

# Radiocirugía con gamma knife para enfermedad de Parkinson

Sergio Moreno-Jiménez, Miguel Angel Celis

## RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa y progresiva de los núcleos de la base caracterizada por la pérdida de células dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra. Las opciones actuales de tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson incluyen neuromodulación, lesión por radiofrecuencia y lesión por radiocirugía. El objetivo de la radiocirugía es la producción de una lesión necrótica predecible mediante dosis muy elevadas de radiación ionizante, similar a lo que se logra con la radiofrecuencia. Los blancos que han sido utilizados en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson incluyen al tálamo, globo pálido interno, núcleo subtalámico y radiaciones prelemniscales. No todos estos blancos se utilizan en radiocirugía.

**Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, radiocirugía, talamotomía, palidotomía.

## GAMMA KNIFE WITH RADIONEUROSURGERY IN PARKINSON

## ABSTRACT

Parkinson's disease is a degenerative and progressive entity of the basal ganglia characterized by loss of dopaminergic cells of the pars compacta of the substantia nigra. Surgical treatment options include the neuromodulation, radiofrequency and radiosurgical lesioning. The final goal of radiosurgery is the production of a predictable necrotic lesion by means of a very high dose of ionizing radiation, similar to what is obtained with radiofrequency. The targets that have been used in the surgical treatment of Parkinson's disease

include thalamus, internal globus pallidus, subthalamic nucleus and prelemniscal radiations. Not all of these targets are being used in radiosurgery.

**Key words:** Parkinson's disease, radiosurgery, thalamotomy, pallidotony.

**L**a enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa y progresiva de los núcleos de la base caracterizada por la pérdida de células dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia nigra. Estas neuronas dopaminérgicas se proyectan al estriado y a otras regiones de los núcleos de la base involucradas en el control motor. Las bases fisiopatológicas de los signos motores parkinsónicos: acinesia, bradicinesia, rigidez y temblor, son explicados por las alteraciones en el modelo anatómico funcional del circuito motor de los núcleos de la base-tálamo-corteza<sup>1</sup>.

Las opciones actuales de tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson incluyen neuromodulación, lesión por radiofrecuencia y lesión por radiocirugía.

## Radiocirugía

La radiocirugía es la administración de radiación de alta energía a un blanco predefinido mediante un método estereotáctico y con una baja radiación de los

Recibido: 28 septiembre 2005. Aceptado: 25 octubre 2005.

Unidad de Radioneurocirugía del Instituto Nacional de Neurolología y Neurocirugía. Correspondencia: Sergio Moreno-Jiménez. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Unidad de Radioneurocirugía. Insurgentes Sur #3877. Col. La Fama. 14269. México D.F. E-Mail: ser\_radioneurocirugia@yahoo.com.mx

tejidos circundantes con la finalidad de provocar una lesión. No importa del instrumento que se utilice: bisturí, diatermia, o radiación ionizante, el procedimiento continua siendo una neurocirugía debido a su precisión y la naturaleza de la patología tratada. Hay dos definiciones de radiocirugía. Adler *et al* la refieren como cualquier procedimiento en el cual se trate con radiaciones en el cual intervenga un neurocirujano, independientemente del número de fracciones<sup>2</sup>. Por otro lado, Pollock *et al* la definen como un procedimiento en el cual se administra una sola dosis de radiación de alta energía mediante métodos estereotácticos y dejan el nombre de radioterapia estereotáctica fraccionada para los demás tratamientos<sup>3</sup>.

### I. Enfermedad de Parkinson y radiocirugía con gamma knife

La radiocirugía para la EP ha sido realizada con *gamma knife*. Los reportes que se encuentran en la literatura mundial son acerca de la experiencia con rayos gamma<sup>5-9</sup>.

