

Núcleo pedúnculo pontino, y su relación con la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

Core pontine peduncle, and its relationship to the pathophysiology of Parkinson's Disease

Alejandra María Ávila Álvarez, Isabel Cristina Rojas Gallego, Salvador Gómez,
Juan Camilo Suárez-Escudero

RESUMEN

El núcleo pedunculopontino (NPP) se encuentra localizado en el tegmento pontomesencefálico en su región dorso-lateral. Este núcleo es un complejo de neuronas colinérgicas y nocolinérgicas que por su situación anatómica y sus numerosas conexiones con estructuras como los ganglios de la base, juega un papel importante en la producción y la modulación del movimiento, aspecto que lo involucra en la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson. Estudios *post-mortem* en pacientes que padecieron enfermedad de Parkinson, mostraron una significativa degeneración del NPP. También se han explicado las manifestaciones clínicas de la Enfermedad del Parkinson, desde la disfunción del núcleo, y se ha propuesto la estimulación cerebral profunda del mismo como parte de la terapia de la Enfermedad de Parkinson. Este artículo de revisión, pretende explorar el papel fisiopatológico y funcional del NPP.

PALABRAS CLAVES. Enfermedad de Parkinson, Núcleo Pedunculopontino, Fisiopatología (DeCS).

(Alejandra María Ávila Álvarez, Isabel Cristina Rojas Gallego, Salvador Gómez, Juan Camilo Suárez-Escudero. Núcleo pedúnculo pontino, y su relación con la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson. Acta Neurol Colomb 2013;29:180-190).

SUMMARY

The pedunculopontine nucleus (PPN) is located in the dorsolateral region of the pontomesencephalic tegmentum. This nucleus is a neuronal complex; it has cholinergic and non-cholinergic neurons. Its situation and anatomical connections with many structures such as the basal ganglia give it an important role in the production and modulation of the movement. This nucleus can be implicated in the physiopathology of Parkinson's disease (PD). In post mortem researches in human brains of patients suffering from Parkinson's disease, a significant degeneration of the PPN was found. We have also explained the clinical manifestations of Parkinson's disease, since dysfunction of the pedunculopontine nucleus, and we have analyzed the deep brain stimulation of the nucleus as part of the therapy of PD.

Recibido: 01/11/12. **Revisado:** 19/04/13. **Aceptado:** 03/05/13.

Alejandra María Ávila Álvarez, Estudiante Medicina X Semestre, Monitor Docente Anatomía Humana Universidad Pontificia Bolivariana. Integrante grupo de Lecto-Escritura Braille y Rehabilitación Visual. Integrante e Investigador Grupo de Falla Cardíaca- Clínica Cardiovascular Santa María. **Isabel Cristina Rojas Gallego**, Médica. Docente Universidad CES. Especialista en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia. Postulante a Magister en educación, Universidad Pontificia Bolivariana. Docente de Posgrado Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Integrante grupo de Lecto-Escritura Braille y Rehabilitación Visual (UPB). **Salvador Gómez**, Estudiante Medicina (Interno), Universidad Pontificia Bolivariana. Integrante Unidad de Biología Celular y Molecular, Corporación para Investigaciones Biológicas CIB. **Juan Camilo Suárez-Escudero**, Médico especialista en neuro rehabilitación – rehabilitación neuropsicológica. Coordinador Unidad de Neuro Rehabilitación Motora, Sensorial y del Lenguaje Fundación Instituto Neurológico de Colombia (INDEC) Integrante e Investigador Grupo de epilepsia fármaco resistente, INDEC. Docente Facultad de Medicina y Psicología Universidad Pontificia Bolivariana (UPB). Docente Facultad de Medicina y Psicología Universidad CE. Director grupo de Lecto-Escritura Braille y Rehabilitación Visual UPB. Investigador, línea de investigación en discapacidad visual y ceguera/Grupo de investigación Salud Pública UPB Coordinador académico programa de rehabilitación neuropsicológica Universidad CES. Medellín.

Correspondencia: camilo.suarez@neurologico.org.co

Revisión

KEY WORDS: Parkinson Disease, Pedunculopontine nucleus, Physiopathology (MeSH).

(Alejandra María Ávila Álvarez, Isabel Cristina Rojas Gallego, Salvador Gómez, Juan Camilo Suárez-Escudero. Core pontine peduncle, and its relationship to the pathophysiology of Parkinson's Disease. *Acta Neurol Colomb* 2013;29:180-190).

INTRODUCCIÓN

El núcleo pedunculopontino fue descrito en humanos en 1982 (NPP) y es un complejo de neuronas morfológica y citotquímicamente heterogéneas que hace parte del sistema reticular (1). Al NPP se le han descrito dos porciones: el subnúcleo compacto (caudal) y el subnúcleo *dissipatus* (rostral). Las neuronas del subnúcleo compacto están localizadas en la parte caudal de la región dorso lateral del NPP, más del 90% son de tipo colinérgico y disparan a baja frecuencia, probablemente esta porción del núcleo también contenga neuronas dopaminérgicas entremezcladas (2). Estas neuronas son un componente principal del circuito de retroalimentación de la médula espinal y el sistema límbico hacia los ganglios basales y el tálamo para el mantenimiento de la locomoción (3).

El subnúcleo *dissipatus* se encuentra en relación con el pedúnculo cerebeloso superior, el tracto tegmental central (3) y está conformado por neuronas glutamatérgicas, implicadas en la iniciación de los movimientos programados (4).

