



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**ESTUDIO DEL PAPEL DEL CEREBELO EN LA ENFERMEDAD
DE PARKINSON MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL**

Tesis Doctoral

Fátima Carrillo García

Mayo, 2014

D. Pablo Mir Rivera, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que la memoria del trabajo titulada “Estudio del papel del cerebelo en la enfermedad de Parkinson mediante estimulación magnética transcraneal” elaborado por Fátima María Carrillo, Licenciada en Medicina, ha sido realizada bajo su dirección y cumple las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor con Mención Internacional por la Universidad de Sevilla.

Para que así conste, firma la presente en Sevilla, de Marzo de 2014.

Fdo.: D. Pablo Mir Rivera

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer a mis padres todo el esfuerzo que han realizado para que hoy sea la persona que soy. A mis hermanos, por estar ahí, y animarme siempre a seguir hacia delante.

Agradezco inmensamente el trabajo y la paciencia de mi director de tesis, Pablo Mir, gracias a su dedicación y esfuerzo, este trabajo ha sido posible. Además, ha guiado mis pasos desde mis primeras andaduras en la Neurología y me ha inculcado la pasión y formado día a día en la subespecialidad de Trastornos del Movimiento.

A mis compañeros del laboratorio de Trastornos del Movimiento, especialmente a Francisco Javier Palomar, por la gran ayuda y apoyo totalmente desinteresada que siempre he recibido de su parte y sin él que este trabajo no habría sido posible realizar.

A todos mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Virgen del Rocío, por haber compartido tantos momentos durante todos estos años.

A Pachi y mis tres preciosos hijos, por su amor incondicional, su apoyo y comprensión en todo momento.

INDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS	6
INDICE DE TABLAS	8
ABREVIATURAS	10
ABBREVIATIONS	12
INTRODUCCIÓN	13
1. Enfermedad de Parkinson (EP)	13
1.1 Fisiopatología en la EP.....	14
1.2 El cerebelo en la EP.....	17
1.2.1 Anatomía del cerebelo y sus conexiones con los ganglios basales.....	17
1.2.2 Cambios patológicos en el cerebelo en la EP.....	19
1.2.3. Cambios funcionales cerebelosos en la EP.....	19
2. Estimulación magnética transcraneal (EMT)	21
2.1 Mecanismos de acción y técnicas.....	23
2.2 Estudios de pulsos simples de EMT.....	28
2.3 Estudios de pulsos apareados de EMT.....	30
2.4 Interacciones entre el cerebelo y la corteza motora primaria.....	33
2.5 Efecto del tratamiento dopaminérgico.....	34
3. Estimulación magnética transcraneal repetitiva	37
HIPOTESIS	39
OBJETIVOS	41
1. Objetivos	41
2. Objectives	43
MATERIAL Y MÉTODO	45
1. Sujetos de estudio	45
1.1 Pacientes.....	45

1.2 Controles.....	47
1.3 Características de los sujetos incluidos.....	47
2. Diseño experimental	50
2.1 Evaluación de la excitabilidad cortical en la corteza motora.....	50
2.2 Estudio de la interacción cerebelo-motora mediante la técnica de prepulso cerebeloso.....	53
2.3 Estudio de la excitabilidad cortical mediante EMTr cerebelosa.....	54
3. Análisis estadístico	54
SUMMARY OF MATERIALS AND METHODS	56
RESULTADOS	61
1. Datos clínicos y demográficos.....	61
2. Intensidad de la estimulación magnética.....	61
3. Protocolo de prepulso cerebeloso.....	62
4. Protocolo de 20 PEM dentro de la ETBc cerebelosa.....	67
5. Protocolo de ICIC y FIC dentro de la ETBc cerebelosa.....	72
SUMMARY OF RESULTS	89
DISCUSIÓN	100
CONCLUSION	105
CONCLUSIONS	107
BIBLIOGRAFIA	109
APÉNDICE	124
1. Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS).....	124
2. Estadios de Hoehn y Yahr.....	136
3. Fátima Carrillo, Francisco J. Palomar, Virginia Conde, Francisco J. Diaz-Corrales, Paolo Porcacchia, Miguel Fernández-del-Olmo, Giacomo Koch, Pablo Mir. Study of cerebello thalamocortical pathway by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. Brain Stimul. 2013 Jul;6(4):582-9.....	138

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Inclusiones intraneuronales tipo cuerpos de Lewy en una neurona dopaminérgica de la sustancia negra pars compacta.

Figura 2. Representación esquemática de la vía nigroestriatal en sujetos sanos (A) y en pacientes con enfermedad de Parkinson (B).

Figura 3. Representación esquemática de las relaciones de facilitación e inhibición de los circuitos directo e indirecto de los ganglios basales en situación normal (A) y tras la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (B) como sucede en la enfermedad de Parkinson.

Figura 4. Vías de conexión entre los ganglios basales y el cerebelo.

Figura 5. Areas de mayor activación en pacientes con enfermedad de Parkinson respecto a sujetos controles durante la realización de movimientos secuenciales.

Figura 6. Esquema del mecanismo de acción de la estimulación magnética transcraneal.

Figura 7. Representación esquemática de posición de la bobina de estimulación y la respuesta muscular obtenida en la mano contralateral.

Figura 8. Bobinas de estimulación: a la izquierda con forma de figura de ocho, a la derecha con forma circular.

Figura 9. Campo eléctrico inducido por la bobina de estimulación.

Figura 10. Representación esquemática del periodo de silencio.

Figura 11: Representación esquemática de la inhibición intracortical con intervalo corto entre estímulos y facilitación intracortical.

Figura 12. Protocolo de prepulso cerebeloso.

Figura 13. Protocolo de 20 potenciales evocados motores dentro de la estimulación theta burst continua cerebelosa en el grupo control, enfermedad de Parkinson en situación on y off.

Figura 14. Protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical a intervalo corto previo a la estimulación theta burst continua cerebelosa en el grupo control, enfermedad de Parkinson en situación on y off.

Figura 15A. Protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical a intervalo corto previo y tras la estimulación theta burst continua cerebelosa en el grupo control.

Figura 15B. Protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical a intervalo corto previo y tras la estimulación theta burst continua cerebelosa en el grupo en el grupo de enfermedad de Parkinson en situación on.

Figura 15C. Protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical a intervalo corto previo y tras la estimulación theta burst continua cerebelosa en el grupo de enfermedad de Parkinson en situación off.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Tabla 2. Amplitud del potencial evocado motor en controles en el protocolo de prepulso cerebeloso.

Tabla 3. Amplitud del potencial evocado motor en enfermedad de Parkinson on medicación en el protocolo de prepulso cerebeloso.

Tabla 4. Amplitud del potencial evocado motor en enfermedad de Parkinson off medicación en el protocolo de prepulso cerebeloso.

Tabla 5. Amplitud del potencial evocado motor en sujetos controles pre y post estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de 20 potenciales evocados motores.

Tabla 6. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson on medicación pre y post estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo 20 potenciales evocados motores.

Tabla 7. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson off medicación pre y post estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de 20 potenciales evocados motores.

Tabla 8. Amplitud del potencial evocado motor en sujetos controles pre estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 9. Amplitud del potencial evocado motor en sujetos controles t0 post estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 10. Amplitud del potencial evocado motor en sujetos controles t20 postestimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 11. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson on medicación pre estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 12. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson on medicación t0 postestimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 13. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson on medicación t20 postestimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 14. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson off medicación pre estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 15. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson off medicación t0 post estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

Tabla 16. Amplitud del potencial evocado motor en el grupo de enfermedad de Parkinson off medicación t20 post estimulación theta burst continua cerebelosa dentro del protocolo de inhibición intracortical a intervalo corto y facilitación intracortical.

ABREVIATURAS

ANOVA: análisis de la varianza

ARN: ácido ribonucleico

CP: células de Purkinge

EC: estímulo condicionante

ESM: estimulador de salida máximo

ET: estímulo test

EET: estimulación eléctrica transcraneal

EMT: estimulación magnética transcraneal

EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva

EP: enfermedad de Parkinson

ETBc: estimulación tetha burst continua

FIC: facilitación intracortical

GABAa: ácido γ -amino butírico tipo a

GABA b: ácido γ -amino butírico tipo b

GGBB: ganglios basales

GPe: globo palido externo

GPi: globo palido interno

H&Y: Estadiaje de Hoehn y Yahr

Hz: hercio

ICIC: inhibición intracortical con intervalo corto entre estímulos

ICIL: inhibición intracortical con intervalo largo entre estímulos

IIE: intervalo entre estímulos

M1: corteza motora primaria

MS: milisegundos

MV: milivoltios

NCP: núcleos cerebelosos profundos

NST: núcleo subtalámico

PEM: potencial evocado motor

PET: tomografía por emisión de positrones

PIO: primer músculo interóseo

PS: periodo de silencio

PSc: periodo de silencio central

SN: sustancia negra

SNpc: sustancia negra pars compacta

SNpr: sustancia negra pars reticulata

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

UM: umbral motor

UMA: umbral motor activo

UMR: umbral motor en reposo

UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson

ABBREVIATIONS

AMT: active motor threshold

CCS: cerebellar conditioning stimulus

cTBS: continuous theta burst stimulation

GPi: internal globus pallidus

GPe: external globus pallidus

ICF: short intracortical facilitation

ISI: interstimulus interval

M1: primary motor cortex

MEP: motor evoked potential

MS: millisecond

MSO: maximum stimulator output

PD: Parkinson's disease

PT direct: pathway direct

PT indirect: pathway indirect

RMT: resting motor threshold

SC: stimulus conditioning

SICI: short intracortical facilitation

SMA: supplementary motor area

SNpc: substantia nigra pars compact

ST: stimulus test

STN: subthalamic nucleus

TS: test stimulus

UPDRS: unified Parkinson's disease scale

VL: thalamic nuclei ventral lateral

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es tras la enfermedad de Alzheimer la enfermedad neurodegenerativa más frecuente (de Lau y Breteler, 2006). Se caracteriza clínicamente por parkinsonismo (temblor de reposo, bradicinesia, rigidez) y pérdida de los reflejos posturales (Hoehn y Yahr, 1967) . La EP tiene una prevalencia aproximada de 0,5-1% entre las personas de 65 a 69 años, aumentando a 1-3% entre las personas de 80 o más años de edad (Nussbaum y Ellis, 2003). Anatomopatológicamente se caracteriza por pérdida de neuronas en la sustancia negra (SN) en asociación con la presencia de depósitos de proteínas ubiquitinadas en el citoplasma de las neuronas formando los cuerpos de Lewy (Kuzuhara, et al., 1988; Pollanen, et al., 1993) (Figura 1). También se han descrito lesiones histológicas en diversas localizaciones aparte de la ocurrida en la SN pars compacta (SNpc) (Delwaide, et al., 1993; Forno, 1996). Estas localizaciones comprenden extensas lesiones extranigrales como el núcleo dorsal motor de los IX y X pares craneales y la zona reticular intermedia adyacente, algunos núcleos de la formación reticular y del rafe dorsal y subnúcleos del tálamo y la amígdala (Wolters, 2001).

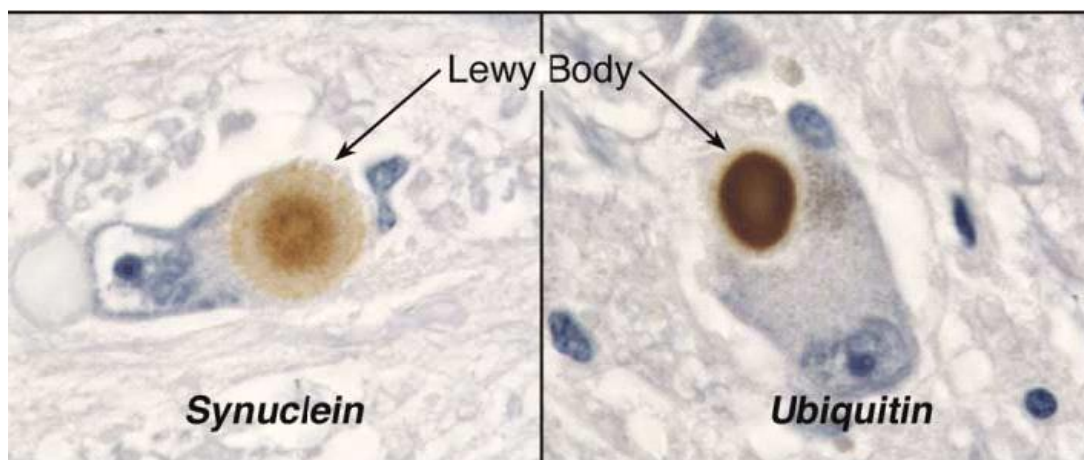


Figura 1. Inclusiones intraneuronales tipo cuerpos de Lewy en una neurona dopaminérgica de la sustancia negra pars compacta. (Tomado de Dauer y Przedborski, 2003).

1.1 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

En la EP existe una degeneración gradual de las neuronas que conforman el haz nigroestriatal produciendo de esta forma un déficit funcional de los ganglios basales (GGBB) (Berardelli., et al, 2001)(Figura 2).

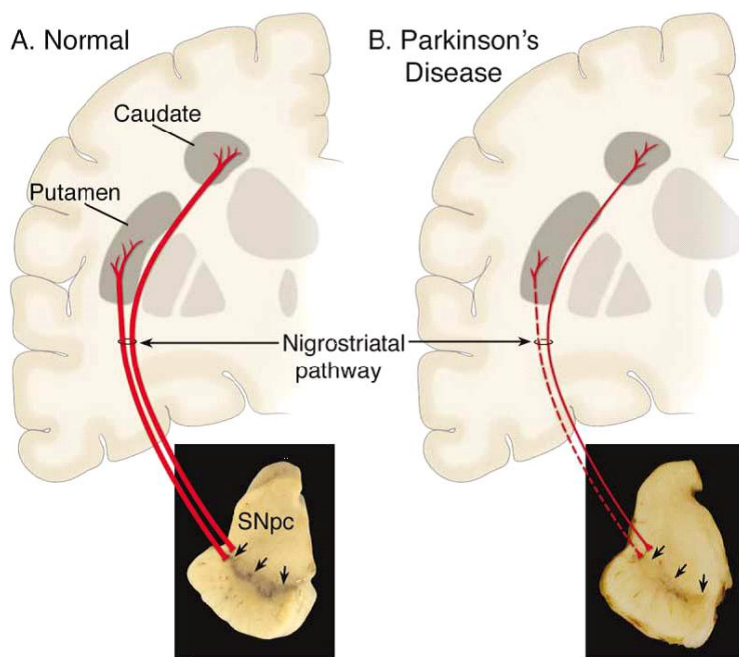


Figura 2. Representación esquemática de la vía nigroestriatal en sujetos sanos (A) y en pacientes con enfermedad de Parkinson (B). (Tomado de Dauer y Przedborski, 2003).

En el estado normal (figura 3), la activación de la vía corticoestriatal produce, a partir del circuito directo, una inhibición de las neuronas del globo pálido interno (GPi) y la sustancia SN pars reticulata (SNpr) que, a su vez, desinhibirían sus núcleos talámicos diana facilitando las proyecciones talámicas a la corteza (Rodríguez-Oroz., et al, 2000). El efecto neto de esta secuencia sería facilitador del movimiento. En el circuito indirecto, la estimulación corticoestriatal produciría una inhibición del globo pálido externo (GPe) que desinhibiría el núcleo subtalámico (NST). Éste, a su vez, excitaría al GPi y la SNpr, que aumentarían sus eferencias inhibiendo sus dianas talámicas y troncoencefálicas, quedando así disminuidas las proyecciones excitatorias

talamocorticales. De esta forma, el efecto neto de esta secuencia sería inhibitorio del movimiento.

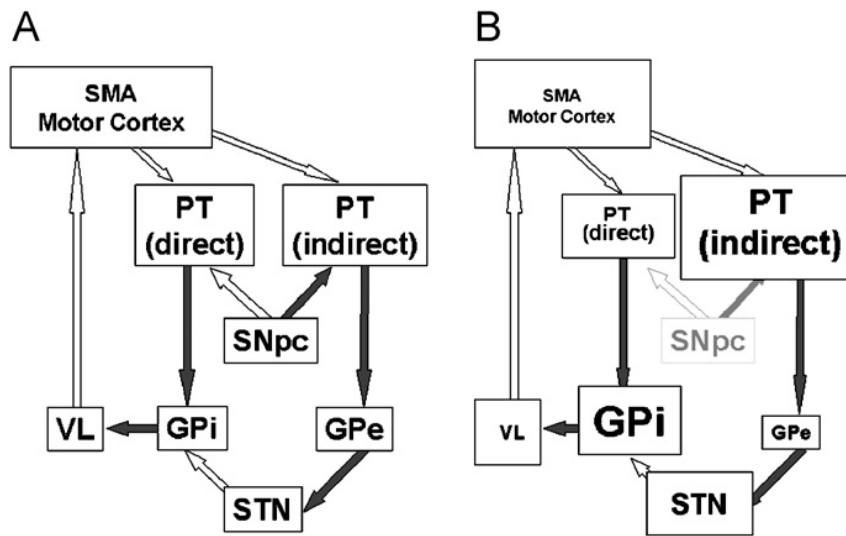


Figura 3. Representación esquemática de las relaciones de facilitación e inhibición de los circuitos directo e indirecto de los ganglios basales en situación normal (A) y tras la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (B) como sucede en la enfermedad de Parkinson. Las flechas blancas representan conexiones facilitadoras, las flechas negras representan conexiones inhibitorias. (Tomado de Montgomery, 2007). SMA: supplementary motor área, PT direct: pathway direct, PT indirect: pathway indirect, SNpc: sustancia nigra pars compacta, GPi: internal globus pallidus, GPe: external globus pallidus, STN: subthalamic nucleus, VL: thalamic nuclei ventral lateral.

En el estado parkinsoniano (figura 3), la deplección dopaminérgica produce cambios funcionales en el circuito motor (Obeso., et al, 1997). La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc disminuye la inhibición que la vía nigroestriatal ejerce sobre las neuronas en el origen del circuito indirecto, aumentando su actividad que sobreinhibe al GPe. Esta reducción en el tono inhibitorio del GPe sobre el núcleo subtalámico (NST) conduce a un aumento en su actividad y, por tanto, hiperexcita el GPi y la SNpr, que quedan hiperactivos (Bergman., et al, 1994). La deplección dopaminérgica actúa en sentido opuesto sobre las neuronas estriatales de la vía directa, en las que disminuye la excitación ejercida por la vía nigroestriatal. Esto produce un descenso de la inhibición que estas neuronas ejercen sobre el GPi y la SNpr y, por tanto,

un aumento de su actividad, que se sumaría al obtenido por la vía indirecta. El aumento de la actividad neuronal en el GPi y la SNpr origina un exceso de inhibición sobre sus dianas talámicas y troncoencefálicas, disminuyendo la excitación tálamocortical (Filion y Tremblay, 1991; Herrero., et al, 1996; Vila., et al, 1996; Mitchell., et al, 1989). Esta falta de excitación de las áreas motoras corticales está relacionada con la bradicinesia de la EP. La hiperactividad del NST y de sus núcleos de proyección (GPi y SNpr) se consideran los hechos fundamentales del estado parkinsoniano.

En el cerebro parkinsoniano puede haber un reclutamiento secundario de circuitos adicionales durante el movimiento para intentar compensar el déficit funcional primario de los GGBB. Tanto en estudios de neuroimagen funcional (tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética funcional) como en estudios neurofisiológicos se ha observado una menor activación de las áreas motoras mediales (área motora suplementaria y áreas adyacentes) en enfermos de Parkinson comparada con sujetos normales, acompañándose de mayor activación de la corteza premotora y parietal (Samuel., et al, 1997, Catalan., et al, 1999; Sabatini., et al, 2000). Lo primero podría relacionarse con las dificultades en la preparación del movimiento que tienen los pacientes con EP y lo segundo podría ser un proceso activo de compensación que se relacionaría con la mejora observada en los pacientes parkinsonianos cuando se le da pistas externas en un movimiento guiado (Berardelli., et al, 2001). Además, la cirugía funcional produce un aumento en la activación de las áreas premotoras, a pesar de que éstas no solo no están menos activadas en la EP, sino que incluso suelen estarlo más como se ha explicado anteriormente. (Ceballos-Baumann., et al, 1999). Este aumento de activación del área premotora lateral parece que está involucrado en la recuperación de los pacientes con EP tras la cirugía (Beradelli., et al, 2001; Lafaucheur., et al, 2005).

1.2 El cerebelo en la enfermedad de Parkinson

Aunque muchas de las investigaciones en la EP han estado focalizadas en los ganglios basales existe cada vez mayor evidencia anatómica, fisiopatológica y clínica que sugiere que el cerebelo puede contribuir de forma sustancial al desarrollo de síntomas en la EP.

1.2.1 Anatomía del cerebelo y sus conexiones con los ganglios basales

Es amplia la evidencia anatómica que determina que las proyecciones cerebelosas eferentes incluyen diversas áreas corticales, incluyendo la corteza motora y la corteza prefrontal dorsolateral. La principal conexión se realiza a través de una vía que comienza en las células de Purkinje (CP) localizadas en la corteza cerebelosa que proyectan mediante conexiones inhibitorias con los núcleos cerebelosos profundos (NCP) los cuales a su vez conectan con el tálamo ventral mediante una vía excitatoria conectando finalmente en la corteza motora (Allen y Tsukara, 1974)(Kelly y Strick, 2003). De esta manera el cerebelo interviene tanto en funciones motoras como cognitivas.

Las interacciones entre los GGBB y el cerebelo tradicionalmente se ha pensado que tenían lugar a nivel de la corteza cerebral (Percheron et al, 1996). Sin embargo recientes estudios sugieren que existen conexiones anatómicas entre ambas estructuras dado que se ha demostrado que el cerebelo tiene proyecciones disinápticas hacia el estriado a través del tálamo pudiendo influir de esta forma en el procesamiento de los GGBB (Ichionhe et al, 2000). Asimismo el NST tiene proyecciones disinápticas hacia la corteza cerebelosa a través de núcleos pontinos las cuales se encuentran topográficamente estructuradas. Muchas de las proyecciones eferentes del NST hacia el lóbulo semilunar del cerebelo (Crus II) tienen lugar en territorios de asociación del cerebelo y reciben aferencias de regiones de la corteza prefrontal (Bostan et al, 2010). A

su vez muchas de las proyecciones eferentes del NST hacia el tuber del vermis (lóbulo VII) están localizadas en su territorio sensoriomotor y reciben aferencias desde la corteza motora primaria y áreas premotoras (Bostan et al, 2010) (Figura 4). Las conexiones entre el NST y el cerebelo están involucradas tanto en la integración de la información en los GGBB como en las funciones cerebelosas tanto en dominios motores como no motores. Estos hallazgos anatómicos han puesto de manifiesto la existencia de conexiones recíprocas entre los GGBB y el cerebelo y sientan las bases para entender el posible papel que desempeña el cerebelo en el desarrollo de síntomas en la EP.

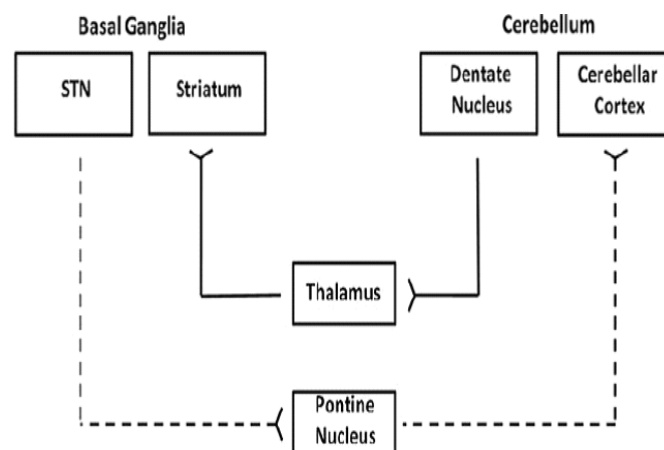


Figura 4. Vías de conexión entre los GGBB y el cerebelo. La línea continua indica la proyección desde el núcleo dentado hacia el estriado; mientras que la línea discontinua indica las proyecciones del núcleo subtalámico hacia la corteza cerebelosa. (Tomado de Bostan, 2010). STN: subthalamic nucleus.

1.2.2 Cambios patológicos en el cerebelo en la enfermedad de Parkinson

Ha sido ampliamente documentada la existencia de inervación dopaminérgica y la presencia de receptores D1-3 en el cerebelo humano (Hurley et al, 2003)(Giompres y Delis, 2005). En concreto se han encontrado receptores D1-3, tiroxina hidroxilasa y ARN mensajero del transportador de dopamina en la úvula y lóbulo 9 y 10 del vermis cerebeloso en sujetos sanos. En cambio, se ha detectado una reducción del ARN mensajero del receptor D1-3 de dopamina en el lóbulo 9 y del ARN mensajero de la tiroxina hidroxilasa en el lóbulo 10 del cerebelo de pacientes con EP (Hurley et al, 2003).

El cerebelo recibe proyecciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral y la SNpc, por tanto, no es de extrañar que se hayan descrito cambios patológicos en el cerebelo de pacientes con EP así como en diversos modelos animales de EP (Melchitzky et al, 2000)(Rolland et al, 2007). Además se ha demostrado que dichos cambios patológicos van asociados con diversos cambios funcionales ya que la degeneración dopaminérgica nigroestriatal provoca disfunción tanto de la vía cerebelo-talámica como de las conexiones entre los ganglios basales y el tálamo en diversos modelos animales de forma consistente. Un reciente estudio en monos parkinsonianos ha demostrado que la activación de las CP se correlaciona de forma directamente proporcional con el nivel de degeneración neuronal en la SN (Heman et al, 2012).

