

# Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal

Alberto Avila-Luna,\* Antonio Bueno-Nava\*\*

\* Departamento de Neurorehabilitación.

\*\* Neurofarmacología-División de Neurociencias.

Instituto Nacional de Rehabilitación, SSA, México.

Dirección para correspondencia:  
 D. en C. Antonio Bueno-Nava  
 Neurofarmacología-División de Neurociencias, Instituto Nacional de Rehabilitación, SSA, México.  
 Calz. México-Xochimilco 289,  
 Col. Arenal de Guadalupe,  
 Deleg. Tlalpan, 14389, México,  
 DF, México.  
 Tel.: (+5255) 5999 1000,  
 ext. 19201  
 E-mail: abueno@inr.gob.mx

Recibido: 29 de julio de 2013.  
 Aceptado: 18 de octubre de 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/rid>

**Palabras clave:** Dopamina, neostriado, receptor  $D_1$ , receptor  $D_2$ , liberación de dopamina, ganglios basales.

**Key words:** Dopamine, neostriatum,  $D_1$  receptor,  $D_2$  receptor, dopamine release, basal ganglia.

## Resumen

Los ganglios basales (GB) están asociados a las funciones motoras y no motoras. El neostriado forma parte de los GB y su función es críticamente modulada por la dopamina a través de la activación de receptores  $D_1$  y  $D_2$  postsinápticos expresados en las neuronas espinosas de tamaño mediano y que median la vía directa estriatonigral e indirecta estriadopalidal, respectivamente. La liberación de dopamina estriatal, modulada por la administración de agonistas y antagonistas dopaminérgicos, es explicada a través del sistema de retroalimentación negativa, que involucra receptores pre- y postsinápticos. El estudio del sistema dopaminérgico estriatal puede contribuir al entendimiento en la fisiología y disfunción de los GB. La presente revisión tiene el propósito de explicar la participación dopaminérgica estriatal en los GB y la función motora.

## Abstract

*Basal ganglia are associated to motor and non-motor functions. The neostriatum nucleus is involved into basal ganglia, and its function is critically dopamine-regulated by activation of post-synaptic  $D_1$  and  $D_2$  receptors, which are present in mid-size spinous neurons, in the middle of direct striato-nigral and indirect striato-palidal pathways, respectively. Striatal dopamine release after application of dopaminergic agonists and antagonists is explained through the negative backfeeding system that involves those pre- and post-synaptic receptors. The study of dopaminergic striatal system may enhance the understanding of the basal ganglia function as well as their disfunction. The present paper intends to explain the striatal dopaminergic participation in basal ganglia and their motor function.*

## Introducción

Los ganglios basales (GB) están asociados al control del movimiento, como la iniciación correcta a través de la planeación y ejecución de los programas motores.<sup>1-3</sup> En cambio, cuando la integridad de los GB está comprometida, se manifiestan movimientos no deseados, tanto hipocinéticos –en la enfermedad de Parkinson– como hiperkinéticos –en la enfermedad de Huntington–.<sup>3</sup> Se ha demostrado que en estas patologías se producen cambios en los núcleos que conforman a los GB; por ejemplo, a nivel del neoes-

triado (NE) la reducción del suministro de dopamina (DA) produce hiperactividad de las neuronas espinosas de tamaño mediano (NEMs) de la vía indirecta, en la cual predominan receptores a dopamina  $D_2$  ( $RD_2$ ).<sup>4-8</sup> En cambio, la vía directa –conformada por NEMs que expresan receptores a dopamina  $D_1$  ( $RD_1$ )– facilita los movimientos apropiados, y en ratones deficientes de los  $RD_1$ , se ha mostrado aumentada o disminuida la locomoción espontánea.<sup>3</sup> Por lo anterior, en condiciones patológicas como en la enfermedad de Parkinson y Huntington, los GB presentan cambios anatómicos del circuito neuronal que repercuten en la fisiología

de los grupos neuronales que conforman a los GB, lo que se traduce en manifestaciones adversas en la función motora.<sup>3</sup> La presente revisión tiene el propósito de explicar la participación dopaminérgica estriatal en los GB y la función motora.

