas distónicas durante la primera semana de evolución postoperatoria.

Figura 2 Lesiones Bilaterales de los Pálidos Mediales.



Algunos cambios favorables, que incluían una reducción promedio no significativa de 16 puntos en el valor total de la escala de BFM (de 82 a 66 puntos, ver figura. 3) de la discapacidad medida para actividades de la vida cotidiana (de 21 a 18 puntos, ver fig. 4) relacionados con una disminución sensible de la intensidad de los espasmos distónicos y en menor grado de la postura de torsión. Pero también para ese momento evolutivo se habían precisado alteraciones del lenguaje, fundamentalmente.

Figura 3. Resultados de la Escala de BFM

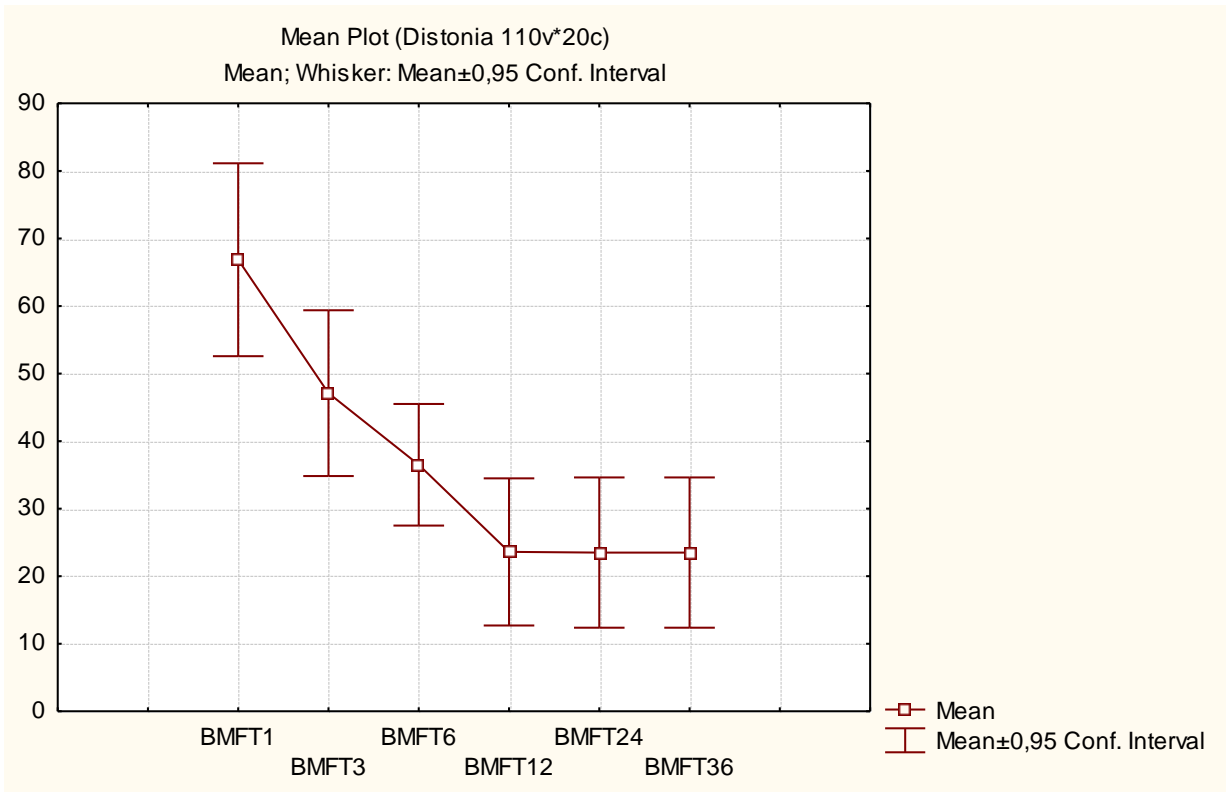
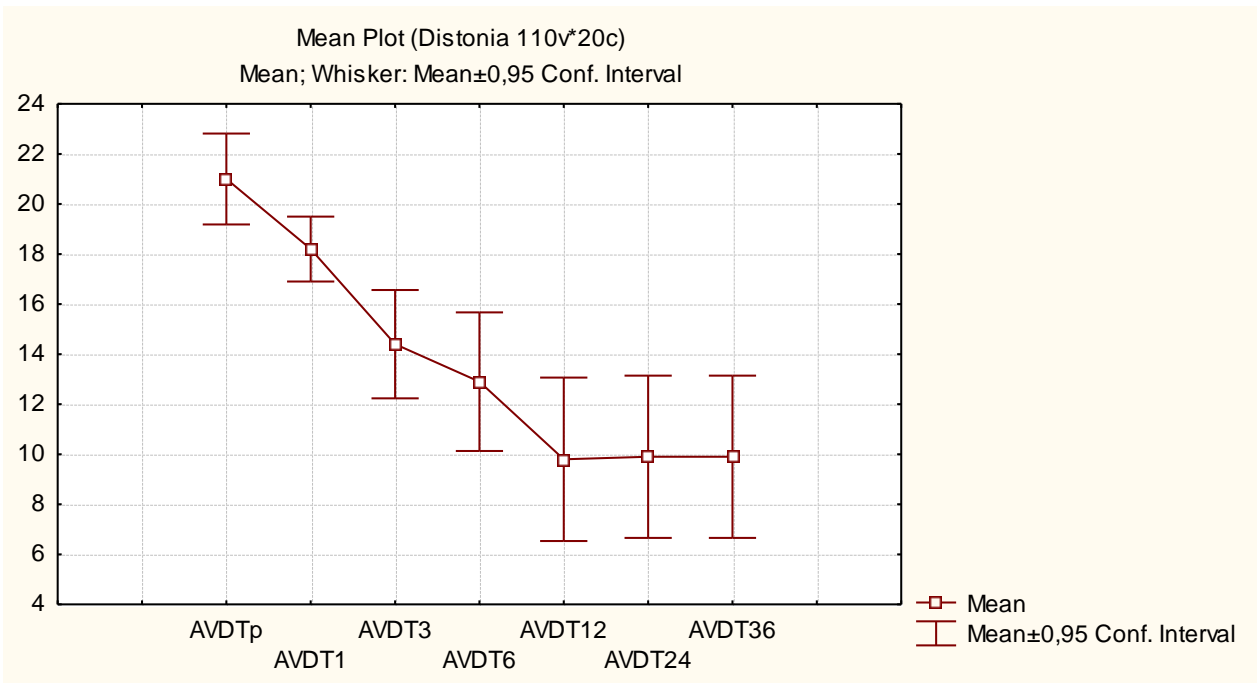


