



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**ESTUDIO MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL DE LAS CORTEZAS
SOMATOSENSORIAL PRIMARIA Y PARIETAL
POSTERIOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Francisco José Palomar Simón

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por la

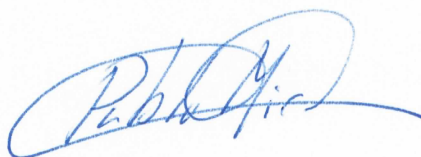
Universidad de Sevilla

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

CERTIFICA:

Que la memoria de trabajo titulada “Estudio mediante estimulación magnética transcraneal de las cortezas somatosensorial primaria y parietal posterior en la enfermedad de Parkinson” elaborada por Francisco José Palomar Simón, licenciado 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 conste, firma la presente en Sevilla, a 16 de Mayo de 2012.



Fdo.: D. Pablo Mir Rivera

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis padres y mis hermanos, pues sin su apoyo y consejos en mis primeros momentos de vida académica no podría haber llegado hasta este punto del camino.

A mi director de tesis, Pablo Mir, por haberme enseñado de forma amable y precisa todos los secretos y detalles de los trastornos del movimiento y sobre todo de la investigación. Y también que al final, el esfuerzo siempre tiene recompensa.

A mi tutor de tesis, José Villar, pues su gran ayuda ha hecho posible la presentación de esta tesis.

A todos los compañeros/amigos del Laboratorio 104 del IBiS, pues ellos también son parte de este trabajo y sin ellos todo hubiera sido más aburrido.

A todos los compañeros del Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica con los que como residente y como adjunto he compartido buenos y malos momentos. Gracias por crear un gran ambiente de trabajo.

A todos los compañeros del Sobell Department, y en especial a John C. Rothwell, por todos los “secretos” y conocimientos sobre estimulación magnética y neurofisiología compartidos.

A Maribel y a mis pequeños Pablo y Tomás, gracias por ser tan comprensivos en tantos momentos y por no dejarme abandonar nunca.

A Maribel, Pablo y Tomás

por estar siempre ahí

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS	I
ABREVIATURAS	II
INTRODUCCIÓN.....	1
1. Enfermedad de Parkinson (EP)	1
<i>1.1. Fisiología y fisiopatología de los ganglios basales</i>	3
<i>1.2. Afectación cortical en la EP</i>	5
<i>1.3. El lóbulo parietal y la EP</i>	7
1.3.1. Anatomía y fisiología del lóbulo parietal.....	7
1.3.1.1. Corteza somatosensorial primaria	7
1.3.1.2. Corteza parietal posterior (CPP)	9
1.3.2. Estudio de S1 en la EP	11
1.3.3. Estudio de la CPP en la EP	11
2. Estimulación magnética transcraneal	12
<i>2.1. Mecanismo de acción y técnicas</i>	12
<i>2.2. Estudios de pulsos únicos de EMT</i>	17
<i>2.3. Estudios de pulsos apareados de EMT</i>	19
2.3.1. Inhibición intracortical a intervalo corto (ICIC) y facilitación intracortical (FIC) en M1 ..	20
2.3.2. Inhibición intracortical a intervalo largo (ICIL) en M1	21
2.3.3. Inhibición y facilitación intracorticales en S1	22
<i>2.4. Interacciones entre diferentes áreas corticales</i>	23
2.4.1. Conectividad entre ambas M1	24
2.4.2. Conectividad entre áreas premotoras y M1	25
2.4.3. Conectividad entre el cerebelo y M1	28
2.4.4. Conectividad entre la CPP y M1	29
<i>2.5. Efecto del tratamiento dopaminérgico</i>	29

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
1. Hipótesis de trabajo.....	33
2. Objetivos	35
RESULTADOS	37
1. Estudio de la corteza somatosensorial primaria mediante estimulación magnética transcraneal en la EP.....	37
<i>1.1. Resumen de los resultados</i>	<i>37</i>
<i>1.2. Palomar FJ, Díaz-Corrales FJ, Carrillo F, Fernández-del-Olmo M, Koch G, Mir P. Sensory perception changes induced by transcranial magnetic stimulation over the primary somatosensory cortex in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Sep;26(11):2058-2064. ..</i>	<i>38</i>
2. Estudio de la corteza parietal posterior mediante estimulación magnética transcraneal en la EP.....	50
<i>2.1. Resumen de los resultados</i>	<i>50</i>
<i>2.2. Palomar FJ, Conde V, Carrillo F, Fernández del Olmo M, Koch G, Mir P. Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson's disease. Brain Stimul. 2012 (Epub ahead of print). DOI: 10.1016/j.brs.2012.03.017.</i>	<i>51</i>
DISCUSIÓN GENERAL.....	64
1. Estudio de los circuitos intracorticales de S1	65
<i>1.1. Efectos de la EMT de pulsos apareados en la percepción del ESEP en sujetos sanos.</i>	<i>65</i>
<i>1.2. Efectos de la EMT de pulsos apareados en la percepción del ESEP en pacientes con EP.....</i>	<i>66</i>
<i>1.3. Alteraciones de S1 en la EP y síntomas sensitivos</i>	<i>70</i>
2. Estudio de la conectividad funcional parieto-motora.....	70
<i>2.1. Efecto de la EMT de pulsos apareados entre la CPP y M1 en sujetos sanos.....</i>	<i>70</i>
<i>2.2. Efecto de la EMT de pulsos apareados entre la CPP y M1 en pacientes con EP</i>	<i>72</i>
<i>2.3. Efecto de la medicación dopaminérgica en la conectividad parieto-motora.....</i>	<i>73</i>
<i>2.4. Alteraciones de la conectividad parieto-motora en la EP y bradicinesia</i>	<i>74</i>
CONCLUSIONES.....	77
CONCLUSIONS.....	79

BIBLIOGRAFÍA	81
APÉNDICE	101
1. Escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)	101
2. Estadios de Hoehn y Yahr	114
3. Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England	115

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Inclusiones intraneuroanles en neuronas dopaminérgicas.....	2
Figura 2: Vía nigroestriatal en sujetos sanos (A) y en pacientes con EP (B).....	2
Figura 3: Circuitos directo e indirecto de los ganglios basales en sujetos sanos (A) y pacientes con EP (B).....	4
Figura 4: Progresión de la EP. Estadíos histopatológicos de Braak.....	6
Figura 5: Homúnculo de Penfield sensitivo.....	8
Figura 6: Corteza somatosensorial primaria.....	8
Figura 7: Corteza parietal posterior y sus conexiones.....	10
Figura 8: Esquema del mecanismo de acción de la EMT.....	13
Figura 9: Posición de la bobina de estimulación y la respuesta muscular.....	14
Figura 10: Bobinas de estimulación.....	14
Figura 11: Campo eléctrico inducido por dos tipos diferentes de bobinas de estimulación.....	15
Figura 12: Representación esquemática del periodo de silencio.....	18
Figura 13: Representación esquemática de la inhibición intracortical con intervalo corto entre estímulos y facilitación intracortical.....	20
Figura 14: Representación esquemática de la inhibición interhemisférica.....	25

ABREVIATURAS

AB: área de Brodman

AMS: área motora suplementaria

cIP: cisura intraparietal

CPd: corteza premotora dorsal

CPP: corteza parietal posterior

CPv: corteza premotora ventral

EC: estímulo condicionante

EET: estimulación eléctrica transcraneal

EMT: estimulación magnética transcraneal

EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva

ESEP: estímulo sensitivo eléctrico periférico

ET: estímulo test

FIC: facilitación intracortical

FLS: fascículo longitudinal superficial

GPe: globo pálido externo

GPI: globo pálido interno

ICIC: inhibición intracortical a intervalo corto

ICIL: inhibición intracortical a intervalo largo

IEE: intervalo entre estímulo

IHI: inhibición interhemisférica

GABA: ácido gamma-amino-butírico

LP: lóbulo parietal

LPI: lóbulo parietal inferior

M1: corteza motora primaria

PEM: potencial evocado motor

PES: potenciales evocados somatosensoriales

PET: tomografía por emisión de positrones

PSc: periodo de silencio central

PT: putamen

RMf: resonancia magnética funcional

S1: corteza somatosensorial primaria

SNpc: sustancia negra pars compacta

STN: núcleo subtalámico

TITD: tractografía de imagen con tensores de difusión

UMA: umbral motor de activo

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad de Parkinson (EP)

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer (de Lau y Breteler, 2006) y se caracteriza por la triada sintomática clásica que comprende rigidez, temblor y bradicinesia (Hoehn y Yahr, 1967). La EP tiene una prevalencia aproximada de entre el 0,5 y el 1% en personas de 65 a 70 años, aumentando a prácticamente el 3% entre las personas mayores de 80 años de edad (Nussbaum y Ellis, 2003). En el proceso fisiopatológico de la enfermedad, se produce una pérdida gradual (durante años) de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) y se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de depósitos de proteínas ubiquitinadas en el citoplasma de estas 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 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 SNpc. (Tomado de Dauer y Przedborski, 2003).

La pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc lleva a la degeneración de la vía nigroestriatal y en consecuencia un déficit funcional de los ganglios basales (Berardelli, et al., 2001) (Figura 2).

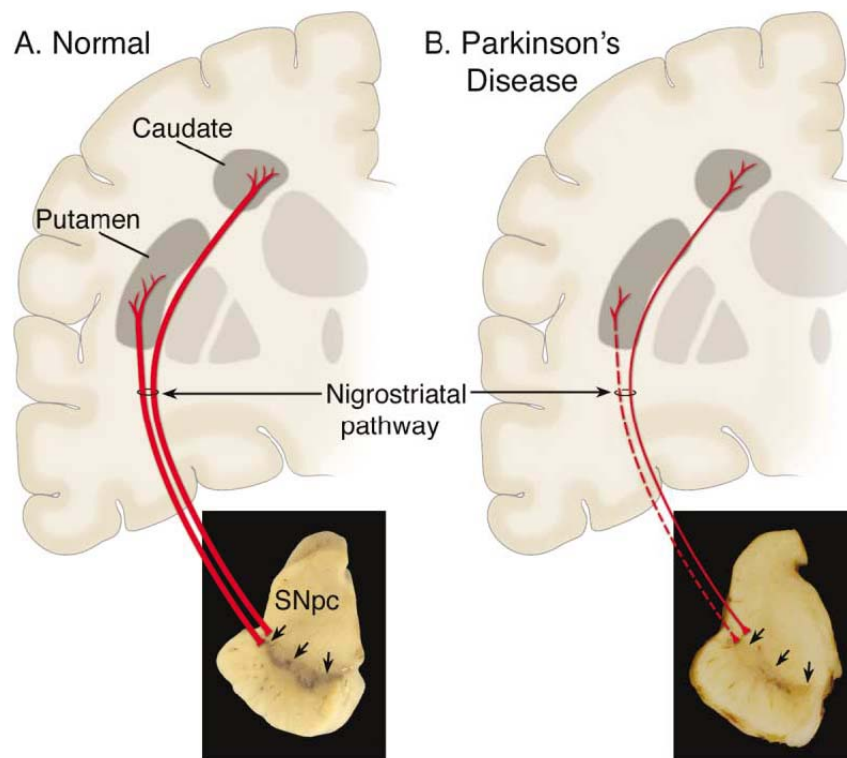


Figura 2. Representación esquemática de la vía nigroestriatal en sujetos sanos (A) y en pacientes con enfermedad de Parkinson (B). (Tomado de Dauer y Przedborski, 2003).

1.1. Fisiología y fisiopatología de los ganglios basales

Existen dos circuitos principales, el circuito *directo* y el circuito *indirecto*. La corteza motora está conectada con ambos circuitos a través del putamen (PT). En el circuito *directo*, una subpoblación de neuronas putaminales recibe aferencias de la corteza motora y envía sus eferencias hacia el globo pálido interno (GPi). En el circuito *indirecto*, la corteza motora alcanza una segunda subpoblación de neuronas del PT y éstas proyectan sus conexiones hacia el globo pálido externo (GPe) para terminar en el núcleo subtalámico (STN) (Figura 3A). Estos dos circuitos reciben diferente control dopaminérgico desde la SNpc; uno de carácter inhibitorio (a través de receptores dopaminérgicos tipo D2) sobre las neuronas putaminales del circuito indirecto y un segundo de carácter facilitador (a través de receptores dopaminérgicos tipo D1) sobre las neuronas putaminales del circuito directo.

En el funcionamiento fisiológico normal, la corteza motora envía información a través de proyecciones facilitadoras hacia el PT. A través del circuito directo, el PT ejerce su acción inhibitoria sobre el GPi que a su vez desinhibirá al núcleo ventrolateral (VL) del tálamo facilitando la vía tálamo-cortical de vuelta a la corteza motora, recibiendo ésta la información inicial debidamente modulada (Rodríguez-Oroz, et al., 2000; Montgomery, 2007). Al mismo tiempo y a través del circuito indirecto, el PT ejercerá una acción inhibitoria sobre el GPe que desinhibirá al STN, el cual ejercerá su función facilitadora sobre el GPi produciendo un efecto inhibitor final sobre el núcleo VL del tálamo, punto de partida de la vía aferente tálamo-cortical (Rothwell, 2011a). Así pues, el control del movimiento se produce mediante el equilibrio del efecto neto facilitador del circuito directo y del efecto neto inhibitor del circuito indirecto sobre la vía tálamo-cortical. La SNpc, a través de su papel modulador sobre el PT, es capaz de modular las acciones de los circuitos directo e indirecto mediante la simultánea

facilitación e inhibición del PT a través de receptores dopaminérgicos tipo D1 y D2 respectivamente (Montgomery, 2007).

En la EP se produce una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Con la pérdida de la acción facilitadora de la SNpc sobre las neuronas putaminales del circuito directo, existe una reducción de la actividad de éstas, produciéndose una reducción de la inhibición sobre las neuronas del GPi que en el final del circuito producirán un exceso de inhibición del núcleo VL del tálamo y de la corteza motora primaria (M1) y suplementaria (Obeso, et al., 2008a) (Figura 3B). De igual modo, la pérdida del efecto inhibitorio de la SNpc sobre las neuronas putaminales del circuito indirecto, conduce a un aumento de su actividad que conlleva un exceso de inhibición del GPe. En consecuencia, se produce menor inhibición del STN que se traduce también en un aumento de actividad del GPi (como a través del circuito directo) que conllevará un exceso de inhibición del núcleo VL del tálamo así como de M1 y la corteza motora suplementaria a través de la vía tálamo-cortical (Gatev, et al., 2006; Obeso, et al., 2008b) (Figura 3B).

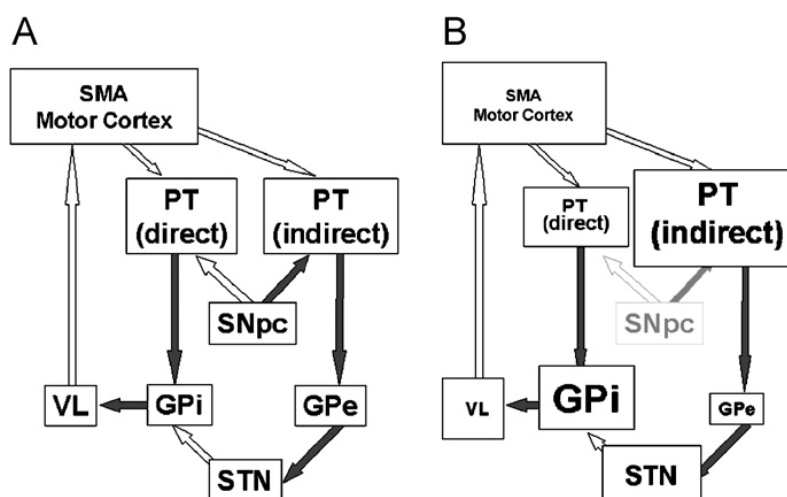


Figura 3. Representación esquemática de las relaciones de facilitación e inhibición de los circuitos directo e indirecto de los ganglios basales en situación normal (A) y tras la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNpc (B) como sucede en la EP. Las flechas blancas representan conexiones facilitadoras, las flechas negras representan conexiones inhibitorias. (Tomado de Montgomery, 2007).

En resumen, la pérdida de función dopaminérgica de la SNpc produce, tanto a través del circuito directo como indirecto de los ganglios basales, un exceso de inhibición (o defecto de facilitación) que afecta a las aferencias finales del corteza motora a través de la vía cortico-espinal. Este aumento de la inhibición de las áreas motoras corticales está relacionado con la presencia de la sintomatología motora, principalmente con la bradicinesia, en la EP.

1.2. Afectación cortical en la EP

La pérdida de proyecciones dopaminérgicas causada por la degeneración de la SNpc en la EP lleva a alteraciones funcionales de diversas áreas corticales; tales como M1 y otras áreas motoras no primarias (Samuel, et al., 1997; Catalan et al., 1999). Estas alteraciones funcionales se producen con posterioridad a la pérdida crítica de los niveles de dopamina del haz nigroestriatal y funcionalmente traducen la pérdida de regulación que el circuito de los ganglios basales ejerce sobre la corteza.

Mediante estudios histopatológicos *post mortem*, Braak, et al. realizaron una clasificación de la EP en 6 estadios basándose en la presencia de cuerpos de inclusión en las neuronas de las áreas estudiadas y en la formación de cuerpos de Lewy (Braak, et al., 2003). Esta clasificación de las lesiones histopatológicas observadas ha derivado en la teoría actual de progresión de la EP que, iniciándose en su fase premotora en estructuras del tronco del encéfalo, presenta una progresión ascendente hasta afectar a áreas corticales primarias y secundarias del neocortex (Figura 4). Los estadios 1, 2 y 3 se corresponden a la fase premotora de la enfermedad siendo total la afectación de la SNpc en el estadio 4. Los estadios 4, 5 y 6 corresponden a la fase motora de la enfermedad y con la aparición de los diferentes signos y síntomas motores y no motores

de la EP (Braak, et al., 2004) (Figura 4). La sintomatología motora es ampliamente conocida e incluye temblor, rigidez y bradicinesia. En cuanto a los síntomas no motores como el deterioro cognitivo leve y, en última instancia, la demencia asociada a la EP se relacionan con los estadios más avanzados (5 y 6) dónde el proceso neurodegenerativo abarca la práctica totalidad de la corteza. Histopatológicamente, la progresión de la afectación cortical en la EP se presenta en un orden inverso al proceso de desarrollo de esas áreas y a la mielinización de sus estructuras subcorticales (Bartzokis, 2004; Braak y Del Tredici, 2004). En este sentido, las primeras áreas corticales en sufrir el proceso de neurodegeneración en la EP son aquellas que sufren una mielinización más tardía (Braak y Braak; 1996). Estas áreas corticales son las correspondientes a las áreas asociativas como la CPP y áreas premotoras. La pérdida de las proyecciones dopaminérgicas produce alteraciones en la funcionalidad de diferentes áreas corticales como M1, áreas somatosensoriales primaria y secundarias o áreas premotoras frontales (Dick et al., 1989; Sabatini et al., 2000; Mir, et al., 2005). En la EP, estas alteraciones se producen probablemente por un defecto de control del sistema tálamo-cortical ascendente, que representa la vía final de los circuitos directo e indirecto de los ganglios basales (Marsden y Obeso, 1994).

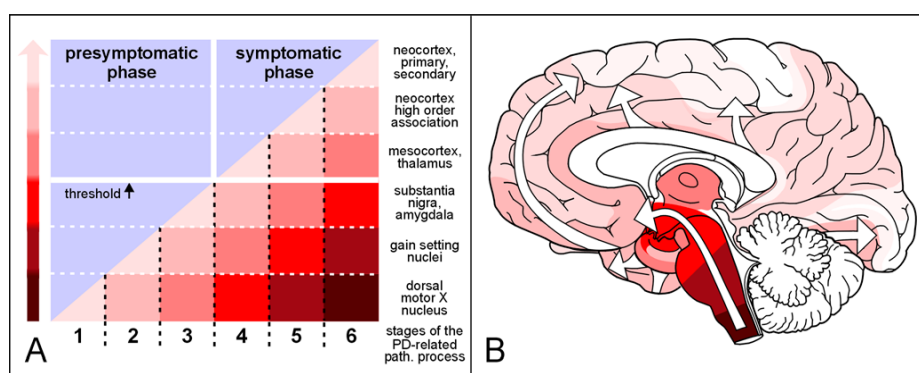


Figura 4. Representación gráfica y esquemática de la progresión de la enfermedad de Parkinson. **A)** Gráfico de relación entre las áreas cerebrales que se afectan en la progresión de la enfermedad de Parkinson y los diferentes estadios de Braak. **B)** Representación de la progresión ascendente de la enfermedad desde el tronco del encéfalo hasta la corteza cerebral (Tomado de Braak, et al., 2004).

1.3. El lóbulo parietal y la EP

1.3.1. Anatomía y fisiología del lóbulo parietal

El lóbulo parietal (LP), situado en el cerebro humano posterior a la cisura central o de Rolando, alberga diversas áreas corticales. El LP está dividido por la cisura intraparietal (cIP) en el lóbulo parietal superior e inferior. En la porción más anterior del lóbulo parietal superior se encuentra la corteza somatosensorial primaria (S1) que comprende las áreas de Brodman (AB) 1, 2 y 3. Posterior a la cIP se encuentra el AB 7 conocida como corteza parietal posterior (CPP). Aunque situadas en el mismo lóbulo parietal, las funciones de S1 y de la CPP difieren notablemente.

1.3.1.1. Corteza somatosensorial primaria

La S1 es la encargada de recibir en primera instancia las aferencias sensitivas y propioceptivas periféricas a través de la vía ascendente tálamo-cortical. Las aferencias sensitivas procedentes los receptores sensitivos periféricos, ascienden por los cordones laterales y posteriores espinales hasta alcanzar el tálamo. Desde aquí, a través de la vía tálamo-cortical alcanzan S1. Esta corteza sensitiva posee una representación funcional somatotópica (homúnculo) similar a la descrita en M1 (Penfield y Boldrey, 1937) (Figura 5). Dentro de S1, existen cuatro áreas funcionalmente diferenciadas que se denominan 1, 2, 3a y 3b. Las áreas 3b y 1 dentro de S1 reciben información cutánea procedente del núcleo ventral posterior del tálamo, mientras que el núcleo ventral postero-superior del tálamo proporciona información de los receptores musculares a las áreas 3a y 2 dentro de S1 (Kaas, 1993) (Figura 6). Estas áreas sensitivas de la corteza parietal envían proyecciones hacia otras áreas cerebrales como M1 o incluso a áreas

más posteriores del lóbulo parietal. De este modo y debido a la gran cantidad de conexiones que presenta con diferentes áreas corticales, S1 no solamente es la responsable de la recepción central de los estímulos sensitivos periféricos, sino que también realiza el procesamiento de los mismos para su posterior integración en las respuestas motoras secundarias (Kaas, 2004).

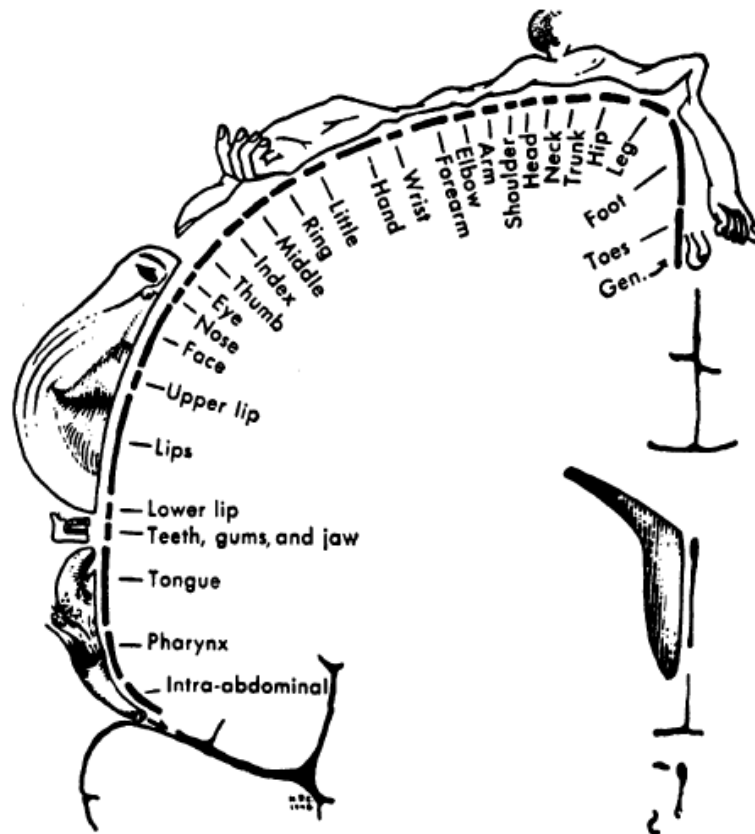


Figura 5. Homúnculo de Penfield sensitivo (Tomado de Schott, 1993).

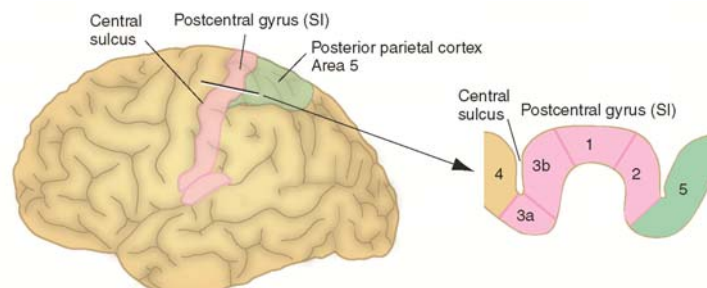


Figura 6. A la izquierda, la corteza somatosensorial primaria (S1). A la derecha, extensión de las diferentes áreas citoarquitectónicas de la región central de S1. (Tomado y modificado de Brodal, 2010).