Se ha investigado la reproducibilidad y consistencia del tamaño de las lesiones en tálamo por radiocirugía con *gamma knife* en trastornos funcionales. Los autores concluyen que el volumen de las lesiones es razonablemente predecible con la probabilidad de tener lesiones inesperadas grandes sólo de manera ocasional, y por lo general asociadas al número de isocentros. Es más seguro utilizar un solo isocentro, con un colimador de 4mm y con una dosis máxima de menos de 160 Gy<sup>3</sup>. En estos casos, se administra una sola dosis elevada de radiación ionizante típicamente a un blanco extremadamente pequeño (<0.05 cc). Se han hecho estudios para investigar si las características dosimétricas y de imagen de los planes de tratamiento en radiocirugía proveen la precisión suficiente para permitir una terapia efectiva en trastornos funcionales. Se requiere de una alta tecnología para la realización de este tipo de procedimientos. Por lo fortuna, han habido grandes avances que han mejorado cada vez más la precisión estereotáctica en la definición del blanco por imagen de resonancia magnética (RM) de 3 teslas, que se ve reflejado en una mayor seguridad y eficacia y, por lo tanto, en los resultados.

Se ha utilizado un atlas cerebral computarizado basado en el Atlas de Schaltenbrand y Wahren, el cual fue transformado para corresponderlo con las imágenes de resonancia magnética del paciente para seleccionar un blanco óptimo en el núcleo ventral in-

termedio del tálamo con buenos resultados en temblor y rigidez después de un año de seguimiento<sup>8</sup>. Los autores exponen un método para convertir las coordenadas estereotácticas quirúrgicas del sistema de coordenadas del atlas en el sistema de coordenadas del marco estereotáctico.

### II. Indicaciones para radiocirugía en la enfermedad de Parkinson

La indicación para tratar a un paciente con EP con radiocirugía es un elevado riesgo quirúrgico para una lesión por radiofrecuencia o para la colocación de neuroestimuladores<sup>6</sup>. También deben considerarse aquellos pacientes que toman anticoagulantes, tienen diátesis hemorrágica o una enfermedad médica sistémica seria<sup>7</sup>. Hay pacientes que deciden tratarse con un método menos invasivo a expensas de una discreta disminución del porcentaje de éxito. También se ha utilizado en pacientes en los cuales ha fracasado otro tipo de terapias invasivas.

### III. Blancos utilizados

El objetivo de la radiocirugía es la producción de una lesión necrótica predecible, es decir limitada y controlable, mediante dosis muy elevadas de radiación ionizante, similar a lo que se logra con la radiofrecuencia (desconexión).

Uno de los primeros procedimientos descritos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson fue la ansotomía descrita por Meyer, cuya principal utilidad fue la de dar evidencias de que el temblor podía ser abolido y la rigidez disminuida sin la producción de paresia, espasticidad o dispraxias<sup>9</sup>. Esto dió lugar a la búsqueda de nuevos blancos con la misma finalidad pero con mejores resultados.

Los blancos que han sido utilizados en el tratamiento quirúrgico de la EP incluyen al tálamo, globo pálido interno, núcleo subtalámico y radiaciones prelemniscales<sup>10-21</sup>.

No todos los blancos que han sido descritos para el tratamiento quirúrgico de la EP son susceptibles de ser tratados con lesión por radiocirugía. El globo pálido y los núcleos talámicos tienen un tamaño adecuado para ser lesionados. El núcleo subtalámico es significativamente menor que los anteriores pero cada vez hay más reportes de subtalamotomía con *gamma knife* ya sea como reporte de caso o como estudios experimentales en animales<sup>22,23</sup>. Se requiere de una mayor precisión para el tratamiento. Hay estudios que apoyan la presencia de una

organización somatotópica del globo pálido por lo cual es importante conocer la anatomía para planear un tratamiento<sup>24</sup>.