Figura 4. Discapacidad medida para actividades de la vida cotidiana



Hipotonía moderada, en otros 2 pacientes y se había agravado el trastorno de lenguaje de la paciente previamente referida hasta llegar a una anartria.

En general se apreció una reducción del 20 % del producto total promedio de la escala BFM y del 8% para la incapacidad total promedio al mes de evolución postoperatoria (fig 3 y 4).

Perfil de respuesta en los primeros 12 meses de evolución: El comportamiento global de la distonía en cada paciente tras la cirugía se representa en la **Tabla 1**, donde puede observarse una disminución del producto total de la escala BFM de mas del 50% en la mayoría de los pacientes a los 6 meses con resultados superiores al 75% en 8 de los 10 pacientes hacia el año. Solo dos pacientes no siguieron ese patrón, logrando mejorías mas modestas (46% caso 6 y 47 % caso 9) al año de evolución.

Tabla 1.

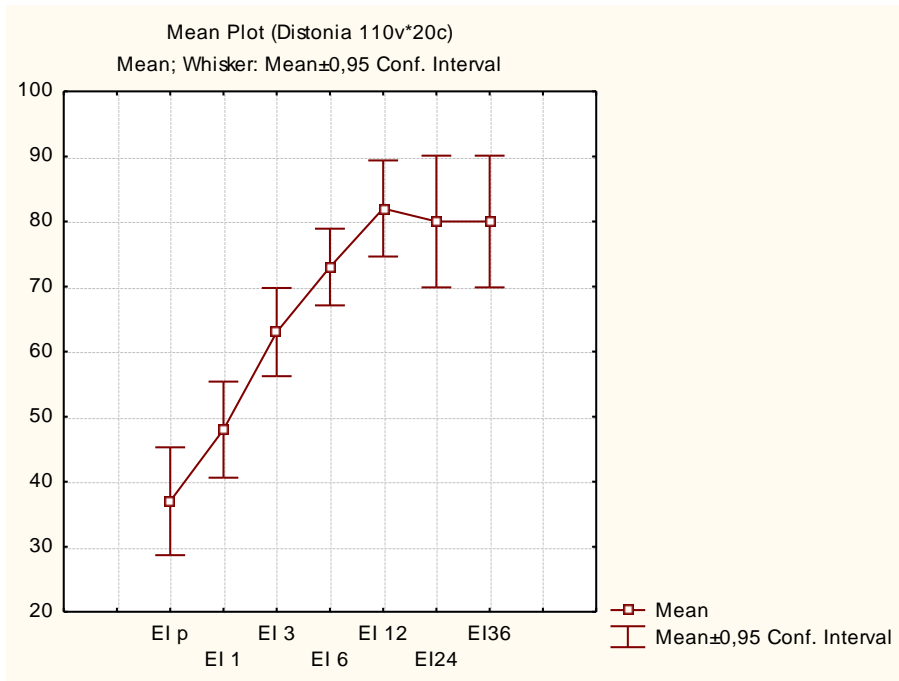
Escala BMF total

PACIENTE	BMF 1 mes	BMF 2 meses	BMF 3 meses	BMF 6 meses	BMF 1 año
1	99,5	82	72,5	46,5	19,5
2	68,5	63	41	31	11
3	83,5	61,5	27	19,5	12
4	48,5	42,5	31,5	26,5	15,5
5	91	51,5	36	31,5	12,5
6	79	57,5	51,5	44,5	42,5
7	53	44	29	21	12
8	86	72	54,5	41	32,5
9	103	97,5	74,5	58,5	55,5
10	108	97	53,5	45	23

En el primero de esos pacientes (caso 6), la paciente presentó como complicación de una lesión mayor a la habitual una anartria que comprometió los puntajes de las secciones relacionadas a la comunicación y también cierto grado de desequilibrio evolutivo que incidió sobre las valoraciones negativamente. En el otro caso (caso 9) se trató de uno de los dos casos con distonía secundaria a encefalopatía hipoxia isquemia operados y en ambos casos (6 y 9) se trató de pacientes con muy larga evolución del trastorno (25 y 22 años respectivamente), lo que quizás influyó en el resultado.

El perfil evolutivo de la respuesta estuvo caracterizado por una tendencia gradual de reducción de los valores promedios del producto medio total de la Escala BFM (mejor condición neurológica) que alcanza alta significación estadística hacia los 6 meses, ($p \leq 0.001$) con un 56 % de disminución (valor preoperatorio 82 ± 20.11 , valor 6 meses 36.5 ± 12.58) y el máximo de mejoría (71 %) al año de evolución (BFM $23,6 \pm 15.23$, $p \leq 0.0001$, gráfico), lo que es congruente con una disminución de la Incapacidad Total medida por la sección correspondiente de la escala BFM desde $21 \pm 2,53$ a $12,9 \pm 3,87$ a los 6 meses y a $9,8 \pm 4.56$ a los 12 meses, significando un 38 % y 50 % de mejoría respectivamente en los mismos periodos evolutivos (6 meses; $p \leq 0.001$, 12 meses $p \leq 0.0001$, gráfico), con un impacto sobre la Capacidad Funcional, medida por AVD S&E, de 38 puntos de incremento a los 12 meses, alcanzando 81 puntos como promedio de un máximo de 100 en esa escala (Figura 5).

