

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN TERAPIA OCUPACIONAL**



**Beneficios de la estimulación magnética transcraneal en personas enfermas de Párkinson.**

**Autor:** Moreno Fernández, José Antonio.

**Nº expediente:** 1176

**Tutor:** De Puelles Martínez de la Torre, Eduardo.

**Cotutora:** Company Devesa, Verónica.

**Departamento** de Histología y Anatomía. **Área** de Anatomía y Embriología Humana.

**Curso académico** 2018 – 2019.

**Convocatoria** de septiembre.



# Índice de contenidos

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
2.1 Enfermedad de Párkinson.....	5
2.2 Estructuras morfológicas implicadas.....	6
2.3 Tratamiento clínico convencional y nuevas técnicas.....	8
2.4 Hipótesis.....	9
3. Objetivo.....	10
4. Material y método.....	10
5. Resultados.....	11
6. Discusión.....	13
7. Conclusión.....	15
8. Bibliografía.....	16
9. Anexos.....	18
9.1 Figura 1. Circuito directo.....	18
9.2 Figura2. Circuito indirecto.....	19
9.3 Figura 3. Árbol de búsqueda.....	20

## RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad de Párkinson es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso de manera crónica y progresiva. Se caracteriza por la pérdida de las neuronas de la sustancia negra pars compacta y del área tegmental ventral del cerebro, lo que conlleva a una disminución de la síntesis de dopamina y a su vez problemas en la ejecución de movimientos voluntarios.

**Objetivo:** El objetivo principal de este trabajo es conocer la evidencia científica si la hubiera, sobre el beneficio a nivel motor de la estimulación magnética transcraneal en personas con la enfermedad de Párkinson.

**Material y método:** la búsqueda de artículos se llevó a cabo utilizando las bases de datos Pubmed y Scopus y se seleccionaron los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión.

**Resultados:** de toda la búsqueda realizada se seleccionaron 6 artículos que cumplieran con el objetivo del trabajo.

**Conclusión:** la terapia magnética transcraneal puede llegar a ser un buen complemento en el tratamiento a nivel motor en la enfermedad de Párkinson.

**Palabras clave:** “TranscranialMagneticTherapy” y “Parkinson”.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that affects the nervous system in a chronic and progressive manner. It is characterized by the loss of the neurons of the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area of the brain, which leads to a decrease in the synthesis of dopamine and in turn to problems in the execution of voluntary movements.

**Objective:** The main objective of this work is to know the scientific evidence, if any, about the motor-level benefit of transcranial magnetic stimulation in people with Parkinson's disease.

**Material and method:** The bibliographic search was carried out using pubmed and scopus databases and the articles that met the inclusion criteria were selected.

**Results:** From the search performed, only 6 articles were selected that met the objective of the work and therefore were selected.

**Conclusion:** Transcranial magnetic therapy can become a good complement for the treatment at motor levels in Parkinson's disease.

**Key words:** "TranscranialMagneticStimulation" and "Parkinson".

# INTRODUCCIÓN

## Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso de manera crónica y progresiva. Fue descrita por primera vez en el año 1817 por James Parkinson en “un ensayo sobre la parálisis agitante”. Es la segunda enfermedad más prevalente después del Alzheimer y pertenece a los llamados trastornos del movimiento<sup>1</sup>.

Se caracteriza por la pérdida o degeneración de neuronas dopaminérgicas en la Sustancia Negra pars compacta y Área tegmental ventral del cerebro, que generan una proyección dopaminérgica al estriado entre otras estructuras. Esta pérdida provoca la disminución de síntesis de dopamina en el organismo por la muerte de dichas neuronas. Este descenso es más acusado en el estriado, lo que provoca las alteraciones típicas de esta enfermedad<sup>1</sup>.

La falta de dopamina hace que el control del movimiento se vea alterado, ya que es la encargada de estimular a las estructuras cerebrales que intervienen en la generación del movimiento, tales como los componentes estriatales de los ganglios de la base, caudado y putamen. Esto da lugar a los síntomas motores típicos como los temblores en reposo o la rigidez en estados más avanzados<sup>2</sup>.

Actualmente no se conoce la etiología de esta enfermedad, sin embargo, se considera que la causa podría ser una combinación de factores genéticos, medioambientales y los del propio envejecimiento del organismo. En la mayoría de casos se manifiesta en personas de edad avanzada, a partir de los 60 años, pero también se puede dar en personas de mediana edad, cuando eso ocurre se denomina enfermedad de Parkinson de inicio temprano<sup>1</sup>.