1.2.3. Cambios funcionales cerebelosos en la enfermedad de Parkinson

Estudios de neuroimagen funcional empleando tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia han demostrado un aumento de actividad en el cerebelo en pacientes con EP tanto en reposo como durante la realización de tareas motoras e incluso durante el proceso de aprendizaje motor (Wu y Hallett, 2005)(Bédard y Sanes, 2009)(Wu et al, 2009a) (Figura 5). Hallazgos similares se muestran mediante estudios

de metabolismo cerebral empleando PET con ^{18}F -fluorodeoxiglucosa que ponen de manifiesto un aumento del metabolismo cerebral en estriado, tálamo, puente y cerebelo en pacientes con EP, junto con un hipometabolismo en otras áreas cerebrales como la corteza motora suplementaria, cortex premotor y áreas de asociación parieto-occipitales (Ma et al, 2007).

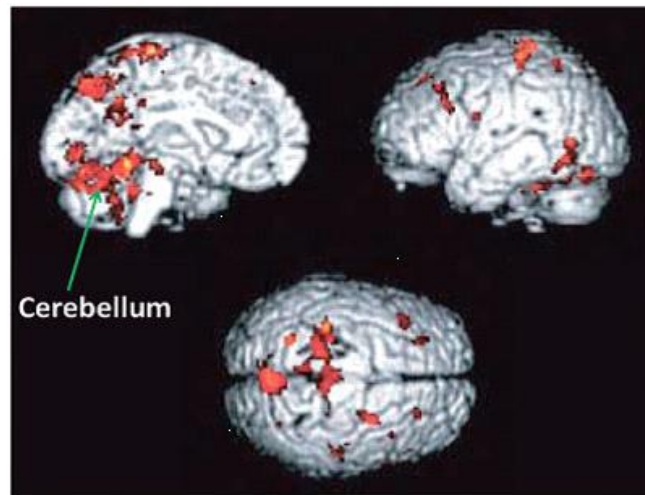


Figura 5. *Áreas de mayor activación en pacientes con EP respecto a sujetos controles durante la realización de movimientos secuenciales (tomado de Wu y Hallett, 2005).*

El aumento de la actividad en el cerebelo en los pacientes con EP permanece no aclarada, aunque una de las explicaciones que se barajan es el hecho de corresponder a un mecanismo compensatorio de la hipofunción del circuito estriado-tálamo-cortical en pacientes con EP para intentar mantener una función motora cercana a la normalidad (Wu y Hallett, 2013). De hecho, parece que la hiperactivación del cerebelo y el mayor reclutamiento de la vía cerebelo-tálamo-cortical, incrementa conforme progresa la enfermedad a la vez que empeora la disfunción de la vía estriado-tálamo-cortical (Sen et al, 2010b). No obstante, el aumento de la actividad cerebelosa ha sido reportado en otras patologías y no sólo en la EP, como por ejemplo en pacientes que sufren un ictus que afecta a la vía piramidal (Smallet all, 2002)(Wang et al, 2010). Por tanto, es posible que el efecto compensatorio del cerebelo en la EP no esté relacionado de forma

específica con la falta de dopamina en la vía nigroestriatal. De cualquier forma, la idea de un efecto compensatorio del cerebelo en la EP continúa siendo especulativa, y nuevos estudios son necesarios para esclarecerlo.

El aumento de la actividad cerebelosa también podría ser debido a un cambio fisiopatológico primario provocado por la enfermedad como consecuencia de las señales de salida anormales procedente de los GGBB que se producen en la EP (Grafton et al, 2006). Como se ha comentado previamente, el cerebelo recibe proyecciones disinápticas procedentes del NST interviniendo de esta manera en el procesamiento de la información cerebelosa (Bostan et al, 2010). Las neuronas de salida del NST son excitatorias y emplean el glutamato como neurotransmisor (Smith et al, 1998). Modelos animales de EP han mostrado un claro aumento de las señales de salida glutamatérgicas desde el NST (Parent y Hazrati, 1995). El NST proyecta hacia el cerebelo probablemente a través de núcleos del puente cuyas proyecciones hacia el cerebelo son también glutamatérgicas (Bostan et al, 2010). Por todo ello, no es de extrañar que las señales anormales de salida procedentes del NST provoquen un aumento de actividad cerebelosa en la EP. Esta idea además viene apoyada por los recientes hallazgos de un estudio en ratas que ha mostrado como la estimulación a alta frecuencia del NST incrementa la actividad neuronal en los NCP (Moers-Hornikx et al, 2011).

2. ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL

Desde el siglo XIX, neurofisiólogos y neurólogos han utilizado la estimulación cerebral para el estudio de la función cortical. Los primeros estudios de estimulación cerebral fueron realizados por Fritsch y Hitzig. Ferrier estableció el concepto de la localización funcional y el control contralateral de los movimientos. A principios del siglo XX, Sherrington y Penfield realizaron estudios de mapeo detallados que llevaron a la clásica representación del homúnculo en la corteza motora (Chen, 2000).

La primera vez que se consiguió de forma satisfactoria la estimulación de la corteza motora, en humanos sin anestesiarse, a través del cuero cabelludo intacto fue en 1980, utilizando la estimulación eléctrica transcraneal (EET) (Merton y Morton, 1980). Sin embargo la EET es dolorosa, lo que ha hecho que apenas se utilice y que se busquen técnicas alternativas como la estimulación magnética transcraneal (EMT), descrita por primera vez en 1985 (Barker y *col.*, 1985). La EMT al ser indolora se convierte en una técnica idónea para el estudio de la fisiología de la corteza cerebral humana *in vivo* en sujetos sanos y en multitud de procesos patológicos con afectación del sistema nervioso central (Pascual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008). La EMT se basa en que los campos magnéticos son capaces de pasar a través del cuero cabelludo y cráneo sin apenas atenuarse. Al ser un procedimiento indoloro, la EMT ha conseguido ser aceptada como el principal método no invasivo de estimulación cerebral, permitiendo el estudio de las funciones cerebrales y de la excitabilidad cortical. Las alteraciones de la excitabilidad cortical o de la interacción entre la corteza y estructuras subcorticales pueden involucrarse o incluso ser la causa de algunas enfermedades neurológicas como la EP, pudiendo por ello ser estudiadas y detectadas mediante EMT. Por otro lado, la EMT puede utilizarse para modificar la excitabilidad cortical y activar estructuras corticales, o incluso estructuras a distancia a nivel subcortical o espinal, a través de las conexiones específicas de la corteza con estas estructuras. Existen diversas técnicas de EMT según la forma en que se apliquen los pulsos de estimulación, existiendo así la técnica EMT de pulsos simples, apareados y repetitiva (Chen, 2000; Kobayashi y *col.*, 2003).

2.1 Mecanismo de acción y técnicas

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética descubierto por Michael Faraday en 1838. Cuando pulsos de corriente eléctrica con la potencia y brevedad suficiente pasan a través de una bobina situada sobre la cabeza de una persona, se generan pulsos magnéticos (*rapidly changing magnetic pulses*) que penetran a través del cuero cabelludo y cráneo llegando al cerebro sin apenas atenuación. Estos pulsos inducen una corriente iónica secundaria en el cerebro que es capaz de excitar a los axones de las neuronas de la corteza cerebral (figura 6). El lugar donde se produce la estimulación del axón sería el punto a través del cual se crea una corriente capaz de inducir una despolarización transmembrana suficiente. La capacidad de la EMT de despolarizar neuronas depende de la “función activadora” que causa una corriente transmembrana de flujo y que puede describirse matemáticamente como la derivada espacial del campo magnético a través del axón. La estimulación se produce en el punto donde la derivada espacial del campo eléctrico inducido sea máxima (Maccabee *y col.*, 1993; Abdeen y Stuchly, 1994; Barker, 2002). Estas características de la EMT la distinguen de la EET. Si la bobina de estimulación es aplicada sobre la corteza motora, entonces es posible medir la respuesta producida por el estímulo magnético mediante la colocación de electrodos musculares de superficie de registro electromiográfico. El resultado será el registro de un potencial evocado motor (PEM) por la activación de la corteza motora correspondiente a la musculatura monitorizada y de la motoneurona del asta anterior de la médula espinal a través del tracto corticoespinal (Figura 7).

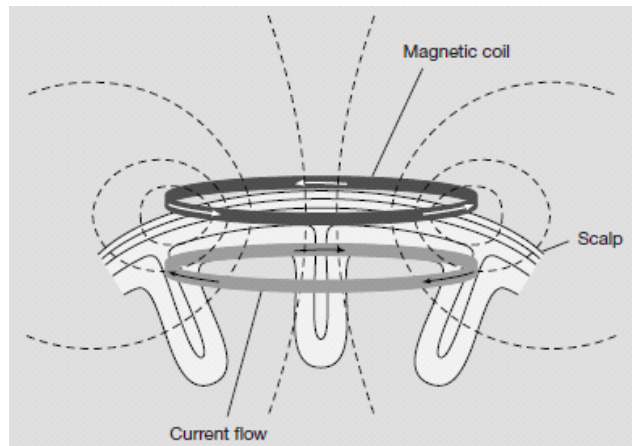


Figura 6. Esquema del mecanismo de acción de la estimulación magnética transcraneal (modificado de Hallett, 2000)

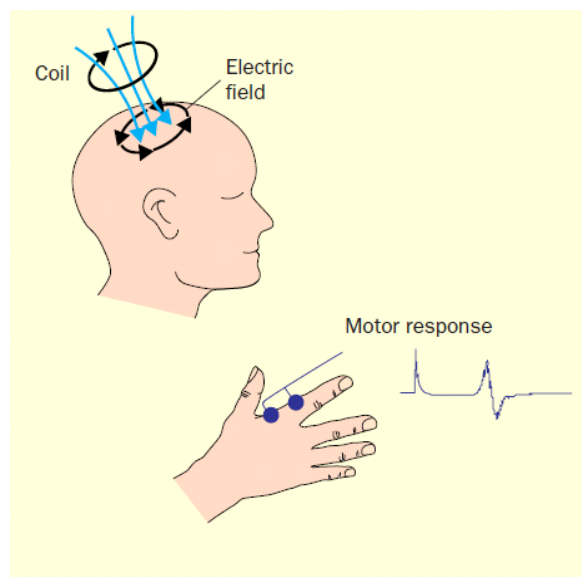


Figura 7. Representación esquemática de posición de la bobina de estimulación y la respuesta muscular obtenida en la mano contralateral (Tomado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

La EMT se realiza mediante pulsos de estimulación. Dependiendo del estudio que se pretenda realizar, se pueden utilizar distintos tipos de bobinas, fijar la intensidad

de los pulsos o controlar el número, frecuencia e intervalo entre estímulos (IEE). A continuación se explican las implicaciones de cada una de estas variables.

La focalización o extensión del campo magnético depende de la *forma de la bobina de estimulación*. Hay dos tipos de bobinas utilizadas con mayor frecuencia, unas con forma de figura de ocho y otras con forma circular (figura 8).

La combinación de forma y tamaño de las bobinas de estimulación producirá morfologías distintas a los campos eléctricos secundarios derivados de sus estímulos magnéticos, siendo la consecuencia más directa la focalidad y profundidad de los campos eléctricos secundarios inducidos en la corteza cerebral estimulada. Por ejemplo, bobinas de estimulación circulares inducen campos eléctricos menos focales que las bobinas con figura de ocho, pero la profundidad a la que pueden llegar a actuar estos campos eléctricos es mayor (Cohen, et al., 1990). La bobina circular induce un campo eléctrico con una distribución más amplia permitiendo una estimulación bihemisférica (Figura 9), la cual se utiliza sobre todo para estudios de velocidad de conducción motora central (Rossini y Rossi, 1998; Meyer, 2002). La bobina con forma de figura de ocho produce una estimulación más focal, (Figura 9) permitiendo entre otras cosas, un mapeo bastante más detallado de la representación cortical (Thickbroom y Mastaglia, 2002).



Figura 8. Bobinas de estimulación: a la izquierda con forma de figura de ocho, a la derecha con forma circular.

Durante la EMT, el operador puede controlar la *intensidad de estimulación* cambiando la intensidad de la corriente que pasa por la bobina, de esta forma cambia la magnitud del campo magnético asociado y del campo eléctrico inducido secundariamente. Los estímulos magnéticos pueden dividirse principalmente en estímulos subumbrales y en estímulos supraumbrales. Esta definición es relativa a uno de los principales parámetros que podemos extraer del uso de la EMT, el umbral motor. Se define el umbral motor como la mínima intensidad de estimulación necesaria para evocar un PEM, en la musculatura contralateral, en al menos en 5 de 10 estímulos (Rossini, et al., 1994). Este parámetro tiene dos definiciones dependiendo de si el umbral motor se obtiene en condición de reposo o de una activación tónica de la musculatura antes de la aplicación del estímulo magnético. En la primera de las condiciones estaremos hablando del umbral motor de reposo (UMR), definido como la mínima intensidad del estimulador capaz de producir en reposo, un PEM de al menos 50 μV en 5 de 10 estímulos consecutivos (Rossini, et al., 1994). Bajo condiciones de una activación tónica de la musculatura, estaremos hablando del umbral motor activo (UMA) que se define como la mínima intensidad del estimulador capaz de evocar un PEM de al menos 200 μV en 5 de 10 estímulos consecutivos mientras se contrae la

musculatura diana de forma tónica entre el 10 y el 15% de su máxima contracción (Rossini, et al., 1994). En base a estos parámetros, se podrán definir estímulos supraumbrales o subumbrales.

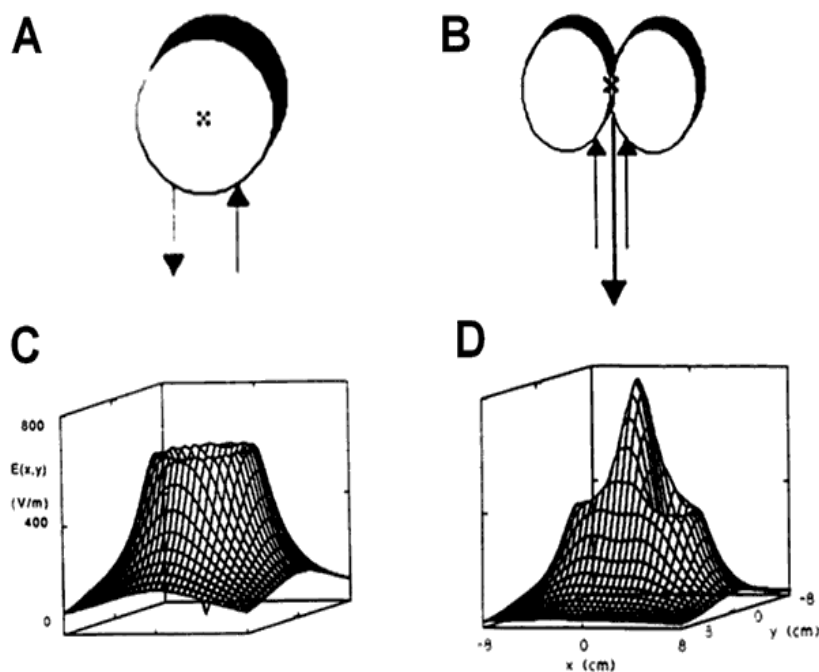


Figura 9. Campo eléctrico inducido por dos tipos diferentes de bobina de estimulación (Tomado de Cohen, et al., 1990)

Además de la intensidad y la amplitud del área estimulada también se puede controlar la *frecuencia* de repetición de los estímulos, que es un determinante crucial para los efectos de la EMT en la región diana en el cerebro. Por supuesto, la *localización* de la bobina de estimulación también depende del operador y esto es importante ya que diferentes regiones cerebrales pueden ser estimuladas para provocar efectos distintos.

El número de pulsos de un estudio estará en relación con aquellos parámetros de la fisiología cortical que más nos interese estudiar. En el caso de querer estudiar parámetros de excitabilidad cortical deberemos usar protocolos de pulsos únicos de estimulación. Por otro lado, si nuestra intención es estudiar la fisiología de los circuitos intracorticales y/o las interacciones entre diferentes áreas corticales deberemos usar

protocolos de EMT de pulsos apareados. A continuación se detallan los protocolos y aplicaciones para el estudio de estas características de la fisiología cortical, así como su situación en la EP.

2.2 Estudios de pulsos simples de EMT

Los pulsos simples de EMT pueden ser utilizados para evaluar la excitabilidad corticoespinal mediante el estudio del UMR, UMA (descritos en el apartado anterior), la amplitud del PEM y el periodo de silencio central (PSc).

El UMR da información acerca de las neuronas de la región central de la representación muscular en la corteza motora. El UMR aumenta con los fármacos bloqueantes de canales de sodio voltaje dependientes (Ziemann, et al., 1996d), pero no se afecta por fármacos que modifican la transmisión gabaérgica (Ziemann, et al., 1996d), o glutamatérgica (Ziemann, et al., 1998). De esta forma el UMR probablemente refleja la excitabilidad de la membrana neuronal. El significado fisiológico del UMA es más complejo ya que durante la contracción voluntaria existe un aumento de la excitabilidad de las conexiones corticoespinales de forma generalizada, con lo que los fenómenos postsinápticos probablemente juegan un papel más importante (Ziemann, et al., 1996d).

Siguiendo las leyes de conducción del haz piramidal, la amplitud del PEM aumenta en proporción directa a la intensidad del estímulo. El PEM alcanza su amplitud máxima cuando el músculo está preactivado un 10% o más de la contracción voluntaria máxima. Si la intensidad del estímulo y la preactivación muscular es constante, la amplitud del PEM refleja el número de motoneuronas alfa que descargan finalmente en respuesta a un estímulo eléctrico. Por lo tanto, la amplitud del PEM se puede utilizar para valorar la excitabilidad corticoespinal (Chen, 2000; Kobayashi y col., 2003).

El PSc se ha utilizado como índice de la excitabilidad cortico-motoneurona. El PSc se refiere a la duración de la interrupción de la actividad voluntaria motora tras la aplicación de EMT (Figura 10). La inhibición en la primera parte del periodo de silencio (PS) es debida, al menos en parte, a mecanismos espinales, mientras que en la parte tardía ocurre fundamentalmente por mecanismos corticales (Fuhr, et al., 1991; Chen, et al., 1999), que se han atribuido a fenómenos inhibitorios inducidos en las áreas corticales motoras. Existe suficiente evidencia de que el PSc tiene un mecanismo mediado por receptores ácido γ -amino butírico tipo b (GABA_b) (Siebner, et al., 1998a; Werhahn, et al., 1999; Sanger, et al., 2001).

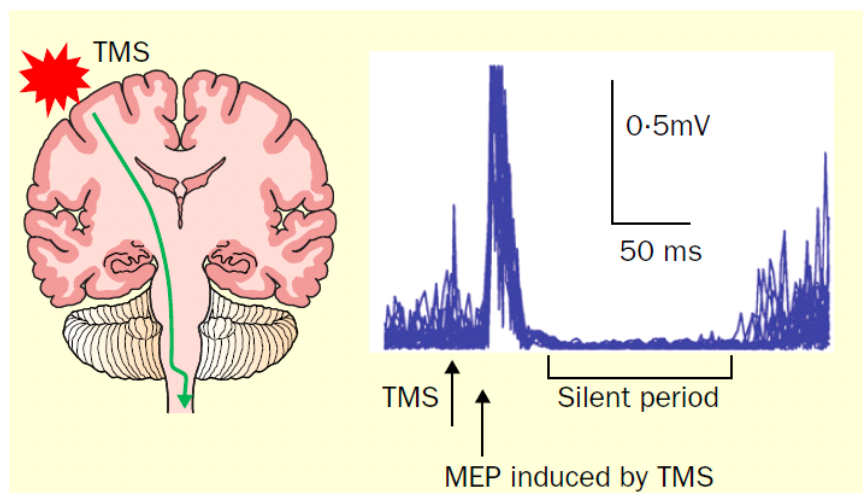


Figura 10. Representación esquemática del periodo de silencio (Tomado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

Los parámetros anteriormente descritos de excitabilidad cortical motora han sido ampliamente estudiados en pacientes con EP. En este sentido, en la EP existe en general un aumento de la excitabilidad corticospinal motora en reposo (Lefaucheur, 2005). Este hecho queda remarcado por la presencia de una reducción del UMR, y un aumento en la amplitud del PEM en reposo comparado con controles sanos. (Valls-Solé, et al., 1994; Tremblay y Tremblay, 2002; Lou, et al., 2003). No obstante, al ser evaluados estos

mismos parámetros en condiciones de actividad del músculo diana los resultados fueron un incremento del UMA y una reducción de la amplitud del PEM (Valls-Solé, et al., 1994; Tremblay y Tremblay, 2002). Esta hiperactividad motora cortical en reposo ha sido posteriormente relacionada con la rigidez que presentan los pacientes con EP (Cantello, et al., 1991 y 1995), mientras que la reducción del PEM durante la contracción ha sido relacionada con la bradicinesia en la EP (Ellaway, et al., 1995). También la duración del PSc ha sido evaluada en pacientes con EP; encontrándose por lo general una reducción de la duración del PSc en la EP (Cantello, et al., 1991; Haug, et al., 1992; Nakashima, et al., 1995; Priori, et al., 1994).

2.3. Estudios de pulsos apareados de EMT

El estudio de la facilitación e inhibición dentro de la corteza motora requiere de la aplicación de dos pulsos únicos de EMT a través de la misma bobina de estimulación. Esta técnica de estudio de la fisiología intracortical se basa en la capacidad que presenta un estímulo de condicionar o modificar la respuesta que produce un segundo estímulo magnético realizado a un intervalo de tiempo determinado. Es por ésto, que al existir siempre dos estímulos esta técnica es conocida como EMT de pulsos apareados. Dependiendo del IEE, siempre en el rango de los milisegundos (MS), y la intensidad del primero de los estímulos podremos evaluar diferentes procesos fisiológicos de modulación intracortical. Mediante esta técnica es posible evaluar la inihibición intracortical a intervalo corto (ICIC) o largo (ICIL) y la facilitación intracortical (FIC).

La ICIC y la FIC son las técnicas de pulsos apareados más extendidas (Figura 11). En la EMT de pulsos apareados se utiliza un estímulo condicionante (EC) por debajo del umbral motor (UM) (normalmente al 80% del UMA) y otro, denominado test (ET) por encima del umbral (Kujirai y col., 1993). La amplitud del PEM producido por el ET se ve reducida cuando está precedido por un EC al usar intervalos entre ambos

estímulos (IEE) de 1-5 MS. Esta reducción de la amplitud o inhibición de la respuesta del estímulo test se conoce como ICIC. Por el contrario, existe un aumento de la amplitud del PEM producido por el ET cuando está precedido por un EC con IEE de 8-30 MS. Este aumento de la amplitud o facilitación de la respuesta del estímulo test se denomina FIC. Esta inhibición y facilitación ocurre fundamentalmente en la corteza motora más que en estructuras subcorticales (Kujirai y col., 1993). La ICIC aumenta y la FIC disminuye con fármacos que aumentan la actividad del ácido γ -amino butírico tipo a (GABAa) (Ziemann y col., 1996d; Ziemann, 1999; Ziemann, 2003; Reis y col., 2002) y con fármacos antiglutamatérgicos (Liepert y col., 1997; Ziemann y col., 1998) respectivamente, mientras que los fármacos bloqueantes de los canales iónicos no las afectan (Chen y col., 1997b; Ziemann y col., 1996d). De esta forma, la ICIC estaría mediada fundamentalmente por mecanismos inhibitorios mediados por receptores GABAa en la corteza motora (Sanger y col., 2001), mientras que la FIC podría dar información de los sistemas glutamatérgicos corticales (Chen., 2000).

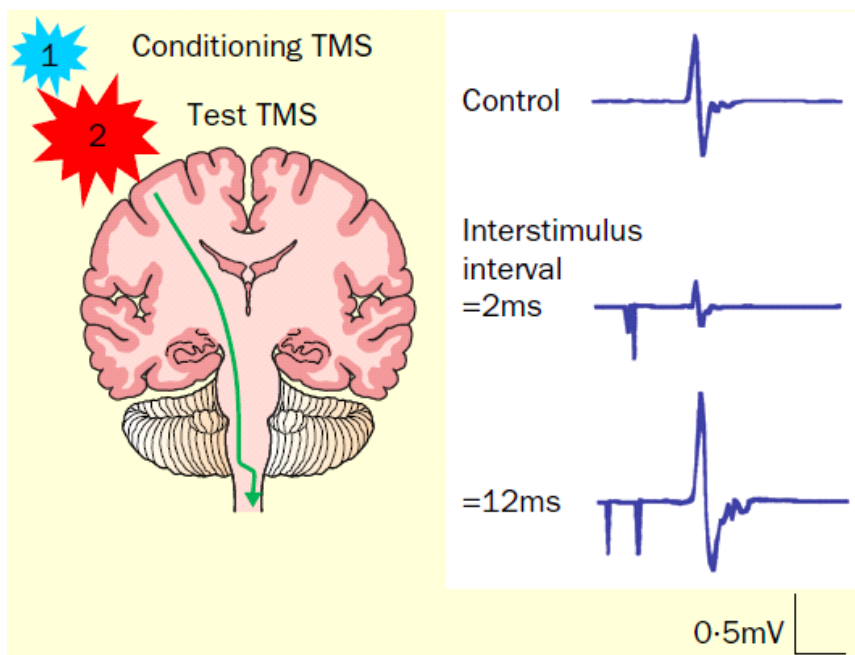


Figura 11: Representación esquemática de la inhibición intracortical con intervalo corto entre estímulos y facilitación intracortical (modificado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). Conditioning TMS: conditioning transcranial magnetic stimulation, Test TMS: test transcranial magnetic stimulation, ms: miliseconds.

Para el estudio de la ICIL, a diferencia de la técnica anterior, se utiliza un estímulo condicionante con una intensidad por encima del umbral motor e IEE más largos. Con esta técnica existe una facilitación del PEM a IEE de 20-40 MS y una inhibición a IEE mayores de 200 MS (Wassermann y col., 1996). Esta forma de inhibición se asocia también con una excitabilidad de la corteza motora reducida (Chen y col., 1999) y parece estar en relación con mecanismos inhibitorios mediados por receptores GABA_B (Siebner y col., 1998a; Werhahn y col., 1999).

