



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA ARGENTINA
“Santa María de los Buenos Aires”
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Tesis de doctorado

“Influencia de la actividad motora sobre el temblor parkinsoniano”

Autor

Miguel Wilken

Director

Dr. Marcelo Merello

Fecha

Julio 2023

Lugar de trabajo

Servicio de Movimientos Anormales, FLENI, CABA.

Miguel Wilken
DNI 31.963.298

Prof. Dr. Marcelo Merello

Índice de contenidos	Pág.
Resumen de la tesis en español	1
Resumen de la tesis en inglés	3
Listado de publicaciones derivadas del trabajo de tesis	5
Capítulo 1: Introducción y descripción general de la tesis	6
<i>Estado actual del conocimiento sobre el tema</i> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Temblor.</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Historia y definición</i> 7 ○ <i>Clasificación del temblor</i> 8 ○ <i>Fisiopatología - mecanismos generadores de temblor</i> 13 ○ <i>Metodología de registro del temblor</i> 14 ○ <i>Diagnósticos diferenciales - causas más frecuentes del temblor</i> 20 ● <i>Enfermedad de Parkinson</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Epidemiología de la enfermedad de Parkinson</i> 22 ○ <i>Historia</i> 22 ○ <i>Fisiopatología de la enfermedad</i> 23 ○ <i>Manifestaciones clínicas</i> 27 ● <i>Temblor parkinsoniano</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Clasificación y fenomenología del temblor parkinsoniano</i> 28 ○ <i>Fisiopatología del temblor parkinsoniano</i> 31 ○ <i>Modelos neurofisiológicos del temblor en EP</i> 32 ○ <i>Interacción entre el temblor parkinsoniano y la actividad muscular</i> 33 ○ <i>Factores modificadores del temblor</i> 34 ○ <i>Perspectivas futuras sobre el estudio del temblor parkinsoniano</i> 34 	
<i>Descripción de la tesis</i> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Significado y originalidad de la propuesta</i> 35 ● <i>Objetivo principal:</i> 36 ● <i>Objetivos específicos:</i> 36 ● <i>Hipótesis</i> 37 ● <i>Materiales y métodos</i> 38 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Plan de la Investigación</i> 38 ○ <i>Procedimiento experimental:</i> 39 	
Fase 1.	
Capítulo 2: Evaluación del temblor de reposo	39
<i>Introducción</i>	40
<i>Métodos</i> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Participantes</i> 41 ● <i>Protocolo de evaluación</i> 42 	

<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Análisis</i> ● <i>Cálculo del tamaño muestral</i> 	44
<i>Resultados:</i>	45
<i>Discusión</i>	45
	49
Fase 2.	
Capítulo 3: Actividad neuromuscular	53
<i>Introducción</i>	54
<i>Materiales y Métodos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Sujetos</i> ● <i>Evaluación</i> ● <i>Análisis instrumental</i> ● <i>Métricas de los resultados</i> ● <i>Cálculo del tamaño muestral</i> ● <i>Análisis estadístico</i> 	55
	55
	55
	56
	56
	56
<i>Resultados:</i>	56
<i>Discusión</i>	57
	59
Fase 3	
Capítulo 4: Temblor reemergente y levodopa	61
<i>Introducción</i>	62
<i>Materiales y Métodos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Sujetos</i> ● <i>Registros durante las visitas</i> ● <i>Objetivo primario</i> ● <i>Objetivos secundarios</i> ● <i>Análisis de la señal</i> ● <i>Análisis estadístico</i> 	63
	63
	64
	64
	65
	65
<i>Resultados:</i>	66
<i>Discusión</i>	70
Capítulo 5: Temblor reemergente y provocación	73
<i>Introducción</i>	74
<i>Métodos</i>	75
<i>Resultados</i>	77
<i>Discusión</i>	79
Fase 4.	
Capítulo 6: Rol de los ganglios de la base en la atenuación del temblor	82
<i>Introducción</i>	83

Métodos	
• <i>Ética</i>	85
• <i>Diseño del estudio y lugar</i>	85
• <i>Pacientes</i>	86
• <i>Medidas de los resultados</i>	86
• <i>Procedimiento quirúrgico</i>	87
• <i>Mircroregistro / EMG / acelerometría</i>	87
• <i>Paradigma del estudio</i>	88
• <i>Análisis de la señal</i>	88
• <i>Datos subrogados</i>	89
• <i>Comparación STN vs GPi</i>	91
• <i>Comparación entre núcleo subtalámico y globo pálido interno</i>	92
• <i>Entropía de permutación y entropía de transferencia</i>	92
Resultados	
• <i>Análisis demográfico</i>	93
• <i>Actividad neuronal</i>	96
• <i>Potencia y frecuencia del microregistro entre condiciones</i>	98
• <i>Comparación entre núcleo subtalámico y globo pálido interno</i>	99
• <i>Entropía</i>	104
Discusión	
• <i>Causalidad</i>	106
• <i>Amplitud y frecuencia</i>	108
• <i>Rol del núcleo subtalámico</i>	109
• <i>Hipótesis de circuito/modelo</i>	110
• <i>Limitaciones</i>	113
Conclusiones	114
Capítulo 7: Resumen y conclusiones	116
Resumen de los resultados	
• <i>Fase 1</i>	117
• <i>Fase 2</i>	118
• <i>Fase 3</i>	119
• <i>Fase 4</i>	121
Interpretación y conclusiones	122
Impacto y relevancia de los hallazgos / traslación clínica	124
Futuras investigaciones	126
Bibliografía (en orden alfabético)	128

Resumen

El objetivo de esta tesis es analizar la influencia de la actividad motora en el temblor parkinsoniano. Para ello intentamos desglosar escalonadamente este objetivo, desde la clínica hacia la fisiopatología.

El primer paso fue determinar, a través de un estudio de casos y controles, si existen diferencias en el grado de evocación del temblor de reposo entre las posiciones más frecuentemente utilizadas para su evaluación. El paso siguiente fue confirmar si estas podían ser explicadas por diferencias en el grado de relajación muscular, evaluado con electromiografía. En un tercer paso nos propusimos analizar la atenuación del temblor por el movimiento, fenómeno patognomónico de la enfermedad de Parkinson, y que da origen al “temblor re-emergente”, donde existe una pausa sin temblor luego de adoptar una postura fija, antes de la reaparición del mismo. Puntualmente evaluamos los efectos de la levodopa y las maniobras de provocación en el temblor y la duración de esta pausa. Finalmente, nos propusimos evaluar qué sucede en el circuito gangliobasal durante la atenuación del temblor por el movimiento, correlacionando la actividad neuronal con la muscular en pacientes con temblor reemergente durante la cirugía de estimulación cerebral profunda.

Nuestros resultados mostraron una diferencia de sensibilidad y especificidad entre posiciones para la evocación del temblor de reposo, mientras que los registros electromiográficos fueron estadísticamente equivalentes. Por otro lado, el análisis del temblor reemergente mostró una correlación inversa entre amplitud de temblor y duración de la pausa. Aquellos factores que disminuyen la amplitud del temblor prolongarán la pausa y viceversa: aquellos que incrementen el temblor la disminuirán, incluso pudiendo hacerla desaparecer en muchos casos. El análisis de la actividad central mostró que la actividad neuronal temblorosa registrada se mantiene a través del reposo, pausa y postura, sin modificar significativamente su frecuencia dominante. Asimismo, nuestros resultados mostraron que existe una efectiva transferencia de información desde ganglios de la base hacia el músculo que desaparece durante la pausa.

Como conclusión, nuestros hallazgos muestran que existen diferencias en el grado de evocación del temblor entre posiciones que no pueden ser explicadas por diferencias en el grado de relajación muscular, que la duración de la atenuación del temblor parkinsoniano por

el movimiento depende de la amplitud del temblor que lo precede, y que esta no está mediada por cambios en la actividad oscilatoria del circuito de ganglios de la base. Dichos efectos podrían estar mediados por la actividad del circuito cerebelo-tálamo-cortical, responsable de la modulación de la intensidad del temblor en el modelo actual de temblor parkinsoniano.

Summary

The objective of this thesis is to analyze the influence of motor activity on Parkinsonian tremor. To do this, we attempted to progressively break down this objective, from the clinical aspect to the pathophysiology.

The first step was to determine, through a case-control study, whether there are differences in the evocation of resting tremor between the most frequently used positions for its evaluation. The next step was to confirm if these differences could be explained by variations in muscle relaxation, assessed through electromyography. In a third step, we aimed to analyze tremor attenuation during movement, a pathognomonic phenomenon of Parkinson's disease, giving rise to "re-emergent tremor," where there is a pause without tremor after assuming a fixed posture before its reappearance. Specifically, we evaluated the effects of levodopa and provocation maneuvers on the tremor and the duration of this pause. Finally, we sought to evaluate what occurs in the basal ganglia circuit during tremor attenuation by movement, correlating neuronal activity with muscle activity in patients with re-emergent tremor during deep brain stimulation surgery.

Our results showed a difference in sensitivity and specificity between positions for evoking resting tremor, while electromyographic records were statistically equivalent. On the other hand, the analysis of re-emergent tremor revealed an inverse correlation between tremor amplitude and pause duration. Factors that decrease tremor amplitude will prolong the pause, and vice versa: those that increase the tremor will shorten the pause, even possibly causing it to disappear in many cases. The analysis of central activity showed that the tremor-related neuronal activity remains during rest, pause, and posture, without significantly altering its dominant frequency. Additionally, our results demonstrated an effective transfer of information from the basal ganglia to the muscle, which disappears during the pause.

In conclusion, our findings show that there are differences in tremor evocation between positions that cannot be explained by variations in muscle relaxation. The duration of Parkinsonian tremor attenuation during movement depends on the amplitude of the preceding tremor, and this is not mediated by changes in the oscillatory activity of the basal ganglia

circuit. These effects could be mediated by the activity of the cerebello-thalamo-cortical circuit, responsible for modulating the intensity of tremor in the current model of Parkinsonian tremor.

Palabras clave:

temblor – enfermedad de Parkinson – temblor reemergente – EMG – ganglios de la base

Listado de publicaciones derivadas del trabajo de tesis

- *Wilken M, Bruno V, Rossi M, Ameghino L, Deuschl G, Merello M. Sensitivity and specificity of different hand positions to assess upper limb rest tremor. Mov Disord. 2019 Apr;34(4):575-579. doi: 10.1002/mds.27648. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30788866.*
- *Wilken M, Rossi MD, Rivero AD, Hallett M, Merello M. Latency of re-emergent tremor in Parkinson's disease is influenced by levodopa. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Apr;61:166-169. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.019. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30348494.*
- *Wilken M, Rossi M, Rivero AD, Hallett M, Merello M. Re-emergent tremor provocation. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Sep;66:241-244. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.08.015. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31471122.*
- *Wilken M, Andrés DS, Bianchi G, Hallett M, Merello M. Persistence of basal ganglia oscillatory activity during tremor attenuation by movement in Parkinson's disease patients. En revisión.*

Capítulo 1

Introducción y descripción general de la tesis

Estado actual del conocimiento sobre el tema

Temblor. Historia y definición

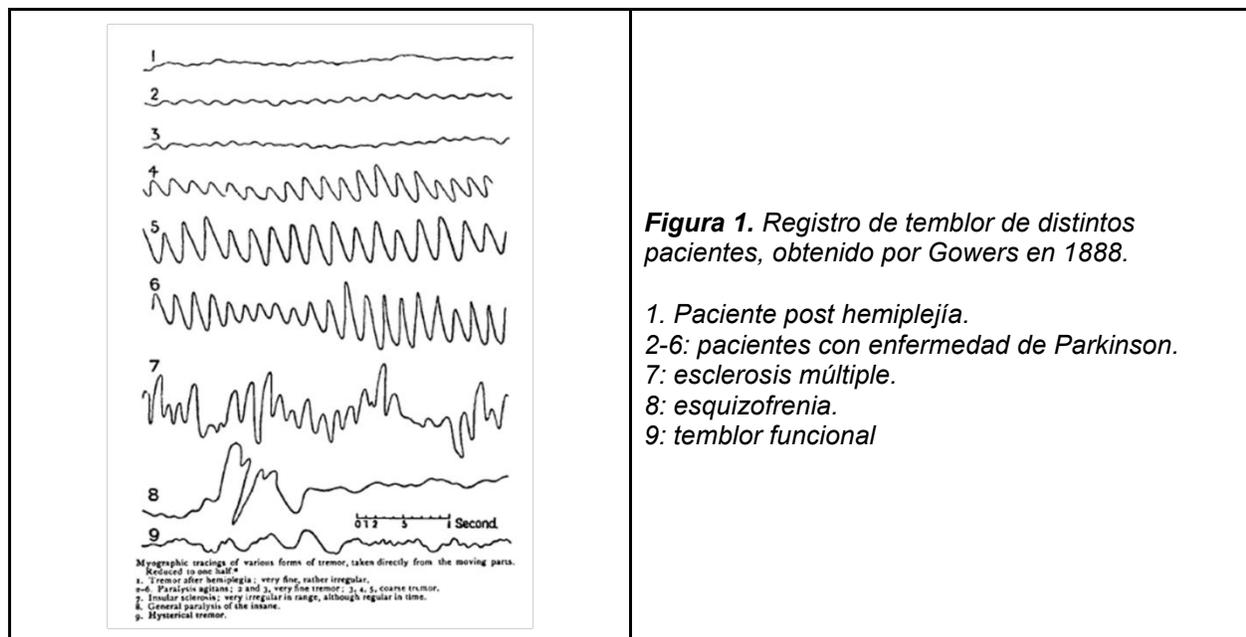
El temblor es el trastorno del movimiento más frecuente en la población general. Ha sido reconocido como tal desde tiempos remotos. Existen referencias a este movimiento desde la edad antigua. Asimismo, desde entonces se reconoce que existen factores provocadores que permiten elicitar o incrementar el temblor, tales como el miedo. El Libro de los Salmos, atribuido al Rey David, quien reinó Judea entre 1010-970 AC, presenta numerosas alusiones al temblor y sus factores provocadores.

“El Señor es mi luz y mi salvación, ¿a quién temeré?”

El Señor es el baluarte de mi vida, ¿ante quién temblaré?”

(Libro de los Salmos, Salmo 27, Ver 1)

En el siglo II DC, Galeno mismo, en su obra *“de tremore, rigore, palpitatione et convulsione”* distingue al temblor que sucede durante el reposo, de aquel que aparece durante la activación muscular. Asimismo, reconoce a la fiebre como un potente factor provocador de temblor (Sider y McVaugh, 1979). En el siglo XVII, Franciscus Sylvius hace una distinción similar, al separar el temblor de reposo de aquel que ocurre durante el movimiento voluntario. En 1887, William Gowers publicó los primeros registros de temblor diferenciándolos según su causa (Figura 1).



El temblor es un movimiento oscilatorio, periódico e involuntario de un segmento corporal. La presentación rítmica sinusoidal es lo que lo diferencia de otros tipos de trastornos del movimiento. Es un movimiento que mantiene, de manera relativamente estable, el movimiento de un lado hacia el otro de un segmento corporal, de manera rítmica. Sin embargo, este tipo de movimiento puede ser confundido con otros trastornos rítmicos, pero que carecen de presentación sinusoidal (tales como el clonus o las mioclonías).

Clasificación del temblor

El temblor puede ser clasificado de diferentes formas. Con el propósito de estandarizar la nomenclatura de los distintos tipos de temblores, la International Parkinson's and Movement Disorder Society (MDS) se ha propuesto desarrollar declaraciones de consenso al respecto. La primera de ellas, publicada en 1998 (Deuschl et al.) propuso clasificar a los temblores según el segmento corporal afectado (tabla 1) y/o según la situación en la que el temblor aparece (tabla 2).

Tabla 1. Segmentos corporales que pueden presentar temblor (Deuschl et al, 1998).	
Cabeza	Tronco
<ul style="list-style-type: none"> • Mentón • Cara • Lengua • Paladar 	Miembro inferior
	<ul style="list-style-type: none"> • Cadera • Rodilla • Tobillo • Dedos del pie
Miembro superior	
<ul style="list-style-type: none"> • Hombro • Codo • Muñeca 	

<ul style="list-style-type: none"> • Dedos 	
---	--

Tabla 2. Clasificación del temblor según condición de activación (Deuschl et al, 1998)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Temblor de reposo 2. Temblor de acción <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Temblor postural <ol style="list-style-type: none"> 2.1.1. Postura independiente 2.1.2. Postura específica 2.2. Temblor cinético <ol style="list-style-type: none"> 2.2.1. Inespecífico (en movimientos no dirigidos a un objetivo) 2.2.2. Temblor de intención (movimientos dirigidos) 2.2.3. Temblor tarea-específica 2.2.4. Temblor isométrico

La clasificación del temblor según su condición de activación es crítica para el análisis clínico de los pacientes. La primera distinción a tener en cuenta, es la determinación de si el temblor sucede en reposo, o si se trata de un temblor de acción. El temblor de reposo es aquel que ocurre en un segmento corporal que no está activado voluntariamente y se encuentra soportado contra la gravedad; mientras que el temblor de acción es aquel que es producido por la activación voluntaria muscular. Tal como se observa en la Tabla 2, este último tipo de temblores puede presentarse ante la activación postural (mantenimiento de una postura sostenida) o cinética (movimientos en general, dirigidos o específicos).

La mayor dificultad en la disquisición clínica entre temblor de reposo y de acción, es que existen algunos temblores posturales que continúan aún cuando el segmento corporal afectado se encuentra soportado contra la gravedad. Muchos expertos creen que ello se deba probablemente a cierto grado de contracción muscular sostenida aún cuando el miembro se encuentra soportado (Deuschl et al, 1998). Por lo tanto, no existe aún consenso sobre si la relajación total es necesaria para diagnosticar al temblor de reposo.

Otra forma de clasificar a los temblores es por su frecuencia. En la clasificación de la MDS de 1998, se postularon tres bandas de frecuencia características: baja frecuencia (<4 Hz), mediana (4-7 Hz) y alta (>7 Hz). Sin embargo, este tipo de clasificación es el de menor valor clínico, ya que las causas más frecuentes de temblor (temblor esencial, temblor parkinsoniano, temblor distónico, etc) presentan frecuencias similares, y por lo tanto, la frecuencia no es una útil herramienta discriminatoria. Sin embargo, este tipo de clasificación sí adquiere mayor utilidad al analizar los extremos: los temblores de baja frecuencia son típicos de las formas de temblor cerebeloso, temblor de Holmes y temblor palatino; mientras que el temblor fisiológico y el ortostático suelen presentar frecuencias altas.

En 2017, una nueva revisión del consenso internacional sobre la clasificación de los temblores fue publicada por la MDS (Bhatia et al, 2017). En ella se propone clasificar a los temblores según dos ejes. El primero de ellos, que incluye las características clínicas del paciente, expande la clasificación propuesta en el consenso de 1998. Incluye las características del temblor (distribución corporal, condición de activación y frecuencia) y agrega factores históricos del paciente, signos asociados en el examen físico, y estudios complementarios (Figura 2). El eje 2, por su parte, clasifica a los temblores según su etiología, ya sean adquiridos, genéticamente determinados o idiopáticos, tanto familiares como esporádicos.

Figura 2. Eje 1 de la clasificación del temblor basado en las características clínicas del paciente (Bhatia et al, 2017).

Factores históricos	Características del temblor	Signos asociados	Estudios complementarios
<ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio • Evolución • Antecedentes personales • Antecedentes familiares • Sensibilidad al alcohol y fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución corporal • Condiciones de activación • Frecuencia del temblor 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de enfermedad sistémica • Signos neurológicos • Signos “blandos” 	<ul style="list-style-type: none"> • Tests electrofisiológicos • Imágenes estructurales • Imágenes moleculares • Biomarcadores séricos y tisulares

La clasificación según el eje 1 permite la descripción de distintas combinaciones de signos y síntomas, cuyos patrones pueden sugerir la presencia de síndrome tembloroso

específicos, que pueden ser aislados cuando consisten únicamente de temblor; o combinados, cuando se les agregan otros signos neurológicos. Estos síndromes pueden tener distintas etiologías, así como una misma etiología puede dar lugar a distintos síndromes. Los principales síndromes globalmente aceptados en la actualidad, se encuentran descritos en la Figura 3, a modo de resumen. El eje 2, por su parte, permite clasificar a los temblores según la causa que los origina. Tal como se mencionó anteriormente, un tipo de etiología del temblor (como es el caso del temblor parkinsoniano) puede originar síndromes temblorosos distintos, como será explicado más adelante al describir el temblor parkinsoniano.

Figura 3. Resumen de los principales síndromes temblorosos según la clasificación del eje 1 (Bhatia et al, 2017)

Temblor de reposo o acción	Temblores focales	Temblor postura/tarea específica	Temblores ortostáticos	Temblores con signos adicionales prominentes	Otros
<ul style="list-style-type: none">•TE y TE plus•Temblor de reposo segmental aislado•Temblor de reposo aislado•Temblor fisiológico exacerbado	<ul style="list-style-type: none">•Cefálico, de la voz, mentoniano, facial, otros.•Temblor palatino esencial	<ul style="list-style-type: none">•Calambre del escribiente, músicos, deportistas.	<ul style="list-style-type: none">•Temblor ortostático primario•Temblor pseudo-ortostático	<ul style="list-style-type: none">•Temblor distónico•Temblor parkinsoniano•Temblor de intención•Temblor de Holmes•Miorritmia•Temblor palatino sintomático	<ul style="list-style-type: none">•Temblor funcional•Temblor indeterminado

Fisiopatología - mecanismos generadores de temblor

Existen, a grandes rasgos, dos mecanismos principales que pueden intervenir en la generación de temblor. El primero de ellos es mecánico, periférico y fisiológico (normal). La oscilación de cualquier sistema mecánico depende de las propiedades inherentes al sistema, así como a los aportes externos que pueda recibir. Los segmentos corporales (como lo son los miembros superiores o inferiores) presentan una determinada rigidez natural e inercia, lo que determina la frecuencia en la que oscila normalmente al ser perturbado (Elbe y Randall, 1978). A mayor masa y carga inercial, dicha oscilación tendrá menor frecuencia y amplitud (Donaldson et al, 2012). Por ello, la frecuencia de resonancia de la articulación del hombro es menor que la del codo, mientras que esta es menor que la de la muñeca, y esta última a su vez es menor que la de los dedos (Raethjen et al, 2000). Asimismo, la actividad muscular funciona como filtro de paso bajo que no permite la expresión de estímulos de alta frecuencia: estímulos con una frecuencia menor a 12 Hz producirán una actividad oscilatoria del miembro en cuestión, mientras que frecuencias más altas (en general mayores a 15 Hz) sobrepasan la denominada “frecuencia de fusión tetánica”, frecuencia por encima de la cual el músculo genera una contracción sostenida, ya que la frecuencia es mayor a la capacidad de relajación del músculo, lo que lleva a que el temblor desaparezca (Marshall y Walsh, 1956; Donaldson et al, 2012). Uno de los factores que generan una oscilación fisiológica es el ritmo cardíaco, que genera un estímulo rítmico (Brumlik, 1962; Marsden et al, 1969). Sin embargo, el factor más determinante como generador de temblor fisiológico es el patrón de descarga neuromuscular (Freund, 1983). Las fibras musculares presentan una frecuencia de descarga de aproximadamente 8 Hz al estimularse (Freund et al, 1975; Milner-Brown et al, 1973). A medida que la fuerza de contracción aumenta, también lo hace la frecuencia de descarga, finalmente superando la frecuencia de fusión tetánica (Henneman et al, 1974). Aquellas fibras más rápidas tienen menor influencia en el temblor. Por otro lado, tanto el reflejo muscular de estiramiento (reflejo miotático), como los circuitos sensorimotores que controlan el segmento corporal, pueden ayudar a sincronizar la frecuencia de descarga muscular (Rothwell, 1998).

El segundo mecanismo, por su parte, depende de un oscilador central. Este término no se refiere estrictamente a una estructura anatómica generadora del temblor, sino a circuitos que producen señales oscilatorias ante determinadas circunstancias. Este mecanismo es el responsable de la activación patológica rítmica, y por lo tanto varía según el cuadro. El

mecanismo responsable del temblor parkinsoniano será discutido en mayor profundidad más adelante.

Metodología de registro del temblor

La electromiografía (EMG) es una herramienta importante para el análisis de los movimientos anormales (Hallett, 2003 y 2012), ya que es una medición directa de la actividad muscular que genera los movimientos y de la actividad de las motoneuronas alfa (Hallett, 2003). La actividad EMG puede ser medida con electrodos de superficie, de aguja o cable (wire electrodes). Dado que en los trastornos del movimiento, se trata de determinar qué músculos están activos en un movimiento, y qué patrón de activación tienen, el registro de superficie se presenta como el método de elección, ya que registra la actividad de un volumen muscular relativamente grande y permiten determinar una medida razonable de su actividad (Hallett, 2003). La inspección de la señal EMG permite determinar, en primera instancia, si la misma es regular o no. La actividad EMG rítmica puede parecer irregular si varía su amplitud, mientras que la actividad EMG irregular puede parecer rítmica si es de alta frecuencia. Por otro lado, la relación entre la actividad muscular agonista-antagonista permite determinar si la misma es sincrónica o asincrónica (alternante en el caso del temblor)(Hallett, 2003).

Para el procesamiento de la señal electromiográfica, suele ser útil la rectificación de la señal y suavizado de la misma (Figura 4), de manera de poder obtener una señal envolvente, característicamente sinusoidal, que permite simplificar el análisis del contenido frecuencial de la señal que genera el temblor (ver más adelante).

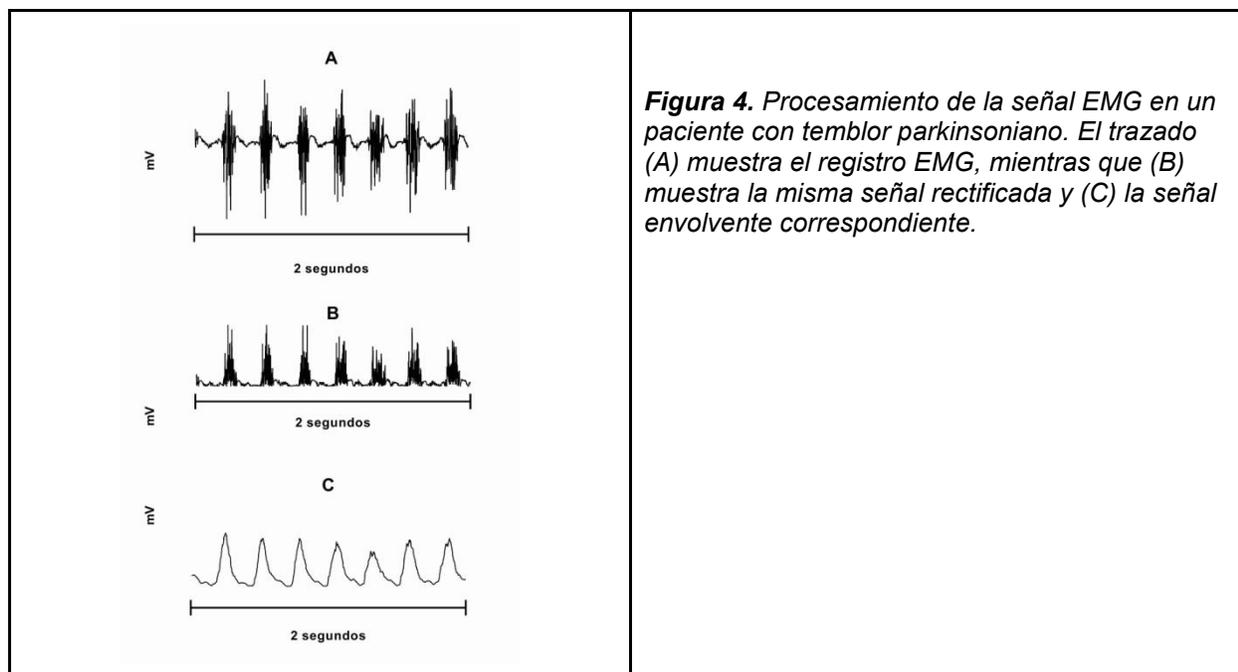


Figura 4. Procesamiento de la señal EMG en un paciente con temblor parkinsoniano. El trazado (A) muestra el registro EMG, mientras que (B) muestra la misma señal rectificada y (C) la señal envolvente correspondiente.

La mayor limitante del EMG de superficie para el análisis del temblor, es que no es una medida confiable para analizar su intensidad. La amplitud de la señal temblorosa en el EMG depende en gran medida de la posición de los electrodos respecto del músculo, del tamaño y la impedancia (Hallett, 2003). Mientras que la frecuencia del temblor permite caracterizarlo, su amplitud permite determinar la severidad del trastorno.

Para resolver este problema, la acelerometría provee una solución, ya que permite medir el movimiento global de un segmento corporal, y consecuentemente logra medir la amplitud del temblor. Los acelerómetros son pequeños sensores de movimiento que permiten detectar aceleraciones menores a 0.02 G (Elble, 2003). La señal generada por estos sensores permite determinar la aceleración de un miembro en el espacio, así como permite calcular la velocidad o su posición. Estos acelerómetros pueden registrar la aceleración en un solo eje del espacio, o de manera 3D. En este último caso, la señal generada en los tres ejes del espacio puede ser integrada en un solo canal, de manera tal que se pueda evaluar el movimiento global del segmento corporal, independientemente de su dirección, o incluso si cambia la misma. La señal acelerométrica se presenta como una sinusoidal que favorece el análisis frecuencial del movimiento. Su amplitud se correlaciona con la severidad del temblor (Elble, 2003).

El análisis acelerométrico de movimientos complejos en el espacio es una tarea difícil, ya que requiere de algoritmos matemáticos complicados para ser práctico, y es por ello que

cedió espacio frente al uso de cámaras infrarrojas y marcadores fiduciales para ese propósito. Sin embargo, es especialmente adecuado para el análisis del temblor, ya que la señal que genera, dado que es rítmica y regular, permite un análisis simple y rápido de su amplitud y frecuencia.

El temblor, como señal, consta de una o más oscilaciones superpuestas sobre una actividad de ruido de base. Por lo tanto, eso lo hace ideal para ser sujeto a un análisis en el dominio de la frecuencia, utilizando técnicas espectrales. El análisis espectral de una señal es un proceso matemático que descompone la señal digital en sus componentes frecuenciales (Eible 2003). El método más popularmente utilizado para este propósito es la transformada rápida de Fourier (FFT), que produce una serie de ondas sinusoidales y cosenoidales, cuya sumatoria genera una señal que se aproxima a la registrada. La frecuencia de estas ondas refleja el contenido frecuencial de la señal original, mientras que la amplitud refleja la intensidad de la señal en cada frecuencia. Este análisis permite determinar las contribuciones de cada frecuencia al movimiento registrado, y por lo tanto permite calcular la frecuencia dominante y su intensidad. El espectro de frecuencia es un gráfico de la intensidad espectral en función de su frecuencia (Figura 5).

La autocorrelación se utiliza para determinar la actividad rítmica dominante de una señal. Analiza el grado de correlación que existe entre una señal, comparada consigo misma, pero más adelante en el tiempo. Se define como la correlación que existe entre una señal y la misma señal, pero con un retraso t , expresada como función de t . Una autocorrelación en tiempo $t=0$ será siempre del 100%. Para una señal periódica, la autocorrelación generará una función oscilatoria de t con una frecuencia igual al componente rítmico dominante de la señal (Worrel y Lagerlund, 2016). Cuando ambos ciclos (el de la señal vs la señal con retraso) coincidan, la autocorrelación será máxima, mientras que cuando ambos ciclos tengan direcciones opuestas, la autocorrelación será mínima.

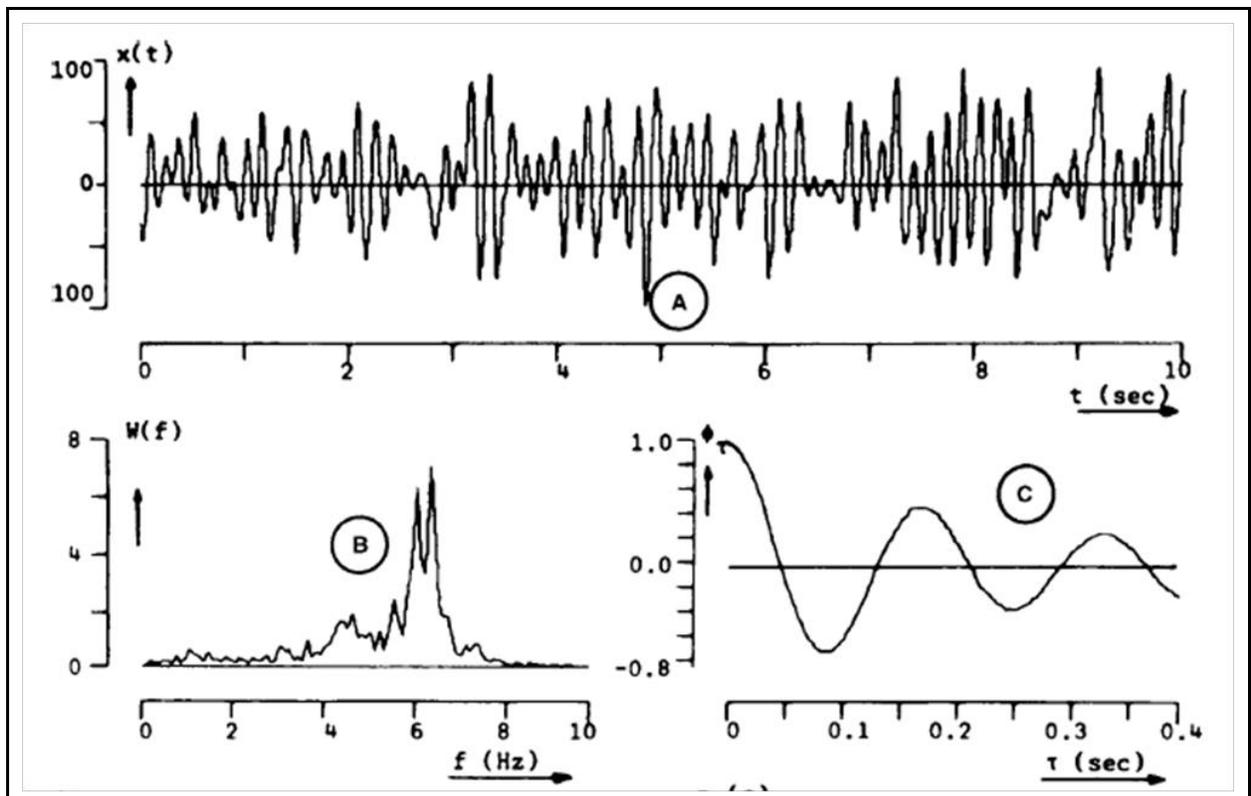


Figura 5. Análisis espectral y autocorrelación de una señal. A. muestra una señal electroencefalográfica con B. su espectro de frecuencia mostrando una frecuencia dominante alrededor de 6 Hz, y C. su autocorrelación, que muestra una onda oscilatoria con una latencia pico a pico de entre 0.15-0.2 segundos, lo que establece una frecuencia de aproximadamente 6 Hz.

El análisis de correlación cruzada cuantifica la relación entre dos señales registradas en electrodos distintos. Establece la correlación que existe entre ambas, y el retraso que existe entre ambas (se expresa como función del tiempo). Si ambas señales fuesen idénticas, el resultado de la correlación cruzada sería igual a la autocorrelación. Por otro lado, si una señal es similar a la otra, pero con un retraso T , entonces, la correlación cruzada será máxima en el tiempo $=T$, y periódicamente desde allí, en ambos sentidos, en la misma unidad de tiempo. Por ello, este análisis permite calcular y cuantificar si existen diferencias temporales entre señales similares, o si ocurren de manera simultánea. Esto a su vez permite inferir si ambas señales presentan un generador común entre ellas, o si ocurren secuencialmente (Worrel y Lagerlund, 2016).

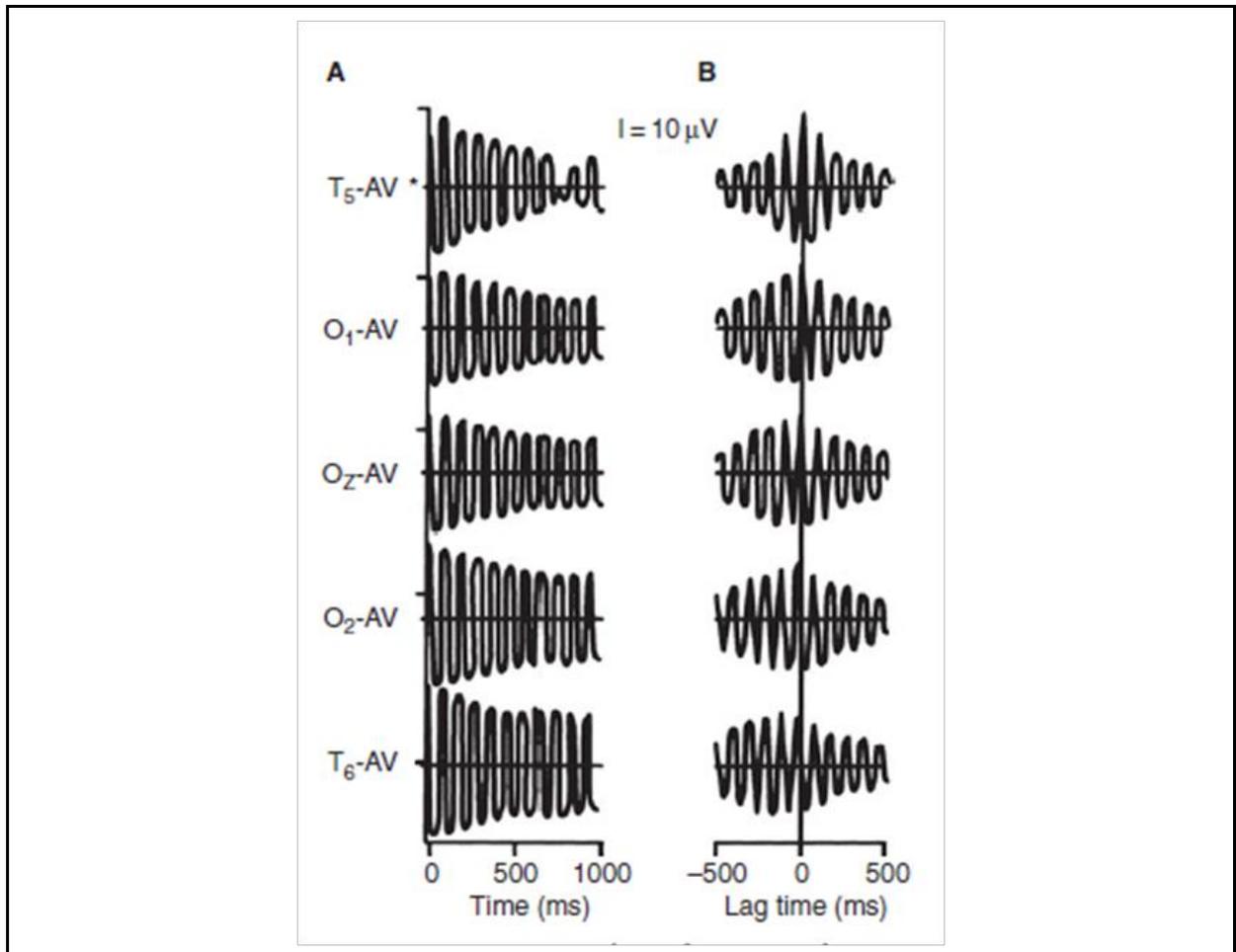


Figura 6. A. Autocorrelación y B. Correlación cruzada de una señal de frecuencia alfa de un segundo de duración en derivaciones de electrodos adyacentes. La autocorrelación muestra la ritmicidad de la señal pero no puede determinar diferencias temporales entre señales. La correlación cruzada muestra un aumento secuencial del retraso en tiempo (tiempo hasta el pico de la señal) yendo de T6 a T5. (Worrel y Langerlund, 2016)

Uno de los métodos más utilizados para determinar el grado de acople funcional (relación causal) entre dos señales oscilatorias es el análisis de coherencia. La coherencia es una función matemática que mide el grado de asociación lineal entre señales en una frecuencia determinada (0-100% de asociación). Se calcula como el espectro cruzado entre ambas señales, dividido y normalizado por el autoespectro (Halliday et al, 1995; Wang et al. 2004; Mima et al, 2003; Elble 2003). Una coherencia distinta de 0 puede estar dada por falta de correlación lineal entre ambas señales, o porque existe una correlación, pero no es lineal (Elble 2003). Con el propósito de determinar el grado de significancia estadística de esta correlación, se suele calcular el límite de confianza, teniendo en cuenta el número de segmentos de la misma señal en la que el cálculo fue realizado y promediado (Halliday et al, 1995). El análisis de coherencia es parámetro de gran importancia en el análisis de señales electrofisiológicas, ya

que permite determinar la conexión funcional entre estructuras estudiadas (ej: corteza-músculo, corteza-núcleos de la base, etc).