Puesto que no existe ningún marcador bioquímico que anuncie su existencia, el diagnóstico del Parkinson es fundamentalmente clínico y se realiza en base a la historia clínica y a la exploración neurológica del paciente. Para que se de el diagnóstico oficial, se debe dar

bradicinesia y al menos uno de estos: temblor en reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural y aunque todo el mundo asocia el Parkinson con temblores, al menos en el 30% de los casos cursa sin este síntoma<sup>3</sup>.

### **Estructuras morfológicas implicadas**

#### Sustancia negra y Área tegmental ventral

La sustancia negra del cerebro es una de las zonas que contiene las neuronas que producen dopamina. Se trata de una estructura que se encuentra en el cerebro medio y que juega un papel importante en la recompensa, la adicción y el movimiento<sup>4</sup>.

Existen dos tipos de sustancia negra: la pars reticulata y la pars compacta.

La sustancia negra pars reticulata tiene un gran parecido estructural y funcional con la parte interna del globo pálido y es un importante centro de procesamiento en los ganglios basales. Sirve principalmente como una salida, transmitiendo señales desde los ganglios basales a numerosas estructuras cerebrales. Además, la pars reticulata también inhibe la actividad dopaminérgica de la pars compacta a través de los axones colaterales<sup>4</sup>.

La sustancia negra pars compacta sirve principalmente como entrada al circuito de los ganglios basales, suministrando dopamina al cuerpo estriado. La función más importante de la pars compacta es la del control motor, ya que, como se ha evidenciado en otros estudios la falta de neuronas en la pars compacta tiene una influencia dramática en el movimiento<sup>4</sup>.

Área tegmental ventral es un conjunto de neuronas que se encuentra en el cerebro medio y que constituye la parte más importante del cerebro para las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y mesocortical. Esta área proyecta sus neuronas dopaminérgicas hacia la corteza prefrontal y el núcleo acumbens. Estas neuronas son esenciales para poder sentir emoción, refuerzo y motivación, además de otras muchas funciones cognitivas<sup>5</sup>.

Cuando las neuronas del **área tegmental ventral** emiten una señal de excitación ante un evento, el núcleo accumbens recibe dopamina, consiguiendo una sensación de placer o refuerzo. Esta información de placer llega a la corteza prefrontal y esta a su vez vuelve a proyectar hacia el área tegmental ventral, completándose así un circuito de refuerzo esencial<sup>5</sup>.

Ganglios de la base un conjunto de núcleos subcorticales, originados en la vesícula telencefálica junto a la corteza cerebral. En un cerebro adulto, se localizan a ambos lados del tálamo, a la altura del lóbulo temporal<sup>6</sup>.

Los ganglios basales constan de diversas estructuras diferenciadas:

Cuerpo estriado formado por caudado y putamen, es la zona que recibe numerosas proyecciones de diferentes partes del cerebro y que integra la información que recibe y actúa con ella<sup>7</sup>.

Globo pálido que se sitúa entre el putamen y la cápsula interna. Tiene neuronas mielinizadas que son utilizadas para transmitir información al tálamo y el núcleo subtalámico<sup>8</sup>.

Sustancia negra que se sitúa bajo el tálamo y en la región mesencefálica, su principal característica es ser una de las principales fuentes de dopamina del organismo junto con el área tegmental ventral<sup>4</sup>.

Núcleo accumbens situado bajo el globo pálido, recibe señales del área tegmental ventral y las envía al globo pálido<sup>9</sup>.

Núcleo subtalámico está situado en el punto de unión entre el mesencéfalo y el tálamo y su principal función es la de regular acciones motoras<sup>10</sup>.

Dentro de los ganglios basales se producen dos circuitos, el directo y el indirecto.

El circuito directo es el empleado a la hora de querer realizar un movimiento controlado. La corteza cerebral emite un impulso eléctrico que llega a las estructuras estriatales (caudado y putamen). Seguidamente caudado y putamen mandan ese impulso al globo

pálido interno y a la sustancia negra reticulata, que antes de ser estimulados están inhibiendo al tálamo para que no mande ninguna información a la corteza y la persona se encuentre en reposo. Cuando el pálido interno y la sustancia negra reticulata reciben ese estímulo, dejan de inhibir al tálamo y este envía la señal excitatoria la corteza para que ejecute el movimiento<sup>11</sup>.(Vease figura 1 en anexos).