1.3.1.2. Corteza parietal posterior (CPP)

La CPP ha sido sugerida como un área clave relacionada en la selección y ejecución de acciones motoras. La CPP recibe aferencias procedentes de áreas sensitivas de asociación proyectando posteriormente eferencias hacia áreas motoras y premotoras ipsilaterales a través del fascículo longitudinal superficial (FLS) (Cohen y Andersen, 2002; Crosson, et al., 2005; Rozzi, et al., 2006; Rushworth, et al., 2006; Koch y Rothwell, 2009). Estudios en primates han mostrado que el lobulo parietal inferior (LPI) contiene neuronas que descargan unos ms antes de producirse los movimientos necesarios para alcanzar un punto concreto o coger un objeto localizado en un lugar específico. (Sakata et al., 1995; Murata et al., 2000; Fogassi et al., 2005; Rozzi et al., 2008). Estudios en humanos han confirmado este hecho, revelando que regiones más anteriores del LPI, situadas en el giro supramarginal, son cruciales en la precisión de los movimientos necesarios para coger un objeto (Culham y Valyear, 2006; Olivier et al., 2007; Begliomini et al., 2007), mientras que regiones más posteriores del LPI, localizadas en el giro angular cerca de la cIP, se asocian con la preparación de movimientos necesarios para alcanzar un punto visualizado previamente. (Castiello, 2005; Karnath y Perenin, 2005).

La CPP se coordina con áreas premotoras como la corteza premotora ventral (CPv) aportando información visual sobre las características (orientación, medidas, etc.) del objeto o punto a alcanzar que son necesarias para poder realizar correctamente la acción motora (Murata et al., 1997; Rizzolatti y Luppino, 2001; Raos et al., 2006). En última instancia, esta información alcanza M1 para una correcta ejecución de las acciones motoras programadas por la CPP y la CPv (Rizzolatti y Luppino, 2001; Shimazu et al., 2004; Prabhu et al., 2009) (Figura 7). Muchos de estos estudios se han centrado en el papel específico de diferentes regiones del LP en la realización de tareas

motoras. No obstante, es posible obtener información complementaria mediante el estudio de la fisiología, en reposo, de las interacciones entre diferentes regiones corticales que forman parte de este complejo circuito motor (Rizzolatti y Luppino, 2001; Koch y Rothwell, 2009).

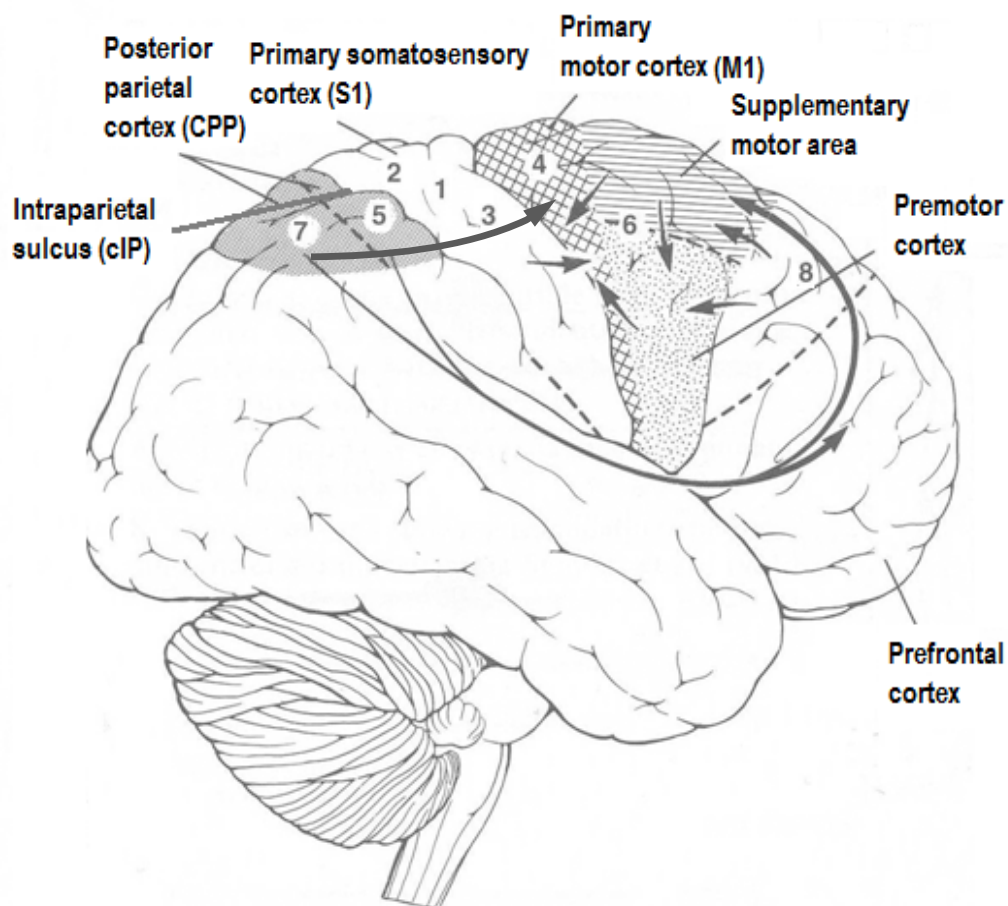


Figura 7. *Visión lateral derecha del hemisferio cerebral, cerebelo y tronco del encéfalo. La corteza parietal posterior (5 y 7) proyecta conexiones hacia la corteza motora primaria (4) y corteza premotora (6 y 8) (Tomado y modificado de Kandel, et al., 1993)*

1.3.2. Estudio de S1 en la EP

Al margen de la sintomatología motora en la EP, existen diversos síntomas no motores como el dolor, parestesias, depresión y síntomas urinarios que representan manifestaciones no motoras muy comunes en la evolución de la EP. A lo largo de los años, diversos grupos de investigación se han valido de diferentes técnicas neurofisiológicas para explorar la posible disfunción del sistema somatosensorial en la EP. Estudios mediante potenciales evocados somatosensoriales (PES) sugirieron que la afectación del sistema sensitivo en la EP no era atribuible a alteraciones del sistema nervioso periférico, médula espinal o directamente por la alteración funcional de los ganglios basales (Rossini, et al., 1989; García, et al., 1995; Rossini, et al., 1995; Drory, et al., 1998). Por otro lado, estudios posteriores apuntaron hacia un procesamiento anómalo de las señales sensitivas a nivel del sistema nervioso central como posible mecanismo de acción de las alteraciones sensitivas producidas en la EP. De esta forma, se sugería un papel principal de S1 (Rossini, et al., 1998) en la presencia de síntomas sensitivos en la EP. No obstante, estos estudios no fueron determinantes en demostrar claras diferencias producidas por la presencia o ausencia del tratamiento dopaminérgico en los pacientes estudiados.

1.3.3. Estudio de la CPP en la EP

La CPP ha sido históricamente relacionada con uno de los síntomas motores clásicos de la EP como es la bradicinesia. Estudios de imagen mediante tomografía por emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (RMf) muestran que en la EP existen alteraciones de la actividad neuronal en la CPP asociadas con la preparación o ejecución del movimiento, sugiriendo de esta forma una clara relación

entre estas alteraciones de la CPP y los síntomas de acinesia o bradicinesia observados en la EP (Jenkins, et al., 1992; Jahanshahi, et al., 1995). De forma añadida, mediante el uso de registros electroencefalográficos y de potenciales corticales relacionados con el movimiento se han observado alteraciones de áreas motoras no primarias (incluida la CPP), las cuales se restablecían parcialmente tras la administración de medicación dopaminérgica (Dick, et al., 1989; Cunnington, et al. 1999).

2. Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es junto a la estimulación eléctrica transcraneal (EET) una técnica neurofisiológica no invasiva de uso extendido para el estudio de la corteza cerebral humana. La EMT, a diferencia de la EET, es una técnica no dolorosa. Este hecho la 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 fue descrita por primera vez en 1985 (Barker, et al., 1985) y desde entonces su uso y aplicaciones han ido en aumento como demuestra la gran cantidad de bibliografía relacionada existente.

2.1. Mecanismo de acción y técnicas

La EMT se basa en los principios de inducción electromagnética descritos por Faraday en el siglo XIX por los cuales, el paso de un breve pulso de corriente eléctrica a alta intensidad a través de una bobina conductora, produce un campo magnético a su

alrededor que por definición es perpendicular al plano sobre el que fluye la corriente eléctrica primaria. El campo magnético resultante es capaz de atravesar la piel y las estructuras óseas sin apenas atenuación (Figura 8). Una vez alcanzada la parte más superficial de la corteza cerebral, dicho campo magnético genera una corriente eléctrica de sentido contrario a la corriente eléctrica primaria. Esta segunda corriente eléctrica es capaz de activar las neuronas que se encuentran en el área estimulada. 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 9).

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.

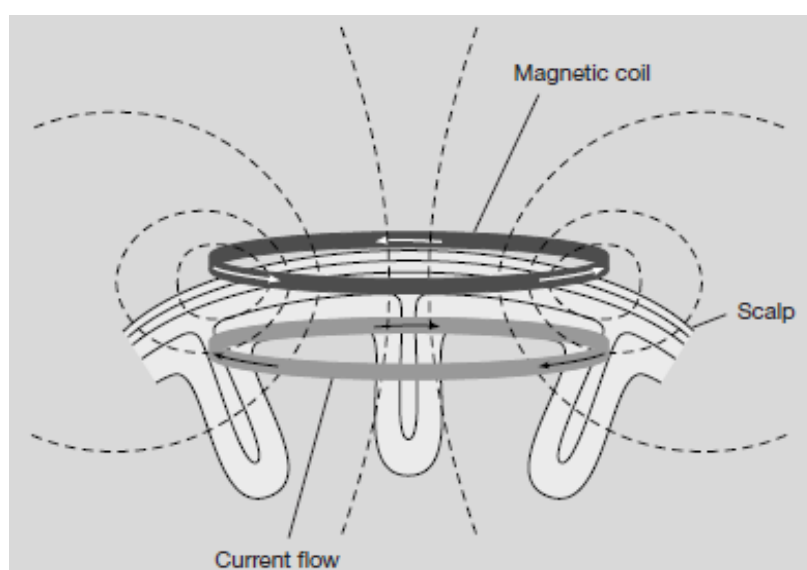


Figura 8. Esquema del mecanismo de acción de la EMT (Tomado de Hallett, 2000).

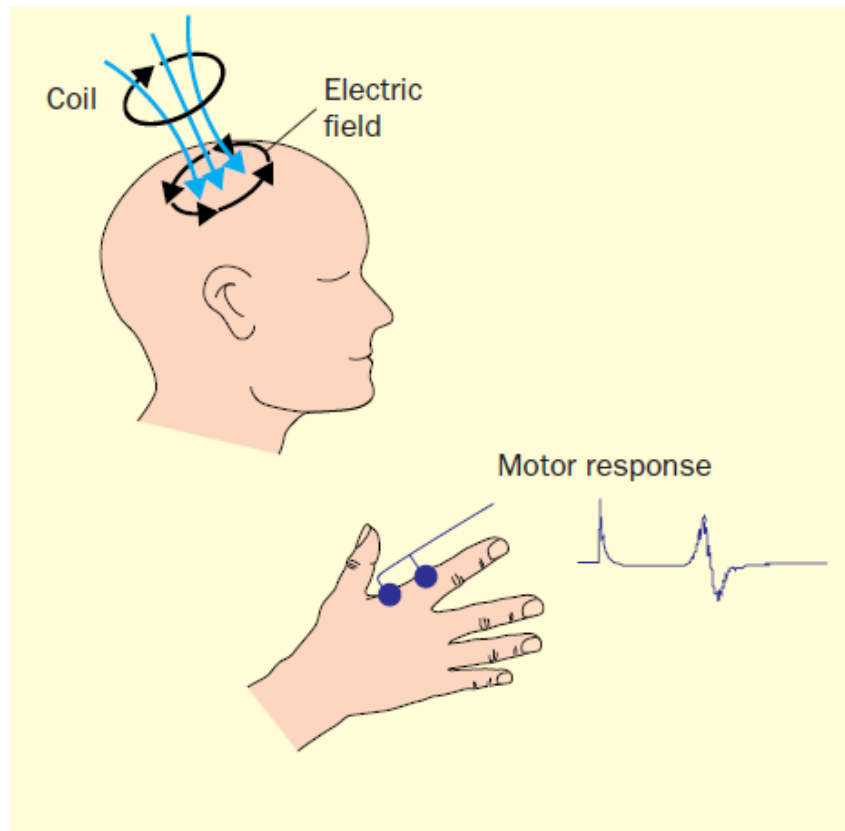


Figura 9. Representación esquemática de posición de la bobina de estimulación y la respuesta muscular obtenida en la mano contralateral (Tomado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

Una variable importante en los estudios de EMT son las *bobinas o coils* de estimulación. Éstas pueden tener diferentes morfologías como circulares, en figura de ocho o de doble cono y todas ellas con diferentes tamaños (Figura 10).



Figura 10. Bobinas de estimulación: a la izquierda con forma de figura de ocho, a la derecha con forma circular.

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 11A y 11C), 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 ocho produce una estimulación más focal, (Figura 11B y 11D) permitiendo entre otras cosas, un mapeo bastante más detallado de la representación cortical (Thickbroom y Mastaglia, 2002).

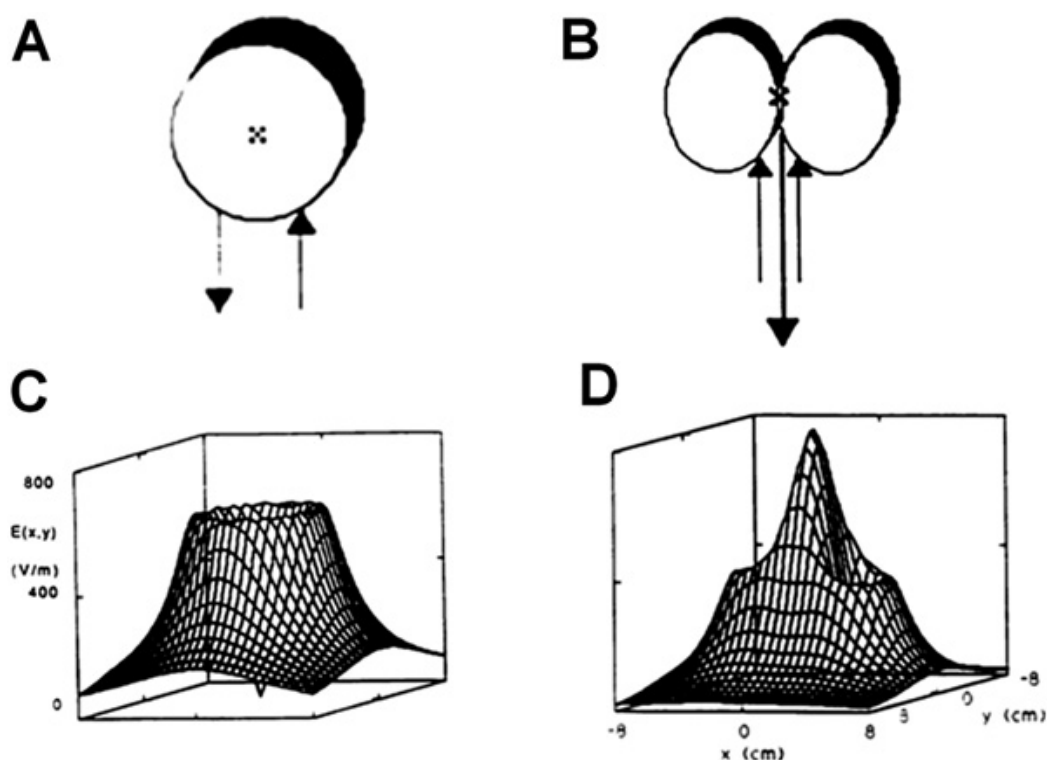


Figura 11. Campo eléctrico inducido por dos tipos diferentes de bobinas de estimulación (Tomado de Cohen, et al., 1990).

La *intensidad* de estimulación es otro parámetro importante. 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.

El número de pulsos de un estudio estará en relación a aquellos parámetros de la fisiología cortical que más nos interés 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 únicos de EMT

La excitabilidad cortical puede ser medida mediante la aplicación de pulsos únicos y puede medirse mediante la detección del UMR, el UMA (anteriormente descritos) y la amplitud del PEM.

El UMR aumenta cuando se administran fármacos bloqueantes de canales de sodio voltaje dependientes (Ziemann, et al., 1996a), pero no se afecta por fármacos que modifican la transmisión gabaérgica (Ziemann, et al., 1996a) o glutamatérgica (Ziemann, et al., 1998). De esta forma el UMR es probablemente un buen reflejo de 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 jueguen aquí un papel más importante (Ziemann, et al., 1996a).

Mediante la aplicación de pulsos únicos también es posible evaluar la amplitud del PEM. Como norma básica, la amplitud del PEM aumenta en relación al aumento de intensidad del estímulo. Si la intensidad del estímulo y la situación de actividad muscular son constantes, entonces la amplitud del PEM es un buen parámetro indirecto del número de motoneuronas alfa que descargan finalmente en respuesta a un estímulo magnético transcraneal. Así pues, la amplitud del PEM puede utilizarse para valorar la excitabilidad corticoespinal.

También mediante estímulos únicos se puede estudiar la excitabilidad cortico-motoneurona evaluando el denominado periodo de silencio central (PSc) (Reid, et al., 2002). El PSc se define por la duración de la interrupción de la actividad voluntaria motora tras la aplicación de EMT (Figura 12). La supresión de la actividad muscular se

produce por una inhibición que depende tanto de mecanismos espinales como corticales (Fuhr, et al., 1991; Chen, et al., 1999) y que se han atribuido a fenómenos inhibitorios inducidos en las áreas corticales motoras. Existe suficiente evidencia de que el PSc tiene un mecanismo inhibitorio mediado por receptores GABA_B (Siebner, et al., 1998a; Werhahn, et al., 1999; Sanger, et al., 2001).

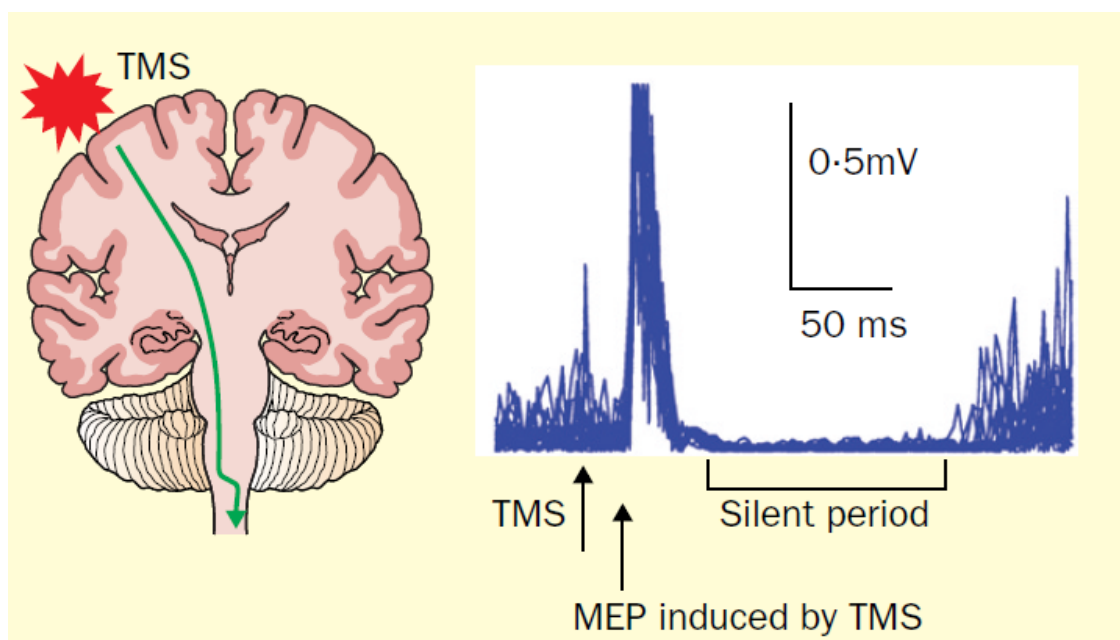


Figura 12. Representación esquemática del periodo de silencio (Tomado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003)

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 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).

2.3.1. Inhibición intracortical a intervalo corto (ICIC) y facilitación intracortical (FIC) en MI

Se trata de la técnica de EMT de pulsos apareados más utilizada. Para realizarla se utiliza un primer pulso de EMT de intensidad subumbral (habitualmente el 80% del UMA) que se denomina estímulo condicionante (EC) seguido de un segundo pulso de EMT de intensidad supraumbral o al que se denomina estímulo test (ET) (Kujirai, et al., 1993) (Figura 13). La amplitud del PEM producida por el ET se ve disminuida cuando el EC se aplica entre 1 y 5 ms antes; mientras que si el EC se aplica en un rango entre 8 y 30 ms antes del ET, la amplitud del PEM producido por este último se ve aumentada (Figura 13). La disminución de la amplitud del ET se produce por mecanismos de inhibición intracortical que parecen estar mediados por receptores GABA_A en la corteza motora (Ziemann, 1999; Sanger, et al., 2001; Reis, et al., 2002; Ziemann, 2003), mientras que el aumento de la amplitud del ET se produce por mecanismos de facilitación intracortical, que podrían dar información de los sistemas glutamatérgicos corticales (Chen, 2000).

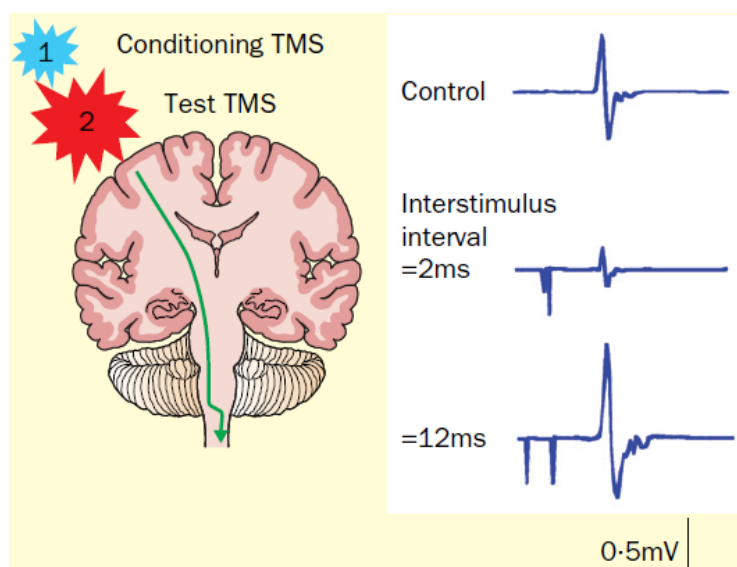


Figura 13. Representación esquemática de la inhibición intracortical con intervalo corto entre estímulos y facilitación intracortical (Tomado de Kobayashi y Pascual-Leone, 2003).

Al igual que las medidas de excitabilidad cortical, 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).

2.3.2. Inhibición intracortical a intervalo largo (ICIL) en MI

Se trata de una técnica muy similar a la anterior aunque con algunas diferencias. En primer lugar, para el EC (primero de los dos estímulos) se utiliza una intensidad de estímulo supraumbral (entre el 120 y el 150% del UMR) al igual que en el ET. La segunda diferencia estriba en el IEE necesario entre ambos estímulos para observar el efecto en este protocolo. Este protocolo de estudio produce una inhibición de la amplitud del PEM a IEE mayores de 200 ms (Wassermann, et al., 1996). Esta inhibición se asocia también con una excitabilidad de la corteza motora reducida (Chen, et al., 1999) y parece estar en relación con mecanismos inhibitorios mediados por receptores GABA_B (Siebner, et al., 1998a; Werhahn, et al., 1999).

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).

2.3.3. *Inhibición y facilitación intracorticales en S1*

Hasta el momento hemos visto como mediante la EMT de pulsos apareados se puede evaluar, en sujetos sanos, la facilitación e inhibición intracorticales en M1. De igual modo, la EMT es una herramienta de válida aplicación para el estudio de la fisiología de los circuitos intracorticales fuera de M1 como la corteza visual (Sparing, et al., 2005) o la corteza parietal (Koch, et al., 2005), dónde interacciones similares entre pares de pulsos de EMT han sido también descritas, si bien la ventana temporal de estos efectos pueden diferir con respecto a los observados en M1. Estos estudios muestran que existen sutiles diferencias en la organización y la excitabilidad de circuitos neuronales intracorticales en diferentes áreas de la corteza cerebral.