Figura 5. Resultados de la Capacidad Funcional, medida por la escala AVD



El perfil de la respuesta gradual de recuperación por reducción de las manifestaciones diatónicas tras lesión bilateral del GPi queda reflejado en el gráfico, donde se expresan los valores de significación estadística del cambio del valor de la escala utilizada (BFM) al comparar el valor preoperatorio con el obtenido al mes de evolución. ($p \leq 0.006$), el resultado del mes con los 6 meses ($p \leq 0.02$) y el de los 6 meses comparados con el año ($p \leq 0.017$), lo que difiere de lo reportado sobre el efecto temporal de la palidotomía sobre las discinesias inducidas por L-Dopa y sobre las manifestaciones cardinales de la enfermedad en el caso de la Enfermedad de Parkinson y lo reportado por Estimulación Páldal en Distonías.

El análisis topográfico del efecto antidistónico de la palidotomía (ver mas adelante) demuestra cambios tanto en el componente axial (Cabeza y tronco) como sobre el apendicular (Extremidades Superiores e inferiores) aunque con asimetrías (mejor en extremidades superiores y tronco) y tuvo mayor y mas temprano impacto sobre los espasmos que sobre las posturas diatónicas. El análisis detallado sobre cada una de estas manifestaciones y sobre el temblor se describe más adelante, acá solo pretendemos resaltar que los cambios observados son consecuentes con su

efecto global sobre la distribución de las manifestaciones distónicas y específico sobre las alteraciones más invalidantes del síndrome distónico, espasmos y posturas distónicas.

Respuesta a largo plazo (24 o más meses): Dos años después de la cirugía siete de los diez pacientes mantenían la mejoría alcanzada con menos de un 10' % de deterioro de la respuesta alcanzada a los 12 meses, uno (paciente 8) había incrementado el puntaje de 32,5 (BMF total) obtenido a los 12 meses a 40,5, a expensas de empeoramiento de la postura del pie derecho y mayor torpeza de la mano ipsilateral pero sin recidiva de los espasmos y otros 2 (pacientes 6 y 9) habían perdido capacidades de control del tronco y habían empeorado su conducta motora axial, lo que implicó un incremento de los valores totales de la BFMRS de 42,5 y 55,5 a 52 y 70 puntos respectivamente, en similares intervalos de tiempo. Como grupo se verifica que mantienen más de un 60% de reducción de la escala con respecto al valor preoperatorio.