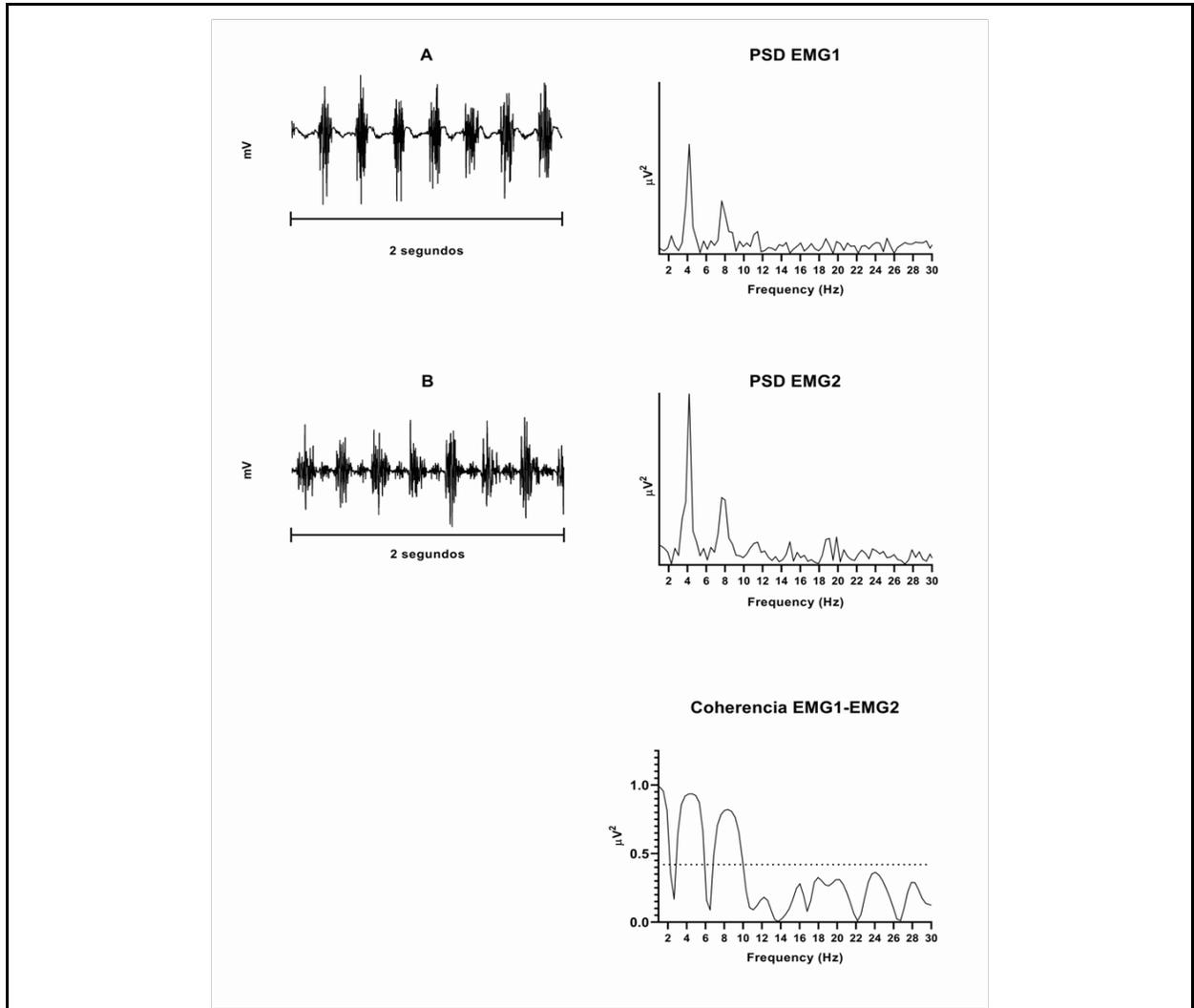


Figura 7. El gráfico muestra el registro de dos músculos antagonistas (extensor carpi radialis=(A) y flexor carpi radialis=(B) en un paciente con temblor parkinsoniano. Del lado derecho se observa el espectro de frecuencia correspondiente a cada una de las señales, y el análisis de coherencia entre ambas. Se observa una frecuencia dominante de 3.82 Hz, con su primer armónico en 7.36 Hz. Ambos picos muestran una coherencia significativa entre ambas señales (la línea punteada marca el límite superior del intervalo de confianza).

Diagnósticos diferenciales - causas más frecuentes del temblor

Tabla 3. Resumen de las características clínicas que permiten diferenciar entre los distintos tipos de temblor.

	Temblor parkinsoniano				Temblor esencial	Temblor fisiológico	Temblor distónico	Temblor de Holmes
	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV				
Temblor de reposo	SI	SI	NO	SI	NO/SI*	NO	NO	SI
Temblor postural	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI
Atenuación con movimiento	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Temblor cinético	SI/NO**	SI/NO**	SI	NO	SI	SI/NO**	SI	SI
Misma frecuencia reposo vs postura	SI	NO	-	-	SI	SI/NO**	SI/NO**	SI
Bradicinesia	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Otros signos neurológicos	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI
Frecuencia (Hz)	4-8	4-8/8-12	4-9	4-8	4-12	8-12	Variable (4-12 Hz)	2.5-4.5

(*): según la nueva clasificación de la MDS, el temblor esencial con temblor de reposo se considera "temblor esencial plus". (**): puede o no presentarse.

En la Tabla 3, se encuentran resumidos los principales síndromes temblorosos y sus características clínicas. La combinación de estas es la que permite diferenciar un tipo de otro. No existe ninguna característica aislada que permita discriminar entre los distintos tipos de manera transversal. Como puede observarse, la frecuencia no es un factor útil para realizar esta diferenciación, dado que existe una marcada superposición entre los distintos tipos de temblor patológico (la mayoría de los temblores presenta rangos de frecuencia similares) (Deuschl et al, 1998). La mayor dificultad diagnóstica surge entre cuadros monosintomáticos, con ninguna o poca sintomatología asociada al temblor. Por otro lado, no es infrecuente observar signos neurológicos asociados al cuadro que no son categóricos, o son dudosos. Ello derivó en el acuñamiento del término “signos blandos” incorporado en el último consenso internacional de temblor y en la descripción de cuadros como el “temblor esencial plus” (Bhatia et al, 2017).

Existen algunos síndromes que presentan exclusivamente temblor, como es el caso del temblor esencial, el temblor fisiológico y el temblor de reposo aislado (tipo IV del temblor parkinsoniano). El temblor fisiológico, generado por los mecanismos mencionados anteriormente, puede estar exacerbado por distintos factores, tales como hipertiroidismo, drogas simpaticomiméticas, estrés, etc. Se trata de un temblor bilateral de miembros superiores, predominantemente de acción; y suele ceder una vez que el factor exacerbante es controlado. El temblor esencial, por su parte, es un síndrome que consta de un temblor de acción bilateral, simétrico, de miembros superiores, que puede o no presentar temblor en otras localizaciones (lo más frecuente es que se asocie con temblor cefálico y/o de la voz) y que no presenta otros signos neurológicos asociados (Bhatia et al, 2017). Sin embargo, frecuentemente puede observarse en estos pacientes, un componente de reposo (reportado en hasta el 20% de los casos), así como signos neurológicos de significancia incierta. Estos casos dificultan aún más la diferenciación con otros tipos de temblor, y actualmente son catalogados como “temblor esencial plus”.

El resto de los síndromes temblorosos están asociados a otros signos neurológicos. Más adelante se discutirán en mayor profundidad aquellos síndromes con temblor asociado a signos parkinsonianos, lo que constituye otro de los grandes grupos de pacientes con temblor. En el temblor distónico, coexisten los fenómenos distónicos (activación sincrónica de músculos agonistas y antagonistas que generan la adopción de una postura anómala) con el temblor, el cual puede presentarse en el mismo segmento en el que se expresa la distonía (temblor

distónico propiamente dicho), o en otro segmento, en cuyo caso es catalogado como “temblor asociado a distonía”. Estos temblores suelen ser de acción, no aparecen durante el reposo, ni son atenuados por el movimiento. El temblor de Holmes, por su parte, se refiere a aquellos temblores originados en una lesión en la cercanía del núcleo rojo, y se caracteriza sindromáticamente por presentar temblor de reposo, postura y acción; sin atenuación con el movimiento, y a menudo acompañada por síntomas cerebelosos o aquellos correspondientes a la lesión en el tronco encefálico.

En resumen, si bien existen síndrome temblorosos claramente definidos, muchos pacientes tienen una presentación cuyos signos y síntomas no son del todo claros. Existen pacientes con síndromes temblorosos aislados y signos neurológicos inespecíficos o de significancia incierta; mientras que otros pacientes presentan síndromes asociados con síntomas poco claros o definidos. Este panorama genera que haya una marcada superposición entre las presentaciones posibles, y por lo tanto, el diagnóstico específico no siempre es fácil.

Enfermedad de Parkinson

Epidemiología de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta predominantemente a personas mayores y cuya prevalencia mundial ha sido calculada en aproximadamente el 0.3% de la población mayor de 40 años (Pringsheim et al, 2014). Se considera que es la causa de discapacidad neurológica que más ha crecido en las últimas décadas, en parte por el aumento de la expectativa de vida global y el consecuente aumento de la cantidad de personas mayores (GBD 2016 Parkinson's Disease collaborators). En Estados Unidos, se calcula su prevalencia en 100-200 personas cada 100.000 habitantes.

Historia

Existen menciones a la enfermedad en tratados antiguos de la India, e incluso en la Biblia (Donaldson et al, 2012). Leonardo da Vinci, en el siglo XV, describió en sus escritos a personas en las que coexistía la dificultad en los movimientos voluntarios y el temblor:

“esto aparece claramente en paralíticos...que mueven sus miembros temblorosos sin permiso de su alma, la cual, con todo su poder, no puede impedir que sus miembros tiemblen”

Esta referencia se considera una de las primeras descripciones de la sintomatología parkinsoniana y una muestra clara de que la enfermedad de Parkinson existía antes de la revolución industrial (Calne et al, 1989). Sin embargo, la enfermedad fue formalmente descrita por primera vez por James Parkinson en 1817 en su famoso “Ensayo sobre la parálisis agitante” (Parkinson, 1817) que posteriormente le valió su denominación como enfermedad de Parkinson; término acuñado por Charcot en 1879. Pese a ello, no fue sino hasta principios del siglo XX que los principios fisiopatológicos de la enfermedad fueron descritos. El patólogo alemán Frederick Lewy describió en 1912 la presencia de inclusiones neuronales citoplasmáticas en diversas regiones cerebrales de pacientes con la enfermedad (posteriormente llamados “cuerpos de Lewy”)(Lewy, 1912), mientras que en 1919, el neuropatólogo Konstantin Tretiakoff observó que la anomalía más destacable en los cerebros de pacientes con esta enfermedad era la pérdida de neuronas en la sustancia nigra pars compacta (SNc) (Tretiakoff, 1919). Treinta años después, en 1950, se determinó la importancia de la dopamina y su depleción de los circuitos de los ganglios de la base como fundamental en la fisiopatología de la enfermedad (Hornykiewicz, 2006). Finalmente, en 1967 James Cotzias demostró que dosis altas de levodopa, administrada por vía oral, tenían un dramático efecto positivo sobre los síntomas motores de la enfermedad, lo que derivó en el desarrollo del tratamiento sintomático de la enfermedad (Cotzias et al, 1967 y 1969).

Fisiopatología de la enfermedad

Desde un punto de vista macroscópico, los cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson (Donaldson et al, 2012) no presentan grandes anomalías. Microscópicamente, las alteraciones más relevantes incluyen la pérdida neuronal en sustancia nigra y locus ceruleus, con gliosis asociada. En las neuronas remanentes, el signo más característico de la enfermedad es la presencia de cuerpos de Lewy.

La alfa-sinucleína nativa adopta su estructura al unirse a las membranas lipídicas. La forma no plegada es degradada normalmente por proteosomas. En la enfermedad de Parkinson, existe una alteración en el plegamiento de esta proteína, tornándose insoluble y generando agregados filamentosos. Los agregados de alfa-sinucleína generan alteraciones en

el funcionamiento mitocondrial y estrés oxidativo. Esto a su vez genera la agregación de estas proteínas, formando los cuerpos de Lewy, estructura intracitoplasmática, esférica y eosinofílica característica de esta enfermedad, que lleva finalmente a la muerte celular.

La presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra y el locus ceruleus es el signo anatomopatológico patognomónico de la enfermedad. Sin embargo, estas inclusiones se encuentran distribuidas en otros sectores del sistema nervioso central. Braak y colaboradores (2003 y 2004) correlacionaron el grado de distribución de los cuerpos de Lewy en el sistema nervioso central, y el grado de progresión de la enfermedad. Durante los primeros estadios de la enfermedad, los cuerpos de Lewy pueden observarse de manera circunscrita al bulbo raquídeo. Posteriormente comienza a afectar la porción superior del tronco encefálico, comprometiendo especialmente a la sustancia negra. Dichas alteraciones continúan aumentando el grado de compromiso local, mientras que ciertas regiones del prosencéfalo, especialmente la corteza transentorrinal comienzan a presentar alteraciones. En las últimas etapas de la enfermedad se observa compromiso de la neocorteza, iniciando por el área prefrontal y finalmente afectando la corteza en su totalidad (Figura).

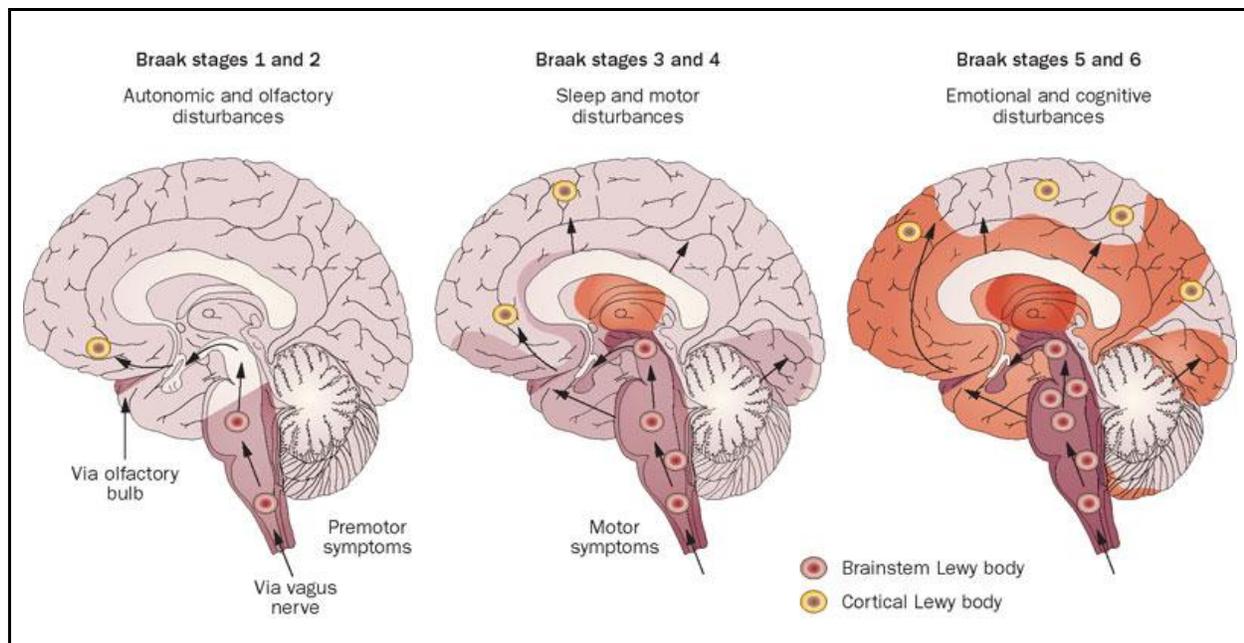


Figura 8. Estadios de Braak. La figura ilustra la progresión de la enfermedad a juzgar por la diseminación de cuerpos de Lewy, desde las estructuras del tronco hacia la corteza. Ello da lugar a los estadios propuestos por Braak en 2003 y 2004. Imagen obtenida de Doty, R. Olfactory dysfunction in

La depleción dopaminérgica, mediada principalmente por la disminución de la cantidad de neuronas en la SNc, genera alteraciones importantes en las conexiones del circuito, que al no poder ser compensadas por otros mecanismos, dan origen a la sintomatología de la enfermedad (DeLong, 1990; Obeso et al, 1997). El circuito de los ganglios de la base está compuesto por la sustancia nigra, el estriado (núcleo caudado y putamen), el globo pálido, el núcleo subtalámico (STN) y el tálamo (Albin et al, 1989).

Este circuito tiene un funcionamiento relativamente complejo (Figura 9). Recibe aferencias excitatorias de la corteza prefrontal, amígdala e hipocampo utilizando al glutamato como neurotransmisor. Por su parte, las neuronas de la SNc aportan una conexión dopaminérgica importante al estriado, generando influencias tanto inhibitorias como excitatorias. La interacción entre aferencia y eferencia del circuito está mediada por interneuronas estriatales que utilizan la acetilcolina como neurotransmisor. La eferencia estriatal, por su parte, es inhibitoria y utiliza al GABA como neurotransmisor. La conexión entre el STN y el globo pálido, tanto el interno como externo, es excitatoria y mediada por glutamato. La deficiencia de dopamina en la vía nigroestriatal genera denervación dopaminérgica en el estriado y consecuentemente hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos en el estriado y en la vía mesolímbica. Este modelo de funcionamiento del circuito se encuentra resumido en la Figura 9.

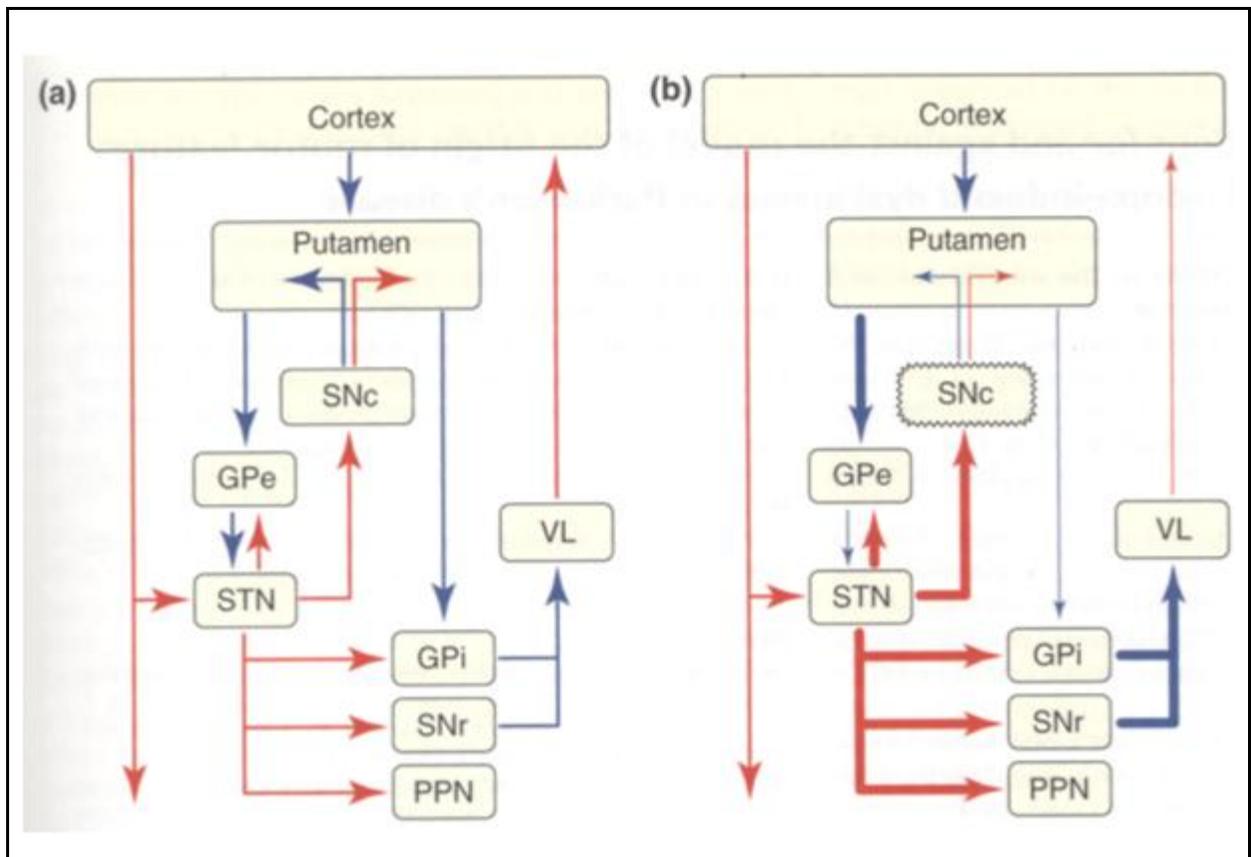


Figura 9. Modelo clásico del funcionamiento del circuito de los ganglios de la base. El circuito (a) muestra su funcionamiento normal, mientras el (b) muestra el funcionamiento en la enfermedad de Parkinson. Las flechas rojas muestran proyecciones excitatorias, mientras que las azules muestran influencias inhibitorias. El grosor de cada flecha muestra el grado de activación de cada proyección. (Obeso et al, 2000)

Existen dos vías eferentes principales del circuito: la vía directa, y la indirecta. En la vía indirecta, las proyecciones del estriado generan inhibición en el el GPe, lo que provoca que el STN aumente su actividad excitatoria sobre el GPi y SNr (núcleos de salida). Las neuronas del GPi son inhibitorias y proyectan hacia el tálamo, que a su vez genera una señal excitatoria hacia la corteza. En la vía directa, por su parte, el estriado proyecta directamente hacia los núcleos de salida de los ganglios basales: GPi y SNr (DeLong, 1990; Obeso et al, 2000).

En la enfermedad de Parkinson, la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra inicialmente es compensada por el aumento de la síntesis de dopamina por las neuronas sobrevivientes, aumento de la densidad de receptores dopaminérgicos y de las

aferentes de dendritas dopaminérgicas (Calabresi et al, 2000; Huot et al, 2007; Bezard et al, 2003). Sin embargo, existe un umbral por debajo del cual la falta de dopamina no puede ser compensada. La depleción dopaminérgica de la sustancia nigra afecta la vía nigroestriatal hacia el caudado y putamen. Esta alteración genera, a su vez, una sobrecarga sobre la vía indirecta, desinhibiendo al STN. La disminución en la inhibición de la vía directa genera, por su parte, una desinhibición adicional sobre los núcleos de salida del circuito. Esto lleva a un aumento en la inhibición del tálamo y una disminución en la aferencia excitatoria hacia la corteza motora, lo que en última instancia genera los síntomas parkinsonianos como la bradicinesia (Obeso et al, 2000).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson son la bradicinesia, rigidez y temblor de reposo (Gelb et al, 1999; Hughes et al, 1992). El primer paso para el diagnóstico clínico de la enfermedad, es la detección de estos síntomas: es necesaria la presencia de bradicinesia asociada con rigidez y/o temblor de reposo (Postuma et al, 2015) (Tabla 4). Este último tiene un rol importante en el diagnóstico por su elevada especificidad, y es por ello que además de ser un síntoma cardinal, es propuesto como criterio de soporte. Si bien la presencia del temblor de reposo no es estrictamente necesaria para el diagnóstico, su presencia es altamente predictiva de EP. Sin embargo, la presentación clínica del temblor no es uniforme, ya que los pacientes con EP pueden presentar también temblor postural o cinético (Deuschl et al, 2003; Helmich et al, 2012). Las causas de esta heterogeneidad no están del todo claras aún (Helmich et al, 2012).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Movimientos Anormales (MDS)(Postuma et al, 2015). En el panel superior se describen los signos necesarios para realizar el diagnóstico de parkinsonismo (paso 1), seguido de los criterios necesarios para la realización del diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson, tanto definido, como probable. En el panel inferior de la tabla se enumeran los criterios de soporte, de exclusión, y las banderas rojas a tener en cuenta al realizar la evaluación clínica diagnóstica.

Paso 1 = Diagnóstico de parkinsonismo	Paso 2 = Diagnóstico clínico
<p>Bradicinesia +</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rigidez o ● Temblor de reposo 	<p>EP clínicamente definido:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Ausencia de criterios de exclusión ● Al menos 2 criterios de soporte ● Sin banderas rojas

	<p>EP clínicamente probable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de criterios de exclusión • Banderas rojas balanceadas con criterios de soporte <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 bandera roja + 1 criterio de soporte ○ 2 banderas rojas + 2 criterios de soporte
--	---

Criterios de soporte	Criterios de exclusión	Banderas rojas
-Respuesta beneficiosa al tratamiento dopaminérgico -Diskinesias inducidas por LDOPA -Temblor de reposo de un miembro -Hiposmia o denervación simpática cardíaca	-Alteraciones cerebelosas -Parálisis supranuclear de la mirada vertical -Diagnóstico de DFT o APP -Parkinsonismo de MMII -Tratamiento con bloqueantes dopaminérgicos -Sin respuesta a LDOPA -Síntomas corticales claros -Imágenes moleculares sin alteraciones dopaminérgicas presinápticas -Otra condición que pueda explicar los síntomas	-Alteración rápidamente progresiva de la marcha -Sin progresión de síntomas motores por 5 años -Alteración bulbar temprana -Alteraciones respiratorias inspiratorias -Falla autonómica severa temprana -Caídas frecuentes antes de 3 años de evolución -Síntomas distónicos desproporcionados al parkinsonismo -Ausencia de síntomas no motores luego de los 5 años -Signos piramidales -Parkinsonismo bilateral simétrico

Abreviaciones: MMII=miembros inferiores; LDOPA=levodopa; DFT=demencia frontotemporal; APP=afasia primaria progresiva.

Clasificación y fenomenología del temblor parkinsoniano

El último consenso de la International Parkinson's and Movement Disorder Society sobre la clasificación del temblor explica que el “temblor asociado a parkinsonismo” es característicamente de reposo, con una frecuencia de 4-7 Hz, afectando miembros superiores, inferiores, mentón o lengua (Bhatia et al, 2017). Pueden coexistir con él otros tipos de temblor, como el postural o el cinético, manteniendo (o no) la misma frecuencia (Deuschl et al, 2003; Helmich et al, 2012; Zach et al, 2015). A raíz de ello, el temblor parkinsoniano ha sido definido más globalmente como todo tipo de temblor observado en pacientes con enfermedad de Parkinson. Esta definición general muestra claramente que existe gran variabilidad en las presentaciones de este tipo de temblor (Deuschl et al, 2012).

La mayoría de los pacientes presenta temblor predominantemente en un hemicuerpo, que coincide con la distribución del resto de los síntomas de la enfermedad. Suele afectar más frecuentemente a los miembros superiores y se exacerba con maniobras de provocación o al caminar (Raethjen et al, 2008). El temblor de reposo puede afectar a los músculos faciales, aunque casi nunca genera temblor cefálico (Roze et al, 2006). En una mínima proporción de pacientes, el temblor puede incluso presentarse con un componente ortostático. Si bien el temblor de reposo de miembros inferiores no es poco común en este tipo de pacientes, la elicitación del mismo con la bipedestación es extremadamente poco frecuente. Este tipo de temblores se presenta típicamente con una frecuencia mucho menor que el temblor ortostático idiopático (4-8 Hz) y suele ser catalogado como temblor pseudo-ortostático (Thomas et al, 2007).

Clásicamente se han descrito cuatro fenotipos distintos de temblor parkinsoniano (Deuschl et al, 2003 y 2012). El primero de ellos, más frecuente, es el de temblor de reposo propiamente dicho. Puede observarse durante el mantenimiento de una postura fija, sosteniendo la misma frecuencia (con una diferencia de hasta 1.5 Hz), pero raramente persiste durante el uso de las manos, ya que el movimiento suele inhibirlo. El segundo tipo de fenotipo es aquel donde coexisten el temblor de reposo y postural con una frecuencia distinta, mayor a 1.5 Hz, sin relación armónica entre ambas. En estos casos, no se observa atenuación del temblor con el movimiento. Este fenotipo, que afecta a una proporción menor al 10% de pacientes con temblor parkinsoniano (Dirkx et al, 2018), en ocasiones es catalogado como la coexistencia entre temblor parkinsoniano y temblor esencial (Jankovic et al, 1999). El tercer fenotipo corresponde a las formas de temblor puramente postural o cinético, sin ningún componente de reposo. Estos tipos son relativamente comunes de ver en las variantes akineto-rígidas de Parkinson, y han sido frecuentemente considerados como variantes de temblor

esencial o como indistinguibles del temblor fisiológico exacerbado. Por último, existen pacientes que presentan temblor de reposo de manera monosintomática. Dada la ausencia de bradicinesia, dichos cuadros no pueden ser catalogados como enfermedad de Parkinson clínicamente definida (Postuma et al, 2015), aunque muchos de ellos terminan desarrollando la forma temblorosa de la enfermedad años después. Una proporción importante de estos pacientes muestran alteraciones de captación en PET con 18F-DOPA o en el DAT-Scan (Ghaemi et al, 2002), denotando denervación nigroestriatal.

El temblor parkinsoniano presenta un comportamiento especial dentro de lo que es la sintomatología de la enfermedad. Frecuentemente se lo considera un síntoma independiente, e incluso se ha sugerido que podría tener una fisiopatología distinta del resto de los síntomas cardinales (Helmich et al, 2012). El temblor no suele progresar con la misma velocidad con la que lo hacen la bradicinesia o la rigidez (Louis et al, 1999). Su severidad tampoco suele correlacionarse necesariamente con los otros síntomas motores, y suele presentar mayor fluctuación diaria (Louis et al, 2001). Asimismo, el temblor suele responder menos al tratamiento dopaminérgico (Koller et al, 1994; Fishman et al, 2008), y puede incluso presentarse en el hemicuerpo contralateral al lado más afectado (Koh et al, 2010).

Un aspecto característico del temblor parkinsoniano es que cede o disminuye marcadamente con la activación muscular para ejecutar una postura o movimiento específico (Deuschl et al, 2003; Bhatia et al, 2017). En la mayoría de los pacientes con coexistencia de temblor de reposo y postural, el temblor puede desaparecer por un breve período de tiempo y re-emergir luego al sostener una postura fija, manteniendo la misma frecuencia (Jankovic et al, 1999; Deuschl y Krack, 1998). Este fenómeno ha despertado gran interés en el último tiempo, dado que es altamente predictivo de EP, y ha sido postulado como un aspecto útil para diferenciar el temblor parkinsoniano de otros tipos de temblor (Jankovic et al, 1999; Papengut et al, 2013).

Se considera que el temblor re-emergente es una extensión del mismo temblor de reposo (responden al mismo generador central)(Hallett, 2012), y que es consecuencia del déficit dopaminérgico nigro-estriatal (Deuschl et al, 2003). Sin embargo, la consideración que se le da al efecto de la activación muscular sobre los distintos tipos de temblor es diferente. Desde su descripción inicial, se ha remarcado que el temblor parkinsoniano sucede en reposo (Parkinson, 1817), y que la relajación muscular es un aspecto fundamental para la correcta evaluación de este síntoma (Gowers, 1887; Fahn et al, 1988). Existe un consenso general de

que los pacientes deberían mantener sus miembros relajados y completamente soportados contra la gravedad para su adecuada evaluación (Deuschl et al, 1998; Goetz et al, 2008; Bain et al, 1993). Sin embargo, no existe una recomendación formal acerca de qué posición es la más correcta para ese objetivo. Se han utilizado distintas estrategias para lograr la relajación muscular, que varían según la preferencia del médico o su hipótesis (Zach et al, 2015; Jankovic et al, 1999; Rathjen et al, 2000; Bain et al, 2002; Navan et al, 2001, 2003). Sin embargo, ninguna de ellas ha probado ser superior a la otra.

En contraposición, el temblor postural parkinsoniano, considerado como extensión del de reposo, sucede en situaciones de activación muscular constante (isométrica). Estudios comparando ambos tipos de temblor muestran que el temblor postural suele presentar una leve diferencia de frecuencia y menor amplitud que durante el reposo, pero que de ninguna forma es un factor que impide la aparición del temblor (Dirkx et al, 2018). Algo similar sucede durante la marcha, maniobra comúnmente utilizada para evocar el temblor de reposo, y donde la condición no es de completo reposo (Zach et al, 2015; Raethjen et al, 2008; Uchida et al, 2011; Sciacca et al, 2015).

Fisiopatología del temblor parkinsoniano

Los estudios realizados para determinar el origen y base neurofisiológica del temblor parkinsoniano han determinado que depende mayormente de un oscilador central (Deuschl et al, 2000 y 2003; Elble, 1996; McAuley et al, 2000). Los mecanismos periféricos, por su parte, generan poco efecto sobre el temblor (Pollock et al, 1930; Walshe et al, 1924; Homberg et al, 1987), aunque algunos reflejos de estiramiento podrían interactuar con la activación central oscilatoria de manera marginal (Rack et al, 1986). Actualmente se considera que el desarrollo del temblor depende de la actividad reverberante en ciertos circuitos centrales, localizados en los ganglios de la base (Bergman et al, 1998). Se han detectado patrones de actividad rítmica en tálamo principalmente (Lenz et al, 1985, 1998 y 1990), aunque también en núcleo subtalámico (Rodríguez et al, 2008) y globo pálido interno (Hutchinson et al, 1997; Magnin et al, 2000). Los hallazgos sugieren que no se trata de un generador único, sino de relevos de circuitos transmitiendo la señal temblorosa de otras localizaciones (Zirh et al, 1998). Existen distintos modelos que intentan explicar la fisiopatología del temblor (ver más adelante). La señal oscilatoria en estos circuitos suele estar correlacionada con la actividad temblorosa periférica, aunque el análisis de coherencia entre ambas estructuras (ganglios de la base -

músculo) suele ser dificultoso, ya que existen circuitos independientes para cada grupo muscular (Raethjen et al, 2000).

Modelos neurofisiológicos del temblor en EP

Durante el paso de los años se han desarrollado diversos modelos que permitan explicar la fisiopatología del temblor parkinsoniano. El primer modelo propuesto (Jahnsen et al, 1984) postula al tálamo (en vez de los ganglios basales) como marcapasos del temblor. Este modelo se basa en la observación de que células talámicas presentan espontáneamente una oscilación a 6 Hz en su estado hiperpolarizado generada por potenciales de canales de calcio de bajo umbral (Llinas et al, 1988). Sin embargo, estudios in vivo (Magnin et al, 2000) han mostrado la presencia de esta actividad en sujetos con y sin temblor, mientras que esta actividad oscilatoria no es coherente con el temblor periférico. Estos hallazgos muestran que los potenciales de canales cálcicos de bajo umbral no estarían relacionados con el temblor.

Un segundo modelo establece al tálamo como filtro de oscilaciones de mayor frecuencia (Pare et al, 1990). Los ganglios basales presentan un aumento de la actividad beta en pacientes parkinsonianos. Esta hipótesis postula que las neuronas de la porción anterior del núcleo ventrolateral del tálamo transforman dicha oscilación beta, en una actividad oscilatoria de 4-6 Hz. Sin embargo, la estimulación de alta frecuencia en el pálido no se transmite a la corteza motora, por lo que es poco probable que estas oscilaciones generen el temblor parkinsoniano (Rivlin-Etzion et al, 2006 y 2008). Por otro lado, la oscilación beta en pacientes con EP está más relacionada con la akinesia (Rivlin-Etzion et al 2006; Hammond et al, 2007) y el tratamiento dopaminérgico, a pesar de mejorar la oscilación beta, no suele controlar adecuadamente al temblor (Kuhn et al, 2006).

Otro modelo establece que el STN y GPe constituyen un marcapasos que es modulado por inhibición estriatal sobre el GPe (Plenz et al, 1999). Sin embargo, estas oscilaciones ocurren a baja frecuencia (menor a 2 Hz), por lo que no queda claro si están relacionadas al temblor, especialmente teniendo en cuenta que no existen estudios in vivo al respecto. Un cuarto modelo establece la generación del temblor en la pérdida de segregación de los ganglios basales. En su estado normal, la actividad de las neuronas palidales está completamente no correlacionada con aquella de las neuronas adyacentes (Bar-Gad et al, 2003). En los casos parkinsonianos, se observa un aumento de esta correlación, incluso en poblaciones neuronales alejadas (Bergman et al, 1998). Este fenómeno podría llevar a una sincronización excesiva que resulte en la generación de temblor (Deuschl et al, 2000). Sin embargo, la correlación entre las

oscilaciones en los ganglios de la base y el temblor es inconsistente, por lo que se complica encontrar una relación causal entre ambos (Zaidel et al, 2009).

El modelo más aceptado actualmente integra la función de dos circuitos con un rol primordial en la fisiopatología del temblor parkinsoniano: los ganglios basales y el circuito cerebelo-tálamo-cortical (Helmich et al, 2011). A diferencia de los modelos mencionados anteriormente, que se basan en registros electrofisiológicos in vivo, el desarrollo de este modelo proviene de estudios que utilizan resonancia magnética funcional y correlacionan los resultados con la actividad electromiográfica de los miembros (van Duinen et al, 2005; van Rootselaar et al, 2008). Estos estudios mostraron una correlación entre la amplitud del temblor y la actividad en el circuito cerebelo-tálamo-cortical, mientras que el inicio de la actividad temblorosa se vio temporalmente relacionado con la actividad en los ganglios de la base. Asimismo, se observó un aumento de la conectividad funcional entre ambos circuitos en aquellos pacientes con un fenotipo parkinsoniano tembloroso. A partir de dichos resultados, se considera que el circuito de los ganglios basales desencadena el inicio y cese del temblor, y que los loops cerebelo-tálamo-corticales modulan su intensidad (Helmich et al, 2011). Esta contribución combinada por ambos circuitos ha motivado el desarrollo del modelo de EP denominado “modulador-interruptor” (“dimmer-switch model”)(Helmich et al, 2012).

Interacción entre el temblor parkinsoniano y la actividad muscular

Diferentes estudios han evaluado las interacciones entre movimiento y temblor en cada circuito. Un estudio dirigido por Hallett et al. (1977) ha demostrado que tanto el temblor de reposo como los movimientos voluntarios están conducidos por oscilaciones corticales similares, lo que explica por qué no suceden de manera simultánea. Además, la activación cortico-cerebelosa ha mostrado suprimir el ritmo tembloroso, lo que explica por qué el temblor de reposo no es inhibido por el movimiento cuando existe disfunción cerebelosa (Deuschl et al, 1999). Por otro lado, las respuestas relacionadas al temblor en el tálamo no son suprimidas por la planificación motora (Helmich et al, 2011), a pesar que se ha observado que el globo pálido se activa durante el planeamiento, así como cuando se desencadena una actividad tremorígena en el circuito cerebelo-tálamo-cortical (Helmich et al, 2009). Por lo tanto, la actividad relacionada al movimiento podría reemplazar la actividad temblorosa tanto por ausencia de gatillos intermitentes, o por una inhibición activa de la corteza motora (“surround inhibition”)(Beck et al, 2011). Es sabido que los ganglios basales están fuertemente

involucrados en los cambios de plan de movimiento, aunque no en mantener una postura fija (Helmich et al, 2011).

Esta interacción neuromuscular entre la actividad muscular y el temblor es la razón por la cual la evaluación del temblor de reposo en pacientes con EP debe ser realizada con el miembro completamente relajado (Goetz et al, 2008; Bain et al, 1993), dado que de esta manera se evita la influencia potencial de la actividad muscular sobre los circuitos centrales. Sin embargo, esta influencia se encuentra de manera constante en el temblor postural, donde suele observarse únicamente una breve pausa en el temblor antes de re-emergir (Jankovic et al, 1999; Papengut et al, 2013; Dirx et al, 2018). No queda claro si esta pausa se debe a un cese real de la actividad temblorosa, o simplemente de un período de atenuación donde la amplitud es demasiado baja para ser detectada clínicamente.

Factores modificadores del temblor

Así como la activación muscular disminuye o detiene la actividad temblorosa, existen otros aspectos que modulan la intensidad del temblor en más o en menos. La levodopa, pilar fundamental del tratamiento de los síntomas parkinsonianos, característicamente disminuye la amplitud del temblor, tanto de reposo (Elias et al, 2014) como postural (Dirx et al, 2018). Sin embargo, este efecto sobre el temblor es variable, y la efectividad de la medicación suele ser menor para el manejo del temblor, que sobre la bradicinesia o rigidez (Koller et al, 1994; Fishman, 2008). En contraposición, aumentos en la intensidad del temblor se observan típicamente luego de la distracción, estrés mental, co-activación cognitiva, o durante el movimiento de otros segmentos corporales (Rathjen et al, 2008; Marsden et al, 1967). Estudios recientes han mostrado que se pueden detectar distintos fenotipos de temblor parkinsoniano en relación al grado de respuesta a la levodopa (Zach et al, 2020), y que probablemente estas diferencias estén relacionadas con distintos mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En línea con estos resultados, se ha observado que la carga cognitiva genera un aumento de la intensidad del temblor mediante dos mecanismos: por influencia ascendente del sistema noradrenérgico sobre el tálamo (núcleo cerebeloso); y por actividad descendente de los circuitos cognitivos sobre el tálamo, cerebelo y corteza motora (Dirx et al, 2020).

Perspectivas futuras sobre el estudio del temblor parkinsoniano

Si bien el temblor de reposo es el signo más específico para EP (Deuschl et al, 2003), la severidad del mismo no suele asociarse con mayor severidad de la enfermedad, duración o

grado de depleción dopaminérgica (Brücke et al, 2000). La mayoría de los estudios se han focalizado en el análisis de la frecuencia del temblor (elemento esencial del temblor), así como de su amplitud. La graduación del temblor se realiza en base a ésta, así como la medición de respuesta terapéutica o provocación (Bain et al, 1993; Raethjen et al, 2008). Sin embargo, la frecuencia y amplitud son pobres criterios para diferenciarlo de otro tipo de temblores (Deuschl et al, 1996). Estudios recientes han comenzado a analizar otros aspectos, históricamente relegados, del temblor, con resultados prometedores. En el último tiempo, incluso se ha postulado al análisis neurofisiológico del temblor como una forma útil y económica para diferenciar distintos tipos de temblor, con eficacia similar al PET (Biase et al, 2017).