Se sabe que un pulso simple supraumbral de EMT sobre la corteza parietal es capaz de suprimir parcialmente la percepción consciente de un estímulo somatosensorial aplicado en la mano contralateral a la corteza estimulada (Oliveri, et al., 2000). Un efecto similar puede también observarse cuando dicho pulso simple supraumbral de EMT se aplica sobre S1. Este efecto es probablemente debido a la producción de “ruido” neuronal que interfiere con la señal sensitiva que llega a S1 (Koch, et al., 2006a). También se ha comprobado que la aplicación de un protocolo de pulsos apareados de EMT sobre S1, dónde un pulso simple supraumbral de EMT es precedido por otro pulso simple subumbral de EMT, representa un método válido para investigar la actividad de circuitos intracorticales específicos dentro de S1 (Koch, et al., 2006a). De esta forma, un EC de EMT subumbral que precede de 1 a 15 ms a un ET magnético supraumbral (ambos administrados sobre S1) es capaz de modular los efectos en S1 producidos por la estimulación aislada del ET dentro de la ventana de tiempo específica anteriormente mencionada. El EC sería capaz de modular los efectos inducidos por el ET sobre S1 a través de la activación de circuitos inhibidores intracorticales (Koch, et

al., 2006a). A IEE cortos entre el EC y el ET se observa una inhibición del efecto que el ET produce sobre la percepción del estímulo sensitivo, mientras que a IEE largos entre el EC y el ET se observa una facilitación (aumento) del mencionado efecto. Se sugiere que los fenómenos de inhibición y facilitación observados son debidos a la activación de circuitos intracorticales de S1 mediado por receptores GABAérgicos y Glutamatérgicos respectivamente (Oliveri, et al., 2000; Koch, et al., 2006a).

2.4. Interacciones entre diferentes áreas corticales

Al margen de los circuitos de facilitación e inhibición presentes dentro de la corteza motora, sensitiva o visual, mediante la EMT pueden ser estudiadas las interacciones de facilitación e inhibición que presenta 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 contralateral, la corteza premotora dorsal (CPd), la corteza premotora ventral (CPv), la corteza premotora dorso-lateral, el cerebelo o la CPP con la corteza motora sujeta a estudio. Ya hemos comentado, que 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 otra área distinta de la corteza cerebral (Rothwell 2011b).

2.4.1. Conectividad entre ambas M1

El primero de los ejemplos de este protocolo de estudio entre dos áreas corticales diferentes fue el realizado por Ferbert, et al. En él, estudiaron la conexión interhemisférica entre las áreas M1 de ambos hemisferios cerebrales. El ET se aplicaba sobre el área M1 de un hemisferio y el EC, de igual intensidad que el ET, sobre el área M1 del hemisferio contralateral. Cuando el IEE entre el EC y el ET era de 7 ms o superior, se producía una reducción de la amplitud del PEM producido por el ET (Ferberty, et al., 1992) (Figura 14). Este fenómeno de inhibición interhemisférica (IIH) se cree debido a la activación, por parte del EC, de conexiones transcallosas hacia el área M1 contralateral, ya que posteriormente se ha visto que esta interacción de inhibición entre ambas áreas M1 no se encuentra presente en pacientes que carecen de cuerpo calloso, estructura anatómica encargada de conectar ambos hemisferios cerebrales (Meyer, et al., 1995). Estudios posteriores han probado que esta interacción no solo puede ser de carácter inhibitorio, ya que dependiendo de la intensidad de estimulación del EC es posible observar un fenómeno de facilitación entre ambas áreas M1. En este sentido, el uso de intensidades de estimulación subumbrales para el EC e IEE entre el EC y el ET más cortos producen en ocasiones una facilitación del ET (Hanajima, et al., 2001).

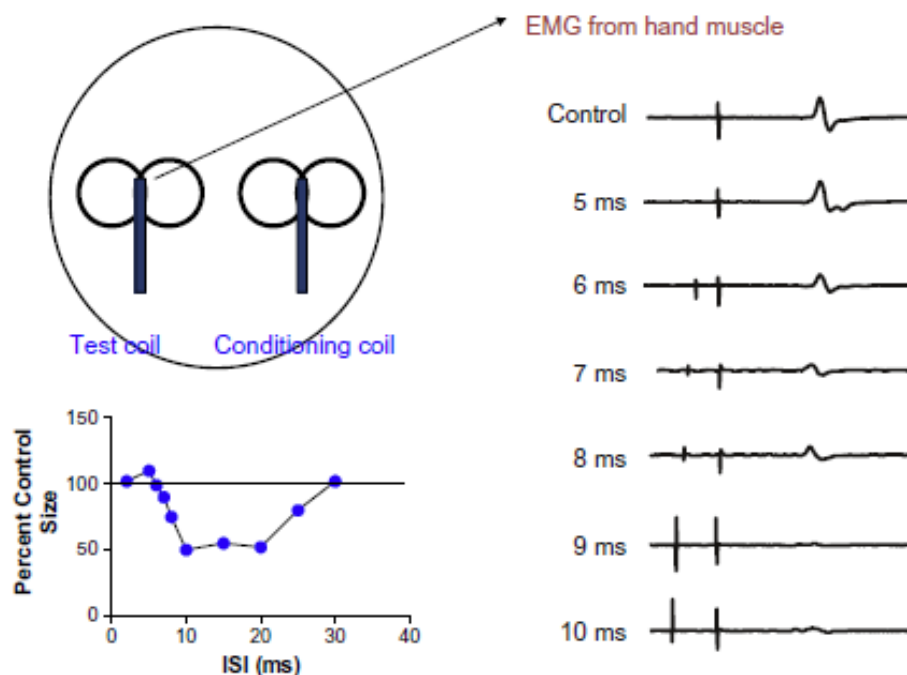


Figura 14. Representación esquemática de la inhibición interhemisférica entre las dos áreas M1 (Tomado de Rothwell, 2011b).

La IHH ha sido estudiada en pacientes con EP que presentaban movimientos en espejo en el hemicuerpo menos afecto (Li, et al., 2007); observándose un defecto de la inhibición que ejercía el hemisferio más afecto sobre el hemisferio menos afecto. Este defecto inhibitorio fue correlacionado con la presencia de movimientos en espejo en el hemicuerpo menos afecto.

2.4.2. Conectividad entre áreas premotoras y M1

Otro ejemplo de conectividad entre diferentes áreas corticales que puede ser estudiado mediante la EMT es la conexión existente entre la corteza premotora y M1, tanto ipsilateral como contralateral. En este sentido, la corteza premotora es capaz de influenciar las aferencias motoras corticales a través de diferentes áreas como son la CPd, CPv o el área motora suplementaria (AMS) (Chouinard y Paus, 2006). En este

punto, se desarrollará fundamentalmente las interacciones de la CPd y M1 debido al importante rol, al igual que la CPP, en la selección del movimiento (Cisek y Kalaska, 2005).

Las interacciones entre la CPd y M1 han sido objeto de múltiples estudios mediante EMT, la elección de este área cortical en particular tiene su base en estudios animales que han demostrado la alta densidad de fibras que conectan esta área con M1 (Ghosh y Porter, 1988). Civardi, et al mostraron como un EC subumbral sobre la CPd era capaz de reducir la excitabilidad de la corteza M1 ipsilateral, explorada a través de un ET realizado 6 ms después del EC sobre la CPd (Civardi, et al., 2001). No obstante, aumentos de la excitabilidad cortical también pueden ser observados cuando el EC sobre la CPd es de intensidad supraumbral (120% del UMA). Mochizuki et al. utilizaron un protocolo de pulsos apareados para investigar las interacciones entre la CPd y la corteza M1 contralateral (Mochizuki, et al., 2004a). En estos estudios se observó que a IEE entre el EC sobre CPd y el ET sobre M1 contralateral de entre 4 y 20 ms se producía una inhibición de la corteza M1 estudiada, cuando la intensidad del EC era de intensidad subumbral (90% del UMR). Esta interacción interhemisférica entre la CPd y M1 es espacialmente específica para la CPd (no se observa al estimular áreas adyacentes) y está presente al explorar ambos hemisferios (Bäumer, et al., 2006). Estudios posteriores fueron capaces de replicar el mismo efecto pero esta vez entre la CPd izquierda y M1 derecha (Bäumer, et al., 2006; Koch, et al., 2006b). Efectos de inhibición interhemisférica entre la CPd y M1 han sido descritos también a intervalos entre el EC y el ET de 150 ms y una intensidad del EC sobre la CPd del 110% del UMA (Mochizuki, et al., 2004b), si bien este efecto es mucho más controvertido y no puede ser del todo explicado a una transmisión transcallosa directa.

El estudio de la conectividad entre las áreas premotoras y M1 en la EP se ha realizado fundamentalmente mediante el uso de la estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr). La EMTr permite la aplicación de múltiples estímulos o trenes de estímulos magnéticos que son capaces de modular la excitabilidad del área estimulada durante un periodo variable de tiempo que va desde unos minutos a horas. De entre todos sus parámetros, uno de los más importantes es la frecuencia de los estímulos administrados que puede ir desde 1 a 20 Hz (incluso más). Este parámetro será el que, una vez finalizado el periodo de estimulación, determine el sentido del efecto inmediato posterior que la EMTr ejercerá sobre el área estimulada (Pascual-Leone, et al., 1994; Pascual-Leone, et al., 1998; Maeda, et al., 2000). Frecuencias bajas de estimulación (en el rango de 1 Hz) se asocian a efectos de inhibición del área estimulada (Chen, et al., 1997) mientras que frecuencias altas (5 Hz en adelante) se asocian a efectos de facilitación de la corteza estimulada (Berardelli, et al., 1998; Maeda, et al., 2000). De esta forma 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). De entre las áreas corticales estudiadas en la EP mediante la aplicación de EMTr destacan las correspondientes a áreas premotoras (situadas en el lóbulo frontal) como son la CPd, la CPv o el AMS. Al igual que en el inicio de este apartado, debido al importante rol que presenta en la selección de los movimientos, se desarrollan a continuación los resultados y antecedentes del estudio de la CPd mediante EMTr en la EP.

La EMTr a 5 Hz sobre la CPd es incapaz de modular la excitabilidad de M1 en la EP tal y como sucede en sujetos sanos, sugiriendo una alteración en la conectividad funcional en la EP entre la corteza premotora y motora (Mir, et al., 2005). Por otro lado,

un protocolo de EMTr a baja frecuencia (1 Hz) sobre la CPd fue capaz de restablecer los valores alterados de inhibición intracortical presentes en los pacientes con EP, manteniéndose este resultado durante una semana tras la administración de la EMTr (Buhmann, et al., 2004).

2.4.3. Conectividad entre el cerebelo y M1

En el apartado de las interacciones entre diferentes áreas cerebrales estudiadas mediante protocolos de pulsos apareados de EMT, también pueden evaluarse áreas muy distantes entre sí. Un ejemplo de este supuesto es el estudio de la conectividad existente entre el cerebelo y la corteza M1 contralateral a través de la vía cerebelo-tálamo-cortical. 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).

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.

2.4.4. Conectividad entre la CPP y M1

De forma similar, la conectividad de la CPP con M1 ha sido estudiada en sujetos jóvenes sanos evaluando la modulación que produce un EC sobre la CPP en la amplitud del PEM producido por un ET sobre M1 en una ventana de tiempo de entre 2 y 20 ms. La respuesta muscular, medida como amplitud del PEM, se encuentra aumentada por una estimulación previa de la CPP en reposo cuando el EC parietal precede en 4 y 15 ms al ET motor; lo que sugiere la activación de una vía córtico-cortical que se origina en la CPP (Koch, et al., 2007; Koch, et al., 2008). De forma añadida, esta conexión cortical se encuentra selectivamente activada en el hemisferio derecho y durante la preparación y planificación de movimientos necesarios para alcanzar un objeto situado tanto en el campo visual derecho o izquierdo (Koch, et al., 2008; Koch, et al., 2010). No obstante, un estudio reciente sugiere que la CPP derecha no se encuentra relacionada con la decisión de la selección manual previa a la planificación y programación del movimiento (Oliveira, et al., 2010).

2.5. Efecto del tratamiento dopaminérgico

La L-DOPA 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 ganglios basales 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 L-DOPA, 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 L-DOPA 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 L-DOPA 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 L-DOPA (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 L-DOPA (Dioszeghy, et al., 1999; Strafella, et al., 2000). En pacientes con EP en estadios más avanzados, el uso de elevadas dosis de L-DOPA 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 L-DOPA 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 L-DOPA (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 L-DOPA exógena (Lang y Lozano, 1998).

De entre las alteraciones de otras áreas cerebrales en la EP estudiadas mediante EMT, no en todas ellas se ha valorado el efecto modulador de la medicación dopaminérgica. La existente alteración de la IIH en pacientes con EP que presentaban movimientos en espejo del hemicuerpo menos afecto (Li, et al., 2007) fue únicamente evaluada en pacientes sin medicación dopaminérgica. De igual modo, la alteración de la vía cerebelo-tálamo-cortical (Ni, et al., 2010), así como la alteración de la conectividad entre las CPd y M1 explorada mediante EMTr a 1 Hz (Buhmann, et al., 2004) fueron evaluadas únicamente en pacientes sin medicación dopaminérgica. No obstante, se conoce que la alteración de la conectividad entre la CPd y M1 puede ser modulada por el efecto de la medicación dopaminérgica, restableciéndose dicha conectividad tras la aplicación de EMTr a 1 Hz sobre la corteza premotora ipsilateral (Mir, et al., 2005). Dada la poca bibliografía existente de estudios de EMT sobre el efecto modulador de la medicación dopaminérgica en la conectividad de diferentes áreas corticales y M1, las

técnicas neurofisiológicas y de imagen son herramientas de estudio muy útiles capaces de llenar este espacio. En este sentido, diversos parámetros electroencefalográficos como el registro del potencial pre-motor o Bereitschaftspotential (reflejo de la actividad del AMS) (Dick, et al., 1987) o el componente N30 de los potenciales evocados somatosensoriales (Rossini, et al., 1993; Cheron, et al., 1994) también presentaban una tendencia a la mejoría bajo el efecto de la medicación dopaminérgica en la EP, si bien no de una forma estadísticamente significativa. También mediante RMf o PET, se ha observado que el tratamiento dopaminérgico, en su conjunto, es capaz de reducir la hiperactividad de M1 presente en la EP (Feigin, et al., 2001; Haslinger, et al., 2001), así como de restablecer la hipoactividad existente en el AMS y otras áreas premotoras (Jenkins, et al., 1992; Haslinger, et al., 2001; Buhmann, et al., 2003).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo

Aunque en la EP existe primariamente un déficit en los ganglios basales, muchos estudios han demostrado que esta alteración conduce a cambios funcionales a nivel cortical así como de la conectividad funcional de diferentes áreas corticales.

Como se ha explicado anteriormente, los mecanismos de inhibición y facilitación intracorticales de S1 pueden ser estudiados mediante la aplicación de un protocolo de EMT de pulsos apareados dónde ambos pulsos son aplicados sobre la misma localización cortical. En este sentido, si S1 no se encuentra afectada en la fisiopatología de la EP, los pacientes deberían presentar:

- Un patrón de cambios en la percepción ante un estímulo sensitivo periférico eléctrico (ESEP) tras la aplicación de un protocolo de EMT de pulsos apareados sobre S1 similar al de controles sanos de similar edad.

Si por el contrario, S1 se encuentra afectada por el proceso fisiopatológico de la enfermedad y el déficit dopaminérgico de los ganglios basales, los pacientes deberían mostrar:

- Un patrón alterado en los cambios de percepción de un ESEP tras la aplicación de un protocolo de EMT de pulsos apareados sobre S1. El tratamiento dopaminérgico debería mejorar el patrón alterado de percepción del ESEP.

De igual modo, utilizando la EMT de pulsos apareados podemos demostrar la conectividad funcional entre diferentes áreas y M1. En este caso, un primer estímulo magnético se aplica sobre el área a estudiar, que será capaz de modular la amplitud de un PEM resultante de la estimulación de M1 con el segundo estímulo. En este sentido, si la conectividad funcional entre la CPP y M1 ipsilateral no se encuentra afectada en la fisiopatología de la EP, los pacientes deberían presentar:

- Una facilitación del PEM resultante de la estimulación de M1 cuando previamente se estimula la CPP ipsilateral, tal y como sucedería en controles sanos de similar edad.

Si por el contrario, la conectividad funcional entre la CPP y M1 se afecta en el proceso fisiopatológico de la enfermedad y por el déficit dopaminérgico de los ganglios basales, los pacientes deberían mostrar:

- Una falta de facilitación del PEM resultante de la estimulación de M1 cuando previamente se estimula la CPP. La administración del tratamiento dopaminérgico debería mejorar esta ausencia de facilitación de la CPP sobre M1.

2. Objetivos

El primer *objetivo principal* de este trabajo fue evaluar los circuitos intracorticales de inhibición y facilitación de S1 en pacientes con EP con y sin tratamiento dopaminérgico comparado con controles sanos. Para ello se estudió el patrón en la percepción subjetiva de un ESEP aplicado 20 ms antes de un protocolo de EMT de pulsos apareados sobre S1.

Fueron objetivos secundarios de este estudio sobre S1 en la EP:

- El estudio de la modulación que ejerce la medicación dopamérgica en las posibles alteraciones encontradas en los circuitos intracorticales de S1.
- El estudio de la relación de las posibles alteraciones encontradas en S1 con la presencia de sintomatología sensitiva en los pacientes con EP.

El segundo *objetivo principal* de este trabajo fue evaluar la conectividad entre la CPP y M1 ipsilateral en la EP comparado con controles sanos. Mediante un protocolo de EMT de pulsos apareados, se estudió el efecto facilitador que tiene la estimulación de la CPP sobre la amplitud del PEM resultante de una segunda estimulación en M1.

Fueron objetivos secundarios de este estudio sobre la conectividad entre la CPP y M1 ipsilateral en la EP:

- El estudio de la modulación que ejerce la medicación dopamérgica en las posibles alteraciones encontradas en la conectividad entre la CPP y M1 ipsilateral.

- El estudio de la relación de las posibles alteraciones encontradas en la conectividad parieto-motora ipsilateral con la bradicinesia que presentan los pacientes con EP estudiados.

RESULTADOS

1. Estudio de la corteza somatosensorial primaria mediante estimulación magnética transcraneal en la EP

1.1. Resumen de los resultados

Los resultados de este estudio muestran que un EC subumbral magnético, aplicado a un IEE de 1 a 15 ms antes de un ET supraumbral, (ambos aplicados sobre S1) es capaz de modular la cantidad de ESEPs percibidos en la mano contralateral cuando son aplicados 20 ms antes del ET en controles sanos mayores; tal y como se había descrito con anterioridad (Oliveri, et al., 2000; Koch, et al., 2006a). De manera más concreta, se observó que para una intensidad del EC del 70% del UMR y un IEE de 1 a 7 ms entre el EC y el ET se produce un aumento significativo de la cantidad de ESEPs percibidos; mientras que en IEE de 10 a 15 ms entre el EC y el ET se produce un descenso en la cantidad de ESEPs percibidos, si bien este descenso no fue estadísticamente significativo. De igual forma, resultados similares se observaron cuando la intensidad del EC se fijó en el 90% del UMR con un aumento significativo de la cantidad ESEPs percibidos a IEE de 1 y 3 ms entre el EC y el ET.

Este efecto del protocolo de EMT de pulsos apareados sobre la cantidad de percepción de un ESEP no se observó en los pacientes con EP con tratamiento, los cuales no exhibían el aumento de la cantidad de percepción del ESEP a IEE más cortos (1, 3 y 5 ms) cuando la intensidad del EC era del 70% del UMR y siendo la diferencia con respecto a los sujetos sanos estadísticamente significativa. En este sentido, y para esta intensidad del EC, los pacientes con EP sin tratamiento dopaminérgico presentaron

un patrón en la cantidad de ESEPs percibidos muy similar al de los controles sanos, existiendo también diferencias significativas al comparar la cantidad de percepción del ESEP entre los pacientes con y sin tratamiento dopaminérgico. Cuando la intensidad del EC se fijó en el 90% del UMR, los pacientes con EP con tratamiento y sin tratamiento mostraron niveles de percepción del ESEP similares a los de los controles sanos.

Para finalizar, se analizó la cantidad de ESEPs percibidos separando a los pacientes con y sin tratamiento en dos subgrupos: aquellos que presentaban síntomas sensitivos y aquellos que no los presentaban. Los resultados de este análisis, mostraron que todos los pacientes con tratamiento (tanto los que presentaban síntomas sensitivos como aquellos que no) presentaban las alteraciones en el patrón de percepción del ESEP anteriormente descritas; mientras que los pacientes sin tratamiento con y sin síntomas sensitivos presentaban un patrón de percepción del ESEP similar al de controles sanos.

1.2. Palomar FJ, Díaz-Corrales FJ, Carrillo F, Fernández-del-Olmo M, Koch G, Mir P. Sensory perception changes induced by transcranial magnetic stimulation over the primary somatosensory cortex in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011 Sep;26(11):2058-2064.

Sensory Perception Changes Induced by Transcranial Magnetic Stimulation over the Primary Somatosensory Cortex in Parkinson's Disease

Francisco J. Palomar, MD,¹ Francisco Díaz-Corrales, MD, PhD,¹ Fatima Carrillo, MD,¹ Miguel Fernández-del-Olmo, PhD,² Giacomo Koch, MD, PhD,^{3,4} and Pablo Mir, MD, PhD^{1,5*}

¹Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain

²INEF Galicia, Instituto de Educación Física y Deporte, La Coruña, Spain

³Clinica Neurologica, Dipartimento de Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁴Laboratorio di Neurologia Clinica e Comportamentale, Fondazione S. Lucia I.R.C.C.S., Rome, Italy

⁵Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain

ABSTRACT: Sensory symptoms are common nonmotor manifestations of Parkinson's disease. It has been hypothesized that abnormal central processing of sensory signals occurs in Parkinson's disease and is related to dopaminergic treatment. The objective of this study was to investigate the alterations in sensory perception induced by transcranial magnetic stimulation of the primary somatosensory cortex in patients with Parkinson's disease and the modulatory effects of dopaminergic treatment. Fourteen patients with Parkinson's disease with and without dopaminergic treatment and 13 control subjects were included. Twenty milliseconds after peripheral electrical tactile stimuli in the contralateral thumb, paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the right primary somatosensory cortex was delivered. We evaluated the perception of peripheral electrical tactile stimuli at 2 conditioning stimulus intensities, set at 70% and 90% of the right resting motor threshold, using different interstimulus intervals. At 70% of the resting motor threshold, paired-pulse transcranial

magnetic stimulation over the right primary somatosensory cortex induced an increase in positive responses at short interstimulus intervals (1–7 ms) in controls but not in patients with dopaminergic treatment. At 90% of the resting motor threshold, controls and patients showed similar transcranial magnetic stimulation effects. Changes in peripheral electrical tactile stimuli perception after paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the primary somatosensory cortex are altered in patients with Parkinson's disease with dopaminergic treatment compared with controls. These findings suggest that primary somatosensory cortex excitability could be involved in changes in somatosensory integration in Parkinson's disease with dopaminergic treatment. © 2011 *Movement Disorder Society*

Key Words: Parkinson's disease; transcranial magnetic stimulation; primary somatosensory cortex; dopaminergic treatment

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

*Correspondence to: Pablo Mir, Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot sn, 41013 Sevilla, Spain; pablo.mir.sspa@juntadeandalucia.es

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

Full financial disclosures and author roles may be found in the online version of this article.

Francisco J. Palomar, Fatima Carrillo, and Pablo Mir were supported by grants from the Ministerio de Ciencia e Innovación de España (SAF2007-60700), the Instituto de Salud Carlos III (PI10/01674), the Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (CVI-02526), the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0377/2007, PI-0741/2010), the Sociedad Andaluza de Neurología, and the Jaques and Gloria Gossweiler Foundation. Francisco Díaz-Corrales was supported by a fellowship from the Fundación Carolina/BBVA. Miguel Fernández-del-Olmo was supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI2008-03175), Spain. Giacomo Koch was supported by the Jaques and Gloria Gossweiler Foundation.

Received: 3 March 2009; **Revised:** 30 March 2011; **Accepted:** 11 April 2011

Published online 2 June 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/mds.23779

The loss of dopaminergic projections caused by the degeneration of the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease (PD) leads to alterations in the function of several cortical areas such as the primary motor cortex (M1) and other nonprimary motor areas.^{1–3} Apart from motor symptoms, there are several nonmotor symptoms that develop with the progression of PD. These symptoms include sensory disturbances such as pain, paresthesia, depression, and urinary problems that represent a common nonmotor manifestation of PD.

Several groups have used different neurophysiological techniques to explore possible dysfunction of the somatosensory system in PD. Studies using somatosensory evoked potentials seem to suggest that the sensory system impairment in PD is not attributable to alterations occurring at the level of the peripheral nerves, the spinal cord, or the basal ganglia.^{4–7} On the other hand, subsequent studies pointed to abnormal central processing of sensory signals as a possible mechanism as the basis of sensory deficits claimed by PD patients, suggesting a central role for the primary somatosensory cortex (S1).⁸ These studies failed to demonstrate clear differences between different treatment conditions in the studied patients. However, worsening of proprioception and sensory aspects of postural instability and sway have been reported to be related to dopaminergic treatment.^{9–11} These studies suggested that PD patients, with dopaminergic treatment, demonstrate worse results in posture scales and various sensory tests including proprioception. Overall, this background seems to suggest that S1 could be altered in PD and that dopaminergic treatment, with its effect on the central nervous system, could play a role in those alterations in PD.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a widely used technique to examine cortical physiology. It has been found that a single supramotor threshold pulse of TMS over the posterior parietal cortex (PPC) can partially suppress the conscious perception of the somatosensory stimuli applied to the opposite hand.¹² A similar effect can also be observed when such a supramotor threshold TMS pulse is applied over S1. This is probably because of the production of neural noise that interferes with the sensory input arriving at S1.¹³ It has also been shown that a paired-pulse TMS (ppTMS) protocol with a suprathreshold TMS stimulus (test stimulus [TS]) that is preceded by a subthreshold stimulus (conditioning stimulus [CS]) is a valid method to investigate the activity of specific intracortical circuits within S1.¹³ A subthreshold CS given 1–15 ms prior to a suprathreshold TS over S1 modulates the effects of that TS within a specific time window, probably by modulating the effects induced by the TS over S1 through activation of intracortical inhibitory circuits.¹³ Similar interactions between pairs of TMS

pulses can be demonstrated in many areas of cerebral cortex such as the PPC¹⁴ and in the visual cortex,¹⁵ although the time course of the effects can differ from that of M1. These studies showed that there are subtle differences in the organization and the excitability of intracortical neural circuits in different areas of the cortex.