El NPP presenta aproximadamente 1600 neuronas colinérgicas en cada hemisferio, libera acetilcolina (ACh), sustancia p un neuropéptido, glutamato un aminoácido y neuromoduladores (óxido nítrico sintasa); intercaladas con neuronas no colinérgicas, algunas de las cuales liberan GABA (ácido gamma-aminobutírico) (4). Además posee neuronas no colinérgicas inmediatamente mediales a las colinérgicas formando el área extrapiramidal del mesencéfalo en relación con los ganglios basales y la sustancia *nigra* (SN). El NPP se ha relacionado con funciones tan variadas como el control del ciclo sueño-vigilia (5) la locomoción (6) y el comportamiento motivacional. En el cerebro humano, como ya se ha mencionado, se encuentra localizado en la unión pnticomesencéfala, su región lateral se encuentra delimitada por fibras del lemnisco medio y en su parte medial está en relación con fibras de la decusación del pedúnculo cerebeloso superior (1,2,5).

La región anterior del NPP está relacionada con la sustancia *nigra*. Mientras que su región dorsal hace contacto con el área retrorubral. La parte más dorsal de este núcleo se encuentra delimitada caudalmente por los núcleos pnticos cuneiforme y subcuneiforme y ventralmente por la formación pntica reticular (3).

Todas las relaciones anatómicas del núcleo, hacen de él, un objetivo privilegiado en el desarrollo de los impulsos motores. En este sentido, se ha propuesto que el NPP procesa información proveniente de centros motores superiores, que incluyen los ganglios basales y la corteza motora (6,7).

Diferentes estudios en modelos animales han señalado que este núcleo está implicado en la iniciación, aceleración, desaceleración y finalización del movimiento (7), por lo que puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson (8).

La Enfermedad de Parkinson, es un síndrome caracterizado por temblor de reposo de 4-6 Hz, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson no se entendió claramente hasta principios del siglo XX, cuando Frederick Lewy en 1912 reportó la presencia de inclusiones citoplasmáticas llamadas cuerpos de Lewy, pérdida de neuronas de la SN compacta y posteriormente se descubrió la importancia de la dopamina y su agotamiento en los ganglios de la base en relación con la bioquímica de la enfermedad (9).

La literatura reporta a la *pars compacta* de la SN y el *locus caeruleus* como los principales núcleos involucrados en la EP. Hasta el momento se considera como cardinal la condición idiopática en la EP, sin embargo se han propuesto otras causas como: traumas encefalocraneales que comprometen la dinámica vascular del núcleo caudado izquierdo (10-12).

Si bien la causa de la enfermedad aún sigue siendo desconocida, en las últimas décadas se han realizado numerosos estudios que han permitido comprender

los mecanismos subyacentes que intervienen en su manifestación, esto se ha logrado gracias a la caracterización neuroquímica, anatómica y funcional, de estructuras como los ganglios de la base y el NPP.

Conexiones de los NPP. Este núcleo presenta una gran variedad de conexiones con distintas estructuras del tronco encefálico, la corteza, el tálamo, el hipotálamo, el cerebelo, la medula espinal y los ganglios de la base. Dichas conexiones neuronales junto con las observaciones y descripciones hechas, producto de la experimentación en animales, dan justificación a la variedad de trastornos que se manifiestan en la Enfermedad de Parkinson, y para los cuales han quedado insuficientes las explicaciones fisiopatológicas tradicionales. ¿Cómo explicar? por ejemplo: la resistencia a la terapia con levodopa de los trastornos de la marcha, la inestabilidad postural, los disturbios del sueño, y las alteraciones sensoriales en muchos pacientes (9,13) que hoy se justifican por el compromiso de los núcleos habenuclares ubicados en la región del epítalamo o los resultados limitados de la palidotomía o la talamotomía, alternativas que no logran ofrecer una recuperación integral de los síntomas (9).

Dichas circunstancias exigen la revisión minuciosa del circuito nigro-estriato-pálido-tálamo-cortical en relación a otras estructuras del tronco encefálico, como el NPP.

Aferencias del NPP. Las proyecciones aferentes que cobran mayor importancia en este núcleo tienen su origen en los ganglios de la base. Los ganglios basales son derivados telencéfalicos ubicados al interior de los hemisferios cerebrales circundados por la sustancia blanca y la corteza cerebral. Se conocen varios núcleos que de manera funcional se agrupan en el cuerpo estriado formado por el núcleo caudado y el putamen; el globo pálido externo y el interno, el núcleo subtalámico, la sustancia *nigra*, el área mesencefálica con producción de dopamina en su parte compacta y el núcleo amigdalóide y su función en los circuitos de reacción de huida y preservación de la especie.

El NPP recibe fibras gabaérgicas del globo pálido interno o medial hoy llamado banda diagonal. (13). Cerca del 80% de las fibras del pálido, que llegan al

NPP, envían a su vez fibras colaterales a los núcleos ventral anterior considerado el freno talámico. Las fibras pálido-NPP, siguen el recorrido de las vías pálido-talámicas, hasta el campo H de Forel, donde se dividen, en una vía medial descendente que pasa dorsomedial al fascículo longitudinal medial, en el área pre rubral y termina en el NPP, y otra vía lateral descendente, que pasa entre el núcleo rojo y la SN, se mezcla con fibras del lemnisco medial y termina en el NPP (14,15).

Los estudios anatómicos en humanos y en primates han mostrado que las proyecciones del GP terminan preferentemente en las neuronas no colinérgicas del subnúcleo *dissipatus* (16). La porción reticulada de la SN también envía fibras a las neuronas colinérgicas y a las no colinérgicas del NPP (17). Esta proyección es probablemente gabaérgica ya que en las neuronas del NPP se registran potenciales inhibitorios postsinápticos después de estimular la SN (18).

Las fibras que llegan al NPP y que tienen su origen en el núcleo subtalámico (NST), han sido difíciles de caracterizar por la diversidad neuroquímica de la región mesopónica, pero se ha logrado establecer que llegan a la región lateral del NPP, que en ratas son glutamatérgicas (19-21) y que laterales a ellas viajan fibras hacia el GP y la SN (22, 23). Se han descrito también proyecciones del caudado, el putamen ventrolateral y del núcleo *accumbens* al NPP, así como del globo pálido ventral y la sustancia innominada (24).