El núcleo subtalámico es un núcleo pequeño lentiforme situado al margen entre el mesencéfalo y el diencéfalo. Se encuentra en el límite medial del brazo posterior de la cápsula interna. Está limitado superiormente por el fascículo lenticular y ostoeroinferiormente por la zona incierta. La distancia máxima de este núcleo en la dirección mediolateral es de 8 mm, la distancia en la dirección antero-posterior es de 9 mm. Hay reportes que mencionan que mide 10 x 10.7 x 7 mm<sup>25</sup>. Las coordenadas para localizar al núcleo subtalámico son, en relación al punto mediocomisural, 4 mm posterior, 10 a 12 mm lateral y 5 mm por debajo<sup>26</sup>. El núcleo subtalámico tiene una organización funcional de la región sensorimotora que ya ha sido descrita<sup>27</sup>.

El globo pálido se encuentra en situación medial al putamen. La lámina medular medial separa al globo pálido en sus partes interna y externa. El globo pálido lateral está separado del putamen por la lámina medular lateral. Fibras del brazo posterior de la cápsula interna viajan a lo largo de su borde superomedial. La comisura anterior atraviesa la parte inferoanterior del globo pálido lateral. Inferiormente se encuentra cerca de la sustancia innominada. Las coordenadas son 2 mm anterior, 20 a 22 mm lateral y 4 a 6 mm inferior al punto mediocomisural. La palidotomía se debe realizar en su parte posteroventral<sup>17,19,20,28</sup>.

En el tálamo, los grupos nucleares ventrales anterior y lateral, corresponden a los núcleos motores, en ellos, el área receptora de las aferencias cerebelosas es el núcleo ventral intermedio (Vim) del grupo ventrolateral y sus eferencias se proyectan a la corteza motora. Las aferencias del GPi llegan a los núcleos ventral oral posterior (Vop)<sup>29</sup>. Las coordenadas del núcleo ventral intermedio del tálamo han sido descritas en series de pacientes tratados con *gamma knife* localizadas a 15 mm lateral de la línea intercomisural, a 6 mm posterior del punto mediocomisural y 4 mm superior a la línea mencionada<sup>30</sup>.

## RESULTADOS

### a. Talamotomía

Pan y colaboradores trataron a ocho pacientes con EP con radiocirugía con *gamma knife* con blanco en el tálamo. Siete pacientes tenían un cuadro clínico dominado por temblor y uno con predominio de rigidez. Seis pacientes tenían síntomas bilaterales. Se realizó una RM (secuencias T1 y T2) con el marco

estereotáctico de Leksell puesto. Los blancos fueron localizados en las áreas de Vim/Voa /Vop basados en el atlas de Schaltenbrand. La dosis máxima fue de 160 Gy en seis casos y de 180 Gy en un caso. En otro caso se utilizó un solo colimador de 4 mm con una dosis máxima de 160 Gy al centro. El límite de la cápsula interna se encontraba fuera de la línea de isodosis de 20 a 30 %. El seguimiento en seis pacientes tuvo un rango de 2 a 9 meses y una media de 4.5 meses. El temblor desapareció en tres casos y mejoró en otros tres. La rigidez mejoró en cuatro de los seis pacientes. Solamente en un paciente, tratado con una dosis máxima de 180 Gy, se presentó una debilidad de las extremidades contralaterales<sup>5</sup>.

Hay estudios con más tiempo de seguimiento. Duma *et al* trataron a 34 pacientes (38 blancos) con radiocirugía con *gamma knife*. El blanco radioquirúrgico fue el núcleo ventral intermedio del tálamo. La media de la dosis de radiación utilizada fue de 130 Gy con un rango de 100 a 165 Gy. La media de seguimiento fue de 28 meses con un rango de 6 a 58 meses. Cuatro talamotomías fallaron (10.5%), cuatro (10.5%) produjeron una leve mejoría, 11 (29%) una buena mejoría y 10 (26%) una excelente mejoría del temblor. En nueve talamotomías (24%) el temblor fue eliminado completamente. La media de tiempo para la aparición de la mejoría fue de dos meses. Dos pacientes a los cuales se les realizó una talamotomía unilateral presentaron mejoría bilateral del temblor. Encontraron una mayor reducción del temblor en los pacientes tratados con dosis altas (rango de 140 a 165 Gy, media de 160 Gy) en comparación con los tratados con dosis bajas (rango de 110-135 Gy, media de 120 Gy)<sup>6</sup>.