In the current study, we aimed to investigate if ppTMS over S1 may induce differences in the modulation of the pattern of sensory perception between PD patients and healthy subjects. We also investigated whether dopaminergic treatment could play a role in the altered pattern of sensory perception and whether it was related to the presence of sensory symptoms in each PD patient.

Patients and Methods

Subjects

Fourteen subjects with PD (4 women and 10 men, ages 42–71 years [mean, 57.1 ± 2.8 years]) and 13 control subjects (5 women and 8 men, of similar age range [54–74 years; mean, 61 ± 2 years]) were included. All participants provided written informed consent, and the study was approved by the local ethics committee. Experiments were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. PD patients were examined with (ON) and without (OFF) treatment. The OFF treatment condition was after overnight withdrawal of PD medication, at least 18 hours in each patient. We used section III of the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) and the Hoehn & Yahr scale for the clinical evaluation of the PD patients. None reported a clinical history of neuropathy. Seven patients had sensory symptoms in the ON condition, and 9 had them in the OFF condition, as stated in item 17 of the UPDRS. Sensory symptoms were described as paresthesias. No patient reported pain. Clinical characteristics and treatment regimes of PD patients are summarized in Table 1.

Electrical Stimulation

Peripheral electrical tactile stimuli (PETS) were delivered using pairs of ring electrodes on the left thumb (anode on the first phalanx, cathode on the second phalanx). Square-wave pulses of 500 μ s were delivered by a Digitimer DS7 A electrical stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK). PETS were delivered with a fixed intensity related to the subject's sensory threshold. This intensity could be changed to ensure a minimum of 80% of perception when PETS were delivered alone.

Transcranial Magnetic Stimulation

TMS was performed with 2 Magstim 200 magnetic stimulators connected to the same stimulating coil

TABLE 1. Clinical characteristics of patients with Parkinson's disease

Case	Sex	Age (y)	Age at onset (y)	More affected side	Handedness	H&Y ON/OFF	UPDRS (section III) ON/OFF	Sensory symptoms ON/OFF	Treatment dose/day, mg
1	M	65	60	L	R	1.5/1.5	17/21	Yes/Yes	Ropirinole 15 Rasagiline 1
2	M	64	57	R	R	1.5/1.5	21/25	Yes/Yes	Selegiline 10 Pramipexole 3.15
3	M	42	29	L	R	1.5/1.5	23/28	No/Yes	Selegiline 10 L-Dopa 300 Rotigotine 8
4	M	69	63	L	A	2.5/3	29/32	Yes/Yes	Ropirinole 14 L-Dopa 300
5	F	55	53	R	R	1/1	6/9	No/No	Pramipexole 0.7
6	F	40	30	L	R	2/2.5	10/18	Yes/Yes	Trihexyphenidyl 6 L-Dopa 300
7	F	67	49	R	R	2/2	19/29	Yes/Yes	Ropirinole 18
8	M	61	55	R	R	1.5/2	17/19	No/Yes	L-Dopa 300 Pramipexole 2.1 Selegiline 10
9	M	43	36	R	R	2/2	19/21	Yes/Yes	Selegiline 10 Pramipexole 3.5 L-Dopa 700
10	M	71	69	R	R	2/2	11/15	No/No	L-Dopa 100 Pramipexole 1.4
11	M	64	58	R	R	2/2	18/21	Yes/Yes	L-Dopa 600 Rotigotine 8
12	M	48	42	R	R	1.5/2	17/33	No/No	Pramipexole 2.1 L-Dopa 300
13	M	67	55	R	R	1.5/2	14/30	No/No	Rotigotine 8 L-Dopa 700
14	F	53	44	R	R	2/2.5	18/27	No/No	Selegiline 10 Pramipexole 1.4

H&Y, Hoehn and Yahr stage; M, male; F, female; L, left; R, right, A, ambidextrous.

through a Y cable (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK). A standard figure-of-eight coil (diameter, 70 mm) was used. We defined a point 3 cm posterior to the right first dorsal interosseous (FDI) motor "hot spot" to stimulate S1 with an induced posterior-to-anterior direction current. This site corresponds approximately to position C4 of the 10-20 EEG International System, reported as the site where most tactile extinction is observed with a suprathreshold TS.^{12,13,16,17} TMS stimulation intensity was relative to left FDI resting motor threshold (RMT), defined according to previously described standards.¹⁸

Experimental Design

The experimental procedure was similar to one reported previously in a sample of healthy subjects.¹³ Twenty milliseconds after PETS in the left thumb, ppTMS over the right S1 was delivered (Fig. 1). We ensured that the TS was able to reduce the perception of PETS in the 3 studied groups. We evaluated the modulation of perception of PETS by using a ppTMS

protocol with a fixed TS set at 130% of RMT at 2 different intensities of the CS set at 70% and 90% of the RMT in 2 different blocks. Percentage of PETS perception was analyzed at each experimental block. We used 2 types of catch conditions. The positive control condition (+CATCH) involved only PETS, and the negative control condition (-CATCH) involved the TS alone. In each block there were a total of 9 conditions. Six corresponded to different ISIs between the CS and TS plus PETS (ppTMS + PETS), 1 corresponded to the TS alone plus the PETS (SP), 1 corresponded to the -CATCH, and 1 corresponded to the +CATCH. Twenty SP trials were randomly interspersed with 10 trials for each of the rest conditions, totaling a block of 100 trials. Trials of +CATCH were introduced to ensure that PETS were correctly perceived and to measure the effect of the TS on perception by comparing them with the SP condition. Trials of -CATCH were introduced to ensure that the TS did not produce a false-positive result of perception of PETS by comparing them with the SP condition.

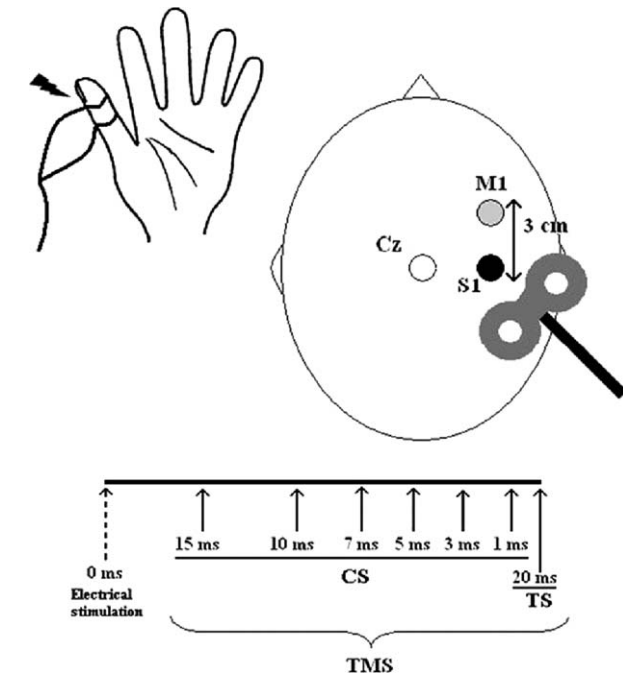


FIG. 1. Schematic representation of the experimental procedure adopted in the experiments. Subjects were instructed to squeeze the left thumb and index finger if PETS were felt. Electromyographic (EMG) activity was recorded from left FDI for 1000 ms after PETS using a pair of 9-mm-diameter Ag-AgCl surface cup electrodes filled with conductive gel. EMG activity was amplified with a Digitimer D360 amplifier (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) through 20-Hz low-pass and 1-kHz high-pass filters and then recorded by a computer using SIGNAL software (Cambridge Electronic Devices, Cambridge, UK) for off-line analysis. SIGNAL software also triggered magnetic stimulators at different interstimulus intervals (ISIs) between the TS and the CS corresponding to 1, 3, 5, 7, 10, and 15 ms (S1, primary somatosensory cortex; M1, motor “hot spot” corresponding to left first dorsal interosseous).

Data Analysis

Data was divided into 3 groups: control (CONTROL), PD patients with dopaminergic treatment (PD ON), and PD patients without dopaminergic treatment (PD OFF). Random distribution of demographics, PD patients’ clinical data, and experimental data were analyzed using Racha’s test.¹⁹

Clinical and demographic data as well as magnetic stimulation intensities were analyzed with the Wil-

coxon and Mann–Whitney *U* tests depending on data type.

Decrease or increase in PETS perception comparing ppTMS+PETS to SP responses was analyzed in each group by a Wilcoxon test. The Mann–Whitney *U* test was used for ISI comparisons between CONTROL and PD ON groups and between CONTROL and PD OFF groups. The Wilcoxon test was used for ISI comparisons between PD ON and OFF groups. A value of $P < .05$ was defined for statistical significance. We used PASW 18.0 for Windows to perform statistical analysis.

Results

Clinical Data

Section III of the UPDRS score was significantly higher (Wilcoxon test; $Z = -3.304$, $P = .001$) in PD OFF subjects. Hoehn & Yahr scale was significantly higher (Wilcoxon test; $Z = -2.449$, $P = .014$) in PD OFF subjects. None of the other clinical data showed significant differences between PD ON and OFF. Mean age of CONTROL subjects and PD patients did not differ significantly (Mann–Whitney test *U*; $Z = -0.680$, $P = .519$).

Electrical and Magnetic Stimulation Intensities

Electrical tactile and magnetic stimulation values are described in Table 2. None of these intensities showed statistically significant differences between groups.

Suprathreshold TMS Pulse Effect on Perception

A reduction of about 10% in perception was observed when comparing the SP and +CATCH conditions in each group and at each experimental block. This inhibitory effect was not statistically different in any group and at any CS intensity (Fig. 2): CONTROL (Wilcoxon test) in 70% RMT experimental block ($Z = -1.204$, $P = .229$) and 90% RMT experimental block ($Z = -1.340$, $P = .180$); PD ON (Wilcoxon test) in 70% RMT experimental block ($Z =$

TABLE 2. Mean thresholds and stimuli intensities for paired-pulse TMS over S1 and electrical tactile stimuli for each group

	Normal subjects	PD patients ON medication	PD patients OFF medication
RMT	43.2 ± 1.9	42 ± 1.2	42.4 ± 1.2
Intensity of CS ppTMS over right S1			
70% RMT	30.3 ± 1.3	29.7 ± 0.8	29.7 ± 0.8
90% RMT	38.9 ± 1.5	37.8 ± 1	38.1 ± 1.1
Intensity of TS (130% RMT) ppTMS over right S1	56.2 ± 2.2	54.6 ± 1.5	55.1 ± 1.6
Intensity of PETS/sensory threshold over left thumb (mA)	1.4 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2

All values are means ± SEM. All TMS values are given as percentages of maximum stimulator output.

RMT, resting motor threshold; PD, Parkinson’s disease; TMS, transcranial magnetic stimulation; S1, primary somatosensory cortex; ppTMS, paired-pulse TMS; CS, conditioned stimuli; TS, test stimuli; PETS, peripheral electrical tactile stimuli.

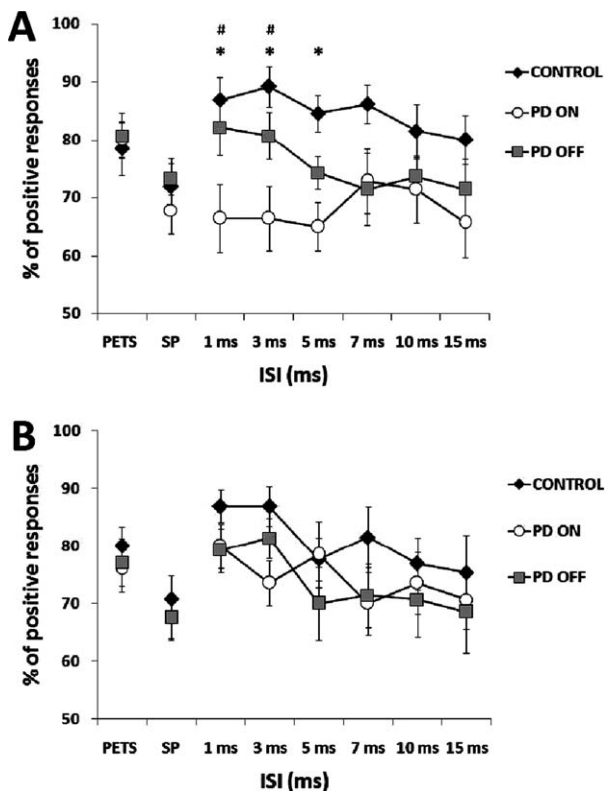


FIG. 2. Mean percentage of tactile perception depending on the ISI between the CS and TS when CS intensity was set at 70% RMT (A) and when the intensity was set at 90% RMT (B). PETS, peripheral electrical tactile stimuli; SP, electrical tactile stimulus + single TMS pulse corresponding to the test stimulus; CONTROL, control subjects group; ON, PD patient group with dopaminergic treatment; OFF, PD patient group without dopaminergic treatment; * $P < .05$ between control group and PD patients with dopaminergic treatment; # $P < .05$ between control group and PD ON and OFF patients.

$-1.712, P = .087$) and 90% RMT experimental block ($Z = -1.581, P = .114$); PD OFF (Wilcoxon test) in 70% RMT experimental block ($Z = -1.561, P = .118$) and 90% RMT experimental block ($Z = -2.108, P = .035$). Perception of PETS comparing SP and $-CATCH$ conditions differed significantly among the 3 groups in both CS intensity experimental blocks. Values of each condition and statistical results are detailed in Table S1 in the supplementary material.

Paired TMS Effects at Different ISIs

The first statistical analysis involved the CONTROL subjects where ppTMS+PETS trials compared with SP trials showed a significant increase in perception for ISIs of 1 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.810, P = .005$), 3 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.523, P = .012$), 5 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.806, P = .005$), and 7 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.456, P = .014$) when the CS intensity was set at 70% RMT (Fig. 2A). ISIs corresponding to 10 and 15 ms did not show any significant differences. A significant increase was also observed at ISIs of 1 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.879, P = .004$) and 3 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.952, P =$

$.003$) when the CS intensity was set at 90% RMT (Fig. 2B). Other ISIs at this particular intensity did not show any significant differences. The same statistical analysis was performed in PD ON and PD OFF patients separately. The Wilcoxon test performed in these groups failed to show any statistically significant difference at any ISI (when each ISI and SP conditions were compared) in any CS experimental block.

Comparing PD ON and OFF patients and CONTROL subjects at 70% RMT, we observed statistically significant differences between CONTROL subjects and PD ON patients at 1 ms (Mann-Whitney U test; $Z = -2.463, P = .014$), 3 ms (Mann-Whitney U test; $Z = -2.789, P = .005$), and 5 ms (Mann-Whitney U test; $Z = -3.322, P = .001$). We also observed statistically significant differences between PD ON and OFF patients at 1 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.297, P = .022$), 3 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.631, P = .009$), and also 5 ms (Wilcoxon test; $Z = -2.228, P = .026$). No significant differences were obtained at any ISI when PD OFF patients and CONTROL subjects were compared (Fig. 2A).

When CS intensity was set at 90% RMT, no statistically significant differences were obtained among the CONTROL, PD ON, and PD OFF groups at any particular ISI (Fig. 2B).

Presence of Sensory Symptoms in Modulation of PETS Perception

Statistically significant differences were observed only when comparing CONTROL subjects and PD ON patients with and without sensory symptoms in the 70% RMT experimental block. Exact statistical results and figures (Fig. 1S) are displayed in the supplementary material.

Discussion

Our results show that in PD ON patients, the modulation of perception of sensory stimuli induced by ppTMS over S1 is abnormal when compared with control subjects. We found that a subthreshold CS of 70% RMT at short ISIs induced an increase in the perception of PETS in comparison with TS alone that was more evident in the control group than in the PD ON group. The results agree in part with data reported in previous studies of ppTMS over S1 in young subjects.^{12,13} In those studies, a slight increase in the perception of peripheral stimuli at short ISIs (1 and 3 ms) and a reduction at long ISIs (10 and 15 ms) for a CS intensity of 70% RMT were observed. Our results in an older control group showed an increased rate of perception of stimuli following S1-ppTMS at short ISIs (up to 7 ms), but the reduction at long ISIs was not present. At this CS intensity, the perception of PETS was reduced in PD ON patients compared

with healthy subjects at ISIs of 1, 3, and 5 ms, and these differences were also obtained between PD ON and OFF patients at short ISIs. Although we did not use catch trials for the CS, the fact that we found specific effects at different ISIs in our opinion rules out the possibility that low-intensity CS pulses may have increased the level of perception. On the other hand, there were no differences at any particular ISI comparing PD OFF patients and control subjects.

These findings suggest that the processing of sensory information within the somatosensory cortex may be altered in PD ON patients, and this impairment is not observed in PD OFF patients. These abnormalities could possibly be related to intracortical circuits of specific neurons within S1. Our results show that, as in previous studies,^{12,13} a subthreshold CS can modulate the effect of a suprathreshold TS within S1. Thus, differences in the intracortical circuitry of S1 could exist in PD patients as a result of dopaminergic treatment. Our data suggest that an altered threshold of excitability of S1 interneurons in PD ON patients could be responsible for the observed ppTMS effects. Although clear abnormalities were found at 70% RMT, the pattern was normalized when the intensity of the CS was 90% RMT, and it is known that facilitatory and inhibitory intracortical circuits have different thresholds for the CS intensity,²⁰ and both can be determined by GABA²¹ and dopamine-mediated mechanisms^{22,23} during paired TMS protocols. To this extent, we suggest that dopamine treatment had a modulatory effect on S1-ppTMS responses in our sample of PD patients.

These results are in agreement with previous studies where dopaminergic treatment produced a worsening of sensory impairments such a postural instability, postural sway, or proprioception in PD.^{9–11} Deficits in sensory integration have also been reported in PD patients in the ON state,²⁴ where a reduced short-latency afferent inhibition (SAI) was found in PD patients ON medication compared with age-matched controls, whereas a normal SAI pattern was observed in PD OFF patients. Others observed an acute suppression in central responsiveness to joint position directly relating to dopaminergic drugs in PD patients.¹¹ These studies are examples of impaired proprioception in PD, which is most affected under ON treatment conditions. These studies did not show differences between PD OFF patients and healthy subjects. This “treatment-dependent” difference was also evident in our study. Different patterns of sensory perception were observed in PD ON and OFF patients at a subthreshold CS of 70% RMT. A significant inhibition was observed in ON PD patients at short (1, 3, and 5 ms) ISIs, whereas OFF PD patients exhibited a similar pattern to control subjects at the same short ISIs. Thus, we suggest that these differences between

ON and OFF PD patients may be a result of the effects of dopaminergic drugs. Supporting this suggestion, our study shows that the presence of the sensory symptoms does not seem to be related to the altered pattern of sensory processing observed in our group of PD patients. Both patients with and without sensory symptoms showed the same impaired pattern of S1 excitability in ON treatment conditions at a CS intensity of 70% RMT. These results indicate that differences in PETS perception between PD ON and OFF patients are not related to the presence of sensory symptoms, so these differences seem to be related only to the treatment condition.

In conclusion, we have shown that changes in the conscious perception of PETS observed in control subjects following ppTMS over S1 are not observed in PD ON patients. We hypothesize that these changes may involve the activation of different S1 inhibitory and facilitatory circuits in PD, possibly mediated by dopamine. Finally, our results did not show any correlation between sensory symptoms and impairment in S1 PD ON subjects. ■

Acknowledgments: We thank Juan Manuel Praena Fernández for his help with the statistical analysis and all the patients who kindly participated in this study. Thanks also to Michael Patterson and Dr. Tabish Saifee for their helpful suggestions concerning the English in the manuscript.

References

1. Dick JPR, Rothwell JC, Day BL, et al. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112:233–244.
2. Catalan MJ, Ishii K, Honda M, et al. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:483–495.
3. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000;123:394–403.
4. Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, et al. Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;74:277–289.
5. Garcia PA, Aminoff MJ, Goodin DS. The frontal N30 component of the median-derived SEP in patients with predominantly unilateral Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:989–992.
6. 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.
7. Drory VE, Inzelberg R, Groozman GB, et al. N30 somatosensory evoked potentials in patients with unilateral Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998;97:73–76.
8. Rossini PM, Filippi MM, Vernieri F. Neurophysiology of sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:121–130.
9. Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, et al. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* 2002;125:2100–2114.
10. Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:267–274.
11. O'suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB. Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:607–610.
12. Oliveri M, Caltagirone C, Filippi M, et al. Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. *J Physiol* 2000;529:461–468.

13. Koch G, Franca M, Albrecht UV, et al. Effects of paired pulse TMS of primary somatosensory cortex on perception of a peripheral electrical stimulus. *Exp Brain Res* 2006;172:416–424.
14. Koch G, Oliveri M, Torriero S, et al. Modulation of excitatory and inhibitory circuits for visual awareness in the human right parietal cortex. *Exp Brain Res* 2005;160:510–516.
15. Sparing R, Dambeck N, Stock K, et al. Investigation of the primary visual cortex using short-interval paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neurosci Lett* 2005;382:312–316.
16. Harris JA, Miniussi C, Harris IM, et al. Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 2002;22:8720–8725.
17. Knecht S, Ellger T, Breitenstein T, et al. Changing cortical excitability with low-frequency transcranial magnetic stimulation can induce sustained disruption of tactile perception. *Biol Psychiatry* 2003;53:175–179.
18. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
19. Wald A, Wolfowitz J. On a test whether two samples are from the same population. *Ann Math Statist* 1940;11:147–162.
20. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996;496:873–881.
21. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions of two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001;530:307–317.
22. 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;111:1198–1202.
23. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, et al. Changes in human motor excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:430–437.
24. Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, et al. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:1883–1894.

Supplementary material of manuscript:

Sensory perception changes induced by transcranial magnetic stimulation over the primary somatosensory cortex in Parkinson's disease

Francisco J. Palomar¹ MD, Francisco Díaz-Corrales¹ MD, PhD, Fatima Carrillo¹ MD, Miguel Fernández-del-Olmo² PhD, Giacomo Koch^{3,4} MD, PhD, Pablo Mir^{1,5} MD, PhD

1. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain
2. INEF Galicia, Instituto de Educación Física y Deporte, La Coruña, Spain
3. Clinica Neurologica, Dipartimento de Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Rome, Italy
4. Laboratorio di Neurologia Clinica e Comportamentale, Fondazione S. Lucia I.R.C.C.S., Rome, Italy
5. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain

Table S1. Mean percentages of perception after -CATCH and SP conditions in each experimental block

	Normal subjects		PD patients ON medication		PD patients OFF medication	
	-CATCH/SP	p value	-CATCH/SP	p value	-CATCH/SP	p value
70% RMT CS experimental block	18.6 ± 6.6/71.9 ± 4.8	0.001	15 ± 2.9/67.9 ± 4	0.001	17.8 ± 4.1/73.2 ± 2.8	0.001
90% RMT CS experimental block	18.5 ± 6/70.8 ± 6.6	0.001	16.4 ± 3.4/67.5 ± 3.8	0.001	15 ± 2.5/66.5 ± 3.5	0.001

Values are mean ± SEM. All values of positive responses are given as a percentage.
 PD = Parkinson's disease; RMT = resting motor threshold; CS = conditioned stimulus.
 Statistical value of Wilcoxon test $p < 0.05$

Presence of sensory symptoms in modulation of PETS perception

Statistically significant differences were observed when CONTROL subjects and PD ON patients with sensory symptoms at 70% RMT experimental block (Fig 3SA) at:

- 1 ms (U Mann-Whitney test; $Z = -2.140$, $p = 0.032$).
- 3 ms (U Mann-Whitney test; $Z = -2.121$, $p = 0.034$).
- 5 ms (U Mann-Whitney test; $Z = -2.104$, $p = 0.035$).

Also between CONTROL subjects and PD ON patients without sensory symptoms patients at 70% RMT experimental block (Fig 3SA) at:

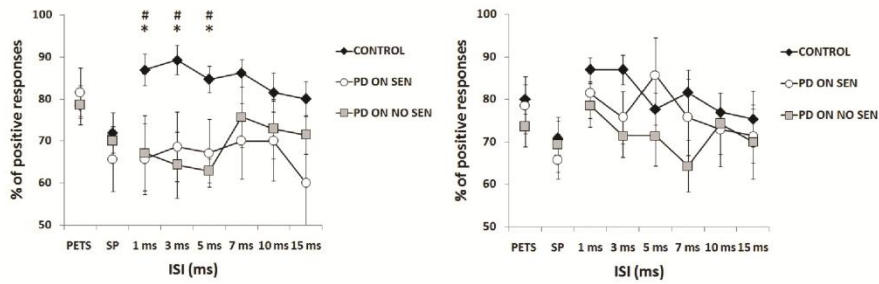
- 1 ms (U Mann-Whitney test; $Z = -2.140$, $p = 0.032$).
- 3 ms (U Mann-Whitney test; $Z = -2.121$, $p = 0.034$).
- 5 ms (U Mann-Whitney test; $Z = -2.104$, $p = 0.035$).