El sistema reticular activador ascendente junto con las estructuras de la formación reticular que lo conforman, envía sus proyecciones al NPP. Así, este núcleo es blanco de innervación serotoninérgica por parte de los núcleos del *rafé*, (25) innervación catecolaminérgica del *locus ceruleus* e innervación colinérgica del NPP contralateral y del núcleo tegmental dorsolateral ipsilateral. El NPP también recibe aferencias directamente de la corteza, de las áreas suplementaria, premotora dorsal, ventral y así mismo del campo visual frontal (26-28).

Una gran conexión proveniente de los núcleos cerebelosos profundos hacia el NPP deja la inquietante idea de este núcleo como centro integrador de la información que se origina en los GB y el cerebelo (29).

REFERENCIAS

La información que ha permitido caracterizar este tipo de proyecciones en gran parte se ha obtenido de estudios realizados en primates (30).

Las eferencias del NPP se han dividido en ascendentes y descendentes. Las ascendentes son más abundantes, salen del NPP a través de fibras que cruzan la porción central del tegmento mesencefálico y subsecuentemente se dividen en dos fascículos, uno ventromedial y otro dorsolateral para proyectarse hacia las formaciones diencefálicas, mesencefálicas, y en menor proporción a la corteza prefrontal medial, mientras que las proyecciones descendentes hacen su recorrido hacia estructuras como el puente, el bulbo y la médula espinal (31). De otra forma se pueden concretar las eferencias desde la región rostral de NPP hacia la sustancia *nigra* compacta y reticular, al globo pálido interno y al hipotálamo. Mientras que la región caudal proyecta sus fibras hacia el núcleo subtalámico, al tálamo en su núcleo ventral anterior y a los colículos superior e inferior.

CONEXIONES ASCENDENTES CON EL TÁLAMO

Más del 60% de las neuronas colinérgicas del NPP envían fibras al tálamo a través de la vía dorsal ascendente, numerosos estudios en los que se usaron trazadores anterógrados y retrógrados, coinciden en afirmar que los núcleos intralaminares y de la línea media reciben la más densa innervación del NPP (30-32).

Estas fibras comprenden cerca del 90% de las proyecciones tegmento-talámicas y se han considerado el sustrato anatómico del sistema reticular activador ascendente que despolariza las neuronas talamocorticales y produce la sincronización del electroencefalograma (33). El NPP también envía proyecciones a los núcleos centromediano y para-fascicular del tálamo las cuales dan lugar a las fibras tálamo-estriales (34).

CONEXIONES ASCENDENTES CON LOS GANGLIOS DE LA BASE

A la sustancia *nigra* el NPP envía proyecciones colinérgicas a las neuronas dopaminérgicas o de la

SN compacta, cerca del 50% de las fibras excitatorias que hacen dicho recorrido, contienen glutamato (35). Del NPP también salen hacia la SN reticular fibras, aunque en menor proporción y según experimentos realizados en ratas (36). Distintos estudios neurofisiológicos confirman la influencia excitadora del NPP sobre la SN y en las neuronas nigroestriadas (37,38).

Núcleo subtalámico

Estas proyecciones se han documentado en numerosas especies incluyendo ratas, primates y gatos, se ha determinado que las fibras son de carácter colinérgico y de influencia excitatoria (39,40). Algunas de las fibras provenientes del NPP que terminan en el NST, son colaterales de fascículos eferentes hacia el GP (41).

Cuerpo estriado

Se ha confirmado la conexión con la región ventral del estriado en especies animales como la rata y el primate, aún se desconoce su naturaleza química (42,43).

Globo pálido

La innervación del globo pálido por parte del NPP, es menos densa que la dirigida hacia la sustancia *nigra* y el núcleo subtalámico, las fibras del NPP establecen contactos pericelulares alrededor del soma y las dendritas de las neuronas del globo pálido (44). Se ha propuesto que esta vía es de tipo colinérgica y excitatoria, ya que se halló respuesta excitatoria en las neuronas palidales de los gatos, al estimular el NPP (45).

La disposición recíproca de las fibras entre los ganglios de la base y el NPP, permite que un cambio o alteración en este núcleo pueda reflejarse en el funcionamiento de los circuitos u otras estructuras en las que intervienen los GB; en los núcleos talámicos que recibe al GP y a la SN (46). En el estriado debido a su relación con la SN y a que sus neuronas dopaminérgicas reciben al NPP. Mediante sus conexiones recíprocas con las estructuras de las que recibe proyecciones proporcionando una retroalimentación directa a los ganglios de la base (38).

OTRAS CONEXIONES ASCENDENTES

Se han reconocido en especies animales otros blancos o sitios de llegada de las fibras del NPP que incluyen varias estructuras del sistema límbico (hipotálamo, zona incerta, y amígdala), también se han observado proyecciones al colículo superior, núcleo basal de Meynert, el brazo vertical de la zona diagonal del área de Broca y el *septum* lateral (41).

CONEXIONES DESCENDENTES

Estas proyecciones incluyen áreas de la regiones mesencefálica, pontina y medular y varios núcleos de la formación reticular en especial la región inductora del sueño REM, núcleos profundos del cerebelo y la médula espinal. EL NPP también envía proyecciones a la conocida como la región inductora de la locomoción, localizada en la región mediolateral del bulbo. La contribución de las neuronas colinérgicas y no colinérgicas del NPP a la innervación del bulbo y la médula espinal solo se ha evaluado en ratas (43,44).

La proyección directa desde el NPP hacia las porciones cervical y torácica de la médula se hace a principalmente a través de neuronas no colinérgicas, aunque un pequeño número de neuronas colinérgicas pueden alcanzar la médula espinal (43).