Estos cambios en la conducta motora no repercutieron en 8 de los diez pacientes en que se mantuvo la incapacidad total promedio por debajo de 10 y la capacidad para actividades de la vida cotidiana por encima del 80 % del valor total de la escala ad hoc de Shwan and England. En los dos restantes la discapacidad aumentó en un 17 y 21 por ciento respectivamente. En general, la capacidad funcional se mantuvo estable hasta los 2 años, pero el efecto no fue heterogéneo.

Finalmente, a los 36 meses de seguimiento, los casos 8 (1,2,3,4,5,6,8 y 9) que completaron el tiempo requerido fueron evaluados por el instrumento BFMRS y la escala S&E y se observó que cinco pacientes mantenían mejorías superiores al 55% y los restantes entre el 30 y el 45 % con respecto a la evaluación inicial preoperatorio para la condición neurológica y un AVD del 70-80 % en 6 casos y de 50 % en los casos 6 y 9 ningún caso regresó a los valores preoperatorios en ninguno de los dominios explorados con excepción del caso 6 que mantuvo la anartria y por ende un deterioro permanente de la comunicación como consecuencia de la cirugía, lo que significa un agravamiento de ese ítem con respecto a la evaluación preoperatoria.

Efecto anti distónico: Este efecto fue evaluado a partir del seguimiento de los acápites de la subescala de producto total del instrumento BFMRS que consideran en rangos desde 0 hasta 16 diferentes topografías del efecto de la distonia, incluidos compromiso ocular (blefaroespasmo), orofacial (espasmos mandibulares), habla y deglución (disartria – disfagia), compromiso cervical (retrocolis), de extremidades (distonia apendicular) y del tronco (espasmos de torsión) y de algunos ítems de la subescala de Incapacidad (Habla, Escritura y Marcha) del mismo instrumentos. La tabla no – recoge los datos comparativos de esos indicadores en el periodo pre operatorio y al momento del mayor efecto (12 meses) para ilustrar mejor el fenómeno.

Efectos sobre la musculatura cráneo cervical (derivada fundamentalmente de arcos branquiales): El blefaroespasmo estuvo presente en 6 pacientes antes de la cirugía y de ellos no se modificó en un caso (paciente no 6), mejoró en 3 y desapareció en otros tantos. Similarmente el espasmo de apertura mandibular era un síntoma severo en 8 y mejoró significativamente en 6 y moderadamente en los 2 restantes. La distonia laríngea y faríngea eran un síntoma común a todos los pacientes aunque con diversos grados de afectación (Severo en 4, moderado en 5 y ligero en otro). Estas se modificaron sensiblemente en 4 pacientes, llegando a desaparecer en uno de ellos, no varió en 3 casos (2,7 y 8) y empeoró en el referido caso de la anartria postoperatoria. Consecuentemente la comunicación oral mejoró como AVD en 6 pacientes, no varió en 3 y empeoró en la referida paciente. Finalmente, referente a la musculatura cráneo-cervical, la distonía de cuello (sobretudo el retrocollis espasmódico) estaba presente en todos (severo en 7 y moderado en 3) y mejoró significativamente desapareciendo el retrocollis en 4, se redujo drásticamente en otros 5 y mejoró en un 50 % en otro paciente (caso 9). En resumen, el componente cráneo cervical varió a favor en la mayoría de los pacientes, desapareciendo en algunos y solo en casos aislados la respuesta fue nula o insuficiente.

Efectos sobre la musculatura somática (derivada fundamentalmente de Somitas): La distonía apendicular se benefició en ambos trenes (superior e inferior) ,pero con un mayor impacto en extremidades superiores (77 % de mejoría al año) que

las inferiores (61 % de mejoría al año). Entre lados no se observó diferencias importantes (69 % de mejoría de extremidades derechas vs 71 % de mejoría en las izquierdas). El mayor impacto ocurrió sobre los espasmos, que virtualmente desaparecieron y en menor grado en la postura origen de las puntuaciones remanentes sobre todo en la porción distal de extremidades inferiores. El efecto sobre las extremidades superiores fue responsable de la mejoría de la escritura en 9 de los 10 pacientes (no mejoró en uno que tenía deformidades osteoarticulares de muñeca y dedos que no permitían la prehensión del lápiz). El dramático efecto sobre los espasmos de torsión, con reducción del compromiso de la musculatura axial de un 70 % como promedio y que alcanzó valores superiores al 80 % de disminución del ítem correspondiente de la BFMRS en 5 de los casos (1,2,3,5 y 10) y de casi el 70 % en otros 3 (4,7 y 8) y que inclusive mejoró entre 45 y 60 % en los casos de peor evolución (6 y 9) es el efecto más evidente y homogéneo de esta cirugía. Como consecuencia del cese de los espasmos de torsión en la mayoría de los pacientes la bipedestación y la posibilidad de deambulación sin asistencia se logró en 5 de los 9 pacientes que inicialmente no lo lograban. También hubo mejoría (logro de marcha asistida) en 2 de los 3 restantes. Como siempre, en el caso 9 donde hubo una mejoría, aunque menos impactante, de los espasmos de torsión, no se logró la deambulación. En otros 2 casos y a pesar de la mejoría de los espasmos del tronco y las extremidades inferiores, no fue posible modificar este factor por las deformidades osteoarticulares severas que se habían establecido tras muchos años de posturas distónicas. En resumen, el impacto de la lesión palidal sobre la musculatura de tronco y extremidades y en particular sobre los espasmos localizados en esos segmentos fue dramático, con mejoría motora superior al 65 % como promedio.