No statistically significant differences were observed when comparing PD ON patients with and without sensory symptoms. No differences were observed when the 90% RMT experimental block was analysed. When statistical analysis was performed between

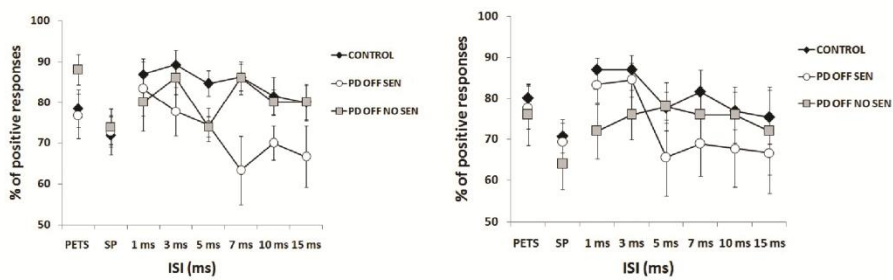
CONTROL subjects and PD OFF patients with and without sensory symptoms, no significant differences were obtained using U Mann-Whitney and Wilcoxon tests at any ISI within any CS experimental block (Fig. 3SB).

Fig 1S

A



B



Mean percentage of tactile perception depending on the ISI between the CS and TS when comparing: **A**) control group with PD patients ON with and without sensory symptoms with a CS intensity set at 70% RMT (left) and at 90% RMT (right). **B**) control group with PD patients OFF with and without sensory symptoms at a CS intensity set at 70% RMT (left) and at 90% RMT (right).

PETS = peripheral electrical tactile stimulus SP = electrical tactile stimulus + single TMS pulse corresponding to the test stimulus CONTROL = control subjects group; ON = PD patient group with dopaminergic treatment; OFF = PD patient group without dopaminergic treatment.

* $p < 0.05$ between control group and PD ON patients with sensory symptoms.

$p < 0.05$ between control group and PD ON patients without sensory symptoms.

2. Estudio de la corteza parietal posterior mediante estimulación magnética transcraneal en la EP

2.1. Resumen de los resultados

Los resultados de este estudio muestran que un EC sobre la CPP, aplicado a un IEE específico antes de un ET supraumbral sobre la M1 ipsilateral, es capaz de modular la amplitud del PEM producido por la estimulación del ET en controles sanos mayores tal y como había sido descrito con anterioridad (Koch, et al., 2007; Koch, et al., 2008). De manera más concreta, se observó que para una intensidad del EC del 90% del UMR y un IEE de 4 ms entre el EC y el ET se produce un aumento significativo de la amplitud del PEM resultante de la estimulación de M1; mientras que al contrario que en los estudios previos en sujetos sanos de menor edad, no se observa este aumento de la amplitud del PEM en el IEE de 15 ms entre el EC y el ET. No se observaron cambios significativos en la amplitud del PEM cuando la intensidad del EC sobre la CPP se fijó a intensidades más bajas (70% del UMR) o incluso supraumbrales (110% del UMR).

Este efecto facilitador del EC, aplicado sobre la CPP, en la amplitud del PEM no se observó en los pacientes con EP sin tratamiento al intervalo de 4 ms entre el EC y el ET para una intensidad del EC del 90% del UMR; siendo esta diferencia estadísticamente significativa con respecto a los controles sanos. Para esta misma intensidad del EC (90% del UMR) los pacientes con EP con tratamiento mostraron un leve aumento en la amplitud del PEM a este mismo IEE entre el EC y el ET, no siendo la diferencia de amplitud estadísticamente significativa al compararla tanto con los sujetos sanos como con los pacientes con EP sin tratamiento. La estimulación de la CPP tampoco produjo en los pacientes con EP (con y sin tratamiento) ningún efecto

modulador en la amplitud del PEM cuando la intensidad del EC sobre la CPP se fijó al 70% o el 110% del UMR.

En cuanto a los resultados de la tarea de tiempo de reacción y selección del movimiento realizada por los sujetos; se observó que los pacientes con EP presentaban tiempos de reacción (tanto con tratamiento como sin él) similares a los de los controles sanos de similar edad. No obstante, los pacientes con EP sin tratamiento mostraron tiempos de movimiento (tanto hacia la izquierda como hacia la derecha) mayores que los controles sanos y los pacientes con EP con tratamiento; siendo la diferencia de estos tiempos de movimiento estadísticamente significativa entre los pacientes con EP sin tratamiento y los controles sanos. En este sentido, se observó la presencia de una correlación positiva entre el tiempo de movimiento (tanto hacia la izquierda como hacia la derecha) de los pacientes con EP con y sin tratamiento y la amplitud del PEM tras la estimulación de la CPP a un IEE entre el EC y el ET de 4 ms, mostrando que a mayores tiempos de movimiento, menor es el aumento de la amplitud del PEM producido por un estímulo subumbral al 90% del UMR sobre la CPP.

2.2. Palomar FJ, Conde V, Carrillo F, Fernández del Olmo M, Koch G, Mir P. Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson's disease. Brain Stimul. 2012 (Epub ahead of print). DOI: 10.1016/j.brs.2012.03.017.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: www.brainstimjrn.com



Original research

Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson's disease

Francisco J. Palomar^{a,b}, Virginia Conde^a, Fátima Carrillo^a, Miguel Fernández-del-Olmo^c, Giacomo Koch^{d,e}, Pablo Mir^{a,b,*}^a Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain^b Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain^c INEF Galicia, Instituto de Educación Física y Deporte, La Coruña, Spain^d Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Rome, Italy^e Laboratorio di Neurologia Clinica e Comportamentale, Fondazione S. Lucia I.R.C.C.S., Rome, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 December 2011

Received in revised form

20 March 2012

Accepted 23 March 2012

Available online xxx

Keywords:

Parkinson's disease

Transcranial magnetic stimulation

Dopaminergic treatment

Bradykinesia

Parietal cortex

ABSTRACT

Background: Bradykinesia in Parkinson's disease is associated with a difficulty in selecting and executing motor actions, likely due to alterations in the functional connectivity of cortico-cortical circuits.**Objective/hypothesis:** Our aims were to analyse the functional interplay between the posterior parietal cortex and the ipsilateral primary motor area in Parkinson's disease using bifocal transcranial magnetic stimulation, to evaluate its modulation by dopaminergic treatment and its relationship to a simple choice reaction task.**Methods:** We studied 12 Parkinson's disease patients with and without dopaminergic treatment and 12 healthy controls. A paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol was applied over the right posterior parietal cortex and the right primary motor area using different conditioning stimulus intensities and interstimulus intervals. Reaction and movement times were studied by a simple choice reaction task.**Results:** In controls, we observed a significant facilitation of motor evoked potential amplitudes at 4 ms interstimulus interval when conditioning stimulus intensity was set to 90% of resting motor threshold. This functional interaction was not observed in Parkinson's disease patients without dopaminergic treatment and was not restored with treatment. Moreover, correlation analyses revealed that Parkinson's disease patients with less impaired parieto-motor interaction were faster in executing reaching movements in a choice reaction time task, suggesting that the functional parieto-motor impairment described here could be related to bradykinesia observed in Parkinson's disease patients.**Conclusions:** Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson's disease. The reduced efficacy of this connection could be related to presence of bradykinesia previously observed in Parkinson's disease.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder commonly diagnosed as motor triad of symptoms including tremor, rigidity and bradykinesia. The loss of dopaminergic projections caused by the degeneration of the Substantia Nigra pars compacta (SNc) in PD leads to alterations in the function of cortical areas including primary motor cortex (M1) and other non-primary motor areas [1–3], that are probably due to a defective control of the ascending thalamocortical system [4]. The posterior parietal cortex (PPC) has been suggested as a key area involved in selecting and executing motor actions, receiving inputs from sensory association cortices and connecting to motor and premotor areas [5–9]. Positron emission tomography (PET) and functional MRI (fMRI) studies have shown that alterations in PPC neural activity are associated

Francisco J Palomar, Virginia Conde, Fátima Carrillo and Pablo Mir were supported by grants from the Ministerio de Ciencia e Innovación de España (SAF2007-60700); the Instituto de Salud Carlos III (PI10/01674); the Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (CVI-02526); the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0377/2007, PI-0741/2010), the Sociedad Andaluza de Neurología and the Jacques and Gloria Gossweiler Foundation.

Miguel Fernández del Olmo was supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI2008-03175), Spain.

Giacomo Koch was supported by the Jacques and Gloria Gossweiler Foundation and by grants of the Italian Ministry of Health (RF08.18, MR08.7, GR).

The authors have no conflict of interest.

* Corresponding author. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot sn., 41013 Sevilla, Spain. Tel.: +34 955012593; fax: +34 955012597.

E-mail address: pmir@us.es (P. Mir).

Table 1
Clinical characteristics of Parkinson's disease patients.

Case	Gender	Age (y)	Age at onset (y)	Handedness	UPDRS (section III) ON/OFF	H&Y ON/OFF	UPDRS (section I–IV) ON/OFF	Treatment dose/day, mg
1	M	73	67	R	25/44	1/2	37/64	Ropirinole 16
2	F	70	66	R	16/28	1/2	18/35	L-Dopa 450 Rasagiline 1
3	F	49	46	R	15/35	1/2	25/51	L-Dopa 400 Rasagiline 1 L-Dopa 300
4	M	66	58	R	19/35	1/2	24/47	Ropirinole 15 Pramipexole 2.8 L-Dopa 600
5	F	57	52	R	9/18	1/1	10/22	Pramipexole 2.8
6	M	47	44	R	20/36	1/2	31/52	Rasagiline 1 L-Dopa 300 Pramipexole 2.8
7	F	43	30	R	26/47	1/2	36/69	Pramipexole 2.1 Trihexyphenidyl 9
8	M	77	73	R	21/36	1/1.5	26/47	L-Dopa 700 L-Dopa 400 Pramipexole 2.1 Selegiline 10
9	M	50	46	R	11/18	1/1	15/26	Pramipexole 2.1
10	F	58	55	R	17/35	1/2	23/50	L-Dopa 450 Pramipexole 2.1 Rasagiline 1
11	M	46	40	R	24/41	1/2	30/52	L-Dopa 300 Pramipexole 4.2 Selegiline 10
12	M	67	59	R	32/51	1.5/2	42/72	Ropirinole 24 L-Dopa 300 Rasagiline 1

H&Y = Hoehn & Yahr stage; M = male; F = female; R = right.

with movement preparation or movement execution in PD, suggesting a relationship between these PPC alterations and akinesia or bradykinesia [10,11]. In addition, abnormalities in other different non-primary motor areas have also been identified in PD, which were partially restored with dopaminergic therapy [1,12].

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive technique widely used to explore the central nervous system pathways in humans, and with two stimulating coils provides the unique opportunity to study causal functional connections between distinct cortical areas. A conditioning stimulus (CS) is first used to activate putative pathways that originate from the stimulation site, whereas a second test stimulus (TS), delivered over the M1 a few milliseconds (ms) later, is used to explore changes in excitability produced by the input [9,13–19]. TMS of M1 evokes a small motor evoked potential (MEP) on contralateral hand muscles, which is measurable with surface electromyography (EMG). In young healthy subjects at rest, this response is enhanced by a previous ipsilateral PPC stimulation delivered with a short interval in the range of few milliseconds, which suggests the activation of a short-latency cortico-cortical pathway originating from PPC [20]. Notably, there are no significant differences between these parieto-motor connections in the two hemispheres [20,21]. Indeed, this PPC to M1 connection is selectively activated during early phases of the preparation and planning of reaching and grasping movements towards contralateral visual target [22,23].

Hypothesis

Our aim was to study in PD patients right hemisphere PPC–M1 connectivity at rest using this paired-pulse TMS protocol. We also aimed to investigate its possible modulation by dopaminergic treatment and the relationship with reaction and movement times

in a simple choice reaction time task. We hypothesize that the right PPC–M1 connection could be impaired in PD patients and that this impairment could be directly related to a predictable slowness in movement time (bradykinesia) in a simple choice reaction time task.

Methods

Subjects

Twelve patients (7 males and 5 females) with defined diagnosis of PD, according to the criteria of the United Kingdom PD Society Brain Bank, were recruited from the Movement Disorders Outpatient Clinic at the Hospital Universitario Virgen del Rocío in Seville. Mean age of PD patients was 58.4 ± 3.4 years. We used section III of the UPDRS for the motor evaluation. Hoehn & Yahr and Schwab & England scales were also used for global clinical evaluation of PD patients. These patients were studied both with (ON) and without (OFF) dopaminergic treatment. We separated two studies by a week and counterbalanced the treatment situation in the first study between PD patients. All studies were performed in the afternoon. In the ON condition, patients were studied after the intake of their usual medication and under the maximum treatment effect. We ensure that this effect was kept constant during the whole study. In the OFF condition, patients remained at least 18 h without dopaminergic medication before the experiment. Clinical data of all PD patients are summarized in Table 1. Twelve healthy subjects with a similar age (mean: 63.2 ± 1.9 years) were used as a control group. All subjects were right-handed as measured by the Edinburgh Handedness Inventory, and they gave written informed consent for the study. The experimental procedures used were approved by the local Ethics Committee and were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

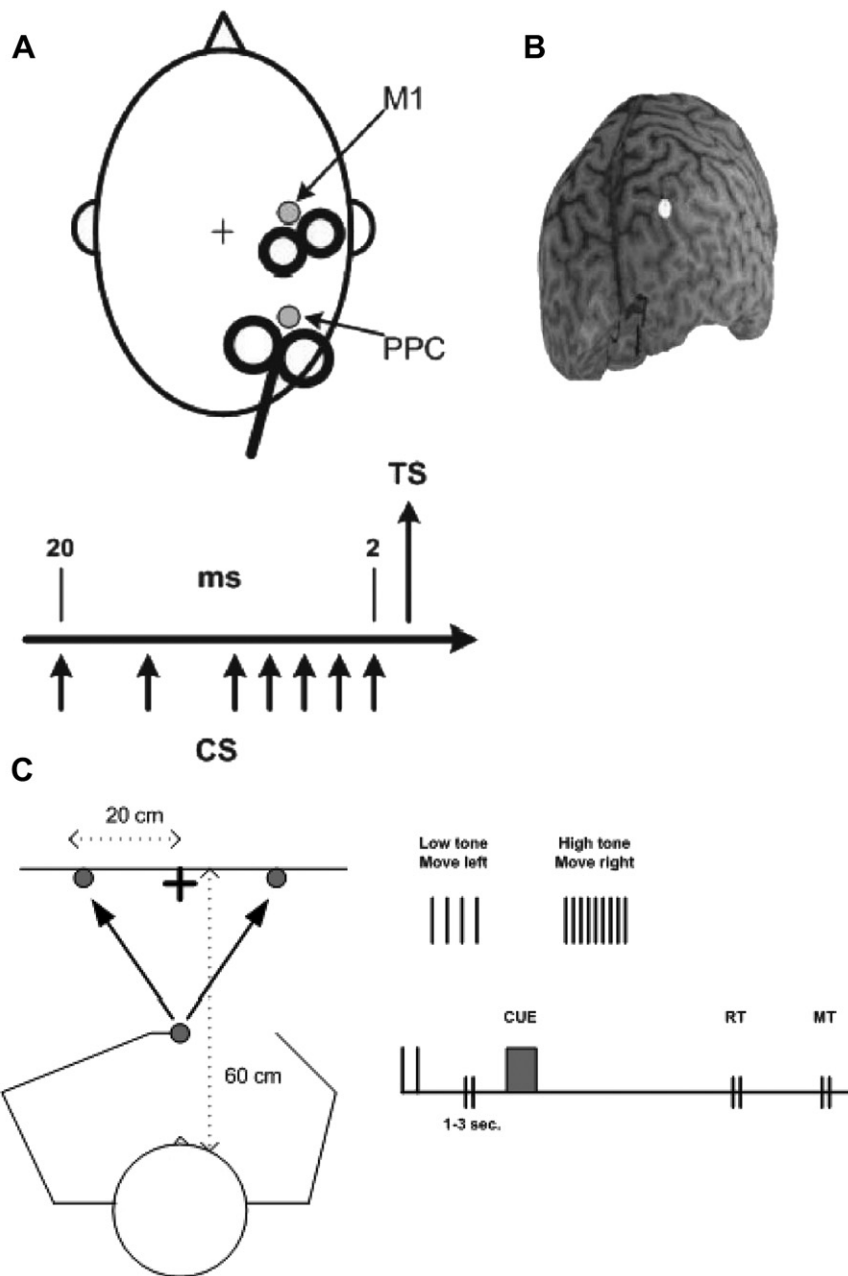


Figure 1. A) Schematic representation of the experimental procedure followed. The conditioning stimulus over the right posterior parietal cortex (shorter arrows) preceded test stimulus (longer arrow) at 2, 4, 6, 8, 10, 15 and 20 ms interstimulus intervals. B) Example of right posterior parietal cortex site stimulation using neuronavigation system in a representative subject. The white dot lies over the angular gyrus. C) Schematic representation of the simple choice reaction task. At trial onset, subjects fixated the central cross. After the imperative cue sound, they reached to the left or right target with their left hand. PPC = posterior parietal cortex; M1 = motor “hot spot” corresponding to the left first dorsal interosseous; RT = reaction time; MT = movement time.

Experimental procedure

We followed the design used in a previous study [20] which demonstrated the interaction between PPC and ipsilateral M1 in healthy subjects at rest. EMG recordings from the left first dorsal interosseous (FDI) muscle were obtained using 9 mm diameter Ag–AgCl surface-cup electrodes. The active electrode was placed over the muscle belly and the reference electrode over the level of the metacarpophalangeal joint of the index finger. Responses were amplified with a Digitimer D360 amplifier (Digitimer, UK) through filters set at 20 Hz and 2 kHz with a sampling rate of 5 kHz, digitally converted by a Power 1401 (Cambridge Electronic Devices, UK) and finally recorded with SIGNAL software (Cambridge Electronic Devices, UK).

An off-line peak-to-peak amplitude analysis of each trial was performed using in-house NUCRSOR software (NuCursor, Sobell Department, Institute of Neurology, University College, London).

We used paired-pulse stimulation technique using two different high-power Magstim 200² machines (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK). The hand motor area of right M1 was found at the point where the largest MEP from the contralateral FDI muscle was elicited by stimulation. The intensity of the TS was adjusted to elicit a MEP of approximately 1 mV peak-to-peak amplitude in the relaxed FDI. The test stimulator was connected to a custom made figure-of-eight shaped coil, 55 mm of external diameter, at 45° angle from the midline to induce a posterior–anterior (PA) current flow across the central sulcus (Fig. 1). The conditioning stimulator

was connected to a standard figure-of-eight shaped coil, 70 mm of external diameter, positioned over the P4 position of the 10–20 EEG system (Fig. 1A). According to previous investigations this site is situated in the inferior parietal lobule (IPL), close to the posterior part of the adjoining intraparietal sulcus [24,25], and defined by the following Tailarach coordinates: 38.4 ± 6.1 , -67.2 ± 4.4 , and 46.3 ± 5.8 mm. This coordinates correspond to right caudal IPL or Brodman area 39 [26]. The centre of the coil was positioned over P4 tangentially to the skull and with the handle pointing downward and slightly medial (10°) in order to induce a PA current flow in the underlying cortical tissue. MRI-guided frameless stereotaxy (Brainsight Frameless; Rogue Research, Montreal, Quebec, Canada) was used in all subjects to localize the position of the centre of the coil and to ensure the minimum displacement during PPC stimulation (Fig. 1B).

We performed three blocks with different intensities of the CS set at 70%, 90% and 110% of the resting motor threshold (RMT). RMT was tested according to international standards [27]. Interstimulus intervals (ISIs) between CS and TS were 2, 4, 6, 8, 10, 15, and 20 ms (Fig. 1A). The order of presentation of the blocks of trials varied randomly in control and PD subjects. Each block consisted of 90 trials involving the 8 conditions randomly intermingled. In each block, 7 conditions were collected for the CS and TS pulses at each ISI and 1 condition for the TS alone. Ten trials were assessed for each CS and TS condition and 20 for the TS alone condition. Each condition occurred once every five seconds.

Reaction time task

We used a simple choice reaction time task similar to one adopted previously [23]. All subjects sat comfortably in a 45-cm-high straight-back chair facing a table, 120 cm wide and 60 cm deep. On the opposite edge of the table was fixed an upright, home-made flat wooden panel, 80 cm wide and 50 cm high, placed at 60 cm distance from the subject. Subjects placed the index finger of their left hand on an upraised bump (2.5 cm-diameter coin) on the table surface that could be located by touch. This bump acts as starting point of the simple choice reaction task and was in line with sagittal midline of all subjects. Peripheral targets comprised 2-cm-diameter upraised bumps, positioned 20 cm left or right of a fixation cross of 2 cm size at a viewing distance of 60 cm (Fig. 1C). The starting point and both peripheral targets were worn using three independent proximity sensors of plastic optic fibre (reflective fibre optic sensor, LL3-DT01, SICK OPTEX, Japan). These kind of plastic optic fibre sensors produce a positive square signal during sensor activation (sensor switch on) or a negative square signal during sensor deactivation (sensor switch off). Sensor responses were digitally converted by a Power 1401 (Cambridge Electronic Devices, UK) and recorded with SIGNAL software (Cambridge Electronic Devices, UK). Each trial began with an auditory warning followed by the imperative auditory signal randomly given 1–3 s later. Subjects were required to reach to and touch the peripheral left or right target as soon as they heard the imperative sound. Imperative signal consisted of either a high (800 Hz, 30 ms) or low (200 Hz, 30 ms) frequency tone pulse that indicated which peripheral target had subjects to reach (and hence whether to reach in the left or right direction), according to counterbalanced instructions given to the subjects (high meaning reach right, low meaning reach left, or vice versa, fully counterbalanced as described below). All subjects performed a block of 80 trials. A training block of 35 trials was performed before starting with 80 trial block. The intertrial interval was 6 s. At the start of each block, the high and low tones were assigned randomly to indicate the side of target to reach (left or right). These instructions were counterbalanced within and across

subjects. In consequence, each trial had a single reaction time (RT) that was defined as time between the imperative sound and the switching off of the starting point sensor, corresponding to the first movement of the left index finger. Movement time (MT) was defined as the time between the RT and the switch on of the corresponding reached peripheral target sensor.

Data analysis

Data were classified into three different groups: control (CONTROL), PD patients under dopaminergic treatment (PD ON) and PD patients without dopaminergic treatment (PD OFF). Magnetic stimulation intensities, clinical and demographic data were analysed using Wilcoxon and Mann–Whitney *U* tests, depending on data type. In PPC–M1 connectivity experiments, PPC conditioned MEP amplitudes were normalized to non conditioned (TS alone) one at each CS intensity used. Normalized data were analysed using three independent repeated measures ANOVA corresponding to each PPC CS intensity, where ISI was the within-subject factor and GROUP was the between-subject factor. A significant main effect in the ANOVA was followed by *post-hoc* paired *t* test analysis with Bonferroni correction. The Greenhouse–Geisser correction was used for nonspherical data. Mauchly's test examined for sphericity. In reaction time experiment, a separate one-way ANOVA was used to analyse differences in RT among three different groups. A different two-way ANOVA with direction of movement (SIDE) as the within-subject factor and with GROUP as the between-subject factor was used to analyse differences in MT among three different groups. Pearson's correlation between conditioned MEP amplitudes and different times of the reaction time experiment was performed to explore clinical to functional relationship. A *p* value <0.05 was considered statistically significant in all analyses. All statistical analyses were carried out using PASW 18.0.

Results

Clinical and demographic data

Section III of the UPDRS score was significantly higher (Wilcoxon test; $Z = -3.062$, $p = 0.002$) in PD OFF (35.3 ± 2.9) than in PD ON (19.6 ± 1.9). Hoehn & Yahr score was also significantly higher (Wilcoxon test; $Z = -2.972$, $p = 0.003$) in PD OFF (1.8 ± 0.1) than in PD ON (1.04 ± 0.04). Likewise, Schwab & England scale was significantly lower (Wilcoxon test; $Z = -3.002$, $p = 0.003$) in PD OFF (70.8 ± 3.6) than in PD ON (93.3 ± 0.4). Regarding demographic data, no statistically significant differences were observed between PD patients and control subjects.

Magnetic stimulation intensities

Magnetic stimulation intensity of the CS (right PPC) was relative to the ipsilateral RMT of the contralateral FDI tested with the standard figure-of-eight shaped coil of 70 mm 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). Mean TS intensity values were not statistical 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).