ELECTROFISIOLOGÍA DEL NPP

De acuerdo a las características intrínsecas y eléctricas de la membrana se han identificado tres tipos de células (45).

Tipo I. Morfológicamente son pequeñas en forma de huso o triangulares. En cuanto a su naturaleza química probablemente son glutamatérgicas y se encuentran dispersas en el NPP, se han relacionado con un patrón de descarga tipo “Bursting” o de descarga fásica, es decir que la neurona dispara en ráfagas, que contienen de 5 a 20 espigas mezcladas con descargas individuales. Su actividad eléctrica es de alta frecuencia (45).

Tipo II. Se encuentran localizadas en la parte rostral y media del NPP, son fusiformes o poligonales con

5 a 7 dendritas primarias. Cerca del 50% de estas neuronas son colinérgicas, tienen un patrón de descarga tónico con potenciales de acción distanciados regularmente uno del otro en el tiempo, al igual que las tipo I son de alta frecuencia (45, 46).

Tipo III. Comparten características eléctricas tanto de las neuronas tipo I como las tipo II (45,47).

NPP Y LA LOCOMOCIÓN

EL NPP constituye una estructura anatómica fundamental, de la llamada región locomotora mesencefálica (RLM) (48), un área que en términos fisiológicos, se describe en modelos animales como el gato, la rata y el primate, (49) como aquella desde la cual es posible inducir movimientos de locomoción coordinados cuando se han sometido a sección precolicular postmamilar (48,50).

En ratas anestesiadas, se ha demostrado que casi las tres cuartas partes de las neuronas Tipo II del NPP registran un patrón de descarga tónico o “Non-Bursting”, y el patrón tipo “Bursting” se evidenció en el resto de las neuronas Tipo I, proponiendo así que por su actividad eléctrica, las neuronas tipo II podrían establecer control de la duración y la intensificación del movimiento, mientras que las tipo I podrían manejar la frecuencia (51). Es muy probable que las neuronas Tipo II sean fundamentales en el mantenimiento de las acciones motoras y el control de la postura, mientras que las tipo I modulen la iniciación y la coordinación de la marcha. Estas células se comportan de manera independiente a los cambios de la periferia, ya sea la moderación de las extremidades, o la aplicación de anestesia local en las articulaciones (52).

La intervención del NPP en la actividad motora también puede justificarse desde su interrelación con los GB ya que estos últimos al carecer de proyecciones directas con centros motores del tallo cerebral y la médula espinal, usan al NPP que si las tiene, como puerta de salida de información hacia centros motores y autonómicos del puente, el bulbo y la médula espinal. Por ello el NPP puede ser un importante modulador de centros bulbares y medulares implicados en la locomoción.

EVIDENCIAS EXPERIMENTALES

Hirsch et al. realizaron estudios post *mortem*, en pacientes con Enfermedad de Parkinson con tinciones histológicas para células de tipo colinérgico y encontraron una disminución de la tinción en la región entre los cuerpos neuronales, la pérdida de dicha tinción se acompañó de una degeneración de las neuronas colinérgicas en particular de las del NPP, ya que otras poblaciones de la región mesencefálica permanecieron intactas. En este estudio también se documentó que la pérdida de neuronas era aún mayor para el síndrome de parkinson y la parálisis supranuclear progresiva (53,54). Los estudios neuropatológicos en humanos han documentado que aproximadamente el 50% de las neuronas colinérgicas de la región lateral del subnúcleo compacto están degeneradas en la Enfermedad de Parkinson (55). Así mismo se ha argumentado que la cantidad de neuronas colinérgicas que se pierden, guardan una relación directa con la gravedad de los síntomas parkinsonianos, según se ha estudiado en la enfermedad de Parkinson idiopática (55).

Se han observado graves síntomas relacionados con trastornos de la marcha y la locomoción en seres humanos con infarto del mesencéfalo que incluye el NPP (56).

Otros estudios realizados en el Oxford Functional Neurosurgery Group revelaron que una lesión unilateral del NPP conduce a un estado de hemiparinsonismo, que puede resolverse con el paso del tiempo, mientras que lesiones bilaterales conducen a un padecimiento severo y permanente con síntomas parkinsonianos (57).

CORRELACIÓN CLÍNICA

Se ha propuesto que las alteraciones en la marcha, en el sueño, la postura, la rigidez y la bradicinesia, pueden en parte revelar la pérdida o supresión de la actividad neuronal en el NPP.

Rigidez: se ha considerado que la inhibición recíproca anormal, es uno de los mecanismos responsables de la rigidez en la Enfermedad de Parkinson, esto se debe a una excitación fuera de lo normal de las interneuronas inhibitorias, que se encuentran más activas en pacientes con EP comparados con personas sanas. En contraste, el

grado de disminución de la interneurona inhibitoria Ib se halla correlacionado con la severidad en las manifestaciones clínicas de la EP. Las interneuronas espinales se encuentran moduladas por conexiones descendentes supraespinales. EL NPP envía fibras eferentes a los núcleos reticulares, en pacientes con EP, este núcleo presenta alteraciones por lo que las conexiones reticuloespinales de tipo excitatorio que van a las interneuronas Ib están alteradas (58).

Alteraciones del ciclo vigilia-sueño: de los pacientes con EP experimentan trastornos en el sueño principalmente somnolencia, debido a la pérdida neuronal en diferentes núcleos que se encontrarían alterados por los cuerpos de Lewy, dentro de ellos se encuentra el NPP con pérdida hasta de un 57% de sus células catecolaminérgicas y no solo este, sino otros como: el *locus caeruleus* noradrenérgico, los núcleos serotoninérgicos del *rafé*, el núcleo basal magnocelular catecolaminérgico, y el sistema de orexinas hipotálamicas; ello explicaría el compromiso de los sistemas excitadores hacia el tálamo y la corteza para el inicio del sueño. De igual forma los medicamentos usados como tratamiento de la EP se asocian con la producción de estados de somnolencia y en la ocasiones con narcolepsia (59).