Circuito indirecto es el utilizado para que cese el movimiento voluntario. La corteza manda el estímulo a los componentes estriatales. Caudado y putamen mandan la señal inhibitoria al globo pálido externo para que cese su inhibición del núcleo subtalámico. Una vez liberado, esta población neuronal activa al globo pálido interno que provoca la inhibición de los núcleos talámicos relacionados para que dejen de enviar señales a la corteza y cese el movimiento<sup>6</sup>.

La inervación dopaminérgica de la sustancia negra compacta en el estriado colabora en el correcto funcionamiento de los circuitos directo e indirecto<sup>6</sup>. (Vease figura 2 en anexos).

### **Tratamiento clínico convencional y nuevas técnicas**

El tratamiento farmacológico recurre a un fármaco estrella que es la Levodopa (L-dopa), un precursor metabólico de la dopamina necesario ya que la dopamina suministrada de forma directa no llega a traspasar la barrera hematoencefálica. Desgraciadamente no es posible suministrar este fármaco de manera directa solo en las estructuras cerebrales necesarias y además suele tener efectos secundarios, debido a que se baña todo el cerebro con L-dopa. Entre estos efectos nos encontramos un fenómeno de habituación ya que al tener un exceso de dopamina se generan más receptores, lo que al final conlleva a una dependencia de este fármaco y necesitar cada vez una dosis mayor. Además de esto, este fármaco puede producir episodios psicóticos y delirios, que se van controlando con los agonistas dopaminérgicos<sup>1</sup>.

Además del tratamiento farmacológico existen otras terapias alternativas como: la estimulación cerebral profunda con electrodos y en la que nosotros vamos a hacer énfasis que es la terapia de estimulación magnética transcraneal.<sup>12</sup>

Dicha técnica se empezó a utilizar en pacientes con depresión crónica y que no respondían a los tratamientos farmacológicos. Se basa en la inducción de corriente eléctrica en el interior del cerebro mediante un campo magnético que atraviesa el cuero cabelludo y el cráneo sin causar dolor alguno<sup>1</sup>.

Se distinguen 2 tipos de aplicación de la técnica, la simple que hace referencia a la aplicación de estímulos de manera única y la repetitiva, en la que los estímulos se dan de manera repetida y con regularidad en una misma zona de la corteza cerebral.<sup>12</sup>

El campo magnético generado por una bobina y aplicado en la superficie craneal, origina una corriente eléctrica en el área cortical subyacente. Esto da lugar a una despolarización de las células nerviosas y al inicio de un potencial de acción que se propagará a lo largo de la membrana con la ayuda de los mecanismos habituales de conducción nerviosa como el directo.<sup>12</sup>

### **Hipótesis**

Conociendo como funciona este tipo de técnica y los efectos de la enfermedad de Parkinson, me han llevado a plantearme la siguiente hipótesis: Un paciente medicado con el precursor metabólico L-dopa, y expuesto a un estímulo magnético, le provocará la magnificación de la comunicación entre la corteza prefrontal y premotora y el tálamo. Consiguiendo un potencial de acción excitatorio lo suficientemente intenso como para hacer que los circuitos directo e indirecto funcionen correctamente durante una mayor cantidad de tiempo.

Por comprobar si esta hipótesis se fundamenta en evidencia científica me he propuesto realizar el siguiente estudio bibliográfico.

## OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es conocer la evidencia científica si la hubiera, sobre el beneficio a nivel motor de la estimulación magnética transcraneal en personas con la enfermedad de Párkinson.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para realizar el proceso de búsqueda de los artículos y el análisis de la información recogida se ha recurrido a las siguientes bases de datos: pubmed, que cuenta con más de 24 millones de citas de la literatura biomédica de Medline y Scopus, base de datos multidisciplinar para la investigación científica.

Las palabras claves empleadas han sido "TranscranialMagneticTherapy" y "Parkinson".

Se ha utilizado el boleano "And" y "Or" y el operador Mesh. La ecuación de búsqueda resultante ha sido: ("TranscranialMagneticStimulartion"[Majr]) AND ( "Parkinson Disease"[Mesh] OR "ParkinsonianDisorders"[Mesh] OR "Parkinson Disease, Secondary"[Mesh]).