En ese sentido, y como fue mencionado anteriormente, la atenuación del temblor por parte del movimiento/activación muscular es considerado como el elemento de mayor valor diagnóstico para diferenciar el temblor parkinsoniano de otros tipos de temblor, ya que es un fenómeno patognomónico de la enfermedad y posiblemente responda a factores exclusivos e inherentes a la fisiopatología del Parkinson, y por ello permitan maximizar el poder discriminador de este aspecto clínico con otros tipos de temblor. Es por ello que el estudio de la fisiología de este fenómeno constituye el centro del presente trabajo de tesis.

Significado y originalidad de la propuesta

El temblor es una de las consultas más frecuentes en la práctica neurológica diaria, y puede ser consecuencia de una gran variedad de patologías y condiciones subyacentes. La correcta identificación del temblor parkinsoniano y su caracterización fenotípica es un aspecto fundamental para llegar a un diagnóstico correcto y consecuentemente para iniciar un tratamiento adecuado. La evaluación neurofisiológica es en este sentido, una extensión del examen físico, que aporta datos objetivos a una determinación que en muchos casos puede ser dificultosa. Mejorar el conocimiento de los mecanismos subyacentes a la expresión del temblor podría ayudar a clarificar la fisiopatología del temblor, y con ello ofrecer nuevas ideas para el desarrollo de tratamiento sintomático.

El temblor de reposo es altamente predictivo de EP, y la atenuación del temblor por la activación muscular es considerada un aspecto característico del temblor parkinsoniano. Por tal motivo, este fenómeno ha sido estudiado como elemento para discriminar distintos tipos de temblor. Sin embargo, este aspecto surge de evaluaciones clínicas y únicamente de manera

indirecta de estudios neurofisiológicos. Actualmente no existen a nuestro saber estudios que hayan evaluado de manera directa el efecto de la activación muscular sobre el temblor parkinsoniano, ni que hayan analizado la influencia de la actividad motora sobre el temblor, sin discriminar entre reposo y postura, buscando similitudes en el comportamiento en ambos casos, ya que se considera que responden a la misma fisiopatología.

Este estudio pretende evaluar la influencia de la activación muscular sobre la expresión del temblor y el fenómeno de atenuación y exacerbación del mismo. Se evaluará este aspecto desde el punto de vista clínico y neurofisiológico, tanto periférico como a nivel central en los ganglios basales.

Objetivo principal:

Analizar la influencia de la activación muscular sobre el temblor parkinsoniano

Objetivos específicos:

1. Comparar la sensibilidad y especificidad para la detección de temblor parkinsoniano en las posiciones más frecuentemente utilizadas para su evaluación (miembros superiores).
2. Definir qué posición de las estudiadas en [1] genera mayor relajación muscular
3. Analizar el fenómeno clínico de atenuación del temblor con el movimiento (re-emergencia)
 - a. Evaluar la respuesta a la reposición dopaminérgica
 - b. Evaluar el efecto de las maniobras de provocación del temblor (distracción)
 - c. Comparar la sensibilidad de los métodos de medición del temblor: evaluación clínica vs métodos instrumentales
4. Determinar la correlación entre la actividad cerebral profunda por microregistro en ganglios basales y el fenómeno clínico de re-emergencia evaluado en [3].
 - a. Definir si la pausa observada en el temblor re-emergente se debe a una disminución de la amplitud del temblor o a una detención real de la actividad temblorosa.

Hipótesis

- La activación muscular actúa como modulador central del temblor parkinsoniano.
- Esta modulación genera una modificación en la amplitud del temblor, que en muchos casos es percibida clínicamente como una pausa en la actividad temblorosa.
- Los factores que modifican la amplitud del temblor, también modificarán la pausa.
- Las modificaciones de expresión del temblor parkinsoniano no se correlacionan con cambios en los mecanismos centrales de generación del temblor.
- Los métodos de evaluación clínica difieren en su capacidad para inducir temblor y en el grado de activación muscular que generan.
- Los métodos instrumentales son más sensibles que la evaluación clínica para evaluar el fenómeno de atenuación.

Materiales y métodos

Plan de la Investigación

Inicialmente se evaluará la sensibilidad y especificidad de distintas posturas comúnmente utilizadas en la evaluación clínica del temblor de reposo para inducir la aparición de temblor o para aumentar su amplitud. Para ello se comparará la amplitud del temblor, definida clínica y acelerométricamente, en pacientes con enfermedad de Parkinson con temblor de reposo, y pacientes con temblor esencial, sin temblor de reposo. En un segundo paso, se evaluará el grado de actividad muscular en los miembros superiores de sujetos sanos, mientras mantienen cada una de esas posiciones. Los resultados de esta fase serán luego comparados con aquellos de la fase 1.

En una tercera etapa se analizará el fenómeno clínico de re-emergencia. Se comparará la evaluación clínica del fenómeno con la evaluación neurofisiológica del mismo. Se correlacionará la amplitud del temblor con la duración de la pausa observada, y se evaluará el

efecto de la levodopa y de las maniobras de provocación del temblor sobre el temblor re-emergente. Para ello se evaluará la actividad acelerométrica del temblor, así como la evaluación clínica en pacientes con enfermedad de Parkinson y temblor re-emergente.

En la última etapa se correlacionarán los hallazgos obtenidos en la fase 3 con el microrregistro de los ganglios de la base en un paciente con enfermedad de Parkinson y temblor re-emergente sometido a cirugía de colocación de estimulación cerebral profunda.

Procedimiento experimental:

- Fase 1: Análisis de la sensibilidad y especificidad para elicitación de temblor en las posiciones más comúnmente utilizadas para la evaluación del temblor de reposo en enfermedad de Parkinson. Comparación de los resultados en pacientes con EP vs TE.
- Fase 2: Análisis del grado de relajación muscular utilizando EMG de superficie en miembros superiores en las posiciones utilizadas en la fase 1. Comparación de los resultados de la fase 1 vs fase 2.
- Fase 3: Evaluación neurofisiológica del fenómeno de re-emergencia. Evaluación del efecto de la levodopa y de la distracción sobre el temblor re-emergente. Comparación de los métodos de evaluación clínicos vs instrumentales.
- Fase 4: Comparación de los hallazgos obtenidos en la fase 3, con el registro de los circuitos de los ganglios de la base durante la cirugía de colocación de estimulador cerebral profundo.

Capítulo 2

Sensibilidad y especificidad de las diferentes posturas para evaluar el temblor de reposo de miembro superiores

Wilken M, Bruno V, Rossi M, Ameghino L, Deuschi G, Merello M. Sensitivity and specificity of different hand positions to assess upper limb rest tremor. Movement Disorders. 2019 Apr;34(4):575-9.

Introducción

El temblor de reposo constituye uno de los síntomas cardinales de la enfermedad de Parkinson. La descripción clásica realizada por James Parkinson en 1817 mencionaba que el temblor ocurre mientras el segmento corporal afectado es soportado contra la gravedad y no utilizado (Parkinson, 1817). Sin embargo, la presentación clínica del temblor parkinsoniano no es uniforme, ya que los pacientes con esta enfermedad pueden mostrar también temblor postural y cinético (Deuschl et al, 2003). Temblores de gran amplitud son típicamente observados tras la distracción, estrés mental, co-activación cognitiva, o durante la activación muscular de otro segmento corporal, tal como se observa durante el golpeteo de los dedos o la marcha (Marsden et al, 1967; Raethjen et al, 2008). Por otro lado, la amplitud suele disminuir con la activación muscular del mismo miembro (Boose et al, 1994; Deuschl et al, 2000).

Desde la descripción inicial del temblor de reposo, la relajación muscular ha sido considerada un factor necesario para su evaluación. En 1899, William Gowers explicó que “las manos continúan moviéndose mientras se mantienen en reposo sobre las rodillas del paciente cuando está sentado” (Gowers, 1899). En tiempos más recientes, Fahn y colaboradores han indicado que el temblor de reposo es fácilmente evaluado cuando el paciente está sentado en una posición relajada, con los antebrazos y manos reposando sobre las rodillas del paciente, y sus pies firmemente apoyados en el suelo (Fahn et al, 1988). Los autores incluso sugieren evaluar al paciente acostado, en caso de no ser posible su relajación en la posición sentada. La declaración de consenso de la Sociedad Internacional de Movimientos Anormales (MDS por sus siglas en inglés) sobre el temblor, publicada en 1998, recomienda que el paciente sea idealmente evaluado reposando en un sillón (Deuschl et al, 1998). Recientemente, las instrucciones de la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson de la MDS (MDS-UPDRS) recomienda que el paciente esté tranquilamente sentado en una silla, con las manos apoyadas sobre el apoyabrazos (no sobre los muslos) y los pies en el piso (Goetz et al, 2008).

Distintos autores han aplicado variadas estrategias para conseguir la relajación muscular de sus pacientes (Raethjen et al, 2000; Bain, 2002; Navan et al, 2001, 2002 y 2003; Jankovic et al, 1999), basados en preferencia personal y/o hipótesis individuales. Éstas han sido enumeradas y resumidas en un trabajo clínico publicado en 2015 por Zach y colaboradores (Zach et al, 2015), incluyendo las siguientes: temblor durante la marcha, con las manos pronadas o supinadas sobre los muslos, con los brazos colgando a los costados, con

los antebrazos apoyados y las manos colgando, y acostado en posición supina. Algunos investigadores suelen utilizar una posición con las manos semi-pronadas sobre los muslos, lo que por definición estricta no constituye una condición de reposo, pero requiere una mínima contracción de músculos pronadores y supinadores para mantener el balance del miembro.

En resumen, existe consenso general de que los miembros superiores de los pacientes deberían ser evaluados en una posición relajada y soportada contra la gravedad (Bain et al, 1993). Sin embargo no existe, a nuestro entender, una recomendación formal, basada en un análisis de sensibilidad, que indique la posición más adecuada para la evaluación del temblor de reposo.

Nuestra hipótesis es que las diferentes posiciones que más comúnmente se utilizan en la práctica clínica para la evaluación del temblor de reposo de miembros superiores, difieren su capacidad para evidenciar el temblor, a saber: en posición semi-pronada, completamente pronada y con las manos colgando del apoyabrazos. La falta de relajación en cualquiera de estas posiciones podría asimismo provocar temblor en pacientes con temblor esencial (TE), generando así posibles errores de diagnóstico. El objetivo de este estudio es evaluar las diferentes posiciones utilizadas en la práctica clínica para la valoración del temblor de reposo.

Métodos

Realizamos un estudio observacional, prospectivo, analítico de casos y controles evaluando la sensibilidad y especificidad de diferentes posiciones de miembros superiores para evaluar la amplitud y constancia del temblor de reposo en pacientes con enfermedad de Parkinson (casos) y con temblor esencial sin temblor de reposo (controles). Las evaluaciones estuvieron basadas en puntuación clínica (puntaje en la escala MDS-UPDRS) y análisis acelerométrico. El comité de ética en investigación de nuestra institución aprobó el protocolo, que fue llevado a cabo en cumplimiento de los estándares de buena práctica clínica. Todos los participantes del estudio firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Participantes

Pacientes con EP y con TE fueron reclutados de manera prospectiva y consecutiva del Servicio de Movimientos Anormales de nuestro Departamento de Neurología. Se incluyeron

aquellos pacientes adultos sin deterioro cognitivo, con diagnóstico realizado por un especialista en movimientos anormales.

Los pacientes parkinsonianos debían cumplir con los criterios diagnósticos clínicos para enfermedad de Parkinson (Postuma et al, 2015), referir al temblor como uno de sus signos cardinales, presentar temblor de reposo con un puntaje de 1-4 en el ítem 3.17 de la escala MDS-UPDRS, así como un puntaje en la escala de Hoehn y Yahr de 1-4. Los pacientes con temblor esencial debían cumplir con los criterios diagnósticos definidos por el grupo de trabajo sobre temblores de la Sociedad Internacional de Movimientos Anormales (MDS) en su Declaración Consensuada sobre la Clasificación de los temblores (Bhatia et al, 2018), así como temblor postural. Aquellos pacientes con TE y temblor de reposo fueron excluidos del análisis.

Aquellos sujetos con otras causas conocidas de temblor, exposición actual o reciente a fármacos tremorígenos, coexistencia de EP y TE, o aquellos con condiciones anatómicas u ortopédicas que afecten los miembros superiores, fueron excluidos del análisis. Los pacientes parkinsonianos con fenotipo acinético-rígido puro, aquellos que no se encontraban en condiciones de suspender la medicación sintomática, o aquellos con historia previa de TE, también fueron excluidos.

Protocolo de evaluación

A los pacientes con EP se les solicitó suspender la medicación antiparkinsoniana previo a la evaluación, por al menos 12 horas en el caso de la levodopa, y por lo menos 24 horas en el caso de los agonistas dopaminérgicos. Los pacientes con TE continuaron con su medicación habitual, pero se les solicitó que mantengan la dosis estable por lo menos durante una semana previa a la participación en el estudio. No se restringió el uso del resto de las medicaciones.

Los pacientes fueron evaluados siguiendo las recomendaciones de la escala MDS-UPDRS (Goetz et al, 2008): con el paciente confortablemente sentado, las manos puestas sobre el apoyabrazos y ambos pies apoyados firmemente en el piso. Posteriormente se evaluaron tres posiciones diferentes: a) las manos en posición semi-pronada (SP), b) completamente pronada (CP), y c) con las manos colgando del apoyabrazos (HD).

La actividad de ambos miembros superiores fue registrada en video y por acelerometría durante 3 minutos (Raethjen et al, 2008) en cada posición, con un período de 2 minutos de reposo entre grabaciones. Los videos se registraron utilizando una cámara Sony Handycam, ubicada enfrente del paciente, de manera tal que ambas manos y antebrazos estén claramente

visibles en la toma, sin exponer la cara del paciente. Los registros acelerométricos fueron realizados utilizando dos acelerómetros inerciales de 3 ejes, con una sensibilidad de 5g, que fueron asegurados al dorso de cada mano (Biopac Systems Inc, CA, USA).

Todos los videoclips (3 por sujeto, de 3 minutos de duración cada uno) fueron compilados de manera aleatorizada en una lista que fue entregada a tres especialistas en movimientos anormales, ciegos al diagnóstico de cada paciente, para que adjudiquen el puntaje correspondiente según la escala de MDS-UPDRS. Las señales triaxiales de ambos acelerómetros fueron integradas en línea en un canal único y analizado fuera de línea utilizando el software BIOPAC AcqKnowledge 4.2.0 (BIOPAC Systems Inc, CA, USA). Las señales fueron muestreadas a 320 Hz, para luego ser filtradas con un ancho de banda de 0.5-300 Hz. El espectro de densidad de potencia (PSD) fue calculado para cada muestra, tomando la frecuencia del temblor como aquella presente en el primer pico dominante del espectro. En línea con estudios previos (Raethjen et al, 2008), la amplitud del temblor fue medida calculando la potencia total de la señal entre 0 y 30 Hz.

El resultado primario del estudio fue la intensidad del temblor de reposo en las tres posiciones, medido utilizando los ítems 3.17 y 3.18 (amplitud y constancia del temblor de reposo, respectivamente) de la escala MDS-UPDRS, tal como fue valorado por los distintos especialistas en movimientos anormales, ciegos al diagnóstico y a puntajes previos. El resultado secundario fue la correlación entre los puntajes clínicos y la potencia total del temblor medida por el acelerómetro.

Con fines comparativos, el temblor de reposo fue definido como temblor en la ausencia de pre-inervación activa en una extremidad completamente relajada, diagnosticado por un especialista en movimientos anormales y utilizado como criterio de elegibilidad para separar grupos: pacientes parkinsonianos con y pacientes con temblor esencial sin temblor de reposo.

A todos los participantes se les asignó un número identificador, y a aquellos finalmente incluidos, una secuencia específica de posiciones en las que serían evaluados, generada por tablas informatizadas de aleatorización, preparadas por el personal del estudio. Los videoclips también fueron aleatorizados de manera ciega, utilizando tablas informatizadas. Los examinadores puntuaron 3 videos por cada sujeto en cada grupo. Los valores de amplitud y constancia del temblor fueron registrados tanto para la mano derecha como la izquierda. Los puntajes del lado más sintomático en los pacientes con EP y los puntajes de ambos lados en el caso de los pacientes con TE fueron utilizados para el análisis.

Análisis

Los puntajes fueron registrados para las tres posiciones distintas, valorados utilizando la escala MDS-UPDRS (ítems 3.17 y 3.18) por los tres examinadores. Se calcularon la sensibilidad y especificidad para cada posición. El análisis de la señal acelerométrica fue utilizada para correlacionar los hallazgos con los puntajes de MDS-UPDRS.

Las variables cuantitativas y cualitativas fueron comparadas entre grupos utilizando tests paramétricos y no paramétricos según correspondiera. El análisis de varianza unifactorial (one-way ANOVA) fue utilizado para comparar variabilidad intra y entre grupos en variables continuas; mientras que el test de Kruskal Wallis fue implementado para detectar diferencias en los puntajes clínicos en las distintas posiciones. El nivel de significancia estadística fue fijado en $p=0.05$. Aquellas variables continuas que mostraron diferencias entre grupos fueron analizadas post-hoc aplicando la corrección de Bonferroni. En el caso de los puntajes clínicos, se utilizó la comparación directa de Mann Whitney entre posiciones como análisis post-hoc en aquellos casos en los que se detectaron diferencias en la prueba omnibus.

La sensibilidad fue calculada basada en el porcentaje de pacientes con EP con un puntaje positivo de temblor de reposo en cada posición, mientras que la especificidad se calculó teniendo en cuenta el porcentaje de sujetos con TE con un test negativo para temblor de reposo en todas las posiciones. El valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) también fue calculado para cada posición, así como las curvas de característica operativa del receptor (COR). La correlación entre la intensidad de la señal acelerométrica y la severidad del temblor fue analizada para cada posición utilizando modelos de correlación lineal.

La evaluación clínica abierta realizada por un especialista en movimientos anormales durante una consulta estructurada de admisión al protocolo fue utilizada como estándar de comparación. Cada paciente parkinsoniano incluido había entonces sido diagnosticado con temblor de reposo, mientras que ningún paciente con TE presenta temblor durante el reposo. Pacientes con EP y puntajes de temblor de reposo distintos de 0 fueron considerados verdaderos positivos, mientras que aquellos pacientes con TE con puntajes de temblor de reposo de 0, verdaderos negativos. De la misma manera, los pacientes parkinsonianos con puntajes de 0 en el ítem de temblor de reposo fueron considerados falsos negativos, mientras que los pacientes con TE con puntajes distintos de 0, fueron considerados falsos positivos. Los resultados de cada evaluador fueron promediados y se calcularon las medias de cada paciente.

Se realizaron pruebas de confiabilidad entre evaluadores (kappa de Fleiss) para evaluar el grado de coincidencia entre ellos, tanto para detectar la presencia o ausencia de temblor de reposo, así como para adjudicar el puntaje correspondiente de MDS-UPDRS. La interpretación de los resultados fue realizada siguiendo las guías de Landis y Koch (1977).

Con el propósito de confirmar si las diferencias observadas fueron realmente debidas a la posición de los miembros superiores y no a fallas en la selección de pacientes, analizamos el porcentaje de pacientes que consistentemente presentaron, o no presentaron, temblor de reposo en las tres posiciones, y comparamos los resultados a la evaluación estándar, clínica no ciega de referencia.

Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral de dos grupos independientes requerido para una comparación de medias y desviación estándar para generar un cambio de un punto en el puntaje de los ítems 3.17 y 3.18 de la escala MDS-UPDRS, con un poder de 0.8 y un error alfa de 0.05, fue calculado como de entre 17 y 19 individuos por grupo. Teniendo en cuenta posibles abandonos, nos propusimos reclutar 20 pacientes por grupo.

Resultados:

Veinte pacientes con EP (edad media 64.42 ± 11.02 años, 55% masculinos) y veinte pacientes con TE (edad media 64.80 ± 13.20 años, 55% masculinos) fueron incluidos en el estudio. La media del puntaje de los ítems 3.16 y 3.17 del MDS-UPDRS fue de 1.21 y 0.89 en los pacientes parkinsonianos, y 1.25 y 1.25 en los pacientes con TE, respectivamente. Un diagrama de flujo resumiendo el diseño del estudio puede observarse en la Figura 1. Los sujetos con EP fueron reclutados prospectivamente hasta adquirir una proporción similar de pacientes con puntajes entre 1 y 4 puntos en el ítem 3.17 del MDS-UPDRS (5 pacientes con un puntaje de 1 punto; 7 con 2 puntos; 7 con 3 puntos; y 1 con 4 puntos). Ningún paciente con TE presentó temblor de reposo en la examinación clínica. Todos los casos fueron evaluados y registrados en el mismo día.

El test de confiabilidad inter-evaluador (kappa de Fleiss) se realizó con el objetivo de determinar el grado de coincidencia entre evaluadores para detectar temblor de reposo en

pacientes con EP ($k=0.69$, $p<0.001$), y TE ($k=0.68$, $p<0.001$), al igual que la congruencia en la puntuación de MDS-UPDRS ($k=0.52$ en EP y $k=0.65$ en TE, $p<0.001$).

El análisis de la amplitud del temblor en cada posición mostró diferencias significativas, con un rango medio de puntaje del ítem 3.17 del MDS-UPDRS de 32.88 para la posición SP, 20.45 para la posición CP y 38.18 para la posición HD ($p=0.004$). El análisis post hoc utilizando la comparación directa de Mann Whitney mostró que la amplitud del temblor en las posiciones SP y HD fueron mayores que en la posición CP ($p=0.011$ y $p=0.003$, respectivamente). A pesar de que la posición HD mostró un mayor rango medio en amplitud, no se observó una diferencia significativa entre posiciones SP y HD ($p=0.210$).

Por otro lado, el análisis de la constancia del temblor (MDS-UPDRS ítem 3.18) reveló diferencias significativas entre las tres posiciones con un puntaje de rango medio de 22.93 para la posición SP, 30.85 para la posición CP y 37.73 para la posición HD ($p=0.015$). El análisis post hoc utilizando la comparación de Mann Whitney mostró que el temblor fue más constante en la posición HD que en la SP ($p=0.009$). No se observaron diferencias significativas entre SP y CP ($p=0.11$) o entre CP y HD ($p=0.13$).

La intensidad del temblor medida clínicamente (MDS-UPDRS ítem 3.17) mostró una correlación significativa con la potencia total del temblor ($R=0.494$, $p<0.001$). Sin embargo, al analizar cada posición de manera independiente, observamos una correlación robusta entre SP ($R=0.736$, $p<0.001$) y CP ($R=0.667$, $p=0.001$). La posición HD por poco no presentó una correlación con significancia estadística ($R=0.412$, $p=0.07$).

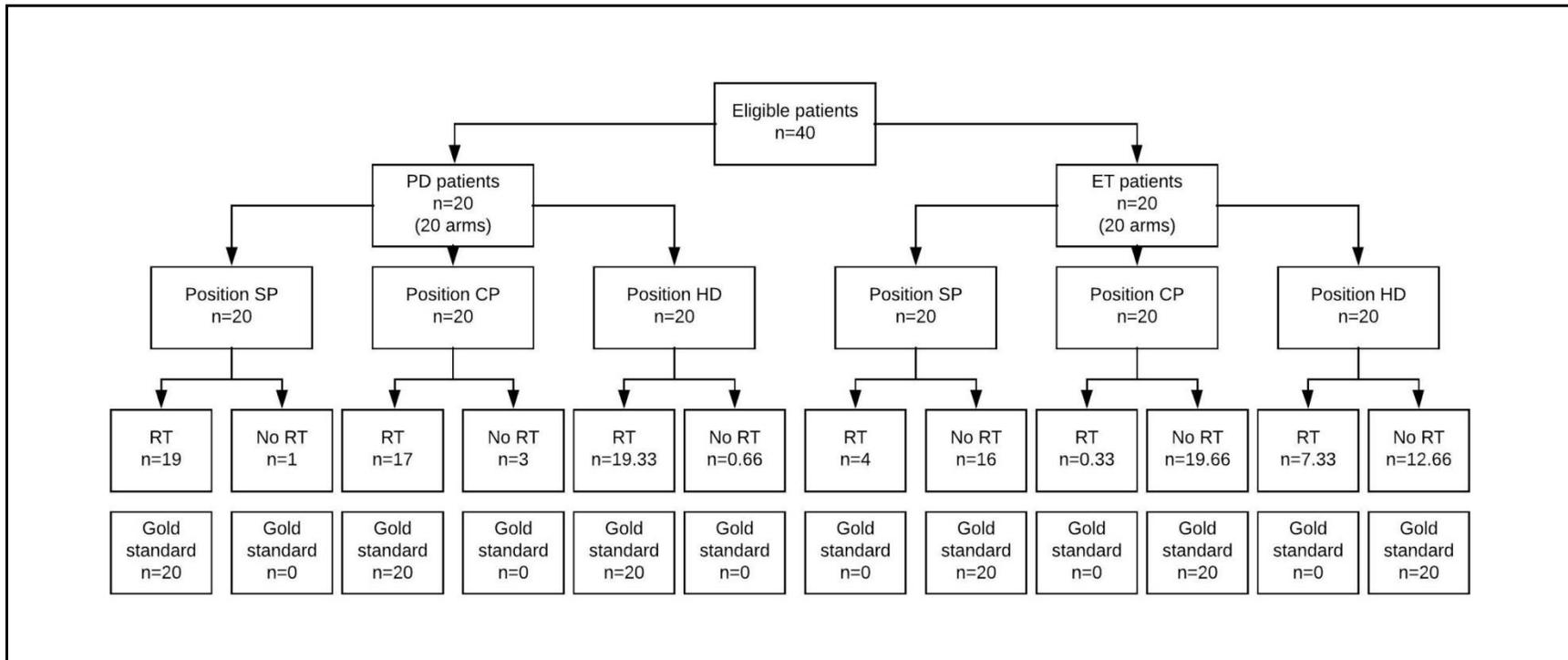


Figura 1. Diagrama de flujo del diseño del estudio. Diagnóstico y evaluación para cada posición de miembros superiores. Número de pacientes expresados como la media de los 3 evaluadores. PD=Enfermedad de Parkinson, ET=Temblor esencial, RT=temblor de reposo. SP=posición semi-pronada, CP=posición completamente pronada, HD=posición con las manos colgando del apoyabrazos (Wilken et al, 2019)

La distribución media de los resultados de acuerdo a posición, diagnóstico y presencia o ausencia de temblor reposo, así como la sensibilidad y especificidad de cada posición está graficada en la Tabla 1A. Ningún paciente con TE presentó temblor de reposo consistentemente en las tres posiciones, mientras que sólo el 1.6% de los pacientes con EP no mostraron temblor de reposo en las tres posiciones. Es más, hemos observado coincidencia entre la evaluación clínica de referencia (no ciega) y estos resultados ($k=0.987$) ($p<0.001$). Los cálculos de sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, valor predictivo positivo y negativo están resumidos en la Tabla 1B.

No se registraron eventos adversos asociados a nuestro protocolo de estudio.

Tabla 1A. Tabulación cruzada de la distribución de pacientes de acuerdo al diagnóstico.

	EP (n=20)	TE (n=20)
Edad (media)	64.42±11.02	64.80±13.20
Género (% masculino)	55	55
Puntaje MDS-UPDRS 3.15 (media)	1.21	1.25
Puntaje MDS-UPDRS 3.16 (media)	0.89	1.25
Puntaje MDS-UPDRS 3.17 (media)	2.2	0
Distribución (n):		
- 1 punto	5	0
- 2 punto	7	0
- 3 punto	7	0
- 4 punto	1	0
Puntaje postural Fahn-Tolosa-Marin (media)	-	1.95
Distribution (n):		
- 1 punto		8
- 2 punto		7
- 3 punto		3
- 4 punto		2

Puntaje cinético Fahn-Tolosa-Marin (media)	-	1.95
Distribution (n):		
- 1 punto		8
- 2 punto		7
- 3 punto		3
- 4 punto		2

EP=enfermedad de Parkinson, TE=temblor esencial.

Tabla 1B. Sensibilidad, especificidad, precisión, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada posición. El número de pacientes está expresado como la media de los tres evaluadores.

SP	EP n=20	TE n=20	CP	EP n=20	TE n=20	HD	EP n=20	TE n=20
TR	19	4	TR	17	0.33	TR	19.33	7.33
Sin TR	1	16	Sin TR	3	19.66	Sin TR	0.66	12.66

Posición	SP	CP	HD
Sensibilidad	95%	85%	96.67%
Especificidad	80%	98.33%	63.33%
Precisión	87.5%	91.66%	80%
Valor predictivo positivo	82.61%	98.08%	72.5%
Valor predictivo negativo	94.12%	86.76%	95%

EP=enfermedad de Parkinson, TE=temblor esencial, TR=temblor de reposo, SP=semipronada, CP=completamente pronada, HD=manos colgando del apoyabrazos.

Discusión

Este estudio ha abordado una importante y relegada pregunta acerca de cuál es la posición más adecuada para evaluar el temblor de reposo de miembros superiores en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Es esencial, por definición, que la evaluación del temblor de reposo se realice con el miembro completamente relajado (Bain et al, 1993 y 2002). Sin embargo, las interacciones potenciales entre la actividad muscular y los circuitos nerviosos centrales todavía es materia de debate (Deuschl et al, 1998). Por tal motivo, no existe consenso actualmente en qué posición de las manos es la mejor para evaluar el temblor parkinsoniano (Zach et al, 2015; Cohen et al, 2003).

Nuestro estudio ha mostrado que las diferentes posiciones comúnmente utilizadas difieren en su habilidad para elicitarse el temblor parkinsoniano, o para aumentar su amplitud. Aquellos pacientes con las manos colgando del apoyabrazos (HD) presentaron las amplitudes más altas, aunque no significativamente mayores que la posición semi-pronada (SP); y presentaron mayor constancia que SP, por lo que podría ser considerada la posición más adecuada para evaluar temblor de reposo en pacientes parkinsonianos. Sin embargo, esta fue también la posición que mayormente produjo temblor en pacientes con TE, que no habían presentado temblor durante la evaluación clínica estándar no ciega. La posición con las manos completamente pronadas (CP) fue la más específica para detectar temblor de reposo, aunque esta posición también tiende a suprimir la amplitud del mismo. Por último, la posición semipronada (SP) presentó puntajes de MDS-UPDRS más elevados que la posición CP y evocó temblor en una proporción más pequeña de pacientes al compararla con la posición HD.

Las pruebas de coincidencia han mostrado una concordancia sustancial entre evaluadores para detectar el temblor en reposo, y moderado a sustancial en el puntaje de MDS-UPDRS para temblor de reposo (Landis y Koch, 1977). Asimismo, los puntajes también mostraron una correlación significativa con la medición objetiva realizada mediante el uso de medidas instrumentales. Tanto el nivel de concordancia entre evaluadores y la correlación clínica-acelerométrica apoyan la generalizabilidad de nuestros resultados.

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson permanece aún hoy puramente clínica, y la cuantificación del temblor es un pilar fundamental de la misma. Aunque la evaluación del temblor de reposo involucra la observación cuidadosa del paciente durante la consulta médica, es imprescindible la relajación muscular sobre los apoyabrazos para la evaluación específica del temblor de reposo.

Los estudios realizados para determinar la causa y la base neurofisiológica del temblor parkinsoniano coinciden en su origen central (Deuschl et al, 2000; Elble, 1996; McAuley y Marsden, 2000), con poco efecto generado por mecanismos periféricos (Pollock y Davis, 1930; Walshe, 1924; Homberg et al, 1987), aunque algunos reflejos de estiramiento podrían interactuar con la actividad oscilatoria central (Rack y Ross, 1986).

Existe evidencia creciente de que tanto los ganglios de la base, así como los circuitos cerebelo-tálamo-corticales juegan un rol importante en la génesis del temblor parkinsoniano. El primero de ellos impresiona ser quien gatilla el encendido-apagado del temblor, mientras que el segundo de ellos modula la intensidad del mismo (Helmich et al, 2011). Esta contribución combinada por ambos circuitos ha animado al desarrollo del modelo dimerizador-interruptor del temblor de reposo parkinsoniano (Helmich et al, 2012).

Distintos estudios han analizado asimismo las interacciones entre el movimiento y el temblor en ambos circuitos. Un estudio realizado por Hallett y colaboradores (1977) mostró que el temblor de reposo, así como los movimientos voluntarios son accionados por oscilaciones corticales similares, lo que explicaría por qué no ocurren al mismo tiempo. Asimismo, la activación cortical-cerebelosa ha demostrado ser capaz de suprimir el ritmo del temblor, lo que explica por qué el temblor de reposo no es inhibido por el movimiento en presencia de lesiones cerebelosas (Deuschl et al, 1999). Por otro lado, las respuestas relacionadas al temblor en el tálamo no son suprimidas por el planeamiento motor (Helmich et al, 2011), aunque se ha demostrado que el globo pálido se activa tanto durante el planeamiento motor, así como también cuando gatilla actividad temblorosa en el circuito cerebelo-tálamo-cortical (Helmich et al, 2009). Por lo tanto, la actividad relacionada al movimiento podría reemplazar a la actividad temblorosa, tanto por ausencia de gatillos intermitentes, o por una inhibición activa de la corteza motora (surround inhibition) (Beck y Hallett, 2011). Es bien sabido que los ganglios de la base están fuertemente involucrados en los cambios de plan de movimiento, pero no en mantener una postura fija (Helmich et al, 2009).

Esta interacción neuromuscular entre la actividad temblorosa y la muscular es la razón por la que la evaluación del temblor parkinsoniano debería realizarse con el miembro completamente relajado (Goetz et al, 2008; Bain et al, 1993), evitando así la influencia potencial del movimiento/actividad muscular en los circuitos centrales.

Nuestros resultados muestran que la posición SP es el método con el más alto rendimiento para la detección de temblor parkinsoniano. Sin embargo, se podría argumentar que esta posición, comúnmente utilizada, requiere una leve pre-inervación de músculos

pronadores y supinadores para mantener la posición y por lo tanto no es, por definición, una posición para generar temblor de reposo. Una situación similar es la que se observa con el temblor durante la marcha, lo que ha sido documentado en diversos estudios y constituye una maniobra de provocación válida, a pesar de ser una situación sin relajación muscular completa (Raethjen et al, 2008; Zach et al, 2015; Uchida et al, 2011; Sciacca et al, 2016). Asimismo, las manos se balancean en una posición semipronada durante la marcha, similar a lo propuesto aquí. Por tal motivo, la relajación muscular completa podría no ser la única explicación para las diferencias observadas en la amplitud del temblor entre las posiciones evaluadas, ya que los mecanismos centrales aparentan tener un rol importante en la provocación temblorosa (Helmich et al, 2012; Sciacca et al, 2016).

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson podrían presentar alteraciones en la integración de información multimodal (Benito et al, 2018). El temblor parkinsoniano podría aparecer, no sólo durante la relajación muscular, sino en la ausencia de cambios en los planes de movimiento, tal como sucede al sostener una postura fija (Helmich et al, 2012). Asimismo, estudios previos sugieren que cuando los pacientes ejecutan el control motor de manera propositiva, anulan la actividad oscilatoria subyacente. Sin embargo, esta superposición se agota luego de unos segundos, dejando que el temblor reaparezca, incluso en la presencia de actividad muscular continua (Redgrave et al, 2010).

Una limitación del estudio presente es el hecho de que decidimos utilizar la observación clínica como método de referencia para diagnosticar el temblor de reposo, y no el electromiograma (EMG), que es considerado el estándar de oro para detectar reposo muscular. Sin embargo, dado que se trata de un estudio observacional que busca analizar el rédito diagnóstico de las distintas maniobras clínicas, consideramos que el registro EMG simultáneo habría alterado el entorno clínico.

En conclusión, la posición con las manos colgando del apoyabrazos mostró la mayor sensibilidad para detectar temblor parkinsoniano de reposo. Esta posición impresiona ser la más apropiada para evaluar la intensidad del temblor con un diagnóstico de enfermedad de Parkinson previo. Por otro lado, para evaluar aquellos pacientes con diagnóstico dudoso, la posición con las manos completamente pronadas (CP) parecería ser más apropiado, dado que esta posición mostró la mayor especificidad para la detección del temblor de reposo en Parkinson. No obstante, la observación del paciente en las tres posiciones está recomendada para maximizar la cuantificación y precisión diagnóstica del temblor de reposo. La posición más adecuada dependería entonces del objetivo de la evaluación clínica.

Capítulo 3

Comparación entre el grado de relajación muscular en diferentes posiciones de miembros superiores: implicancias para la evaluación del temblor de reposo en pacientes con enfermedad de Parkinson

Introducción

Los estudios llevados a cabo para determinar el origen y la base neurofisiológica del temblor han determinado que responde principalmente a un oscilador central (Deuschl 2000 and 2003, Elble 1996, McAuley 2000) y que los mecanismos periféricos únicamente tienen un rol mínimo (Pollock 1930, Hömberg 1987). Estudios clásicos han demostrado que la deafferentización por medio de la remoción de las raíces dorsales (Pollock and Davies, 1930), anestesia muscular hasta la desaparición de los reflejos musculares de estiramiento (Walshe, 1924) o las perturbaciones mecánicas (Hömberg 1987, Deuschl 1996) tienen un efecto despreciable sobre el temblor parkinsoniano, mientras que otros estudios han mostrado que la remoción de la corteza motora o del tracto corticoespinal suprime el temblor (Bucy 1940, Putnam 1940). Sin embargo, existen algunos indicadores de que algunos mecanismos periféricos podrían modular el temblor parkinsoniano (Britton 1992, 1993 and Deuschl 2003).

En el capítulo 2 hemos mostrado que las diferentes posiciones utilizadas para la evaluación del temblor parkinsoniano, es decir: con manos semipronadas (SP), completamente pronadas (CP) y con las manos colgando del apoyabrazos (HD) difieren en su sensibilidad y especificidad para evocar el temblor de reposo (Wilken 2019). Si bien se ha sospechado que estas diferencias podrían ser debido al grado de relajación muscular, esto no ha sido formalmente investigado, y las interacciones entre circuitos centrales y neuromusculares involucrados en el temblor parkinsoniano todavía son materia de debate (Helmich 2012). Otro estudio ha mostrado que distintas posiciones del antebrazo tienen efectos distintos en el grado de excitabilidad cortical mientras se realizan tareas submáximas (Yacyshyn 2019). Las diferencias observadas entre las tres posiciones evaluadas en el capítulo 2 también podrían ser debido a diferencias en el grado de atención o de aporte somatosensorial necesario en cada posición (Raethjen 2008, Dirx 2018).

Un claro ejemplo de esta divergencia es la posición semipronada. Es sabido que la posición neutra de la muñeca y de la mano tiene a la muñeca en alineación recta con el antebrazo, sin flexo-extensión, desviación cubital ni radial, pero con la mano en una posición semipronada (Yacyshyn 2019). Esta posición es llamada “handshake position” (posición de saludo o de apretón de manos) y es la posición con la que normalmente caminamos y la que utilizan los ortopedistas para colocar un yeso y fijar la articulación de la muñeca. Consecuentemente, se considera que es la posición más ergonómica y confortable, en teoría. Sin embargo, esta posición al estar sentado, requiere de la activación de los músculos pronadores/supinadores para mantener el balance.

Nuestra hipótesis es que las distintas posiciones difieren en su capacidad para inducir relajación muscular, pero que la relajación muscular no explica las diferencias observadas en la evocación del temblor de reposo. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los mecanismos motores periféricos no se relacionan o no generan las diferencias observadas en la provocación del temblor. El objetivo principal del estudio es determinar cuál de las posiciones mencionadas anteriormente es la que genera mayor grado de relajación muscular, y si ello coincide con lo observado en el capítulo 2.

Materiales y métodos

Llevamos a cabo un estudio prospectivo comparando el grado de actividad electromiográfica en los miembros superiores de sujetos sanos mientras estos adoptan las distintas posiciones normalmente utilizadas en la evaluación clínica del temblor de reposo.

Sujetos

Los sujetos sanos fueron reclutados de manera prospectiva de entre el personal de nuestra institución. Se incluyeron adultos mayores de 18 años, de ambos sexos, con capacidad para firmar el consentimiento informado, y sin historia previa de patología/sintomatología neurológica o clínica que pudiese interferir en la evaluación.

Evaluación

Los sujetos fueron evaluados siguiendo las guías de la escala MDS-UPDRS para la evaluación del temblor de reposo: sentados de manera confortable en una silla, con ambos miembros superiores apoyados sobre el apoyabrazos y ambos pies en el piso (Goetz 2008). Se evaluaron tres posiciones: con las manos en posición semipronada (SP), completamente pronada (CP) y con las manos colgando del apoyabrazos (HD).

Análisis instrumental

La señal electromiográfica fue registrada con electrodos de superficie unipolares, con reconversión bipolar digital, utilizando un par de electrodos por cada músculo evaluado, colocado cerca el centro del cuerpo muscular, con una separación de 2-3 cm entre ellos (Hallett 2003). Los electrodos fueron colocados sobre los siguientes músculos, con el propósito de registrar flexo-extensión de muñeca, así como la prono-supinación: los electrodos 1-2 fueron colocados sobre el extensor carpi radialis (ECR); los electrodos 3-4 sobre el flexor carpi radialis y pronator teres (FCR/PT), mientras que los electrodos 5-6 fueron colocados sobre el bíceps brachii.