La estimulación colinérgica del área mesencefálica tegmental que incluye al NPP incrementa la frecuencia del sueño MOR, por tanto cuando se inhibe la síntesis de acetilcolina o por otros mecanismos como la inyección bilateral de ácido kaínico en el tegmento pontomesencefálico o por una alteración electrolítica, se alteran los mecanismos neuronales reguladores de este ciclo; el sueño MOR se reduce o desaparece. Así la frecuencia del sueño MOR depende del número de neuronas colinérgicas del NPP, lo que se confirma en pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopática, en quienes hay una lesión evidente del NPP y en quienes se han encontrado períodos de sueño MOR de menor duración, pero a su vez poseen períodos más largos del sueño N-MOR en sus fases I y II (59-61).

Las técnicas actuales de manejo permiten argumentar que el uso de estimulación cerebral profunda con cargas de baja frecuencia sobre el NPP aumenta el sueño REM durante la noche y los pacientes refieren mejores estados de alerta en la mañana siguiente, contrario al estímulo con altas frecuencias que produce inducción del sueño inme-

diato e inicio del sueño probablemente por bloqueo del NPP (62,63).

Trastornos del habla y la voz: uno de los síntomas más frecuentes en la EP es la presencia progresiva de disartria hipocinética, caracterizada por un habla monótona, de bajo tono e intensidad, imprecisa en las consonantes, con pausa inapropiada y pobre prosodia. Se estima que estas manifestaciones están presentes en 60-80% de las personas que padecen EP (64). Las características del habla del paciente con EP reflejan los cambios fisiológicos y anatómicos causados por la pérdida del estímulo dopaminérgico en el estriado y la consecuente alteración de los ganglios basales que compromete a los tres subsistemas relacionados con el control motor del habla: pulmonar, supraglótico y oral.

La rigidez asociada a la EP afecta al sistema respiratorio, encargado de facilitar el flujo y presión del aire precisos para generar la voz, lo que se traduce perceptualmente en una voz grave (65). El sistema fonatorio también se ve alterado, principalmente el ritmo vibratorio de las cuerdas vocales. Esta alteración se manifiesta en la frecuencia fundamental (F0), el componente de frecuencia más bajo de la voz, que representa el número de veces que las cuerdas vocales se abren y cierran por segundo (66).

La articulación se ve alterada, haciendo difícil la producción de movimientos articulatorios rápidos y la realización de pausas entre consonantes, y en ocasiones incapacidad para cerrar completamente la cavidad oral durante las pausas a causa de la reducida amplitud de los movimientos articulatorios (67). Debido a la escasa capacidad para producir fluctuaciones en la F0, se altera la entonación emocional por lo que otra manifestación es la disprosodia. En conclusión el estudio del habla y el análisis acústico pueden proveer un potencial diagnóstico en la EP.

Alteraciones de la marcha: dentro del espectro de signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson (EP) se presentan fallas en el inicio y el mantenimiento de la marcha, congelación, y desequilibrio subcortical. Muchas de estas alteraciones no muestran mejoría ante el tratamiento con L-dopa. Las detenciones imprevistas en la marcha o fracaso en su inicio, fenómeno denominado marcha congelada se ha descrito recientemente asociado a disfunción de los NPP.

La estimulación cerebral profunda del núcleo pedúnculo pontino (NPP) es una terapia efectiva para este fenómeno (68). Un estudio, caracterizó la conectividad del NPP en pacientes con marcha congelada, pacientes con EP sin la marcha congelada y un grupo control sano, mediante técnicas de imagen con tensor de difusión BBGF. Las diferencias en los perfiles de conectividad del NPP de los grupos de estudio se mostraron en el cerebelo y en el puente. El NPP mostró conectividad con el cerebelo en el grupo control y el grupo con EP sin marcha congelada. Los pacientes con marcha congelada no mostraron conectividad con el cerebelo, en cambio se evidenció un aumento en la decusación de las fibras corticopónticas en el puente anterior a la altura de la sección media del cuarto ventrículo. Estos resultados sugieren que las proyecciones corticopónticas, que se cruzan en el puente están incrementadas en la EP con marcha congelada como síntoma importante (69).

La marcha congelada responde pobremente al tratamiento con levodopa (69). Lo que puede sugerir que su fisiopatología no se explicada completamente por la disminución progresiva de dopamina, sino más bien por un proceso fisiopatológico diferente. La estimulación cerebral profunda (DBS) del núcleo pedunculo pontino (NPP) es una terapia eficaz para los pacientes con EP que presentan congelamiento de la marcha como síntoma predominante (70).

La estimulación del NPP puede ser eficaz en pacientes con marcha congelada resistente al tratamiento con L-dopa debido a que el NPP puede conectarse directamente con los centros de control del aparato locomotor en el tronco cerebral y el cerebelo (71). Estimular las neuronas del NPP a bajas frecuencia puede evitar el paso por los ganglios basales deteriorados y activar el control del aparato locomotor y el centro postural de forma directa.

Las fibras corticopónticas viajan a través de los pedúnculos cerebrales para hacer sinapsis con los núcleos pónticos en la parte ventral de la protuberancia. Los axones de los núcleos pónticos se decusan en la región anterior del puente y se proyectan a través del pedúnculo cerebeloso medio contralateral como fibras musgosas hacia la corteza cerebelosa (72).