Los criterios de inclusión para la selección de los artículos han sido: que estuvieran publicados en los últimos 5 años, ya que cuando se empezó a utilizar esta técnica, su uso era destinado a tratar probermas de depresión y si amplias la búsqueda a 10 años casi todos los resultados te hablan del uso de esta técnica en personas con depresión; que la practica se haya llevado a cabo únicamente con enfermos de Párkinson y que el idioma en el que estén disponibles sea inglés o castellano. Los criterios de exclusión han sido: que el estudio se haya llevado a cabo con pacientes de Párkinson junto a otros con otras patologías, que hayan hecho las pruebas con animales, que los artículos hayan sido publicados hace mas de 5 años y que el estudio se haya realizado para medir otra cosa que no sea función motora. (Vease figura 3 en anexos).

## RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda y aplicar los criterios de inclusión y exclusión a los artículos encontrados, se han seleccionado estos seis artículos que son los que se ajustan al objetivo de este trabajo. Cabe destacar que todos los pacientes que se han seleccionado para estos estudios están medicados con el precursor metabólico L-Dopa.

En el artículo de Malling et al., 2018 se seleccionó un grupo de noventa y siete personas con enfermedad de Párkinson. Se dividieron en dos grupos de forma aleatoria, a un grupo se le trató con estimulación magnética transcraneal y al otro con placebo, la aplicación de esta técnica de forma simulada. Los pacientes fueron evaluados con dos tareas de función motora: una sentada en una silla y una tarea de equilibrio postural dinámico. Los resultados obtenidos fueron que los que se sometieron al tratamiento de estimulación magnética mejoraron en la tasa de desarrollo de la fuerza durante la elevación de la silla, mientras que los del placebo, no. Los resultados se midieron con una tabla de presión para medir la intensidad con la que apoya los pies y estos fueron significativos. En la tarea de equilibrio postural dinámico hubo mejoras en los resultados pero no se encontraron cambios significativos<sup>1</sup>.

En el artículo de Dagan et al., 2017 se seleccionó a un grupo de nueve personas con enfermedad de Párkinson. Se le sometió a un estudio aplicando terapia magnética transcraneal en condiciones reales y simuladas, con un intervalo de descanso de catorce días entre la aplicación real y la simulada. Para medir los resultados se utilizó la escala de calificación de la enfermedad de Parkinson unificada (parte motora) antes y después de la aplicación real y la simulada. Los pacientes mejoraron significativamente después de la aplicación real de la estimulación, pero no tras la aplicación de manera simulada<sup>14</sup>.

En el artículo de Chang et al., 2017 se escogió una muestra de treinta y dos pacientes con Párkinson y que además tuvieran congelación de la marcha. Se les dividió en dos grupos de forma aleatoria, al grupo experimental se le sometió a estimulación magnética transcraneal

durante una semana a cinco sesiones diarias y al grupo control se le realizó de igual manera, pero de forma simulada. Se les pasó el cuestionario de congelamiento de la marcha y la prueba de los pasos de giro de 180 grados antes y después de la aplicación de la técnica a ambos grupos. Se consiguieron resultados significativamente mejores en ambas pruebas<sup>15</sup>.

En la publicación de Chang et al., 2016 se escogió a ocho pacientes con Párkinson que también tuvieran congelación de la marcha. A todos se les administró estimulación magnética transcraneal durante cinco días consecutivos y también de forma simulada con dos semanas de intervalo. Se les pasó el cuestionario de congelamiento de la marcha, la prueba de los pasos de giro de 180 grados, la tarea “timed up and go” y la escala de calificación de la enfermedad de Parkinson unificada, parte III, antes, después de la estimulación real y una semana después del experimento y de la misma manera con la terapia simulada, antes, después y una semana después de la aplicación de la técnica. Los pacientes mejoraron significativamente en los pasos durante la administración de la estimulación magnética en comparación con la simulada y también tuvieron una mejoría notable en la tarea “time up and go” y en la parte III del cuestionario en el periodo de aplicación de la técnica de manera real frente al periodo de la simulada<sup>16</sup>.