Como puede apreciarse, el efecto antidistónico de la palidotomía bilateral es evidentemente significativo y se refleja de alguna forma en todas las regiones exploradas aunque predomine sobre la musculatura somática apendicular y axial. Otro trastorno comúnmente asociado a las distonias es el Temblor Distónico. Lamentablemente el efecto de la cirugía sobre este particular no pudo ser evaluado objetivamente por cuanto solo 2 de los 10 pacientes tenían temblor antes

de la cirugía (casos) y en ambos era de poca intensidad y aunque después de la cirugía desapareció en uno y mejoró en el otro, no fue un síntoma apropiadamente seguido y por ende no debemos hacer inferencias al respecto. Tampoco se contemplo evaluar las velocidades de movimiento por pruebas cronometradas o el tiempo de reacción, de donde tampoco podemos reportar si existieron o no cambios en la cinética del movimiento tras lesión del GPi.

Efecto Sobre Las Funciones Cognitivas y el lenguaje: La batería neuropsicológica se diseñó atendiendo a los objetivos de descartar retraso mental como criterio de exclusión y para comprobar la calidad de la cirugía, en cuanto a que la manipulación quirúrgica no produjera daños que provocaran el deterioro del estado cognitivo.

La ejecución de los pacientes mejoró o se mantuvo igual tras la cirugía, siendo la tendencia en todos los individuos de mantener el estado intelectual y cognitivo previo, aunque se encontraron discretas mejorías en las pruebas de atención y memoria a corto plazo.

No se observaron cambios conductuales, con excepción de ligera euforia en el postoperatorio inmediato. La depresión reactiva de algunos pacientes se comportó de manera proporcional a la capacidad funcional alcanzada por ellos. Por otra parte los resultados neuropsicológicos están influidos por la etiología, los años de evolución, la escolaridad y el estado emocional.

No se precisaron hipótesis específicas acerca del compromiso de los ganglios basales y específicamente del Gpi en la cognición y lenguaje. Estos hallazgos, de forma más detallada serán motivo de una publicación específica.

Resultado global y cambios en las necesidades de medicación: La respuesta clínica a la lesión palidal no fue homogénea en todos los pacientes, aunque el efecto antidistónico apendicular y axial somático si lo fuese. En el momento de la última evaluación (3 años) tanto los evaluadores como los familiares de los pacientes coincidieron en catalogar 5 pacientes como resultado excelente (capaces de realizar independientemente la mayoría de las actividades cotidianas y libres de espasmos distónicos aun sin medicación), 4 como bueno (capaces de ejecutar con asistencia, aunque de forma limitada la mayoría de esas actividades y

con pocos espasmos que no interfieren con la conducta motora con menor o igual cantidad de fármacos que antes de operarse) y 2 como regular o malo. (Incapaces del todo o mayormente incapaces aun con asistencia y con espasmos frecuentes o que requieren altas dosis de fármacos para disminuirlos), Estas apreciaciones coinciden con reducciones de mas del 50% del valor total de la BFMRS,30-40% y menos del 30% de reducción del valor global de la escala a los 30- 36 meses de seguimiento

Otro hecho que sugiere el efecto primario de la cirugía es la reducción de las necesidades de medicamentos a los 24 meses de la cirugía ,que incluye supresión de toda medicación en 5 pacientes y reducción de fármacos y dosis en 3 pacientes (de tres drogas a una y esta en menos del 50% de la dosis inicial): En los 2 restantes casos se mantuvo similar medicación .

Complicación inmediata: Relacionadas al acto operatorio (el deterioro del lenguaje en una paciente dentro de las primeras 48 horas de evolución postoperatoria).

Complicaciones Generales: No se observaron complicaciones.