Los circuitos intracorticales de inhibición y facilitación motora han sido ampliamente estudiados en la EP. Por lo general, la EP presenta alteraciones en la inhibición y facilitación intracorticales (Ridding, et al., 1995). La ICIC se ha observado alterada en diferentes estudios mientras que estos mismos estudios no encontraron alteraciones significativas en las medidas de FIC (Strafella, et al., 2000; Pierantozzi, et al., 2001).

Los pacientes con EP presentan un aumento de la ICIL comparados con controles sanos (Berardelli, et al., 1996; Valzania, et al., 1997). Estos dos resultados contradictorios con respecto a los obtenidos en el estudio de la ICIC han sido interpretados como un efecto compensador, en los que la pérdida de inhibición intracortical mediada por mecanismos GABA_A es parcialmente compensada por una mayor actividad de los mecanismos inhibitorios mediados por receptores GABA_B (Berardelli, et al., 1996).

2.4. Interacciones entre el cerebelo y la corteza motora primaria

Como se ha comentado previamente, la EMT nos permite también estudiar las interacciones de facilitación e inhibición que presenta la corteza motora primaria (M1) con otras áreas cerebrales. Así pues, mediante la técnica de EMT de pulsos apareados es posible explorar la conectividad de regiones como la M1 y el cerebelo contralateral a través de la vía cerebelo-tálamo-cortical entre otras. Para el estudio de estas interacciones se utiliza la técnica de pulsos apareados aunque con una importante variación. Ésta es la presencia de dos bobinas de estimulación diferentes. Se utiliza un estímulo único de EMT (ET) sobre la corteza motora que produce un PEM en el músculo de interés. Previamente a este ET, un EC de EMT puede ser aplicado por un segundo estimulador (segunda bobina de estimulación) en cerebelo (Rothwell 2011b).

Las interacciones entre el cerebelo y la corteza M1 contralateral fueron en un primer momento descritas por Ugawa, et al. Sus resultados mostraron como un EC subumbral sobre un hemisferio cerebeloso era capaz de disminuir la amplitud de un PEM producido por la aplicación de un ET sobre la corteza M1 contralateral (Ugawa, et al., 1995). Esta interacción de inhibición se producía en un IEE comprendido entre los 5 y 7 MS entre el EC cerebeloso y el ET motor (Ugawa, et al., 1995). Esta interacción ha sido con posterioridad ampliamente replicada en otros estudios (Pinto y Chen, 2001;

Daskalakis, et al.,2004). Asimismo, Daskalakis y colaboradores han documentado como la estimulación cerebelosa provoca cambios tanto en neuronas excitatorias como inhibitorias en la corteza motora humana, ya que la estimulación magnética del cerebelo a diferentes intensidades provocaba cambios en la actividad de la ICIC, en la FIC y en la ICIL en M1 (Daskalakis y col. 2004). Estos hallazgos sugieren que el cerebelo puede influir en los circuitos intracorticales excitatorios a través de la vía cerebelo-tálamo-cortical.

Un reciente estudio evaluó la vía cerebelo-tálamo-cortical en un grupo de pacientes con EP con respecto a un grupo de sujetos control (Ni, et al., 2010). Los resultados fueron una ausencia de inhibición cerebelosa en la amplitud del PEM del hemisferio contralateral al hemisferio cerebeloso estimulado con el EC subumbral. Este defecto funcional de la vía cerebelo-tálamo-cortical fue además correlacionado con la presencia de temblor postural en los pacientes con EP estudiados; sugiriendo que esta vía se encuentra relacionada con la génesis o la transmisión del temblor postural en la EP.

2.5. Efecto del tratamiento dopaminérgico

La levodopa y los agonistas dopaminérgicos representan el tratamiento de elección en la EP. Se trata de suplir de forma exógena el déficit dopaminérgico existente en la vía nigroestriatal normalizando de esta manera la alteración de los GGBB presente en la enfermedad. De este modo, resulta de especial interés el estudio de cómo la medicación dopaminérgica es capaz de modular parámetros de excitabilidad cortical, circuitos de inhibición y facilitación intracorticales y las interacciones entre diferentes áreas corticales. La inmensa mayoría de los estudios realizados con EMT en la EP han evaluado esta situación, buscando cual es el efecto modulador de la medicación dopaminérgica en estos parámetros.

Los efectos de la medicación dopaminérgica en el balance de los mecanismos inhibidores y facilitadores del control motor han sido explorados en numerosos estudios. La levodopa, así como los agonistas dopaminérgicos, no producen cambios significativos en los valores alterados de umbral motor (de reposo y activo), amplitud del PEM ni en la FIC en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EP (Ridding, et al., 1995; Dioszeghy, et al., 1999; Pierantozzi, et al., 2002), como tampoco ejercen efecto modulador alguno en sujetos sanos (Ziemann, et al., 1996b y 1997). No obstante, existen estudios en los que la administración aguda de levodopa fue capaz de reducir la amplitud del PEM en condiciones de reposo en pacientes con EP (Lou, et al., 2003; Lefaucheur, et al., 2004). Este resultado puede simplemente ser consecuencia de la menor rigidez que presentan estos pacientes inmediatamente después de la toma de su medicación reflejando así la efectividad del tratamiento dopaminérgico. Tanto en pacientes como en sujetos sanos, la levodopa ejerce un mayor efecto modulador en los mecanismos inhibitorios (Priori, et al., 1994; Ziemann, et al., 1996b y 1997). Tanto la ICIC como la duración del PSc aumentan significativamente tras la administración de levodopa (Nakashima, et al., 1995; Ridding, et al., 1995; Lefaucheur, et al., 2004). Este resultado también se observa tras la infusión aguda de apomorfina (Manfredi, et al., 1998; Pierantozzi, et al., 2001) y con la administración crónica de levodopa (Dioszeghy, et al., 1999; Strafella, et al., 2000). En pacientes con EP en estadios más avanzados, el uso de elevadas dosis de levodopa y/o agonistas dopaminérgicos en ocasiones induce la aparición de discinesias. En estos casos, se ha observado que el PSc puede llegar a ser incluso de mayor duración que en sujetos sanos (Ridding, et al., 1995; Chen, et al., 2001). La toma prolongada de levodopa también modula la ICIL, incrementada en la EP, normalizándola hasta valores similares a los sujetos sanos (Chen, et al., 2001; Cunic, et al., 2002). Este efecto sobre la ICIL se observa también al

evaluar la administración aguda de levodopa (Berardelli, et al., 1996; Valzania, et al., 1997).

La normalización del control inhibitorio, observado en la mejoría de la ICIC y del PSc, en condiciones de un tratamiento dopaminérgico efectivo puede explicarse por el efecto sobre los circuitos córtico-basales o por el efecto intrínseco sobre los circuitos intracorticales (Lefaucheur, 2005). La presencia de receptores dopaminérgicos a lo largo de toda la corteza del lóbulo frontal (incluida M1) hace que sus áreas sean sensibles, también de una manera directa, a la levodopa exógena (Lang y Lozano, 1998).

Respecto a las alteraciones de otras áreas cerebrales en la EP estudiadas mediante EMT, la alteración de la vía cerebelo-tálamo-cortical (Ni, et al., 2010) ha sido evaluada únicamente hasta la fecha en pacientes sin medicación dopaminérgica.

3. ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL REPETITIVA

En la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) se aplica en una parte del cerebro un tren de pulsos de EMT de igual intensidad con una frecuencia que puede ir desde un estímulo por segundo a 20 o incluso más por segundo. Mientras mayor es la frecuencia de estimulación y la intensidad, mayor es la interrupción de la función cortical durante la aplicación del tren de estímulos. Sin embargo, tras los efectos inmediatos producidos por el tren de estímulos de EMT, también se puede inducir una modulación en la excitabilidad cortical. Este efecto puede ir desde inhibición a facilitación, dependiendo de las variables de estimulación (especialmente la frecuencia de estimulación) (Maeda, et al, 2000b; Pascual-Leone, et al, 1994b; Pascual-Leone, et al, 1998). Frecuencias bajas de EMTr, en el rango de 1 hercio (Hz), pueden suprimir la excitabilidad de la corteza motora (Chen, et al, 1997a), mientras que trenes de estimulación a mayor frecuencia, por ejemplo a 20 Hz, pueden producir un incremento temporal de la excitabilidad cortical que persiste tras la EMTr (Maeda, et al., 2000a; Berardelli, et al, 1998). De esta forma, basado en este efecto duradero, la EMTr se puede aplicar en la corteza motora y otras regiones corticales para estudiar las relaciones cerebro-comportamiento (Chen, et al, 1997a; Maeda, , et al, 2000a).

Los mecanismos de modulación de la excitabilidad cortical mediante EMTr, por los que el efecto dura más que el tiempo de estimulación, no están aclarados todavía. Se ha sugerido que la potenciación (Gustafsson y Wigstrom, 1988) y depresión a largo plazo (Christie, et al, 1994) de las sinapsis corticales o mecanismos neuronales estrechamente relacionados, podrían explicar el efecto de la EMTr a alta y baja frecuencia respectivamente. Estudios realizados en animales sugieren que la modulación de los neurotransmisores (Ben Shachar, et al, 1997; Keck, et al, 2000) y la inducción de genes (Hausmann, et al, 2000; Ji, et al, 1998) podrían contribuir a los efectos

moduladores más duraderos de la EMTr, pero se necesitan más estudios en modelos animales para aclarar estos aspectos.

La EMTr es una herramienta muy útil para el estudio de la conectividad entre diferentes áreas cerebrales. Aplicada sobre áreas que se conoce están funcionalmente conectadas con M1, es posible medir la excitabilidad cortical de M1 antes y después de la EMTr sobre el área estudiada (Chen, et al., 1997; Maeda, et al., 2000).

La EMTr aplicada sobre el cerebelo ha demostrado ser capaz de producir cambios duraderos en la excitabilidad de la corteza motora contralateral (Oliveri, et al, 2005). La estimulación theta burst (ETB) es un protocolo concreto de EMTr que ha demostrado cuando se aplica de forma continua, inducir efectos de depresión a largo plazo sobre el área cortical aplicada. Para ello se emplea una intensidad de estimulación más baja y una duración de estimulación más corta con trenes de descarga a alta frecuencia (sobre 50) comparada con la EMTr convencional (Huang, et al, 2005). Koch y colaboradores demostraron que la ETB continua (ETBc) era capaz de inducir cambios duraderos y bidireccionales en la excitabilidad de la vía cerebelo-tálamo-cortical activando así diferentes mecanismos de plasticidad sináptica cuando se aplicaba sobre el cerebelo de controles sanos (Koch, et al, 2008). Respecto al empleo de EMTr en sujetos con EP, este mismo autor llevo a cabo un estudio en pacientes con EP y discinesias en los que empleaba ETBc cerebelosa apreciándose una reducción de la ICIC junto a un incremento de la ICIL. Este cambio de la excitabilidad cortical venía acompañado de una mejoría clínica de las discinesias (Koch, et al, 2009). En un estudio más reciente se demostró que la mejoría clínica en las discinesias tras la aplicación de ETBc cerebelosa iba asociado de un hipometabolismo global a nivel cerebeloso y más específicamente en ambos núcleos dentados (Brusa, et al, 2011).

HIPÓTESIS

Aunque el marcador patológico más característico de la EP es la degeneración progresiva de neuronas de la SN que provoca una marcada disminución de la concentración de dopamina a nivel estriatal, otras estructuras cerebrales están implicadas en la fisiopatología de la enfermedad. Concretamente existen datos desde un punto de vista anatómico, patológico, clínico y neurofisiológico que ponen de manifiesto el posible papel que representa el cerebelo en la fisiopatología de la EP.

Como se ha comentado previamente, la EMT nos permite estudiar las interacciones de facilitación e inhibición que presenta la corteza motora con el cerebelo contralateral mediante la técnica de EMT de pulsos apareados. También es posible estudiar los efectos duraderos de la EMTr cerebelosa sobre la excitabilidad cortical. En sujetos sanos la aplicación de un EC subumbral sobre el cerebelo es capaz de ejercer un efecto inhibitorio sobre la corteza motora contralateral, al disminuir la amplitud del PEM producido por la aplicación de un ET sobre la corteza M1 contralateral cuando ambos estímulos son aplicados a un IEE de entre 5 y 7 MS. La aplicación de ETBc sobre el cerebelo en sujetos sanos cambia el perfil de activación de los circuitos intracorticales al reducir la ICIC y aumentar la ICIL.

En este estudio, la hipótesis es que en la EP las interacciones cerebelo-tálamo-corticales están alteradas. Por tanto un EC en cerebelo no sería capaz de modificar la amplitud del PEM en el área M1 contralateral. Al aplicar la ETBc en cerebelo, los pacientes deberán mostrar una modulación anormal en la excitabilidad de la corteza motora. Asimismo en este estudio queremos valorar el posible efecto que la medicación dopaminérgica ejerce sobre la disfunción de la vía cerebelo-tálamo-cortical, siendo esperable que en caso de estar alteradas la medicación dopaminérgica restablezca, al menos en parte, el patrón normal de interacción cerebelo-tálamo-cortical.

Por el contrario si en la EP no existe alteración de las conexiones cerebelo-tálamos-corticales los hallazgos tras los estudios de EMT no mostrarán cambios respecto a los estudios realizados en sujetos sanos y por tanto si se apreciarán cambios en el PEM tras un EC cerebeloso contralateral y en la excitabilidad cortical tras la aplicación de ETBc sobre el cerebelo contralateral. En este caso, no sería previsible que la medicación dopaminérgica modificara los resultados.

OBJETIVOS

1.1.- Objetivo general

Conocer el funcionamiento de la vía cerebelo-tálamo-cortical así como la modulación que ejerce la estimulación theta burst continua a nivel cerebeloso sobre la excitabilidad cortical en los pacientes con enfermedad de Parkinson con y sin tratamiento dopaminérgico.

1.2.- Objetivos concretos

♣ Comparar el cambio del potencial evocado motor inducido por un prepulso de estimulación magnética transcraneal a distintos intervalos en hemisferio cerebeloso derecho entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles emparejados por sexo y edad.

♣ Evaluar el papel modulador del tratamiento dopaminérgico en los cambios observados en el tamaño del potencial evocado motor con la técnica de prepulso de estimulación magnética transcraneal en cerebelo.

♣ Analizar los cambios inducidos por la estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicada en forma de estimulación theta burst continua en cerebelo sobre la excitabilidad cortical motora contralateral, estudiando el potencial evocado motor previo y posteriormente a la aplicación de la misma. Se han estudiado las diferencias entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles emparejados por sexo y edad.

✦ Valorar el papel modulador del tratamiento dopaminérgico en los cambios inducidos por la estimulación tetha burst continúa cerebelosa en la excitabilidad cortical motora contralateral mediante el análisis y medición del potencial evocado motor previo y posteriormente a la aplicación de la misma.

✦ Estudiar los posibles cambios en los circuitos intracorticales inhibitorios tras la aplicación de estimulación theta burst continúa cerebelosa en pacientes con enfermedad de Parkinson y controles emparejados por sexo y edad.

✦ Analizar el efecto del tratamiento dopaminérgico sobre los cambios en los circuitos intracorticales inhibitorios tras la aplicación de estimulación theta burst continúa cerebelosa.

OBJECTIVES

1.1.- General objective

To evaluate cerebellar-thalamocortical interactions in Parkinson disease patients. Study the modulation of the excitability of the contralateral M1 with continuous theta-burst stimulation in cerebellum. In both studies we also evaluated the possible modulation of dopaminergic drugs.

1.2.- Specific objectives

♣ To analyze the different in motor-evoked potential amplitude using transcranial magnetic stimulation prepulse in right cerebellar hemisphere at different interstimulus intervals in Parkinson disease patients and control subjects matched for sex and age.

♣ To evaluate the possible modulation of dopaminergic drugs in motor-evoked potential amplitude using transcranial magnetic stimulation prepulse in right cerebellar hemisphere at different interstimulus intervals.

♣ To assess of changes in the motor cortex excitability with cerebellar continuous theta burst stimulation cerebellar studying the different in motor-evoked potential amplitude before and after application of it. We will analyze the different between Parkinson disease patients and control subjects matched for sex and age.

♣ To evaluate the possible modulation of dopaminergic drugs in the motor cortex excitability by analyzing and measuring the motor evoked potential before and after to application of the cerebellar continuous theta burst stimulation.

✦ To study possible changes in intracortical inhibitory circuits after applying continuous theta burst stimulation over the cerebellum contralateral in Parkinson disease patients and control subjects matched for sex and age.

✦ To assess the effect of dopaminergic therapy on changes in intracortical inhibitory circuits upon application of continuous theta burst stimulation over the cerebellum contralateral

MATERIAL Y METODO

1.Sujetos de estudio

1.1.- Pacientes

Se incluyeron pacientes con EP que cumplieran los criterios diagnósticos de EP del Brain Bank de Londres (Hughes, et al, 1992). Por lo tanto se incluyeron los pacientes con síndrome parkinsoniano que no tuvieron ninguno de los criterios de exclusión para EP y que presentaron tres o más de los criterios predictivos positivos según se detalla a continuación.

Para el diagnóstico de síndrome parkinsoniano deben cumplir:

- ♣ Bradicinesia (lentitud del inicio de los movimientos voluntarios con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de acciones repetitivas).
- ♣ Y al menos uno de los siguientes:
 - ♣ Rigidez muscular.
 - ♣ Temblor de reposo de 4-6 Hz.
 - ♣ Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

Se excluyeron los pacientes con alguno de los siguientes criterios de exclusión para EP:

- ♣ Historia de infartos cerebrales de repetición con progresión brusca de los rasgos parkinsonianos.
- ♣ Historia de traumatismos craneales de repetición.
- ♣ Historia de encefalitis diagnosticada.
- ♣ Crisis oculogiras.
- ♣ Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas.

- ♣ Más de un familiar afecto.
- ♣ Remisión mantenida de los síntomas.
- ♣ Síntomas estrictamente unilaterales después de tres años de evolución.
- ♣ Parálisis supranuclear de la mirada.
- ♣ Signos cerebelosos.
- ♣ Afectación autonómica severa precoz.
- ♣ Demencia severa precoz con trastornos del lenguaje, memoria y praxias.
- ♣ Signo de Babinski.
- ♣ Presencia de tumores cerebrales o hidrocefalia comunicante en neuroimagen.
- ♣ Ausencia de respuesta a grandes dosis de levodopa (excluida la malabsorción).
- ♣ Exposición a la neurotoxina 1-metil, 4 fenil, 1,2,3,6 tetrahidropiridina.

Además se requirió que cumplieran tres o más de los siguientes criterios predictivos positivos:

- ♣ Inicio unilateral.
- ♣ Temblor de reposo presente.
- ♣ Trastorno progresivo.
- ♣ Asimetría persistente, afectando más al lado inicial.
- ♣ Respuesta excelente a levodopa.
- ♣ Corea severa inducida por levodopa.
- ♣ Respuesta a la levodopa durante 5 años o más.

▲ Curso clínico de 10 años o más.

De los pacientes con EP que cumplían estos criterios diagnósticos se incluyeron tan solo los que tuvieron una enfermedad leve/moderada, que no presentaban deterioro cognitivo y que no tenían fluctuaciones motoras o si las presentaban eran leves. Se realizó una historia clínica y una exploración física completa de los pacientes antes de la inclusión y se revisó y registró toda la medicación que estaban tomando. Empleamos la sección III de la escala unificada de EP (UPDRS del inglés Unified Parkinson's disease scale) para la valoración motora de los pacientes. Dentro de la evaluación clínica global de los pacientes también fue recogido el estadio de Hoehn y Yahr.

1.2.- Controles

Se incluyeron controles sanos emparejados por sexo y edad con los pacientes. Los controles se evaluaron mediante una entrevista clínica, excluyendo aquellos que tenían una historia personal de enfermedad neurológica o psiquiátrica, así como los que eran familiar en primer grado de un paciente que la padeciera. Igualmente, se excluyeron los que presentaban alguna sintomatología parkinsoniana en la exploración clínica. También se excluyeron los pacientes con enfermedades sistémicas graves, características que impidan la realización de EMT o con epilepsia asociada.

1.3. Características de los sujetos incluidos

Todos los sujetos del estudio fueron diestros basados en los criterios de Edinburg. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito para participar. Los pacientes con EP fueron estudiados con y sin medicación dopaminérgica en días separados pero evaluados a la misma hora de la tarde. 16 pacientes con EP (8 mujeres y 8 hombres con edades entre los 41 y 79 años (60.06 ± 11.86)) y 16 controles sanos (7 mujeres y 9 hombres con edades entre los 39 y 76 años (60.12 ± 9.37)) fueron incluidos. Todos ellos formaron parte del estudio de EMT de pulsos apareados entre

M1 y cerebelo contralateral y 13 de ellos formaron parte del protocolo de ETBc. En la tabla 1 se presentan los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes con EP incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento de los pacientes con EP

Caso	Sexo	Edad	Edad de inicio	Lado más afecto	H&Y On/Off	UPDRS III On/Off	Tratamiento dosis diaria mg
1	H	53	47	I	2/2,5	20/28	Ropinirol 21, levodopa 140
2	M	56	53	D	1,5/2	7/12	Pramipexol 2,1,
3	M	65	57	D	2,5/2	15/30	Selegilina 10, levodopa 150, Pramipexol 2,1
4	M	41	30	I	2,5/2	10/19	Pramipexol 2,1, levodopa 400
5	H	65	58	D	2/2	23/29	Pramipexol 2,1 levodopa 300
6	H	65	60	I	1,5/1,5	17/21	Rasagilina 1, Ropinirol 15
7	M	60	50	D	2,5/2,5	15/21	Ropinirol 24, levodopa 700
8	M	79	69	D	4/4	33/49	Pramipexol 2.1, levodopa 900
9	H	73	59	D	3/4	48/54	Ropinirol 15, levodopa 950
10	H	69	63	I	2,5/3	29/32	Ropinirol 4, levodopa 300
11	M	72	68	D	2/3	21/28	Ropinirol 15, levodopa 300
12	H	48	42	D	1,5/2	17/33	Pramipexol 2,1, levodopa 300
13	M	46	40	D	2,5/3	24/34	Pramipexol 2,1
14	M	49	46	D	1/2	15/35	Rasagilina 1, ropinirol 15, levodopa 300
15	H	46	40	D	1/2	24/41	Pramipexol 4,2, Selegilina 10, levodopa 300
16	H	74	71	I	2/2,5	19/29	Rasagilina 1, levodopa 300

H&Y: Estadiaje de Hoehn y Yahr. M: mujer, V: varón, I: izquierda, D: derecha, mg: miligramos

2.- Diseño experimental

Todos los experimentos que se emplearon fueron aprobados por el comité ético de nuestro hospital y cumplían lo acordado en la declaración de Helsinki. Además los protocolos de estimulación estaban en acuerdo con las recomendaciones de seguridad publicadas (Wassermann, 1998).

Se utilizó un diseño de estudio entre sujetos con mediciones repetidas. El estudio de excitabilidad cortical en la corteza motora se realizó al principio del mismo día de los experimentos de EMT cerebelosa. El estudio de la interacción cerebelo-motora mediante la técnica de prepulso cerebelosa se realizó en días distintos al de la EMTr cerebelosa. Los controles fueron estudiados en una sesión por cada uno de los experimentos detallados arriba, mientras que los pacientes con EP participaron en el mismo estudio dos veces en dos días separados: tomando el tratamiento normalmente (on) y sin tomarlo (off). Las dos sesiones de los pacientes de EP estuvieron separadas entre sí por lo menos por una semana. Para valorar a los pacientes en situación off se les pidió que suspendieran todos los fármacos dopaminérgicos la noche antes del estudio. Para el estudio realizado en situación on, los pacientes tomaron su medicación a las dosis habituales la mañana del día del estudio.

2.1.- Evaluación de la excitabilidad cortical en la corteza motora:

La excitabilidad cortical en la corteza motora fue evaluada antes de los experimentos de prepulso cerebeloso y antes y después de los experimentos de EMTr cerebeloso detallados más abajo. Se realizó mediante la utilización de la EMT con pulsos simples y apareados. Para ello se utilizó un estimulador transcraneal de alta potencia modelo Magstim 200 y la bobina con forma de ocho antes descrito (Magstim Co., Whitland, Dyfed, Reino Unido). La bobina se colocó tangencialmente a la calota con la región del mango apuntando hacia atrás y lateralmente a 45 grados con respecto a

la línea media que sería aproximadamente perpendicular a la línea de la cisura central, induciendo una corriente postero-anterior en el cerebro. Esta orientación fue elegida ya que el UM es mínimo cuando la corriente eléctrica inducida en el cerebro es aproximadamente perpendicular a la línea de la cisura central (Brasil-Neto., et al, 1992; Mills, *et al* 1992) . La posición óptima para la activación del músculo primer interóseo se determinó moviendo la bobina unos 0,5 centímetros de forma sucesiva hasta encontrar la zona donde se produzca el PEM más grande de forma consistente en el músculo diana y este punto se marcó con un lápiz de cera como el punto diana motor. La intensidad de los estímulos utilizados en la EMT se determinó al principio de cada experimento.

El UMR se definió como la potencia de salida mínima del estimulador que fue capaz de inducir un PEM fiable (unos 50 microvoltios de amplitud) en al menos 5 de 10 estímulos consecutivos con el músculo primer interóseo completamente en reposo. El UMA se definió como la intensidad mínima que pudiera producir un PEM fiable (de unos 200 microvoltios de amplitud) en un músculo primer interóseo con contracción tónica.

Para el estudio de amplitud del PEM, los PEMs se registraron mediante electrodos de superficie sobre el músculo primer interóseo contralateral. La señal se amplifica y filtra mediante filtro de paso de banda mediante un amplificador Digitimer D360 y se adquiere en un ordenador personal para un análisis posterior (Signal Software). Durante los experimentos la actividad electromiográfica se monitorizó de forma continua para proporcionar una retroalimentación visual, poder asegurar una relajación completa en reposo y para comprobar el nivel de actividad electromiográfica durante la contracción tónica.