En el artículo de Kim et al., 2015 Se seleccionó a diecisiete pacientes diagnosticados con la enfermedad de Párkinson para un estudio. Se les aplicó estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia sobre la corteza motora primaria inferior del hemisferio dominante durante una semana en cinco sesiones. También se les administró de manera simulada durante el mismo periodo, pero dejando un tiempo de descanso de dos semanas. Los resultados se midieron antes y después de la prueba y una semana después, tanto en la aplicación real de la técnica como en la forma simulada. Para medir los resultados se utilizó la prueba de pasos de giro de 180 grados con análisis del video y el cuestionario de congelación de la marcha, además de la tarea “Timed up and go” y la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (parte III). Hubo mejoras significativas en todas pruebas medidas en la comparación de la aplicación de la técnica de manera real a la simulada<sup>17</sup>.

En la publicación de Cohen et al., 2018 se seleccionó un grupo de 48 personas con enfermedad de Párkinson para someterles a un estudio de estimulación magnética transcraneal. Se les dividió en dos grupos iguales de forma aleatoria, a un grupo se le administró la técnica de manera real y al otro grupo de manera simulada durante 90 días. Las principales medidas fueron las puntuaciones de la parte motora de la escala de calificación de la enfermedad de Párkinson unificada, se les evaluó antes del estudio y al finalizarlo a ambos grupos. Los resultados fueron favorables para el grupo que recibió la aplicación de la técnica de manera real frente al grupo que la recibió de manera simulada<sup>12</sup>.

## **DISCUSIÓN**

La presente revisión bibliográfica sobre los beneficios de la estimulación magnética transcraneal en personas con enfermedad de Párkinson incluye 6 artículos. Dos de estos estudios requerían que los pacientes además de la enfermedad de Párkinson tuvieran el síntoma de congelación de la marcha, otro de estos artículos hace inciso en la aplicación de la técnica en una zona específica del cerebro y otros tres artículos que aplican la técnica en condiciones normales de la enfermedad.

En el estudio de Chang et al. 2016 y Chang et al. 2017 seleccionaron una muestra de pacientes, una bastante más grande que otra (32-8), coincidiendo los dos estudios en que los pacientes debían tener congelación de la marcha. Siendo los dos estudios de los mismos autores y llevándose solo un intervalo de unos meses entre un estudio y otro, lleva a preguntarse el porque se ha variado tanto el tamaño de la muestra, ya que a mayor cantidad de personas estudiadas más fiable será la información obtenida. De la misma forma se varió la cantidad de pruebas de evaluación para obtener los resultados. Que en uno se utilizaron mas herramientas de evaluación que en otro. Aún existiendo dichas diferencias, la verdad es que se obtuvo beneficio a nivel motor en los dos estudios.

En el estudio de Mallin et al. seleccionó la muestra más grande de pacientes en comparación con los demás los estudios seleccionados, un grupo de 97 personas diagnosticadas con la enfermedad de Párkinson. Para obtener los resultados de las pruebas únicamente se usó una tabla de presión que mide la cantidad de fuerza con la que apoya el paciente los pies en la tabla, cuando lo ideal habría sido complementar la evaluación con alguna escala estandarizada de limitación motora. Se saca la conclusión de que el tratamiento con la estimulación magnética transcraneal tiene beneficios a nivel motor en los enfermos de Párkinson ya que hablamos de un estudio con una muestra considerable.

En el estudio de Degan et al. Se seleccionó a una muestra de nueve pacientes diagnosticados de la enfermedad de Párkinson, dado que es un estudio para buscar evidencia científica, es una muestra muy pequeña. la única escala que se utilizó fue la parte motora de la escala de calificación de la enfermedad de Párkinson unificada cuando se podía haber complementado con alguna prueba más de evaluación. Dando como conclusión que la estimulación magnética transcraneal puede ser una buena técnica de tratamiento complementaria en enfermos de Párkinson, pero al ser una muestra tan reducida de pacientes no se puede dar por sentado que va a ser efectivo en cualquier paciente tratado y que lo ideal sería realizar un estudio a mayor escala seleccionando una muestra mucho mayor.