Complicaciones Específicas: Una paciente (caso 6) empeoro su lenguaje hacia el segundo día de evolución postoperatoria y progreso hacia una anartria antes del mes de seguimiento. En ese caso se demostró un incremento del área de lesión con extensión a la capsula interna vecina que comprometía fibras de la porción posterior de la rodilla en el hemisferio izquierdo y una extensión por debajo del Gpi en el hemisferio contralateral. Este déficit no mejoró hasta la última evaluación. Transitoriamente empeoro su estabilidad, fenómeno que se recupero posteriormente.

Otros dos pacientes presentaron disfagia transitoria e hipofonia. Esta última persistió hasta el momento de la última evaluación.

En resumen, la afectación del lenguaje fue el efecto adverso más frecuente (30% de los casos), aunque fue importante en solo un caso en donde existen motivos para pensar que no es un fenómeno relacionado a la doble lesión del GPi sino a la extensión de la lesión a estructuras circundantes.

DISCUSION

El presente estudio sugiere que la lesión bilateral simultanea del GPi mejora las distonías generalizadas de forma dramática y duradera, con limitadas complicaciones y efectos secundarios^{3,5, 27,28, 29}

La trascendencia del estudio, al demostrar la eficacia del método , esta en primer lugar en la consideración practica de que la Palidotomía bilateral podría ser una alternativa de tratamiento para los pacientes distónicos, candidatos a cirugía, que no pueden acceder a técnicas de estimulación profunda, dadas las limitaciones prácticas relacionadas a sus actuales costos y complejidades.^{16,30}

En segundo lugar, resultan interesantes desde el punto de vista teórico, el hallazgo de un perfil temporal de respuesta distinto al observado sobre las discinesias inducidas por l-dopa en la EP tratada por lesión de la misma estructura GPi y la observación de una magnitud de respuesta diferente para la musculatura cráneo- cervical y somática a favor de esta ultima a pesar de que la lesión, por su localización postero ventral, involucra somatotopicamente mas las regiones de representación sensomotora craneal que caudal.^{31,32}

Por supuesto, la primera condición es aceptar que estos hallazgos son reales, dado el diseño experimental utilizado (Abierto no controlado) y que no son consecuencias de efectos placebo o sesgo de los evaluadores.

Abogando a favor de que se trata de un efecto terapéutico no placebo, podemos argumentar que la larga duración del efecto (mas de 24 meses), el impacto sobre actividades reflejas o automáticas como los espasmos, el temblor, la hipertonia, la deglución o la deambulacion y la propia magnitud del efecto (superior al 70 % en la mayoría de los casos al año de evolución) son criterios no compatibles en la practica clínica con el concepto de efecto placebo.

La posibilidad de un sesgo de los evaluadores no es desestimable por lo anteriormente referido sobre el diseño, pero la coincidencia de las cuantificaciones practicadas por estos antes y doce meses después de la cirugía con la apreciación del déficit y la magnitud de la distonía, a partir de la puntuación de los videos tomados a los pacientes en esos periodos , con las realizadas por otro evaluador independiente, sugieren que de existir sesgo, este no es de la magnitud del

cambio observada y por ende no es proporcional a la mejoría observada en los pacientes y reportada en el presente artículo.

En consecuencia y a pesar de las limitaciones del diseño de un estudio exploratorio y descriptivo, consideramos que las observaciones precedentes son objetivas y reflejan realmente la magnitud del efecto antidistónico de la lesión bilateral del GPi.

Demostrado esto, debemos intentar explicar porque el perfil temporal de respuesta típicamente gradual de la Palidotomía en distonías difiere del reportado reiteradamente en la enfermedad de Parkinson, donde las discinesias desaparecen durante el transoperatorio en la mayoría de los casos y cuando más en un intervalo no superior a 72 horas.

La principal diferencia a nuestro juicio estriba en los cambios fisiopatológicos corticales secundarios a la disfunción de los ganglios basales.^{33,34,35} Es conocido que en el caso de las distonías existen alteraciones en el grado de excitabilidad cortical, reordenamiento de los campos receptivos propioceptivos, aumento del área correspondiente a los mapas de representación cortical del movimiento, alteraciones del patrón de excitación e inhibición cortical y otros más como expresión de una plasticidad mal adaptativa que se generan y consolidan tras años de disfunción estriato palidal como una respuesta compensatoria anómala, mientras que estos cambios en el caso de la Enfermedad de Parkinson, como respuesta a la denervación progresiva del estriado y la estimulación pulsátil repetitiva de dosis crecientes de L-Dopa, se promueven fundamentalmente a nivel sináptico estriatal y palidal y no a nivel cortical, donde aunque presentes son mucho menos intensos que en las distonías.