ALTERACIONES EN LA NOCICEPCIÓN

Casi el 50% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopática, tienen síntomas primarios por alteración de la sensibilidad. Aproximadamente el 20% de estos síntomas preceden a los desórdenes motores. Esto puede explicarse si se analiza al NPP como un importante centro de control de estímulos dolorosos (41), que modula varias estructuras relacionadas con la anti-nocicepción, como el núcleo magno del rafe y la sustancia gris periacueductal (73). El NPP es el blanco más sensible a la anti-nocicepción inducida por la nicotina. Este núcleo recibe sus principales aferencias sensitivas desde el área receptiva trigeminal contralateral, incluyendo el asta dorsal de la médula espinal y el núcleo *cuneatus* (74,75). Los experimentos en ratas mostraron una antinocicepción de 5 a 10 minutos, posterior a la estimulación colinérgica del NPP (76).

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA DEL NPP

La estimulación cerebral profunda es un procedimiento quirúrgico, ampliamente validado por numerosas sociedades científicas que pretende modular la actividad cerebral y superar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, tales como el temblor, la rigidez, y los desórdenes asociados a la marcha, se usa preferentemente en pacientes que tras un tratamiento largo con L- dOPA presentan complicaciones, los centros que se estimulan en esta terapia son el Globo pálido, el tálamo y el NST, se prefiere este último se ha convertido por sus resultados en la mejoría de los síntomas axiales de la EP, aunque muy limitado respecto a los síntomas motores no dopaminérgicos, es por ello que se ha hecho necesaria la búsqueda de otros blancos de estimulación como el NPP (77). Aziz TZ et al, fueron los primeros en demostrar en modelos primates, que tras una micro inyección de un antagonista del GABA, en el NPP podría superarse la acinesia y se mostró el mismo efecto tras la estimulación eléctrica (78,79).

Las actuales experiencias con la estimulación hecha en el NPP, muestran que este procedimiento solo se ha llevado a cabo en 10 pacientes, un número muy pequeño, que no garantiza la efectividad o el fracaso de la terapia, estos estudios también muestran controversia respecto a la ubicación específica

de los blancos estimulados (80,81). Se realizaron comparaciones de la estimulación del NPP frente a la estimulación del NST con la escala UPDRS, y los resultados respecto al componente motor fueron superiores para el NST, 54% *vs.* 32%. La estimulación combinada de los núcleos no mostró grandes diferencias en cuanto a la escala UPDRS, pero se presentó un avance significativo en cuanto a la superación de las alteraciones de la marcha y el equilibrio (82-84).

CONCLUSIONES

- El NPP posee una extensa red de conexiones ascendentes y descendentes que lo convierten en una región con implicaciones funcionales variadas.
- Se ha demostrado con bases anatómicas y fisiológicas, la relación del NPP, con diversas funciones como la locomoción, el ciclo de vigilia y el control de estímulos dolorosos, que se alteran en quienes padecen EP.
- Se ha identificado al NPP, como un blanco importante para la implementación de nuevas terapias que permitan una mejoría integral de los signos y síntomas en la EP.
- Queda mucho esclarecer en cuanto a la fisiopatología de la EP de Parkinson y su relación con diversas estructuras anatómicas hasta ahora subestimadas.

REFERENCIAS

1. WINN P. Frontal syndrome as a consequence of lesions in the pedunculopontine tegmental nucleus: A short theoretical review. *Brain Res Bull.* 1998; 47: 551-63.
2. GARCÍA-RILL E, BIEDERMANN JA, CHAMBERS T, SKINNER RD, MRAK RE, HUSAIN M, ET AL. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience.* 1995; 66: 321-35.
3. LAVOIE B, PARENT A. pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey. distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate cholinergic neurons *J Comp. Neurol.* 1994; 344:190-209.
4. TAKAKUSAKI K, SHIROYAMA T, YAMAMOTO T, KITAI ST. Cholinergic and non cholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *J Comp Neurol.* 1996; 371:345-61.

5. JONES BE. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*. 1991; 40:637-56.
6. GARCÍA-RILL E. The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res Rev*. 1986; 11: 47-63.
7. OLSZEWSKI J, BAXTER D. Cytoarchitecture of the human brain stem. 2nd edition Baset: Karger; 1982:194-5.
8. PAHAPILL PA, LOZANO A. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000; 123:1767-83.
9. RYE B, SAPER C. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture; cytochemistry and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol*. 1987; 259:483-528.
10. DODER M, JAHANSHAHI M, TURJANSKI N, MOSELEY IF, LEES AJ. Parkinson's syndrome after closed head injury: a single case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:380-5.
11. MARDER KS, TANG MX, MEJIA-SANTANA H, ROSADO L, LOUIS ED, COMELLA CL, ET AL. Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study. *Arch Neurol*. 2010; 67:731-8.
12. HAYWOOD AF, STAVELEY BE. Parkin counteracts symptoms in a Drosophila model of Parkinson's disease. *BMC Neuroscience*. 2004;5:14.
13. LEE MS, RINNE JO, MARSDEN CD. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J*. 2000; 41:167-84.
14. HORNYKIEWICZ O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl*. 2006.
15. MARRAS C, LANG A. Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain. *Neurology*. 2008; 70:1996.
16. MORIIZUMI T, HATTORI T. Separate neuronal populations of the rat globus pallidus projecting to the subthalamic nucleus, auditory cortex and pedunculopontine tegmental area. *Neuroscience*. 1992; 46: 701-10.
17. SHINK E, SIDIBÉ M, SMITH Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II Topography and Synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus *J Comp Neurol*. 1997; 382:343-63.
18. GROFOVA I, ZHOU M. Nigral innervation of cholinergic and glutamatergic cells in the rat mesopontine tegmentum: light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical studies. *J Comp Neurol*. 1998; 395: 359-79.
19. KANG Y, KITAI ST. Electrophysiological properties of pedunculopontine neurons and their postsynaptic responses following stimulation of substantia nigra reticulata. *Brain Res*. 1990; 535: 79-95.
20. KITA H, KITAI ST. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol*. 1987; 260:435-52.
21. HAMMOND C, ROUZAIRE-DUBOIS B, FÉGER J, JACKSON A, CROSSMAN AR. Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontine in the rat. *Neuroscience*. 1983; 9:41-52.
22. GROENEWEGER HJ, BERENDSE HW, HABER SN. Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience* 1993; 57:113-42.
23. STEININGER TL, WAINER BH, RYE DB. Ultrastructural study of cholinergic and non cholinergic neurons in the pars compacta of the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *J Comp Neurol*. 1997; 382: 285-301.
24. SEMBA K, FIBIGER HC. Afferent connections of the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *J Comp Neurol*. 1992; 323:387-410.
25. MATSUMURA M, NAMBU A, YAMAJI Y, WATANABE K, IMAI H, INASE M, TOKUNO H, TAKADA M. ET AL. Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*. 2000;98:97-110.
26. SPANN BM, GROFOVA I. Origin of ascending and spinal pathways from the nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *J Comp Neurol*. 1989; 283:13-27.
27. RUGGIERO DA, ANWAR M, GOLANOV EV, REIS DJ. The pedunculopontine tegmental nucleus issues collaterals to the fastigial nucleus and rostral ventrolateral reticular nucleus in the rat. *Brain Res*. 1997; 760:272-6.
28. SPANN BM, GROFOVA I. Nigropedunculopontine projection in the rat: an anterograde tracing study with Phaseolus vulgaris- leucoagglutinin *J Comp Neurol*. 1991; 311: 375-88.
29. SUGIMOTO T, HATTORI T. Organization and efferent projections of nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta with special reference to its cholinergic aspects. *Neuroscience*. 1984; 4: 931-46.
30. HALLANGER AE, LEVEY AI, LEE HJ, RYE DB, WAINER BH. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J Comp Neurol*. 1987; 262:105-124.
31. SOFRONIEW MV, PRIESTLEY JV, CONSO-LAZIONE A, ECKENSTEIN F, CUELLO AC. Cholinergic projections from the midbrain and pons to the thalamus in the rat, identified by combined retrograde tracing and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Brain Res*. 1985; 329:213-23.