En el estudio de Kim et al. Se seleccionó a diecisiete pacientes diagnosticados con la enfermedad de Párkinson, Solo que en este caso únicamente hace hincapié en administrar los impulsos eléctricos en una zona determinada del cerebro, la corteza motora primaria inferior del hemisferio dominante para comprobar si tiene beneficios a nivel motor en estos pacientes. Lo que debería haberles llevado a preguntarse si al exponer a los pacientes a la aplicación de esta técnica solo en un hemisferio del cerebro, los beneficios podrían darse solo de manera unilateral en lugar de bilateral que es lo idóneo. Las pruebas de evaluación fueron la prueba de pasos de giro de 180 grados, el cuestionario de congelación de la marcha, la tarea "Timed up and go" y la parte motora de la escala de calificación de la enfermedad de párkinson unificada. Pese a ser una muestra pequeña de pacientes es el estudio mejor evaluado de los que se han encontrado en

esta búsqueda. Hubo mejoras significativas en todas las pruebas en la aplicación de la técnica de manera real, dado que no se observa ninguna alegación sobre si la mejora ha sido de forma unilateral o bilateral, suponemos que la mejora habrá sido de manera bilateral. Lo que lleva a la conclusión de que esta técnica puede ser una buena opción de complemento en el tratamiento de esta enfermedad.

En el estudio de Cohen et al. Se seleccionó a una muestra de cuarenta y ocho pacientes diagnosticados con la enfermedad de Párkinson, una muestra bastante amplia en comparación con otros estudios. Únicamente se les evaluó con la parte motora de la escala de calificación de la enfermedad de Párkinson unificada, tratándose de una muestra bastante grande la evaluación se queda muy corta, deberían haberla complementado con alguna escala de evaluación motora estandarizada, de esa manera cobraría más fuerza la conclusión de que en este estudio hay evidencia científica sobre el uso de esta técnica.

## **CONCLUSIÓN**

La terapia de estimulación magnética transcraneal es una técnica innovadora que se usa desde hace muy poco tiempo para tratar síntomas a nivel motor en la enfermedad de Párkinson, pese a estar poco estudiada en esta área, todos los estudios realizados para comprobar sus beneficios a nivel motor, han obtenido resultados favorables. Lo que nos indica que podríamos estar hablando de una técnica complementaria para el tratamiento de esta enfermedad sin apenas efectos adversos y sin riesgo en su aplicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1 Malling A, Morberg B, Wermuth L, Gredal O, Bech P, Jensen B. Effect of transcranial pulsed electromagnetic fields (T-PEMF) on functional rate of force development and movement speed in persons with Parkinson's disease: A randomized clinical trial. PLOS ONE. 2018;13(9):e0204478.

2 De Vito JL, Anderson ME, (1982) An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in macaca mulatta. Exp Brain Res 46:107-117.

3 Moisello C, Blanco D, Fontanesi C, Lin J, Biagioni M, Kumar P et al. TMS Enhances Retention of a Motor Skill in Parkinson's Disease. 2019.

4 Lynd-Balta E, Haber SN (1994) Primate striatonigral projections: a comparison of the sensoriomotor-related striatum. J Comp Neurol 345:562-578.

5 Halliday G (2004) Substantia nigra and locus coeruleus. In: Paxinos G, Mai JK, (eds) The human nervous system, 2nd edn. Elsevier, Amsterdam, pp 449-463.

6 Gerfen CR (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. Annu Rev Neurosci 15:285-320.

7 McGeorge AJ, Faull RLM (1989) The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. Neuroscience 29:503-537.

8 Fox CA, Rafols JA (1975) The radial fiber in the globus pallidus. J Comp Neurol 159:177-200.

9 Parent A, Hazrati L-N (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamocortical loop. Brain Res Rev 20:91-127.

10 Edley SM, Graybiel AM (1983) The afferent and efferent connections of the nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. J Comp Neurol 217:187-215.

11 Goldman PS, Nauta WJH (1977) Columnar distribution of cortico-cortical fibers in the frontal association, limbic and motor cortex of the developing rhesus monkey. Brain Res 122:393-413.

12 Cohen O, Rigbi A, Yahalom G, Warman-Alaluf N, Nitsan Z, Zangen A et al. Repetitive Deep TMS for Parkinson Disease. 2019.

14 Dagan M e. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease: insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exp... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 5 September 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509934>.

15 Chang WH e. Effect of Dual-Mode and Dual-Site Noninvasive Brain Stimulation on Freezing of Gait in Patients With Parkinson Disease. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 5 September 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28193533/>

16 Effect of cumulative repetitive transcranial magnetic stimulation on freezing of gait in patients with atypical Parkinsonism: A pilot study [Internet]. Medicaljournals.se. 2019 [cited 5 September 2019]. Available from: <https://www.medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.2340/16501977-2140>.