Es esperable en consecuencia que una lesión "aguas abajo" GPi elimine inmediatamente la influencia cortical de la disfunción estriato palidal e interrumpa el circuito por donde se envía la información anómala al tálamo, eliminando casi de inmediato las discinesias inducidas por levodopa; mientras que en la distonía la lesión quedaría "aguas arriba" con respecto a los cambios corticales referidos y no puede eliminarlos inmediatamente. En la medida que transcurre el tiempo, sin la influencia estriato-palidal negativa sobre el tálamo, tendería a normalizarse la

información tálamo cortical lo que promovería un reordenamiento de la corteza motora hacia condiciones más cercanas a la normalidad y con ello la mejoría progresiva del síndrome distónico.

En apoyo de esta hipótesis nosotros hemos encontrado una tendencia igualmente progresiva a alargarse el periodo silente, pero por supuesto que se requerirá un estudio por técnicas neurofisiológicas e imagenológicas más exhaustivo y extenso para demostrarlo apropiadamente.

Un efecto más difícil de explicar es el efecto predominante sobre la musculatura somática apendicular y axial y menor en consecuencia sobre la craneo cervical. Este efecto podría ser explicado más sencillamente porque, contrario a lo que pensamos, las lesiones no estén ubicadas tan posteriormente en el pálido medial y por ello su efecto sobre las extremidades supere el efecto sobre la musculatura craneal. El problema es que la ubicación de las lesiones por RMN, realizada en paralelo al plano intercomisural y con cortes de 2-3 mm de espesor, es la prevista en cuanto a volumen, posterioridad y altura. Otra explicación, más consecuente con el estado actual del conocimiento sobre la fenotipia del fenómeno distónico en músculos de menor longitud, donde se produce una respuesta anómala por el acortamiento pasivo de los mismos (fenómeno de Westphal), pudiera ser que el impacto sobre músculos cortos sea inferior a la de músculos largos. Una tercera opinión, no excluyente, es que las áreas naturales de representación motora para movimientos complejos como hablar o manipular son usualmente mayores que las áreas que representan movimientos de segmentos completos o el control del tronco y en consecuencia más susceptibles de expandirse y reorganizarse anómalamente por la referida plasticidad mal adaptativa. Estas hipótesis pudiesen evaluarse en un futuro contrastando el efecto de los músculos orbiculares con la musculatura intrínseca de la mano por técnicas neurofisiológicas. En todo caso, el efecto existe y pudiese tener trascendencia en la selección de candidatos a cirugía, pues es congruente con reportes de una menor eficacia de las lesiones palidales sobre la distonias focales (Tortícolis Espasmódica y Síndrome de Meige, así como en Espasmo del escribiente).

El efecto antidistónico de la cirugía es evidente y se explica, salvo el perfil propio de respuesta y el efecto asimétrico sobre músculos cráneo cervical y somático, por la interrupción de la negativa influencia de la actividad neuronal palidal sobre sus dianas talámicas. El resto de los hallazgos sobre el efecto antidistónico de la Palidotomía no difiere de lo reportado previamente e incluyen un mayor y más temprano control de los espasmos y un menor y más demorado impacto sobre la postura, afectada en pacientes de larga evolución por alteraciones músculo esqueléticas deformantes que no pueden esperarse sean corregidas por esta técnica quirúrgica. Nuestros hallazgos confirman los reportes previos de la literatura sobre el efecto de la palidotomía en distonías generalizadas.^{26,27,4,5,6}

En los últimos años se ha evidenciado un interés creciente en la aplicación de la Neuroestimulación palidal en distonías. En un estudio publicado a inicios del presente año se demostró que la Estimulación Palidal bilateral fue efectiva en el control de las manifestaciones distónicas en 22 pacientes portadores de distonia generalizada. La mejoría promedio estimada al comparar el valor de la Escala de BFM al año con la preoperatorio fue del 51 por ciento, reportándose además que en la tercera parte de los pacientes esta mejoría fue superior al 75%. Estos resultados obtenidos en condiciones metodológicas apropiadas (doble ciego aleatorizado) confirman los hallazgos previos en reportes individuales de casos^{16,18,19,23} y los observados en ensayos clínicos abiertos,^{11,12,22} lo que es congruente con nuestra hipótesis de trabajo sobre el potencial efecto antidistónico de la supresión de la hiperactividad palidal.

En ese mismo estudio, se describe un efecto predominante sobre la musculatura somática apendicular y axial y mucho menor sobre la musculatura facial y fonoarticular, coincidente también con nuestras observaciones. Algo significativo de ese reporte fue el hallazgo de un efecto postneuroestimulación que sugiere, al igual que lo encontrado por nosotros y otros^{9,17} en cuanto a perfil evolutivo, la participación de mecanismos distintos al efecto local en la reducción de la distonia y que los autores relacionan también a cambios neuroplásticos.

Igualmente, los autores de ese artículo coinciden con nosotros en afirmar que el efecto es mayor sobre los movimientos fascicos (espasmos) que sobre la postura diatónica.