La señal EMG fue registrada utilizando un equipo ATI Pentatek DB VX8 (versión 1.111.0.0) (Buenos Aires, Argentina). Previo al registro, se le solicitó a los sujetos que realizaran una contracción muscular voluntaria isométrica máxima (CVM, contracción voluntaria máxima), por lo menos durante 3 segundos, en el caso de cada uno de los músculos evaluados (Ekstrom 2005). Cada uno de estos segmentos de 3 segundos fueron luego analizados fuera de línea, utilizando el software BIOPAC AcqKnowledge 4.2.0, para calcular su media cuadrática (RMS), como medida de la intensidad de la actividad EMG de cada músculo (Boe 2007). Estos resultados fueron luego utilizados como herramienta de normalización, de manera tal de evitar que aquellos músculos con mayor grado de actividad sesguen los resultados.

En un segundo paso, la actividad EMG de los mencionados músculos fue registrada en cada posición durante 3 minutos, con un período de 2 minutos de descanso entre pruebas (Raethjen 2008). El orden en el que fueron evaluadas las distintas posiciones fue determinado al azar mediante el uso de una herramienta de aleatorización (www.randomizer.org). Se calculó la media cuadrática de cada músculo, de la misma manera en la que se realizó para la CVM, en este caso analizando el segmento de 3 minutos completo. Los resultados fueron expresados como porcentaje del RMS de la CVM de cada músculo (Ekstrom 2005), y luego promediados con el resto de los grupos musculares, como medida del grado de contracción/relajación muscular global (Raethjen 2008).

Métricas de los resultados

Con el objetivo de determinar cuál de las posiciones más comúnmente usadas para la evaluación del temblor de reposo es la que se asocia con mayor relajación muscular, se utilizó, como medida indirecta, el grado de activación EMG (Boe 2007). La media cuadrática global fue utilizada como métrica principal de los resultados de este estudio. La RMS (como porcentaje de la CVM) de cada grupo muscular se consideró como medida secundaria.

Cálculo del tamaño muestral

Se realizó el cálculo de tamaño muestral estimando un 10% de diferencia en la media cuadrática global global (normalizada a CVM) en las distintas posiciones, utilizando una comparación de media y desvío estándar entre tres variables independientes, con una potencia de 0.8 y un error alfa de 0.05. El tamaño requerido fue de 33 sujetos.

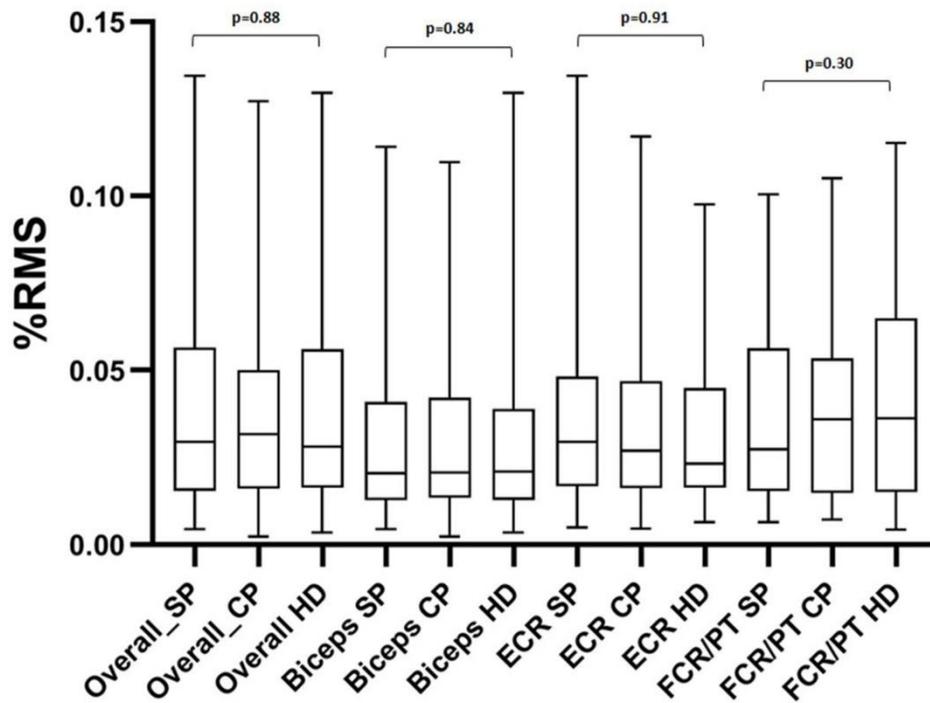
Análisis estadístico

Se utilizó el programa IBM SPSS 21 para analizar los resultados. Se filtraron los valores atípicos, para luego comparar las medias del RMS global, así como las de cada grupo muscular, utilizando un análisis de varianza de medidas repetitivas (“repeated measures ANOVA”). En un segundo paso, se realizó un test de equivalencia estadística, utilizando la prueba t de dos caras (“unstandardized pairwise two one-sided test”: TOST) (Schuirman 1987), adaptado para muestras pareadas por Mara y Cribbie (2012). Se utilizó el programa MatLab R2015a para realizar este análisis. Dado que una diferencia de 10% fue considerada como la mínima diferencia clínicamente significativa en el cálculo de tamaño muestral, establecimos que una diferencia menor a 2% debería ser considerada como despreciable desde el punto de vista clínico, y por lo tanto se utilizó como intervalo de diferencia para el test de equivalencia.

Resultados

Treinta y tres sujetos fueron incluidos en el estudio (media de edad 33.3 ± 5.7 años; 16 masculinos). Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas entre el grado de activación muscular global en las distintas posiciones ($p=0.88$). Al analizar cada grupo muscular de manera independiente, se observaron resultados similares. Estos hallazgos están resumidos en la Figura 1.

Figura 1. ANOVA de mediciones repetitivas para el %RMS global y %RMS de cada grupo muscular. Los resultados están expresados como media de porcentaje y desvío estándar (DS).

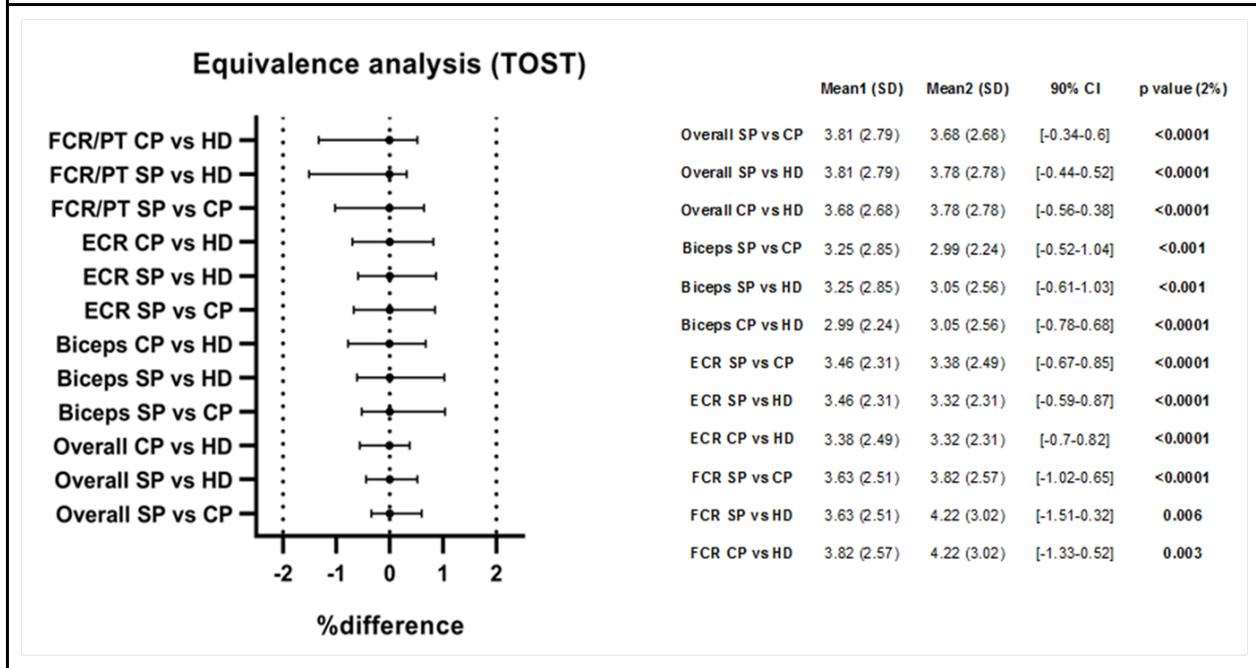


	SP	CP	HD	p value
RMS (overall)	3.81% (2.79%)	3.68% (2.68%)	3.78% (2.78%)	0.88
RMS (biceps)	3.25% (2.85%)	2.99% (2.24%)	3.05% (2.56%)	0.84
RMS (ECR)	3.46% (2.31%)	3.38% (2.49%)	3.32% (2.31%)	0.91
RMS (FCR/PT)	3.63% (2.50%)	3.82% (2.57%)	4.22% (3.02%)	0.30

SP=posición semipronada; CP=posición completamente pronada; HD=posición con manos colgando del apoyabrazos. ECR=extensor carpi radialis; FCR=flexor carpi radialis; PT=pronator teres.

Se realizó el análisis de equivalencia estadística utilizando un procedimiento TOST adaptado para muestras pareadas. Nuestros resultados muestran que la diferencia de RMS global entre posiciones es estadísticamente equivalente para un intervalo de diferencia de 2%. Asimismo, se observaron resultados similares al analizar cada grupo muscular independientemente (Figura 2). Teniendo en cuenta estos hallazgos, podemos rechazar la hipótesis nula de que la diferencia media poblacional cae fuera del intervalo de equivalencia determinado de $\pm 2\%$.

Figura 2. Resultados del test de equivalencia (TOST). Los resultados están expresados como media de porcentaje (DS) e intervalo de confianza del 90% (IC 90%). Los resultados muestran que la diferencia media y IC 90% correspondiente caen dentro del intervalo determinado de equivalencia de $\pm 2\%$ (graficado por la línea punteada en el cuadro de la izquierda).



SP=posición semipronada; CP=posición completamente pronada; HD=posición con manos colgando del apoyabrazos. ECR=extensor carpi radialis; FCR=flexor carpi radialis; PT=pronator teres.

Discusión:

En el capítulo 2 hemos observado que existen diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad de las distintas posiciones utilizadas para evaluar temblor de reposo (Wilken 2019). Los resultados de este estudio no mostraron diferencias significativas en el grado de actividad muscular en las tres posiciones, mientras que estos hallazgos mostraron ser estadísticamente equivalentes. Por lo tanto, nuestros datos sugieren que estas posiciones son igualmente exitosas en lograr la relajación muscular. La limitación principal del estudio es que se utilizaron electrodos de superficie para evaluar la actividad muscular. Esta metodología, si bien es la más aceptada para evaluar actividad muscular global, no permite descartar posibles diferencias en músculos profundos.

Es conocido que el globo pálido se activa durante el planeamiento motor (Helmich 2009), reforzando la selección de la acción motora e inhibiendo otros planes motores a través de la inhibición de las representaciones corticales (Beck y Hallett 2011). Por ello, la elicitación del temblor de reposo, o su exacerbación, pareciera suceder no necesariamente en la ausencia de activación muscular, sino en la ausencia de demandas de selección

(Helmich 2009 y 2012). De la misma manera, la actividad cerebral relacionada a temblor parkinsoniano ha mostrado iniciar en el GPi y luego propagarse al circuito cerebelo-tálamo-cortical (Dirkx 2016). Adicionalmente, el planeamiento motor inicia y es promovido en la corteza parietal, premotora y motora suplementaria (Helmich 2011), que son las mismas áreas que desencadenan el temblor (Hallett 1977), y que dependen del aporte somatosensorial. Estudios realizados durante la primera parte del siglo XX han mostrado que la remoción de las raíces dorsales en pacientes con EP no suprime el temblor de reposo, pero que sí lograría una disminución en su amplitud (Pollock y Davies, 1930). Un estudio reciente concluye que el aumento del aporte somatosensorial durante las posturas sostenidas, podría producir reverberaciones en el circuito cerebelo-tálamo-cortical, haciéndolo menos dependiente de la dopamina (Dirkx 2018). Asimismo, otros estudios han mostrado que la superimposición del control motor sobre la actividad oscilatoria es únicamente transitorio, incluso en la presencia de actividad muscular continua (Redgrave 2010). Una situación similar es observada con el temblor durante la marcha, que ha sido documentado en distintos estudios como una maniobra válida de provocación del temblor de reposo (Uchida 2011, Sciacca 2015), a pesar de ser una condición sin relajación muscular completa (Raethjen 2008).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que las diferencias observadas en la provocación del temblor entre las distintas posiciones, no serían consecuencia de diferencias en el grado de activación muscular necesario para mantener la posición, sino quizás en diferencias en el aporte somatosensorial sobre circuitos centrales, o en la atención necesaria para mantener la postura. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estas hipótesis.

Capítulo 4

**La latencia del temblor re-emergente en la enfermedad de Parkinson es
influenciado por levodopa**

Wilken M, Rossi MD, Rivero AD, Hallett M, Merello M. Latency of re-emergent tremor in Parkinson's disease is influenced by levodopa. Parkinsonism & Related Disorders. 2019 Apr 1;61:166-9.

Introducción

Tal como fue mencionado en los capítulos anteriores, el temblor de reposo es uno de los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson (Parkinson, 1817). Sin embargo, muchos pacientes con esta enfermedad pueden asimismo presentar temblor al mantener una posición fija, o incluso durante el movimiento (Deuschl et al, 2003), presentando una amplitud variable (Jankovic et al, 1999). Es en estos casos donde el fenotipo de temblor parkinsoniano se solapa con la presentación de otras patologías, dificultando el diagnóstico adecuado.

Un aspecto típico del temblor parkinsoniano es que se suprime o disminuye considerablemente con la activación muscular voluntaria (Boose et al, 1994; Deuschl et al, 2000; Bhatia et al, 2017). Aproximadamente dos tercios de los pacientes con Parkinson y temblor postural presentan también lo que ha sido definido como temblor reemergente (RET) (Jankovic et al, 1999; Louis et al, 2001): el temblor de reposo se inhibe o desaparece al adoptar una postura fija, para reaparecer luego de una breve pausa, sin que se observe un cambio aparente en su frecuencia (Hallett, 2012; Deuschl et al, 1998). El RET ha atraído interés recientemente, ya que es considerado un fenómeno característico del temblor parkinsoniano, lo que ayuda a diferenciarlo de otros tipos de temblor (Jankovic et al, 1999; Papengut et al, 2013).

El temblor de reposo y el RET son comúnmente considerados como dos manifestaciones de un continuo, ya que ambas comparten el mismo generador central (Hallett, 2012). Dos artículos recientes han mostrado que la levodopa disminuye la amplitud de este tipo de temblor postural (Dirkx et al, 2018; Belvisi et al, 2018). Sin embargo, los efectos de la medicación sobre la duración de la pausa del RET, no han sido claramente establecidos. La duración de la pausa es un signo clínico valioso que ayuda a diferenciar distintos tipos de temblor. Un estudio realizado por Papengut y colaboradores (2013) ha concluido que la supresión del temblor durante el inicio del movimiento es un signo clínico confiable para diferenciar el temblor parkinsoniano de su principal diagnóstico diferencial: el temblor esencial con componente de reposo. Jankovic y colaboradores inicialmente describieron el temblor reemergente en 1999 como una característica que puede también diferenciar al temblor postural parkinsoniano del temblor esencial (Jankovic et al, 1999).

Es importante destacar que no siempre se observa un completo cese del temblor durante este fenómeno. Muchas veces lo que se observa es simplemente una atenuación de la amplitud del temblor, de duración variable, antes del retorno del temblor a su status previo. Por ello, nuestra hipótesis es que la duración de la pausa del RET depende de la

amplitud del temblor, y que por lo tanto dependerá de la sensibilidad del método utilizado para detectarla. Por tal motivo, nuestra presunción es que la disminución del temblor con la levodopa debería estar asociada a una prolongación de la pausa. En este capítulo hemos evaluado la resultante global de las contribuciones temblorosas en los miembros superiores y comparamos la impresión clínica de la pausa con la medición instrumental acelerométrica de la pausa.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional evaluando el efecto de la levodopa sobre la duración de la pausa del temblor reemergente, a través de la modificación de su amplitud. Las evaluaciones fueron conducidas mediante el análisis acelerométrico de los movimientos de ambas manos durante un test agudo de levodopa. El comité de ética en investigación de nuestra institución aprobó el estudio, que fue llevado a cabo cumpliendo con los estándares de buenas prácticas clínicas (GCP) en concordancia con la declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Sujetos

Se reclutaron pacientes adultos consecutivos del Servicio de Movimientos Anormales, Departamento de Neurología, de nuestra institución. Todos los candidatos cumplían con los criterios diagnósticos clínicos de la MDS para enfermedad de Parkinson (Postuma et al, 2015), fueron diagnosticados por un especialista en movimientos anormales y presentaban temblor reemergente clínicamente evidente en su examen físico. Los pacientes debían ser mayores de 18 años, presentar un puntaje de Hoehn y Yahr de 1-3 y haber otorgado el consentimiento informado. Aquellos sujetos con otras causas conocidas de temblor, exposición reciente a drogas tremorígenas o coexistencia de EP con temblor esencial fueron excluidos del análisis. Los pacientes con alteraciones anatómicas u ortopédicas de miembros superiores, o aquellos que no se encontraban en condiciones de suspender la medicación sintomática, también fueron excluidos.

Registros durante las visitas

Previo al test agudo de levodopa (Terroba Chambi et al, 2017), se les solicitó a los pacientes que discontinúen su medicación antiparkinsoniana por lo menos por 12 hs en el caso de la levodopa y 24 hs en el caso de los agonistas dopaminérgicos. Las características motoras del examen físico fueron registradas inicialmente en el estado de OFF (estado

basal) y luego cada 20 minutos luego de recibir una dosis de LDOPA/carbidopa de 250/25 mg, hasta llegar a la máxima disminución del puntaje utilizando la parte III de la escala MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

La actividad temblorosa en condición basal (OFF) fue registrada con el paciente confortablemente sentado, con las manos apoyadas sobre los muslos en posición semipronada. El registro continuó mientras se les solicitaba a los pacientes que extiendan sus miembros superiores hasta formar un ángulo de 90° con el tronco, con las palmas de las manos hacia abajo, y mantengan esa postura hasta la reemergencia del temblor. En caso de no registrar temblor luego de 30 segundos, se consideró que el paciente no presentaba RET en esa medición en particular. El procedimiento fue repetido 5 veces, con el objetivo de asegurar la consistencia de los resultados, y la pausa del temblor fue medida inicialmente por examinación visual.

La evaluación visual de la pausa fue realizada por un evaluador independiente, ciego a la medición acelerométrica, y mediante el uso de un cronómetro, que inició el registro al adquirir la postura de 90°, y fue parado al momento de observar nuevamente la emergencia del temblor. Durante este protocolo no se utilizó ningún método de provocación del temblor.

Los registros acelerométricos fueron realizados utilizando un acelerómetro uniaxial de 0.05-100 Hz de ancho de banda (ATI Pentatek, Buenos Aires, Argentina) con una tasa de muestreo de 320 Hz. Los acelerómetros fueron adheridos a la cara dorsal de ambas manos, y la señal correspondiente registrada en un equipo ATI Pentatek DB VX8 (versión 1.111.0.0). Este método evaluó la sumatoria de las contribuciones temblorosas del miembro superior en su totalidad.

Objetivo primario

Con el propósito de determinar el efecto de la levodopa sobre la duración de la pausa del RET, comparamos la amplitud del pico de frecuencia dominante del temblor en la densidad espectral de potencia (PSD), en la condición en OFF y en ON (menor puntaje motor registrado en MDS-UPDRS) y lo correlacionamos con la duración de la pausa.

Objetivos secundarios:

Determinamos si existe la correlación entre el puntaje de temblor postural de la escala MDS-UPDRS (ítem 3.15) y la duración de la pausa. El efecto de la levodopa sobre la pendiente de reaparición progresiva del temblor luego de la pausa también fue investigado.

Asimismo, se calculó la correlación entre el grado de respuesta a la levodopa y la duración de la pausa del RET. Por último, se comparó la duración de la pausa del RET por examinación visual con aquella registrada por acelerometría y análisis digital.

Análisis de la señal

La señal registrada por los acelerómetros fue exportada y analizada fuera de línea, utilizando el programa BIOPAC AcqKnowledge 4.2.0. La densidad espectral de potencia (PSD) de la señal temblorosa durante el reposo y postura fue analizada utilizando una transformada rápida de Fourier (FFT) (Elble, 2003). Los resultados del análisis espectral del temblor de reposo fueron comparados con aquellos del temblor postural para confirmar que no existan diferencias significativas en la frecuencia dominante (± 1.5 Hz). La falta de diferencias fue considerada como indicativa de que ambos temblores son manifestaciones del temblor parkinsoniano (Deuschl et al, 2003). Aquellos sujetos con diferencias mayores a 1.5 Hz fueron excluidos de análisis subsiguientes.

La amplitud del pico de frecuencia dominante fue también calculado utilizando FFT (Elble, 2003). La frecuencia del primer pico dominante fue utilizada posteriormente para filtrar la señal, aplicando filtros independientes de paso bajo y paso alto (FIR Butterworth) a ± 2 Hz de la frecuencia dominante (Di Biase et al, 2017). La señal acelerométrica fue rectificadas y suavizada con un factor de suavización de 320 puntos (1 segundo) para generar una señal envolvente. La señal resultante fue la utilizada para el análisis posterior.

La elevación de miembros superiores produjo un artefacto relacionado al movimiento en la señal de los acelerómetros. La duración de la pausa del RET fue por lo tanto medida considerando el intervalo de tiempo entre el final del mencionado artefacto y el inicio de la actividad oscilatoria que excediera la amplitud de la señal al inicio de la condición postural (Jankovic et al, 1999), tal como se ilustra en la Figura 1. Este valor fue luego comparado con la duración de la pausa determinada por la examinación visual. Luego de la supresión del temblor por el movimiento, éste reemerge de manera gradual. La pendiente de aumento progresivo del temblor fue calculada y expresada en g/s.

La duración de la pausa (determinada tanto clínica como digitalmente), así como la amplitud del pico de la frecuencia dominante y la pendiente de reemergencia fueron medidas en cada registro.

Análisis estadístico

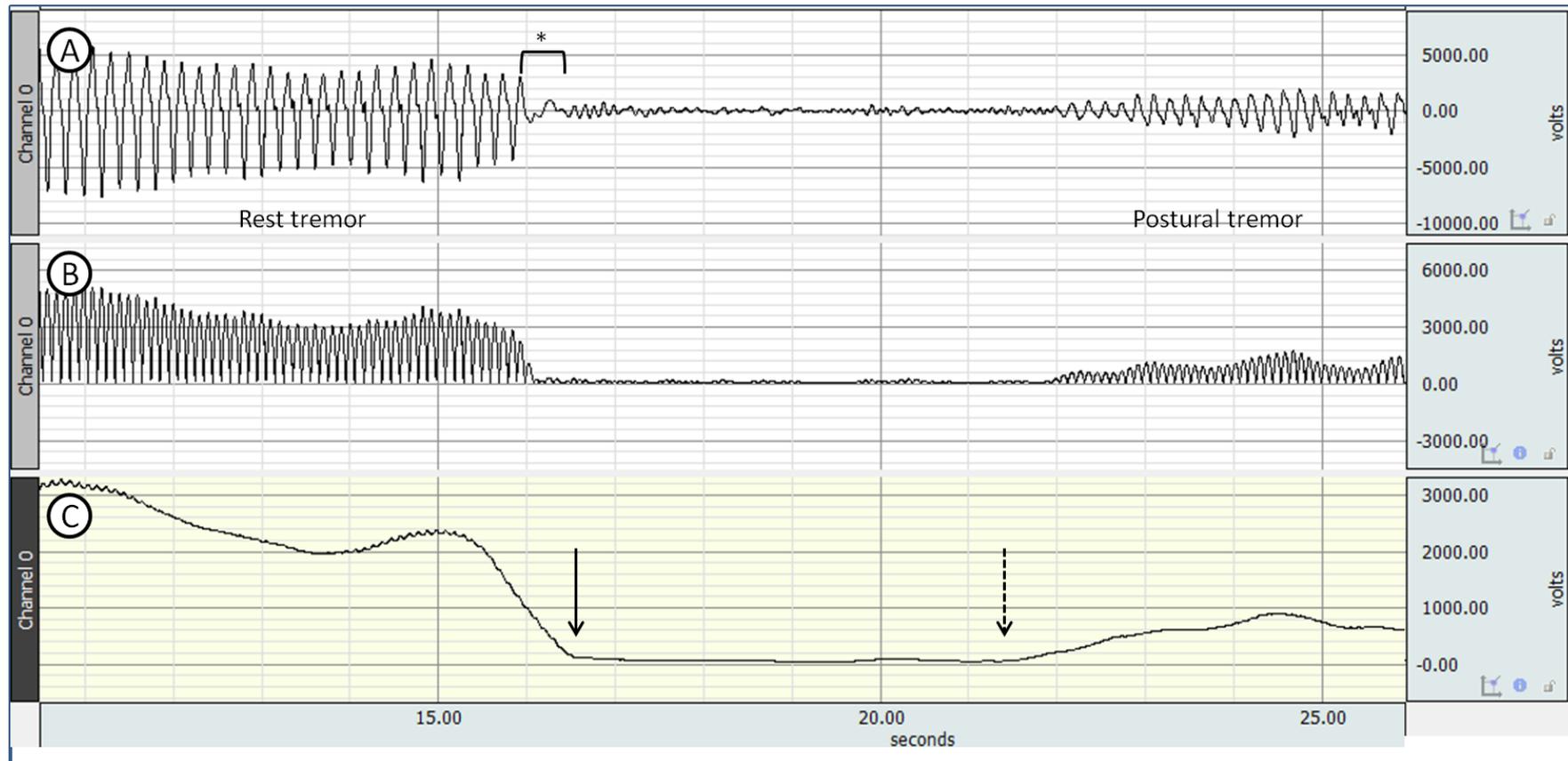
Los datos fueron normalizados para minimizar la variabilidad de los valores absolutos y su dispersión. El proceso de normalización fue realizado dividiendo los valores de los datos por los valores en el estado de OFF y expresándolos como porcentaje. La media de los valores de amplitud fueron comparados utilizando un análisis de varianza de una sola vía (ANOVA), ANOVA de mediciones repetidas y un test T pareado, según correspondiera. Se utilizó la prueba de rango de Wilcoxon para comparar los datos de duración de la pausa. La correlación entre los valores absolutos de duración de la pausa con los de amplitud y de puntaje de MDS-UPDRS fue realizada utilizando la correlación de Pearson o Spearman según corresponda.

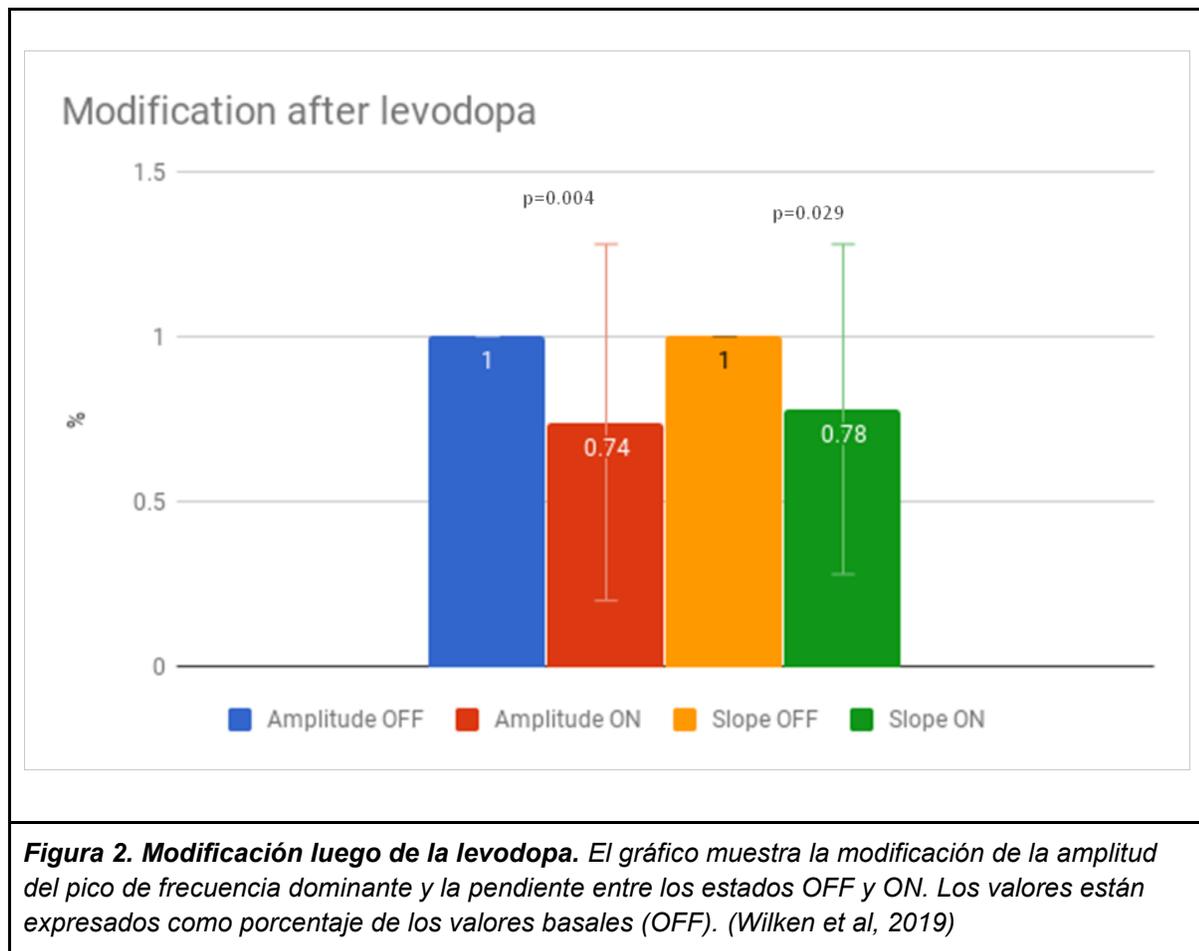
Resultados

Veintiún pacientes (media de edad 66.63 ± 9.3 años; 66.7% masculinos) fueron incluidos en el estudio y sujetos a un test agudo de levodopa, según lo explicado anteriormente. Los valores promedios de la parte III de la escala MDS-UPDRS en los estados OFF y ON fueron: 29.19 ± 10.4 y 19 ± 8.12 , respectivamente. La duración media para lograr el mejor estado motor fue de 84.76 minutos, y los pacientes tuvieron que ser evaluados, en promedio, 4.62 veces. El grado de reducción en la media de MDS-UPDRS (parte III) post levodopa fue de $33.23\% \pm 17.98\%$. Tres pacientes debieron ser excluidos por coexistencia de EP y TE.

El análisis espectral del temblor en el estado OFF mostró una frecuencia media de 4.96 ± 0.74 Hz durante el reposo y 5.24 ± 0.84 Hz en la condición postural, con una diferencia media de frecuencia entre reposo y postura de 0.28 ± 0.59 Hz. Los registros en ON presentaron frecuencias similares, con 5.15 ± 1.03 Hz en reposo y 5.27 ± 0.81 Hz en postura, y una diferencia media de 0.20 ± 0.23 Hz. La amplitud del temblor registrada con el acelerómetro en estado basal (OFF) mostró una disminución del 25.4% ($p=0.004$) tras la administración de levodopa al compararla con el mejor estado motor (ON). (Figura 2)

Figura 1. Análisis de la señal temblorosa y medición de la duración de la pausa. La señal sin procesar (A) muestra el temblor de reposo del lado izquierdo, seguido por un artefacto de movimiento producido por la elevación de los miembros superiores (*), una pausa, y luego temblor postural del lado derecho del gráfico. La señal fue luego filtrada y rectificada (B), para luego generar una envolvente (C). La flecha sólida marca el inicio del segmento postural, mientras que la flecha punteada marca el inicio del temblor postural. (Wilken et al, 2019)





La correlación de Spearman aplicada a los valores absolutos de la duración de la pausa del RET y su amplitud, mostró una correlación inversa significativa entre ambas variables en el estado de OFF ($r_s = -0.474$, $p = 0.030$) y ON ($r_s = -0.569$, $p = 0.006$) (Figura 3). La correlación entre amplitud del temblor, definida por MDS-UPDRS y duración de la pausa, generó un resultado similar en OFF ($r_s = -0.311$, $p = 0.048$) y ON ($r_s = -0.503$, $p = 0.020$).

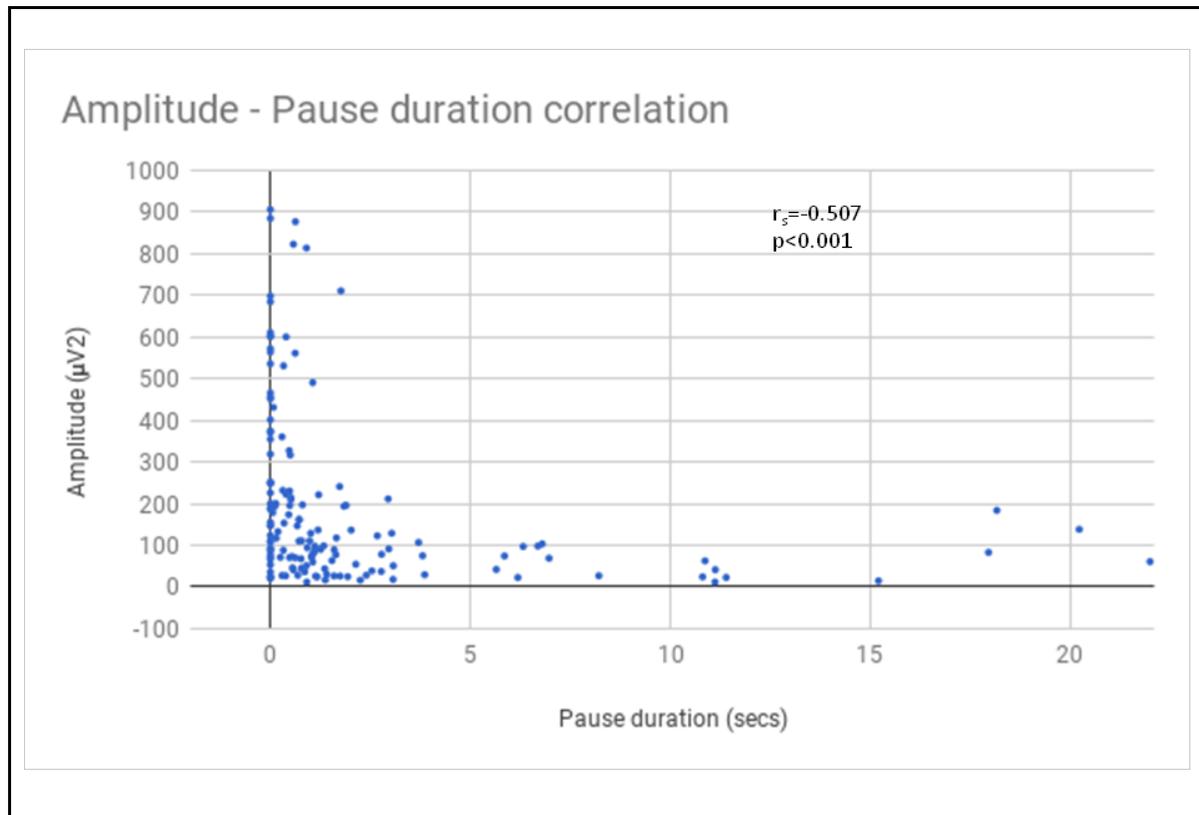


Figura 3. Amplitud vs. duración de la pausa. La figura grafica la correlación entre valores absolutos de amplitud del pico en la frecuencia dominante y la duración de la pausa. (Wilken et al, 2019)

La levodopa generó un efecto atenuador en la pendiente de reemergencia del temblor: la pendiente disminuyó un 22% al comparar estados ON y OFF ($p=0.029$). Por su parte, la correlación entre la duración de la pausa del RET y el puntaje total de la parte III de MDS-UPDRS mostró una relación inversa entre ambas variables ($r_s=-0.295$, $p=0.009$), sugiriendo que un mayor grado de respuesta global a la levodopa se asocia con duraciones más prolongadas de la pausa.

Por último, la duración de la pausa del RET medida por el acelerómetro fue significativamente más corta que la determinada por examinación visual (4.37 ± 5.56 vs 3.35 ± 4.91 segundos, $p<0.001$)(Figura 4). Esta observación se mantiene asimismo al analizar el porcentaje de casos en los que no se observa pausa visible: 38.07% al realizar el análisis con el acelerómetro, y 31.62% al evaluar visualmente ($p=0.271$).

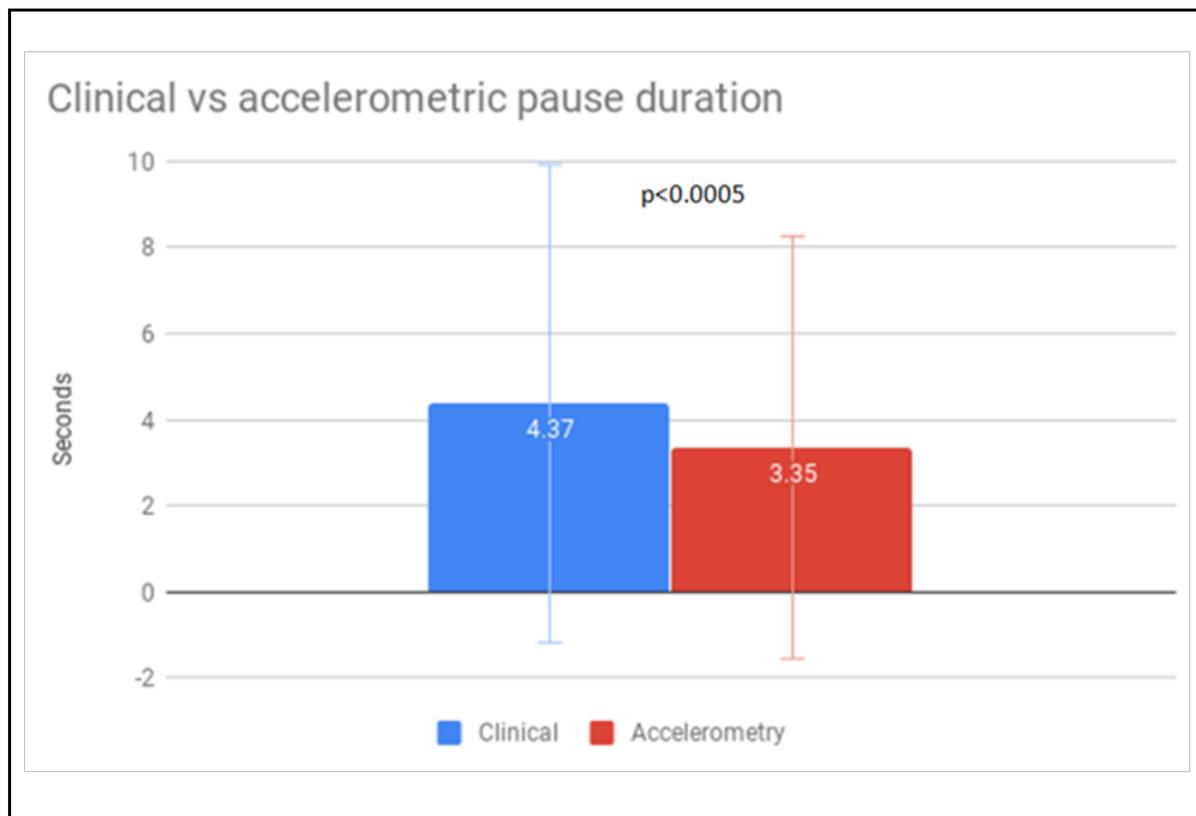


Figura 4. Duración de la pausa clínica vs. acelerométrica. La figura muestra la comparación entre la duración de la pausa del RET medida clínicamente por examinación visual (cronómetro) y aquella utilizando el acelerómetro. (Wilken et al, 2019)

Discusión

Un hecho común de ver es que la levodopa disminuya la amplitud del temblor parkinsoniano de reposo en la mayoría de los casos (Aytürk et al, 2017; Elias et al, 2014), mientras algunas veces ejerce el mismo efecto en su presentación postural (Dirkx et al, 2018; Belvisi et al, 2018). El temblor reemergente, así como fue nombrado inicialmente por Jankovic y col. en 1999 es normalmente considerado como una extensión del temblor de reposo parkinsoniano clásico (Hallett, 2012). Sin embargo, todavía resta confirmar si el movimiento o la

adquisición de una postura fija generan una pausa real en la generación del temblor (Deuschl et al, 2003; Jankovic et al, 1999; Bhatia et al, 2017; Milanov, 2000; Kinoshita et al, 2010).

En este capítulo hemos observado que la latencia del RET estuvo claramente condicionada por la amplitud del temblor, así como por la sensibilidad del método de registro, ya que muchos pacientes que presentaban clínicamente un RET, fueron reclasificados, luego del análisis acelerométrico, como teniendo una latencia cero en el temblor postural (el temblor postural es registrado como un continuo con el de reposo, sin pausa entre medio).

Algunos expertos han observado que el temblor reemergente puede reaparecer incluso luego de minutos de mantener una postura fija (Jankovic, 2016), por lo que una ventana de análisis de 30 segundos podría ser considerada como un sesgo potencial de selección. Sin embargo, no existen reportes, a nuestro entender, mostrando una latencia media mayor a los 30 segundos. Por ello, pensamos que nuestro protocolo de mediciones repetidas (5 repeticiones cada 20 minutos), podrían prevenir este tipo de sesgo.