### b. Palidotomía

Young *et al* reportaron 29 pacientes con EP tratados con palidotomía medial por radiocirugía con *gamma knife*. Los síntomas que presentaban eran bradicinesia, rigidez y discinesias inducidas por L-dopa. La media de seguimiento fue de 20.6 meses con un rango de 6 a 48 meses. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes presentaron mejoría (7). Duma *et al* reportaron una serie de 18 pacientes con seguimiento entre 6 y 40 meses con una mediana de 8 meses. Solamente 6 pacientes (33%) presentaron una mejoría transitoria de la rigidez y la discinesia. Tres pacientes (17%) continuaron sin cambios, y 9 pacientes (50%) empeoraron con el tratamiento. Nueve pacientes (50%) tuvieron una o más complicaciones relacionadas al tratamiento que no respondieron al tratamiento con esteroides y fueron considerados como permanentes. La dosis utilizada fue de 160 Gy, y las

lesiones encontradas en las RM de seguimiento fueron muy variables, de 6 a 30 mm en secuencia de T1 con reforzamiento del medio de contraste<sup>31</sup>. La utilización del globo pálido como blanco en radiocirugía para pacientes con enfermedad de Parkinson ha sido desalentado por varios autores como Friedman y Duma debido a los resultados obtenidos con dosis altas. El tamaño final de la lesión no es predecible a pesar de mantener constante la dosis. Se pueden encontrar lesiones tan pequeñas como 6 mm o tan grandes como 30 mm. Esta diferencia puede deberse a la mayor sensibilidad a la hipoxia que ya ha sido demostrada en el globo pálido, además del alto contenido de hierro en este núcleo que lo hace susceptible de catalizar la reacción de los radicales libres causando mayor toxicidad<sup>32-35</sup>. Esta variabilidad no se presenta en el tálamo (Vim)<sup>31</sup>.

#### c. Subtalamotomía

DeSalles y colaboradores realizaron una radiocirugía experimental con un acelerador lineal (Novalis) con un colimador de 3 mm en el núcleo subtalámico y sustancia nigra, realizando estudios de inmunohistoquímica postmortem para estudiar la extensión de la lesión inducida por radiación y los efectos radiobiológicos en monos verbet. La lesión producida se mantuvo restringida a un diámetro menor a 3 mm a lo largo de la duración del estudio. Los estudios de histopatología mostraron que las lesiones estaban confinadas al núcleo subtalámico y a la sustancia nigra y con incremento persistente en la inmunoreactividad de la proteína ácida glial fibrilar (23). Poco después, Keep y colaboradores reportaron el primer caso de subtalamotomía con gamma knife en un paciente con enfermedad de Parkinson. Se trató de una paciente de 73 años de edad con enfermedad de Parkinson tratada con una palidotomía por radiofrecuencia derecha con mejoría de los síntomas. Dos años después del procedimiento, dada la historia natural de la enfermedad, la paciente sufrió de fluctuaciones motoras, discinesias, y empeoramiento de la bradicinesia del lado derecho. Se realizó una subtalamotomía izquierda con una dosis de 120 Gy con un colimador de 4 mm. Cuarenta y dos meses después de la radiocirugía fue evaluada encontrando una mínima discinesia, mejoró también el control motor y el equilibrio. A los 3 meses del tratamiento se observaba en la RM una lesión en el núcleo subtalámico izquierdo<sup>22</sup>.

#### IV. Complicaciones

Han sido reportadas diversas complicaciones después del tratamiento de pacientes con EP con

radiocirugía con gamma knife. Hemiparesia contralateral por compromiso de la cápsula interna ipsilateral en un paciente con blanco en el tálamo<sup>5</sup>.

Un paciente presentó una hemianopsia homónima nueve meses después de una palidotomía posteromedial<sup>7</sup>.