32. JONES BE. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience* 1991; 40:637-656.
33. SCARNATI E, GASBARRI A, CAMPANA E, PACITTI C. The organization of nucleus tegmenti pedunculopontinus neurons projecting to basal ganglia and thalamus: a retrograde fluorescent double labeling study in the rat. *Neurosci Lett*. 1987; 79:11-6.
34. SCARNATI E, PROIA A, DI LORETO S, PACITTI C. The reciprocal electrophysiological influence between the nucleus tegmenti pedunculopontinus and the substantia nigra in normal and decorticated rats. *Brain Res*. 1987; 423:116-24.
35. TOKUNO H, MORIIZUMI T, KUDO M, NAKAMURA Y. A morphological evidence for monosynaptic projections from the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta (TPC) to nigrostriatal projection neurons. *Neurosci Lett*. 1988; 85:1-4.
36. HERNÁNDEZ-LÓPEZ S, GÓNGORA-ALFARO JL, MARTÍNEZ-FONG D, ACEVES J. A cholinergic input to the substantia nigra pars compacta increases striatal dopamine metabolism measured by in vivo voltammetry. *Brain Res*. 1992; 598:114-120.
37. SAPER CB, LOEWY AD. Projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Res*. 1982; 252: 367-72.
38. JACKSON A, CROSSMAN AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience*. 1983; 10: 725-765.
39. LAVOIE B, PARENT A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract tracing methods. *J Comp Neurol*. 1994; 344:210-31.
40. NAKANO K, HASEGAWA Y, TOKUSHIGE A, NAKAGAWA S, KAYAHARA T, MIZUNO N. Topographical projections from the thalamus, subthalamic nucleus and pedunculopontine tegmental nucleus to the striatum in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res*. 1990; 537:54-68.
41. GONYA-MAGEE T, ANDERSON ME. An electrophysiological characterization of projections from the pedunculopontine are to entopeduncular nucleus and globus pallidus in the cat. *Exp Brain Res*. 1983; 49:269-79.
42. INGLIS WL, WINN P. The pedunculopontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog. Neurobiol*. 1995;47:1-29.
43. RYE DB, LEE HL, SAPER CB, WAINER BH. Medullary and spinal efferents to the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol*. 1988; 269:315-41.
44. GOLDSMITH M, VAN DER KOOY D. Separate non-cholinergic descending projections and cholinergic ascending projections from the nucleus tegmenti pedunculopontine. *Brain Res*. 1988; 445:386-91.
45. KANG Y, KITAI ST. Electrophysiological properties of pedunculopontine neurons and their postsynaptic responses following stimulation of substantia nigra reticulata. *Brain Res*. 1990; 535:79-95.
46. LEONARD CS, LLINÁS R. Electrophysiology of thalamic- projecting cholinergic brainstem neurons and their inhibition by ACh. *Soc. Neuroscience*. 1988;14:297.
47. LIMOUSIN P, POLLAK P, BENAZZOUZ A, HOFFMANN D, LE BAS JE, BROUSSOLLE E, ET AL. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 1995; 345:91-5.
48. GARCIA-RILL E, SKINNER RD. The mesencephalic locomotor region. Activation of amedullary projection site. *Brain Res*. 1987;1-12.
49. EIDELBERG E, WALDEN JG, NGUYEN LH. Locomotor control in macaque monkeys. *Brain* 1981; 647-63.
50. GARCIA-RILL E, HOUSER CR, SKINNER RD, SMITH W, WOODWARD DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. *Brain Res Bull*. 1987; 18:731-8.
51. OGURA M, NAKAO N, NAKAI E, ITAKURA T. Firing activity of the basal ganglia and pedunculopontine nucleus in rats with nigrostriatal lesions. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1997; 67:80-1.
52. ROS H, MAGILL PJ, MOSS J, BOLAM JP, MENASEGOVIA J. Distinct types of non-cholinergic pedunculopontine neurons are differentially modulated during global brain states. *Neuroscience*. 2010; 170: 78-91.
53. HIRSCH EC, GRAYBIEL AM, DUYCKAERTS C, JAVOY-AGID F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84:5976-80.
54. ZWEIG RM, WHITEHOUSE PJ, CASANOVA MF, WALKER LC, JANKEL WR, PRICE DL. Loss of pedunculopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1987; 22:18-25.
55. ZWEIG RM, JANKEL WR, HEDREEN JC, MAYEUX R, PRICE DL. The pedunculopontine nucleus in parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 1989; 26:41-6.
56. RINNE JO, MA SY, LEE MS, COLLAN Y, ROYTTA M. Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; Epub ahead of print.
57. KUO SH, KENNEY C, JANKOVIC J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord*. 2008; 23:616- 19.
58. MUNRO-DAVIES L, WINTER J, AZIZ TZ,