Un estudio reciente realizado por Dirx y col. (2018) evaluó diferentes formas de temblor postural en EP. El fenotipo más común encontrado por los autores es el de temblor reemergente, caracterizado por una supresión en la amplitud con la postura, una leve diferencia de frecuencia entre reposo y postura (0.4 Hz), y un decremento claro de la potencia del temblor en respuesta a la dopamina.

Nuestros hallazgos se encuentran en consonancia con estas observaciones. Adicionalmente, hemos encontrado una robusta correlación inversa entre la amplitud del RET y la duración de la pausa tanto en OFF como en ON. La disminución de la amplitud del temblor por parte de la levodopa, se asoció con prolongación de la duración de la pausa del RET, lo que significa que con la levodopa, la amplitud del temblor disminuye, y la pausa se prolonga. Asimismo, también existe una pendiente de reaparición del temblor en postura, que es más gradual con temblores de menor amplitud y aparentemente suma a la impresión clínica de una pausa de duración más prolongada.

Además, nuestros resultados han mostrado que el RET puede ser detectado más tempranamente utilizando un acelerómetro, y en muchos casos, pacientes en los que se consideraba que presentaban reemergencia del temblor, en realidad mostraban una actividad temblorosa continua de baja amplitud tras el análisis acelerométrico. Sin embargo, con los métodos utilizados aquí no es posible confirmar esta hipótesis, y no puede descartarse que el

temblor registrado por el acelerómetro no corresponda a una transmisión oscilatoria de otros segmentos corporales, especialmente teniendo en cuenta que se han descrito efectos diferenciales de la levodopa en síntomas proximales y distales (Fetoni et al, 1997; Poetter-Nerger et al, 2009).

Pocos estudios han analizado las características electrofisiológicas del RET (Jankovic et al, 1999; Deuschl et al, 1998; Dirx et al, 2018; Aytürk et al, 2017; Milanov, 2000; Kinoshita et al, 2010), con la mayoría de ellos diseñados para hallar signos fisiológicos característicos del RET que permitan diferenciarlo de otros tipos de temblor. Por ello, se han concentrado en el análisis de frecuencia, amplitud y duración de la pausa, llegando a la conclusión de que el RET es altamente predictivo de EP, y que sus características fisiológicas son similares a las del temblor de reposo clásico, con una leve disminución en la amplitud y un leve aumento de la frecuencia. Todos ellos observaron supresión del temblor durante el movimiento y postura. Sin embargo, a nuestro entender, no hay actualmente estudios analizando si la actividad temblorosa es realmente interrumpida durante la pausa o si simplemente disminuye su amplitud. El método clásico para medir la duración de la pausa es detectando el momento en el que la amplitud/potencia del temblor excede la actividad postural de base. Este concepto se encuentra en consonancia con nuestros hallazgos, ya que hemos visto que la detección del temblor, tanto clínica, como neurofisiológicamente, es determinada por la amplitud del temblor.

En resumen, nuestros resultados muestran que la disminución de la amplitud del temblor reemergente por parte de la levodopa se asocia con una prolongación de la pausa del temblor postural, así como con una disminución de la intensidad del temblor y la velocidad de incremento posterior. Este escenario (baja amplitud, intensidad y pendiente) pareciera afectar al registro de la duración de la pausa, en los que se observa que la medición instrumental es más precisa que la evaluación clínica. La duración de la pausa, entonces, impresiona ser un fenómeno amplitud-dependiente, ya que la disminución de la amplitud luego de la levodopa lleva a la prolongación de la pausa. Nuestra hipótesis es que la noción de la pausa podría derivar, no de una supresión de la actividad oscilatoria central, sino de la observación clínica, y que los segmentos de pausa podrían corresponder a segmentos de temblor de baja amplitud que parezcan indetectables. Por tal motivo, la pausa es considerada clínicamente como más prolongada de lo que realmente es. Son necesarios más estudios neurofisiológicos, que incluyan análisis EMG correlacionando la actividad oscilatoria central con la pausa para responder esta pregunta en mayor detalle.

Capítulo 5

Provocación del temblor reemergente

Wilken M, Rossi M, Rivero AD, Hallett M, Merello M. Re-emergent tremor provocation. Parkinsonism & Related Disorders. 2019 Sep 1;66:241-4.

Introducción

En los capítulos anteriores hemos mostrado que existen diversos factores que modifican la manifestación del temblor parkinsoniano, y que la actividad muscular aparenta tener una influencia distinta sobre el temblor parkinsoniano, si es durante el reposo o durante el mantenimiento de una postura fija. En el capítulo 2 hemos mostrado que existen diferencias en el grado de elicitación del temblor entre las posturas más comúnmente utilizadas para evaluar el temblor de reposo. Por otro lado, en el capítulo 3 hemos mostrado que esas diferencias no pueden ser explicadas por diferencias en el grado de relajación muscular que existe entre esas posturas.

A modo de resumen, en el capítulo anterior nos hemos embarcado en el estudio del temblor reemergente, fenómeno clínico que surge de uno de los signos más característicos del temblor parkinsoniano, que es que cesa o disminuye su amplitud con el movimiento (Bhatia et al, 2017). Esto lleva a que la mayoría de los pacientes parkinsonianos con temblor postural presenten una breve pausa del temblor luego de adoptar una postura fija, con el temblor resurgiendo luego de la misma (Jankovic et al, 1999). Este signo es también un elemento de reconocida importancia clínica en la diferenciación de distintos tipos de temblores (Jankovic et al, 1999, Papengut et al, 2013). En el estudio descrito en el capítulo 4 (Wilken et al, 2018), hemos mostrado que la amplitud del temblor y la duración de la pausa están inversamente correlacionadas, y que la levodopa genera una disminución de la amplitud del temblor, prolongado la duración de la pausa.

Por otro lado, es globalmente conocido que existen ciertas maniobras que generan un efecto de provocation sobre el temblor parkinsoniano (Raethjen et al, 2008; Helmich et al, 2018). De hecho, el temblor parkinsoniano presenta una amplitud marcadamente variable. Dentro de los métodos de provocation más comúnmente utilizados en la práctica clínica (Raethjen et al, 2008), contar de 100 para atrás impresiona ser el abordaje más práctico, ya que combina un ejercicio de aritmética simple que demanda atención, y un componente motor leve involucrado en el habla, que muestra un grado de provocation equivalente a tareas más demandantes.

Sin embargo, a nuestro entender, no existen estudios que analicen el efecto de la provocation sobre el temblor reemergente, ni su efecto sobre la duración de la pausa, lo que constituye el objetivo de este estudio. Siguiendo en línea con nuestro resultados previos (Wilken et al, 2018), nuestra hipótesis es que la provocation del temblor debería generar un aumento de la amplitud del temblor postural, tal como lo hace sobre el temblor de reposo, y por

lo tanto una disminución importante de la latencia del RET, contrarrestando de esta manera el fenómeno de la pausa.

Métodos

Llevamos a cabo un estudio prospectivo observacional evaluando el efecto de la provocación del temblor sobre la reemergencia. Las evaluaciones fueron realizadas mediante el análisis acelerométrico de los movimientos de ambas manos con y sin provocación, en estado OFF. El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de nuestra institución y llevado a cabo cumpliendo los estándares de buenas prácticas clínicas en concordancia con la declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes del estudio.

Se reclutaron de manera prospectiva pacientes con EP, temblor de reposo y postural reemergente del Servicio de Movimientos Anormales de nuestra institución. Todos los sujetos presentaban estadios de Hoehn & Yahr I-III y dieron su consentimiento. Se excluyeron aquellos pacientes con otras causas de temblor, coexistencia de EP y temblor esencial, exposición reciente a drogas tremorígenas, alteraciones anatómicas u ortopédicas de miembros superiores, o aquellos casos que no pudieran suspender su medicación sintomática. Este estudio comprende un análisis subsecuente de la población ya estudiada y descrita en el capítulo 4 (Wilken et al, 2018; Di Biase et al, 2017), usando una metodología de estudio similar, pero bajo condiciones diferentes, y en consecuencia, con otro objetivo. El resultado objetivo principal fue la modificación de la duración de la pausa del RET con provocación y la variabilidad intra e inter-sujeto. Los objetivos secundarios incluyeron el efecto de la provocación sobre la intensidad del temblor y sobre la pendiente de incremento posterior a la pausa.

Todas las mediciones fueron realizadas en una única sesión, luego de la suspensión de medicación antiparkinsoniana por lo menos por 12-24 hs, dependiendo de la vida media y duración de acción cada fármaco. Los pacientes continuaron con el resto de su medicación concomitante, sin modificaciones. La actividad del temblor de reposo fue registrada con el paciente confortablemente sentado, con ambas manos en posición semipronada y con un acelerómetro adherido al dorso de cada mano. Se les instruyó a los pacientes que extendieran sus miembros superiores hasta un ángulo de 90° enfrente del torso, con las palmas hacia abajo, y que mantuviesen dicha posición por 30 segundos. En caso de que el temblor no reemergiera en dicho período de tiempo, se consideró que no presentara RET en dicha

muestra. El procedimiento fue repetido 5 veces para lograr consistencia y con el objetivo de su comparación posterior.

Todo el procedimiento fue repetido posteriormente con las maniobras de provocación, que fue lograda siguiendo la recomendación de reportes previos, contando de 100 para atrás, con los ojos cerrados (Raethjen et al, 2008).

El análisis acelerométrico fue realizado evaluando la totalidad de las contribuciones del temblor en todo el miembro superior con un acelerómetro uniaxial, que fue adherido al dorso de cada mano (ancho de banda 0.05-100 Hz, ATI Pentatek, Buenos Aires, Argentina). Los registros fueron muestreados a 320 Hz y grabados en un equipo ATI Pentatek DB Vertex VX16 (versión 1.111.0.0). La señal digital del lado más sintomático fue analizado fuera de línea utilizando el programa BIOPAC AcqKnowledge 4.2.0. Se utilizó el espectro de densidad de potencia (PSD) con una transformada rápida de Fourier (FFT) para el cálculo de la potencia del temblor (Wilken et al, 2018). Aquellos sujetos con diferencias de frecuencia entre reposo y postura de más de 1.5 Hz fueron excluidos de análisis posteriores (Hallett, 2012). Se aplicaron filtros independientes de paso alto y bajo (FIR Butherworth) a una frecuencia de ± 2 Hz del pico dominante. Posteriormente se generó una envolvente de la señal, mediante la rectificación de la señal y suavización con un factor de suavización de 1 segundo (320 puntos).

La duración de la pausa del RET fue determinada midiendo el intervalo entre el inicio de la condición postural, que inició luego del artificio acelerométrico registrado por la elevación del miembro, y el inicio de la actividad temblorosa que excediera la amplitud de la señal de base al inicio de dicha condición (Jankovic et al, 1999; Wilken et al, 2018). La pendiente de reaparición del temblor luego de la pausa también fue calculada. La media cuadrática (RMS) del segmento postural, no filtrado, fue calculada como medida de la intensidad de la señal.

La duración de la pausa del RET, la amplitud de la potencia del temblor en su frecuencia dominante, RMS y pendiente fueron registradas en cada muestra. Los datos fueron normalizados con el objetivo de minimizar la variabilidad y dispersión de los valores absolutos, así como para prevenir que los registros con mayor amplitud sesguen los datos promedio. Por ello, la normalización fue realizada utilizando el cociente entre los valores registrados y los valores sin maniobras de provocación, expresando el resultado como porcentaje. Aquellos casos con latencia=0 fueron reemplazados por un valor cercano a cero (0.001 segundos, por debajo del límite de sensibilidad del equipo de registro), para evitar errores de normalización (división por cero). Los valores atípicos (>3 DS) fueron excluidos del análisis. Se realizó un test

de T para muestras pareadas comparando la duración de la pausa del RET, la amplitud de la potencia en la frecuencia dominante, RMS y pendiente; con y sin provocación. Asimismo se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía para comparar la media y varianza de los valores absolutos de latencia de la pausa entre mediciones con y sin provocación. Las mediciones con pausa igual a cero fueron excluidas del análisis de variabilidad para evitar el efecto piso. Un análisis similar fue llevado a cabo para analizar la variabilidad intra-sujeto. Se comparó la media de varianza de cada set de cinco repeticiones en cada paciente, con y sin provocación.

Resultados

Se evaluaron veinticuatro pacientes consecutivos. Tres pacientes presentaron diferencias de frecuencia entre reposo y postura de más de 1.5 Hz, por lo que se interpretaron sus cuadros como la forma postural pura del temblor parkinsoniano y fueron por lo tanto excluidos del análisis posterior. Veintiún pacientes fueron finalmente confirmados como elegibles y fueron incluidos en el estudio (media de edad 66.63 ± 9.30 ; 66.7% masculinos). La media de valores de la parte III de la escala MDS-UPDRS (versión en inglés) fue de 29.19 ± 10.40 , con una media de valores de temblor postural (ítem 3.15) de 1.52 ± 0.60 , y una media de valores para temblor de reposo (ítem 3.17) de 1.85 ± 0.72 . La frecuencia media del temblor de reposo fue de 4.96 ± 0.74 Hz y 5.24 ± 0.84 Hz durante la postura sostenida, con una diferencia media entre ambas condiciones de 0.28 ± 0.59 Hz.

La provocación generó un 75% de disminución promedio en la duración de la pausa del RET ($t=15.32$, $p<0.001$) al comparar los registros con aquellos realizados sin provocación. Este acortamiento de la latencia llegó a valores cercanos a cero en el 52% de las mediciones realizadas bajo provocación, generando la desaparición de la pausa, mientras que estos hallazgos fueron observados sólo en el 9% de las mediciones realizadas sin provocación ($p<0.001$)(Figura 1).

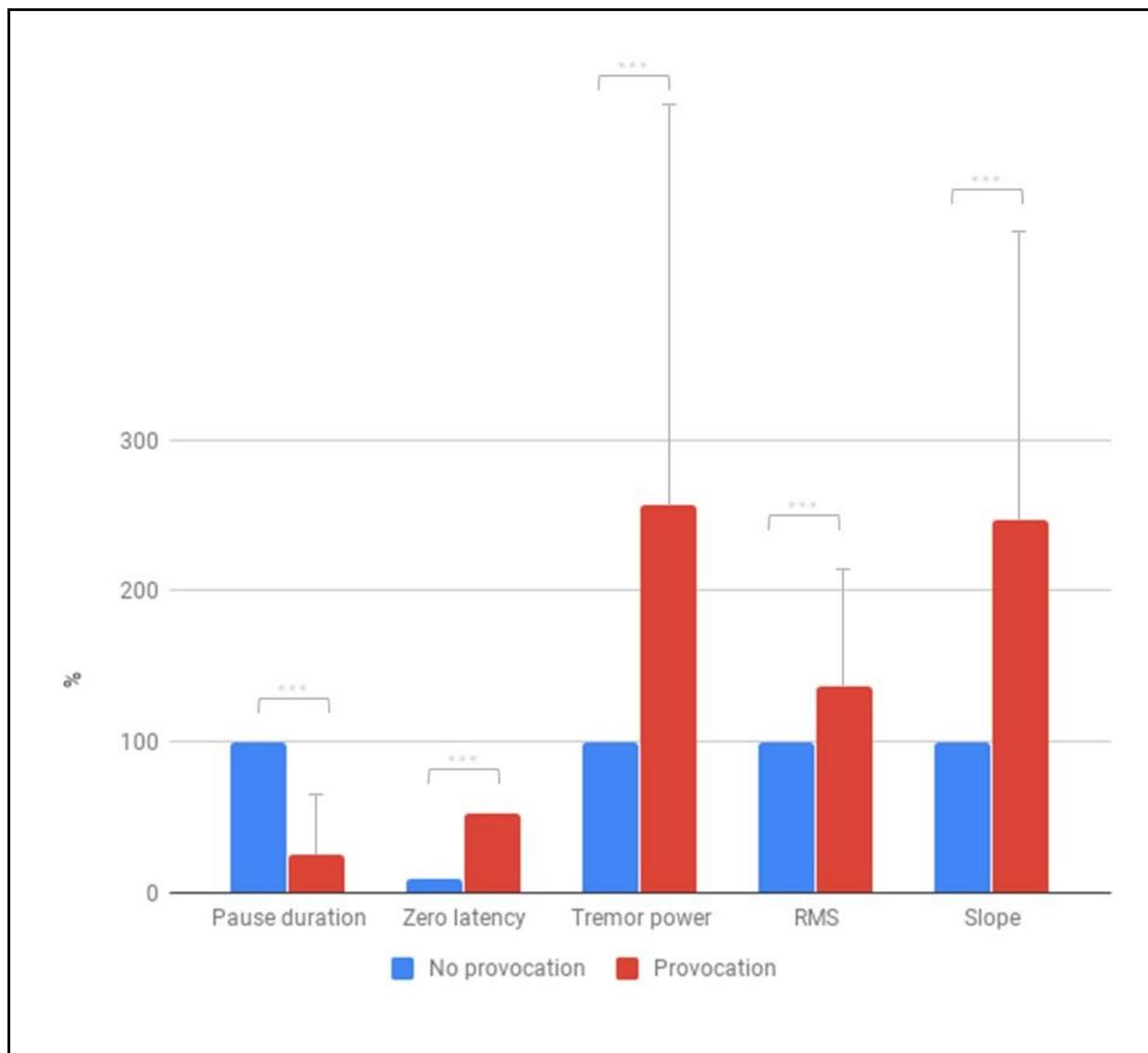
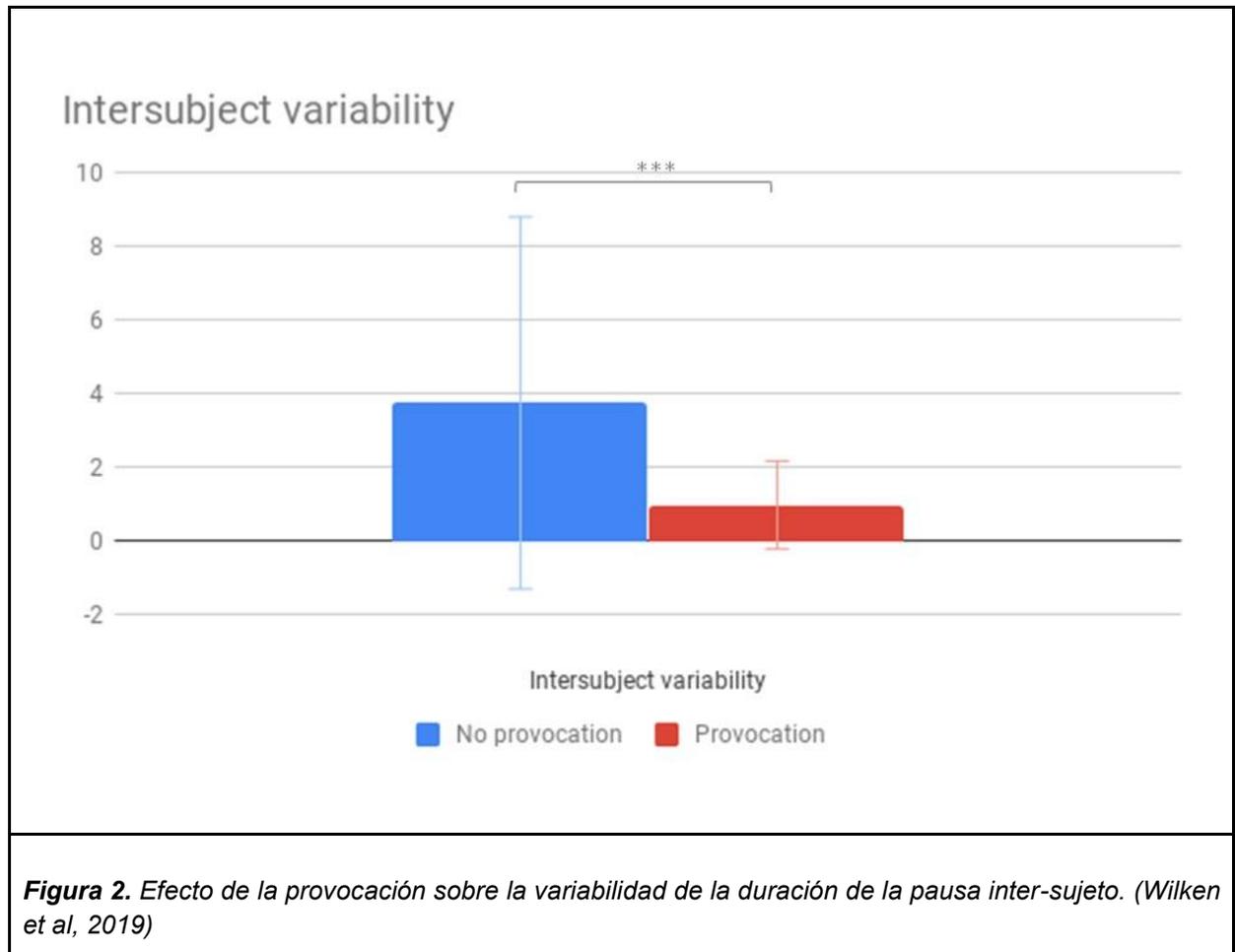


Figura 1. Efecto de la provocación. El gráfico muestra el efecto de la provocación sobre la duración de la pausa, la proporción de pacientes con una latencia de cero, potencial del temblor, media cuadrática y pendiente. (Wilken et al, 2019)

Por otro lado, la provocación del temblor produjo un incremento de 2.57 veces la amplitud del temblor, medida por la potencia del temblor en su frecuencia dominante ($t=-4.899$, $p<0.001$), así como un incremento de 1.37 veces la intensidad del temblor, medida por RMS ($t=-4.047$, $p<0.001$). El incremento gradual del temblor luego de la pausa también mostró un aumento de la pendiente de 2.47 veces ($t=-6.365$, $p<0.001$) tras la provocación (Figura 1).

La comparación de la media de valores absolutos y su varianza entre las condiciones con y sin provocación mostraron un decremento significativo en la variabilidad inter-sujeto (media de 3.74 vs 0.97, varianza de 25.50 vs 1.43, $p=0.001$) luego de la provocación (Figura 2). Estos registros también mostraron que la disminución de la varianza fue mayor que la disminución de la media luego de la provocación: 74% vs. 94.4%. El análisis de la variabilidad intra-sujeto no alcanzó significancia estadística (varianza media de 8.36 vs. 1.76, $p=0.29$).



Discusión

Nuestro resultados mostraron que la provocación del temblor, al producir un incremento de la amplitud del RET, llevó a la inhibición del fenómeno de reemergencia, reduciendo así su valor clínico.

Una de las características distintivas del temblor parkinsoniano es que desaparece o disminuye su amplitud con la activación muscular y el movimiento (Bhatia et al, 2017). Estudios previos han mostrado que esta atenuación surge de interacciones entre los ganglios de la base y el circuito cerebelo-tálamo cortical (Helmich et al, 2012). Se ha observado actividad cortical similar impulsando tanto al temblor de reposo como a los movimientos voluntarios, lo que sugiere que ambos no podrían coexistir al mismo tiempo (Helmich et al, 2012). Adicionalmente, también se ha observado activación palidal tanto durante el planeamiento motor así como al gatillar el temblor (Helmich et al, 2012). Sin embargo, es sabido que los ganglios de la base son activados durante los cambios en el planeamiento motor, pero no así durante el mantenimiento de una postura fija (Helmich et al, 2012), lo que podría explicar por qué el temblor re-emerge en esta situación.

Por otro lado, existen distintas tareas de las que se sabe que incrementan la amplitud del temblor parkinsoniano. El método de simplemente contar hacia atrás fue elegido siguiendo las recomendaciones de Raethjen y colaboradores (2008). En su estudio observaron que la producción de discurso continuo, asociado la tarea aritmética básica necesaria para contar hacia atrás, logró un incremento significativo en la amplitud del temblor, comparable a otros métodos de provocación, incluso aquellos que involucran tareas más demandantes. Interesantemente, otro estudio realizado por Cleeves y colaboradores (1987) mostró que tareas de aritmética más complicada producen un incremento de menor amplitud al generado por el test de Stroop. En conclusión, la combinación de la actividad aritmética con producción del lenguaje continua impresiona hacer que contar hacia atrás sea la opción más adecuada y validada para generar provocación del temblor. Aún no se ha determinado si la producción continua de lenguaje asociado a una tarea aritmética más demandante genera o no mayor provocación. La recomendación final es que los pacientes deberían ser evaluados bajo maniobras de provocación para evitar la subestimación de la intensidad del mismo. Nuestros resultados muestran un aumento de amplitud del RET similar al observado en temblor de reposo por Raethjen y col. Otro estudio realizado por Zach y colaboradores (2017) concluye que el estrés cognitivo aumenta la intensidad del temblor, disminuye el efecto de la levodopa sobre el temblor de reposo y disminuye significativamente la variabilidad del mismo.

Los mecanismos centrales involucrados en la provocación del temblor todavía no están del todo claros (Helmich, 2018). Se sabe que el estrés psicológico genera un aumento de la transmisión dopaminérgica en los ganglios de la base, por lo que la explicación más probable es que los mecanismos no dopaminérgicos sean los involucrados en la modulación del temblor

durante situaciones estresantes (Helmich, 2018). Asimismo, se ha sugerido que el sistema noradrenérgico podría modular el circuito cerebelo-tálamo-cortical bajo estrés (Zach et al, 2017).

En el estudio realizado por nuestro grupo y descrito en el capítulo 4 (Wilken et al, 2018), evaluamos la influencia de la levodopa sobre la duración de la pausa del temblor reemergente y observamos una correlación inversa entre la latencia de reaparición del temblor y su amplitud. Esto quiere decir que al tener amplitudes más bajas, la pausa se prolonga y viceversa. Los hallazgos descritos en este capítulo se encuentran en línea con los resultados previos.

La limitación más importante de este estudio es que nos basamos principalmente en la señal acelerométrica de ambas manos para la evaluación del temblor. Este método permite evaluar la sumatoria de las contribuciones de todo el miembro superior al temblor, lo que podría llevar a la sobreestimación de la desaparición de la pausa en aquellos casos en los que el temblor persiste en otros segmentos, con dispersión mecánica sobre nuestro registro. Sin embargo, este posible sesgo estuvo presente de manera equitativa en ambas situaciones: con y sin provocación.

En conclusión, hemos observado que la provocación del temblor lleva a un aumento de la intensidad del temblor postural, con una pendiente de reaparición del temblor más pronunciada, y una disminución consecuente de la duración de la pausa. Esta disminución de latencia del RET ha llevado a la desaparición de la pausa en aproximadamente la mitad de los sujetos evaluados. La provocación del temblor ha llevado también a una disminución en la variabilidad de la duración de la pausa. Nuestros resultados muestran que la latencia del RET puede ser efectivamente modulada por la provocación.

Capítulo 6

Rol de los ganglios de la base en la atenuación del temblor

Wilken M, Andrés DS, Bianchi G, Hallett M, Merello M. Persistence of basal ganglia oscillatory activity during tremor attenuation by movement in Parkinson's disease patients

Introducción

El temblor en reposo es uno de los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson (EP) (Gelb et al, 1999; Hughes et al, 1992; Postuma et al, 2015). Una característica del temblor parkinsoniano es que su amplitud disminuye o incluso se detiene con el movimiento voluntario (Deuschl et al, 2003; Bhatia et al, 2017). Muchos pacientes parkinsonianos con temblor de reposo además tienen temblor postural. Inmediatamente después de adoptar una postura fija, suelen presentar una pausa transitoria, seguida de la reaparición del temblor en postura. Se considera que esta atenuación del temblor por el movimiento es típica de la EP (Jankovic et al, 1999), y uno de los aspectos principales que permite diferenciar el temblor parkinsoniano de la de otros tipos de temblor, tales como el temblor esencial o el distónico (Jankovic et al, 1999; Papengut et al, 2013). La atenuación está presente en el 31-62% de los pacientes con EP (Dirkx et al, 2017).

Existen varias hipótesis sobre por qué el movimiento voluntario atenúa el temblor parkinsoniano. El globo pálido interno (GPi) se activa durante la planificación del movimiento voluntario (Owen et al, 1998; Helmich et al, 2009), y se hipotetiza que desencadena la actividad temblorosa en el circuito cerebelo-tálamo-cortical (Helmich et al, 2012). El GPi tiene un papel activo en la selección de los movimientos, mediado por un proceso de inhibición centro-periferia (Beck y Hallett, 2011): la inhibición de programas motores en la corteza durante la selección voluntaria de un movimiento en particular podría alterar activamente la acción relacionada con el temblor en el circuito cerebelo-tálamo-cortical, llevando a la detención o atenuación del temblor (Helmich et al, 2012). Según este modelo, la activación motora, aunque necesaria, no es suficiente para atenuar el temblor de la EP: debe estar acompañada por una selección de movimiento por parte del GPi. Esto podría explicar por qué mantener una postura fija hace que el temblor vuelva a aparecer después de un tiempo variable (temblor reemergente) (Helmich et al, 2012), en ausencia de una demanda de cambio de movimiento.

Otra hipótesis se basa en que la planificación motora y la actividad relacionada con el temblor, si bien involucran la activación del núcleo ventrolateral posterior del tálamo, no se afectan mutuamente, sugiriendo que están mediadas por diferentes poblaciones neuronales (Helmich et al, 2011; Magnin et al, 2000). Esto sería contrario a estudios anteriores que han mostrado similitudes entre la actividad electromiográfica (EMG) durante los movimientos voluntarios y el temblor en reposo, postulando que ambos podrían originarse en oscilaciones corticales similares, y por lo tanto podría explicar por qué no ocurren simultáneamente (Hallett

et al, 1977). Además, otros estudios han mostrado que la actividad cortico-cerebelosa suprime el temblor durante el movimiento (Deuschl et al, 1999; Kim et al, 2009) y que el cerebelo también juega un papel clave en este fenómeno, ya que el movimiento no altera el temblor cuando el cerebelo está ausente (Deuschl et al, 1999) o lesionado (Kim et al, 2009).

Consideradas en conjunto, estas conclusiones han llevado al desarrollo del modelo interruptor-dimerizador (Helmich et al, 2012). Este modelo enfatiza las interacciones colaborativas entre los ganglios basales y el circuito cerebelo-tálamo-cortical, basadas principalmente en estudios moleculares y de imágenes funcionales en pacientes con EP. Según esta hipótesis, los ganglios basales actúan como un interruptor, activando y desactivando el temblor, mientras que el circuito cerebelo-tálamo-cortical actúa como un modulador de amplitud.

Aunque se considera que el GPi es el principal núcleo de salida del circuito BG, su actividad depende del equilibrio antagónico del estriado y el STN, que se pierde durante el estado parkinsoniano, mejorando la salida inhibitoria del GPi sobre el tálamo (Levy et al, 1996). El STN distribuye la información cortical que converge en el GPi y es modulado por proyecciones dopaminérgicas de la sustancia nigra (Johnson et al, 1994; Baufreton y Bevan, 2008; Kreiss et al, 1997; Ruskin y Marshall, 1995; Parent y Hazrati, 1995). Varias investigaciones muestran neuronas coherentes con el temblor en el STN, similar a lo que se observa en el GPi (Levy et al, 2000; Reck et al, 2009 y 2010; Lauro et al, 2021). Además, la estimulación cerebral profunda (DBS) del STN es altamente efectiva para controlar el temblor de la EP (Kumar et al, 1998; Krack et al, 2003; Kim et al, 2010). Dada la posición estratégica del STN, con conexiones directas tanto dentro de los ganglios de la base como hacia la corteza motora, podría actuar tanto como atenuador o como interruptor. No hay estudios, hasta donde sabemos, analizando esto ni el posible impacto del STN en la atenuación del temblor por el movimiento.

Por lo tanto, intentamos aclarar la base neurofisiológica del fenómeno de reemergencia del temblor analizando la correlación funcional entre la actividad gangliobasal y la actividad muscular de miembros superiores durante la atenuación del temblor por el movimiento. Los resultados previos, presentados en los capítulos anteriores, han mostrado una relación inversa entre la amplitud del temblor y la duración de la pausa: los factores que generan una disminución de la amplitud del temblor, como la levodopa, están asociados con una prolongación de la pausa y una reaparición más gradual del temblor (Wilken et al, 2018),

mientras que la provocación del temblor está asociada con un acortamiento de la pausa, lo que a su vez conduce a la desaparición de la misma en una alta proporción de pacientes (Wilken et al, 2019).

Nuestros resultados sugieren que el fenómeno de temblor reemergente es amplitud-dependiente, y por lo tanto sugeriría un papel crítico del circuito cerebelo-tálamo-cortical en el fenómeno. Varias investigaciones recientemente publicadas están en línea con esta sugerencia. Leodori et al. (2020), utilizando la coherencia corticomuscular y estimulación magnética transcraneana (TMS), han mostrado una relación causal entre la actividad de la corteza motora primaria (M1) y el temblor reemergente. Malling et al. (2019) mostraron que el aumento de la intensidad del temblor está asociado con una conducción corticoespinal cada vez mayor o gradualmente más sincronizada. Por otro lado, la levodopa, que se conoce por disminuir la intensidad del temblor, está asociada con la actividad inhibitoria en el núcleo cerebeloso del tálamo (Dirkx et al, 2017).

En este estudio, evaluamos la correlación entre la actividad oscilatoria central en los ganglios de la base con la actividad EMG de miembros superiores durante el temblor de reposo, el temblor postural y la pausa entre ambos, con el fin de determinar si el circuito BG actúa como dimerizador o como interruptor durante la atenuación del temblor por el movimiento. Considerando el modelo dimerizador-interruptor, además de los hallazgos previos de nuestro grupo, se hipotetizó que la actividad oscilatoria de los BG no debería detenerse durante la atenuación del temblor.

Métodos

Aprobación ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y se llevó a cabo cumpliendo con los estándares de Buenas Prácticas Clínicas (GCP) así como la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente.

Diseño del estudio

Este es un estudio prospectivo, observacional que analiza la correlación entre la actividad oscilatoria central en los ganglios de la base y la actividad muscular en pacientes con

temblor reemergente durante el temblor en reposo, durante la pausa del temblor y durante el temblor postural reemergente. El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Movimientos Anormales, Departamento de Neurología del Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI) en Buenos Aires, Argentina.

Pacientes

Se reclutaron pacientes adultos consecutivos que cumplieran con los criterios clínicos de enfermedad de Parkinson de la International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) (Postuma et al, 2015) y con los criterios del Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies en EP (CAPSIT-PD) (Defer et al, 1999). Para ser incluidos en este estudio, los pacientes debían tener 18 años o más y presentar temblor de reposo y postural como uno de los síntomas predominantes de su enfermedad, con temblor reemergente clínicamente definido durante la evaluación preoperatoria de CAPSIT. El núcleo objetivo para la estimulación cerebral profunda (ya sea STN o GPi) fue decidido de acuerdo con la presentación clínica, la presencia o ausencia de síntomas axiales, la congelación de la marcha, el deterioro cognitivo leve, los trastornos del habla o la discinesia, como es la práctica común (Rossi et al, 2018). Los sujetos con EP sin temblor, otras causas de temblor, presencia o exposición a drogas tremorigenas, coexistencia de EP y TE, forma postural pura de temblor, temblor cinético o alteraciones anatómicas/ortopédicas en miembros superiores fueron excluidos del estudio. Los pacientes con deterioro cognitivo y aquellos con distonía OFF en los miembros superiores también fueron excluidos. Los pacientes suspendieron la medicación antiparkinsoniana según el procedimiento estándar para la cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS), con un período de lavado de por lo menos cuatro vidas medias antes de la cirugía (Merello et al, 1998).

Medidas de resultado

La medida de resultado principal fue el análisis del espectro de potencia de las neuronas coherentes con el temblor durante las tres etapas del temblor reemergente: reposo, pausa y postura.

Se consideraron medidas de resultado secundarias a las diferencias en la proporción de neuronas coherentes con el temblor entre el STN y el GPi, así como la modificación de la

frecuencia y la potencia de la actividad oscilatoria a través de las etapas del temblor reemergente. Se evaluó la direccionalidad de la transferencia de información entre BG y el músculo mediante el análisis de transferencia de entropía, lo que también se consideró una medida de resultado secundaria.

Procedimiento quirúrgico

Los núcleos objetivo y las trayectorias quirúrgicas se planificaron utilizando una técnica de fusión TC-RMN, según el procedimiento estándar (Shin et al, 2010; Mirzadeh et al, 2006). Se fusionó una RM cerebral de alta resolución preoperatoria de 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Alemania) con una TC cerebral con un marco estereotáctico montado en el cráneo. Los núcleos objetivo del DBS, ya sea GPi o STN, se confirmaron electrofisiológicamente por técnica de microregistro (MER). El análisis del patrón de descarga neuronal de los núcleos y las áreas circundantes permite la discriminación de los límites de los mismos y los diferentes segmentos nucleares (Alterman et al, 2012; Montgomery, 2012; Abosch et al, 2013). Durante la cirugía, se prestó especial atención a detectar cambios en los patrones de descarga a través de la estimulación propioceptiva pasiva, con el objetivo de detectar la porción sensorimotora del núcleo. La posición final del DBS se ratificó mediante la macroestimulación, que tiene como objeto confirmar la mejoría clínica y detectar posibles efectos secundarios de la estimulación.

Microregistro / EMG / registro acelerométrico

Durante la exploración del microregistro nuclear, se examinó simultáneamente la actividad EMG y la acelerometría de la mano. Los registros de potenciales extracelulares se realizaron utilizando dos/tres microelectrodos de tungsteno insertados en el cerebro simultáneamente y paralelos entre sí (microelectrodos de microTargeting #22635Z, FHC Inc, ME, USA). Se adquirieron señales neuronales con un filtro de ancho de banda analógico de 0.5-3000 Hz. La señal se muestreó a 20 kHz y se amplificó 10.000 veces. La señal resultante se filtró digitalmente con un filtro de banda de 0,5-5 kHz.

Los EMG de los músculos *extensor carpi radialis* (ECR) y *flexor carpi radialis* (FCR) se registraron simultáneamente, utilizando electrodos de superficie unipolares con transformación digital bipolar. La actividad EMG se filtró con un ancho de banda de 10-500 Hz, se amplificó

5.000 veces y se muestreó a 3.125 kHz. Se montaron acelerómetros inerciales triaxiales, con una sensibilidad de 5g, en el dorso de ambas manos (Biopac Systems Inc, CA, USA) y se registró el movimiento de la mano con una tasa de muestreo de 781.25 Hz. Todas las señales se presentaron en una computadora para su visualización en vivo durante el procedimiento quirúrgico y se guardaron para el análisis diferido utilizando el software Biopac Acqknowledge (Biopac Systems Inc, CA, USA).

Paradigma del estudio

Los pacientes recibieron instrucciones sobre el protocolo de estudio antes del inicio del procedimiento quirúrgico y de nuevo antes de la exploración electrofisiológica. Solo luego de detectar neuronas estables y bien aisladas, con actividad tremorígena durante al menos 10 segundos durante el reposo, se les pidió a los pacientes levantar sus brazos a un ángulo de 45° frente al cuerpo hasta que se observara la reemergencia del temblor. En aquellos casos en los que el temblor no reapareció después de 30 segundos, se consideró que el paciente no tenía temblor en ese registro en particular. Este procedimiento fue repetido cada vez que se detectó una neurona temblorosa estable en la exploración MER durante el procedimiento quirúrgico.

Análisis de las señales

Los registros adquiridos fueron divididos en tres segmentos diferentes: temblor en reposo, pausa y temblor postural utilizando el software Biopac Acqknowledge. El segmento de reposo fue considerado como aquel en el que los pacientes tenían los brazos sin emplear y apoyados contra la gravedad. Este segmento fue seguido por la pausa, cuyo inicio fue determinado por el momento en el que el paciente levantaba los brazos, finalizando con el primer *burst* del EMG, que actúa también como el inicio del segmento de temblor postural. La actividad del eje vertical del acelerómetro se utilizó para determinar el momento en el que el paciente levantaba los brazos. Los registros se analizaron en diferido utilizando MatLab R2019a.

La densidad del espectro de potencia (PSD) de la actividad MER y EMG se calculó para cada señal. Se aplicó una ventana de Hanning de 2000 puntos (0.1 seg) con un 50% de superposición para ambas señales, con una resolución resultante que depende de la longitud

de la señal ($df = 1/T$). La frecuencia de oscilación principal se determinó como el máximo global dentro de un rango comúnmente considerado como las frecuencias temblorosas (3-10 Hz) (Lemstra et al, 1999; Meng et al, 2020). Se utilizó la coherencia de magnitud cuadrada para determinar el grado de relación causal entre la actividad neuronal y el EMG (Halliday et al, 1995; Mima et al, 2003). La coherencia en una frecuencia dada durante el reposo y la postura se comparó para cada señal considerada estable. Dado que la cirugía se realizó utilizando dos o tres microelectrodos paralelos e insertados simultáneamente, y que la actividad EMG se registró en dos músculos diferentes, 4-6 combinaciones de análisis de coherencia estuvieron disponibles para cada medición.

Con el objetivo de determinar el grado de significancia estadística de los valores de coherencia entre MER y EMG, se calculó el umbral de significancia puntual del 95% en la frecuencia del temblor, o en su primera/segunda frecuencia armónica, lo que fue determinado de acuerdo con la señal EMG. Para lograr esto, se utilizó un análisis de datos subrogados, como se explica a continuación.