Mediante la técnica de estímulos apareados sobre la corteza motora descrita por Kujirai y col. se estudió la ICIC y la FIC (Kujirai y col., 1993). Se aplicaron dos estímulos magnéticos monofásicos a través de la misma bobina sobre la corteza motora, investigando el efecto del primer estímulo (condicionante) sobre el segundo (test). Para evitar saturaciones, la intensidad del estímulo condicionante se fijó al valor relativamente bajo del 80% del UMA. El ET se ajustó a una intensidad tal que cuando se dio solo produjera un PEM de aproximadamente 1 mV de pico a pico. Los IEEs estudiados fueron 1, 2, 3, 5, 7, 9 y 15 MS. Las ocho diferentes condiciones (una con el estímulo test sólo y las otras siete con pulsos condicionantes a diferentes IEE) fueron estudiadas en un bloque único de 90 estímulos o pares de estímulos con un intervalo entre ellos de 5 segundos. En este bloque, que duró aproximadamente 8 minutos, la condición control (ET únicamente) fue registrada 20 veces y los estímulos apareados condicionante-test, fueron registrados 10 veces cada uno. El orden de las distintas condiciones fue aleatorio. Las mediciones de cada uno se midieron de forma individual. La media de la amplitud de pico a pico del PEM condicionado a cada IEE fue expresada como porcentaje de la media del tamaño de pico a pico del PEM no condicionado en el mismo bloque. La amplitud de pico a pico del PEM no condicionado con otro estímulo previo en el músculo primer interóseo relajado se utilizó como medida de la excitabilidad corticoespinal. Se consideró como ICIC el porcentaje de inhibición del PEM condicionado a IEE a 1,2, y 3 MS mientras que la FIC como la media de facilitación a IEE de 9 y 15 MS.

Medimos la duración del PS que sigue al PEM durante una contracción muscular tónica leve (10-15 % de la contracción máxima) del músculo primer interóseo utilizando la misma intensidad que en el estímulo control (test) del experimento de pulsos apareados. La longitud media de los quince PS se determinó de acuerdo a las

mediciones obtenidas en cada uno de ellos, estando definida dicha medida como el intervalo entre el final del PEM y la recuperación de actividad EMG continua tras el periodo de supresión electromiográfica.

2.2 Estudio de la interacción cerebelo-motora mediante la técnica de prepulso cerebeloso:

Estudiamos la interacción del hemisferio cerebeloso derecho sobre la corteza motora del hemisferio izquierdo. La ubicación exacta del coil en cerebelo se marcó para asegurar una estimulación focal mantenida durante todo el estudio y fue 3 centímetros lateral y un centímetro por debajo del inion (Oliveri, et al, 2005)(Koch, et al, 2008). Las coordenadas utilizadas para la estimulación cerebelosa han sido empleadas en estudios anteriores (Del Olmo, et al, 2007)(Koch, et al, 2007) en los que mediante técnicas de reconstrucción de resonancia magnética se ha puesto de manifiesto que en dicha localización se estimula el lóbulo posterior y superior del cerebelo lateral. Precisamente el cerebelo superior es una de las estructuras involucradas en las interacciones cerebelo-corticales (Battaglia, et al, 2006). Se estudiaron diferentes intervalos entre el ET (intensidad que produzca un potencial de acción entre 0,5 y 1 milivoltios (MV) en el primer interóseo dorsal de la mano derecha) y el EC (en hemisferio cerebeloso derecho) correspondientes a intervalos de 3, 5, 7, 9, 15 MS. La EMT condicionante en cerebelo se realizó con una bobina estándar con forma de figura de ocho con el mango en vertical hacia arriba. Igualmente todos los estudios sobre la corteza motora izquierda se realizaron también con una bobina estándar con forma de figura de ocho. El EC empleado fue el 90% del UMR medido en corteza motora cerebral del hemisferio derecho. Cada bloque constó de 10 estímulos por intervalo de EC más estímulo test y 20 estímulos test realizados aleatoriamente.

2.3 Estudio de la excitabilidad cortical mediante EMTr cerebelosa

La EMTr se realizó utilizando una bobina estándar con forma de figura de ocho que permitió una estimulación focal, conectada a un estimulador Magstim rapid (Magstim Co., Whitland, Dyfed, Reino Unido). Para la aplicación de la EMTr sobre el cerebelo se colocó el coil tal y como se ha descrito en el apartado anterior. El protocolo de EMTr empleado fue la ETBc que consiste en aplicar tres trenes de pulso a 50 Hz repetidos cada 200 MS durante 40 segundos, lo que supone un total de 600 pulsos. La intensidad de estimulación fue el 80% del UMA de la corteza motora ipsilateral.

Un bloque de 20 PEM y el protocolo de ICIL y FIC (por este orden) fueron aplicados justo antes y después de la ETBc. Tras la ETBc se repitieron dichos protocolos inmediatamente tras la estimulación (T0), y a los 20 minutos de la misma (T20). El protocolo de 20 PEM fue repetido aisladamente una vez más a los 40 minutos tras la cTBS (T40). Antes y después de la ETBc la intensidad del ET fue ajustada para provocar un PEM de aproximadamente 1 mV pico a pico en el primer interóseo dorsal de la mano izquierda, mientras que la intensidad del EC se mantuvo constante.

3. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando PASW Statistics para Windows 18.0. El test de Rachas se realizó para comprobar la distribución aleatoria de los datos. La intensidad de la estimulación magnética y los datos demográficos se analizaron con la prueba de la Chi-cuadrado y la prueba de U- Mann Whitney dependiendo del tipo de datos.

Para comparar la interacción entre los grupos de sujetos (tanto las interacciones entre sujetos, como las interacciones intrasujetos) y la variable dependiente AMPLITUD en cada uno de los protocolos se realizó de la siguientes manera:

- A través de los distintos IIEs (test y 3,5,7,9,15 MS) en el protocolo de prepulso cerebeloso

- A través del tiempo (Pre ETBs, t0, t20, t40) en el protocolo de 20 PEM dentro del estudio de ETBc,

- Y a través de ambos IIEs (test y 1,2,3,5,7,10 y 15 MS) y tiempo (Pre ETBc, t0, t20) en el protocolo de ICIC y FIC dentro del estudio de ETBc (factor intrasujeto).

Para cada protocolo se emplearon tres ANOVAs de medidas repetidas diferentes. A la hora de comparar el grupo de pacientes con EP con y sin medicación dopaminérgica un segundo factor intrasujeto fue necesario. Asimismo, un segundo factor intersujeto se empleó a la hora de comparar el grupo control tanto con el grupo de EP sin medicación dopaminérgica, como con el grupo de EP con medicación dopaminérgica. Cuando el resultado de ANOVA fue estadísticamente significativo, análisis post hoc pareado (intrasujeto) o independiente (entresujetos) mediante t test fueron empleados para valorar la significación mediante ISI (para el protocolo de prepulso cerebeloso y el protocolo de ICIC/FIC dentro del estudio de ETBc cerebelosa) o el tiempo (para el protocolo de 20 PEM y el protocolo ICIC/FIC dentro del estudio de ETBc cerebelosa). Para analizar la esfericidad de los datos se empleó el test de Mauchly. Para los datos no esféricos se utilizó la corrección de Greenhouse-Geisser. Gráficos de correlación y el grado de correlación de Spearman se utilizaron para valorar la asociación entre el protocolo de prepulso cerebeloso (concretamente para los IIEs estadísticamente significativos) y el protocolo de ICIC y FIC dentro del estudio de ETBc. El grado de significación fue determinado por un valor de $p < 0,05$.

SUMMARY OF MATERIAL AND METHOD

Subjects

A total of 16 subjects with Parkinson disease (PD) (8 females and 8 males aged between 41 and 79 years (60.06 ± 11.86)); and 16 control subjects (7 females and 9 males aged between 39 and 76 years (60.12 ± 9.37)) participated in the experiments. All of them took part in the cerebellar prepulse protocol study while only 13 PD subjects took part in the cerebellar continuous theta burst stimulation (cTBS) protocol. Written informed consent was obtained from all subjects. Diagnosis of idiopathic PD was made using the criteria of the United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (Gibb and Lees, 1988). We used the section III of the UPDRS (Unified Parkinson's disease scale) for the motor evaluation. Hoehn & Yahr stages were also used for global clinical evaluation of PD patients. PD patients were studied in on and off conditions on separate days at the same time in the afternoon. In the off condition, all dopaminergic and agonist drugs were discontinued the evening before the experiment, thus indicative of 18 hours withdrawal of medication.

Study design

The study was completed over two different sessions, performed at least one week apart for both patients and controls. In the first session we studied cerebellar prepulse protocol, while in the second we considered the effects of cerebellar cTBS, recording motor-evoked potential (MEP) amplitude, short intracortical inhibition (SICI) and short intracortical facilitation (ICF) before and after cerebellar cTBS.

1. Cerebellar prepulse protocol

Transcranial magnetic stimulation (TMS) was performed with two MagStim 200 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) connected to two standard figure-of-eight flat coils (70 mm diameter). One coil stimulated primary motor cortex. To stimulate primary

motor cortex the coil was placed tangentially to the scalp with the handle pointing backwards and rotated away from the midline by 45. The direction of the induced current was from posterior to anterior and was optimal to activate the motor cortex trans-synaptically (Werhahn et al., 1994). The second coil was used to deliver the conditioning stimuli and it was placed over the contralateral cerebellar hemisphere as used in a previous study (Torriero et al., 2011).

The motor ‘hot spot’ was found in the primary motor cortex. The optimal position was marked on the scalp to ensure the identical placement of the coil throughout the experiment. We set the resting motor threshold (RMT) at the lowest intensity that produced MEP of >50 mV in at least five out of ten trials with relaxed muscles. We set the intensity for the motor cortical test stimulus (TS) at the intensity that produced MEP of $0.5e1$ mV, with relaxed muscles (Rossini et al., 1994).

The cerebellar conditioning stimulus (CCS) preceded the TS by different interstimulus intervals (ISI) ranging from 3 to 15 ms (3, 5, 7, 9, 15 ms). There were six conditions, corresponding to the five different ISI and the TS alone. Ten responses were collected for each different ISI conditions and 20 responses were collected with TS alone (70 trials in total). The order of the conditions was random. We studied right cerebellar-left cerebral hemisphere connection in control subjects and PD patients. This decision took into account the dominant hemisphere in all patients and healthy subjects. CCS intensities were set at 90% of RMT obtained in the ipsilateral motor cortex.

2. Cerebellar continuous theta burst stimulation

Over the motor ‘hot spot’ we set active motor threshold (AMT) at the lowest intensity that produced MEP of >200 mV in at least five out of 10 trials when the subject made a 10% of maximum contraction using visual feedback (Rothwell, 1997). We set the

intensity for the motor cortical TS as the intensity that produced MEP of approximate 1 mV, with the muscles relaxed.

2.1 MEP protocol

TMS was performed with MagStim 200 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) connected to a standard figure-of-eight flat coil (70 mm diameter) placed over primary motor cortex. Over the motor 'hot spot', 20 TS were delivered with a 5 s inter-trial interval and resultant MEPs were recorded.

MEP, elicited by TMS over the primary motor cortex, was recorded from the contralateral first dorsal interosseous muscle, using two AgeAgCl surface cup electrodes (9 millimeter diameter) filled with conductive gel. The active electrode was placed over the muscle belly and the reference one over the metacarpophalangeal joint of the second finger. electromyogram signals were amplified (1000) and band-pass filtered (bandwidth 30 Hz-1 kHz) with a Digitimer D360 amplifier (Digitimer, UK), acquired at a sampling rate of 5 kHz through a CED 1401 laboratory interface (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) and then recorded by a computer using SIGNAL software for an off-line analysis.

2.2 SICI/ICF protocol

TMS was performed with two MagStim 200 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) connected with a BiStim module (MagstimCo., Whitland, Dyfed, UK) to a standard figure-of-eight flat coil (diameter 70 millimeter) placed over primary motor cortex. The coil delivered two stimuli: a cortical conditioning stimulus (CoCS) and a TS. Intensity of CoCS was set at the 80% of AMT. The CoCS preceded the TS by seven different ISI: 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15 millisecond (MS). There were eight conditions corresponding to the seven different ISI and the TS alone. Ten responses were collected for each different ISI condition and 20 responses were collected with TS alone (90 trials in total). All the

conditions were performed in a random order. cTBS was performed with a MagStim Super Rapid magnetic stimulator (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) connected to a standard figure-of-eight flat coil (70 millimeter diameter) placed over the right cerebellar hemisphere. Three-pulse bursts at 50 Hz repeated every 200 MS for 40 seconds were delivered (total 600 pulses), at an intensity of 80% of the AMT. MEP and SICI/ICF protocols were carried out under basal conditions and then cerebellar cTBS was performed. MEP protocols and SICI/ICF (in this order) were repeated immediately after (t0) and 20 minutes after (t20) cTBS. 20 MEP protocol was repeated a fourth time, 40 minutes (t40) after cTBS. TMS intensity for MEP protocol was kept constant before and after cTBS. Before and after cTBS, the intensity of TS was adjusted to evoke an MEP of approximately 1 mV peak to peak in the left first dorsal interosseous muscle and CoCS intensity was kept constant.

3. Statistical analysis

Data were analyzed using PASW Statistics for Windows 18.0. Racha's test was performed to check the random distribution of data. Magnetic stimulation intensities and demographic data were analyzed with Chi-square test and U-ManneWhitney test depending on the data type. Repeated measures ANOVAs were used to test the interaction between the groups of subjects (either between-subject factor or within-subject factor) and the dependent variable amplitude across ISI (test and 3, 5, 7, 9, 15 MS) in the CBI protocol, across time (Pre cTBS, t0, t20 and t40) in the 20 MEP protocol of the cerebellar cTBS study, and across both ISI (test and 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15 MS) and time (Pre cTBS, t0 and t20) in the SICI/ICF protocol of the cerebellar cTBS study (within-subject factor).

For each protocol, three different repeated measures ANOVA were performed, to compare Parkinson on and Parkinson off patients in the two states of medication a

second within-subject factor was required, whereas a second between-subject factor was required to compare control and Parkinson On and control and Parkinson off groups. When the interaction was significant, Post hoc paired (within-subject) or independent (between-subject) t tests explored significant effects by ISI (CBI protocol and SICI/ICF protocol of the cerebellar cTBS study) or time (20 MEP protocol of the cerebellar cTBS study and SICI/ICF protocol of the cerebellar cTBS study). Mauchley's test examined for sphericity. The Greenhouse-Geisser was used for non spherical data. Correlation plots and Spearman's rank correlation coefficient were used to assess association between CBI (for those ISI statistically different) and SICI/ICF protocol before cerebellar cTBS. A value of $P < 0.05$ was considered to define statistical significance.

RESULTADOS

Ninguno de los pacientes tuvo efectos adversos durante el estudio. Todos los pacientes permanecieron en situación on u off a lo largo de todo el tiempo del estudio sin tener ninguna fluctuación motora.

1. Datos clínicos y demográficos

La puntuación de la parte III de la UPDRS fue significativamente mayor (Wilcoxon test; $Z = -3,520$, $P < 0,001$) en los pacientes en situación off ($30,9 \pm 10,7$) que en los pacientes en situación on ($21,1 \pm 9,7$). También el estadio de Hoehn y Yahr fue significativamente mayor en pacientes en off ($2,5 \pm 0,7$) respecto a la situación on ($2,1 \pm 0,7$). Respecto a los datos demográficos no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de Parkinson y el grupo control.

2. Intensidad de la estimulación magnética

En el estudio de prepulso cerebeloso la intensidad del EC que se aplicaba sobre el cerebelo derecho, se calculaba en función de la intensidad del UMR medido sobre la corteza motora ipsilateral, tal y como se ha comentado previamente. Los valores medios del UMR no difirieron entre los grupos ($38,7\% \pm 1,5$ del estimulador de salida máximo (ESM) en el grupo control, $37,3\% \pm 1,5$ del ESM en el grupo de pacientes en situación on, y $36,3\% \pm 1,5$ del ESM en el grupo de pacientes en situación off).

Respecto al estudio de ETBc, la intensidad del EC que se aplicaba en el cerebelo derecho, se calculaba en función de la intensidad del UMA medido sobre la corteza motora ipsilateral. La media de los valores del UMA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($43,3\% \pm 2,1$ del ESM en el grupo control, $41,9\% \pm 1,9$ del ESM en el grupo de EP en situación on y $40,6\% \pm 2,8$ del ESM en el grupo de EP en situación off). La intensidad media del ET empleada en los estudios de ECIC/FIC y en el protocolo de 20 PEM, tampoco mostró diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos ($46,2\% \pm 2,5$ del ESM del grupo control, $47,9\% \pm 2,4$ del ESM en grupo de EP en situación on y $46,2\% \pm 2,4$ del ESM en el grupo de EP en situación off). Asimismo la intensidad media del EC empleada en el protocolo de ECIC/FIC tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($26,6\% \pm 2,8$ del ESM en el grupo control, $25,9\% \pm 3,1$ del ESM en el grupo de EP en situación on y $28,2\% \pm 3,4$ del ESM en el grupo de EP en situación off).

3. Protocolo de prepulso cerebeloso

En el grupo control hubo una reducción estadísticamente significativa de la amplitud del PEM a 5 MS ($p < 0,001$) siendo la intensidad del EC el 90% del UMR. Por el contrario, no se apreciaron diferencias a ningún IIE específico ni en el grupo de EP en situación on ni en el grupo de EP en situación off.

Un ANOVA de medidas repetidas entre el grupo control y el grupo de pacientes en situación off mostró una interacción IIE \times GRUPO ($F = 2,733; p = 0,032$) con una diferencia estadísticamente significativa en el IIE de 5 MS y una intensidad del EC del 90% del UMR ($p < 0,001$). También se encontró una interacción estadísticamente significativa IIE \times GRUPO ($F = 4,175; p = 0,005$) entre el grupo control y el grupo de pacientes en situación on también a 5 MS de IIE y con la misma intensidad del EC (90% del UMR); ($p < 0,001$). Cuando se compararon los dos grupos de pacientes entre si no se apreciaron efecto ni del IIE ($F = 0,755; p = 0,600$), ni del GRUPO ($F = 0,263; p = 0,616$) ni interacción IIE \times GRUPO ($F = 0,907; p = 0,510$) empleando un ANOVA de medidas repetidas (figura 12). En las tablas 2, 3 y 4 se detallan los valores en mV de la amplitud del PEM en el protocolo de prepulso cerebeloso en controles (tabla 2), EP on (tabla 3) y EP off (tabla 4).

Tabla 2. Amplitud del PEM (mV) en controles en el protocolo de prepulso cerebeloso

Control	Test	3 ms	5 ms	7 ms	9 ms	15 ms
1	1,31	1,44	1,09	1,51	0,80	0,88
2	1,26	0,88	0,67	0,90	0,99	0,70
3	0,73	0,75	0,67	0,61	0,97	1,09
4	1,54	1,21	0,72	1,29	1,15	1,03
5	0,72	0,86	0,70	0,58	0,52	0,72
6	0,67	0,56	0,54	0,45	0,65	0,54
7	0,83	0,72	0,46	0,54	0,47	0,84
8	1,20	0,68	0,64	0,62	0,78	1,02
9	0,94	0,74	0,76	1,05	0,95	1,85
10	0,92	0,90	0,69	0,85	1,15	1,40
11	0,80	0,69	0,49	0,57	0,63	0,84
12	0,87	0,80	0,65	0,90	1,47	0,96
13	0,82	0,50	0,70	0,60	0,75	0,82
14	1,00	0,90	0,56	0,89	1,03	1,18
15	0,92	0,83	0,58	0,70	0,63	1,04
16	0,59	0,78	0,45	0,61	0,69	0,72
MEDIA	0,95	0,83	0,65	0,79	0,85	0,98
DEVEST	0,26	0,23	0,15	0,29	0,27	0,31
ERREST	0,06	0,06	0,04	0,07	0,07	0,08

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ms: milisegundo, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media

Tabla 3. Amplitud del PEM (mV) en EP ON en el protocolo de prepulso cerebeloso

Caso	Test	3 ms	5 ms	7 ms	9ms	15 ms
1	1,20	0,99	0,92	0,76	0,94	0,82
2	0,98	1,01	1,11	1,32	1,08	1,20
3	0,79	1,18	1,07	1,00	1,35	0,74
4	0,73	0,97	1,03	0,82	0,93	0,76
5	0,94	1,05	1,06	2,00	1,35	1,08
6	0,75	0,50	0,53	0,72	0,94	0,54
7	0,71	0,45	0,59	0,40	0,78	0,60
8	1,04	0,85	0,89	0,73	0,54	0,52
9	0,92	1,03	0,97	0,98	0,78	0,94
10	1,07	1,16	1,08	1,46	0,90	1,23
11	0,91	1,40	0,86	0,45	0,49	0,72
12	0,67	1,62	0,50	0,53	1,01	0,92
13	1,00	1,65	0,93	1,10	1,40	0,88
14	1,14	1,09	1,09	1,06	1,52	1,52
15	0,87	0,88	0,91	1,01	0,77	0,93
16	0,98	1,41	1,09	1,25	1,07	1,22
MEDIA	0,92	1,08	0,91	0,97	0,99	0,91
DEVEST	0,16	0,34	0,20	0,41	0,30	0,28
ERREST	0,04	0,08	0,05	0,10	0,07	0,07

EP ON: enfermedad de Parkinson en situación on, PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ms: milisegundos, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media

Tabla 4. Amplitud del PEM (mV) en EP OFF en el protocolo de prepulso cerebeloso

Caso	Test	3 ms	5 ms	7 ms	9 ms	15 ms
1	0,89	1,05	1,00	1,38	0,35	1,49
2	0,94	0,38	0,70	0,63	0,55	0,59
3	0,79	1,04	1,32	1,71	1,47	1,17
4	0,87	1,02	0,92	1,16	0,62	0,52
5	0,83	0,36	0,79	1,02	0,41	0,32
6	0,80	1,06	1,03	0,52	1,16	1,40
7	0,72	0,47	0,66	0,73	1,03	0,62
8	0,80	0,75	1,01	0,53	0,82	0,64
9	0,71	0,83	0,80	0,57	1,06	0,66
10	0,87	1,15	1,41	1,14	1,31	0,86
11	0,81	1,10	1,19	1,61	1,67	1,19
12	0,85	0,70	1,23	0,74	0,53	0,67
13	0,75	0,58	0,50	0,55	0,72	0,67
14	0,84	0,85	0,67	0,83	0,79	0,91
15	0,83	0,75	0,75	0,47	0,99	0,87
16	0,73	1,07	1,16	1,11	1,03	0,62
MEDIA	0,81	0,82	0,95	0,92	0,91	0,83
DEVEST	0,06	0,27	0,27	0,40	0,38	0,33
ERREST	0,02	0,07	0,07	0,10	0,09	0,08

EP OFF: enfermedad de Parkinson en situación off, PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ms: milisegundos, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media

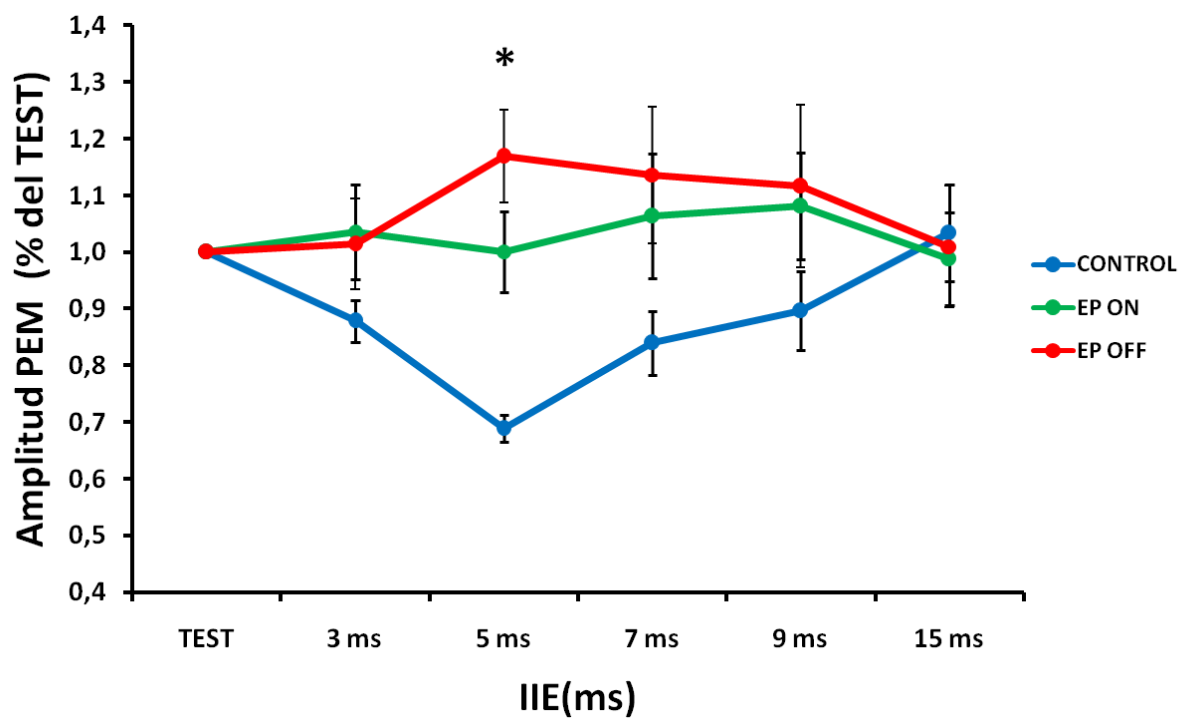


Figura 12. Protocolo de prepulso cerebeloso: PEM: potencial evocado motor. MS: milisegundos. IIE: intervalo interestímulo. EP ON: enfermedad de Parkinson en situación on. EP OFF: enfermedad de Parkinson en situación off. *: a 5 milisegundos la amplitud del PEM es estadísticamente significativa menor en el grupo control respecto al grupo de EP ON y de EP OFF ($p < 0,05$).