Se han reportado diferentes complicaciones en pacientes con EP tratados con radiocirugía con gamma knife para palidotomía y talamotomía. En un artículo que incluyó a 8 pacientes con complicaciones se reportó una muerte, disfagia, neumonía por aspiración, hemiplejia, déficit visual campimétrico homónimo, debilidad de la mano, disartria, hipotonía, afasia, parestesias faciales y del brazo, y risa pseudo-bulbar. En todos estos pacientes las lesiones estaban significativamente fuera del blanco<sup>36</sup>, haciendo evidente la gran importancia de contar con un equipo de alta precisión y de un equipo experimentado. Los problemas potenciales asociados con este procedimiento incluyen la incertidumbre en la localización, precisión y el tamaño de la lesión, y el desarrollo tardío de complicaciones neurológicas secundarias a radionecrosis. Es importante darles a los pacientes un seguimiento suficientemente largo y prevenirlos a cerca de la posibilidad de presentar este tipo de complicaciones.

### CONCLUSIONES

La radiocirugía ha demostrado ser una herramienta útil en el tratamiento de pacientes con EP. Los blancos utilizados han sido el tálamo y el globo pálido interno obteniendo buenos resultados y pocas complicaciones. Todas las series reportadas son con gamma knife por lo que aún falta tener más experiencia con radiocirugía con LINAC. Se requiere de un elevado control de calidad del equipo para lograr una precisión estereotáctica adecuada, además de que el equipo multidisciplinario debe tener experiencia en el tratamiento de trastornos funcionales. DeSalles y colaboradores demostraron la capacidad de su sistema basado en LINAC para tener como blanco un punto deseado muy pequeño en el espacio<sup>37</sup>. Por lo tanto un sistema basado en LINAC permite realizar un tratamiento preciso en blancos funcionales pequeños.

### REFERENCIAS

1. Adler J.R., Colombo F., Heilbrun M.P., Winston K. Toward an Expanded View of Radiosurgery. *Neurosurgery* 2004;55:1374-6.
2. Pollock B.E., Lunsford L.D. A Call to Define Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery* 2004;55:1371-3.
3. Fries GM, Noren G, Ohye C, Duma CM, Marks R, Plombon J, Young RF. Lesion size following gamma Knife Treatment for