Análisis de datos subrogados

El análisis de datos subrogados proporciona un medio para descartar la hipótesis nula del origen estocástico de un proceso (Schreiber et al, 2000). Este análisis se ha aplicado de manera ubicua a series temporales neuronales y otras señales complejas de origen fisiológico (Andres et al, 2015; Faes et al, 2019; Castiglioni y Faini, 2019; Silva et al, 2012). En particular, en el campo del movimiento humano, el análisis de datos subrogados ha sido empleado por Govindan et al. para evaluar la significancia de las medidas de coherencia entre señales de electroencefalografía y señales EMG en un grupo de pacientes con temblor (Govindan et al, 2005). En el presente trabajo, se generaron sustitutos gaussianos a partir de señales MER, aplicando una técnica de mezcla con un método de permutación iterativo. Al tomar los datos originales del MER y alterar aleatoriamente el orden de aparición de los elementos en cada señal, se preservan las propiedades estadísticas de las series temporales, mientras que la estructura temporal compleja se rompe: de esta manera, se generaron sustitutos estocásticos de las series temporales crudas (hipotéticamente complejas). Este tipo de datos sustitutos prueban específicamente la hipótesis nula de un proceso aleatorio con incrementos independientes, por lo tanto, proporcionan un medio sólido para determinar si existen correlaciones temporales complejas en una serie de tiempo. El último paso del método implica

la comparación de la medida de interés a partir de los datos originales y sustitutos, y la prueba de significancia estadística. Se puede rechazar la hipótesis nula de origen aleatorio del proceso si la medida es significativamente diferente para las series temporales originales y sustitutas.

Nuestros datos subrogados se analizaron utilizando el mismo análisis de coherencia en el rango de 3-10 Hz que se utilizó para el análisis de los datos originales y se compararon con las señales EMG originales. Este proceso se repitió 30 veces para cada señal con el fin de lograr potencia estadística. Se calculó la media e intervalo de confianza del 95% (CI 95%) de las 30 pruebas y se comparó con el análisis de coherencia de la señal original. Se aplicó la prueba estadística no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov para estimar la diferencia de probabilidad entre las medias de los registros. Los valores de coherencia por encima del límite superior del CI del 95% se consideraron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). El rechazo de la hipótesis nula lleva a la conclusión de que la coherencia entre las señales MER y EMG dadas no tiene un origen aleatorio sino que depende de la estructura temporal de las señales (Figura Suplementaria 1).

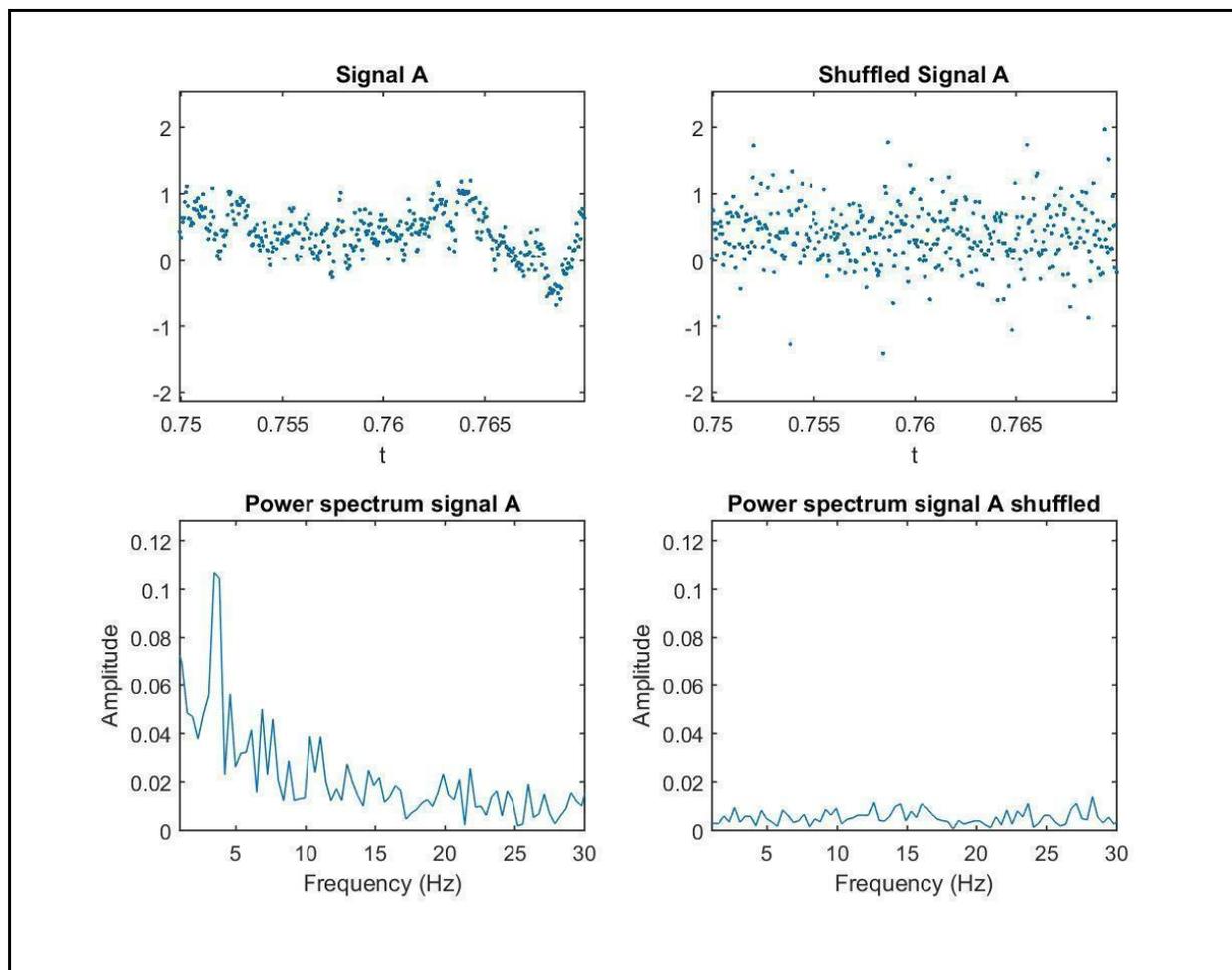


Figura 1. Datos subrogados. Esta figura muestra un ejemplo (neurona # 1 del paciente # 8) de generación de datos subrogados a partir de la señal A. Las trazos superiores muestran un segmento de la señal cruda a la izquierda, con su sustituto a la derecha. Los trazos inferiores muestran la estimación de la densidad del espectro de potencia (PSD) de la señal A y de la señal A desordenada en el rango de 0-30 Hz. Se observa una disminución considerable de la sincronización de la señal en general en este rango de frecuencia, con una disminución máxima en la frecuencia del temblor.

Comparación STN vs GPi

Con el objetivo de detectar diferencias en nuestros resultados en los registros de STN vs GPi, comparamos la proporción de neuronas aisladas en ambos núcleos que presentan actividad coherente MER-EMG, tanto durante el reposo como durante la postura, utilizando una prueba de chi-cuadrado. Luego, calculamos la proporción de neuronas registradas que mantuvieron su coherencia durante el reposo y la postura y comparamos los resultados de ambos núcleos. Finalmente, se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) unidireccional para

detectar diferencias en la frecuencia de oscilación de neuronas coherentes entre ambos núcleos, discriminando luego entre registros en reposo y postura. El nivel de significancia se estableció en $p=0.05$.

Comparación de la frecuencia y potencia del MER

La potencia del MER en la frecuencia del temblor fue calculada y expresada como el número de desviaciones estándar (SD) por encima de la media de potencia del rango de 3-10 Hz, y comparada entre condiciones para cada paciente: reposo, postura y pausa. La potencia del MER fue normalizada y expresada como SD por encima de la media para evitar usar valores absolutos, ya que los conjuntos de baja o alta amplitud podrían generar un sesgo en los resultados. Posteriormente se realizó una comparación de medias y desviaciones estándar utilizando la test t de Student. Se consideró como frecuencia dominante al pico máximo en el espectro de potencia del MER dentro de las frecuencias del temblor (3-10 Hz) y también fue comparada entre condiciones mediante una prueba t.

Entropía de permutación y transferencia de entropía

Para analizar la información contenida en las series temporales, se siguió el método de entropía de permutación propuesto por Bandt y Pompe (2002). Se consideraron únicamente aquellos casos con alta coherencia entre MER y EMG durante el reposo y la postura. La entropía de permutación es robusta tanto al ruido como a la longitud de la serie temporal, y lo más importante es que es invariante con respecto a las transformaciones no lineales monótonas (Bandt y Pompe, 2002). Se calculó la entropía de permutación de los registros de MER y EMG y se compararon los resultados entre las señales originales y sus datos subrogados, para descartar un origen aleatorio de la información medida. A continuación, se analizó la direccionalidad del flujo de información entre los datos de EMG y MER, aplicando un análisis de entropía de transferencia simbólica (Staniek y Lehnertz, 2008). La entropía de transferencia evalúa la dirección preferencial del flujo de información entre las series de tiempo, y se ha aplicado con éxito al estudio de la comunicación neural (Gourevitch et al, 2007; Ito et al, 2011; Ursino et al, 2020). Una característica relevante de la entropía de transferencia es que se puede aplicar a sistemas gaussianos y no gaussianos. En este sentido, la entropía de transferencia se puede considerar una generalización del conocido análisis de causalidad de

Granger (Barnett et al, 2009). Además, la entropía de transferencia se puede aplicar de manera fiable a señales con diferentes niveles de entropía o propiedades estadísticas, lo que la convierte en una opción ideal para el caso en estudio aquí, donde se deben comparar los datos de MER y EMG. Se buscaron patrones de información en las señales, se reordenaron los elementos de los patrones de menor a mayor valor y se reemplazaron por símbolos correspondientes. De esta manera, se construyeron señales simbólicas que se utilizaron para calcular la entropía de permutación. A partir de las señales simbólicas, se calcularon las probabilidades para patrones individuales, así como las probabilidades conjuntas que indican la posibilidad de que un patrón dado en cualquier señal preceda a su propia recurrencia en la señal EMG o MER pareada. De esta manera, se intentó alcanzar una cuantificación de la transmisión de patrones entre las señales. Según lo publicado en la literatura, todos los cálculos de entropía se realizaron con parámetros fijos $m=3$ y $\tau=1$, donde m es la dimensión del patrón y τ es el retraso temporal (Staniek y Lehnertz, 2008), refiriéndose a la separación en el número de puntos entre patrones analizados dentro de una señal y también entre MER y EMG.

Resultados

Datos demográficos

Treinta pacientes que se sometieron a cirugía fueron examinados para su elegibilidad (25 hombres, 5 mujeres). Tres pacientes se sometieron a una cirugía de GPi-DBS bilateral, mientras que 26 de ellos se sometieron a una cirugía de STN-DBS bilateral. El paciente restante se sometió a una subtalamotomía bilateral. De los 30 pacientes examinados, 10 no tenían temblor, 1 tenía temblor de reposo pero no temblor postural y 6 presentaban la forma postural pura de temblor de la enfermedad de Parkinson. Trece pacientes tenían temblor en reposo y postural y, por lo tanto, fueron confirmados como elegibles. De los trece pacientes, 7 no presentaban una pausa clara en la evaluación clínica después de adoptar una postura fija y fueron excluidos, ya que no presentaban temblor reemergente clínicamente definido. Se incluyeron y analizaron seis pacientes. Esto se muestra en la Figura 2. Los datos demográficos de los pacientes incluidos se presentan en la Tabla 1.

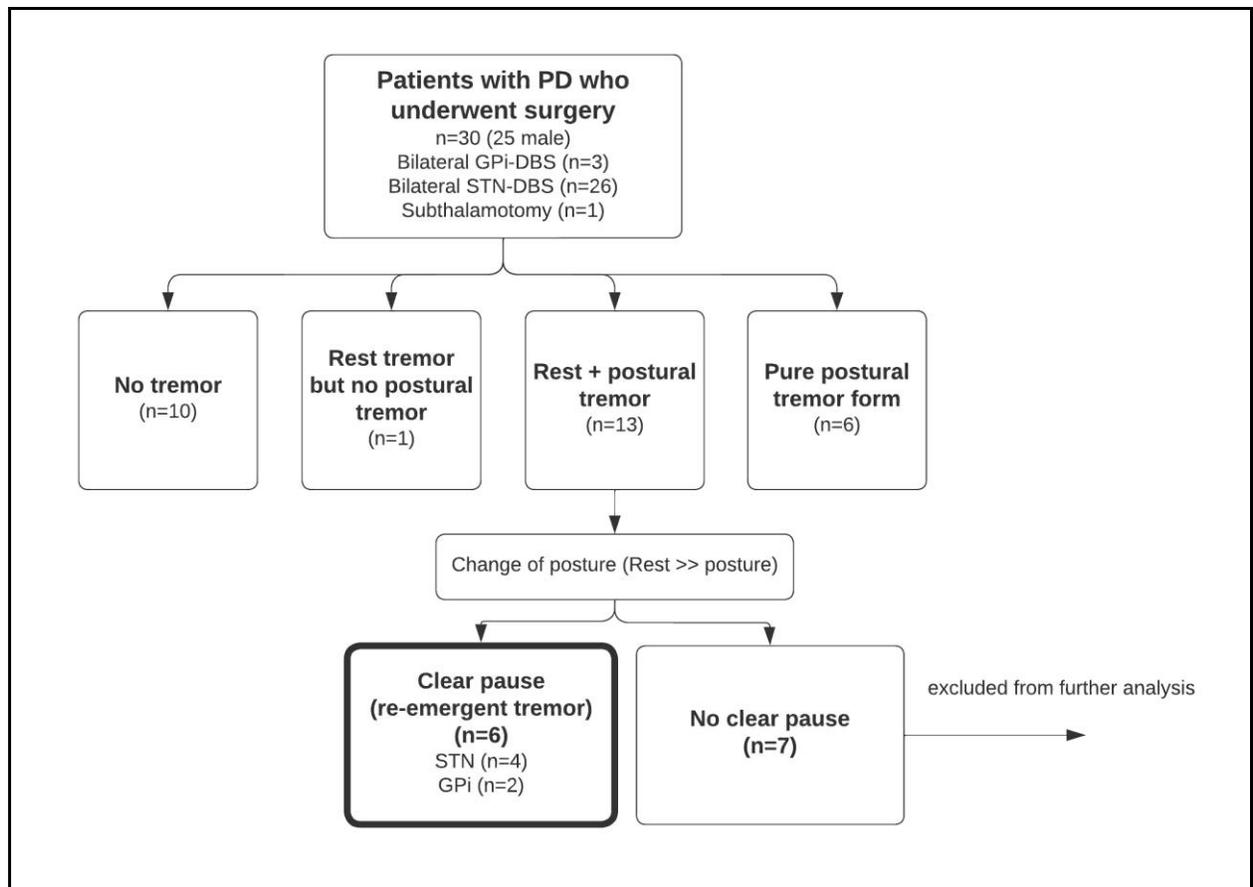


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la inclusión de pacientes en nuestro estudio. Treinta pacientes consecutivos que se sometieron a cirugía fueron evaluados para su elegibilidad. Solo 13 de ellos presentaron temblor en reposo y postural y fueron considerados elegibles. De los 13 pacientes, solo 6 de ellos presentaron temblor reemergente clínicamente definido el día de la cirugía y finalmente fueron incluidos y analizados. STN = núcleo subtalámico; GPi = globus pallidus interno.

Paciente #	Sexo (M,F)	Edad inicio (años)	Duración (años)	Núcleo	MDS-UPDRS OFF	MDS-UPDRS ON	H&Y OFF	LEDD (mg/d)	Temblores en reposo D	Temblores en reposo I	Temblores postural D	Temblores postural I
1	F	48	22	GPi	46	12	3	1600	2	2	1	1
2	F	48	14	STN	58	38	3	2000	1	1	1	1
7	M	60	7	STN	54	21	2	1500	2	0	1	0
8	M	45	18	STN	63	41	3	1983	3	2	2	1
9	M	51	10	STN	59	26	2	2000	3	0	2	0
14	M	56	10	GPi	61	36	3	2800	2	2	1	1
Mean (SD)		51.34 (5.65)	13.50 (5.65)		56.84 (6.12)	29 (11.28)	2.67 (0.52)	1980.5 (457.83)	2.17 (0.76)	1.17 (0.98)	1.34 (0.52)	0.67 (0.52)

Tabla 1. Datos demográficos del paciente. La tabla muestra los datos demográficos de los seis pacientes que fueron incluidos y analizados. Los datos muestran las puntuaciones de referencia obtenidas durante la evaluación preoperatoria: Movement Disorders Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Parte III en estado OFF y ON; Puntuación de Hoehn & Yahr; Dosis Diaria Equivalente de Levodopa (LEDD); Puntuaciones de temblor en reposo (ítems 3.17) y postural (ítem 3.15) de MDS-UPDRS.

Actividad neuronal

Se aislaron 148 neuronas con actividad temblorosa de los 6 pacientes incluidos. Como primer paso, se implementó un análisis de coherencia para buscar una correlación entre la actividad MER de cada una de las neuronas aisladas y los registros simultáneos de ECR y FCR-EMG. De las 296 correlaciones evaluadas ($n = 148 \times 2$), solo 135 mostraron un nivel de coherencia significativo en la frecuencia del temblor o en su primer o segundo armónico durante el reposo, lo que significa que estas neuronas estaban funcionalmente relacionadas con la actividad muscular que resulta en el temblor. Los registros MER-EMG sin valores de coherencia significativos en estas frecuencias fueron excluidos del análisis posterior. Como segundo paso, se calculó el análisis de coherencia entre las señales MER-EMG para el período de postura. Cuarenta y nueve de las 135 neuronas coherentes en reposo mantuvieron una actividad significativamente coherente con el EMG durante la postura, manteniendo una frecuencia ± 1.5 Hz de la del temblor en reposo. Los registros sin actividad coherente durante la postura se excluyeron del análisis posterior. Como paso final, sólo se incluyeron aquellos registros sin picos claros en la frecuencia del temblor en el análisis EMG-PSD durante la pausa ($n = 26$). Los 26 registros mostraron picos MER-PSD en la frecuencia del temblor (± 1.5 Hz) al menos dos desvíos estándar por encima de la media de potencia en el rango de 3-10 Hz durante la pausa, lo que sugiere una actividad oscilatoria MER que se mantiene a través de las tres condiciones: reposo, postura y pausa. Estos resultados se resumen en el diagrama de flujo en la Figura 3.

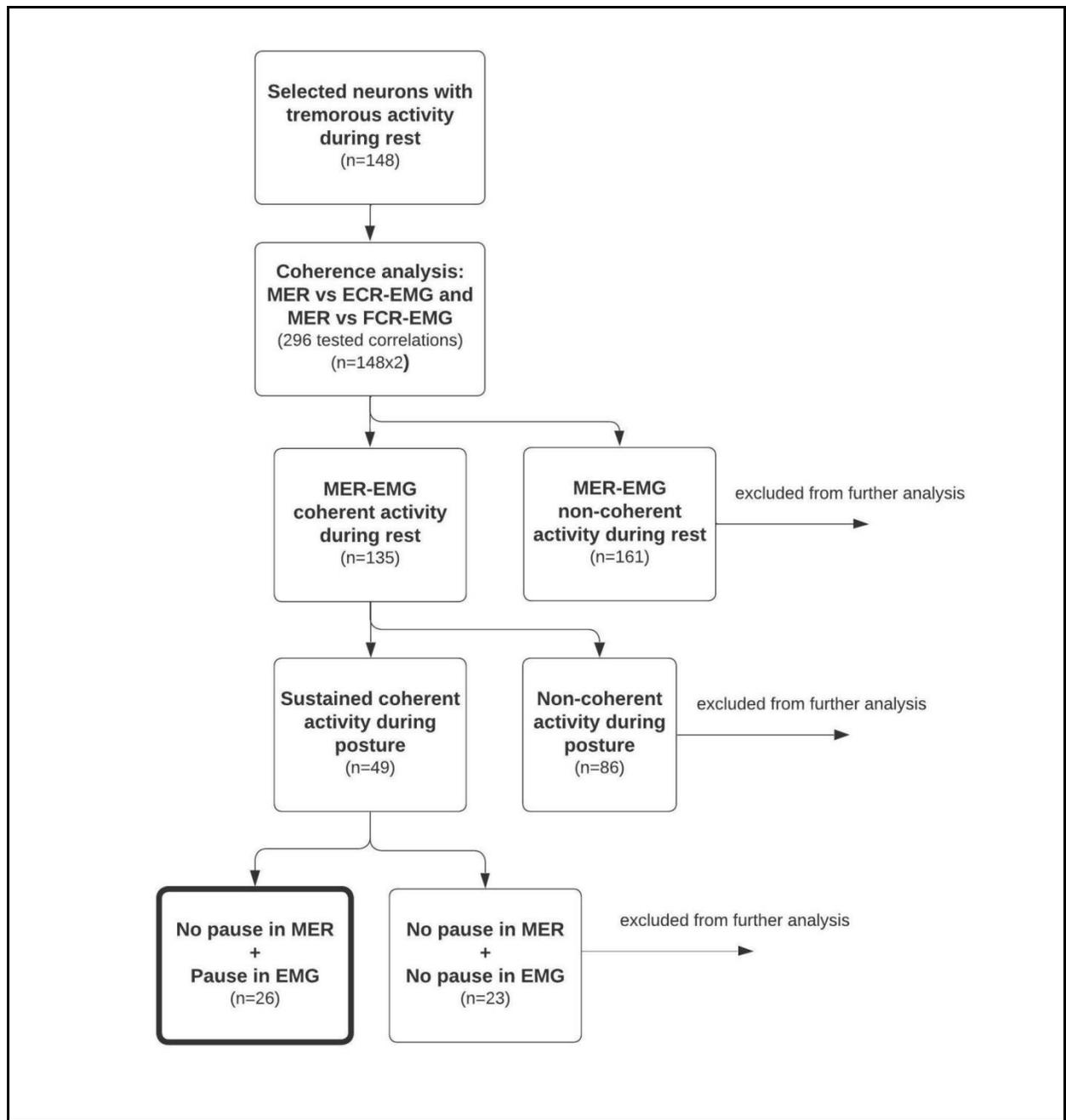


Figura 3. Diagrama de flujo que muestra el análisis de coherencia entre el microregistro (MER) y la actividad EMG en la población neuronal estudiada. De las 148 neuronas aisladas con actividad temblorosa, 26 mostraron una coherencia significativa sostenida durante el temblor en reposo y el temblor postural, al mismo tiempo que no presentaban pausa en MER durante la pausa del EMG, sugiriendo que la actividad oscilatoria de MER se mantiene constante durante la pausa del temblor re-emergente. MER=microregistro, EMG=electromiograma, ECR=extensor carpi radialis, FCR=flexor carpi radialis.

Potencia y frecuencia de la señal MER a través de las distintas condiciones

El análisis de la potencia de la actividad MER en la frecuencia del temblor se realizó en los 26 casos. Estos presentaban una coherencia significativa MER-EMG tanto durante el reposo como durante la postura, mientras mantenían la actividad oscilatoria neuronal en la frecuencia del temblor durante la pausa, sin correlato tembloroso en los registros de EMG. En consonancia con estudios previos, observamos un leve aumento de la frecuencia del temblor durante la postura (6.62 ± 2.28), si lo comparamos con la frecuencia durante el reposo (5.61 ± 1.83) ($p = 0.07$). La frecuencia dominante durante la pausa del temblor (6.63 ± 2.16) también fue mayor que durante el reposo ($p = 0.06$), sin presentar diferencias considerables respecto de la condición postural ($p = 0.98$). El análisis de potencia de MER en la frecuencia del temblor, expresado como el número de desviaciones estándar por encima de la media en el rango de 3-10 Hz, mostró mayores valores durante el reposo (3.51 ± 1.23 desviaciones estándar), para luego disminuir durante la pausa (2.82 ± 0.70 ; $p = 0.02$) e incrementarse nuevamente durante la postura (3.23 ± 0.91 ; $p = 0.08$). No se observaron diferencias considerables en la intensidad del MER al comparar el reposo con la postura ($p = 0.40$). Estos resultados se muestran en la Figura 4. La duración promedio de la pausa fue de 7.74 ± 6.55 segundos, con un rango de 0.95-30.48 segundos.

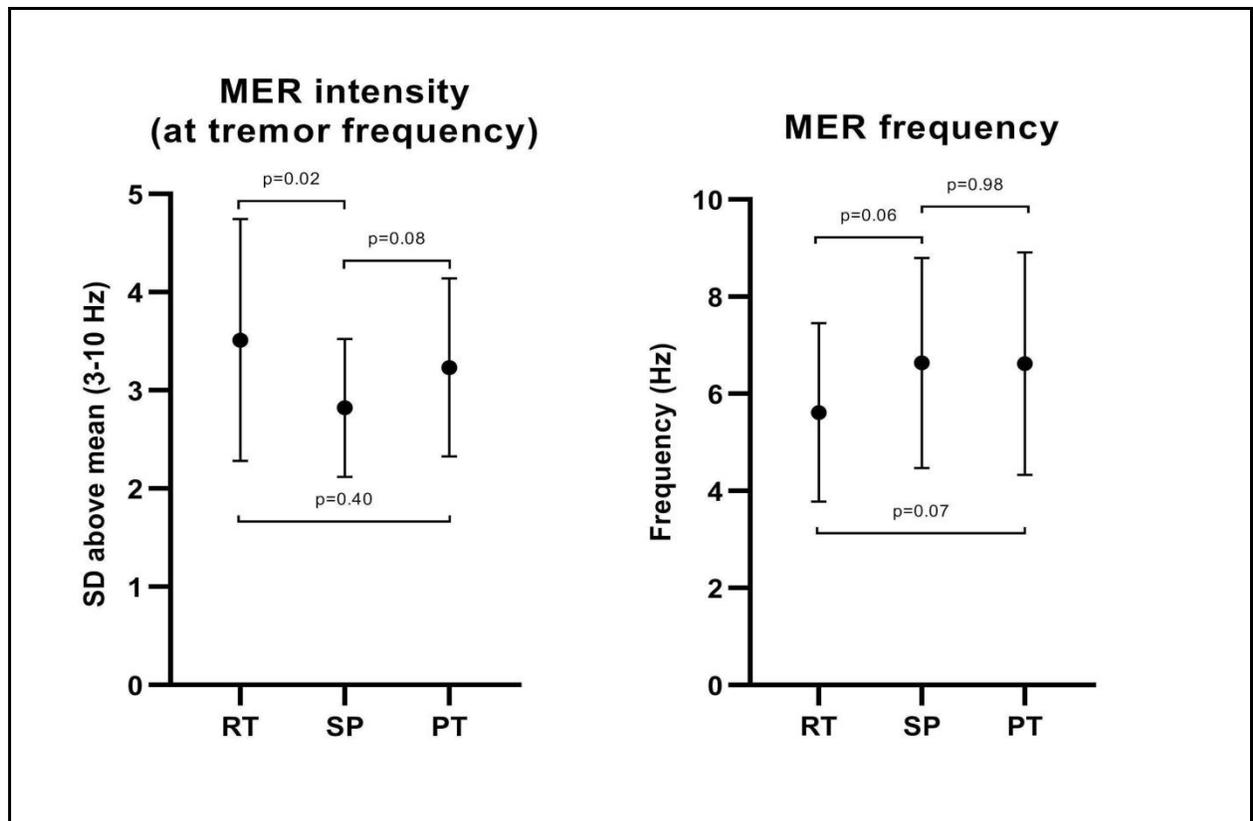


Figura 4. Frecuencia y potencia del microregistro (MER) a través de las condiciones: reposo, postura y pausa. La figura de la derecha muestra la frecuencia MER promedio del temblor durante el reposo, postura y pausa: nuestros resultados muestran un aumento leve en la frecuencia durante la postura en comparación con el reposo; mientras que la frecuencia MER durante la pausa muestra un valor similar al de la postura. La figura de la izquierda muestra la potencia MER en la frecuencia del temblor, expresada como el número de desviaciones estándar por encima de la potencia media en el rango de 3-10 Hz, lo que indica que la intensidad oscilatoria MER es más baja durante la pausa y más alta durante el reposo. Todos los resultados se expresan como promedio (puntos) y desviación estándar (bigotes). RT=temblor en reposo; SP=período silencioso (pausa en el temblor); PT=temblor postural.

Comparación de la actividad oscilatoria en STN y GPi durante el temblor

Nuestros resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre ambos núcleos en la proporción de neuronas con actividad coherente MER-EMG durante el reposo ($p=0.23$) y la postura ($p=0.65$), así como en la proporción de neuronas con coherencia sostenida en ambas condiciones ($p=0.39$). La frecuencia en la que se observó alta coherencia

no difirió significativamente entre los núcleos ($p=0.25$). La potencia MER en la frecuencia del temblor tampoco mostró diferencias significativas en el conjunto global de datos entre los núcleos ($p=0.75$). No se observaron diferencias entre los núcleos durante el reposo ($p=0.86$), la pausa ($p=0.96$) y la postura ($p=0.54$). Estos resultados se resumen en la Tabla 2.

	STN	GPI	Valor de p
Proporción de neuronas coherentes			
• Overall	315/676 (46.6%)	79/152 (52.0%)	0.23
• Rest	98/236 (41.5%)	32/64 (50.0%)	0.23
• Posture	116/216 (53.7%)	22/44 (54.6%)	0.65
Proporción de neuronas con actividad coherente sostenida	40/236 (12.5%)	8/64 (16.7%)	0.39
Frecuencia de neuronas coherentes (Hz)			
• Global	6.09 ± 2.09	5.79 ± 2.27	0.25
• Reposo	5.93 ± 2.15	6.22 ± 2.29	0.50
• Postura	6.10 ± 2.17	6.02 ± 2.16	0.88
Potencia MER (SD sobre la media)			
• Global	3.18 ± 1.00	3.06 ± 0.80	0.75
• Reposo	3.52 ± 1.24	3.35 ± 1.54	0.86
• Pausa	2.82 ± 0.70	2.80 ± 0.91	0.96
• Postura	2.79 ± 0.66	3.04 ± 0.58	0.54

Tabla 2. La tabla muestra el análisis estadístico de la proporción de neuronas con actividad coherente MER-EMG en ambos núcleos durante el reposo y la postura, así como la proporción de estas neuronas que mantuvieron una coherencia significativa en ambas condiciones. No se observaron diferencias significativas entre ambos núcleos. La frecuencia de neuronas con actividad coherente MER-EMG y la potencia MER (expresada como media y desvío estándar) no mostraron diferencias significativas entre los núcleos.

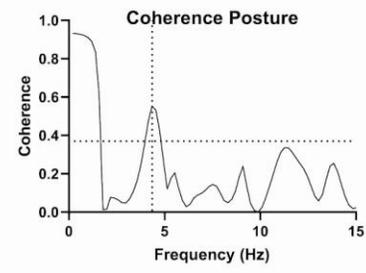
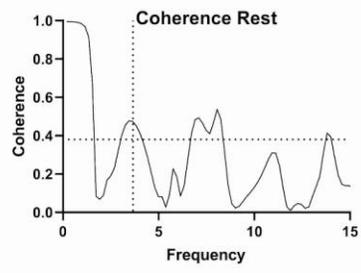
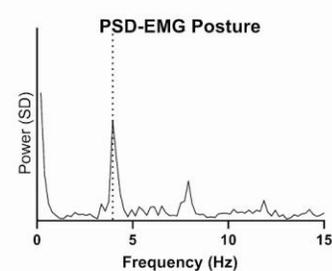
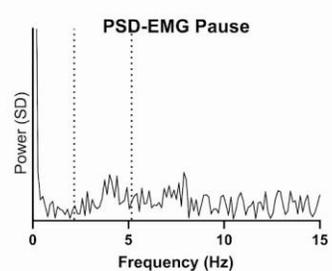
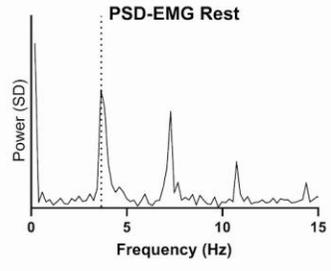
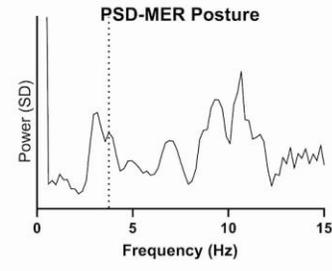
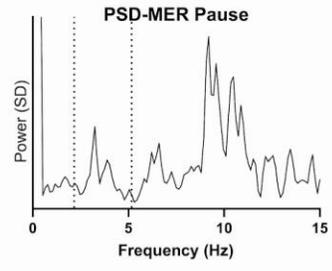
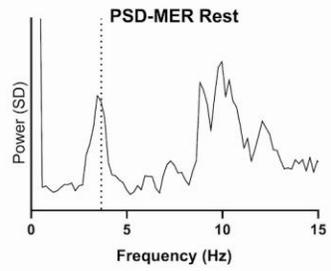
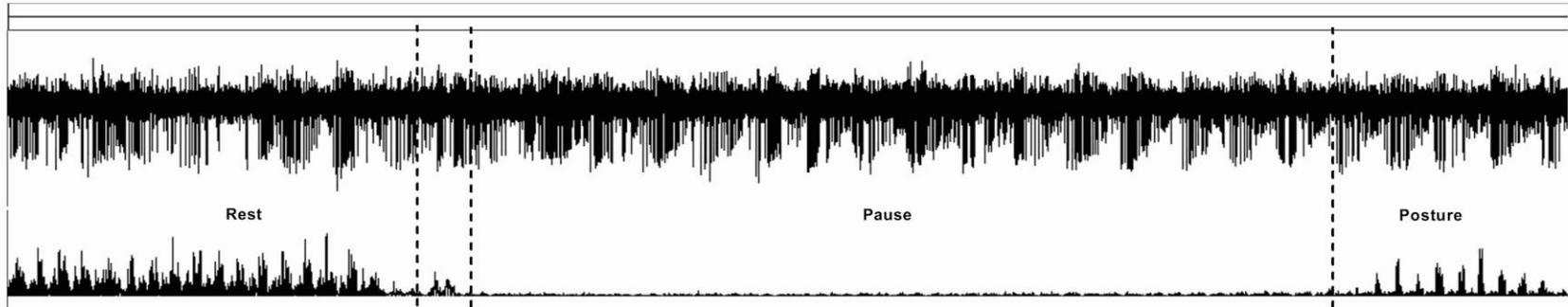


Figura 5. Análisis de señal. Esta figura muestra los registros de la neurona aislada #29 del paciente #9, como ejemplo. Los paneles superiores muestran un segmento de 20 segundos de la señal MER cruda, con el trazado EMG rectificado por debajo, durante el reposo, pausa y postura. Los paneles de la segunda y tercera filas muestran el análisis de densidad espectral de potencia (PSD) de la actividad MER y EMG, respectivamente. Finalmente, los paneles inferiores muestran el análisis de coherencia entre ambas señales: MER y EMG. Las líneas verticales punteadas marcan la frecuencia del temblor (± 1.5 Hz durante la pausa), mientras que las líneas horizontales indican el umbral de significancia estadística ($p < 0.05$). Estos resultados muestran una actividad coherente MER-EMG significativa durante el reposo y la postura, que se pierde durante la pausa, mientras se mantiene la actividad oscilatoria MER en la frecuencia del temblor. Solo se consideraron los picos por encima de 2 SD por encima de la potencia media en el rango de 3-10 Hz.

Entropía de permutación y entropía de transferencia

Los resultados de la entropía de permutación mostraron un valor más bajo en los datos originales en comparación con los datos subrogados, con un nivel de significancia del 99.99% ($p < 10^{-3}$), lo que indica que la entropía medida no es producida por un sistema estocástico gaussiano. La entropía de transferencia tuvo una direccionalidad preferencial de MER a EMG durante la postura ($p = 0.03$), registrando una transferencia un 52.3% mayor en esta dirección. Se obtuvieron resultados similares durante el reposo, con un 34.6% de mayor transferencia en la dirección MER-EMG, aunque sin alcanzar la significancia estadística por escaso margen ($p = 0.08$, es decir, significativo a un nivel del 92%).

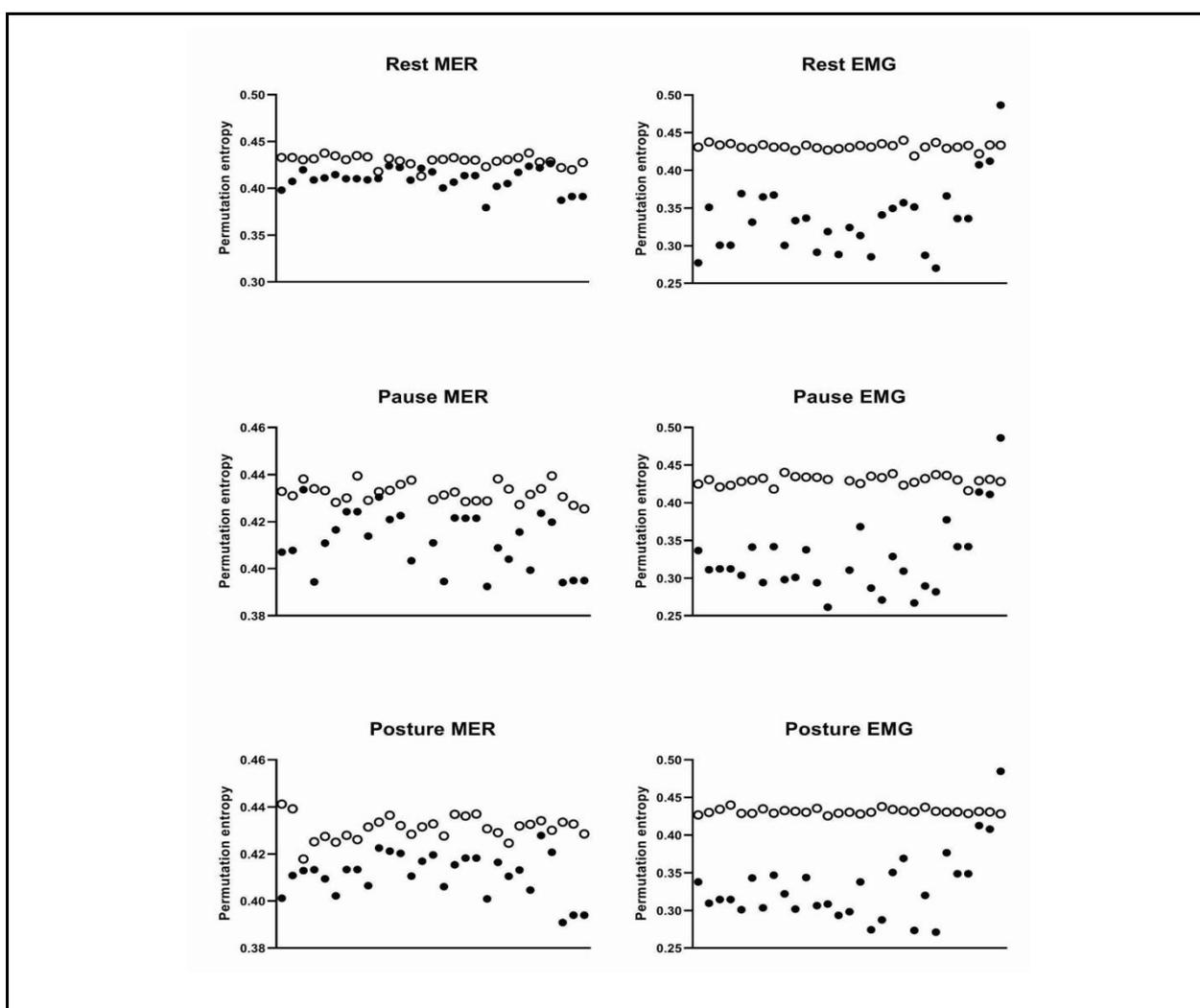


Figura 6. Entropía de permutación para las señales MER y EMG originales y sus datos sustitutos. La figura muestra la entropía de permutación para los registros MER y EMG en las tres condiciones evaluadas (reposo, pausa y postura). Los puntos negros muestran la entropía de las

señales originales, mientras que los puntos blancos muestran los cálculos para sus datos sustitutos correspondientes. Los resultados muestran una entropía significativamente mayor en los datos sustitutos ($p < 0.005$). Solo se analizaron las parejas MER-EMG con coherencia sostenida a través del reposo y la postura.