PPC–M1 connectivity

When we used a 90% of the RMT as PPC CS intensity, repeated measures ANOVA showed a main effect of ISI ($F = 2.416$; $p = 0.021$), a main effect of GROUP ($F = 1.739$; $p = 0.038$) and an interaction of

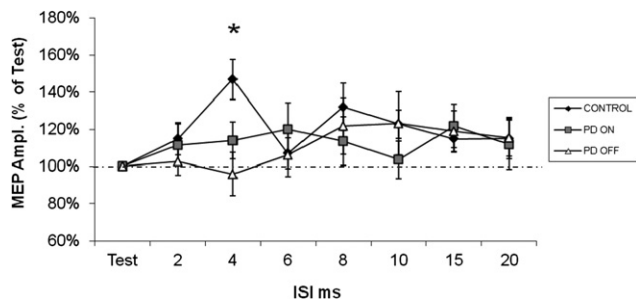


Figure 2. Motor evoked potential (MEP) amplitude values are expressed relative to unconditioned MEP (test stimulus alone). Right posterior parietal cortex (PPC) conditioning stimulus (CS) was applied at 90% of RMT. A single CS applied over the right PPC changed the amplitude of MEP obtained for ipsilateral motor cortex stimulation at 4 ms interstimulus interval in healthy controls but not in Parkinson's disease without dopaminergic treatment patients. CONTROL = control subject group; ON = PD patients with dopaminergic treatment; OFF = PD patient without dopaminergic treatment. Error bars represent standard error. * $p < 0.05$ between control group and PD patients without dopaminergic treatment.

ISI \times GROUP effect ($F = 1.933$; $p = 0.024$). *Post-hoc* analyses with Bonferroni correction revealed a significant difference between CONTROL and PD OFF groups at 4 ms ISI for the CS = 90% RMT intensity ($p = 0.006$) (Fig. 2), showing that there was a MEP facilitation when the PPC CS preceded 4 ms the TS over M1 at a CS intensity of 90% of the RMT in control subjects and that this facilitation was not observed in PD OFF. At this particular ISI (4 ms) no differences were observed between CONTROL and PD ON groups ($p = 0.115$) or between PD OFF and PD ON groups ($p = 0.730$). Repeated measures ANOVA of other two CS intensities did not show any particular main effect of ISI (70% RMT CS intensity repeated measures ANOVA ($F = 1.927$; $p = 0.073$); 110% RMT CS intensity repeated ANOVA ($F = 2.269$; $p = 0.054$)), GROUP (70% RMT CS intensity repeated measures ANOVA ($F = 0.714$; $p = 0.497$); 110% RMT CS intensity repeated ANOVA ($F = 0.183$; $p = 0.833$)) or ISI \times GROUP interaction (70% RMT CS intensity repeated measures ANOVA ($F = 0.996$; $p = 0.446$); 110% RMT CS intensity repeated ANOVA ($F = 1.391$; $p = 0.193$)) (see Fig. 1S in the Supplementary material), as expected from previous investigations performed in young healthy controls [22]. In any of the CS intensities used for PPC stimulation, MEP amplitudes in mV of the TS alone did not show statistical significant differences between groups (70% RMT CS intensity repeated measures ANOVA ($F = 0.558$; $p = 0.577$); 90% RMT CS intensity repeated ANOVA ($F = 1.513$; $p = 0.235$); 110% RMT CS intensity repeated ANOVA ($F = 0.221$; $p = 0.803$)).

Reaction time task

No group effect was observed in the RT when the movements were performed towards the right ($F = 0.177$; $p = 0.838$) or to the left target ($F = 0.397$; $p = 0.676$) (see Figs. 2S and 3S in the Supplementary material). PD patients were slower than control subjects for both leftward and rightward movements. MT was slowest in the PD OFF group and fastest in the healthy controls (see Figs. 3 and 4). Mean rightward MT was slower than leftward movement in the three group, but there were not a main effect of side in the two-way ANOVA analysis ($F = 1.167$; $p = 0.165$). When the movement was performed towards the right ($F = 4.745$; $p = 0.018$) (Fig. 3) and towards the left ($F = 7.396$; $p = 0.002$) (Fig. 4) a main effect of group was observed in two-way ANOVA. In both conditions, significant differences between CONTROL and PD OFF groups were found at post-hoc analyses using Bonferroni correction (rightward movement: $p = 0.016$; leftward movement: $p = 0.002$). No significant differences were found between CONTROL and PD ON groups (rightward movement: $p = 0.736$; leftward movement:

$p = 0.382$) neither PD ON and PD OFF groups (rightward movement: $p = 0.223$; leftward movement: $p = 0.091$).

Correlations between connectivity and motor behaviour

Pearson's correlation analyses were performed between the individual MT values (to the left or right side) and the normalized MEP values at 4 ms ISI of the 90% RMT CS intensity. For the rightward movements there was a negative correlation between MT and MEP values in the ON ($r = -0.841$; $p = 0.002$) and OFF condition ($r = -0.689$; $p = 0.038$) (Fig. 3). This association was also observed for the leftward movements in both ON ($r = -0.599$; $p = 0.039$) and OFF condition ($r = -0.662$; $p = 0.019$) (Fig. 4). No correlation was observed in the RT of any group when the movements were performed towards the right or to the left target (see Figs. 2S and 3S in the Supplementary material).

Discussion

We found that functional connectivity between the PPC and ipsilateral M1 is activated by TMS in elderly age-matched subjects, but not in PD. These results partially agree with the original investigations performed in young healthy subjects [20–23], in which an increase in the amplitude of MEPs occurred when PPC stimulation was set at an intensity of 90% of RMT and preceded by 4 and 15 ms M1 stimulation. The existence of such cortico-cortical interaction was confirmed and extended in an elderly group. The anatomo-functional basis for the short-latency interaction at 4 ms has been recently clarified combining TMS with diffusion tensor imaging (DTI) tractography. It is known that different branches of the superior longitudinal fasciculus (SFL) connect directly to ipsilateral M1 and likely mediate this earlier PPC–M1 interaction in healthy subjects [28]. An indirect PPC–M1 connection, via the ventral premotor cortex (PMv) [22,29], is supposed to be responsible for the later facilitation (15 ms) observed in PPC–M1 connectivity of young healthy subjects. We did not observe this late PPC–M1 interaction in our older group of healthy subjects, thus probably reflecting a different parieto-motor functional physiology mediated by age. In addition, a recent fMRI and TMS study [30] has detected an increased activation of non-primary motor areas (including premotor and parietal areas) during a simple visuomotor task in older healthy subjects, whereas at rest these areas became more difficult to activate as compared to younger healthy subjects. All together, the lack of PPC–M1 facilitation at 15 ms observed in our elderly group of control subjects could be the result of a decreased function of non-primary motor areas activity. In consequence, the suggested indirect PPC–M1 connection (via premotor areas) could be affected and the 15 ms facilitation peak not observed. In any case, more studies should be performed to better clarify this possible age-related mechanism.

When CS intensity was set at 90% RMT, the amplitude of MEP arising from M1 was not increased in PD patients when compared with control subjects at ISI of 4 ms. The fact that 90% of RMT is the appropriate stimulus intensity to study the PPC–M1 connectivity in humans suggests that PPC–M1 impairment in PD patients could be present in PPC neural population. This impairment is not a matter of stimulus intensity because when PPC stimulation was set at other supra- (110% RMT) or sub-threshold (70% RMT) intensities no activation of the PPC–M1 connectivity was observed in PD patients. Thus, inherent changes in PPC neuronal population, possibly related to the progression of the disease and independent of the treatment condition of patients, could be behind this lack of effect even at suprathreshold intensities in PD. Recent findings demonstrated that PD patients display microstructural abnormalities extending beyond the basal ganglia, occurring in the genu of the corpus

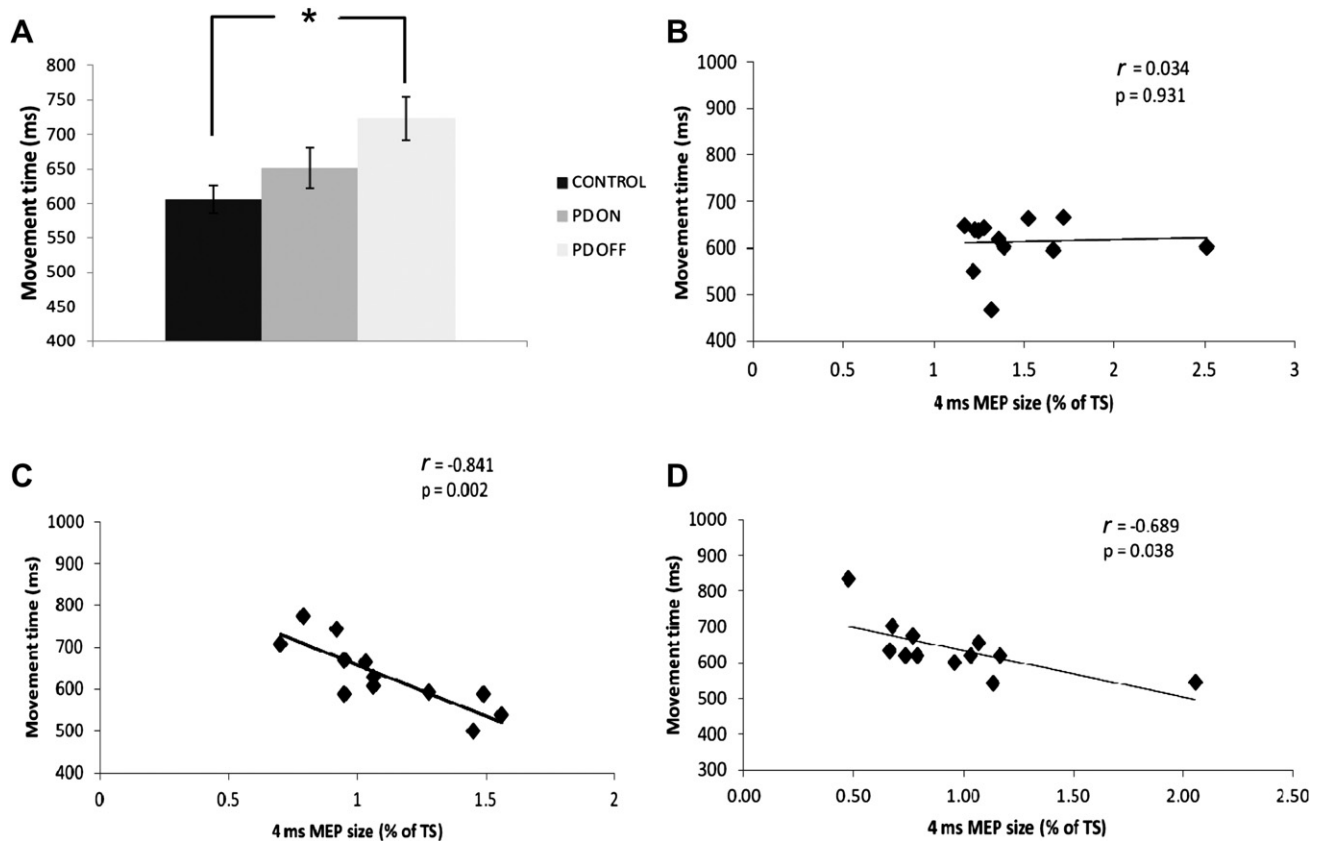


Figure 3. A) Mean values of movement time (MT) for the rightward movements in the three groups. Correlation graphic between MT (y axis) and motor evoked potential amplitude change at interstimulus interval of 4 ms and conditioning stimulus of 90% of the resting motor threshold (x axis) in B) control subjects, C) Parkinson's disease with dopaminergic treatment (PD ON) patients and D) Parkinson's disease without dopaminergic treatment (PD OFF) patients. Notice while no correlation was observed in the control group, a statistically significant correlation was observed in PD ON and PD OFF patients. CONTROL = control subject group; ON = PD patients with dopaminergic treatment; OFF = PD patient without dopaminergic treatment. Error bars represent standard error. * $p < 0.05$ between control group and PD patients without dopaminergic treatment.

callosum, SLF and cingulum [31,32]. Moreover, several studies have demonstrated that PPC functioning is altered in PD patients during tasks exploring attentional and complex motor behaviours, supporting the PPC impairment observed in our study and its relationship with a possible functional impairment in planning reaching movements in PD [3,33]. On the basis of this background, we suggest that our results could be due either by a local impairment of PPC neural activity or by microstructural abnormalities of the underlying white matter that connect frontal and parietal areas such as the SLF. However, a limitation of the current study is that we were not able to be precise enough to confirm that we stimulated only the IPL in our PD patients and control subjects because of the relatively small sample size [34].

In addition, it is well known that PD patients have, at rest, abnormalities in the physiology of the M1 local circuits, that is mainly characterized by an altered intracortical inhibition [35,36]. These studies demonstrated the existence of several abnormalities that are mostly present in OFF treatment condition and that can be partially or totally restored in ON treatment condition. However, other studies testing different circuits such as long latency afferent inhibition [37], presynaptic inhibition [38] or even short intracortical inhibition [39] have reported the existence of impaired M1 circuits in PD that are not restored by dopaminergic treatment. This variability in the different studies does not clearly answer the question about the modulatory effect of dopaminergic treatment in M1 circuits. However, it is not clear whether these abnormalities are due to a particular impairment in M1, PPC, or PPC–M1 connection, since no clear dopaminergic modulation of PPC–M1 connectivity in PD patients was observed. There was

a significant difference between control subjects and PD OFF patients at 4 ms (CS at 90% RMT) that was not completely restored by dopamine. To this extent, dopaminergic treatment seems to have a partial modulatory effect on right PPC–M1 connection in our sample of PD patients, thus indicating that dopaminergic projections modulate partially but not completely the PPC–M1 interaction.

The PPC is known to be related in planning movements in space and in integrating visuospatial transformations [5–8]. Indeed, the relation between the PPC and movement planning has been also described in previous TMS [20,22], PET [11] and fMRI [10] studies that reported a decreased activation of parietal cortex that was initially observed in PD patients at rest and afterwards put it in relation to bradykinesia of the studied patients. The current results could be in agreement with these previous image studies; the under-activation of PPC in PD patients at rest could be related to the impairment of the functional connectivity between PPC and M1 observed in our PD patients.

This hypothetical relationship between PPC–M1 impairment in PD patients and bradykinesia was partially confirmed by the correlation observed between MT (to the left and right sides) and the amplitude of PPC–M1 interaction. The results of RT and MT in our sample of PD patients are in agreement with those found in previous studies [40–42], in which, in a startled cued task, RT was normal but MT slower in PD when compared to age-matched controls. In this perspective, the negative correlation observed in the current study between MT and PPC–M1 connectivity in PD patients seems to suggest a role of the parieto-motor functional connections in the pathophysiology of bradykinesia.

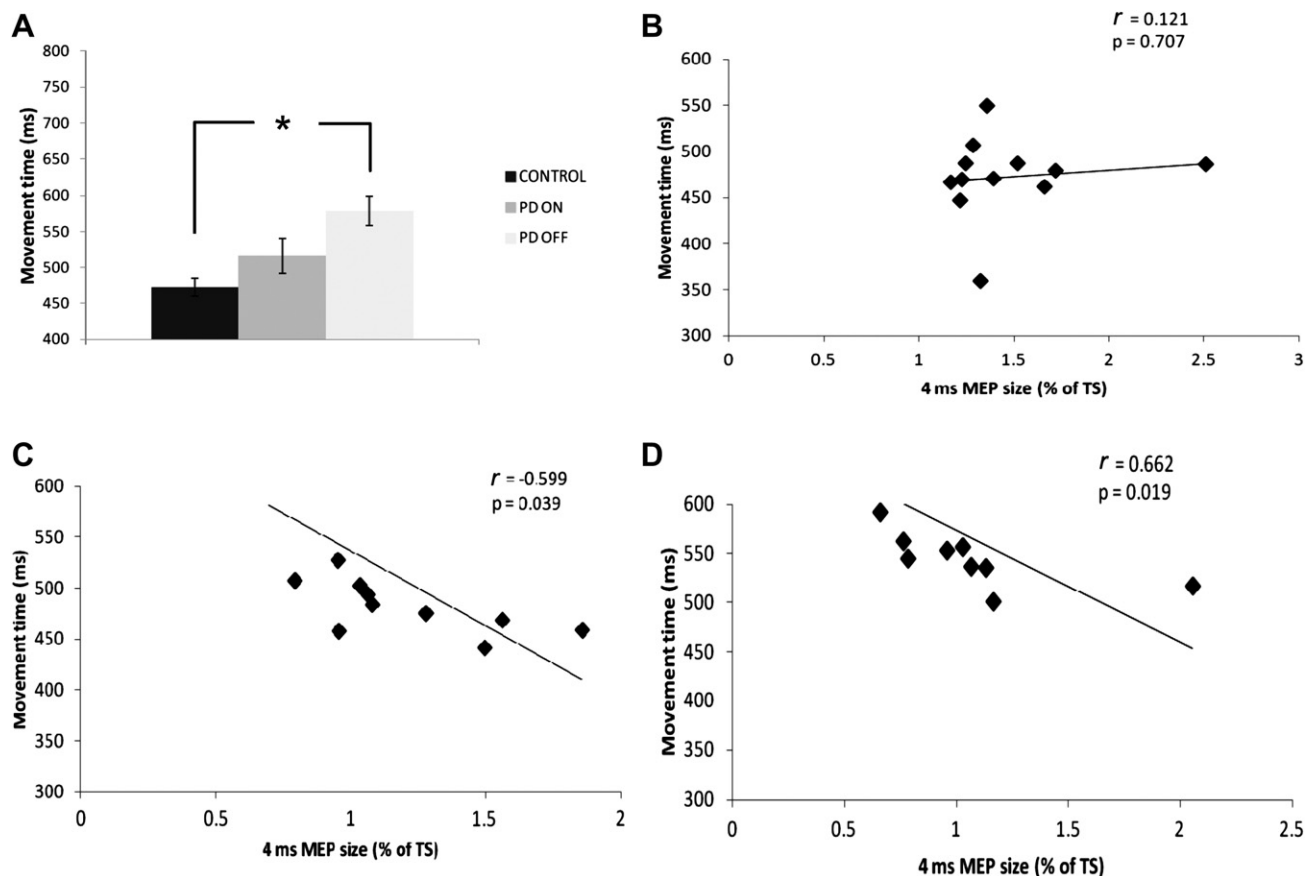


Figure 4. A) Mean values of movement time (MT) for the leftward movements in the three groups. Correlation graphic between MT (y axis) and motor evoked potential amplitude change at interstimulus interval of 4 ms and conditioning stimulus of 90% of the resting motor threshold (x axis) in B) control subjects, C) Parkinson's disease with dopaminergic treatment (PD ON) patients and D) Parkinson's disease without dopaminergic treatment (PD OFF) patients. Notice while no correlation was observed in the control group, a statistically significant correlation was observed in PD ON and PD OFF patients. CONTROL = control subject group; ON = PD patients with dopaminergic treatment; OFF = PD patient without dopaminergic treatment. Error bars represent standard error. * $p < 0.05$ between control group and PD patients without dopaminergic treatment.

Acknowledgments

We would like to thank Juan Manuel Praena Fernández for his help with the statistical analysis, Dr. Lin Gao for helpful reading of the manuscript, Félix Jesús Pérez Simón for his technical support in the reaction time task and all the patients for their kind participation in this study.

Supplementary material

Supplementary material related to this article can be found online at [doi:10.1016/j.brs.2012.03.017](https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.017).

References

- [1] Dick JPR, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M, et al. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112:233–44.
- [2] Catalan MJ, Ishii K, Honda M, Samii A, Hallett M. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:483–95.
- [3] Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000;123:394–403.
- [4] Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:877–97.
- [5] Cohen YE, Andersen RA. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:553–62.
- [6] Crosson PL, Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, Pinski MA, Gross CG, et al. Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. *J Neurosci* 2005;25:8854–66.
- [7] Rozzi S, Calzavara R, Belmalih A, Borra E, Gregoriou GG, Matelli M, et al. Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 2006;16:1389–417.
- [8] Rushworth MFS, Behrens TE, Johansen-Berg H. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex* 2006;16:1418–30.
- [9] Koch G, Rothwell JC. TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav Brain Res* 2009;202:147–52.
- [10] Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992;32:749–57.
- [11] Jahanshahi M, Jenkins H, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements: an investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995;118:913–33.
- [12] Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL. Movement-related potentials in Parkinson's disease: external cues and attentional strategies. *Mov Disord* 1999;14:63–8.
- [13] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1992;453:525–46.
- [14] Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37:703–13.
- [15] Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 2001;14:1444–53.
- [16] Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol (Lond)* 2004;561:331–8.
- [17] Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol (Lond)* 2006;572:857–68.
- [18] Koch G, Franca M, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Milton R, Alvarez Saucó M, et al. Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci* 2006;26:7452–9.

- [19] Koch G, Franca M, Mochizuki H, Marconi B, Caltagirone C, Rothwell JC. Interactions between pairs of transcranial magnetic stimuli over the human left dorsal premotor cortex differ from those seen in primary motor cortex. *J Physiol (Lond)* 2007;578:551–62.
- [20] Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et al. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci* 2007;27:6815–22.
- [21] Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Versace V, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci* 2011;31:8967–75.
- [22] Koch G, Cercignani M, Pecchioli C, Versace V, Oliveri M, Caltagirone C, et al. In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *Neuroimage* 2010;51:300–12.
- [23] Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, et al. Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J Neurosci* 2008;28:5944–53.
- [24] Herwig U, Satrapi P, Schönfeldt-Lecuona C. Using the international 10–20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2003;16:95–9.
- [25] Rushworth MF, Taylor PC. TMS in the parietal cortex: updating representations for attention and action. *Neuropsychologia* 2006;44:2700–16.
- [26] Caspers S, Eickhoff SB, Geyer S, Scheperjans F, Mohlberg H, Zilles K, et al. The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct* 2008;212:481–95.
- [27] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:79–92.
- [28] Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness Jr VS, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 2005;15:854–69.
- [29] Davare M, Rothwell JC, Lemon RN. Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. *Curr Biol* 2010;20:176–81.
- [30] Talelli P, Ewas A, Waddingham W, Rothwell JC, Ward NS. Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *Neuroimage* 2008;40:1772–81.
- [31] Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1222–6.
- [32] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004;127:791–800.
- [33] Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees AJ, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002;125:276–89.
- [34] Sack AT, Cohen Kadosh R, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 2009;21:207–21.
- [35] Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:181–8.
- [36] Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;38:309–27.
- [37] Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:1883–94.
- [38] Chu J, Wagle-Shukla A, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Impaired presynaptic inhibition in the motor cortex in Parkinson disease. *Neurology* 2009;72:842–9.
- [39] MacKinnon CD, Gilley EA, Weis-McNulty A, Simuni T. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;58:516–24.
- [40] Jahanshahi M, Brown RG, Marsden CD. The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1168–76.
- [41] Sheridan MR, Flowers KA, Hurrell J. Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain* 1987;110:1247–71.
- [42] Valldeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E, Ventura PJ, Nobbe FA, Martí MJ. Effects of a startling acoustic stimulus on reaction time in different parkinsonian syndromes. *Neurology* 1998;51:1315–20.

Supplementary material of manuscript

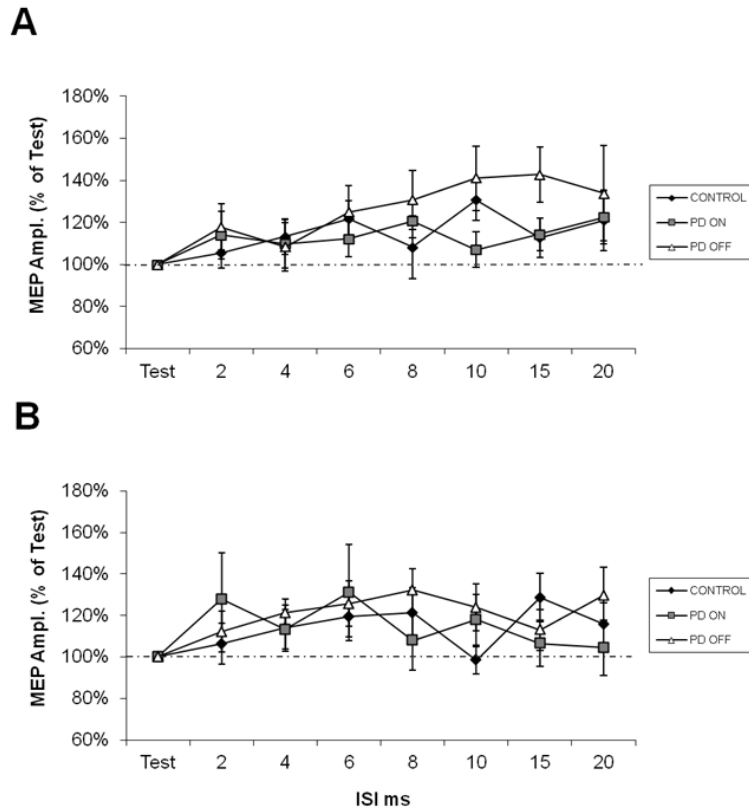
“Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson’s disease”

Francisco J Palomar^{1,2} MD, Virginia Conde¹ MSc, Fatima Carrillo¹ MD, Miguel Fernández-del-Olmo³ PhD, Giacomo Koch^{4,5} MD, PhD, Pablo Mir^{1,2} MD, PhD.

1. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Seville, Spain.
2. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain.
3. INEF Galicia, Instituto de Educación Física y Deporte, La Coruña, Spain.
4. Stroke Unit, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata, Rome, Italy.
5. Laboratorio di Neurologia Clinica e Comportamentale, Fondazione S. Lucia I.R.C.C.S., Rome, Italy.