STEIN JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Exp Brain Res*. 1999; 129:511–17.

59. DELWAIDE PJ, PEPIN JL, MAERTENS DE NOORDHOUT A. Contribution of reticular nuclei to the pathophysiology of parkinsonian rigidity. *Adv Neurol*. 1993;60:381–5.

60. BAGHDOYAN HA, RODRIGO-ANGULO ML, MCCARLEY RW, HOBSON JA. Site-specific enhancement and suppression of desynchronized sleep signs following cholinergic stimulation of three brainstem regions. *Brain Res*. 1984; 306:39–52.

61. DATTA S, SIWEK DF. Excitation of the brain stem pedunculopontine tegmentum cholinergic cells induces wakefulness and REM sleep. *J Neurophysiol*. 1997; 77: 2975–88.

62. EFTHIMIOU J, ELLIS R, HARDIE RJ, STERN GM. Sleep apnea in idiopathic and postencephalitic parkinsonism. *Adv Neurol*. 1987; 45:275–6.

63. ROMIGI A, PLACIDI F, PEPPE A, PIERANTOZZI M, IZZI F, BRUSA L, ET AL. Pedunculopontine nucleus stimulation influences REM sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008; 15:e64–5.

64. LIM AS, MORO E, LOZANO AM, HAMANI C, DOSTROVSKY JO, HUTCHISON WD, ET AL. Selective enhancement of rapid eye movement sleep by deep brain stimulation of the human pons. *Ann Neurol*. 2009; 66:110–4.

65. TÖRNQVIST AL, SCHALÉN L, REHNCRONA S. Effects of different electrical parameter settings on the intelligibility of speech in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2004; 20:416–23.

66. KING JB, RAMIG LO, LEMKE JH, HORII Y. Parkinson's disease: longitudinal changes in acoustic parameters of phonation. *J Med Speech Lang Pathol*. 1994; 2: 29–42.

67. TJADEN K, WILDING GE. Rate and loudness manipulations in dysarthria: acoustic and perceptual findings. *J Speech Lang Hear Res*. 2004; 47:766–83.

68. MARTINEZ-SÁNCHEZ F. Speech and voice disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2010; 51:542–50.

69. FERRAYE MU, DEBU B, POLLAK P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Mov Disord*. 2008; 23 (Suppl 2):S489–S494.

70. DIAMOND A, JANKOVIC J. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6:1181–97.

71. MORI S, ZHANG J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006; 51:527–39.

72. NANDI D, MUTHUSAMY K, RAY NJ, GREGORY R, STEIN JF, AZIZ TZ. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord*. 2009; 24:319–28.

73. ARAVAMUTHAN BR, STEIN JF, AZIZ TZ. The anatomy and localization of the pedunculopontine nucleus determined using probabilistic diffusion tractography [corrected]. *Br J Neurosurg*. 2008; 22 (Suppl1):S25–S32.

74. IWAMOTO ET. Characterization of the antinociception induced by nicotine in the pedunculopontine tegmental nucleus and the nucleus raphe magnus. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991; 257:120–33.

75. SEMBA K, FIBIGER HC. Afferent connections of the laterodorsal and pedunculo pontino tegmental nuclei in the rat: a retro- and anterograde transport and immunohistochemical study. *J Comp Neurol*. 1992; 323:387–410.

76. GRUNWERT BS, KREIN H, KRAUTHAMER GM. Somatosensory input and thalamic projection of pedunculopontine tegmental neurons. *Neuroreport*. 1992; 3:673–5.

77. IWAMOTO ET, MARION L. Adrenergic, serotonergic and cholinergic components of nicotinic antinociception in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 265:777–89.

78. DEROST PP, OUCHCHANE L, MORAND D, ULLA M, LLORCA PM, BARGET M, ET AL. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*. 2007; 68:1345–55.

79. NANDI D, AZIZ TZ, GILADI N, WINTER J, STEIN JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain*. 2002; 125:2418–30.

80. JENKINSON N, NANDI D, MIAL RC, STEIN JF, AZIZ TZ. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport*. 2004; 15:2621–4.

81. MAZZONE P, LOZANO A, STANZIONE P, GALATI S, SCARNATI E, PEPPE A, ET AL. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2005; 16:1877–81.

82. STEFANI A, LOZANO AM, PEPPE A, STANZIONE P, GALATI S, TROPEPI D, ET AL. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 2007; 130:1596–607.

83. ZRINZO L, ZRINZO LV, TISCH S, LIMOUSIN PD, YOUSRY TA, AFSHAR F, ET AL. Stereotactic localization of the human pedunculopontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain*. 2008; 131:1588–98.

84. ZETUSKY WL, JANKOVIC, PIZZOLO FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease. Clinical and prognostic implications. *Neurology*. 1995; 35:522–6.