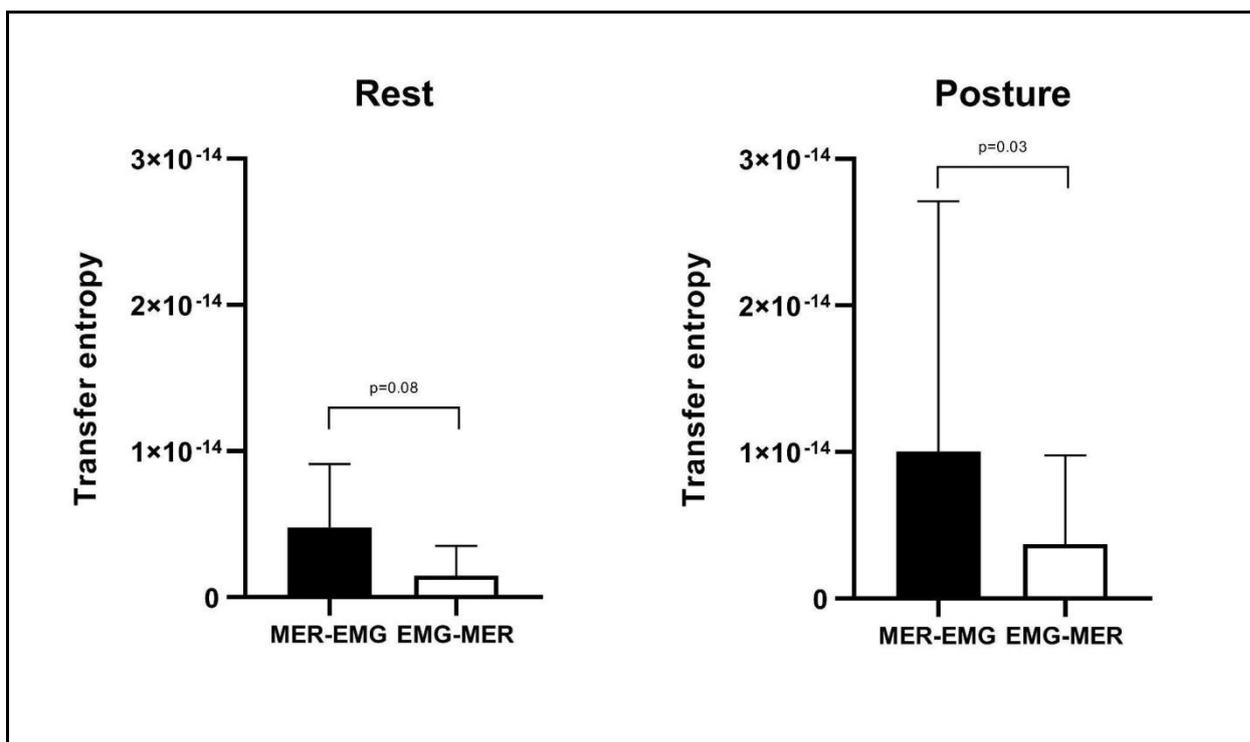


Figura 7. Dirección de la transferencia de entropía entre MER-EMG. La figura compara la transferencia de información desde MER a EMG (barras negras) con la transferencia desde EMG a MER (barras blancas). Se observa una transferencia preferencial de información desde MER a EMG durante la postura y el reposo, aunque en este último caso apenas se pierde significancia estadística.

Discusión

Nuestros resultados muestran que el espectro de frecuencia de los ganglios de la base no cambia significativamente durante la pausa del temblor reemergente. Sin embargo, sí se observa una disminución en la potencia de oscilación MER durante este período y un ligero aumento en la frecuencia, similar a lo que se observa durante el temblor postural. Esto podría sugerir que la atenuación clínica del temblor por el movimiento voluntario en la enfermedad de Parkinson no está mediada por cambios en la actividad gangliobasal, aunque se observa alguna modulación menor. También hemos encontrado que la información fluye desde los ganglios de la base hacia el

músculo durante el reposo y la postura, y se interrumpe o incluso se pierde durante la pausa; lo que a su vez sugiere una desconexión del circuito BG del tracto corticoespinal durante la pausa.

Tal como se mencionó anteriormente, una de las principales características del temblor parkinsoniano es que disminuye su amplitud durante los movimientos voluntarios (Deuschl et al, 1998 y 2000), lo que se ha considerado una característica clínica importante para distinguirlo de otras formas de temblor (Papengut et al, 2013; Schneider et al, 2007). Sin embargo, los mecanismos neurofisiológicos subyacentes de la atenuación del temblor por movimiento aún restan ser esclarecidos.

El temblor reemergente es la presentación más clara de la atenuación del temblor por movimiento y fue el tema de nuestro estudio. Los pacientes con temblor en reposo y fenómeno de reemergencia detienen su temblor al adoptar una postura fija, solo para reaparecer después de unos segundos en postura. Anteriormente hemos visto que este fenómeno no es estático: la duración de la pausa es variable entre los sujetos, y los factores que modifican su amplitud modifican inversamente la duración de la pausa: la atenuación del temblor lleva a una prolongación de la pausa y viceversa (Wilken et al, 2018 y 2019). Estos hallazgos han dado lugar a nuestra hipótesis de que el temblor reemergente es un fenómeno relacionado con la amplitud.

Los modelos actuales hipotetizan que los movimientos voluntarios pueden alterar el temblor en reposo ya sea a nivel del circuito BG o el cerebelo-tálamo-cortical, o ambos (Helmich et al, 2012). En este estudio, nuestro objetivo fue analizar la actividad de los ganglios basales durante el temblor reemergente y su correlación con la actividad muscular en un intento de desentrañar la interacción que existe entre el movimiento voluntario y el temblor de reposo en pacientes con enfermedad de Parkinson. Específicamente, buscamos analizar si la actividad oscilatoria de los ganglios basales se modifica durante la pausa del temblor reemergente o no.

Causalidad

Varios estudios electrofisiológicos publicados previamente han logrado aislar neuronas actuando en la frecuencia del temblor, tanto en el STN como en el GPI (Levy et al, 2000; Raz et al, 2000). Sin embargo, los estudios que analizan los potenciales locales de campo (LFP) de los ganglios basales, registrados en pacientes con enfermedad de Parkinson, han mostrado que las células del STN oscilan intermitentemente a la frecuencia del temblor. Estos estudios también han mostrado

que los valores de coherencia EMG-LFP difieren entre los músculos y la distribución espacial de los LFPs. Además, estas neuronas suelen estar rodeadas de células no-oscilatorias, lo que sugiere que el acoplamiento STN-músculo ocurre en manera agrupada o en subcircuitos independientes que son diferentes para cada músculo (Reck et al, 2009; Moran et al, 2009). Estos hallazgos sugieren que el circuito de los ganglios basales no podría ser directamente responsable de la generación del temblor en la enfermedad de Parkinson (Zaidel et al, 2009), y ponen de manifiesto la dificultad que existe para encontrar un efecto de acoplamiento célula-músculo que involucre estos circuitos. Nuestros registros han mostrado que la gran mayoría de las células que oscilan coherentemente con el temblor en reposo no mantienen su actividad durante el temblor postural, reforzando este punto. Una posible explicación para esto es que las células solo están activas durante el reposo. Sin embargo, esto no explicaría por qué un grupo de células temblorosas continúa su actividad oscilatoria durante la postura. Por otro lado, este fenómeno también podría explicarse por la modulación de otra estructura, como el cerebelo durante el movimiento (Helmich et al, 2021). No obstante ello, la pérdida de coherencia podría ocasionalmente ser causada por un desplazamiento involuntario del electrodo durante el movimiento.

Una de las limitaciones del modelo de dimerizador-interruptor interruptor es que las técnicas utilizadas en los estudios que ayudaron a construirlo carecen de la resolución temporal suficiente para determinar si la actividad cerebral observada es causa o consecuencia del temblor en la enfermedad de Parkinson. Nuestros hallazgos pueden ayudar en este sentido. Desde un punto de vista metodológico, nuestras grabaciones indican que las señales medidas no corresponden a un sistema estocástico gaussiano, como lo muestra el análisis de entropía de permutación y la diferencia observada en el caso de los datos sustitutos. Nuestros resultados también muestran que las señales registradas son fuertemente oscilatorias y que el MER y el EMG son coherentes, resonando con las mismas frecuencias.

Dado dos sistemas no estocásticos, entrópicos y coherentes, si los mismos están acoplados de manera no lineal, la información podría transferirse en una dirección preferencial entre ellos de una manera que no es trivial. Para probar esta hipótesis, calculamos la entropía de transferencia entre las señales MER y EMG, lo que mostró que la información fluye preferencialmente de MER a EMG durante el reposo y la postura, sugiriendo que ambos sistemas están acoplados a través de un enlace no lineal (determinista). La pérdida de direccionalidad durante la pausa podría deberse a algún tipo de desconexión que no afecte la frecuencia oscilatoria principal: mientras que hay alguna desconexión durante la pausa, la actividad oscilatoria

permanece inalterada. Este hallazgo implicaría que los ganglios basales no están conduciendo el EMG durante la pausa.

La idea de que el espectro de frecuencia de los BG, que hemos demostrado está funcionalmente relacionado con el temblor, no cambia significativamente durante la pausa, implica que el poder oscilatorio neuronal puede disminuir pero no cambia cualitativamente durante la atenuación del temblor por el movimiento. La pausa pareciera ser un período de temblor de baja amplitud relacionado con el grado de desacople entre MER y EMG, es decir, entre la actividad neuronal central y el efector muscular. Estos resultados se alinean con los resultados presentados en los capítulos anteriores, donde se muestra una correlación inversa entre la amplitud y la duración de la pausa en el temblor de EP (Wilken et al, 2018). La levodopa, mientras disminuye la amplitud del temblor, aumenta la duración de la pausa; mientras que la provocación del temblor tiene el efecto opuesto (Wilken et al, 2019). El aumento de la amplitud del temblor de EP contrarresta la atenuación del temblor por el movimiento.

Amplitud y frecuencia

Nuestros resultados mostraron una disminución de la potencia oscilatoria neuronal durante la pausa, que luego aumenta durante la postura, alcanzando una amplitud similar a lo observado en la condición de reposo. Aunque la actividad de los ganglios basales no cesa durante la pausa del temblor reemergente, nuestros resultados también sugieren que esta actividad tiene algunas propiedades dimeables. Nuestros resultados también mostraron que la frecuencia del temblor postural es ligeramente mayor a la del reposo, al mismo tiempo que también se muestra que la frecuencia durante la pausa es similar a los registros posturales. Esto podría interpretarse como la continuación en postura de algún proceso que se inició durante la pausa.

Una de las hipótesis del modelo de dimerizador-interruptor es que la actividad en el GPi es capaz de desencadenar actividad temblorosa en el circuito CTC, y por lo tanto la actividad temblorosa en las neuronas GPi podría ser reemplazada por actividad relacionada con el movimiento. Nuestros resultados se oponen a esta hipótesis: los registros de este estudio no muestran un cambio sustancial en la actividad relacionada con el temblor durante el movimiento. Una explicación posible para este fenómeno es que ambos procesos, aunque involucran directamente el pálido, podrían comprometer diferentes poblaciones neuronales. Un fenómeno similar

ocurre en el tálamo, donde la planificación motora no elimina la actividad temblorosa en esa región (VL posterior) (Helmich et al, 2011). Por otro lado, se ha sugerido que el temblor de reposo y los movimientos voluntarios pueden surgir de una actividad similar en la corteza motora (Hallett et al, 1977; Helmich et al, 2012), lo explicaría por qué no ocurren simultáneamente. Sin embargo, muchos pacientes presentan atenuación del temblor, sin un cese completo, durante el movimiento; sugiriendo que la influencia del circuito cerebelo-tálamo-cortical en el temblor no actúa de manera "a todo o nada". Nuestros resultados sugieren que ambas señales (activación corticoespinal y actividad temblorosa) coexisten. Un número específico de neuronas oscilatorias en los BG mantiene el temblor durante la condición de reposo. Muchas de ellas dejan de oscilar y se desconectan cuando el movimiento inicia, lo que lleva como resultado que la influencia de los BG sobre M1 disminuya. El hecho de que el temblor eventualmente reaparezca a pesar de la disminución del grupo de células oscilatorias restantes sugiere que el circuito BG funciona más como generador de frecuencia que como generador de amplitud.

Nuestra hipótesis es que la activación corticoespinal puede anular de manera variable la actividad temblorosa, posiblemente dependiendo de la intensidad del temblor (Wilken et al, 2018 y 2019) y de la proporción de neuronas que continúan oscilando durante el inicio del movimiento. Es posible que en aquellos casos en los que el temblor es severo, menor cantidad de neuronas oscilatorias se desconecten, lo que llevaría a un retorno del temblor más veloz. Por lo tanto, la actividad BG puede mostrar algunas propiedades dimeables durante la atenuación del temblor, ya sea debido a una inhibición activa de la corteza motora sobre el STN, o debido a una falta de reaféncia somatosensorial durante el arresto del temblor. Sin embargo, estas consideraciones son puramente hipotéticas.

Rol del STN

Otra de las limitaciones del modelo de dimerizador-interruptor es que su construcción se basó en estudios que no pudieron evaluar con precisión la influencia del STN sobre el temblor (Helmich et al, 2011 y 2012). De hecho, el STN tiene un papel patofisiológico cardinal en el temblor de la enfermedad de Parkinson. Varias investigaciones han encontrado actividad neuronal coherente con el temblor (Levy et al, 2000; Reck et al, 2009 y 2010; Lauro et al, 2021), y se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda de este núcleo es un tratamiento eficaz para controlar el temblor parkinsoniano (Kumar et al, 1998; Krack et al, 2003; Kim et al, 2010).

Además, el STN tiene una posición anatómica estratégica, ya que recibe proyecciones aferentes directamente desde la corteza motora, que se incrementa en la enfermedad de Parkinson (Baudrexel et al, 2011; Moran et al, 2011), y envía proyecciones eferentes a la corteza cerebelosa (Bostan et al, 2010). En consecuencia, dado que el STN tiene conexiones directas tanto con las vías gangliobasales así como con las vías cerebelo-tálamo-corticales, podría actuar potencialmente tanto como interruptor o como el dimerizador que propone la teoría mencionada. En un artículo reciente, Lauro et al (2021) han mostrado que el STN impulsa el temblor de la enfermedad de Parkinson, así como la actividad cortical motora durante el inicio del temblor. Sin embargo, una vez que la actividad temblorosa se mantiene, el control del temblor se traslada a la corteza motora. Nuestros resultados muestran que el STN impulsa el temblor tanto durante el reposo como durante la postura, pero no durante la pausa, ya que hay cierto grado de desconexión con la actividad muscular durante este período. Además, nuestras observaciones no fueron significativamente diferentes de aquellas registradas en GPi, lo que a su vez sugiere que hay una actividad a nivel de circuito durante la atenuación del temblor por el movimiento. Estos resultados también están en línea con el hecho de que la estimulación cerebral profunda del STN y GPi son igualmente efectivas para controlar el temblor de la enfermedad de Parkinson (Wong et al, 2020). En resumen, la actividad del STN no se altera durante la atenuación del temblor, actuando de manera similar al GPi, y por lo tanto parece no actuar como un dimerizador durante el fenómeno de temblor reemergente.

Hipótesis/modelo de circuito

El modelo vigente que explica el temblor parkinsoniano propone una interacción entre los ganglios basales y el circuito cerebelo-tálamo-cortical en la fisiopatología del mismo (Helmich et al, 2012), con ambos circuitos influyéndose mutuamente. Los modelos anteriores se han centrado tradicionalmente en determinar un marcapasos en uno de estos circuitos (Jhansen y Llinas, 1984; Pare et al, 1990; Plenz y Kital, 1999; Bergman et al, 1998).

No encontramos diferencias significativas en nuestros registros entre aquellos capturados en el STN y los del GPi, que constituyen las estructuras de entrada y salida de los circuitos basales, respectivamente. Estos resultados sugieren que el temblor no tiene un marcapasos puntual, sino que el circuito ganglio basal actúa íntegramente: diferentes relevos del mismo circuito. Estos resultados están en línea con la hipótesis

de pérdida de segregación (Bergman et al, 1998) y el modelo de dimerizador-interruptor (Helmich et al, 2012).

Nuestros resultados también muestran que la actividad oscilatoria del STN y GPi no se detiene durante la atenuación del temblor. Curiosamente, la gran mayoría de las células coherentes con el temblor en reposo, dejan de oscilar con el inicio del movimiento y no vuelven durante la postura. Estos resultados están en coincidencia con estudios previos que muestran que la actividad de los ganglios basales sólo está temporalmente acoplada con el temblor (Hurtado et al, 1999; Raz et al, 2000) y sugieren que aunque la actividad de los ganglios basales no se detiene, está modulada. Nuestro estudio también sugiere que la atenuación del temblor está relacionada con el grado de desconexión entre los ganglios basales y el músculo: mientras que la actividad oscilatoria de los ganglios basales no se detiene, no siempre se manifiesta.

Hasta este punto, se han planteado varias hipótesis para explicar la atenuación del temblor mediante el movimiento. Es un hecho conocido que muchas neuronas, especialmente al explorar el área sensoriomotora de los BG, alteran su patrón de descarga con la estimulación somatosensorial, especialmente en el tálamo. Esto también podría afectar a las neuronas tremorígenas (Lenz et al, 1994; Magnin et al, 2000). Por lo tanto, es difícil determinar la direccionalidad de esta interacción: si es BG a músculo, o si es al revés. Por otro lado, varios estudios de principios del siglo XX han mostrado que la retroalimentación sensorial periférica tiene un efecto despreciable en el temblor de EP (Pollock y Davies, 1930; Walshe, 1924). Añadiendo a estos resultados, nuestro trabajo no ha encontrado una transferencia de información significativa del músculo a BG, reafirmando que la retroalimentación sensorial tiene un papel menor en la generación de temblor.

Varios estudios de PET han analizado el efecto del DBS en la actividad cerebral después de reducir significativamente el temblor parkinsoniano. Estos estudios mostraron que la estimulación talámica conduce a una disminución en la actividad del cerebelo y la corteza motora (Deiber et al, 1993; Fukuda et al, 2004). Curiosamente, al comparar este efecto con el del STN-DBS (Mure et al, 2011), estos efectos sólo se superponen en la corteza motora. Además, la corteza motora es la única región de ambos circuitos con acceso directo a la médula espinal, sugiriendo que esta área juega no solo un papel estratégico en la conexión de ambos circuitos, sino que es probable que sea la responsable de la generación del temblor (Helmich et al, 2012). Además, las estrategias de DBS de circuito cerrado han mostrado mejores

resultados en el control del temblor de EP cuando se utiliza la actividad de la corteza motora primaria como entrada para entregar la estimulación a los BG (Rosin et al, 2011). Un estudio reciente de Leodori et al (2020) mostró que la corteza motora primaria está relacionada causalmente con la generación de temblor reemergente, ya que la amplitud de los potenciales evocados motores tras la estimulación de M1 disminuyó durante la atenuación del temblor, se facilitó durante la reemergencia del mismo y volvió a los valores basales de reposo durante el temblor postural.

En contrapartida, los resultados de dos estudios han mostrado que el temblor de la enfermedad de Parkinson deja de atenuarse con el movimiento cuando el cerebelo está ausente o lesionado (Deuschl et al, 1999; Kim et al, 2009). Estos resultados sugieren que la actividad cerebelosa sobre la corteza motora es clave en la atenuación del temblor durante los movimientos voluntarios. La estimulación magnética transcraneana sobre el cerebelo no reinicia el temblor parkinsoniano durante el reposo (Lu et al, 2015; Ni et al, 2010), mientras que sí lo hace sobre M1. Sin embargo, un estudio reciente de Helmich et al (2021) ha aclarado el papel del cerebelo en el control de la amplitud del temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson: aunque la TMS del cerebelo no reinicia el temblor en reposo, sí lo hace durante el temblor reemergente, pero solo de manera transitoria. Adicionalmente, los autores muestran que la TMS de M1, pero no la TMS del cerebelo, disminuye la potencia del temblor. Estos resultados sugieren que la modulación cerebelosa sobre M1 no afecta al oscilador fundamental (ganglios basales) durante el reinicio y el control del temblor vuelve a los ganglios basales después de unos segundos, lo que lleva al temblor a reemerger. Aunque el circuito cerebelo-talámico-cortical está fuertemente involucrado en la atenuación del temblor parkinsoniano por movimiento, M1 parece tener una implicación más fuerte en este fenómeno, cuya acción es temporalmente modulada por el cerebelo.

En resumen, nuestros resultados sugieren que: (1) el circuito de los ganglios basales no modifica su actividad durante la atenuación del temblor y, por lo tanto, no parece ser responsable de la pausa en el temblor reemergente; (2) la retroalimentación propioceptiva (músculo a tálamo) no parece tener un papel crítico en la atenuación del temblor; (3) la actividad motora a nivel de la motoneurona inferior / músculo no reemplaza el temblor, ya que tanto el temblor como la actividad muscular sostenida coexisten durante la postura; (4) STN no modifica su actividad durante la atenuación y, por lo tanto, la vía hiperdirecta no parece tener un papel preponderante en este fenómeno; y finalmente (5) si la actividad de los ganglios basales no se

modifica durante la atenuación del temblor, entonces se espera que se modifique en el circuito cerebelo-talámico-cortical.

Una posible explicación a nuestros hallazgos es que en reposo, el circuito cerebeloso está relativamente inactivo (aunque hay alguna actividad presente) y, por lo tanto, los ganglios basales afectan a M1 conduciendo al temblor. Con el movimiento, la actividad cerebelosa aumenta y ayuda a impulsar la producción motora de la corteza. En este punto, la influencia de los ganglios basales en M1 es anulada por CTC y el temblor se detiene o se atenúa. La gran mayoría de las células temblorosas en BG dejan de oscilar y no vuelven con la postura. Sin embargo, algunas de ellas continúan su actividad oscilatoria con un ligero aumento en su frecuencia y temporalmente pierden su influencia sobre la producción motora. Sin embargo, la oscilación de BG no se detiene y eventualmente interrumpe al circuito cerebeloso, causando que el temblor vuelva a aparecer; y cuanto más fuerte sea la oscilación, más rápido reemerge (Wilken et al 2018 y 2019).

Aunque gran parte del tiempo el nivel de influencia cerebelosa sobre M1 coincide con la magnitud del temblor, lo que mantiene el temblor en última instancia es el circuito BG. Como resultado, el modelo dimerizador-interruptor no siempre es completamente preciso. El BG puede considerarse como un interruptor si genera una cierta magnitud de oscilación, pero al menos algunas veces es mejor pensar en él como un oscilador relativamente constante que se acopla en el circuito CTC. En este sentido, es más análogo al embrague de un motor: el BG actúa como el propio motor, con su actividad oscilatoria continua; mientras que M1 actúa como la transmisión y el cerebelo como embrague. El cerebelo influye en el grado de acoplamiento BG-M1 y, en última instancia, en la amplitud del temblor. Esta hipótesis también podría explicar por qué el "temblor de reposo" se provoca al caminar, ya que existe alguna conducción cerebelosa cuando los brazos están balanceándose. Esto también podría explicar las similitudes entre la actividad temblorosa y el movimiento voluntario (Hallett et al, 1977). Cuando el temblor es intenso y la conducción del movimiento es débil (bradicinesia), el temblor continuará durante un movimiento isométrico (Figura 8).

Limitaciones

La principal limitación del estudio actual es que basamos nuestras interpretaciones solo en los registros de dos núcleos: STN y GPi. Por lo tanto, nuestras conclusiones sobre las implicaciones de otros circuitos, como el cerebelo-talámico-

cortical en la atenuación del temblor por movimiento, permanecen hipotéticas en cierto grado. Sin embargo, nuestros resultados están en línea con estudios anteriores y comparten las mismas limitaciones. Consideramos que nuestro trabajo ha ayudado a aclarar algunas preguntas sin resolver sobre el modelo de temblor parkinsoniano vigente y que, en el panorama general, complementa otros estudios.

El número de pacientes incluidos ($n = 6$) también puede considerarse bajo. Sin embargo, obtuvimos un número adecuado de neuronas evaluadas, especialmente teniendo en cuenta que las neuronas coherentes MER-EMG son difíciles de encontrar. A pesar de esta limitante, pudimos detectar con éxito neuronas coherentes de todos los pacientes incluidos y replicar nuestros hallazgos en todos ellos, proporcionando así generalidad a nuestros hallazgos.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los registros STN y GPi. Sin embargo, nuestros registros carecen de poder estadístico para determinar si ambos sitios de examinación son equivalentes. Por lo tanto, solo podemos concluir que los dos núcleos no muestran diferencias, no pudiendo confirmar si ambos son iguales.

Conclusión

Nuestros resultados sugieren un papel secundario del circuito gangliobasal en la atenuación del temblor debido a los movimientos voluntarios. Tanto la actividad temblorosa en STN como GPi no se detienen, sino que mantienen la frecuencia de descarga durante la pausa del temblor reemergente. Esto, sumado a los resultados de estudios previos, lleva a la hipótesis de que la corteza motora tiene un papel principal en la atenuación del temblor parkinsoniano durante los movimientos voluntarios, que a su vez depende de su interacción con el cerebelo, con una ligera atenuación de la actividad oscilatoria en los ganglios de la base.

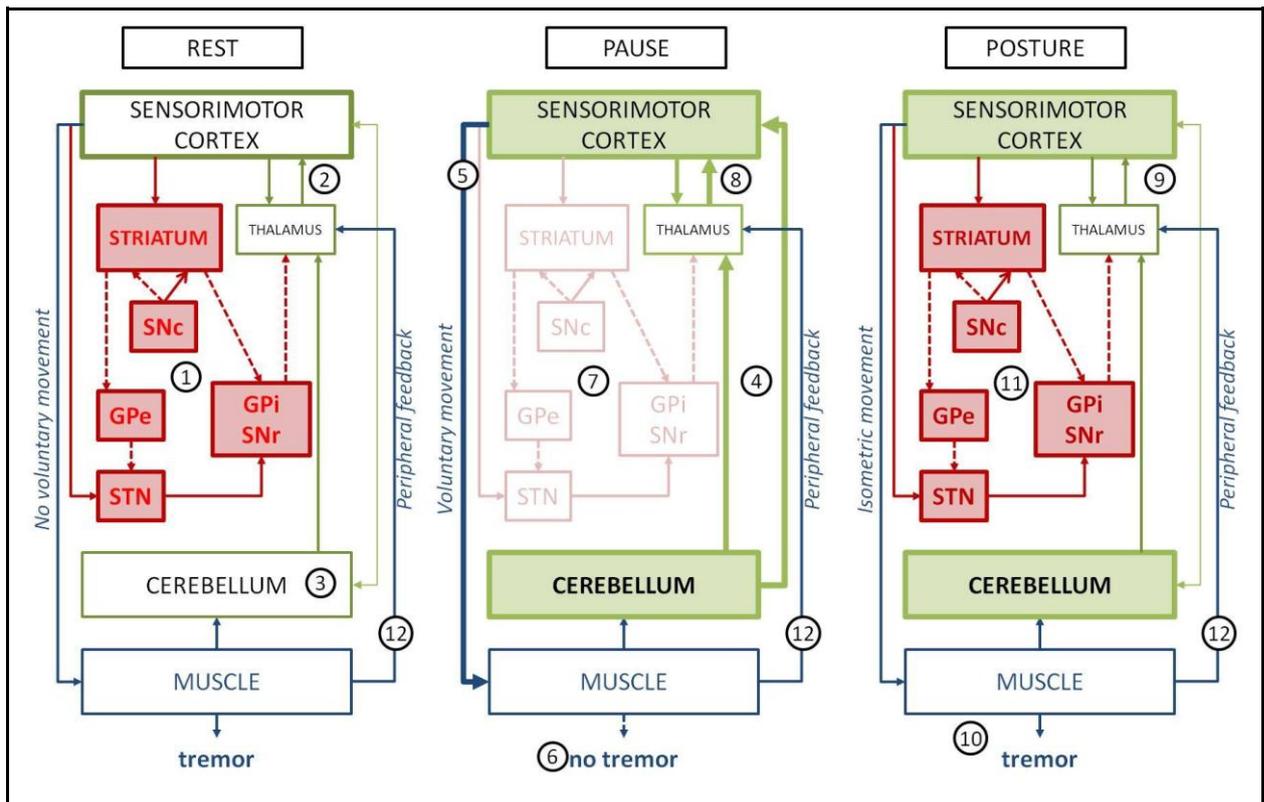


Figura 8. Hipótesis del circuito. La figura representa la hipótesis de la interacción entre el circuito de los ganglios basales (rojo), el circuito cerebelo-tálamo-cortical (verde) y los tractos corticoespinales/espinotalámicos (azul) en el estado parkinsoniano durante el reposo, la pausa y la postura. **Reposo:** el circuito gangliobasal es inestable (1), afectando a la corteza motora, lo que lleva al temblor (2), mientras que el cerebelo está relativamente inactivo (3). **Pausa:** durante el movimiento, la actividad cerebelosa aumenta (4), afectando la salida motora desde la corteza (5). Como resultado, el temblor se detiene o se atenúa (6). Sin embargo, la actividad oscilatoria continúa en los ganglios de la base (7) con un ligero aumento en la frecuencia del temblor y una disminución en la potencia. Los ganglios basales pierden temporalmente el control sobre la corteza motora (8). **Postura:** después de unos segundos, las neuronas oscilatorias en los ganglios basales interrumpen el circuito cerebeloso (9), lo que lleva a la reaparición del temblor (10). La duración de la pausa depende de la intensidad de la oscilación (11), con un efecto insignificante de la retroalimentación periférica en la generación del temblor (12).

Capítulo 7

Conclusiones

Resumen de los resultados

El objetivo de esta tesis es analizar la influencia de la actividad motora en el temblor parkinsoniano. Con ese propósito, trazamos una línea de trabajo que pretende desglosar el objetivo principal, yendo escalonadamente desde la clínica hacia la fisiopatología del fenómeno.

Evaluación del temblor de reposo: la posición importa

El primer paso en nuestra línea de investigación fue determinar si existen diferencias en el grado de evocación del temblor de reposo entre las posiciones más frecuentemente utilizadas, y si por lo tanto existe una más adecuada que la otra. Las guías internacionales recomiendan que los pacientes sean evaluados en la posición sentada, con los pies en el piso y los brazos en un apoyabrazos. Sin embargo, la posición utilizada en miembros superiores depende de la preferencia del evaluador. No obstante ello, las tres más utilizadas son: con las manos en posición semiprona, completamente prona, y con las manos colgando del apoyabrazos. La tradición neurológica no escrita atribuye estas posiciones a la escuela inglesa (Queens Square), a la francesa (Salpetriere) y a la alemana, respectivamente. Históricamente se ha hecho hincapié en el grado de relajación muscular como condición *sine qua non* para lograr una situación de reposo. Actualmente, o por lo menos hasta antes de la publicación de nuestros resultados, no existía consenso respecto de cuál de las mencionadas posiciones es la que genera mayor relajación muscular, y por lo tanto es más exitosa para determinar si el temblor aparece realmente en una situación de reposo o no.

Teniendo esta premisa en consideración, diseñamos un estudio de casos y controles para responder a nuestra pregunta. Los casos debían ser pacientes con enfermedad de Parkinson, con temblor de reposo pero sin temblor postural; mientras que los controles debían ser pacientes que no tuviesen temblor de reposo. Por ello se incluyeron pacientes con temblor esencial en ese grupo. Cabe recordar que el temblor esencial es un síndrome caracterizado por temblor de acción, simétrico de miembros superiores; por lo que, en caso de aparecer en alguna de las posiciones evaluadas, podría deberse a una incompleta relajación muscular.

Nuestros resultados mostraron que efectivamente existe una diferencia en el grado de evocación del temblor entre posiciones. La posición con las manos colgando fue la que generó mayor intensidad de temblor entre los pacientes evaluados. En esta

posición se observó temblor en la mayor cantidad de casos, mientras que también evocó el temblor en la mayor cantidad de controles. Esto la convierte en la posición con mayor sensibilidad de las tres, pero la de menor especificidad.

La posición completamente prona, por su parte, presentó el resultado inverso: fue la que menor amplitud y grado de elicitación generó, tanto entre pacientes parkinsonianos (casos) como en pacientes con temblor esencial (controles), por lo que fue la posición con menor sensibilidad y mayor especificidad de las tres.

Por último, la posición semiprona presentó una sensibilidad cercana a la lograda en la posición con manos colgando, pero con una especificidad considerablemente mayor, situándose en el medio de las tres.

A modo de conclusión, nuestros resultados han mostrado que existen diferencias entre las posiciones más comúnmente utilizadas para evaluar el temblor de reposo.Cuál es la más adecuada dependerá del propósito de la evaluación. Si el objetivo perseguido es diagnóstico, es decir, definir si el temblor que presenta el paciente es de reposo o no, la posición más adecuada será la de mayor especificidad: con las manos completamente pronadas. Si, por el contrario, el objetivo de la evaluación es el seguimiento, donde evaluar la intensidad del temblor es un factor primordial, la posición más adecuada será con las manos colgando, es decir, la de mayor sensibilidad. La posición semiprona nos ofrece una alternativa intermedia, con muy buena sensibilidad y especificidad; por lo que es una buena opción para eficientizar el examen físico en el consultorio.

Distintas posturas, mismo grado de relajación

Luego de haber determinado las diferencias clínicas que existen entre posiciones, el paso siguiente era confirmar si estas podían ser explicadas por diferencias en el grado de relajación muscular. El interrogante surge de la incongruencia que existe entre las recomendaciones de cómo debe llevarse a cabo la evaluación del temblor de reposo, y la evidencia empírica. Estudios clásicos, realizados en modelos animales, han mostrado que los factores periféricos tienen poca o nula influencia sobre la generación del temblor parkinsoniano de reposo. Sin embargo siempre se resaltó la importancia de lograr una completa relajación para evaluarlo.

Con ese objetivo en la mira, diseñamos un protocolo cuyo objetivo era analizar el grado de relajación muscular existente en las tres posiciones analizadas previamente.

Para ello medimos el grado/intensidad de la actividad muscular en los grupos responsables de la flexoextensión y pronosupinación de la muñeca. Estos grupos musculares son los utilizados para mantener las distintas posturas. La señal electromiográfica registrada en cada posición fue comparada con aquella necesaria para realizar una contracción voluntaria máxima y fue expresada como porcentaje de la misma; con el propósito de obtener una normalización de los datos que facilite la comparación intra y entre pacientes.

Al analizar nuestros datos observamos que no sólo no obtuvimos diferencias significativas en el grado de actividad muscular entre posiciones, sino que el valor de la p era más cercano a $p=1$, por lo que desde el punto de vista probabilístico existía más probabilidad de rechazar la hipótesis alternativa que la nula. Por ello, en un segundo paso realizamos un análisis de equivalencia (no inferioridad, no superioridad) entre muestras. En el procedimiento de cálculo de tamaño muestral habíamos postulado que un 10% de diferencia en el grado de contracción muscular media entre posiciones sería el mínimo clínicamente significativo. Nuestros resultados mostraron la ausencia de diferencias mayores al 2% entre posiciones, y que los registros eran estadísticamente equivalentes.

Teniendo en cuenta estos resultados, llegamos a la conclusión que las diferencias de sensibilidad y especificidad para evocar temblor de reposo no podrían ser explicadas por diferencias en el grado de relajación muscular, o lo que es lo inverso, en el grado de contracción muscular sostenida. Estas diferencias deberían ser explicadas por algún fenómeno central.

A menor amplitud, más pausa

Habiendo mostrado que existen diferencias en el desarrollo del temblor parkinsoniano entre posiciones fijas en reposo, y que las mismas no se deben a diferencias en el grado de relajación muscular, nos propusimos analizar el efecto de la actividad muscular voluntaria sobre el temblor postural; y específicamente en el fenómeno llamado “temblor re-emergente”. Este signo es patognomónico de la enfermedad de Parkinson, y es una muestra clara de la atenuación del temblor por el movimiento/actividad muscular: el temblor de reposo de aquellos pacientes desaparece al adoptar una postura fija, para reaparecer después de un período variable de tiempo manteniendo dicha postura. Hasta este momento, nuestros resultados mostraron que la actividad muscular no afecta al temblor de reposo. Sin

embargo, surge el interrogante de por qué sí lo altera al adoptar una nueva postura, aunque sea transitoriamente.

Inicialmente, nos planteamos estudiar si existía modificación alguna del fenómeno por la levodopa. Para ello llevamos a cabo un estudio en el que medimos la acelerometría de ambas manos en pacientes con enfermedad de Parkinson y temblor re-emergente durante un test agudo de levodopa. La levodopa es el fármaco principal en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y es una droga cuyo efecto sobre el temblor es bajar su amplitud. Este efecto es bien conocido en el temblor de reposo y un poco menos conocido (aunque no novedoso) para el temblor postural.

Efectivamente, la levodopa disminuyó la amplitud del temblor, tanto de reposo como postural. Sin embargo, el dato interesante es que además de ello, también prolongó la duración de la pausa antes de la reemergencia. Observamos una correlación inversa, estadísticamente significativa, entre la amplitud del temblor y la latencia de la pausa. La levodopa genera una disminución de la amplitud del temblor, con prolongación de la pausa, y una disminución de la pendiente de recuperación del temblor (la velocidad con la que el temblor llega a la amplitud máxima luego de su re-emergencia). Por último, en esta primera parte también observamos que la medición instrumental es más sensible que el ojo humano para determinar la duración de la pausa: el acelerómetro permite detectar el inicio de la actividad temblorosa más tempranamente que la evaluación clínica.

Luego de haber detectado que la levodopa generaba una disminución de la amplitud del temblor, asociada a prolongación de la pausa, nos propusimos evaluar lo que sucedía si aumentábamos la amplitud del temblor. La idea fundamental era repetir la evaluación realizada en la primera parte (levodopa y reemergencia), pero en este caso bajo provocación. Al hablar de provocación del temblor nos referimos a estrategias clínicas, conocidas y validadas, para exacerbar el temblor. Para ello se utilizó un método muy simple y efectivo: hacer que el paciente cierre los ojos y cuente en voz alta de 100 para atrás. La combinación del esfuerzo necesario para la realización de un cálculo aritmético simple, con la activación motora de áreas lejanas a los miembros superiores (en este caso área motora del lenguaje y bucolingual) es reconocidamente un facilitador del temblor.

Los resultados fueron igualmente interesantes: la provocación generó, como esperábamos, el efecto contrario a la levodopa. Al aumentar la amplitud del temblor, la pausa se acorta y la pendiente de reemergencia del temblor aumenta, como lo hace también su potencia. Sin embargo, y he aquí uno de los resultados más reveladores

de esta fase, en una alta proporción de casos, el aumento de la amplitud del temblor es de tal magnitud que la pausa desaparece: el paciente no cesa de temblar al adquirir una postura fija y presenta un continuo de temblor que se sucede de la condición de reposo a postura sin pausa. Asimismo, la variabilidad de la duración de la pausa entre sujetos se homogeneiza con la provocación.

Como conclusión, nuestros resultados muestran una correlación inversa entre amplitud de temblor y duración de la pausa en el temblor reemergente. Aquellos factores que disminuyen la amplitud del temblor prolongarán la pausa y viceversa: aquellos que incrementen el temblor la disminuirán. Dado que la atenuación del temblor es un signo clínico de elevada utilidad para diagnosticar temblor parkinsoniano, la provocación podría actuar en detrimento de ello, ya que en una elevada proporción de pacientes lleva a la desaparición del fenómeno.

Por todo lo mencionado hasta aquí, impresiona ser que la pausa del temblor es amplitud-dependiente y podría constituir un segmento de baja amplitud. Por ello surge la hipótesis de que en el temblor re-emergente no hay un cese real del temblor, sino una atenuación del mismo que lo hace invisible a la evaluación clínica, y posiblemente esté incluso por debajo del límite de resolución de algunos métodos objetivos de medición de temblor. Esto es lo que dio origen a la fase siguiente.

La actividad oscilatoria gangliobasal no cesa durante la pausa

En lo descrito hasta aquí, hemos observado que la adopción de distintas posiciones genera una diferencia clínica en el temblor parkinsoniano, y que la influencia motora sobre el temblor no está mediada por factores neuromusculares. A su vez, esta influencia puede ser modificada con factores externos (tales como la levodopa o la provocación). Es por ello que nos propusimos evaluar la influencia de la actividad central en estos fenómenos. Puntualmente, nuestro objetivo fue analizar qué sucede en el circuito gangliobasal durante la atenuación del temblor por la actividad muscular/movimiento, lo que constituye la última fase de la presente tesis. Para ello registramos la actividad neuronal de los núcleos subtálamo (STN) o globo pálido interno (GPI) en pacientes con temblor parkinsoniano que requirieron tratamiento quirúrgico. Los registros fueron obtenidos durante el acto quirúrgico (micro registro=MER) y se correlacionaron con la actividad muscular de los flexoextensores de la muñeca, obtenida simultáneamente con electromiografía (EMG).

Luego de su adquisición, las señales obtenidas fueron procesadas y analizadas para detectar aquellas neuronas que estuviesen funcionalmente enlazadas con los grupos musculares evaluados. Para ello se analizaron los espectros de potencia de ambas señales y se realizó un análisis de coherencia entre ambas, determinando el grado de correlación entre ambas durante el temblor. De aquellas neuronas con una relación de alta coherencia MER-EMG durante el temblor de reposo, se buscaron aquellas que mantuviesen una alta coherencia también durante la condición postural. El propósito de ello es aislar solamente las señales neuronales que mantienen el acople en ambas condiciones, de manera tal de poder definir lo que sucede en el período que las separa: la pausa.

Lo que observamos en este caso fue que la actividad neuronal temblorosa registrada se mantiene a través de las tres condiciones, sin modificar significativamente su frecuencia dominante: se observa la persistencia del pico en el espectro de potencia de la señal durante el reposo, pausa y postura, que en todos los casos presenta una potencia superior a los dos desvíos estándar por encima de la media. Sin embargo, durante la pausa la coherencia se pierde, dado que no se registra actividad temblorosa en el EMG durante este segmento.

En segundo término evaluamos si existía una efectiva transferencia de información entre ambas estructuras (ganglios de la base y músculo) durante estas condiciones. Para ello utilizamos un análisis matemático complejo llamado entropía de transferencia, que permite evaluar la capacidad de predicción que posee una señal sobre la otra, consecuentemente confirmando la relación funcional/causal entre ambas, así como la direccionalidad de su comunicación. En este caso, nuestros resultados mostraron que existe una efectiva transferencia de información entre ambas estructuras durante el reposo y postura, con una dirección preferencial en sentido MER-EMG, observándose asimismo un desacople de ambas estructuras durante la pausa.

En conclusión, los resultados de la última fase muestran que la actividad oscilatoria rítmica de los ganglios de la base está funcionalmente asociada a lo que sucede a nivel muscular, manteniendo su actividad, casi sin variar, durante la pausa, a pesar de que no se observa actividad oscilatoria a nivel muscular, lo que se explica por el desacople del funcionamiento de ambas estructuras. Cabe destacar que no obtuvimos diferencias significativas entre los resultados obtenidos en STN y GPi.