Author for correspondence: Pablo Mir. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot sn. 41013 Sevilla, Spain. Tel.: (+34) 955012593. Fax: (+34) 955012597. e-mail: pmir@us.es

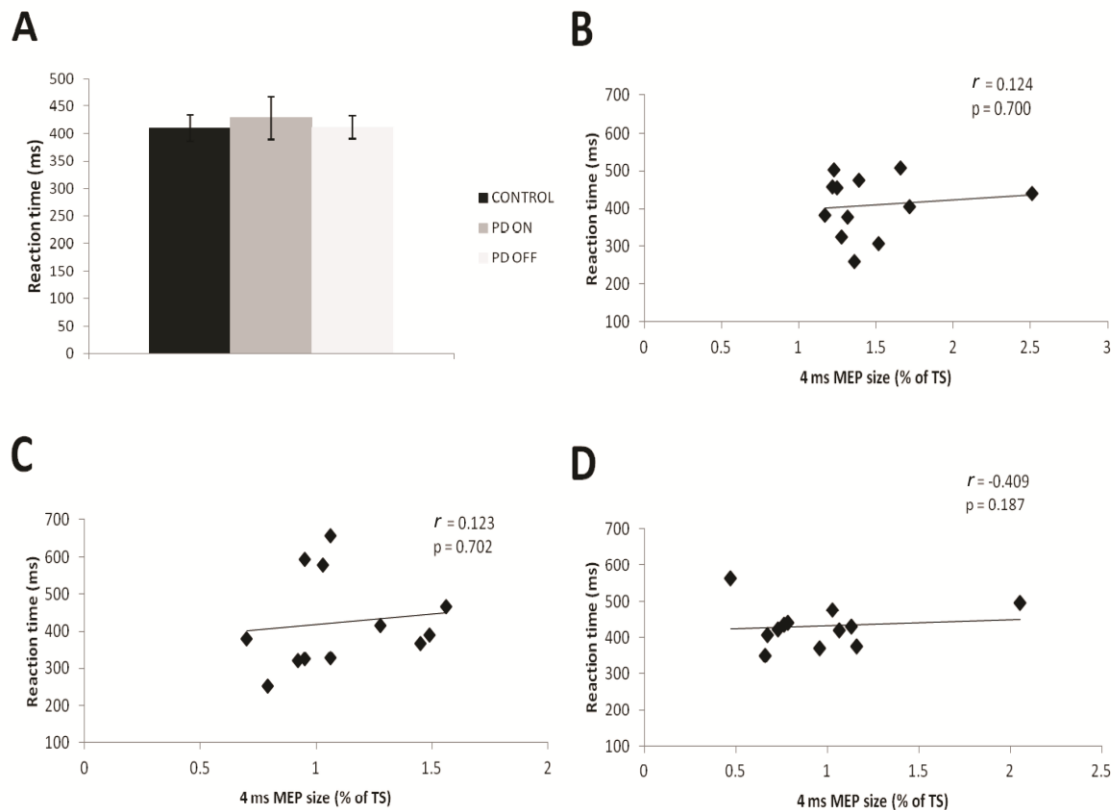
Figure 1S



Motor evoked potential (MEP) amplitude values are expressed relative to unconditioned MEP (test stimulus alone). Right posterior parietal cortex (PPC) conditioning stimulus (CS) was applied at 70% (**A**) and at 110% of the resting motor threshold (**B**). A single CS applied over the right PPC did not change the amplitude of MEP obtained for ipsilateral motor cortex stimulation at 4 ms interstimulus interval in healthy controls, Parkinson's disease with dopaminergic treatment patients and Parkinson's disease without dopaminergic treatment patients.

CONTROL = control subject group; ON = PD patients with dopaminergic treatment; OFF = PD patient without dopaminergic treatment.

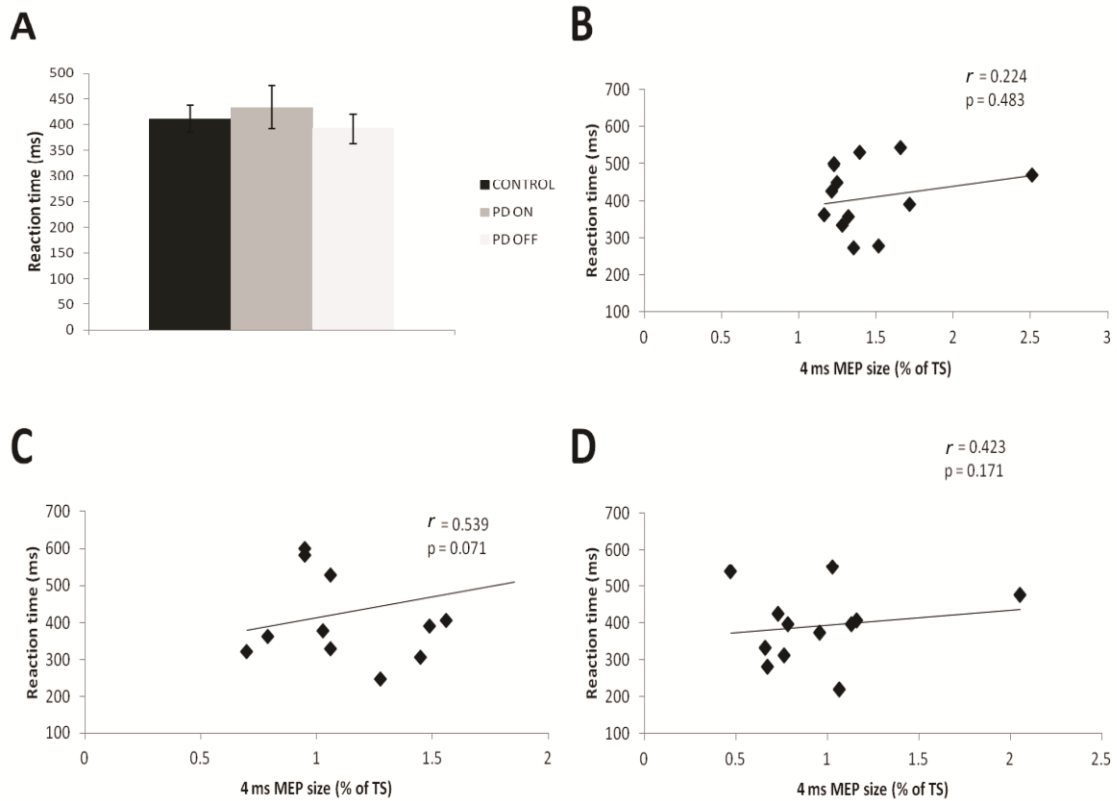
Figure 2S



A) Mean values of reaction time (RT) in the three groups for the rightward movements. Pearson's correlation analyses were performed between the individual RT values to the right side and the normalized motor evoked potential (MEP) values at 4 ms interstimulus interval of the 90% resting motor threshold conditioning stimulus intensity. No correlation was observed between RT and MEP values in the **B)** CONTROL ($r = 0.124$; $p = 0.700$), **C)** Parkinson's disease with dopaminergic treatment patients ($r = 0.123$; $p = 0.702$) and **D)** Parkinson's disease without dopaminergic treatment patients ($r = 0.409$; $p = 0.187$).

CONTROL = control subject group; ON = PD patients with dopaminergic treatment; OFF = PD patient without dopaminergic treatment.

Figure 3S



A) Mean values of reaction time (RT) in the three groups for the leftward movements. Pearson's correlation analyses were performed between the individual RT values to the right side and the normalized motor evoked potential (MEP) values at 4 ms interstimulus interval of the 90% resting motor threshold conditioning stimulus intensity. No correlation was observed between RT and MEP values in the **B)** CONTROL ($r = 0.224$; $p = 0.483$), **C)** Parkinson's disease with dopaminergic treatment patients ($r = 0.539$; $p = 0.071$) and **D)** Parkinson's disease without dopaminergic treatment patients ($r = 0.423$; $p = 0.171$).

CONTROL = control subject group; ON = PD patients with dopaminergic treatment; OFF = PD patient without dopaminergic treatment.

DISCUSIÓN GENERAL

En este apartado se pretende discutir de forma global los resultados obtenidos en los dos trabajos originales que componen la presente tesis doctoral. De igual modo, se tratará de situar estos resultados dentro del contexto fisiopatológico actual de la EP enfatizando su aportación al conocimiento de la enfermedad.

En general, los estudios realizados previamente mediante EMT para la evaluación de la fisiología de la corteza parietal se han realizado en sujetos jóvenes (Oliveri, et al., 2000; Koch, et al 2006a; Koch et al, 2007; Koch, et al., 2008). Esta es la principal diferencia con respecto a nuestro grupo de sujetos sanos, la mayor edad media de nuestros controles. No obstante, no existen diferencias significativas en la fisiología de los circuitos intracorticales de S1 o de la conectividad de la CPP con M1 en nuestro grupo de sujetos sanos mayores con respecto a los resultados de estudios similares en sujetos sanos jóvenes.

Los resultados del presente trabajo muestran que no existe una alteración de los circuitos intracorticales de S1 en la EP. No obstante, estos circuitos sí se afectan por la presencia de la medicación dopaminérgica en los pacientes con EP. Por otro lado, en la EP existe una alteración de la conectividad patieto-motora entre la CPP y M1. Estos dos resultados confirman parcialmente los resultados de estudios de imagen realizados en pacientes con EP que muestran alteraciones de la actividad cortical del lóbulo parietal en la EP (Jenkins, et al., 1992; Jahanshahi, et al., 1995; Sabatini, et al., 2000; Rowe, et al., 2002; Cao, et al. 2011). A continuación, se detallarán dentro de esta discusión los aspectos más específicos de los resultados obtenidos de ambos estudios en los sujetos

sanos y en los pacientes con EP, así como el efecto la medicación dopaminérgica en los resultados obtenidos y su posible relación con los aspectos clínicos en la EP.

1. Estudio de los circuitos intracorticales de S1

1.1. Efectos de la EMT de pulsos apareados en la percepción del ESEP en sujetos sanos

Al igual que en estudios previos, nuestros resultados muestran que un estímulo magnético de intensidad supraumbral sobre S1 es capaz de inhibir la cantidad de ESEPs percibidos cuando éstos se aplican 20 ms antes en el primer dedo de la mano contralateral (Cohen, et al., 1991; Oliveri, et al. 2000). Del mismo modo, la introducción de un estímulo magnético de intensidad subumbral específica (70% del UMR) realizado en una ventana de tiempo de 1 a 15 ms previamente al ET en S1 es capaz de modular el efecto inhibitorio de este último mediante la activación de circuitos inhibidores y facilitadores intracorticales en S1 (Oliveri, et al., 2000; Koch, et al., 2006a). En este sentido, es conocido que los mecanismos de inhibición y facilitación de los circuitos intracorticales presentan diferentes umbrales o intensidades para el EC cuando son estudiadas mediante protocolos de EMT de pulsos apareados (Ziemann, et al. 1996a) y que ambos mecanismos se encuentran determinados por mecanismos mediados por GABA y dopamina (Sanger, et al. 2001). No obstante, nuestros resultados muestran pequeñas diferencias en la modulación de estos circuitos con respecto a estudios previos en sujetos sanos más jóvenes. En ellos, el uso de un protocolo de EMT de pulsos apareados para la evaluación de los circuitos intracorticales de S1 produjo un ligero incremento en la cantidad de ESEPs percibidos a IEE cortos (de 1 a 3 ms). También se observó un descenso significativo de la percepción del ESEP a IEE más

largos (15 ms), y todo ello para una intensidad del EC del 70% del UMR (Koch, et al. 2006a). Nuestros resultados, en un grupo control de mayor edad, muestran un incremento de la cantidad de estímulos percibidos tras la estimulación apareada sobre S1 a IEE de 1 a 7 ms, aunque la reducción a IEE más largos (15 ms) no está presente. Estas pequeñas diferencias en la modulación de la percepción de un protocolo de EMT de pulsos apareados de EMT pueden ser explicadas por la diferencia de edad media entre los sujetos sanos participantes en nuestro estudio y los participantes de menor edad de estudios previos.

1.2. Efectos de la EMT de pulsos apareados en la percepción del ESEP en pacientes con EP

En los pacientes con EP con tratamiento dopaminérgico, la modulación de la percepción de los ESEPs inducida por un protocolo de EMT de pulsos apareados sobre S1 se encuentra alterada con respecto a controles sanos y a pacientes sin tratamiento dopaminérgico. Para una intensidad del EC del 70% del UMR, la cantidad de estímulos periféricos percibidos es más reducida en los pacientes con tratamiento que en los controles sanos a IEE de 1, 3 y 5 ms.

Estos resultados sugieren que el procesamiento de la información sensitiva en S1 puede estar alterado en la EP con tratamiento y que esta alteración no se encuentra *per se* relacionada con la EP. La presencia de estas alteraciones únicamente en intervalos cortos de tiempo entre el EC y el ET magnéticos sugiere que dichas alteraciones probablemente estén presentes en los circuitos intracorticales de S1, más concretamente en los circuitos que median la inhibición intracortical relacionados con receptores GABA_A. En este sentido, existen evidencias de que las interacciones de inhibición

mediadas por receptores GABA_A en M1 se encuentran alteradas en la EP (Ridding, et al., 1995; Strafella, et al., 2000). No obstante, los hallazgos encontrados en estos estudios han mostrado una disminución de la ICIC (asociada a mecanismos GABA_A) en pacientes con EP sin tratamiento. En estos pacientes y tras la toma de su medicación habitual se producía un aumento de la ICIC hasta valores similares a los encontrados en sujetos sanos. Este efecto modulador de la L-DOPA se ha observado también en sujetos sanos a los que se les administró una dosis única de L-DOPA o agonistas dopaminérgicos (Ziemann, et al., 1996b; Ziemann, et al., 1997). Tras la toma de una dosis única de L-DOPA o agonistas dopaminérgicos se observó un aumento de la ICIC, si bien los autores no fueron capaces de precisar si este efecto era por acción sobre el circuito de los ganglios basales o por acción directa sobre los receptores dopaminérgicos de las neuronas corticales. No obstante, estos efectos moduladores de la medicación dopaminérgica en la EP no son concluyentes. Investigaciones más recientes con EMT han mostrado que existen otros circuitos intracorticales como la inhibición aferente a intervalo corto (Sailer, et al., 2003), la inhibición presináptica (Chu, et al., 2009) e incluso estudios de la ICIC (MacKinnon, et al., 2005) en los que las alteraciones de los circuitos intracorticales no se restablecen con la medicación dopaminérgica (MacKinnon, et al., 2005; Chu, et al., 2009) o presentaban un resultado antagónico al esperado con una alteración de los circuitos explorados únicamente cuando los pacientes se encuentran bajo el efecto de la medicación dopaminérgica (Sailer, et al., 2003). Estudios anatomopatológicos han evidenciado la presencia de receptores dopaminérgicos a lo largo de toda la corteza cerebral (De Keyser, et al., 1989; Meador-Woodruff, et al., 1996; Hurd, et al., 2001), lo que pone de manifiesto que los cambios producidos en los pacientes con EP por la administración del tratamiento dopaminérgico pueden deberse tanto al restablecimiento de la función de los circuitos cortico-basales

como a la activación de estos receptores de forma directa. Los resultados de nuestro estudio muestran un efecto contradictorio de la acción de la L-DOPA y/o sus agonistas dopaminérgicos sobre los circuitos intracorticales de S1. En este sentido, los efectos fisiológicos en sujetos sanos (Ziemann, et al., 1996a; Ziemann, et al., 1997) y moduladores en pacientes con EP (Ridding, et al., 1995; Strafella, et al., 2000) de la L-DOPA sobre los mecanismos GABA_A no se encuentran presentes en nuestros resultados. Un estudio reciente ha obtenido resultados similares al explorar la identificación de la secuencia temporal de dos estímulos sensitivos eléctricos en dos dedos distintos en pacientes con EP (Nelson, et al., 2012). Al igual que en nuestro estudio, se observó que los pacientes con tratamiento dopaminérgico presentaban un procesamiento anómalo de la información sensitiva sugiriendo que la dopamina reduce la conectividad y excitabilidad cortical en S1, produciendo alteraciones de la percepción táctil. Por tanto, al margen del efecto que la L-DOPA ejerce sobre los circuitos corticobasales, es posible que la activación de los receptores dopaminérgicos corticales localizados en S1, produzca un aumento de la excitabilidad cortical a través de la inhibición de interneuronas inhibitorias. Este hecho produciría que en los pacientes con EP con tratamiento dopaminérgico no se produjera la acción que las interneuronas inhibitorias ejercen en los circuitos intracorticales en S1 y en consecuencia no se observe el aumento en la cantidad de percepción de estímulos a IEE cortos entre el EC y el ET tal y como sucede en los sujetos sanos. Con todo esto, nuestros resultados sugieren que el tratamiento dopaminérgico tiene un efecto modulador, no beneficioso, sobre los efectos inducidos por nuestro protocolo de EMT de pulsos apareados sobre la S1.

De igual modo, nuestros datos sugieren que en los pacientes con EP bajo tratamiento dopaminérgico, existe un umbral de excitabilidad alterado en la

interneuronas de S1 y esta situación es la responsable de los diferentes efectos, a diferentes intensidades del EC magnético del protocolo de EMT de pulsos apareados. Aunque alteraciones claras se observaron para una intensidad del EC del 70% del UMR, el patrón de percepción del ESEP se normalizó cuando se usó una intensidad del 90% del UMR para el EC. Si la activación de los receptores corticales de dopamina es la responsable de la menor percepción de los ESEPs en los pacientes con EP con tratamiento, por una inhibición de las interneuronas inhibitoras de S1, entonces es posible que el hecho de aumentar la intensidad del EC hasta el 90% del UMR sea capaz de contrarrestar este efecto. Por tanto, se produciría una normalización del patrón de percepción del ESEP que se produce al aplicar un protocolo de EMT de pulsos apareados sobre S1.

Estos resultados se encuentran en consonancia con estudios previos en pacientes con EP donde el tratamiento dopaminérgico produce un empeoramiento de la inestabilidad postural, del balanceo postural o la propiocepción, signos clínicos en los que existe una gran participación de los sistemas sensitivos (Bronte-Stewart, et al. 2002; Rocchi, et al. 2002). Otros estudios han mostrado una supresión de las respuestas centrales a diferentes posiciones de las articulaciones en la EP y que se relaciona directamente con la presencia de medicación dopaminérgica en pacientes con EP (O'suilleabhain, et al. 2001). Estos estudios son claros ejemplos de alteraciones de sistemas sensitivos centrales presentes en pacientes con EP bajo el efecto de su medicación dopaminérgica habitual.

1.3. Alteraciones de S1 en la EP y síntomas sensitivos

Estudios previos realizados para la evaluación de la actividad de S1 en la EP han mostrado que existen diferencias en la amplitud y latencia de los PES, en las velocidades de conducción nerviosa sensitivas (Rossini, et al., 1989; García, et al., 1995; Rossini, et al., 1995; Drory et al., 1998) así como en la conducción periférica y central del dolor (Schestatsky, et al. 2007) en los pacientes con EP. No obstante, estas alteraciones no se correlacionaban con la presencia de sintomatología sensitiva en la EP. Los resultados de nuestro estudio van en esta misma línea. Al analizar a los pacientes con tratamiento dopaminérgico, separándolos por los que presentaban y no síntomas sensitivos, ambos grupos mostraban las mismas anomalías en los circuitos inhibitorios en S1. Por tanto, la presencia o ausencia de síntomas sensitivos no está en relación con las alteraciones de los circuitos inhibidores intracorticales de S1 en los pacientes con EP con tratamiento.

2. Estudio de la conectividad funcional parieto-motora

2.1. Efecto de la EMT de pulsos apareados entre la CPP y M1 en sujetos sanos

En nuestro grupo de sujetos mayores sanos, existe una facilitación del PEM cuando 4 ms antes de la estimulación sobre M1, se estimula la CPP con una intensidad subumbral correspondiente al 90% del UMR. Estos resultados concuerdan parcialmente con los obtenidos en trabajos anteriores (Koch, et al. 2007; Koch, et al., 2008; Koch, et al., 2010; Koch, et al., 2011). En estos trabajos previos, se observó una facilitación de la amplitud del PEM cuando el estímulo parietal precedía a la estimulación motora tanto en 4 como en 15 ms y para una intensidad del estímulo parietal del 90% del UMR como

en el presente estudio. Por lo tanto, la existencia de una interacción cortico-cortical directa (4 ms) entre la CPP y M1 ha sido de nuevo puesta de manifiesto en un grupo de sujetos de mayor edad en nuestro estudio. La base anatómica y fisiológica de la interacción de latencia corta (4 ms) se ha podido aclarar con el uso combinado de EMT y la tractografía a través de imagen con tensores de difusión (TITD). Mediante esta técnica se ha observado que la CPP se comunica con M1 ipsilateral, las cortezas premotoras ipsilaterales y áreas del hemisferio contralateral a través de diferentes ramas del FLS. (Makris, et al., 2005). Por tanto, es muy probable que la rama directa del FLS sea la responsable de la conexión ipsilateral entre CPP y M1 de latencia corta (4 ms) en sujetos sanos. La existencia de una rama diferente del FLS entre la CPP y áreas premotoras frontales ha sido sugerida como la responsable final de una segunda conexión entre la CPP y M1, de forma indirecta a través de la CPv (Koch, et al., 2010; Davare, et al., 2010). Esta conexión indirecta entre la CPP y M1 puede ser la responsable de la facilitación a IEE más largos (entorno a los 15 ms) observada en el estudio de la conectividad parieto-motora en sujetos sanos jóvenes (Koch, et al., 2008). Al no ser nuestro estudio capaz de reproducir esta interacción de latencia más larga entre la CPP y M1 en nuestro grupo de sujetos sanos de mayor edad, es probable que de nuevo la edad de los sujetos esté reflejando una fisiología diferente de la conectividad funcionalidad parieto-motora. Sobre este punto, un estudio reciente que combinaba RMf y EMT ha detectado un aumento en la activación de áreas motoras no primarias (incluidas áreas premotoras y parietales) en un grupo de sujetos sanos de mayor edad cuando realizaban una tarea visuomotora, mientras que en reposo estas mismas áreas se activaban con mayor dificultad que en sujetos más jóvenes (Talelli, et al., 2008). Con todo esto, la falta de facilitación de la CPP sobre M1 en nuestro grupo de sujetos sanos mayores a un IEE de 15 ms puede ser el resultado de esta hipoactividad funcional de las

áreas motoras no primarias. En consecuencia, la conectividad parieto-motora indirecta (a través de la CPv) sugerida en estudios previos (Koch, et al., 2008; Koch, et al., 2010; Davare, et al., 2010) pudiera verse afectada por la edad, así como la facilitación del PEM en el intervalo de 15 ms no estar presente.

2.2. Efecto de la EMT de pulsos apareados entre la CPP y M1 en pacientes con EP

Los pacientes con EP sin tratamiento no mostraron una facilitación del PEM inducida por la estimulación de la CPP cuando la intensidad del estímulo magnético transcraneal sobre esta área era del 90% del UMR como en los controles sanos. Al igual que ocurre con los controles sanos, el hecho de estimular la CPP con intensidades diferentes como el 70% y el 110% del UMR los pacientes con EP sin tratamiento mostraron la misma falta de facilitación del PEM. El hecho de que el 90% del UMR sea la intensidad específica sobre la CPP para observar su efecto facilitador sobre la M1 en sujetos sanos (Koch, et al., 2007; Koch, et al., 2008) y que en a esta misma intensidad no se observe el mencionado efecto facilitador en los pacientes con EP sin tratamiento, sugiere la presencia de una alteración estructural y/o funcional de la CPP en la EP; ya que en el caso de tratarse de una alteración en el nivel de excitabilidad de la CPP, el efecto facilitador que un estímulo sobre la CPP ejerce sobre M1 se debería observar al estimular la corteza parietal con una intensidad distinta al 90% del UMR. En este sentido, estudios de imagen mediante RMf y TITD han demostrado en la EP la presencia de alteraciones microestructurales más allá de los ganglios basales, como por ejemplo en el cuerpo caloso y el FLS. (Burton, et al., 2004; Gattellaro, et al., 2009). Como se ha discutido anteriormente, la CPP se encuentra conectada con otras áreas motoras ipsilaterales a través de fibras de sustancia blanca del FLS y también con áreas

motoras contralaterales a través del cuerpo calloso (Makris, et al., 2010). Por tanto, la existencia de alteraciones estructurales en estas dos estructuras anatómicas podría también estar detrás de la falta de facilitación de la CPP sobre M1. Todos estos datos sugieren que la alteración de la conectividad parieto-motora ipsilateral en los pacientes con EP sin tratamiento son debidas a una afectación de la corteza parietal, no pudiendo precisar si se trata de alteraciones específicas de la población neuronal de la CPP o de la sustancia blanca subyacente que proyecta sus eferencias hacia M1 ipsilateral a través del FLS.