4. Protocolo de 20 PEM dentro de la ETBc cerebelosa

Para el protocolo de 20 PEM dentro del estudio de ETBc cerebelosa, en el grupo control se observó un efecto principal del tiempo ($F = 18,142$; $p < 0,001$) en la reducción de la amplitud del PEM tras la aplicación de la ETBc en el cerebelo derecho. Dicho efecto inhibitorio fue estable a lo largo del tiempo ($p < 0,001$ a t_0 ; $p < 0,001$ a t_{20} y $p = 0,001$ a t_{40}). Por el contrario no se observó un efecto del tiempo tras emplear un ANOVA de medidas repetidas ni en el grupo de EP en situación on ($F = 0,981$; $p = 0,413$) ni en el grupo de pacientes en situación off ($F = 0,968$; $p = 0,385$).

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de EP en situación off con un efecto principal del tiempo ($F = 8,583$; $p < 0,001$) y una interacción TIEMPO \times GRUPO ($F = 5,093$; $p = 0,008$). Asimismo hubo significación estadística en cada periodo de tiempo valorado (t_0 , t_{20} , t_{40}) tras la aplicación de ETBc cerebelosa entre el grupo control y el grupo de EP en situación off ($p < 0,001$ a t_0 ; $p = 0,002$ a t_{20} y $p = 0,003$ a t_{40}). Al comparar el grupo control con el grupo de EP en situación on, sólo se apreció un efecto principal del tiempo ($F = 7,029$; $p = 0,001$) sin observarse una interacción TIEMPO \times GRUPO ($F = 2,221$; $p = 0,107$) aunque si se observó una tendencia estadística a dicha interacción. Diferencias específicas estadísticamente significativas se observaron sólo a t_0 ($F = 0,322$; $p = 0,013$) y a t_{20} ($F = 0,236$; $p = 0,016$) tras la aplicación de ETBc cerebelosa. Cuando se compararon los dos grupos de EP entre sí no se observó ni un efecto de tiempo ($F = 1,290$; $p = 0,294$), ni de grupo ($F = 0,891$; $p = 0,364$) ni una interacción TIEMPO \times GRUPO ($F = 0,481$; $p = 0,624$) (figura 13).

A continuación se detallan los valores del PEM medidos en mV dentro del protocolo de 20 PEM en la ETBc tanto en el grupo control (tabla 5), como en el grupo de EP en situación on (tabla 6) y el grupo de EP en situación off (tabla 7).

Tabla 5. Amplitud del PEM (mV) en sujetos controles pre y post ETBc cerebelosa dentro del protocolo 20 PEM

Control	Pre ETBc	t0 Post ETBc	t20 post ETBc	t40 post ETBc
1	0,90	0,50	0,34	0,10
2	0,84	0,54	0,44	0,32
3	0,86	0,61	0,56	0,59
4	0,81	0,50	0,70	0,75
5	0,82	0,59	0,53	0,68
6	0,97	0,97	0,65	0,44
7	0,90	0,28	0,56	0,57
8	0,99	0,94	0,46	0,67
9	0,96	0,71	0,53	0,80
10	0,98	0,53	0,59	0,75
11	0,95	0,84	0,92	0,85
12	0,92	0,66	0,82	0,67
13	1,01	0,63	0,49	0,66
14	1,07	0,57	0,47	0,86
15	1,21	0,60	0,57	0,49
16	0,89	0,66	0,63	0,74
MEDIA	0,95	0,63	0,58	0,62
DEVEST	0,10	0,17	0,14	0,20
ERREST	0,01	0,01	0,01	0,01

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ETBc: estimulación theta burst continua, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media, t0 post ETBc: justo después de la ETBc cerebelosa, t20 postETBc: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, t40 post ETBc: a los 40 minutos de la ETBc cerebelosa.

Tabla 6. Amplitud del PEM (mV) en el grupo de EP ON pre y post ETBc cerebelosa dentro del protocolo 20 PEM

Caso	Pre ETBc	t0 Post ETBc	t20 Post ETBc	t40 Post ETBc
1	0,59	1,06	0,50	0,62
2	0,65	0,57	0,55	0,45
3	0,97	0,80	0,72	0,57
4	1,25	0,76	0,48	0,92
5	0,95	1,54	0,61	0,77
6	1,37	0,50	1,25	1,03
7	0,70	0,45	1,06	0,65
8	1,10	1,45	0,44	0,06
9	1,09	1,01	1,44	1,27
10	0,91	0,89	1,02	0,93
11	1,33	1,14	1,21	0,82
12	0,82	0,86	0,56	1,12
13	0,82	0,76	0,69	0,85
MEDIA	0,97	0,91	0,81	0,78
DEVEST	0,25	0,33	0,34	0,31
ERREST	0,02	0,03	0,03	0,02

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, PD ON: enfermedad de Parkinson en situación on, ETBc: estimulación theta burst continua, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media, t0 post ETBc: justo después de la ETBc cerebelosa, t20 postETBc: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, t40 post ETBc: a los 40 minutos de la ETBc cerebelosa.

Tabla 7. Amplitud del PEM (mV) en el grupo de EP OFF pre y post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de 20 PEM

Caso	Pre ETBc	t0 Post ETBc	t20 Post ETBc	t40 Post ETBc
1	0,69	0,67	0,49	0,69
2	0,77	0,56	0,77	0,99
3	0,98	0,53	0,69	0,96
4	0,78	0,67	0,79	0,70
5	1,02	0,80	0,32	1,04
6	1,23	2,05	1,57	0,94
7	0,87	0,61	0,59	0,83
8	1,05	1,22	0,93	1,13
9	0,88	0,76	0,93	0,91
10	0,96	0,95	0,54	1,12
11	0,78	0,75	0,98	0,84
12	0,96	1,34	0,90	1,01
13	1,09	1,38	1,15	0,95
MEDIA	0,93	0,94	0,82	0,93
DEVEST	0,15	0,44	0,32	0,14
ERREST	0,01	0,03	0,02	0,01

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, PD OFF: enfermedad de Parkinson en situación off, ETBc: estimulación theta burst continua, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media, t0 post ETBc: justo después de la ETBc cerebelosa, t20 postETBc: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, t40 post ETBc: a los 40 minutos de la ETBc cerebelosa.

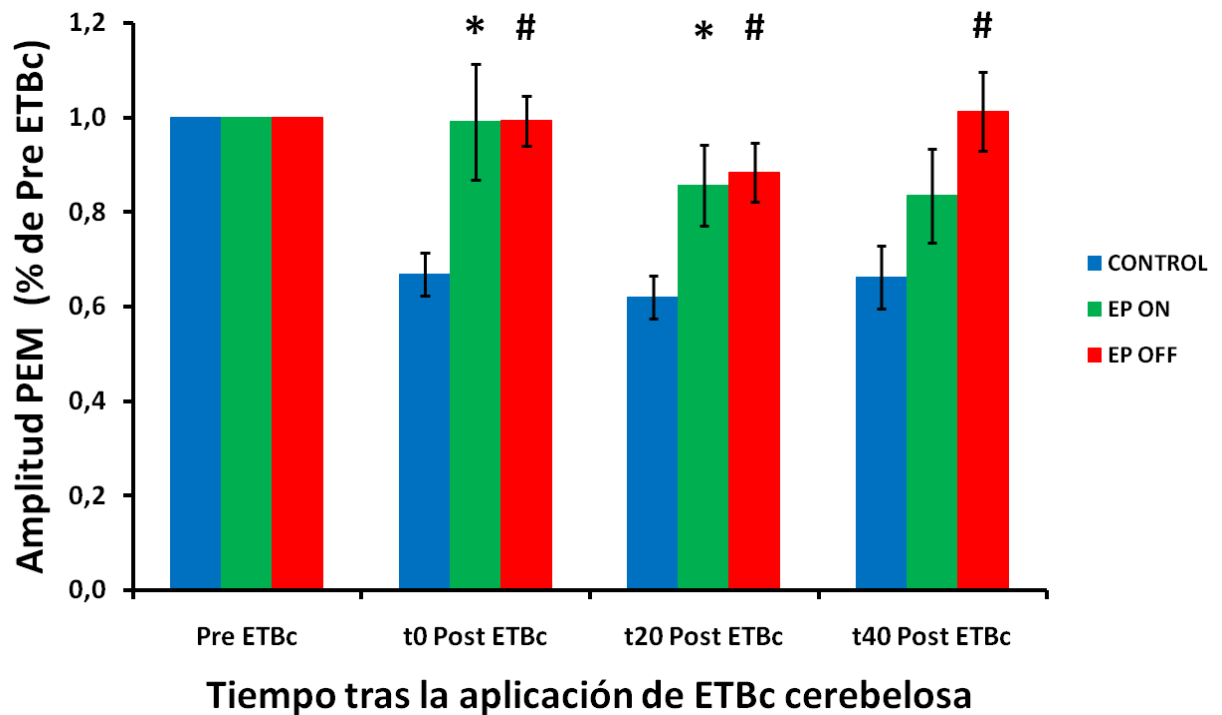


Figura 13. Protocolo de 20 PEM dentro de la ETBc cerebelosa en el grupo control, EP on y EP off. PEM: potencial evocado motor, pre ETBc cerebelosa: antes de la estimulación tetha burst continua cerebelosa, t0: justo después de la ETBc cerebelosa, t20: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, t40: a los 40 minutos de la ETBc cerebelosa, EP ON: enfermedad de Parkinson en situación on, EP OFF: enfermedad de Parkinson en situación on, *p < 0,05: diferencias entre el grupo control y el grupo de EP ON, #p < 0,05: diferencias entre el grupo control y el grupo de EP OFF.

5. Protocolo de ICIC y FIC dentro de la ETBc cerebelosa

Respecto al protocolo de ICIC y FIC dentro del estudio de ETBc ,empleando un ANOVA de medidas repetidas en cada uno de los grupos, se encontró un efecto principal significativo del IIE en el grupo control ($F = 41,472; p < 0,001$) mostrando una inhibición significativa a 1 MS ($p < 0,001$), 2 MS ($p < 0,001$) y 3 MS ($p < 0,001$) antes de la aplicación de ETBc. Resultados similares con un efecto principal significativo del tiempo se apreciaron en el grupo de EP en situación on ($F = 15,834; p < 0,001$), encontrándose también una inhibición significativa a 1 MS ($p < 0,001$) , 2 MS ($p = 0,04$) y 3 MS ($p = 0,003$). Sin embargo, en el grupo de EP en situación off tan sólo se encontró una inhibición significativa a 1 MS ($p < 0,001$) pero no ni a 2 MS ($p = 0,896$) ni a 3 MS ($p = 0,498$), aunque también se observó un efecto principal del tiempo ($F = 16,230; p < 0,001$) (figura 14).

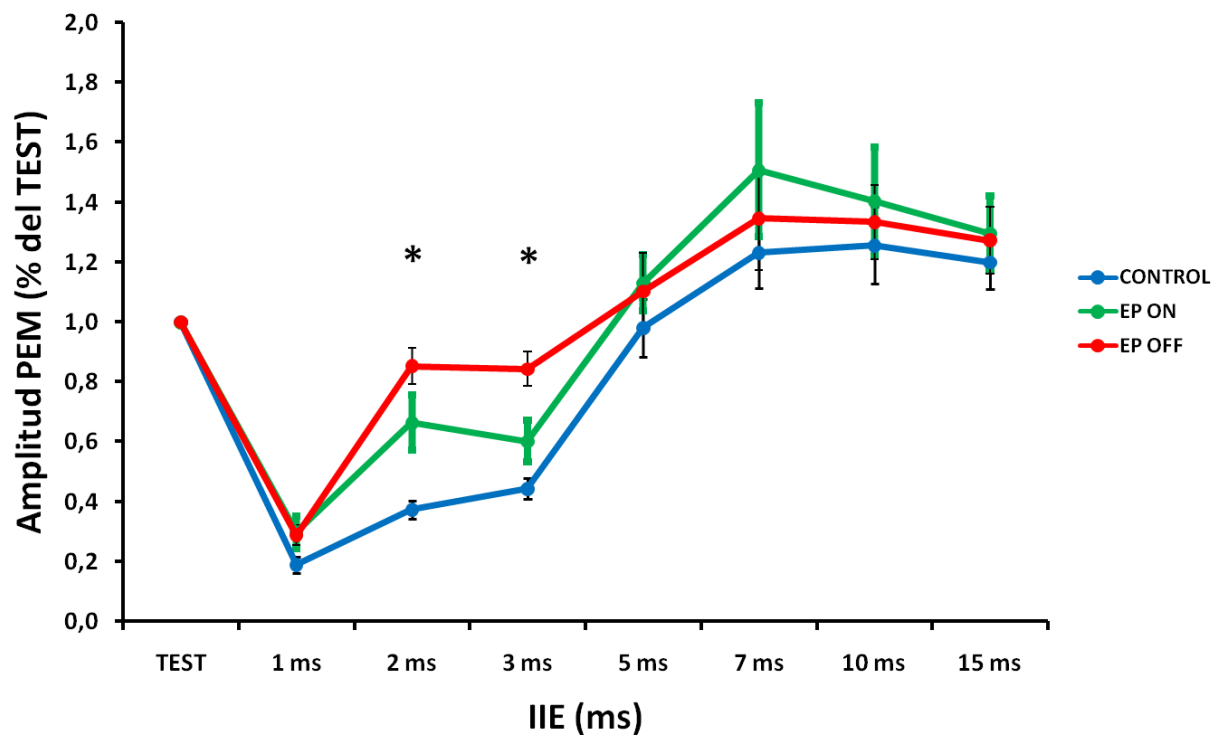


Figura 14. Protocolo de ICIC y FIC previo a la ETBc en el grupo control, EP ON y EP OFF: ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, EP ON: enfermedad de Parkinson en situación on, EP OFF: enfermedad de Parkinson en situación off, PEM: potencial evocado motor, IIE: intervalo interestímulo, ms: milisegundos, * $p < 0.05$: diferencia entre el grupo control y el grupo de EP en situación off.

Para comparar el grupo control con el grupo de EP en situación off se utilizó un ANOVA de medidas repetidas poniendo de manifiesto un efecto principal del IIE ($F = 50,396$; $p < 0,001$) y una interacción IIE \times GRUPO ($F = 2,513$; $p < 0,017$), mostrando diferencias estadísticamente significativas a 2 MS ($p < 0,001$) y 3 MS ($p < 0,001$). También se utilizó un ANOVA de medidas repetidas para comparar el grupo control con el grupo de EP en situación on, observándose un efecto principal del IIE ($F = 48,981$; $p < 0,001$), aunque no se apreció una interacción IIE \times GRUPO ($F = 0,602$; $p < 0,580$). Para comparar el grupo de EP en situación on con el grupo de EP en situación off, empleando nuevamente un ANOVA de medidas repetidas, se observó un efecto principal del IIE ($F = 26,675$; $p < 0,001$) pero no se observó un efecto ni del grupo ($F = 0,062$; $p < 0,807$) ni una interacción IIE \times GRUPO ($F = 1,099$; $p < 0,358$) (figura 14). La ausencia de inhibición cerebelosa en el IIE de 5 MS observada tanto en el grupo de EP en situación on como en el grupo de EP en situación off en el protocolo de prepulso cerebeloso, no se correlacionó con los valores anormales de la ICIC mostrada a 2 y 3 MS en estos mismos grupos previo a la aplicación de la ETBc [EP on: inhibición cerebelosa 5 MS vs ICIC 2 MS (coeficiente de Spearman = 0,137; $p = 0,655$); inhibición cerebelosa 5 MS vs ICIC 3 MS (coeficiente de Spearman = 0,022; $p = 0,943$)] [EP off: inhibición cerebelosa 5 MS vs ICIC 1 MS (coeficiente de Spearman = 0,177; $p = 0,564$); inhibición cerebelosa 5 MS vs ICIC 2 MS (coeficiente de Spearman = -0,341; $p = 0,254$); inhibición cerebelosa 5 MS vs ICIC 3 MS (coeficiente de Spearman = -0,507; $p = 0,077$)].

Cuando se analizó el efecto de la ETBc en el grupo control, un ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto principal del tiempo ($F = 6,895$; $p = 0,003$) y del IIE ($F = 60,027$; $p = 0,017$) aunque no se observó una interacción TIEMPO \times IIE ($F = 1,415$; $p = 0,148$). Se observó concretamente una pérdida de inhibición a 2 y 3 MS

estadísticamente significativa a t0 (2 MS_p = 0,010; 3 MS p < 0,001) y a t20 (2 MS p < 0,001; 3 MS p < 0,001) tras la ETBc cerebelosa (figura 15 A). En las tablas 8, 9 y 10 se muestran los valores de la amplitud del PEM en mV en el grupo control dentro del protocolo de ICIC y FIC en la ETBc cerebelosa previamente (tabla 8) y tras la aplicación de la ETBc cerebelosa tanto inmediatamente (tabla 9) como a los 20 minutos (tabla 10) de aplicación de la misma.

Tabla 8. Amplitud del PEM (mV) en sujetos controles pre ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CONTROL	TEST	1 ms	2 ms	3 ms	5 ms	7 ms	10 ms	15 ms
1	0,68	0,14	0,42	0,41	0,73	0,96	1,18	1,06
2	0,78	0,05	0,19	0,40	0,73	1,03	1,12	1,16
3	0,93	0,13	0,42	0,26	1,73	1,97	1,70	1,17
4	0,69	0,07	0,14	0,16	0,51	0,44	0,86	0,86
5	1,13	0,40	0,51	0,68	1,16	1,50	1,54	1,57
6	0,75	0,20	0,35	0,45	0,54	0,47	0,49	0,66
7	0,55	0,05	0,15	0,25	0,33	0,84	0,70	1,01
8	1,43	0,60	0,84	0,79	2,20	2,87	2,45	2,06
9	0,98	0,27	0,40	0,38	0,80	0,82	1,29	1,16
10	0,91	0,16	0,34	0,51	1,57	1,04	1,43	1,37
11	0,90	0,10	0,33	0,50	0,87	1,16	1,49	0,91
12	1,07	0,24	0,34	0,35	0,85	0,80	0,75	0,95
13	1,11	0,07	0,33	0,42	0,81	1,74	1,72	1,34
14	0,72	0,10	0,25	0,15	0,58	0,47	0,18	0,43
15	0,95	0,06	0,29	0,36	0,69	1,49	1,47	1,15
16	1,28	0,44	0,33	0,59	0,80	1,16	0,33	0,64
MEDIA	0,93	0,19	0,35	0,42	0,93	1,17	1,17	1,09
DEVEST	0,24	0,16	0,16	0,17	0,50	0,63	0,59	0,39
ERREST	0,06	0,04	0,04	0,04	0,12	0,16	0,15	0,10

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ms: milisegundo, Pre ETBc: previamente a la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media.

Tabla 9. Amplitud del PEM (mV) en sujetos controles t0 Post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CONTROL	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	1,14	0,35	0,83	1,00	1,12	1,28	1,40	1,22
2	1,42	0,14	0,67	1,11	1,90	2,23	2,14	2,02
3	0,98	0,10	0,31	0,23	1,22	1,41	1,45	1,39
4	0,78	0,04	0,20	0,16	0,42	1,26	0,90	1,14
5	0,67	0,18	0,54	0,58	0,89	0,56	0,80	0,72
6	0,54	0,34	0,36	0,37	0,58	0,69	0,75	0,72
7	0,93	0,19	0,98	0,57	1,12	1,28	1,55	1,53
8	0,84	0,97	1,83	0,78	1,39	0,90	1,54	2,18
9	1,18	1,03	1,95	1,13	2,32	2,28	2,10	2,73
10	1,34	0,96	1,03	2,00	1,94	2,41	1,96	2,96
11	0,99	0,11	0,50	1,16	0,77	1,36	1,29	1,49
12	0,55	0,10	0,29	0,37	0,44	0,54	0,65	0,68
13	0,59	0,06	0,24	0,42	0,60	0,75	0,78	0,77
14	1,04	0,24	0,71	0,49	1,03	0,67	1,00	1,04
15	0,90	0,10	0,37	0,64	0,91	1,15	1,20	1,17
16	0,82	0,29	0,81	0,69	1,28	1,46	0,62	1,16
MEDIA	0,92	0,33	0,73	0,73	1,12	1,26	1,26	1,43
DEVEST	0,27	0,34	0,52	0,46	0,55	0,60	0,51	0,70
ERREST	0,07	0,09	0,13	0,12	0,14	0,15	0,13	0,18

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ms: milisegundo, t0 Post ETBc: inmediatamente tras la aplicación de la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media.

Tabla 10. Amplitud del PEM (mV) en sujetos controles t20 Post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CONTROL	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	0,56	0,25	0,65	0,52	0,58	0,53	0,66	0,49
2	0,79	0,11	0,43	0,35	1,49	1,26	1,23	1,16
3	1,13	0,27	0,62	0,92	1,75	2,45	2,31	1,57
4	1,27	0,09	0,84	0,39	1,00	1,31	1,36	1,74
5	0,97	0,26	0,59	0,72	0,84	0,94	0,97	1,09
6	0,83	0,25	0,60	0,51	0,85	0,96	1,00	0,77
7	0,68	0,23	0,51	0,70	1,04	0,88	1,04	1,18
8	0,77	0,40	1,30	1,22	1,53	1,36	1,46	2,21
9	0,98	0,70	0,83	1,30	1,44	1,29	1,46	1,31
10	1,20	0,43	1,16	1,01	1,21	1,79	0,95	1,25
11	1,07	0,16	0,43	1,03	1,00	1,04	1,37	1,32
12	1,44	0,22	0,69	0,95	1,38	1,43	1,53	1,53
13	0,75	0,15	0,38	0,58	1,10	0,96	1,49	1,12
14	0,49	0,05	0,18	0,42	0,28	0,34	0,32	0,16
15	0,90	0,18	0,45	0,69	1,32	1,15	1,79	1,34
16	0,69	0,16	0,56	0,81	0,78	0,75	1,41	3,37
MEDIA	0,91	0,24	0,64	0,76	1,10	1,15	1,27	1,35
DEVEST	0,26	0,16	0,29	0,29	0,38	0,50	0,46	0,72
ERREST	0,07	0,04	0,07	0,07	0,10	0,12	0,12	0,18

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, ms: milisegundo, t20 Post ETBc: a los 20 minutos tras la aplicación de la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media.

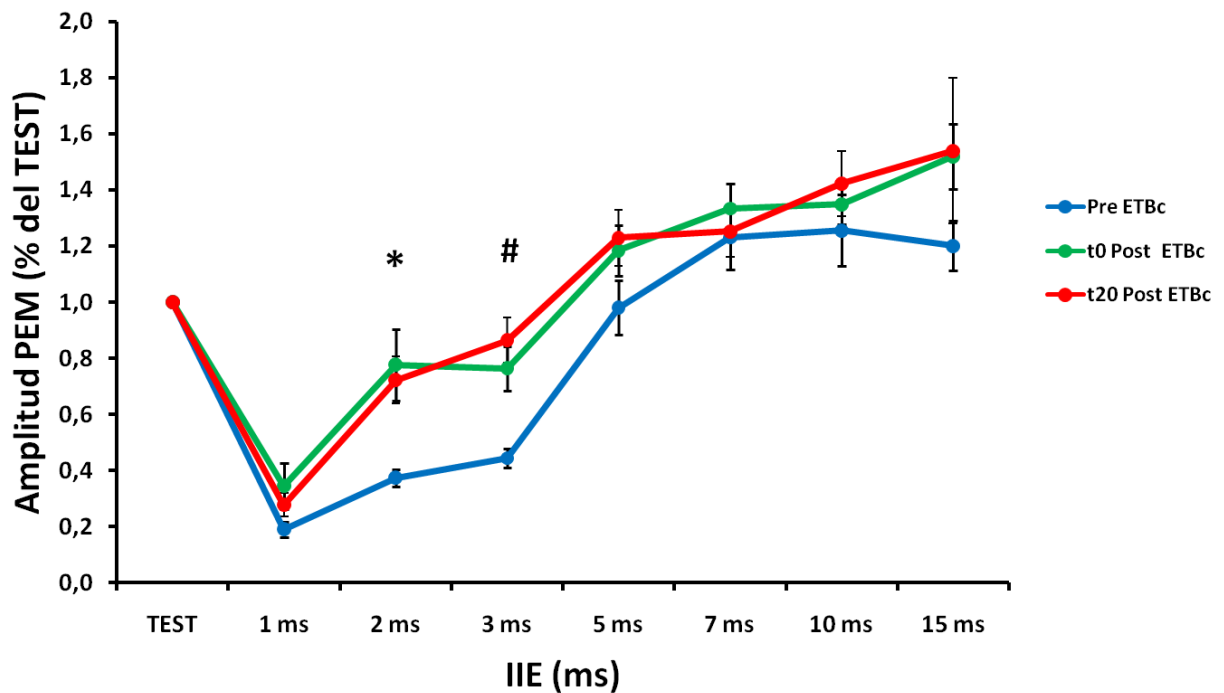


Figura 15A. Protocolo de ICIC y FIC previamente y tras la ETBc cerebelosa en el grupo control: ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical PEM: potencial evocado motor, pre ETBc: antes de la estimulación tetha burst continúa cerebelosa, t0: justo después de la ETBc cerebelosa, t20: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, IIE: intervalo interestímulo, ms: milisegundo, * $p < 0,05$: pérdida de inhibición estadísticamente significativa a 2 ms en el grupo control tanto inmediatamente como a los 20 minutos de haber aplicado la ETBc cerebelosa, # $p < 0,05$: pérdida de inhibición estadísticamente significativa a 3 ms en el grupo control inmediatamente y a los 20 minutos tras la aplicación de la ETBc cerebelosa

Al analizar el grupo de EP en situación on (figura 15 B) y el grupo de EP en situación off (figura 15 C) se observó únicamente un efecto principal del IIE [EP on ($F = 42,489$; $p < 0,000$); EP off ($F = 44,474$; $p < 0,001$)] pero no del tiempo [EP on ($F = 0,232$; $p = 0,795$); EP off ($F = 0,070$; $p = 0,932$)] ni una interacción TIEMPO \times IIE [EP on ($F = 0,570$; $p = 0,885$); EP off ($F = 1,181$; $p = 0,294$)]. No hubo cambios en el efecto inhibitorio en ningún periodo de tiempo analizado (t_0 , t_{20}) tras la ETBc cerebelosa ni a 2 MS ni a 3 MS tanto en el grupo de EP en situación on como en el grupo de EP en situación off, a diferencia de lo observado en el grupo control [EP on (t_0 2 MS $p > 0,05$; t_0 3 MS $p > 0,05$); EP off (t_0 2 MS $p > 0,05$; t_0 3 MS $p > 0,05$)] y [EP on (t_{20} 2 MS $p > 0,05$; t_{20} 3 MS $p > 0,05$); EP off (t_{20} 2 MS $p > 0,05$; t_{20} 3 MS $p > 0,05$)]. Estos resultados sugieren que la ETBc es capaz de reducir la ICIC en el grupo control, pero es incapaz de modificar la ya reducida ICIC en el grupo de pacientes con EP. En las tablas 11-16 se muestran los valores de la amplitud del PEM en mV en el grupo de EP en situación on (11-13) y en el grupo de EP en situación off (14-16) dentro del protocolo de ICIC y FIC en la ETBc cerebelosa previamente (tablas 11 y 14) y tras la aplicación de la ETBc cerebelosa tanto inmediatamente (tablas 11 y 15) como a los 20 minutos (tablas 12 y 16) de aplicación de la misma.