Interpretación y conclusiones

Nuestros resultados muestran que existe una relación funcional entre lo que sucede en el circuito de los ganglios de la base y el temblor observado a nivel muscular. Existe un acople entre ambas estructuras, con una dirección preferencial en el flujo de información que va del grupo neuronal hacia el músculo, y un desacople entre ambas estructuras cuando el temblor cesa durante el movimiento. Por ello, nuestros hallazgos sugieren que la atenuación del temblor por parte de la actividad muscular no está mediada por cambios en la actividad oscilatoria gangliobasal (en STN o GPi), por lo menos no de las poblaciones neuronales temblorosas.

Por su parte, este desacople se traduce en un segmento sin temblor a nivel periférico. Esta pausa en el temblor parkinsoniano puede modificarse con factores externos y tiene una correlación inversa entre su duración y la amplitud del temblor que lo precede y sucede. Aquellos factores que aumenten la intensidad del temblor, acortarán la pausa; mientras que aquellos que disminuyan la amplitud del temblor, la prolongarán. Estos resultados sugieren que la pausa es amplitud dependiente.

En el modelo dimerizador-interruptor (“dimmer-switch”) de temblor parkinsoniano se establece al circuito gangliobasal como el responsable del inicio y cese del temblor (interruptor), mientras que el circuito cerebelo-tálamo-cortical sería el responsable de modificar la intensidad del temblor (dimerizador). Es por ello que nuestra hipótesis final es que el fenómeno de atenuación debería ser mediado por cambios en la actividad en este último circuito, lo que explicaría por qué no observamos cambios sustanciales en la actividad oscilatoria dominante de los núcleos STN/GPi durante la pausa, y por qué modificaciones en la intensidad del temblor también modifican la duración de la pausa.

En contrapartida, el reposo, o al menos la ausencia de actividad muscular voluntaria, constituye una condición para la exacerbación/evocación del temblor parkinsoniano. Hemos demostrado que diferentes posiciones generan distintos grados de sensibilidad y especificidad para la evocación del temblor de reposo, y que estas diferencias no pueden ser explicadas por disparidades en el grado de contracción muscular. Posiblemente estas diferencias se deban a mecanismos centrales, donde la atención, la demanda de selección y la actividad cerebelosa juegan un rol potencialmente importante. Asimismo, nuestros hallazgos sugieren que la atenuación del temblor parkinsoniano no es generada por la actividad muscular *per se*, sino que está asociada a ella y posiblemente mediada por factores centrales. Evidencia de ello son las diferencias observadas en el temblor ante niveles equivalentes de actividad neuromuscular, así como la modificación de la atenuación a través de las maniobras

de provocación. Adicionalmente, cabe destacar que la condición postural, analizada extensivamente en esta tesis, presenta actividad muscular sostenida.

A modo de conclusión final, me permito resumir las interpretaciones más relevantes que se desprenden de este trabajo de tesis:

1. En reposo, distintas posiciones generan diferencias en el grado de evocación del temblor parkinsoniano, que no pueden ser explicadas por diferencias en el grado de relajación muscular, sino que responden a factores centrales. Asimismo, la atenuación del temblor no depende de la actividad muscular, sino de factores centrales asociados a esta actividad o al movimiento.
2. La duración de la atenuación del temblor parkinsoniano al mantener una postura fija, depende de la amplitud del temblor que lo precede. La pausa del temblor re-emergente impresiona ser amplitud-dependiente, donde no existe un cese real de la actividad temblorosa, sino una atenuación en su intensidad.
3. La atenuación mencionada no está mediada por cambios en la actividad oscilatoria del circuito de ganglios de la base. Esta impresiona mediada por la actividad del circuito cerebelo-tálamo-cortical, responsable de la modulación de la intensidad del temblor en el modelo dimerizador-interruptor.

Impacto y relevancia de los hallazgos / traslación clínica

Tal como se menciona en el capítulo introductorio de esta tesis, el temblor es una de las consultas neurológicas más frecuentes, y puede responder a causas muy diversas. La identificación adecuada del tipo de temblor y su diagnóstico (en este caso, parkinsoniano) es de vital importancia para establecer un tratamiento adecuado. Al iniciar este proyecto, especulábamos con mejorar el conocimiento de los mecanismos subyacentes a la expresión del temblor. De esa manera se podría ayudar a clarificar la fisiopatología del temblor, y con ello ofrecer nuevas ideas para el desarrollo de tratamiento sintomático.

En concreto, desde el punto de vista clínico, nuestros hallazgos permiten optimizar la evaluación de los pacientes con temblor parkinsoniano. Al evaluar temblor de reposo, hemos demostrado que existen formas más eficientes que otras para llevar a cabo el examen físico, lo que dependerá del objetivo de dicha evaluación. Asimismo,

nuestros resultados permitirán optimizar los protocolos de evaluación y seguimiento de los pacientes con temblor de reposo y adecuarlos al objetivo de análisis.

En segundo término, hemos mencionado que el factor clínico más determinante para diferenciar al temblor parkinsoniano de otros tipos de temblor es la atenuación por la actividad motora. Nuestro proyecto muestra que existen factores que exacerban y otros que contrarrestan este fenómeno clínico, por lo que nuestros resultados ayudarán también a maximizar el rédito diagnóstico en la evaluación clínica.

Por último, el mejor entendimiento de la fisiología subyacente a este fenómeno nos ha permitido enriquecer el conocimiento sobre el funcionamiento del circuito global involucrado en la génesis del temblor parkinsoniano, y su interacción con la actividad motora. Esto no solo tiene un impacto a nivel teórico, sino que ello permitirá a futuro planificar intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas que tengan en cuenta esto para determinar dianas terapéuticas más efectivas, o dirigidas a medida del paciente (“tailored DBS” por ejemplo).

El presente proyecto tuvo como objetivo mejorar el entendimiento de la fisiopatología del temblor parkinsoniano, así como también sobre su tratamiento, por lo tanto tiene impacto indirecto sobre el sector socioeconómico o productivo ya que como se ha mostrado en numerosos trabajos (Schuepbach 2013), la aplicación certera de DBS en pacientes jóvenes acarrea un significativo efecto sobre el desarrollo de sus actividades laborales (30% de mejoría). El entendimiento del factor clínico de mayor relevancia en la distinción entre el temblor parkinsoniano y otros tipos de temblor permitirá incrementar la especificidad en el diagnóstico del temblor, con menor requerimiento de estudios complementarios, consecuentemente disminuyendo la carga económica sobre el sistema de salud. Por otro lado, el desarrollo del presente proyecto permitió la capacitación de recursos humanos de diversas especialidades y de posibles desarrollos futuros: de equipamiento, software, implementación de programas de seguimiento y tratamiento de determinados pacientes, etc. Cabe destacar que los hallazgos son de aplicación universal, por lo que su alcance es global.

Por otro lado, este proyecto requirió, para su desarrollo, de la interacción transversal de diversos sectores de la institución y de otras instituciones: servicio de movimientos anormales, responsable de la toma de decisiones clínicas y dirección del proyecto; servicio de neurofisiología clínica, responsable del análisis de señales eléctricas del sistema nervioso; y bioingeniería, responsable del correcto funcionamiento del equipamiento, así como de la adaptación del mismo al propósito

del estudio. Asimismo requirió de la colaboración del laboratorio de neuroingeniería de la Universidad de San Martín para el análisis matemático complejo de las señales registradas en quirófano.

Uno de los puntos más importantes de este proyecto desde el punto de vista de transferencia tecnológica radica en que la modificación del registro del temblor con la actividad motora es actualmente una de las principales limitaciones de los dispositivos de monitoreo continuo “wearable devices”. Este tipo de dispositivos se encuentran en plena fase de desarrollo en todo el mundo. Empresas privadas y start up universitarios se encuentran invirtiendo tiempo y dinero en una herramienta que permita monitorear el estado motor del paciente parkinsoniano a distancia. Por lo tanto, nuestros resultados ayudan a dar un paso en la solución de una de las principales limitaciones actuales de los sistemas.

Futuras investigaciones

Los resultados del presente proyecto nos han permitido mejorar nuestro entendimiento en la fisiopatología del temblor parkinsoniano y sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, y como suele suceder en la investigación clínica, esto también colabora en la génesis de nuevas preguntas a resolver y nuevos proyectos de investigación.

Tal como se describió en el capítulo 6, el fenómeno de atenuación no parece mediado por cambios en el patrón de descarga de los ganglios de la base. Es por ello que nuestro grupo ha comenzado un nuevo proyecto que tiene como objetivo determinar el rol del circuito cerebelo-tálamo-cortical en este fenómeno. Este proyecto utilizará técnicas de RMN, tractografía, fRMN y análisis de conectoma para responder a esa pregunta.

Por otro lado, desde el punto de vista clínico, existen aún aspectos interesantes inexplorados y preguntas que surgen de la experiencia clínica. Uno de estos aspectos es la variabilidad en la duración de la pausa en el temblor re-emergente. Esta variabilidad se da entre pacientes e intra-pacientes, lo que constituye otro elemento más que demuestra que el fenómeno no depende de factores musculares. Incluso hemos observado que la duración de la pausa puede variar su duración entre los distintos músculos de un mismo miembro. Nuestro grupo se encuentra actualmente estudiando la variabilidad del temblor re-emergente.

Por último, en consecuencia a lo observado en los registros neuronales intraquirúrgicos, nuestro grupo se encuentra actualmente estudiando otras posibles dianas terapéuticas que permitan mejorar el control del temblor.

Bibliografía en orden alfabético

- Abosch A, Timmermann L, Bartley S, et al. An international survey of deep brain stimulation procedural steps. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91:1-11.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trend Neurosci* 1989;12:366–375.
- Alterman RL, Weisz D. Microelectrode recording during deep brain stimulation and ablative procedures. *Mov Disord* 2012;27: 1347-1349.
- Andres DS, Cerquetti D, Merello M. Neural code alterations and abnormal time patterns in Parkinson's disease. *J Neural Eng.* 2015 Apr;12(2):026004. doi: 10.1088/1741-2560/12/2/026004. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25629221.
- Aytürk Z, Yilmaz R, Akbostanci MC. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: clinical and accelerometric properties. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2017 Mar 1;37:31-3.
- Bain PG, Findley LJ, Atchison P, Behari M, Vidailhet M, Gresty M, Rothwell J, Thompson PD, Marsden CD. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:868–873.
- Bain PG. The management of tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(Suppl. 1):i3–i9
- Bandt C, Pompe B. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Physical review letters.* 2002 Apr 11;88(17):174102.
- Bar-Gad I, Heimer G, Ritov Y, Bergman H. Functional correlations between neighboring neurons in the primate globus pallidus are weak or nonexistent. *J Neurosci* 2003; 23: 4012-6.
- Barnett L, Barrett AB, Seth AK. Granger causality and transfer entropy are equivalent for Gaussian variables. *Physical review letters.* 2009 Dec 4;103(23):238701.
- Baudrexel S, Witte T, Seifried C, von Wegner F, Beissner F, Klein JC, Steinmetz H, Deichmann R, Roeper J, Hilker R. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus–motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2011 Apr 15;55(4):1728-38.
- Baufreton J, Bevan MD. D2-like dopamine receptor-mediated modulation of activity-dependent plasticity at GABAergic synapses in the subthalamic nucleus. *J Physiol.* 2008 Apr 15;586(8):2121-42. doi: 10.1113/jphysiol.2008.151118. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18292127; PMCID: PMC2465193.
- Beck S, Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res.* 2011 Apr;210(2):165-72. doi: 10.1007/s00221-011-2610-6. Epub 2011 Mar 19. PMID: 21424259; PMCID: PMC4158822.

Belvisi D, Conte A, Cutrona C, Costanzo M, Ferrazzano G, Fabbrini G, Berardelli A. Re-emergent tremor in Parkinson's disease: the effect of dopaminergic treatment. *European Journal of Neurology*. 2018 Jun;25(6):799-804.

Benito León J, Serrano JI, Louis ED, et al. Tremor severity in Parkinson's disease and cortical changes of areas controlling movement sequencing: A preliminary study. *J Neuro Res*. 2018;96:1341–1352. doi:10.1002/jnr.24248

Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M, Vaadia E. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in neurosciences*. 1998 Jan 1;21(1):32-8.

Bergman H, Raz A, Feingold A, Nini A, Nelken I, Hansel D, Ben Pazi H, Reches A. Physiology of MPTP tremor. *Mov Disord* 1998b; 13 (Suppl 3): 29–34.

Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci*. 2003 Apr;26(4):215-21. doi: 10.1016/S0166-2236(03)00038-9. PMID: 12689773

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G, Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*. 2018 Jan;33(1):75-87.

Biase LD, Brittain J-S, Shah SA, et al. Tremor stability index: a new tool for differential diagnosis in tremor syndromes. *Brain* 2017;140(7):1977–86.

Boe SG, Rice CL, Doherty TJ. Estimating contraction level using root mean square amplitude in control subjects and patients with neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Apr;89(4):711-8. doi: 10.1016/j.apmr.2007.09.047.

Boose AN, Spieker S, Jentgens CH, Klockgether TH, Scholz E, Dichgans J. Assessing tremor severity with long-term tremor recordings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Mar 1;57(3):397-.

Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of sciences*. 2010 May 4;107(18):8452-6.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197–211

Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121–134

Britton, TC, Thompson, PD, Day, BL, Rothwell, JC, Findley, LJ and Marsden, CD (1992) "Resetting" of postural tremors at the wrist with mechanical stretches in Parkinson's disease, essential tremor, and normal subjects mimicking tremor. *Ann. Neurol.*, 31: 507-514.

- Britton, TC, Thompson, PD, Day, BL, Rothwell, JC, Findley, LJ and Marsden, CD (1993) Modulation of postural tremors at the wrist by supramaximal electrical median nerve shocks in essential tremor, Parkinson's disease and normal subjects mimicking tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56: 1085-1089.
- Brücke T, Djamshidian S, Bencsits G, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2000;247(S4).
- Brumlik J. On the nature of normal tremor. *Neurology*. 1962 Mar 1;12(3):159-.
- Bucy, PC (1940) Cortical extirpation in the treatment of involuntary movements. *Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 21: 551-595.
- Calabresi P, Centonze D, Bernardi G. Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends Neurosci*. 2000 Oct;23(10 Suppl):S57-63. doi: 10.1016/s1471-1931(00)00017-3. PMID: 11052221.
- Calne DB. Did Leonardo describe Parkinson's disease? *N Engl J Med*. 1989;320:594.
- Castiglioni P, Faini A. A Fast DFA Algorithm for Multifractal Multiscale Analysis of Physiological Time Series. *Front Physiol*. 2019 Mar 1;10:115. doi: 10.3389/fphys.2019.00115. PMID: 30881308; PMCID: PMC6405643.
- Cleeves L, Findley LJ, Gresty M. Assessment of rest tremor in Parkinson's disease. *Advances in neurology*. 1987 Jan 1;45:349-52.
- Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*. 2003 Mar;60(3):405-10.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med* 1969; 280:337-345.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New England Journal of Medicine*. 1967 Feb 16;276(7):374-9.
- Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999 Jul;14(4):572-84. doi: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::aid-mds1005>3.0.co;2-c. PMID: 10435493.
- Deiber MP, Pollak P, Passingham R, Landais P, Gervason C, Cinotti L, Friston K, Frackowiak R, Mauguière F, Benabid AL. Thalamic stimulation and suppression of parkinsonian tremor: evidence of a cerebellar deactivation using positron emission tomography. *Brain*. 1993 Feb 1;116(1):267-79.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 1990;13:281–285.

Deuschl G, Bain P, Brin M, and an Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Mov Disord* 1998;13(Suppl. 3):2–23.

Deuschl G, Fietzek U, Klebe S, Volkmann J. Clinical neurophysiology and pathophysiology of Parkinsonian tremor. In: Hallett M, editor. *Movement Disorders, Handbook of Clinical Neurophysiology, Vol 1*, p.377-396, 2003 Elsevier.

Deuschl G, Krack P, Lauk M, Timmer J. Clinical Neurophysiology of Tremor. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996;13(2):110–21.

Deuschl G, Papengut F, Hellriegel H. The phenomenology of parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jan;18 Suppl 1:S87-9. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70028-1. PMID: 22166465.

Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol* 2000; 247 (Suppl 5): V33–V48.

Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *Journal of Neurology*. 2000 Oct;247(5):V33-48.

Deuschl G, Wilms H, Krack P, Wurker M, Heiss WD. Function of the cerebellum in Parkinsonian rest tremor and Holmes' tremor. *Ann Neurol*. 1999;46:126–8.

Deuschl G. Tremors, Differential diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. *Parkinson's disease and movement disorders*. 1998:419-52.

Di Biase L, Brittain JS, Shah SA, Pedrosa DJ, Cagnan H, Mathy A, Chen CC, Martín-Rodríguez JF, Mir P, Timmerman L, Schwingenschuh P. Tremor stability index: a new tool for differential diagnosis in tremor syndromes. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1977-86.

Dirkx MF, den Ouden H, Aarts E, Timmer M, Bloem BR, Toni I, Helmich RC. The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective Connectivity fMRI Study. *J Neurosci*. 2016 May 11;36(19):5362-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016.

Dirkx MF, den Ouden HE, Aarts E, Timmer MH, Bloem BR, Toni I, Helmich RC. Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):721-734. doi: 10.1093/brain/aww331. PMID: 28073788.

Dirkx MF, Zach H, Bloem BR, Hallett M, Helmich RC. The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Mar 27;90(13):e1095-e1103. doi: 10.1212/WNL.0000000000005215. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29476038; PMCID: PMC5880634.

Dirkx MF, Zach H, van Nuland AJ, Bloem BR, Toni I, Helmich RC. Cognitive load amplifies Parkinson's tremor through excitatory network influences onto the thalamus. *Brain*. 2020 May 1;143(5):1498-1511. doi: 10.1093/brain/awaa083. PMID: 32355951.

Donaldson I, Marsden CD, Schneider S. Marsden's book of movement disorders. Oxford University Press; 2012 Mar 29.

Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, Ansha MG, Brayne C, Choi JY, Collado-Mateo D. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018 Nov 1;17(11):939-53.

Doty, R. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 8, 329–339 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80>

Du G, Zhuang P, Hallett M, Zhang YQ, Li JY, Li YJ. Properties of oscillatory neuronal activity in the basal ganglia and thalamus in patients with Parkinson's disease. *Transl Neurodegener*. 2018 Jul 25;7:17. doi: 10.1186/s40035-018-0123-y. PMID: 30065816; PMCID: PMC6062949.

Ekstrom RA, Soderberg GL, Donatelli RA. Normalization procedures using maximum voluntary isometric contractions for the serratus anterior and trapezius muscles during surface EMG analysis. *J Electromyogr Kinesiol*. 2005 Aug;15(4):418-28.

Elble RJ, Randall JE. Mechanistic components of normal hand tremor. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1978 Jan 1;44(1):72-82.

Elble RJ. Accelerometry. In *Handbook of clinical neurophysiology* 2003 Jan 1 (Vol. 1, pp. 181-190). Elsevier.

Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13:133–44

Elias WJ, Shah BB. Tremor. *JAMA*. 2014 Mar 5; 311(9):948-54.

Faes L, Gómez-Extremera M, Pernice R, Carpena P, Nollo G, Porta A, Bernaola-Galván P. Comparison of methods for the assessment of nonlinearity in short-term heart rate variability under different physiopathological states. *Chaos*. 2019 Dec;29(12):123114. doi: 10.1063/1.5115506. PMID: 31893647.

Fahn, Tolosa and Marín, *Clinical Rating Scale for Tremor, Jankovic and Tolosa Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 1988.

Fetoni V, Genitrini S, Monza D, Soliveri P, Testa D, Caraceni T, Girotti F. Variations in axial, proximal, and distal motor response to L-dopa in multisystem atrophy and Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*. 1997 Jun 1;20(3):239-44.

Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 2008 Jan 30;23(2):168-73.

Freund HJ, Budingen HJ, Dietz V. Activity of single motor units from human forearm muscles during voluntary isometric contractions. *Journal of Neurophysiology*. 1975 Jul 1;38(4):933-46.

Freund HJ. Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. *Physiological reviews*. 1983 Apr;63(2):387-436.

Fukuda M, Barnes A, Simon ES, Holmes A, Dhawan V, Giladi N, Fodstad H, Ma Y, Eidelberg D. Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *Neuroimage*. 2004 Feb 1;21(2):608-15.

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan;56(1):33-9. doi: 10.1001/archneur.56.1.33. PMID: 9923759.

Ghaemi M, Raethjen J, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Deuschl G, Heiss WD. Monosymptomatic resting tremor and Parkinson's disease: a multitracer positron emission tomographic study. *Mov Disord*. 2002 Jul;17(4):782-8. doi: 10.1002/mds.10125. PMID: 12210876.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 2008;23(15):2129–70.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340.

Gourévitch B, Eggermont JJ. Evaluating information transfer between auditory cortical neurons. *Journal of neurophysiology*. 2007 Mar;97(3):2533-43.

Govindan RB, Raethjen J, Kopper F, Claussen JC, Deuschl G. Estimation of time delay by coherence analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2005 May 15;350(2-4):277-95.

Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1887 Feb 1;14(2):123-5.

Hallett M, Shahani BT, Young RR. Analysis of stereotyped voluntary movements at the elbow in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 1129–35.

Hallett M. Electromyography. In *Handbook of Clinical Neurophysiology* 2003 Jan 1 (Vol. 1, pp. 7-13). Elsevier.

Hallett M. Electrophysiologic Evaluation. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 2012 Mar 2:437.

Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012;18. Suppl 1:S85-6

Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA, Farmer SF. A framework for the analysis of mixed time series/point process data--theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol.* 1995;64(2-3):237-78. doi: 10.1016/s0079-6107(96)00009-0. PMID: 8987386.

Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007; 30: 357–64.

Helmich RC, Aarts E, de Lange FP, Bloem BR, Toni I. Increased dependence of action selection on recent motor history in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2009; 29: 6105–13.

Helmich RC, Bloem BR, Toni I. Motor imagery evokes increased somatosensory activity in Parkinson's disease patients with tremor. *Hum Brain Mapp* 2011a. Advance Access published on June 14, 2011, doi:10.1002/hbm.21318.

Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain.* 2012 Nov;135(Pt 11):3206-26.

Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol.* 2011b;69:269–81.

Helmich RC, Van den Berg KRE, Panyakaew P, Cho HJ, Osterholt T, McGurrin P, Shamim EA, Popa T, Haubenberger D, Hallett M. Cerebello-Cortical Control of Tremor Rhythm and Amplitude in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021 Jul;36(7):1727-1729. doi: 10.1002/mds.28603. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33792966; PMCID: PMC8359958.

Helmich RC. The cerebral basis of Parkinsonian tremor: a network perspective. *Movement Disorders.* 2018 Feb;33(2):219-31.

Henneman EL, Clamann HP, Gillies JD, Skinner RD. Rank order of motoneurons within a pool: law of combination. *Journal of neurophysiology.* 1974 Nov;37(6):1338-49.

Homberg V, Heftner H, Reiners K, Freund HJ. Differential effects of changes in mechanical limb properties on physiological and pathological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:568–79.

Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):9-15. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0_3. PMID: 17017502.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181. PMID: 1564476; PMCID: PMC1014720.

Huot P, Parent A. Dopaminergic neurons intrinsic to the striatum. *J Neurochem*. 2007 Jun;101(6):1441-7. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04430.x. Epub 2007 Feb 5. PMID: 17286588.

Hurtado JM, Gray CM, Tamas LB, Sigvardt KA. Dynamics of tremor-related oscillations in the human globus pallidus: a single case study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 1674–79.

Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Lang AE, Dostrovsky JO. Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Experimental Brain Research* 1997;113(3):557–63.

Ito S, Hansen ME, Heiland R, Lumsdaine A, Litke AM, Beggs JM. Extending transfer entropy improves identification of effective connectivity in a spiking cortical network model. *PloS one*. 2011 Nov 15;6(11):e27431.

Jahnsen H, Llinas R. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurons in vitro. *J Physiol* 1984; 349: 227–47.

Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:646–650

Jankovic J. How do I examine for Re- emergent tremor? *Movement Disorders Clinical Practice*. 2016 Mar;3(2):216-7.

Johnson AE, Coirini H, Källström L, Wiesel FA. Characterization of dopamine receptor binding sites in the subthalamic nucleus. *Neuroreport*. 1994 Sep 8;5(14):1836-8. doi: 10.1097/00001756-199409080-00038. PMID: 7827344.

Kim DG, Koo YH, Kim OJ, Oh SH. Development of Holmes' tremor in a patient with Parkinson's disease following acute cerebellar infarction. *Mov Disord* 2009; 24: 463–4.

Kim HJ, Jeon BS, Paek SH, Lee JY, Kim HJ, Kim CK, Kim DG. Bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease patients with severe tremor. *Neurosurgery*. 2010 Sep 1;67(3):626-32.

Kinoshita M, Hitomi T, Matsushashi M, Nakagawa T, Nagamine T, Sawada H, Saiki H, Shibasaki H, Takahashi R, Ikeda A. How does voluntary movement stop resting tremor?. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010 Jun;121(6):983-5.

Koh SB, Kwon DY, Seo WK, Kim JH, Kim JH, Lee SH, Oh K, Kim BJ, Park KW. Dissociation of cardinal motor signs in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol* 2010; 63: 307–10.

Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 1994; 35: 717–23.

Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003 Nov 13;349(20):1925-34.

Kreiss DS, Mastropietro CW, Rawji SS, Walters JR. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 1997 Sep 1;17(17):6807-19. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-17-06807.1997. PMID: 9254691; PMCID: PMC6573155.

Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1956–60.

Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E, Lang AE. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1998 Sep 1;51(3):850-5.

Lagerlund TD, Gregory A, Worrell. *Clinical Neurophysiology*. 2016 Mar 31:185.

Landis JR, Koch GG (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 33 (1): 159–174. doi:10.2307/2529310

Lauro PM, Lee S, Akbar U, Asaad WF. Subthalamic-Cortical Network Reorganization during Parkinson's Tremor. *J Neurosci*. 2021 Nov 24;41(47):9844-9858. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0854-21.2021. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34702744; PMCID: PMC8612636.

Lemstra AW, Verhagen Metman L, Lee JI, Dougherty PM, Lenz FA. Tremor-frequency (3-6 Hz) activity in the sensorimotor arm representation of the internal segment of the globus pallidus in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1999 May 28;267(2):129-32. doi: 10.1016/s0304-3940(99)00343-2. PMID: 10400229.

Lenz F, Tasker R, Kwan H, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic "tremor cells" with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *The Journal of Neuroscience* 1988;8(3):754–64.

Lenz F, Tasker R, Kwan H, Schnider S, Kwong R, Murphy J. Cross-Correlation Analysis of Thalamic Neurons and EMG Activity in Parkinsonian Tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1985;48(1-6):305–8.

Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR, Murphy JT, Lenz YE. Single Unit Analysis Of The Human Ventral Thalamic Nuclear Group. *Brain* 1990;113(6):1795–821.

Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain*. 1994 Jun 1;117(3):531-43.

Leodori G, Belvisi D, De Bartolo MI, Fabbrini A, Costanzo M, Vial F, Conte A, Hallett M, Berardelli A. Re-emergent Tremor in Parkinson's Disease: The Role of the Motor Cortex. *Mov Disord*. 2020 Jun;35(6):1002-1011. doi: 10.1002/mds.28022. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175656; PMCID: PMC8448579.

Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Féger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC. Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience*. 1997 Jan;76(2):335-43. doi: 10.1016/s0306-4522(96)00409-5. PMID: 9015319.

Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *Journal of Neuroscience*. 2000 Oct 15;20(20):7766-75.

Lewy FH (1912): Paralysis agitans. In: Lewandowsky M, ed., *Pathologische Anatomie. Handbuch der Neurologie* (Vol. 3, spez. Neurol. II). Berlin, Springer, pp. 920–933.

Llinas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988; 242: 1654–64.

Louis ED, Levy G, Côte LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2001 Oct 1;58(10):1630-4.

Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 334–7.

Lu MK, Chiou SM, Ziemann U, Huang HC, Yang YW, Tsai CH. Resetting tremor by single and paired transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease and essential tremor. *Clinical Neurophysiology*. 2015 Dec 1;126(12):2330-6.

Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000; 96: 549–64.

Malling ASB, Morberg BM, Wermuth L, Gredal O, Bech P, Jensen BR. The influence of posture duration on hand tremor during tasks with attention-distraction in persons with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2019 May 28;16(1):61. doi: 10.1186/s12984-019-0534-8. PMID: 31138267; PMCID: PMC6537174.

Mara, C., & Cribbie, R. (2012). Paired-samples tests of equivalence. *Communications in Statistics- Simulation and Computation*, 41(10), 1928–1943. doi: 10.1080/03610918.2011.626545

Marsden CD, Meadows JC, Lange GW, Watson RS. The role of the ballistocardiac impulse in the genesis of physiological tremor. *Brain*. 1969 Mar 1;92(3):647-62.

Marsden CD, Owen DA. Mechanisms underlying emotional variation in Parkinsonian tremor. *Neurology* 1967;17:711–715.

Marshall J, Walsh EG. Physiological tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1956 Nov;19(4):260.

McAuley JH, Marsden CD. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain*. 2000;123(Pt 8):1545–67

Meng D, Zhuang P, Hallett M, Zhang Y, Li J, Hu Y, Li Y. Characteristics of oscillatory pallidal neurons in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2020 Mar 15;410:116661. doi: 10.1016/j.jns.2019.116661. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31918151; PMCID: PMC8444046.

Merello M, Balej J, Delfino M, Cammarota A, Betti O, Leiguarda R. Apomorphine induces changes in GPi spontaneous outflow in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999 Jan;14(1):45-9. doi: 10.1002/1531-8257(199901)14:1<45::aid-mds1009>3.0.co;2-f. PMID: 9918343.

Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of Parkinsonian tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2000 Oct 1;6(4):229-35.

Milner-Brown HS, Stein RB, Yemm R. The orderly recruitment of human motor units during voluntary isometric contractions. *The Journal of Physiology*. 1973 Apr;230(2):359.

Mima T, Hallett M, Shibasaki H. Chapter 7 Coherence, cortico-muscular. *Handbook of Clinical Neurophysiology* 2003;87–94.

Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Dhall R, Ponce FA. Validation of CT-MRI fusion for intraoperative assessment of stereotactic accuracy in DBS surgery. *Mov Disord*. 2014 Dec;29(14):1788-95. doi: 10.1002/mds.26056. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25377213.

Montgomery EB, Jr.: Microelectrode targeting of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2012;27: 1387-1391.

Moran A, Bergman H, Israel Z, Bar-Gad I. Subthalamic nucleus functional organization revealed by parkinsonian neuronal oscillations and synchrony. *Brain*. 2008 Dec 1;131(12):3395-409.

Moran RJ, Mallet N, Litvak V, Dolan RJ, Magill PJ, Friston KJ, Brown P. Alterations in brain connectivity underlying beta oscillations in Parkinsonism. *PLoS computational biology*. 2011 Aug 11;7(8):e1002124.

Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, Dhawan V, Eidelberg D. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage*. 2011 Jan 15;54(2):1244-53.

Navan P, Findley LJ, Jeffs J, Pearce RKB, Bain PG. A double-blind single dose cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide and placebo on rest-tremor and UPDRS III in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002

Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 2003 Nov;18(11):1324-31.

Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, Pearce RKB, Bain PG. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003;18(2):176–80.

Navan P, Findley LJ, Pearce RKB, Bain PG. A study of the relative reliabilities of different ways of measuring the magnitude of parkinsonian tremors. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7(Suppl.): S124.

Ni Z, Pinto AD, Lang AE, Chen R. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2010 Dec;68(6):816-24.

Obeso JA, Rodríguez MC, DeLong MD. Basal ganglia pathophysiology: a critical review. *Adv Neurol* 1997;73:3–18.

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2000 Oct;23(10 Suppl):S8-19. doi: 10.1016/s1471-1931(00)00028-8. PMID: 11052215.

Owen AM, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*. 1998 May;121 (Pt 5):949-65. doi: 10.1093/brain/121.5.949. PMID: 9619196.

Papengut F, Raethjen J, Binder A, Deuschl G. Rest tremor suppression may separate essential from parkinsonian rest tremor. *Parkinsonism & Related Disorders* 2013;19(7):693–7.

Pare D, Curro'Dossi R, Steriade M. Neuronal basis of the parkinsonian resting tremor: a hypothesis and its implications for treatment. *Neuroscience* 1990; 35: 217–26.

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995 Jan;20(1):128-54. doi: 10.1016/0165-0173(94)00008-d. PMID: 7711765.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2002 May;14(2):223-36.

Plenz D, Kital ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature* 1999; 400: 677–82.

Pollock LJ, Davis L. Muscle tone in parkinsonian states. *Arch Neurol Psychiatry*. 1930;23:303–19.

Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.

Pötter-Nerger M, Wenzelburger R, Deuschl G, Volkmann J. Impact of subthalamic stimulation and medication on proximal and distal bradykinesia in Parkinson's disease. *European Neurology*. 2009;62(2):114-9.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta- analysis. *Movement disorders*. 2014 Nov;29(13):1583-90.

Putnam, TJ (1940) The operative treatment of diseases characterized by involuntary movements (tremor, athetosis). *Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 21: 666-696.

Rack PM, Ross HF. The role of reflexes in the resting tremor of Parkinson's disease. *Brain*. 1986;109(Pt 1):115–41.

Raethjen J, Austermann K, Witt K, Zeuner KE, Papengut F, Deuschl G. Provocation of Parkinsonian Tremor. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):1019-1023. doi: 10.1002/mds.22014.

Raethjen J, Pawlas F, Lindemann M, Wenzelburger R, Deuschl G. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. *Clinical Neurophysiology* 2000;111(10):1825–37.

Raz A, Vaadia E, Bergman H. Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience*. 2000 Nov 15;20(22):8559-71.

Reck C, Florin E, Wojtecki L, Krause H, Groiss S, Voges J, Maarouf M, Sturm V, Schnitzler A, Timmermann L. Characterisation of tremor- associated local field potentials in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2009 Feb;29(3):599-612.

Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, Agid Y, DeLong MR, Obeso JA. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010 Nov;11(11):760-72.2010;11(11):760-772. doi:10.1038/nrn2915

Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 629–37.

Rivlin-Etzion M, Marmor O, Saban G, Rosin B, Haber SN, Vaadia E, Prut Y, Bergman H. Low-pass filter properties of basal ganglia cortical muscle loops in the normal and MPTP primate model of parkinsonism. *J Neurosci* 2008; 28: 633–49.

Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, et al. The Subthalamic Nucleus and Tremor in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2008;13(S3):111–8.

Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, Vaadia E, Bergman H. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):370-84.

Rossi M, Bruno V, Arena J, Cammarota Á, Merello M. Challenges in PD Patient Management After DBS: A Pragmatic Review. *Mov Disord Clin Pract*. 2018 Feb 28;5(3):246-254. doi: 10.1002/mdc3.12592. PMID: 30363375; PMCID: PMC6174419.

Rothwell JC. Physiology and anatomy of possible oscillators in the central nervous system. *Movement Disorders*. 1998;13(S3):24-8.

Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fénelon G, Cochen V, Patte N, Viallet F, Vidailhet M, Pollak P, Apartis E. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Aug;21(8):1245-8. doi: 10.1002/mds.20918. PMID: 16673401.

Ruskin DN, Marshall JF. D1 dopamine receptors influence Fos immunoreactivity in the globus pallidus and subthalamic nucleus of intact and nigrostriatal-lesioned rats. *Brain Res*. 1995 Dec 12;703(1-2):156-64. doi: 10.1016/0006-8993(95)01093-9. PMID: 8719628.

Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, Cordivari C, Hooker J, Dickson J, Quinn N, Bhatia KP. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007 Nov 15;22(15):2210-5.

Schreiber T, Schmitz A. Surrogate time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 2000;142:346-382. doi:10.1016/S0167-2789(00)00043-9.

Schuirman, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 15(6), 657–680. doi: 10.1007/BF01068419

Sciacca G, Giliberto C, Luca A, Nicoletti A, Zappia M. Seated Man Walking: A Provocation Maneuver for Parkinsonian Tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Nov 13;3(2):212-213. doi: 10.1002/mdc3.12260. PMID: 30713918; PMCID: PMC6353439.

Shin M, Penholate MF, Lefaucheur JP, Gurruchaga JM, Brugieres P, Nguyen JP. Assessing accuracy of the magnetic resonance imaging-computed tomography fusion images to evaluate the electrode positions in subthalamic nucleus after deep-brain stimulation. *Neurosurgery* 2010;66:1193-1202

Sider D, McVaugh M. Galen On Tremor, Palpitation, Spasm, and Rigor. *Galen De tremore, palpitatione, convulsione, et rigore*. *Transactions and Studies of the College of Physicians of Philadelphia Philadelphia, Pa.* 1979;1(3):183-210.

Silva EV, Murta O. Evaluation of physiologic complexity in time series using generalized sample entropy and surrogate data analysis. *Chaos*. 2012 Dec;22(4):043105. doi: 10.1063/1.4758815. PMID: 23278040

Staniek M, Lehnertz K. Symbolic transfer entropy. *Physical review letters*. 2008 Apr 14;100(15):158101.

Terroba Chambi C, Rossi M, Bril A, Verneti PM, Cerquetti D, Cammarota A, Merello M. Diagnostic value of combined acute levodopa challenge and olfactory testing to predict Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2017 Nov;4(6):824-8.

- Thomas A, Bonanni L, Antonini A, Barone P, Onofrj M. Dopa-responsive pseudo-orthostatic tremor in parkinsonism. *Mov Disord*. 2007 Aug 15;22(11):1652-6. doi: 10.1002/mds.21621. PMID: 17579364.
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*. 2002 Jan 1;126(1):199-212.
- Tretiakoff C. Contributions à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles de tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Paris, Thèse de Paris, 1919.
- Uchida K, Hirayama M, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Sobue G. Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 1224– 1228.
- Ursino M, Ricci G, Magosso E. Transfer entropy as a measure of brain connectivity: A critical analysis with the help of neural mass models. *Frontiers in computational neuroscience*. 2020 Jun 5;14:45.
- van Duinen H, Zijdwind I, Hoogduin H, Maurits N. Surface EMG measurements during fMRI at 3T: accurate EMG recordings after artifact correction. *Neuroimage* 2005; 27: 240–6.
- van Rootselaar AF, Maurits NM, Renken R, Koelman JH, Hoogduin JM, Leenders KL, Tijssen MA. Simultaneous EMG-functional MRI recordings can directly relate hyperkinetic movements to brain activity. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 1430–41.
- Walshe FMR. Observations on the nature of muscular rigidity of paralysis agitans, and on its relationship to tremor. *Brain* 1924; 47: 159–77.
- Wang SY, Liu X, Yianni J, Miall RC, Aziz TZ, Stein JF. Optimising coherence estimation to assess the functional correlation of tremor-related activity between the subthalamic nucleus and the forearm muscles. *Journal of neuroscience methods*. 2004 Jul 30;136(2):197-205.
- Wilken M, Bruno V, Rossi M, Ameghino L, Deuschl G, Merello M. Sensitivity and specificity of different hand positions to assess upper limb rest tremor. *Mov Disord*. 2019 Apr;34(4):575-579. doi: 10.1002/mds.27648. Epub 2019 Feb 20.
- Wilken M, Rossi M, Rivero AD, Hallett M, Merello M. Re-emergent tremor provocation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Sep;66:241-244. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.08.015. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31471122.
- Wilken M, Rossi MD, Rivero AD, Hallett M, Merello M. Latency of re-emergent tremor in Parkinson's disease is influenced by levodopa. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Apr;61:166-169. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.019. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30348494.
- Wong JK, Viswanathan VT, Nozile-Firth KS, Eisinger RS, Leone EL, Desai AM, Foote KD, Ramirez-Zamora A, Okun MS, Wagle Shukla A. STN Versus GPi Deep Brain

Stimulation for Action and Rest Tremor in Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci*. 2020 Oct 23;14:578615. doi: 10.3389/fnhum.2020.578615. PMID: 33192410; PMCID: PMC7651783.

Yacyshyn, A. F., Kuzyk, S. L., Jakobi, J. M., & McNeil, C. J. (2019). The effects of forearm position and contraction intensity on cortical and spinal excitability during a submaximal force steadiness task of the elbow flexors. *Journal of Neurophysiology*. doi:10.1152/jn.00349.2019

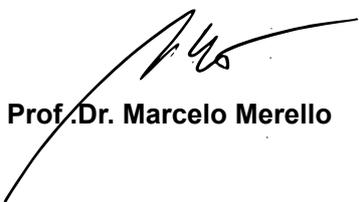
Zach H, Dirx M, Bloem BR, Helmich RC. The Clinical Evaluation of Parkinson's Tremor. *Journal of Parkinson's Disease* 2015;5(3):471–4.

Zach H, Dirx MF, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Cognitive stress reduces the effect of levodopa on Parkinson's resting tremor. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2017 Mar;23(3):209-15.

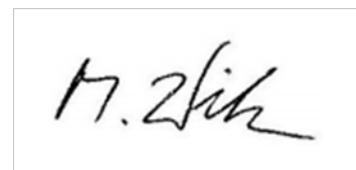
Zach H, Dirx MF, Roth D, Pasman JW, Bloem BR, Helmich RC. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2020 Sep 15;95(11):e1461-e1470. doi: 10.1212/WNL.0000000000010316. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651292

Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 387–93.

Zirh T, Lenz F, Reich S, Dougherty P. Patterns of bursting occurring in thalamic cells during parkinsonian tremor. *Neuroscience* 1998;83(1):107–21.



Prof. Dr. Marcelo Merello



Miguel Wilken
DNI 31.963.298