Consecuentes con nuestras observaciones sobre el significativo impacto de la palidotomía sobre la distonia y como consecuencia sobre la conducta motora y la capacidad funcional de los pacientes con distonias generalizadas, cabe discutir a cual población de pacientes con distonia generalizada deben ser candidatos a cirugía funcional (Lesión o Estimulación).

A nuestro juicio, estos resultados en casos avanzado de larga evolución, sugieren que el procedimiento debe ser explorado en condiciones menos severas, donde complicaciones crónicas, como deformidades esqueléticas, atrofia muscular y otras, no estén presentes aun o sean fáciles de corregir y no interfieran con la respuesta al trastorno neurológico, cuyo control temprano por demás pudiese prevenir esas complicaciones. Este concepto, de demostrarse un mayor beneficio en estadios moderados del síndrome distónico, pudiese ampliar el criterio de cirugía significativamente.

Finalmente y dado que los reportes de DBS muestran también un impacto significativo, pero no cuantitativamente superior a la lesión, la ventaja del ultimo podría estar en la adaptabilidad del método y la reversibilidad del resultado en caso de aparecer efectos adversos, mientras que el primero ofrece una menor complejidad y costo. Para precisar apropiadamente estas indicaciones se requiere de un estudio comparativo entre ambas técnicas, con un diseño apropiado que incluya la aleatorización y el seguimiento a ciegas por los evaluadores, como condiciones mínimas para eliminar sesgos.

CONCLUSIONES

La lesión del Pálido Medial de forma bilateral en un solo tiempo quirúrgico, en Pacientes con distonia Generalizada aportan beneficios muy significativos a mediano y largo plazo, desde del punto de vista de los espasmos diatónicos, posturas diatónicas, marcha, actividades de la vida diaria, como se pudo demostrar en nuestro estudio. Por lo que nos permite recomendar dicho proceder como una alternativa en pacientes que otras alternativas terapéuticas. Ante la

imposibilidad de realizar estudios comparativos, con pacientes con DBS y lesión. En el futuro recomendamos incrementar el número de casos de nuestra serie y realizarlo de forma aleatoria y ciegas con un evaluador externo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1-10.
2. Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJG. Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 1983;106:981-1000.
3. Vitek JL, Zhang J, Evatt M, et al. GPI pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity. *Adv Neurol* 1998;78:211-219. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997;12:865-870.
4. Ford B. Pallidotomy for generalized dystonia. *Adv Neurol* 2004;94:287-299.
5. Jankovic J. Re-emergence of surgery for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:434-434.
6. Lang AE. Surgical treatment of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:185-198.
7. Krauss JK. Deep brain stimulation for dystonia in adults: overview and developments. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78:168-182.
8. Lozano AM, Abosch A. Pallidal stimulation for dystonia. *Adv Neurol* 2004;94:301-308.
9. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalized dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000;355:2220-2221.
10. Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 2003;47:52-55.

11. Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999;53:871-874.
12. Vesper J, Klostermann F, Funk T, Stockhammer F, Brock M. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus (GPI) for torsion dystonia -- a report of two cases. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2002;79:83-88.
13. Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K. Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 2002;17:138-144.
14. Tronnier VM, Fogel W. Pallidal stimulation for generalized dystonia: report of three cases. *J Neurosurg* 2000;92:453-456.
15. Vercueil L, Krack P, Pollak P. Results of deep brain stimulation for dystonia: a critical reappraisal. *Mov Disord* 2002;17:Suppl 3:S89-S93.
16. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004;54:613-619.
17. Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2003;87:125-128.
18. Kupsch A, Klaffke S, Kuhn AA, et al. The effect of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. *J Neurol* 2003;250:1201-1205. [Erratum, *J Neurol* 2004;251:1031.
19. Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg* 2003;98:785-792.
20. Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003;18:436-442.

21. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001;248:695-700.
22. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35:73-77.
23. Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002;17:Suppl 3:S112-S115.
24. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2002;17:Suppl 3:S162-S166.
25. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, and the French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group : Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia.. *N Engl J Med*.
26. Vitek JL, Zhang J, Evatt M, et al. GPI pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity. *Adv Neurol* 1998;78:211-219,
27. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997;12:865-870.
28. Lin JJ, Lin SZ, Chang DC. Pallidotomy and generalized Dystonia. *Mov Disord* 12: 1057-159, 1999.
29. Ondo WG, Desaloms M, Jankovic J et al. Pallidotomy for dystonia. *Mov Disord* 13: 693-698, 1998.
30. Greene P. Deep-Brain Stimulation for Generalized Dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352:498-499.
31. Vitek JL. Pathophysiology of Dystonia - A Neuronal Model. *Mov Disord* Vol.17.Suppl.3 2002.pp, S 49-S 62.
32. Yelnik, J. Functional Anatomy of the Basal Ganglia. Vol 17, Suppl 3, 2002, pp.S 15-S21.