17 Kim M, Chang W, Cho J, Youn J, Kim Y, Kim S et al. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease. 2019.

# ANEXOS

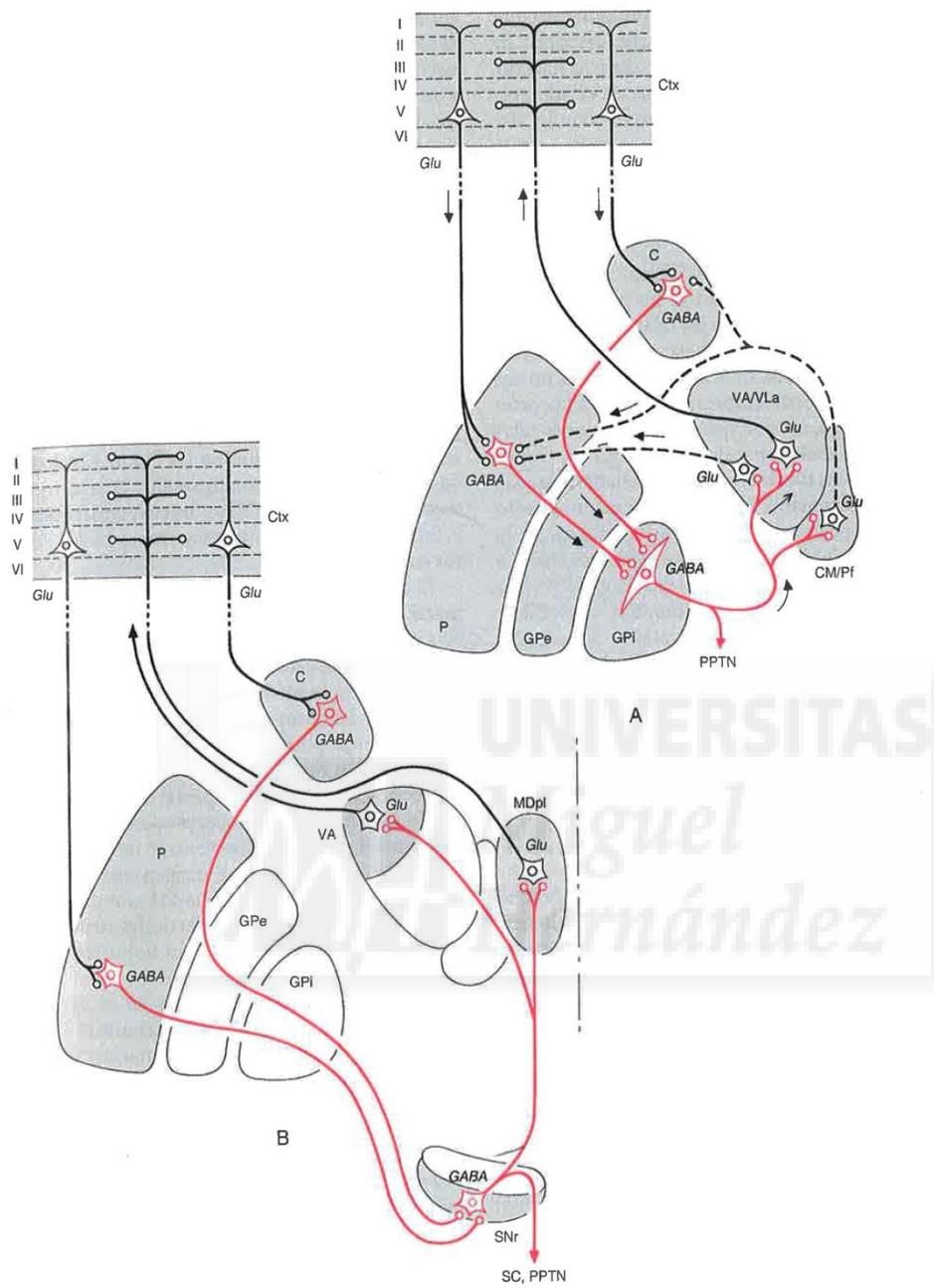


Figura 1.



**Figura 3.**