Tabla II. Amplitud del PEM (mV) en el grupo de EP on pre ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

Caso	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	0,97	0,10	0,48	0,16	0,88	0,57	1,43	1,21
2	0,89	0,23	0,53	0,72	1,22	1,42	1,17	1,28
3	0,63	0,30	0,37	0,24	0,57	0,75	0,68	0,58
4	0,85	0,20	0,48	0,27	0,45	0,95	1,24	1,04
5	0,79	0,24	0,98	0,62	0,76	1,44	0,51	0,59
6	0,66	0,13	0,28	0,46	1,19	2,53	2,06	1,06
7	1,14	0,16	0,47	0,44	1,41	2,30	2,49	2,28
8	1,52	0,50	2,25	1,37	2,17	2,66	1,95	1,98
9	0,90	0,74	0,74	0,96	1,36	1,35	1,46	1,94
10	0,59	0,22	0,37	0,33	0,53	0,51	0,42	0,39
11	0,87	0,31	0,46	0,51	0,85	1,01	1,13	0,94
12	0,98	0,11	0,43	0,52	0,96	1,10	1,17	1,44
13	1,28	0,18	0,58	0,80	1,52	1,36	1,14	1,30
MEDIA	0,93	0,26	0,65	0,57	1,07	1,38	1,29	1,23
DEVEST	0,26	0,18	0,51	0,33	0,48	0,71	0,60	0,57
ERREST	0,07	0,05	0,14	0,09	0,13	0,20	0,17	0,16

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, EP on: enfermedad de Parkinson en situación on, ms: milisegundo, Pre ETBc: previamente a la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media

Tabla 12. Amplitud del PEM (mV) en el grupo de EP on t0 Post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CASO	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	0,78	0,06	0,12	0,09	0,46	1,30	1,12	0,59
2	0,66	0,34	0,30	0,55	0,77	0,98	1,04	0,94
3	0,56	0,20	0,35	0,39	0,87	1,14	0,62	0,70
4	0,91	0,14	0,31	0,26	0,94	0,84	0,93	1,36
5	1,33	1,40	1,65	1,58	2,35	2,90	2,87	1,61
6	1,23	0,38	0,14	0,17	0,76	0,79	1,35	0,65
7	0,98	0,06	0,28	0,45	0,79	0,76	0,71	1,19
8	0,69	0,28	0,72	0,67	0,87	1,04	0,99	0,97
9	0,67	0,62	0,53	1,11	1,63	1,58	1,37	1,54
10	0,84	0,41	1,27	1,05	2,02	1,36	1,12	1,12
11	0,91	0,57	0,77	0,64	1,09	1,51	1,61	1,24
12	0,78	0,08	0,44	0,55	0,69	0,86	0,95	1,04
13	1,07	0,12	0,41	0,33	1,20	1,32	0,80	1,25
MEDIA	0,88	0,36	0,56	0,60	1,11	1,26	1,19	1,09
DEVEST	0,23	0,36	0,45	0,42	0,56	0,56	0,58	0,32
ERREST	0,06	0,10	0,12	0,12	0,15	0,16	0,16	0,09

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, EP on: enfermedad de Parkinson en situación on, ms: milisegundo, t0 Post ETBc: inmediatamente tras la aplicación de la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media

Tabla 13. Amplitud del PEM (mV) en el grupo EP on t20 Post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

GRUPO	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	0,99	0,38	0,17	0,40	1,14	0,80	1,70	2,22
2	1,25	0,39	0,75	0,58	0,76	0,85	1,11	0,88
3	1,03	0,39	0,94	0,74	0,95	1,15	0,87	1,30
4	1,09	0,12	0,57	0,27	0,40	0,95	1,00	1,56
5	0,78	0,26	0,61	0,32	0,16	0,40	0,87	0,39
6	0,67	0,10	0,16	0,59	1,17	0,51	1,10	1,23
7	0,92	0,12	0,52	0,32	0,75	1,83	0,57	1,21
8	0,58	0,30	0,76	0,81	1,04	0,81	0,68	0,56
9	0,88	0,24	0,69	0,93	0,94	1,26	1,17	1,24
10	0,59	0,17	0,36	0,59	1,43	1,72	1,33	0,95
11	1,32	0,91	1,16	1,15	1,30	2,20	1,97	1,89
12	0,82	0,09	0,36	0,33	0,81	0,84	1,01	1,00
13	1,42	0,33	0,78	1,78	1,39	1,28	2,19	1,60
MEDIA	0,95	0,29	0,60	0,68	0,94	1,12	1,20	1,23
DEVEST	0,27	0,22	0,29	0,42	0,37	0,53	0,48	0,51
ERREST	0,07	0,06	0,08	0,12	0,10	0,15	0,13	0,14

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, EP on: enfermedad de Parkinson en situación on, ms: milisegundo, t20 Post ETBc: a los 20 minutos tras la aplicación de la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media

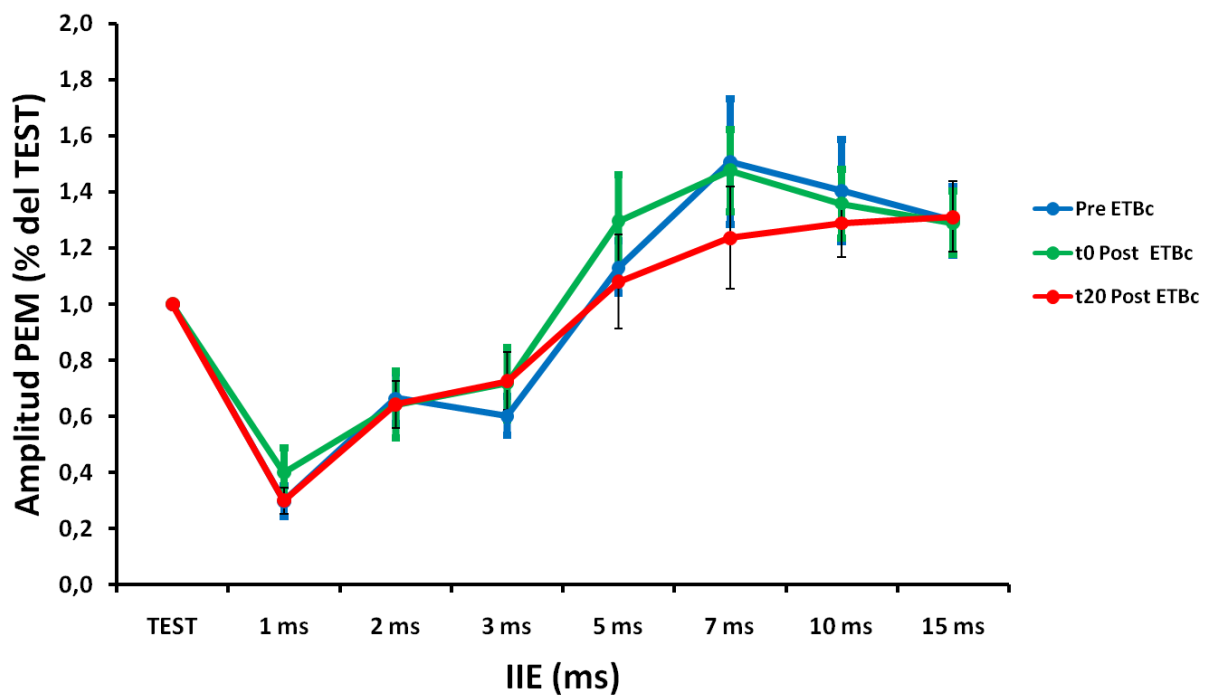


Figura 15 B. Protocolo de ICIC y FIC previamente y tras la ETBc en el grupo de EP ON: ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, EP ON: enfermedad de Parkinson en situación on, PEM: potencial evocado motor, pre ETBc: antes de la estimulación tetha burst continúa cerebelosa, t0: justo después de la ETBc cerebelosa, t20: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, IIE: intervalo interestímulo, ms: milisegundo.

Tabla 14. Amplitud del PEM (mV) en el grupo de EP off pre ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CASO	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	0,62	0,09	0,52	0,78	0,60	0,63	0,51	0,59
2	1,01	0,30	1,00	0,87	0,90	0,79	0,91	1,22
3	0,98	0,24	0,68	0,68	0,61	0,67	1,13	0,77
4	0,75	0,18	0,67	0,71	0,25	0,41	0,54	0,95
5	0,84	0,18	0,62	0,71	0,69	0,81	0,99	0,82
6	0,78	0,14	0,47	0,48	1,26	0,95	1,44	1,55
7	0,97	0,18	0,85	0,75	2,07	2,60	1,28	1,41
8	1,43	0,40	1,12	0,96	1,63	2,10	1,69	1,33
9	1,23	0,48	1,19	0,93	1,72	2,76	2,55	2,45
10	0,83	0,43	1,20	0,71	0,90	1,51	1,16	0,77
11	0,75	0,35	0,71	0,95	1,05	0,98	1,60	1,26
12	0,49	0,10	0,35	0,37	0,41	0,56	0,55	0,51
13	1,34	0,52	0,83	0,92	1,52	2,21	2,00	1,83
MEDIA	0,92	0,28	0,78	0,75	1,04	1,31	1,26	1,19
DEVEST	0,28	0,15	0,28	0,18	0,56	0,83	0,60	0,54
ERREST	0,08	0,04	0,08	0,05	0,15	0,23	0,17	0,15

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, EP off: enfermedad de Parkinson en situación off, ms: milisegundo, Pre ETBc: previamente a la estimulación theta burst continúa cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media.

Tabla 15. Amplitud del PEM (mV) en el grupo de EP off t0 Post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CASO	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	1,43	0,16	0,37	1,20	1,13	1,24	1,23	1,37
2	1,07	0,28	0,50	0,68	0,90	0,77	1,29	2,33
3	0,76	0,33	0,52	0,47	0,73	0,84	1,00	0,67
4	0,66	0,15	0,53	0,30	0,38	0,59	0,63	0,68
5	0,97	0,21	0,65	0,60	1,24	1,46	1,60	0,97
6	0,55	0,43	0,30	0,68	1,23	0,60	1,00	1,16
7	1,20	0,18	0,64	0,42	2,23	2,18	2,30	2,39
8	1,09	0,46	1,41	0,70	1,40	1,26	0,90	1,28
9	1,53	0,37	0,80	0,78	1,15	1,59	1,90	1,33
10	0,65	0,07	0,68	0,40	1,25	1,30	1,41	1,31
11	0,82	0,17	0,58	0,52	0,85	0,79	1,31	1,21
12	0,71	0,44	0,47	0,49	0,76	0,90	0,99	0,94
13	0,64	0,11	0,43	0,43	1,12	0,84	1,26	1,03
MEDIA	0,93	0,26	0,61	0,59	1,11	1,11	1,29	1,28
DEVEST	0,32	0,13	0,28	0,23	0,44	0,46	0,44	0,53
ERREST	0,09	0,04	0,08	0,06	0,12	0,13	0,12	0,15

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, EP off: enfermedad de Parkinson en situación off, ms: milisegundo, t0 Post ETBc: inmediatamente tras la aplicación de la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media.

Tabla 16. Amplitud del PEM (mV) en el grupo EP off t20 Post ETBc cerebelosa dentro del protocolo de ICIC y FIC

CASO	TEST	1ms	2ms	3ms	5ms	7ms	10ms	15ms
1	1,23	0,26	0,48	1,62	1,48	1,18	1,51	1,25
2	1,34	0,62	0,99	0,55	1,25	2,35	1,93	1,82
3	0,96	0,44	0,60	0,65	0,63	0,80	1,03	1,13
4	0,65	0,24	0,53	0,42	0,54	1,20	1,53	1,18
5	0,59	0,14	0,78	0,39	0,53	0,75	1,05	0,83
6	1,13	0,15	0,57	0,55	0,96	1,33	1,70	1,07
7	1,08	0,06	0,99	1,46	1,53	1,04	1,20	0,97
8	0,98	0,64	1,43	1,05	1,32	1,62	1,68	0,96
9	1,43	0,30	0,64	1,27	2,52	3,32	2,57	2,79
10	1,12	0,24	0,94	0,69	1,10	1,27	1,33	1,42
11	0,78	0,23	0,55	0,63	1,08	1,15	1,35	1,18
12	0,69	0,21	0,50	0,43	0,70	0,80	0,83	0,64
13	0,54	0,09	0,41	0,31	0,77	0,76	0,89	1,03
MEDIA	0,96	0,28	0,72	0,77	1,11	1,35	1,43	1,25
DEVEST	0,29	0,18	0,29	0,43	0,54	0,73	0,48	0,54
ERREST	0,08	0,05	0,08	0,12	0,15	0,20	0,13	0,15

PEM: potencial evocado motor, mV: milivoltios, EP off: enfermedad de Parkinson en situación off, ms: milisegundo, t20 Post ETBc: a los 20 minutos tras la aplicación de la estimulación theta burst continua cerebelosa, ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, DEVEST: desviación estándar, ERREST: error estándar de la media.

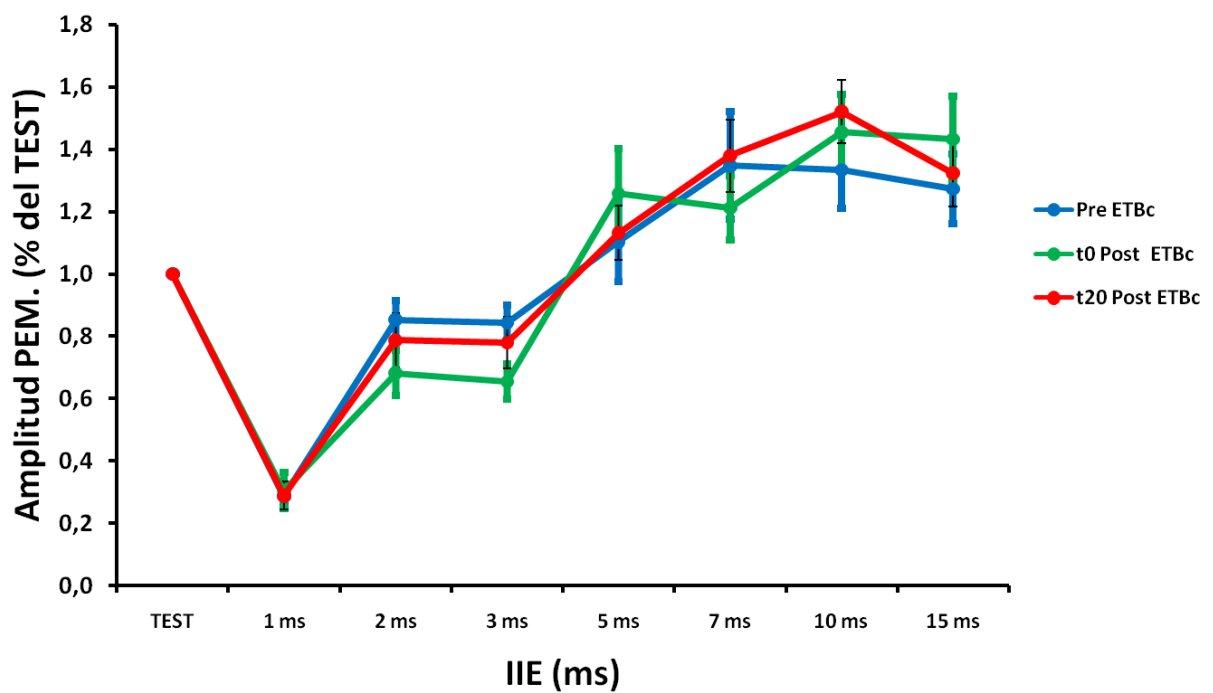


Figura 15 C. Protocolo de ICIC y FIC previamente y tras la ETBc en el grupo de EP OFF: ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto, FIC: facilitación intracortical, EP ON: enfermedad de Parkinson en situación off, PEM: potencial evocado motor, pre ETBc: antes de la estimulación tetha burst continua cerebelosa, t0: justo después de la ETBc cerebelosa, t20: a los 20 minutos de la ETBc cerebelosa, IIE: intervalo interestímulo, ms: milisegundo.

SUMMARY OF RESULTS

1. Clinical and demographic data

Section III of the UPDRS score was significantly higher (Wilcoxon test; $Z=-3.520$, $p<0.001$) in PD off (30.9 ± 10.7) than in PD on (21.1 ± 9.7). Hoehn & Yahr score was also significantly higher (Wilcoxon test; $Z=-2.443$, $p=0.015$) in PD off (2.5 ± 0.7) than in PD on (2.1 ± 0.7). Regarding demographic data, no statistically significant differences were observed between PD patients and control subjects.

2. Magnetic stimulation intensities

In the CBI study, magnetic stimulation intensity of the CCS (right cerebellar hemisphere) was relative to the ipsilateral RMT of the left FDI tested with the standard figure-of-eight shaped coil of 70 millimeter in external diameter. Mean RMT values were not different among groups (control group $38.7\% \pm 1.5$ of maximum stimulator output (MSO), PD on $37.3\% \pm 1.5$ MSO and PD off $36.3\% \pm 1.5$ MSO).

Cerebellar cTBS intensity (right cerebellar hemisphere) was relative to the AMT of the left FDI measured with the MagStim Super Rapid magnetic stimulator. Mean AMT values were not different among groups (control group $43.3\% \pm 2.1$ of maximum stimulator output (MSO), PD on $41.9\% \pm 1.9$ MSO and PD off $40.6\% \pm 2.8$ MSO).

Mean TS intensity values (used for 20 MEP and SICI/ICF protocols) were not statistically different among groups (control group $46.2\% \pm 2.5$ MSO, PD on $47.9\% \pm 2.4$ MSO and PD off $46.2\% \pm 2.4$ MSO). Mean CoCS intensity values used for SICI/ICF protocol were not statistically different among groups (control group $26.6\% \pm 2.8$ MSO, PD on $25.9\% \pm 3.1$ MSO and PD off $28.2\% \pm 3.4$ MSO).

3. Cerebellar prepulse protocol

In the CONTROL group, there was a significant reduction of MEP amplitude at 5 MS ISI with CCS at 90% of RMT ($P < 0.001$) while no statistically significant reduction of MEP amplitude was observed in any specific ISI in PD on and PD off groups. Repeated measures ANOVA between control and PD off groups showed an ISI x GROUP interaction ($F = 4.175$; $p = 0.005$) with a statistically significant difference at 5 MS ISI and 90% of RMT for the CCS ($p < 0.001$). A significant ISI x GROUP interaction ($F = 2.733$; $p = 0.032$) was also observed between control and PD on groups as well as a statistically significant difference at 5 MS ISI and the same intensity for the CCS ($p < 0.001$). When comparing PD on and PD off groups no effects of ISI ($F = 0.755$; $p = 0.600$), GROUP ($F = 0.263$; $p = 0.616$) or ISI x GROUP interaction ($F = 0.907$; $p = 0.510$) were observed in repeated measures ANOVA (Figure 1).

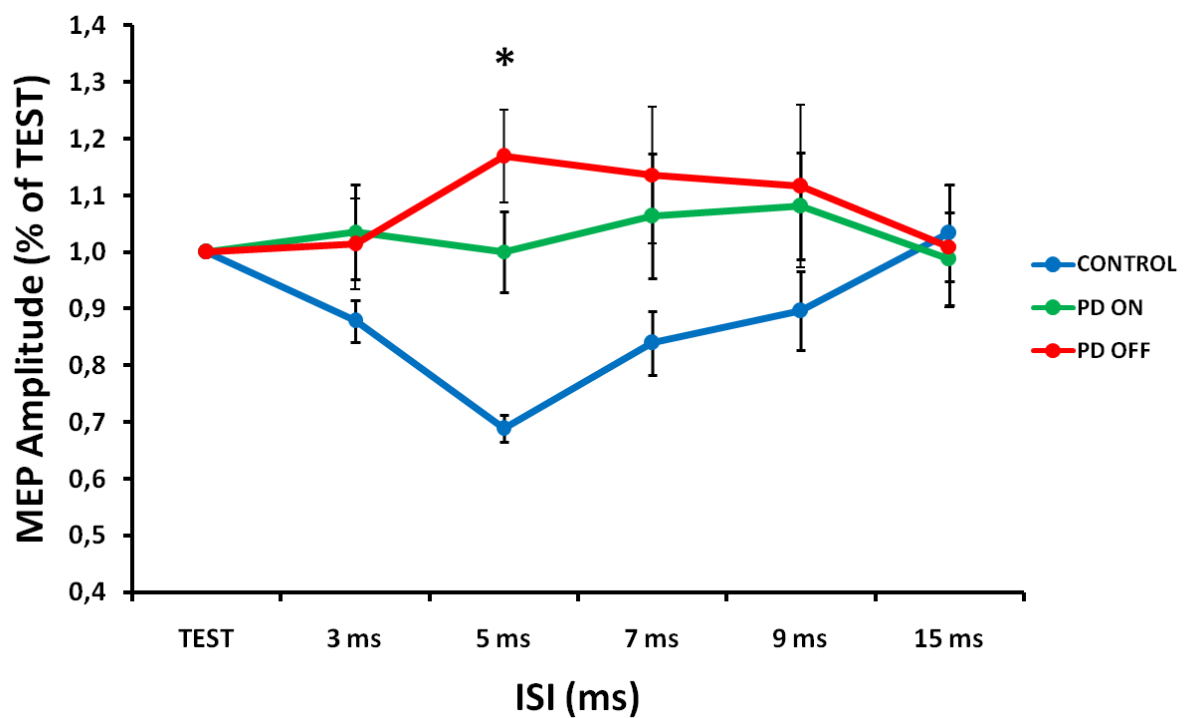


Figure 1. *Cerebellar prepulse protocol:* MEP: motor-evoked potential, ISI: intervals interstimulus, ms: millisecond, PD ON: Parkinson disease on medication, PD OFF: Parkinson disease off medication, *: at 5 ms MEP amplitude of controls is significantly lower than in PD ON and PD OFF ($p < 0,05$).

4. Cerebellar cTBS

For the 20 MEP protocol of the cerebellar cTBS study, there was a main effect of TIME ($F = 18.142$; $P < 0.001$) in the reduced MEP amplitudes after cerebellar cTBS in the control group; showing a stable inhibition over the time ($p < 0.001$ at t0; $p < 0.001$ at t20 and $p = 0.001$ at t40). No TIME effect was observed in repeated measures ANOVA within PD on ($F = 0.981$; $p = 0.413$) and PD off ($F = 0.968$; $p = 0.385$) groups. There were statistical differences when comparing PD off and control groups with a main effect of TIME ($F = 8.583$; $P < 0.001$) and a TIME x GROUP interaction ($F = 5.093$; $p = 0.008$). There were also specific statistically significant differences at each time after cerebellar cTBS ($p < 0.001$ at t0; $p = 0.002$ at t20 and $p = 0.003$ at t40) between control and PD off groups. When PD on and control groups were compared, there was only a main effect of TIME ($F = 7.029$; $p = 0.001$) and a TIME x GROUP interaction was not observed ($F = 2.221$; $p = 0.107$) although a statistical tendency was observed for the TIME x GROUP interaction. Specific statistically significant differences were only observed at t0 ($F = 0.263$; $p = 0.616$) and t20 ($F = 0.263$; $p = 0.616$) after cerebellar cTBS. When PD on and off groups were compared, there were not observed any main effect of TIME ($F = 1.290$; $p = 0.294$) or GROUP ($F = 0.891$; $p = 0.364$) and also no TIME x GROUP interaction was observed ($F = 0.481$; $p = 0.624$) (Figure 2).