- functional disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66:320-8.
4. Okun MS, Stover N, Subramanian T, Gearing M, Wainer B, Holder Ch, et al. Complications of Gamma Knife Surgery for Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2001;58:1995-2002.
  5. Pan L, Dai JZ, Wang BJ, Xu WM, Zhou LF, Chen XR. Stereotactic Gamma Thalamotomy for the Treatment of Parkinsonism. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66:329-32.
  6. Duma CM, Jaques DB, Kopyov OV, Mark RJ, Copcutt B, Farokhi HK. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience. *J Neurosurg* 1998;88:1044-9.
  7. Young RF, Vermeulen S, Posewitz A, Shumway-Cook A. Pallidotomy with the Gamma Knife: A Positive Experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70:218-28.
  8. Otsuki T, Jokura H, Takahashi K, Ishikawa S, Yoshimoto T, Kimura M, Yoshida R, Miyazawa T. Stereotactic  $\alpha$ -Thalamotomy with a Computerized Brain Atlas: Technical Case Report. *Neurosurg* 1994;35:764-8.
  9. Gabriel EM, Nashold BS: Evolution of Neuroablative Surgery for Involuntary Movement Disorders. An Historical Review. *Neurosurgery* 1998;42:575-91.
  10. Bergman H, Wichman T, Delong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions in the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-38.
  11. Lozano A, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD, Dostrovsky JO. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's Disease. *Lancet* 1995;346:1383-7.
  12. Limousin P, Pollack P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995;345:91-95.
  13. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of the ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994;45:753-61.
  14. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994;9:493-507.
  15. Page RD. The use of thalamotomy in the treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Acta Neurochirurg* 1992;114:77-117.
  16. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-6.
  17. Iacono RP, Shima F, Lonser R, Kuniyoshi S, Maeda G, Yamada A. The Results, Indications, and Physiology of Posteroventral Pallidotomy for Patients with Parkinson's Disease. *Neurosurgery* 1995;36:1118-27.
  18. Guridi J, Lozano AM. A Brief History of Pallidotomy. *Neurosurgery* 1997;41:1169-83.
  19. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, Beric A. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:753-61.
  20. Laitinen L, Bergenheim T, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
  21. Velasco F, Jiménez F, Pérez ML, Carrillo-Ruiz J, Velasco AL, Ceballos J, Velasco M. Electrical Stimulation of the Prelemniscal Radiation in the Treatment of Parkinson's Disease: An Old Target Revised with New Techniques. *Neurosurgery* 2001;49:293-308.
  22. Keep MF, Mastrofrancesco L, Erdman D, Murphy B, Ashby LS. Gamma knife subthalamotomy for Parkinson disease: the subthalamic nucleus as a new radiosurgical target. *J Neurosurg* 2002;97:592-9.
  23. DeSalles AAF, Melega WP, Lacán G, Steele LJ, Solberg TD. Radiosurgery performed with the aid of a 3-mm collimator in the subthalamic nucleus and substantia nigra of the rhesus monkey. *J Neurosurg* 2001;95:990-7.
  24. Sterio D, Beric A, Dogali M, Fazzini E, Alfaro G, Devinsky O. Neurophysiological Properties of Pallidal Neurons in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1994;35:586-91.
  25. Bejjani B, Dormont D, Pidoux B, Yelnik J, Damier P, Arnulf I, et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000;92:615-25.
  26. Aziz TZ, Nordi D, Parkin S, Liu X, Giladi N, Bain P, Gregory RG, Joint C, Scott RB, Stein SF. Targeting the Subthalamic Nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:87-90.
  27. Romanelli P, Bronte-Stewart H, Heit G, Schaaf DW, Esposito V. The Functional Organization of the Sensorimotor Region of the Subthalamic Nucleus. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004;82:222-9.
  28. Iacono R, Lonser RR, Oh A, Yamada Sh. New pathophysiology of Parkinson's disease revealed by posteroventral pallidotomy. *Neurology Res* 1995;17:178-80.
  29. Starr P, Vitek J, Bakay R. Ablative surgery and deep brain stimulation for parkinson's disease. *Neurosurgery* 1998;43:989-1015.
  30. Duma CM, Jacques DB, Kopyov O, et al. Gamma Knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a 5-year experience. *Neurosurgery Focus* 1997;2:114-21.
  31. Duma CM, Jacques D, Kopyov O. Treatment of Movement Disorders using Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurg Clin North Am* 1999;10:379-89.
  32. Feve A, Fenelon G, Wallays C, et al. Axial motor disturbances after hypoxic lesions of the globus pallidus. *Mov Disord* 1993;8:321-6.
  33. Kupsky W, Drozd M, Barlow C. Selective injury of the globus pallidus in children with post-cardiac surgery choreic syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:135-44.
  34. Malandrini A, Fabrizi G, Bartalucci P, et al. Clinicopathological study of familial late infantile Hallervorden-Spatz disease: A particular form of neuroacanthocytosis. *Childs Nerv Syst* 1996;12:155-160.
  35. Bartozakis G, Beckson M, Hance D, et al. MR evaluation of age-related increase of brain iron in young adult and older normal males. *Magn Reson Imaging* 1997;15:29-35.
  36. Okun MS, Stover N, Subramanian T, Gearing M, Wainer B, Holder Ch, et al. Complications of Gamma Knife Surgery for Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2001;58:1995-2002.
  37. Solberg T, DeSalles A, Medin P, Demarco J, Selch Michael. Technical aspects of LINAC Radiosurgery for the Treatment of Small Functional Targets. *J Radiosurg* 1998;1:115-27.