2.3. Efecto de la medicación dopaminérgica en la conectividad parieto-motora

Cuando estudiamos a los pacientes con EP con medicación, se observó una ligera facilitación del PEM cuando 4 ms antes se estimuló la CPP ipsilateral, si bien este aumento en la amplitud del PEM no fue estadísticamente significativo al compararlo con la falta de facilitación del PEM en los pacientes con EP sin medicación. No obstante, la amplitud del PEM condicionado por una estimulación de la CPP 4 ms antes no era tampoco estadísticamente significativa con respecto al resultado observado en los sujetos sanos de similar edad. Este resultado muestra que la medicación dopaminérgica produce una tendencia a la normalización de la conectividad entre la CPP y M1 ipsilateral y por tanto, ejerciendo simplemente un efecto modulador parcial sobre ésta. Ya se han descrito con anterioridad las anomalías de los circuitos intracorticales de M1 que presentan los pacientes con EP en reposo. Estas alteraciones se presentan principalmente como una anomalía de la ICIC y de la ICIL (Ridding, et al., 1995; Berardelli, et al., 1996; Cantello, et al., 2002). Estas alteraciones se producen principalmente cuando los pacientes se encuentran sin el efecto de la medicación

dopaminérgica y se recuperan total o parcialmente cuando a los pacientes se les administra su medicación dopaminérgica habitual. Tal y como se ha comentado anteriormente para las alteraciones de los circuitos intracorticales en S1, existen evidencias de que las alteraciones en la inhibición presináptica (Chu, et al., 2009) y la ICIC (MacKinnon, et al., 2005) no se restablecen con la medicación dopaminérgica. Incluso que la inhibición aferente a intervalo corto (Sailer, et al., 2003) presenta un resultado antagónico al esperado con una alteración de este circuito presente únicamente en los pacientes con tratamiento (Sailer, et al., 2003). Los resultados de nuestro trabajo, junto a los antecedentes sobre la modulación de la medicación dopaminérgica (algunos de ellos controvertidos) en diferentes alteraciones observadas con el uso de la EMT, nos indica que las proyecciones dopaminérgicas de los ganglios basales modulan, sólo parcialmente, la interacción entre la CPP y M1.

2.4. Alteraciones de la conectividad parieto-motora en la EP y bradicinesia

Diferentes estudios de imagen mediante el uso de la PET y RMf, han demostrado una alteración de la función de la CPP en pacientes con EP mientras realizan tareas atencionales y/o motoras complejas (Jenkins, et al., 1992; Jahanshahi, et al., 1995; Sabatini, et al., 2000; Rowe, et al., 2002). En estos estudios de imagen, los pacientes con EP exhibían una hipoactivación en reposo de la corteza parietal que se relacionó en todos los casos con la bradicinesia que presentaban. Del mismo modo, la relación entre la CPP y la planificación de los movimientos en el espacio ha sido previamente descrita mediante diferentes técnicas de estudio como la EMT (Koch, et al., 2008; Koch, et al., 2010). Esta hipotética relación entre la alteración parieto-motora en pacientes con EP y la bradicinesia ha sido confirmada en nuestro estudio con la

presencia de una correlación estadísticamente significativa entre el tiempo de movimiento (tanto hacia la izquierda como hacia la derecha) y la intensidad de la facilitación de la CPP sobre M1. Los resultados obtenidos en los tiempos de reacción y movimiento de nuestros pacientes concuerdan con los resultados de estudios previos que mostraban tiempos de reacción de valores normales en los pacientes con EP; mientras que los tiempos de movimiento eran los que se encontraban enlentecidos en los pacientes con EP (con y sin tratamiento dopaminérgico) con respecto a sujetos sanos apareados por sexo y edad (Sheridan, et al., 1987; Jahanshahi, et al., 1992; Valldeoriola, et al., 1998). Bajo esta perspectiva, la relación inversa existente entre el tiempo de movimiento y la facilitación de la CCP sobre M1 en pacientes con EP (con y sin efecto de la medicación dopaminérgica) sugiere un papel importante de esta área de la corteza parietal en la fisiopatología de uno de los signos clínicos característicos de la EP como es la bradicinesia. Ésta se define como una lentitud de los movimientos voluntarios. Esta definición explica los resultados obtenidos, ya que los pacientes (con y sin tratamiento) presentaron tiempos de movimiento más lentos que los controles sanos, si bien únicamente existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tiempos de movimiento entre los pacientes con EP sin tratamiento y los controles sanos. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio de la conectividad funcional parieto-motora, donde diferencias estadísticamente significativas se observaban entre pacientes con EP sin tratamiento y los controles sanos. En ambos experimentos (conectividad parieto-motora en reposo y tiempo de movimiento) los pacientes con EP con tratamiento obtuvieron “mejores” resultados que los pacientes sin tratamiento aunque “peores” que los controles sanos. Este hecho es el que probablemente explique por qué, al estudiar la correlación entre el tiempo de movimiento y el valor de facilitación de la conectividad parieto-motora en reposo, existe una correlación inversa

entre ambos datos tanto en los pacientes con tratamiento como en los pacientes sin tratamiento. Los pacientes con tratamiento dopaminérgico, a pesar de éste, mantienen las lesiones histopatológicas de la EP. Por tanto, aunque el tratamiento dopaminérgico produce una tendencia a la normalización de la conectividad parieto-motora y de los tiempos de movimiento, la presencia de la EP hace persistir la relación estadística entre ambos parámetros.

CONCLUSIONES

1. En la corteza somatosensorial primaria, un estímulo magnético condicionante es capaz de modular el efecto inhibitor que un estímulo test magnético produce en la cantidad de estímulos sensitivos eléctricos periféricos percibidos en la mano contralateral en sujetos sanos mayores.
2. Los pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento no presentan alteraciones en la modulación que un estímulo condicionante ejerce sobre la acción de un estímulo test en la cantidad de estímulos sensitivos eléctricos periféricos percibidos.
3. Los pacientes con enfermedad de Parkinson con tratamiento dopaminérgico, presentan una alteración de los circuitos inhibidores intracorticales de la corteza somatosensorial primaria cuando son evaluados mediante un protocolo de estimulación magnética transcraneal de pulsos apareados a intervalos entre estímulos cortos.
4. Esta alteración se produciría por un efecto directo de la medicación dopaminérgica sobre los receptores dopaminérgicos corticales, el cual alteraría los mecanismos inhibitorios mediados por GABA_A de la corteza somatosensorial primaria.
5. Las alteraciones observadas en la corteza somatosensorial primaria en pacientes con enfermedad de Parkinson con tratamiento no se relacionan con la presencia de síntomas sensitivos.

6. Un estímulo magnético condicionante sobre la corteza parietal posterior produce una facilitación del potencial evocado motor producido por un estímulo magnético test en la corteza motora primaria a un intervalo entre estímulos de 4 ms en sujetos sanos mayores.
7. Un estímulo magnético condicionante sobre la corteza parietal posterior no produce la facilitación del potencial evocado motor producido por un estímulo magnético test en la corteza motora primaria a un intervalo entre estímulos de 4 ms en pacientes con enfermedad de Parkinson sin tratamiento.
8. El tratamiento dopaminérgico en los pacientes con enfermedad de Parkinson modula de forma parcial la alteración de la conectividad entre la corteza parietal posterior y la corteza motora primaria.
9. Los pacientes con enfermedad de Parkinson con y sin tratamiento presentan tiempos de movimiento más lentos que los sujetos sanos al ser explorados mediante una tarea de tiempo de reacción y selección del movimiento.
10. La alteración de la conectividad parieto-motora en reposo se relaciona con el enlentecimiento en el tiempo de movimiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson con y sin tratamiento dopaminérgico.
11. La alteración de la conectividad parieto-motora y su correlación con el tiempo de movimiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden estar en relación con la fisiopatología de la bradicinesia en la enfermedad de Parkinson.

CONCLUSIONS

1. A paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the primary somatosensory cortex is able to modulate the amount of peripheral electrical tactile stimuli perceived on the contralateral hand in healthy adults.
2. Parkinson's disease patients without dopaminergic treatment do not have any impairment in the modulation of a conditioning stimulus over a test stimulus in the amount of peripheral electrical tactile stimuli perceived.
3. Parkinson's disease patients with dopaminergic treatment have an impairment of inhibitory circuits in the primary somatosensory cortex, when they are measured by a paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol at short interstimulus intervals.
4. This impairment could be produced by a direct activation of cortical dopaminergic receptors, thus inhibiting GABA_A inhibitory mechanisms of the primary somatosensory cortex.
5. Impairments of primary somatosensory cortex in Parkinson's disease patients with dopaminergic treatment are not related to the presence of specific sensory symptoms.

6. A paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol over posterior parietal and primary motor cortices is able to activate a direct connection between these two cortical areas in healthy adults.
7. A paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol over posterior parietal and primary motor cortices is not able to activate the direct connection between these two cortical areas in Parkinson's disease patients.
8. Dopaminergic treatment in Parkinson's disease patients restores partially the connectivity impairment between the posterior parietal cortex and the ipsilateral primary motor cortex.
9. Parkinson's disease patients with and without dopaminergic treatment have slower movement times than healthy subjects when they performed a simple choice reaction time task.
10. Impairment of ipsilateral parieto-motor connectivity is related to the slowness in the movement time in Parkinson's disease patients with and without dopaminergic treatment.
11. Impairment of ipsilateral parieto-motor connectivity and its correlation with movement time in Parkinson's disease patients play an important role in the pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease.

BIBLIOGRAFÍA

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-1107.

Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004;25:5-18.

Bäumer T, Bock F, Koch G, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol*. 2006;572:857-868.

Begliomini C, Wall MB, Smith AT, et al. Differential cortical activity for precision and whole-hand visually guided grasping in humans. *Eur J Neurosci*. 2007;25:1245-1252.

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, 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, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:2131-2146.

Braak H, Braak E. Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol*. 1996;92:197-201.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.

Braak H, Del Tredici K. Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiol Aging*. 2004;25:19-23.

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318:121-134.

Brodal P. The central nervous system. Structure and function. New York: Oxford University Press; 2010.

Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, et al. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain*. 2002;125:2100-2114.

Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, et al. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients. *Brain*. 2003;126:451-461.

Buhmann C, Gorsler A, Bäumer T, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127:2732-2746.

Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004;127:791-800.

Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, et al. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*. 1991;41:1449-1456.

Cantello R, Gianelli M, Civardi C, et al. Parkinson's disease rigidity: EMG in a small hand muscle "at rest". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;97:215-222.

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

Castiello U. The neuroscience of grasping. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:726-736.

Catalan MJ, Ishii K, Honda M, et al. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:483-495.

Cisek, P, Kalaska, JF. Neural correlates of mental rehearsal in dorsal premotor cortex. *Nature.* 2004;431:993-996.

Civardi C, Cantello R, Asselman P, et al. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage.* 2001;14:1444-1453.

Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990;75:350-357.

Cohen LG, Bandinelli S, Sato S, et al. Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81:366-376.

Cohen YE, Andersen RA. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:553-562.

Croxson PL, Johansen-Berg H, Behrens TE, et al. Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. *J Neurosci.* 2005;25:8854-8866.

Cunic D, Roshan L, Khan FI, et al. Effects of subthalamic ucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58:1665-1672.

Culham JC, Valyear KF. Human parietal cortex in action. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16:205-212.

Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL. Movement-related potentials in Parkinson's disease: external cues and attentional strategies. *Mov Disord*. 1999;14:63-68.

Chen R, Classen J, Gerloff C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48:1398-1403.

Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res*. 1999;128:539-542.

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

Chen R, Garg RR, Lozano AM, et al. Effects of internal globus pallidus stimulation on motor cortex excitability. *Neurology*. 2001;56:716-723.

Cheron G, Piette T, Thiriaux A, et al. Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on the frontal N30 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92:491-501.

Chouinard PA, Paus T. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist*. 2006;12:143-152.

Chu J, Wagle-Shukla A, Gunraj C, et al. Impaired presynaptic Inhibition in the motor cortex in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72:842-849.

Davare M, Rothwell JC, Lemon RN. Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. *Curr Biol*. 2010;20:176-181.

Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, et al. 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.

De Keyser J, Ebinger G, Vauquelin G. Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neurosci Lett*. 1989;104:281-285.

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.

Dick JP, Cantello R, Buruma O, et al. The Bereitschaftspotential, L-DOPA and Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66:263-274.

Dick JP, Rothwell JC, Day BL, et al. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112 (Pt 1):233-244.

Dioszeghy P, Hidasi E, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999;39:101-105.

- Drory VE, Inzelberg R, Groozman GB, et al. N30 somatosensory evoked potentials in patients with unilateral Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:73-76.
- Feigin A, Fukuda M, Dhawan V, et al. Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:2083-2088.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatchi JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol.* 1992;453:525-46.
- Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, et al. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science.* 2005;308:662-667.
- Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55:259-272.
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81:257-262.
- Garcia PA, Aminoff MJ, Goodin DS. The frontal N30 component of the median-derived SEP in patients with predominantly unilateral Parkinson's disease. *Neurology.* 1995;45:989-992.
- Gatev P, Darbin O, Wichmann T. Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Mov Disord.* 2006;21:1566-1577.
- Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1222-1226.
- Ghosh S, Porter R. Corticocortical synaptic influences on morphologically identified pyramidal neurones in the motor cortex of the monkey. *J Physiol.* 1988;400:617-629.

- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406:147-150.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*. 2001;531:849-859.
- Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*. 2001;124:558-570.
- 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;85:158-160.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
- Hurd YL, Suzuki M, Sedvall GC. D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat*. 2001;22:127-137.
- Jahanshahi M, Brown RG, Marsden CD. The effect of withdrawal of dopaminergic medication on simple and choice reaction time and the use of advance information in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:1168-1176.
- Jahanshahi M, Jenkins H, Brown RG, et al. Self-initiated versus externally triggered movements: an investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain*. 1995;118:913-933.

Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol.* 1992;32:749-757.

Karnath HO, Perenin MT. Cortical control of visually guided reaching: evidence from patients with optic ataxia. *Cereb Cortex.* 2005;15:1561-1569.

Kaas JH. The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Ann Anat.* 1993;175:509-518.

Kaas JH. Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;281:1148-1156.

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

Koch G, Oliveri M, Torriero S, et al. Modulation of excitatory and inhibitory circuits for visual awareness in the human right parietal cortex. *Exp Brain Res.* 2005;160:510-516.

Koch G, Franca M, Albrecht UV, et al. Effects of paired pulse TMS of primary somatosensory cortex on perception of a peripheral electrical stimulus. *Exp Brain Res* 2006a;172:416-424.

Koch G, Franca M, Fernandez Del Olmo M, et al. Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci.* 2006b;26:7452-7459.

Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, et al. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci.* 2007;27:6815-22.

Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, et al. Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J Neurosci.* 2008;28:5944-5953.

Koch G, Rothwell JC. TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav Brain Res.* 2009;202:147-152.

Koch G, Cercignani M, Pecchioli C, et al. In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *Neuroimage.* 2010;51:300-312.

Koch G, Cercignani M, Bonni S, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci.* 2011;31:8967-8975.

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;339:1044-1053.

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

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;115:2530-2541.

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.

Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord.* 2007;22:813-821.

Lou JS, Benice T, Kearns G, et al. Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:930-937.

MacKinnon CD, Gilley EA, Weis-McNulty A, et al. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;58:516-524.

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;133:425-430.

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000b;111:800-805.

Makris N, Kennedy DN, McInerney S, et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex.* 2005;15:854-869.

- Manfredi L, Garavaglia P, Beretta S, et al. Increased cortical inhibition induced by apomorphine in patients with Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 1998;28:31-38.
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;177:877-897.
- Meador-Woodruff JH, Damask SP, Wang J, et al. Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex. *Neuropsychopharmacology.* 1996;15:17-29.
- Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, et al. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain.* 1995;118:429-440.
- 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.
- Mir P, Matsunaga K, Gilio F, et al. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64:1906-1912.
- Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol.* 2004a;561:331-338.
- Mochizuki H, Terao Y, Okabe S, et al. Effects of motor cortical stimulation on the excitability of contralateral motor and sensory cortices. *Exp Brain Res.* 2004b;158:519-526.
- Montgomery EB Jr. Basal ganglia physiology and pathophysiology: a reappraisal. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:455-465.

Murata A, Fadiga L, Fogassi L, et al. Object representation in the ventral premotor cortex (area F5) of the monkey. *J Neurophysiol.* 1997;78:2226-2230.

Murata A, Gallese V, Luppino G, et al. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J Neurophysiol.* 2000;83:2580-2601.

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;130:209-214.

Nelson AJ, Premji A, Rai N, et al. Dopamine alters tactile perception in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:52-57.

Ni Z, Pinto AD, Lang AE, et al. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2010;68:816-824.

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

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008a;23 Suppl 3:S548-559.

Obeso JA, Marin C, Rodríguez-Oroz C, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol.* 2008b;64 Suppl 2:S30-46.

Oliveira FT, Diedrichsen J, Verstynen T, et al. Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex affects decisions of hand choice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:17751-17756.

Oliveri M, Caltagirone C, Filippi M, et al. Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. *J Physiol*. 2000;529:461-468.

Olivier E, Davare M, Andres M, et al. Precision grasping in humans: from motor control to cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:644-648.

O'Suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB. Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:607-610.

Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117:847-858

Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:333-343.

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.

Penfield W. Some observations on the cerebral cortex of man. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1947;134:329-347.

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.

Pierantozzi M, Palmieri MG, Mazzone P, et al. Deep brain stimulation of both subthalamic nucleus and internal globus pallidus restores intracortical inhibition in Parkinson's disease paralleling apomorphine effects: a paired magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2002;113:108–13.

Pinto AD, Chen R. Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. *Exp Brain Res.* 2001;140:505-510.

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

Prabhu G, Shimazu H, Cerri G, et al. Modulation of primary motor cortex outputs from ventral premotor cortex during visually guided grasp in the macaque monkey. *J Physiol.* 2009;587:1057-1069.

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;117:317-323.

Raos V, Umiltá MA, Murata A, et al. Functional properties of grasping-related neurons in the ventral premotor area F5 of the macaque monkey. *J Neurophysiol.* 2006;95:709-729.

Reid A, Chiappa KH, Cros D. Motor threshold, facilitation and the silent period in cortical magnetic stimulation. In: Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, editors. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* Londres: Arnold, 2002: 97-111.

Reis J, Tergau F, Hamer HM et al. Topiramate selectively decreases intracortical excitability in human motor cortex. *Epilepsia*. 2002;43:1149-1156.

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995;37:181-188.

Rizzolatti, G., Luppino, G. The cortical motor system. *Neuron*. 2001;31:889-901.

Rocchi L, Chiari L, Horak FB. Effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:267-274.

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.

Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, et al. Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;74:277-289.

Rossini PM, Traversa R, Boccasena P, et al. Parkinson's disease and somatosensory evoked potentials: apomorphine-induced transient potentiation of frontal components. *Neurology*. 1993;43:2495-2500.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91:79-92.

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.

Rossini PM, Filippi MM, Vernieri F. Neurophysiology of sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5:121-130.

Rothwell JC. The motor functions of the basal ganglia. *J Integr Neurosci.* 2011a;10:303-315.

Rothwell JC. Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci.* 2011b;30:906-915.

Rowe J, Stephan KE, Friston K, et al. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain.* 2002;125:276-289.

Rozzi S, Calzavara R, Belmalih A, et al. Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex.* 2006;16:1389-1417.

Rozzi S, Ferrari PF, Bonini L, et al. Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *Eur J Neurosci.* 2008;28:1569-1588.

Rushworth MFS, Behrens TE, Johansen-Berg H. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex.* 2006;16:1418-1430.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000;123:394-403.

Sailer A, Molnar GF, Paradiso Get al Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain*. 2003;126:1883-1894.

Sakata H, Taira M, Murata A, et al. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex*. 1995;5:429-438.

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.

Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:2162-2169.

Schott GD. Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:329-333.

Sheridan MR, Flowers KA, Hurrell J. Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain*. 1987;110:1247-1271.

Shimazu H, Maier MA, Cerri G, et al. Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci*. 2004;24:1200-1211.

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;21:1209-1212.

Sparing R, Dambeck N, Stock K, et al. Investigation of the primary visual cortex using short-interval paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neurosci Lett*. 2005;382:312-316.

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;111:1198-1202.

Talelli P, Ewas A, Waddingham W, et al. Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *Neuroimage*. 2008;40:1772-1781.

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.

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;113:2006-2012.

Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol*. 1995;37:703-713.

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;44:735-741.

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.

Valdeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E, et al. Effects of a startling acoustic stimulus on reaction time in different parkinsonian syndromes. *Neurology* 1998;51:1315-1320.

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;109:158-163.

Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, et al. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* 1999;517:591-597.

Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248 Suppl 3:III22-27.

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.* 1996a;40:367-378.

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;208:187-190.

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.

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, et al. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*. 1998;51:1320-1324.

Ziemann U. Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;51:127-136.

Ziemann U. Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:226-231.

APÉNDICE

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

0. Nulo.
1. Leve. Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.
2. 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.
3. Pérdida grave de memoria, con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.
4. 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)

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

3.- Depresión

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

4.- Motivación - iniciativa.

0. Normal.
1. Menos pujante de lo habitual; más pasivo.
2. Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).
3. Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).
4. 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.

0. Normal.
1. Discretamente alterado. No hay dificultad para entenderle.
2. Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita.
3. Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.
4. Ininteligible la mayor parte del tiempo.

6.- Salivación.

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

7.- Deglución.

0. Normal.
1. Rara vez se atraganta.
2. Se atraganta ocasionalmente.
3. Requiere dieta blanda.
4. Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

8.- Escritura.

0. Normal.
1. Discretamente lenta o pequeña.
2. Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles.
3. Muy alterada; no son legibles todas las palabras.
4. La mayoría de las palabras son ilegibles.

9.- Cortar alimentos y manejar cubiertos.

0. Normal.
1. Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda.
2. Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda.
3. Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud.

4. Necesita ser alimentado.

10.- Vestido.

0. Normal.
1. Algo lento, pero no requiere ayuda.
2. Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas.
3. Requiere bastante ayuda, pero puede hacer algunas cosas solo.
4. Incapacitado.

11.- Higiene.

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

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

0. Normal.
1. Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.
2. Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad.
3. Puede iniciar la sesión, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.
4. Incapacitado.

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

0. Ninguna.
1. Rara vez.
2. Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).

3. Se cae un promedio de una vez al día.
4. Se cae más de una vez al día.

14.- "Congelación" al caminar.

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

15.- Caminar.

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

16.- Temblor.

0. Ausente.
1. Discreto; infrecuentemente presente.
2. Moderado; molesto para el paciente.
3. Intenso; interfiere con muchas actividades.
4. Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17.- Síntomas sensoriales relacionados con el parkinsonismo.

0. Ninguno.
1. Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.

2. Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.
3. Frecuentes sensaciones dolorosas.
4. Dolor extremo.

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

18.- Lenguaje.

0. Normal.
1. Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.
2. Monótono, farfullado pero comprensible; moderadamente alterado.
3. Muy alterado, difícil de comprender.
4. Ininteligible.

19.- Expresión facial.

0. Normal.
1. Mínima hiponimia; podría ser una cara inexpresiva ("cara de póker") normal.
2. Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.
3. Hipomimia moderada; labios separados parte del tiempo.
4. 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.

0. Ausente.
1. Discreto o infrecuentemente presente.
2. Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
3. De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.

4. De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

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

0. Ausente.
1. Leve; presente con la acción.
2. De amplitud moderada; presente con la acción.
3. De amplitud moderada al mantener la postura en el aire, así como la acción.
4. 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").

0. Ausente.
1. Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
2. Discreta a moderada.
3. Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
4. 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).

0. Normal.
1. Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud.
2. Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4. 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).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
2. Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4. 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).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.
2. Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
3. Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
4. 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).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud.

2. Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente, precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento.
3. Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.
4. 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).

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

28.- Postura.

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

29.- Marcha.

0. Normal.
1. Camina lentamente; pueden arrastrarse los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.

2. Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsión.
3. Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.
4. 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).

0. Normal.
1. Retropropulsión, pero se recupera sin ayuda.
2. Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.
3. Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
4. 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).

0. No hay.
1. Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
2. Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.
3. Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.
4. 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?

0. Ninguna.
1. 1-25% del día.
2. 26-50% del día.
3. 51-75% del día.
4. 76-100% del día.

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

0. No incapacitan en absoluto.
1. Discretamente incapacitantes.
2. Moderadamente incapacitantes.
3. Importantemente incapacitantes.
4. Completamente incapacitantes.

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

0. No son dolorosas.
1. Discretamente.
2. Moderadamente.
3. Intensamente.
4. Marcadamente.

35.- PRESENCIA DE DISTONÍA MATUTINA.

0. No.
1. Sí.

B.- FLUCTUACIONES CLÍNICAS.

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

- 0. No.
- 1. Sí.

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

- 0. No.
- 1. Sí.

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

- 0. No.
- 1. Sí.

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

- 0. Ninguna.
- 1. 1-25% del día.
- 2. 26-50% del día.
- 3. 51-75% del día.
- 4. 76-100% del día.

OTRAS COMPLICACIONES

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

- 0. No.
- 1. Si

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

0. No.

1. Sí

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

0. No.

1. Sí.

2. Estadios de Hoehn y Yahr

Estadio 1

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

Estadio 2

1. Síntomas bilaterales.
2. Mínima discapacidad.
3. La marcha y la postura están afectadas.

Estadio 3

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

Estadio 4

1. Síntomas severos.
2. Todavía puede andar cierto recorrido.
3. Rigidez y bradicinesia.
4. No puede vivir solo.
5. El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.

Estadio 5

1. Estadio caquético.
2. Invalidez total.
3. No puede andar ni mantenerse de pie.
4. Requiere cuidados de una enfermera.

3. Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England

El estadio puede ser asignado por el neurólogo o por el paciente.

- **100%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad.
- **90%**-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.
- **80%**-Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.
- **70%**-No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.
- **60%**-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.
- **50%**-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.
- **40%**-Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda.
- **30%**-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.
- **20%**-Ninguna tarea solo. Severa invalidez.
- **10%**-Totalmente dependiente.
- **0%**-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.