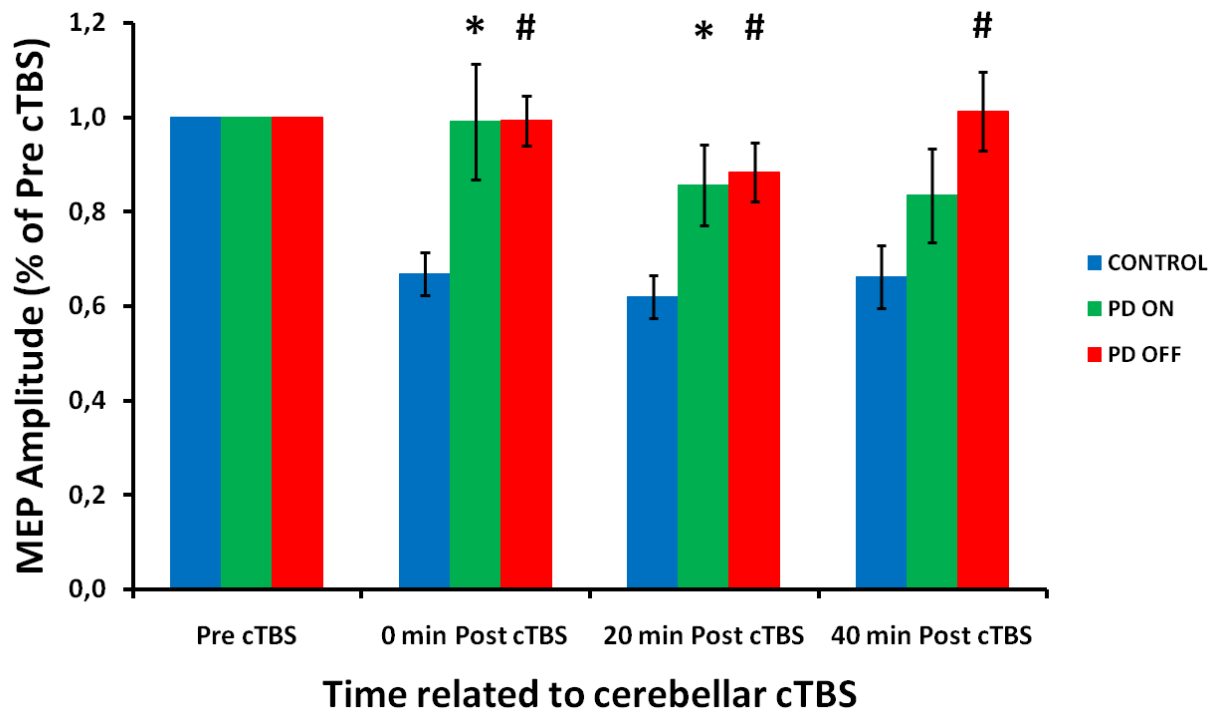


Figure 2. 20 MEP protocol within cTBS in control, PD on and PD off: MEP: motor-evoked potential, pre cTBS: before continuous theta-burst stimulation, t0: immediately after cTBS, t20, t40: 20, 40 min after cTBS, PD ON: Parkinson disease on medication, PD off: Parkinson disease off medication, * $p < 0.05$ (difference between control subjects and PD on). # $p < 0.05$ (difference between control subjects and PD off).

A first repeated measures ANOVA of SICI/ICF protocol within each group showed a significant main effect of ISI ($F = 41.472$; $p < 0.001$) in the control group with a significant inhibition at 1 MS ($P < 0.001$), 2 MS ($p < 0.001$) and 3 MS ($p < 0.001$) ISI before cerebellar cTBS. At this time point, we observed a significant main effect of time ($F = 15.834$; $p < 0.001$) with a significant inhibition at ISIs 1 MS ($p < 0.001$), 2 MS ($p = 0.04$) and 3 MS ($p = 0.003$) in the PD on group, while only a significant inhibition at 1 MS ($p < 0.001$) ISI was present in the PD off group and no significant inhibition at 2 MS ($p = 0.896$) and 3 MS ISIs ($p = 0.498$) although a main effect of TIME ($F = 16.230$; $p < 0.001$) was also observed (Figure 3). Repeated measures ANOVA to compare control and PD off groups showed a main effect of ISI ($F = 50.396$; $p < 0.001$) and an ISI x GROUP interaction ($F = 2.513$; $p < 0.017$) with statistically significant differences at 2 MS ($p < 0.001$) and 3MS ($p < 0.001$). Repeated measures ANOVA to compare control and PD on groups showed a main effect of ISI ($F = 48.981$; $p < 0.001$) but failed to showan ISI x GROUP interaction ($F = 0.602$; $p < 0.580$). Repeated measures ANOVA comparing PD on and PD off groups only showed a main effect of ISI ($F = 26.675$; $p < 0.001$) but did not show a main effect of GROUP ($F = 0.062$; $p < 0.807$) or an ISI x GROUP interaction ($F = 1.099$; $p < 0.358$) (Figure 3).

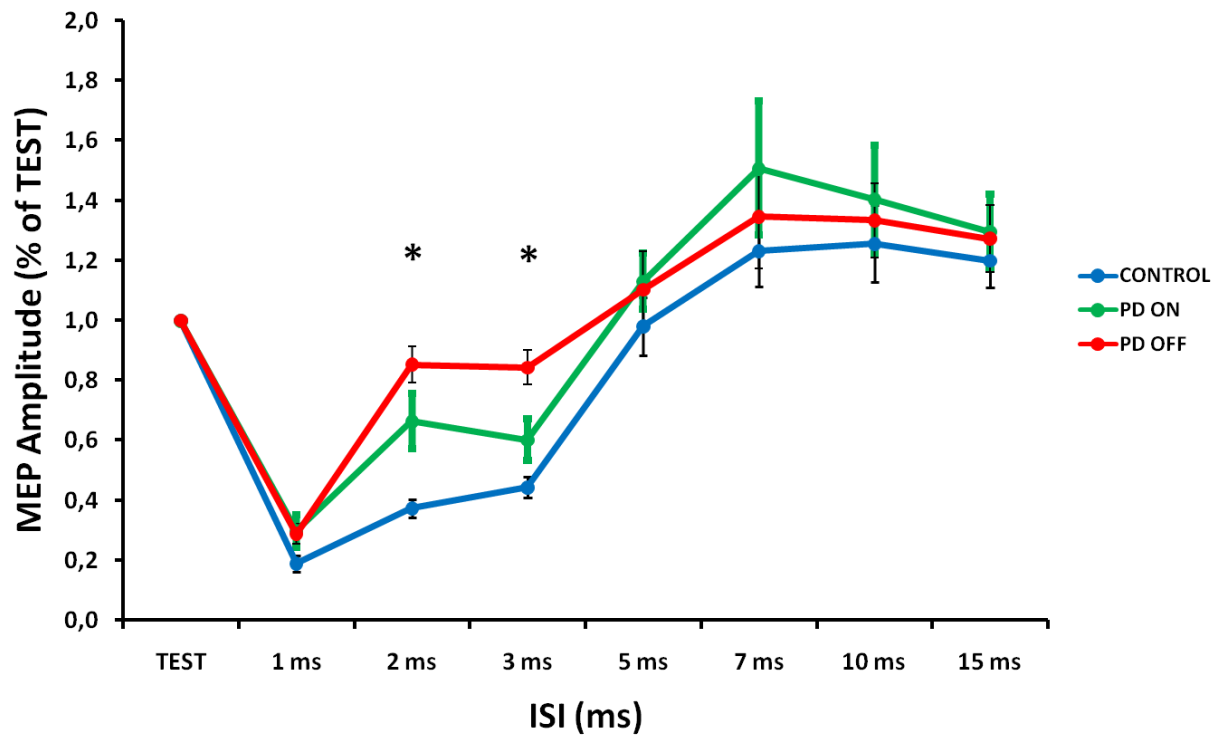


Figure 3. SICI-ICF protocol pre-ctBS in control, PD on, PD off: MEP: motor-evoked potential, ISI: interstimulus intervals, ms: millisecond, PD ON: Parkinson disease on medication, PD off: Parkinson disease off medication. *p < 0.05 (difference between control subjects and PD off).

The absence of CBI at 5 MS ISI in PD on and off patients did not correlate with their abnormal SICI values at 2 and 3 MS ISIs [PD on: CBI 5 MS vs SICI 2 MS (Spearman's coefficient = 0.137; $p = 0.655$); CBI 5 MS vs SICI 3 MS (Spearman's coefficient = 0.022; $p = 0.943$)] [PD off: CBI 5 ms vs SICI 1 ms (Spearman's coefficient = 0.177; $p = 0.564$); CBI 5 MS vs SICI 2 MS (Spearman's coefficient = - 0.341; $p = 0.254$); CBI 5 MS vs SICI 3 MS (Spearman's coefficient = - 0.507; $p = 0.077$)].

When analyzing the effect of cerebellar cTBS in the control group, repeated measures ANOVA showed a main effect of TIME ($F = 6.895$; $p = 0.003$) and a main effect of ISI ($F = 60.027$; $p = 0.017$) but no TIME x ISI interaction was observed ($F = 1.415$; $p = 0.148$). We observed a statistically significant loss of inhibition at 2 and 3 MS ISI at t_0 (2 ms $p = 0.010$; 3 ms $p < 0.001$) and t_{20} (2 ms $p < 0.001$; 3 ms $p < 0.001$) after cerebellar cTBS (Figure 4A). Nevertheless, in the PD on (Figure 4B) and PD off (Figure 4C) groups we only observed a main effect of ISI [PD on ($F = 42.489$; $p < 0.000$); PD off ($F = 44.474$; $p < 0.001$)] but we did not observe any main effect of TIME [PD on ($F = 0.232$; $p = 0.795$); PD off ($F = 0.070$; $p = 0.932$)] or a TIME x ISI interaction [PD on ($F = 0.570$; $p = 0.885$); PD off ($F = 1.181$; $p = 0.294$)]. There were no change in the amount of inhibition at any time after cerebellar cTBS at 2 and 3 MS ISI in PD on and off groups as observed in the control group [PD on (t_0 2 ms $p > 0.05$; t_0 3 ms $p > 0.05$); PD off (t_0 2 ms $p > 0.05$; t_0 3 ms $p > 0.05$)] and [PD on (t_{20} 2 ms $p > 0.05$; t_{20} 3 ms $p > 0.05$); PD off (t_{20} 2 ms $p > 0.05$; t_{20} 3 ms $p > 0.05$)]. The results suggest that cerebellar cTBS was able to reduce SICI in the control group but it was not able to decrease an already reduced SICI in PD patients.

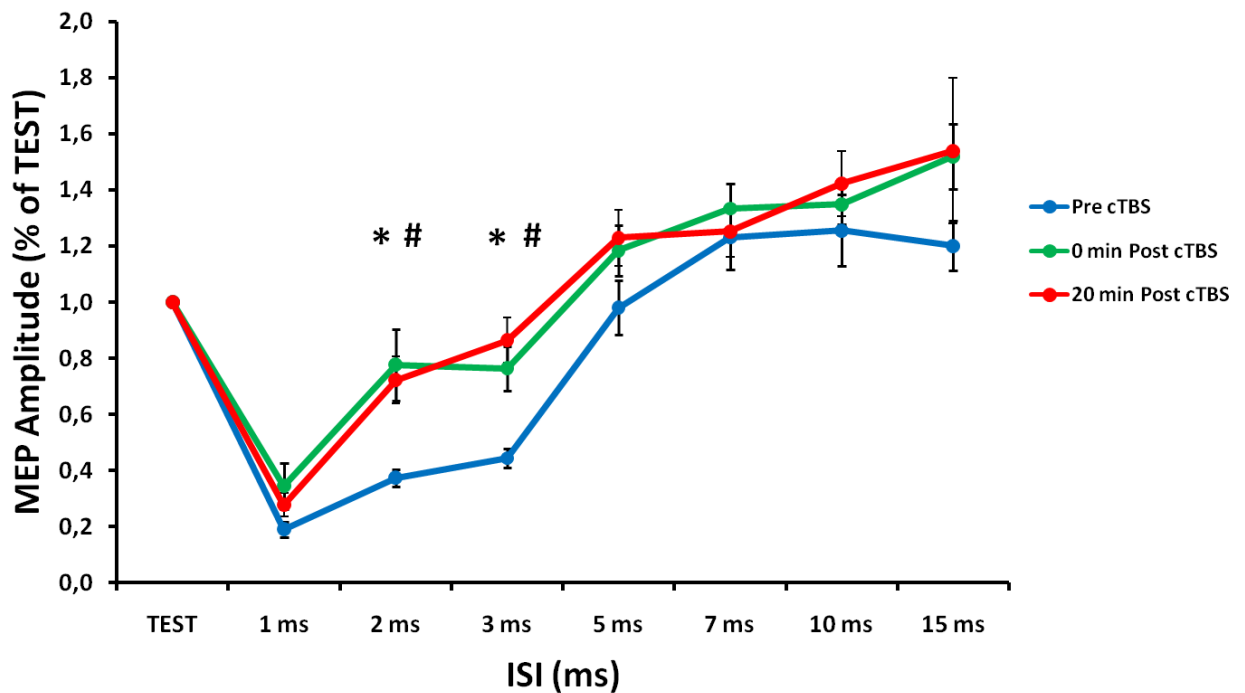


Figure 4A. *SICI-ICF protocol before and after cTBS in control group.* MEP: motor-evoked potential, pre cTBS: before continuous theta-burst stimulation, 0 min Post cTBS: immediately after cTBS, 20 min Post cTBS: 20 minutes after cTBS, ISI: interstimulus intervals, ms: millisecond, * $p < 0.05$ (statistically significant loss of inhibition at 2 ms at t0 and t20). # $p < 0.05$ (statistically significant loss of inhibition at 3 ms at t0 and t20).

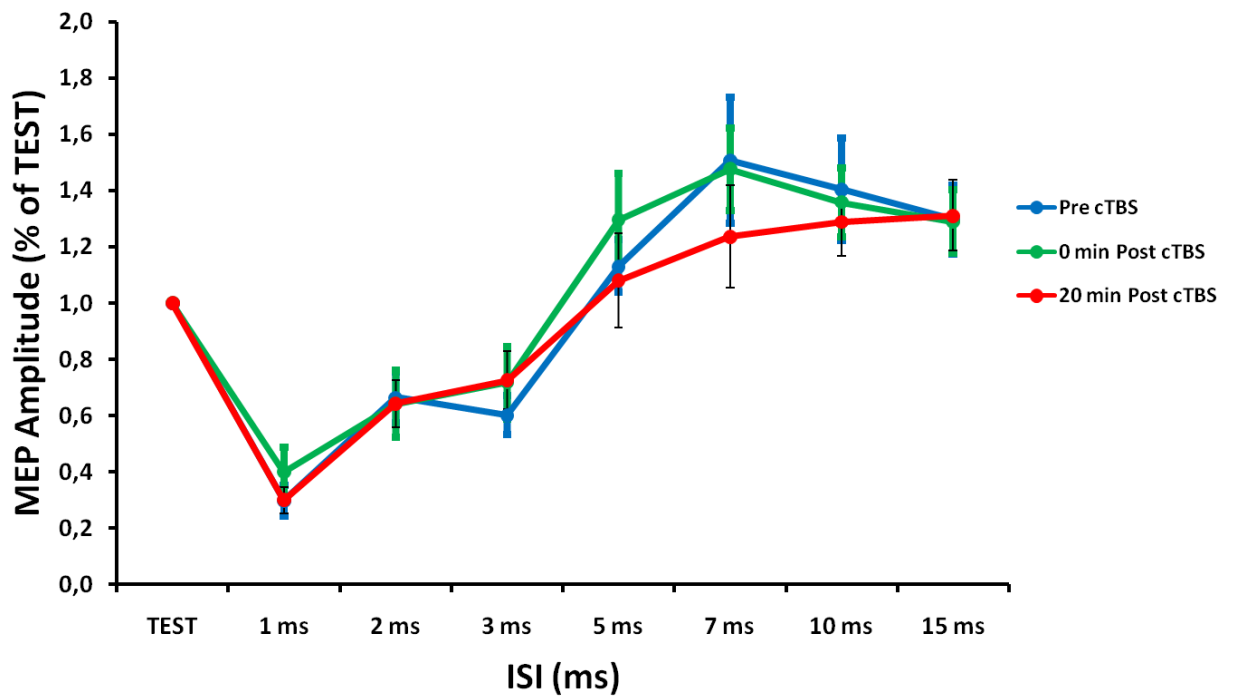


Figure 4B. *SICI-ICF protocol before and after cTBS in PD on:* MEP: motor-evoked potential, pre cTBS: before continuous theta-burst stimulation, 0 min Post cTBS: immediately after cTBS, 20 min Post cTBS: 20 minutes after cTBS, ISI: interstimulus intervals, ms: millisecond.

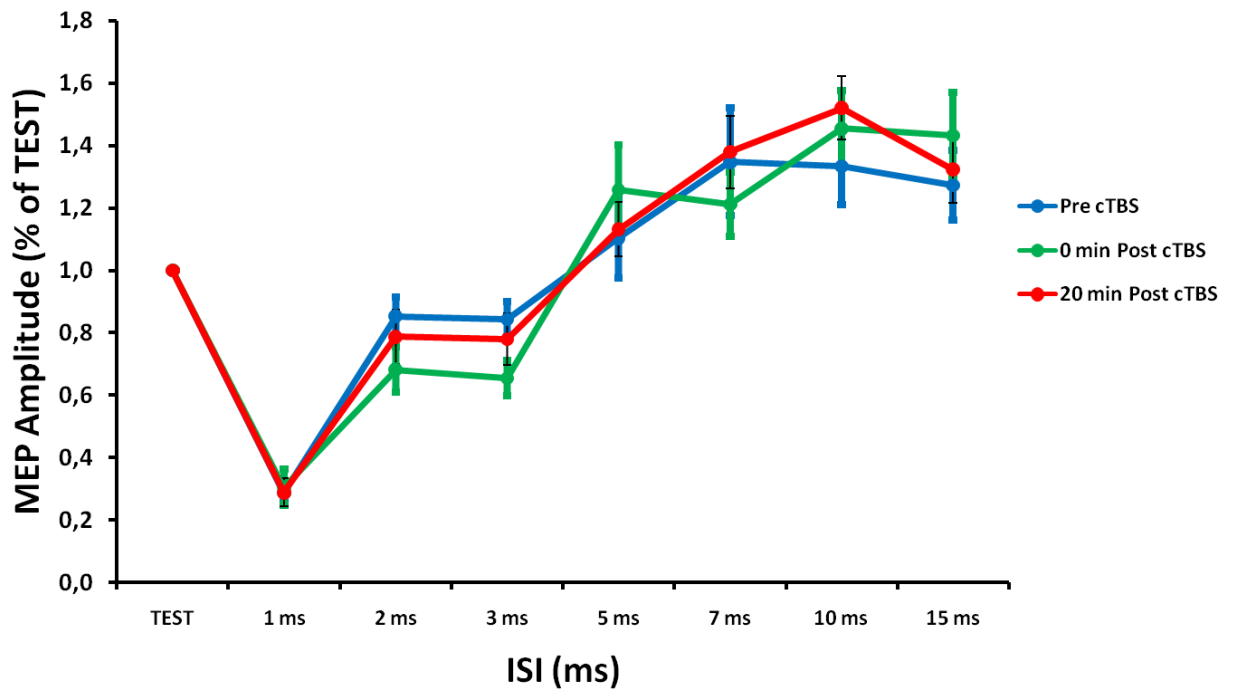


Figure 4C. *SICI-ICF protocol before and after cTBS in PD off*: MEP: motor-evoked potential, pre cTBS: before continuous theta-burst stimulation, 0 min Post cTBS: immediately after cTBS, 20 min Post cTBS: 20 minutes after cTBS, ISI: interstimulus intervals, ms: millisecond.

DISCUSION

Con este estudio hemos podido confirmar los resultados de trabajos similares previos (Pinto y Chen, 2001);(Ni., et al, 2010) que ponían de manifiesto una inhibición cerebelosa alterada en los sujetos con EP. Al igual que en los estudios mencionados, dicha inhibición se ha observado tras aplicar un EC subumbral sobre el cerebelo lateral provocando una reducción del PEM en el grupo control pero no en los sujetos con EP. Como novedad de nuestro proyecto, además de reproducir los hallazgos ya descritos por otros grupos, nuestro trabajo nos ha permitido observar que en los pacientes con EP la ETBc sobre el cerebelo no es capaz de reducir ni la ICIC ni la amplitud del PEM en M1, tal y como sucede en los controles sanos. Todos estos resultados hacen sugerir que la vía cerebelo-tálamo-cortical está alterada en los pacientes con EP y además dichas deficiencias no son fácilmente restauradas ni total ni parcialmente por el tratamiento dopaminérgico.

Nuestros resultados en controles sanos van en sintonía con los trabajos previos de EMT en dicha población que han permitido conocer aspectos de la fisiología de la vía cerebelo-tálamo-cortical (Ugawa., et al, 1994);(Ugawa., et al, 1995);(Pinto y Chen, 2001). Aunque los primeros estudios de EMT en cerebelo fueron realizados con un coil con forma de doble cono (Ugawa., et al, 1994);(Ugawa., et al, 1995);(Pinto y Chen, 2001), en estudios más recientes y también en nuestro trabajo hemos empleado un coil con forma de ocho para la estimulación cerebelosa (Ito 2001);(Ito 2002), demostrando que también con este tipo de coil puede llevarse a cabo una estimulación cerebelosa adecuada.

El estudio que hemos llevado a cabo nos ha permitido valorar la disfunción de la vía cerebelo-tálamo-cortical en los sujetos con EP, pero no nos permite confirmar en que punto de la misma existe la disfunción. El déficit de inhibición cerebelosa podría estar

relacionado con un fallo general en los mecanismos inhibitorios corticales en los sujetos con EP en comparación con los controles sanos, tal y como se ha demostrado en estudios previos (Lefaucheur, 2005). De hecho, la ICIC está reducida en los sujetos con EP en situación off. Este hallazgo es bastante consistente en todos los trabajos publicados (Cantello., et al, 2002; Berardell et al, 1996; Dioszeghy., et al, 1999; Manfredi., et al, 1998; Nakashim., et al, 1995; Valzania., et al, 1997). Respecto al efecto que la medicación dopaminérgica ejerce sobre la ICIC es variable en función del estudio que se analice. Hay trabajos en los que se muestra como la ICIC se incrementa en pacientes con EP en situación on (Lefaucheur., et al, 2004), mientras que otros estudios no muestran claros cambios en la ICIC con la medicación dopaminérgica (Mir., et al, 2005). Esta diferencia de resultados en la ICIC en los sujetos con EP en situación on, en parte pudiera ser debido a las posibles diferencias clínicas entre los pacientes con EP de los distintos estudios. Otra posibilidad es que las diferencias entre los grupos pudieran estar influenciadas por la intensidad del pulso de EMT condicionante. En nuestro trabajo nosotros apreciamos una reducción de la ICIC en los sujetos con EP tanto en situación on como en situación off. Para analizar si el fallo en la inhibición cerebelosa encontrado en los sujetos con EP estaba relacionado con una disfunción de los mecanismos inhibitorios corticales en los sujetos con EP, analizamos la posible correlación entre los resultados de la técnica de prepulso cerebeloso, y los resultados de la ICIC en condiciones basales y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, aunque no podemos establecer el lugar exacto, estos resultados excluyen que la disfunción de interneuronas inhibitorias corticales expliquen el déficit de la inhibición cerebelosa en nuestra muestra de pacientes con EP, y sugieren que el sustrato de la disfunción de la vía cerebelo-tálamo-cortical sea subcortical (probablemente afectando a las CP, núcleo dentado, núcleo ventrolateral del tálamo, o

sus conexiones)(Bostan y Strick, 2010). De hecho la falta de correlación entre la ICIC en condiciones basales y la inhibición cerebelosa también sugieren que la ya previamente alterada inhibición cerebelosa de los sujetos con EP, no es la causa de la disfunción de la ICIC en este grupo de pacientes. Esta última observación viene apoyada por los resultados de estudios previos en sujetos sanos, en los que se ha detectado como la inhibición cerebelosa es capaz de reducir la ICIC (Daskalakis., et al, 2004).

Nuestro trabajo también nos ha permitido obtener los mismos hallazgos que se han encontrado recientemente en sujetos sanos empleando ETBc en los que al igual que en nuestro estudio, se muestra una reducción duradera en la excitabilidad de la corteza motora contralateral tras la aplicación de ETBc medida mediante la reducción de la amplitud del PEM (Maffei., et al, 2002). Por el contrario, no encontramos cambios en la amplitud del PEM en el grupo de EP ni en situación on ni en situación off. La inhibición alterada de la corteza motora contralateral podría implicar que en los sujetos con EP el cerebelo no responde normalmente a los cambios que tienen lugar tras la ETBc como en los sujetos sanos, en los que tras la aplicación de la misma se obtiene un efecto depresor a largo plazo (Huang., et al, 2005)(Huang., et al, 2007). Estudios en animales han puesto de manifiesto que en el cerebelo existen mecanismos tanto de depresión como de potenciación a largo plazo (Maffei., et al, 2002)(D'Angelo., et al, 1999)(D'Angelo., et al, 2001). Estos mecanismos de depresión y potenciación a largo plazo a nivel cerebeloso han sido puestos de manifiesto en humanos mediante estudios de ETB (Koch., et al, 2008)(Koch, 2010). Las alteraciones en la interacción entre el cerebelo y la corteza motora descrita en nuestro estudio en los sujetos con EP, pueden ser interpretadas como consecuencia de una función anormal del cerebelo en sí mismo o una disfunción de las conexiones cerebelo-tálamo-cortical. Se ha postulado que una

función alterada de las conexiones cerebelo-tálamo-cortical, pueden dar lugar a una actividad neuronal anormal tanto en el tálamo como en M1 (Ni., et al, 2010), dónde los GGBB y la vía cerebelo-tálamo-cortical interaccionan entre sí (Bostan., et al, 2010). Este podría suponer el sustrato anatómico para las interacciones ejercidas por el cerebelo en los GGBB y sus conexiones (Bostan., et al, 2010). Esta hipótesis está apoyada por los resultados de recientes estudios mediante PET que han mostrado un aumento de la actividad tanto en el cerebelo como en los GGBB en pacientes con EP tratados mediante estimulación cerebral profunda del globo pálido interno (Fukuda., et al, 2001)(Grafton., et al, 2006).

La estimulación cerebelosa con ETBc en nuestro grupo control logró modificar los circuitos de ICIC sobre la corteza motora contralateral, tal y como se ha descrito en trabajos previos (Koch, 2010). Sin embargo, la ETBc cerebelosa no consiguió modular los circuitos de ICIC en la corteza motora contralateral en los sujetos con EP ni en situación on ni en situación off. Nuestros resultados van en contra con los hallazgos obtenidos por otros autores en los que se ha descrito una reducción de la ICIC tras ETBc en el grupo de pacientes con EP en situación on (Koch., et al, 2009). La discrepancia en los resultados obtenidos pudiera ser debida a que los pacientes incluidos en el estudio de Koch y colaboradores, eran pacientes con EP en estadio avanzado que ya habían desarrollado discinesias inducidas por el tratamiento con levodopa. En este sentido un reciente estudio ha demostrado que la propensión de desarrollar plasticidad de la corteza motora de sujetos con EP, está estrechamente relacionada con el patrón de respuesta motora al tratamiento dopaminérgico y al grado de denervación dopaminérgica (Kishore., et al, 2012). Además la ausencia de cambios en los circuitos intracorticales implicados en la ICIC podría también depender al menos en parte a un efecto techo. Es decir que la ICIC estaba ya en condiciones basales reducida en nuestra

muestra de pacientes con EP, y por tanto, no puede reducirse más a pesar de la aplicación de la ETBc cerebelosa. Independientemente de estas consideraciones neurofisiológicas, los datos actuales no permiten interpretar con claridad la implicación ni relevancia desde un punto de vista clínico de estos hallazgos neurofisiológicos. Mientras la administración del tratamiento dopaminérgico mejora de forma significativa la puntuación de la UPDRS parte III, estos cambios clínicos no van parejos con cambios significativos en las interacciones cerebelocorticales. Un reciente estudio mediante EMT con prepulso cerebeloso, pone de manifiesto como la disfunción de la vía cerebelo-tálamo-cortical en pacientes con EP, se correlaciona con el grado de temblor sugiriendo que la vía cerebelo-tálamo-cortical, está implicada en la generación y/o transmisión del temblor postural (Ni., et al, 2010). Asimismo, estudios mediante PET con fluorodeoxiglucosa muestran incremento del metabolismo en cerebelo, corteza motora y putamen en los sujetos con EP y temblor de reposo (Mure., et al, 2011). Otro trabajo reciente empleando resonancia magnética funcional y electromiografía encontraron que los GGBB se activan de forma transitoria al comienzo del temblor, mientras que la amplitud del temblor está en relación con la vía cerebelo-tálamo-cortical (Helmich., et al, 2011). Dado que con nuestro trabajo no podemos medir directamente el impacto de la ETBc sobre el temblor en los pacientes con EP, nuevos trabajos son necesarios para establecer si las interacciones inhibitorias alteradas de la vía cerebelo-tálamo-cortical detectada en nuestra muestra de pacientes con EP pudieran estar también directamente relacionadas con el temblor que presentan los pacientes con EP.

CONCLUSIONES

1. La aplicación de un estímulo condicionante subumbral sobre el cerebelo es capaz de ejercer un efecto inhibitorio sobre la corteza motora contralateral, al disminuir la amplitud del potencial evocado motor en sujetos sanos mayores.

2. Los pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento dopaminérgico, no presentan un efecto inhibitorio sobre la corteza motora contralateral tras la aplicación de un estímulo condicionante subumbral sobre el cerebelo.

3. El tratamiento dopaminérgico en pacientes con enfermedad de Parkinson, no es capaz de re-establecer el efecto inhibitorio ejercido tras la aplicación de un estímulo condicionante subumbral cerebeloso sobre la corteza motora.

4. La aplicación de estimulación tetha burst continua cerebelosa es capaz de reducir de forma duradera la excitabilidad de la corteza motora contralateral al reducir la amplitud del potencial evocado motor su aplicación en sujetos sanos mayores.

5. En los pacientes con enfermedad de Parkinson sin medicación dopaminérgica, la aplicación de estimulación tetha burst continua cerebelosa no es capaz de reducir la excitabilidad de la corteza motora contralateral, dado que no reducen la amplitud del potencial evocado motor tras su aplicación.

6. El tratamiento dopaminérgico en los sujetos con enfermedad de Parkinson, no es capaz de re-establecer el cambio sobre la excitabilidad cortical que la aplicación de estimulación tetha burst continua cerebelosa tiene sobre la corteza motora.

7. La estimulación tetha burst continua cerebelosa logró modificar los circuitos de inhibición intracortical a intervalo corto sobre la corteza motora en sujetos sanos mayores.

8. En los pacientes con enfermedad de Parkinson sin medicación dopaminérgica, la aplicación de estimulación tetha burst continua cerebelosa no es

capaz de modificar los circuitos de inhibición intracortical a intervalo corto sobre la corteza motora. Asimismo, no se apreciaron cambios con la medicación dopaminérgica.

CONCLUSIONS

1. A magnetic subthreshold conditioning stimulus on the cerebellum was able to exert an inhibitory effect on the contralateral motor cortex because reduce motor evoked potential amplitude in healthy adults.

2. In Parkinson disease patients without dopaminergic drugs, a magnetic subthreshold conditioning stimulus on the cerebellum was unable to exert an inhibitory effect on the contralateral motor cortex because no change was observed in motor evoked potential.

3. Dopaminergic drugs in Parkinson disease patients, was unable to re-establish the inhibitory effect exerted on the contralateral motor cortex by the application of a magnetic subthreshold conditioning stimulus on the cerebellum.

4. Cerebellar continua theta burst stimulation was able to induce a long lasting reduction of the contralateral motor cortex excitability as measured by recording of motor evoked potential amplitude in healthy adults.

5. In Parkinson disease patients without dopaminergic treatment, cerebellar continua theta burst stimulation was unable to induce a long lasting reduction of the contralateral motor cortex excitability because no change was observed in the motor evoked potential amplitude.

6. Dopaminergic drugs in Parkinson disease patients, was unable to re-establish the depressor effect on the contralateral motor cortex excitability by the application of cerebellar continua theta burst stimulation.

7. Cerebellar stimulation with continua theta burst stimulation modified the short intracortical inhibition circuits on the contralateral motor cortex in healthy adults.

8. In Parkinson disease patients without dopaminergic treatment, cerebellar stimulation with continua theta burst stimulation was unable to modify the short

intracortical inhibition circuits on the contralateral motor cortex. Also, no changes in the results with dopaminergic drugs.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- Abdeen MA, Stuchly MA. Modeling of magnetic field stimulation of bent neurons. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994;41:1092-95 .
- Allen GI, Tsukara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 1974;54:957-1006.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- Battaglia F, Quartarone A, Ghilardi MF, et al. Unilateral cerebellar stroke disrupts movement preparation and motor imagery. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1009-16.
- Be´dard P y Sanes JN. On a basal ganglia role in learning and rehearsing visual-motor associations. *Neuroimage* 2009;47:1701-10.
- Ben Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, et al. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997;104:191-97.
- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998;122:79-84.
- Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, et al. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain*. 1996;119:71-77.
- Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, et al. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996;119:71-77.
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:2131-2146.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-520.

Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8452–6.

Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev* 2010;20:261-70.

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, et al. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:132-6.

Brighina F, Romano M, Giglia G, et al. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. *Exp Brain Res* 2009;192:651-6.

Brusa L, Ceravolo R, Kiferle L, et al. Metabolic changes induced by theta burst stimulation of the cerebellum in dyskinetic Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:59-62.

Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, et al. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*. 1991;41:1449-56.

Cantello R, Gianelli M, Civardi C, et al. Parkinson's disease rigidity: EMG in a small hand muscle "at rest". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;97:215-22.

Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;38:309-327.

Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P et al. A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999;56:997-1003.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;75:350-57.

Christie BR, Kerr DS, Abraham WC. Flip side of synaptic plasticity: long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus* 1994;4:127-35.

Cunic D, Roshan L, Khan FI, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1665-72.

Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl* 2000;9:S26-S32.

Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2004;154:1-10.

Chen R, Classen J, Gerloff C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997a;48:1398-403.

Chen R, Garg RR, Lozano AM, et al. Effects of internal globus pallidus stimulation on motor cortex excitability. *Neurology* 2001;56:716-23.

Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res*. 1999;128:539-42.

Chen R, Samii A, Canos M, et al. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997b;49:881-83.

D'Angelo E, Rossi P, Armano S, et al. Evidence for NMDA and mGlu receptor-dependent long-term potentiation of mossy fiber-granule cell transmission in rat cerebellum. *J Neurophysiol* 1999;81:277-87.

D'Angelo E, Nieuwenhuis T, Maffei A, et al. Theta frequency bursting and resonance in cerebellar granule cells: experimental evidence and modeling of a slow K^+ -dependent mechanism. *J Neurosci* 2001; 21:759-70.

Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol* 2004;557:689-700.

Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39:889-909.

Del Olmo MF, Cheeran B, Koch G, et al. Role of the cerebellum in externally paced rhythmic finger movements. *J Neurophysiol* 2007;98: 145-52.

Delwaide PJ, Pepin JL, Maertens de Noordhout A. The audiospinal reaction in parkinsonian patients reflects functional changes in reticular nuclei. *Ann Neurol*. 1993;33:63-69.

De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:525-535.

Dioszeghy P, Hidasi E, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999;39:101-05.

Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, et al. 245. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995 ;97:169-78.

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

Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:259-72.

Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;81:257-62.

Fukuda M, Mentis M, Ghilardi MG, et al. Functional correlates of pallidal stimulation for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2001;49:155-64.

Giompres P, Delis F. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice. *Cerebellum* 2005; 4: 105-11.

Grafton ST, Turner RS, Desmurget M, et al. Normalizing motor-related brain activity: Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1192-9.

Gustafsson B, Wigstrom H. Physiological mechanisms underlying long-term potentiation. *Trends Neurosci* 1988;11:156-62.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000;406:147-50.

Haug BA, Schonle PW, Knobloch C, et al. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85:158-60.

Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;76:355-62.

Heman P, Barcia C, Gomez A, et al. Nigral degeneration correlates with persistent activation of cerebellar Purkinje cells in MPTP-treated monkeys. *Histol Histopathol* 2012; 27:89-94.

Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, et al. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol* 2011;69:269-81.

Herrero MT, Levy R, Ruberg M et al. Consequence of nigrostriatal denervation and L-dopa therapy on the expression of glutamic acid decarboxylase messenger RNA in the pallidum. *Neurology* 1996;47:219-224

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.

Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6.

Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, et al. The after-effect of human thetaburst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1028-32.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-84.

Hurley MJ, Mash DC, Jenner P. Markers for dopaminergic neurotransmission in the cerebellum in normal individuals and patients with Parkinson's disease examined by RT-PCR. *Eur J Neurosci* 2003; 18:2668-72.

Ichinohe N, Mori F, Shoumura K. A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res* 2000; 880:191-7.

Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 2001;81:1143-95.

Ito M. The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:896-902.

Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:15635-40.

Keck ME, Sillaber I, Ebner K et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000;12:3713-20.

Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 2003;23:8432-44.

Kishore A, Popa T, Velayudhan B, et al. Acutedopamine boost has a negative effect on plasticity of the primary motor cortex in advanced Parkinson's disease. *Brain* 2012;135:2074-88.

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

Koch G. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a tool for human cerebellar plasticity. *Funct Neurol* 2010;25:159-63.

Koch G, Brusa L, Carrillo F, et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:113-9.

Koch G, Mori F, Marconi B, et al. Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2559-69.

Koch G, Oliveri M, Torriero S, et al. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res* 2007;179:291-9.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.

Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988;75:345-353.

Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-53.

Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:244-253.

Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2530-41.

Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, et al. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 1997;104:1207-14.

Lou JS, Benice T, Kearns G, et al. Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:930-37.

Ma Y, Tang C, Spetsieris PG, et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:597-605.

Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol* 1993;460:201-19.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res* 2000a;133:425-30.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000b;111:800-5.

Maffei A, Prestori F, Rossi P, et al. Presynaptic current changes at the mossy fiber-granule cell synapse of cerebellum during LTP. *J Neurophysiol* 2002;88:627-38.

Manfredi L, Garavaglia P, Beretta S, et al. Increased cortical inhibition induced by apomorphine in patients with Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* 1998;28:31-8.

Melchitzky DS, Lewis DA. Tyrosine hydroxylase- and dopamine transporter-immunoreactivity axons in the primate cerebellum. Evidence for a lobular- and laminar-specific dopamine innervation. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 466-72.

Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285:227.

Meyer BU. Introduction to diagnostic strategies of magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, editors. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Londres: Arnold, 2002:177-84.

Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Magnetic brain stimulation with a double coil: the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:17-21.

Mir P, Matsunaga K, Gilio F, et al. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor motor interactions in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1906-12.

Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S et al. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989;32:213-226.

Moers-Hornikx VM, Vles JS, Tan SK, et al. Cerebellar nuclei are activated by high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *Neurosci Lett* 2011;496:111-5.

Montgomery EB Jr. Basal ganglia physiology and pathophysiology: a reappraisal. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:455-465.

Mure H, Hirano S, Tang CC, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: Characterization, progression, and treatment effects. *NeuroImage* 2011;54:1244-53.

Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, et al. Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1995;130:209-14.

Ni Z, Pinto AD, Lang AE, et al. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2010;68:816-24.

Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-1364.

Obeso JA, Rodriguez MC, DeLong MR. Basal ganglia pathophysiology. A critical review. *Adv Neurol* 1997;74:3-18.

Oliveri M, Koch G, Torriero S, et al. Increased facilitation of the primary motor cortex following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral cerebellum in normal humans. *Neurosci Lett* 2005;376:188-93.

[19] Huang YZ, Edward

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20:91-127.

Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks. *Rev Neurol*. 2008;46 Suppl 1:S3-10.

Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-43.

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994b;117:847-58.

Percheron G, Francois C, Talbi B, et al. The primate motor thalamus. *Brain Res Brain Res Rev* 1996; 22: 93–181.

Pierantozzi M, Palmieri MG, Marciani MG, et al. Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res*. 2001;141:52-62.

Pinto AD, Chen R. Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. *Exp Brain Res* 2001;140:505-10.

Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:183-191.

Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, et al. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994;117:317-23.

Reis J, Tergau F, Hamer HM et al. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia* 2002;43:1149-56.

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995;37:181-88.

Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez-Diaz M, Obeso-Inchausti J. Organización y función de los ganglios basales, modelos experimentales. In: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F, editores. *Tratado de la enfermedad de Parkinson*. Barcelona: Doyma, 2000:23-38.

Rolland AS, Herrero MT, Garcia-Martinez V, et al. . Metabolic activity of cerebellar and basal ganglia-thalamic neurons is reduced in parkinsonism. *Brain* 2007; 130: 265-75.

Rossini PM, Bassetti MA, Pasqualetti P. Median nerve somatosensory evoked potentials. Apomorphine-induced transient potentiation of frontal components in Parkinson's disease and in parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;96:236-247.

Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106:180-194.

Rothwell JC. Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci*. 2011b;30:906-15.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997;120:963-976.

Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol.* 2001;530:307-317.

Sen S, Kawaguchi A, Truong Y, et al. Dynamic changes in cerebello-thalamo-cortical motor circuitry during progression of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2010;166:712-9.

Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, et al. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve.* 1998;21:1209-12.

Siebner HR, Mentschel C, Auer C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999;10:589-94.

Small SL, Hlustik P, Noll DC, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 2002;125:1544-57.

Smith Y, Bevan MD, Shink E, et al. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 1998;86:353-87.

Strafella AP, Valzania F, Nasseti SA, et al. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1198-02.

Tremblay F, Tremblay LE. Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:2006-12.

Thickbroom GW, Mastaglia FL. Mapping studies. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, editors. Handbook of transcranial magnetic stimulation. Londres: Arnold, 2002:127-140.

Vila M, Levy R, Herrero MT et al. Metabolic activity of the basal ganglia in parkinsonian syndromes in human and non-human primates: a cytochrome oxidase histochemistry study. *Neuroscience* 1996;71:903-912.

Ugawa Y, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Merton PA, Marsden CD. Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. *J Physiol* (1991);441:57-72.

Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Rothwell JC, et al. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. *Ann Neurol* 1994;36:90-6.

Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37:703-13.

Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, et al. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1994;44:735-41.

Valzania F, Strafella AP, Quatrone R, et al. Motor evoked responses to paired cortical magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;105:37-43.

Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 2010;133:1224-38.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive

- Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16
- Wassermann EM, Samii A, Mercuri B et al. Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 1996;109:158-63.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, et al. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* 1999;517:591-97.
- Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248 Suppl 3:III22-27.
- Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2005;128:2250-59.
- Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 2013;11:1-14.
- Wu T, Long X, Zang Y, et al. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2009a;30:1502-10.
- Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;51:127-36.
- Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003;56:226-31.
- Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1996b;208:187-90.
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, et al. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology.* 1998;51:1320-24.

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 1996d;40:367-78.

Ziemann U, Tergau F, Bruns D, et al. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and antidopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:430–7.

1. Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)

PARTE I. Estado mental, comportamiento y estado de ánimo (referido por el paciente o cuidador, en la semana anterior).

1.- Deterioro intelectual

- ⤴ Nulo.
- ⤴ Leve. Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.
- ⤴ Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente, en el hogar; con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.
- ⤴ Pérdida grave de memoria, con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.
- ⤴ Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.

2.- Trastornos del pensamiento (por demencia o intoxicación por medicamentos)

- ⤴ No hay.
- ⤴ Ensueños vividos.
- ⤴ Alucinaciones "benignas", conservando la capacidad de discernir.
- ⤴ Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.
- ⤴ Alucinaciones o delirios persistentes, o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.

3.- Depresión

- ⤴ No hay.
- ⤴ Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.
- ⤴ Depresión mantenida (1 semana o más).
- ⤴ Depresión mantenida, con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).
- ⤴ Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.

4.- Motivación - iniciativa.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Menos pujante de lo habitual; más pasivo.
- ⤴ Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).
- ⤴ Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).
- ⤴ Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.

PARTE II. Actividades de la vida diaria (determinar en "on" y en "off" referidas a la semana anterior).

5.- Lenguaje.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Discretamente alterado. No hay dificultad para entenderle.
- ⤴ Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita.
- ⤴ Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.
- ⤴ Ininteligible la mayor parte del tiempo.

6.- Salivación.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche.
- ⤴ Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.
- ⤴ Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.
- ⤴ Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.

7.- Deglución.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Rara vez se atraganta.
- ⤴ Se atraganta ocasionalmente.
- ⤴ Requiere dieta blanda.
- ⤴ Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

8.- Escritura.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Discretamente lenta o pequeña.
- ⤴ Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.
- ⤴ Muy alterada; no son legibles todas las palabras.
- ⤴ La mayoría de las palabras son ilegibles.

9.- Cortar alimentos y manejar cubiertos.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda.
- ⤴ Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda.
- ⤴ Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud.
- ⤴ Necesita ser alimentado.

10.- Vestido.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Algo lento, pero no requiere ayuda.
- ⤴ Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.
- ⤴ Requiere bastante ayuda, pero puede hacer algunas cosas solo.
- ⤴ Incapacitado.

11.- Higiene.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Algo lento, pero no necesita ayuda.
- ⤴ Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas.
- ⤴ Requiere ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete.
- ⤴ Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.

12.- Dar vueltas en cama y ajustar la ropa de cama.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.
- ⤴ Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad.
- ⤴ Puede iniciar la sesión, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.
- ⤴ Incapacitado.

13.- Caídas (sin relación con el fenómeno de "congelación").

- ⤴ Ninguna.
- ⤴ Rara vez.
- ⤴ Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).
- ⤴ Se cae un promedio de una vez al día.

- ⤴ Se cae más de una vez al día.

14.- "Congelación" al caminar.

- ⤴ No hay.
- ⤴ Rara vez aparece "congelación" al caminar; puede haber titubeo al inicio.
- ⤴ "Congelación" ocasional al caminar.
- ⤴ "Congelación" frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno.
- ⤴ Caídas frecuentes por "congelación".

15.- Caminar.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.
- ⤴ Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.
- ⤴ Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.
- ⤴ No puede caminar, incluso con ayuda.

16.- Temblor.

- ⤴ Ausente.
- ⤴ Discreto; infrecuentemente presente.
- ⤴ Moderado; molesto para el paciente.
- ⤴ Intenso; interfiere con muchas actividades.
- ⤴ Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17.- Síntomas sensoriales relacionados con el parkinsonismo.

- ⤴ Ninguno.
- ⤴ Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.
- ⤴ Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.

- ⤴ Frecuentes sensaciones dolorosas.
- ⤴ Dolor extremo.

PARTE III. Exploración de aspectos motores (en el momento de la valoración).

18.- Lenguaje.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.
- ⤴ Monótono, farfullado pero comprensible; moderadamente alterado.
- ⤴ Muy alterado, difícil de comprender.
- ⤴ Ininteligible.

19.- Expresión facial.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Mínima hiponimia; podría ser una cara inexpresiva ("cara de póker") normal.
- ⤴ Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.
- ⤴ Hipomimia moderada; labios separados parte del tiempo.
- ⤴ Cara de "máscara" o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 0,6 cm.

20.- Temblor de reposo en extremidades superiores.

- ⤴ Ausente.
- ⤴ Discreto o infrecuentemente presente.
- ⤴ Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
- ⤴ De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
- ⤴ De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21.- Temblor de acción o postural de las manos.

- ⤴ Ausente.

- ⤴ Leve; presente con la acción.
- ⤴ De amplitud moderada; presente con la acción.
- ⤴ De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como la acción.
- ⤴ De gran amplitud; interfiere la alimentación.

22.- Rigidez (valorada en el cuello (axial), extremidades superiores e inferiores según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado; no considerar la rigidez "en rueda dentada").

- ⤴ Ausente.
- ⤴ Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
- ⤴ Discreta a moderada.
- ⤴ Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
- ⤴ Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

23.- Golpeteo con los dedos (*Finger taps*) (el paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

- ⤴ Normal.
- ⤴ Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.
- ⤴ Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
- ⤴ Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
- ⤴ Apenas puede realizar la acción.

24.- Movimientos con las manos (el paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado).

- ⤴ Normal.

- ⤴ Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
- ⤴ Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
- ⤴ Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
- ⤴ Apenas puede realizarlos.

25.- Movimientos rápidos alternantes de las manos (movimientos de pronación - supinación de las manos, en sentido vertical u horizontal, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos).

- ⤴ Normal.
- ⤴ Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
- ⤴ Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
- ⤴ Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
- ⤴ Apenas puede realizarlos.

26.- Agilidad con los pies (el paciente golpea con el talón en rápida sucesión, levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm).

- ⤴ Normal.
- ⤴ Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
- ⤴ Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente, precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
- ⤴ Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.

- ⤴ Apenas puede realizar la acción.

27.- Levantarse de la silla (el paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho).

- ⤴ Normal.
- ⤴ Lento, o puede necesitar más de un intento.
- ⤴ Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.
- ⤴ Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.
- ⤴ Incapaz de levantarse sin ayuda.

28.- Postura.

- ⤴ Erecta normal.
- ⤴ Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podría ser normal en una persona mayor.
- ⤴ Pérdida moderada encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.
- ⤴ Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.
- ⤴ Flexión marcada con alteración postural extrema.

29.- Marcha.

- ⤴ Normal.
- ⤴ Camina lentamente; pueden arrastrarse los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.
- ⤴ Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión.
- ⤴ Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.
- ⤴ No puede caminar, incluso con ayuda.

30.- Estabilidad postural (respuesta al tratamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado).

- ⤴ Normal.
- ⤴ Retropropulsión, pero se recupera sin ayuda.
- ⤴ Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.
- ⤴ Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
- ⤴ Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

31.- Bradicinesia e hipoquinesia (combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento en general).

- ⤴ No hay.
- ⤴ Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
- ⤴ Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.
- ⤴ Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.
- ⤴ Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PARTE IV. Complicaciones del tratamiento (referidas a la semana anterior).

A.- DISQUINESIAS

32.- DURACIÓN. ¿Qué proporción del día vigil están presentes las disquinesias?

- ⤴ Ninguna.
- ⤴ 1-25% del día.
- ⤴ 26-50% del día.
- ⤴ 51-75% del día.
- ⤴ 76-100% del día.

33.- INCAPACIDAD. ¿Hasta qué punto son incapacitantes las disquinesias?

- ⤴ No incapacitan en absoluto.
- ⤴ Discretamente incapacitantes.
- ⤴ Moderadamente incapacitantes.
- ⤴ Importantemente incapacitantes.
- ⤴ Completamente incapacitantes.

34.- DISQUINESIAS DOLOROSAS. ¿Son dolorosas las disquinesias?

- ⤴ No son dolorosas.
- ⤴ Discretamente.
- ⤴ Moderadamente.
- ⤴ Intensamente.
- ⤴ Marcadamente.

35.- PRESENCIA DE DISTONÍA MATUTINA.

- ⤴ No.
- ⤴ Sí.

B.- FLUCTUACIONES CLÍNICAS.

36.- ¿Hay PERIODOS "OFF" PREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- ⤴ No.
- ⤴ Sí.

37.- ¿Hay PERIODOS "OFF" IMPREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- ⤴ No.
- ⤴ Sí.

38.- ¿Hay PERIODOS "OFF" DE INSTAURACIÓN SÚBITA? (por ejemplo, en unos segundos).

⤴ No.

⤴ Sí.

39.- ¿Qué PROPORCIÓN DEL DÍA vigil está el paciente EN "OFF" de promedio?

⤴ Ninguna.

⤴ 1-25% del día.

⤴ 26-50% del día.

⤴ 51-75% del día.

⤴ 76-100% del día.

OTRAS COMPLICACIONES

40.- ¿Tiene el paciente anorexia, náuseas, o vómitos?

⤴ No.

⤴ Si

41.- ¿Hay algún trastorno del sueño, tal como insomnio o hipersomnolencia?

⤴ No.

⤴ Sí

42.- ¿Tiene el paciente ortostatismo sintomático? (Anotar la tensión arterial)

⤴ No.

⤴ Sí.

2. Estadios de Hoehn y Yahr

Estadio 1

- ⤴ Signos y síntomas en un solo lado.
- ⤴ Síntomas leves.
- ⤴ Síntomas molestos pero no incapacitantes.
- ⤴ Presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad.
- ⤴ Amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha.

Estadio 2

- ⤴ Síntomas bilaterales.
- ⤴ Mínima discapacidad.
- ⤴ La marcha y la postura están afectadas.

Estadio 3

- ⤴ Significante enlentecimiento de los movimientos corporales.
- ⤴ Dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar.
- ⤴ Disfunción generalizada moderadamente severa.

Estadio 4

- ⤴ Síntomas severos.
- ⤴ Todavía puede andar cierto recorrido.
- ⤴ Rigidez y bradicinesia.
- ⤴ No puede vivir solo.
- ⤴ El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.

Estadio 5

- ⤴ Estadio caquético.
- ⤴ Invalidez total.
- ⤴ No puede andar ni mantenerse de pie.
- ⤴ Requiere cuidados de una enfermera.