### Estructuras principales que conforman a los ganglios basales

Los GB están conformados por cuatro núcleos neuronales subcorticales: el globo pálido, el núcleo subtalámico (NST), la sustancia negra (*pars compacta* y *pars reticulata*) y el NE (Figura 1).<sup>1</sup>

El globo pálido está separado en el segmento interno (GPi) y el externo (GPe). En los roedores y animales carnívoros, el GPi está encapsulado por la cápsula interna; por esta característica neuroanatómica, es conocido también como núcleo entopeduncular.<sup>2</sup> El GPi recibe aferencias del NE, del GPe y del NST; por lo tanto, es un núcleo de salida de los GB, y estas eferencias son dirigidas al tálamo.<sup>2,3</sup> El GPe, aunque posee aferencias similares al GPi, es una estructura con eferencias intrínsecas dirigidas sólo a los GB.<sup>2,3</sup>

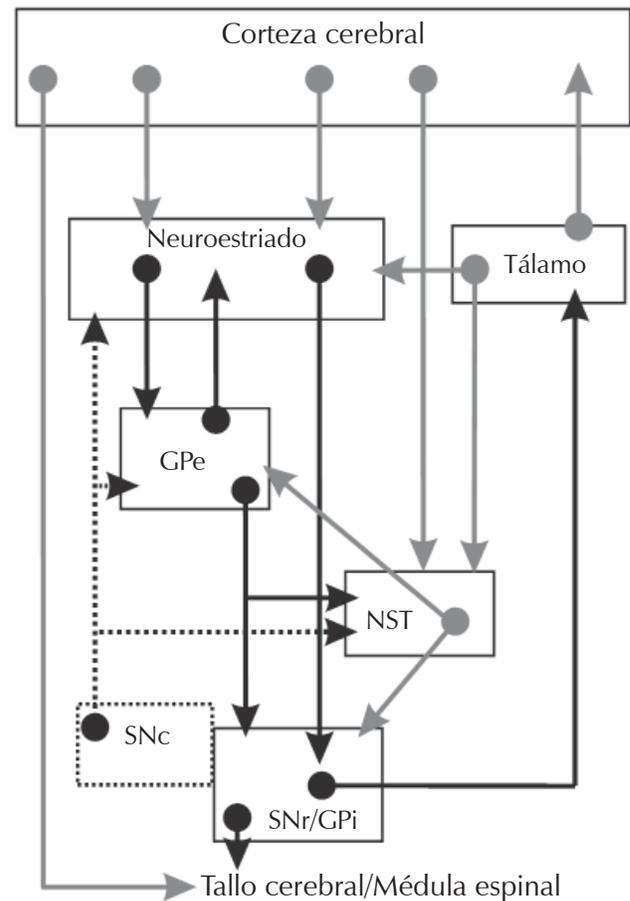
El NST recibe aferencias de la corteza cerebral, y también del GPe y del tálamo.<sup>1,4</sup> En los roedores, primates no humanos y en humanos, el NST recibe aferencias de la sustancia negra *pars compacta* (SNc); por lo tanto, uno de los neurotransmisores importantes de esta estructura es la DA, que modula la actividad glutamatérgica cortical y la GABAérgica palidal.<sup>4</sup>

La sustancia negra está dividida en las partes dorsal y ventral; la parte dorsal comprende a la SNc, y la parte ventral, a la sustancia negra *pars reticulata* (SNr).<sup>1</sup> En la SNc están localizados los somas de las neuronas dopaminérgicas que proyectan sus axones por la vía nigroestriatal al NE. En cambio, la SNr es considerada como un núcleo de salida de los GB, que recibe axones por la vía estriadonigral del NE y proyecta axones de naturaleza GABAérgica al tálamo.<sup>1,5</sup>

El NE es la estructura más grande de los GB y el núcleo de entrada más importante que recibe aferencias de todas las áreas de la corteza cerebral (tanto sensorial como motora), del tallo cerebral y del tálamo, y tiene un papel importante en la planeación y ejecución de programas motores.<sup>1,6</sup> En el humano, el NE está dividido en la parte dorsal y ventral, donde la parte dorsal pertenece a los GB, mientras que la región ventral es conocida como el núcleo *accumbens* y tiene funciones límbicas. En primates y el humano, la parte dorsal está separada por la cápsula interna en los núcleos caudado y putamen.<sup>3</sup> El NE está conformado por NEMs de naturaleza GABAérgica que representan

el ~98% de las neuronas de proyección; el 2% restante está integrado por interneuronas colinérgicas y GABAérgicas.<sup>7</sup> Los axones de las NEMs son dirigidos a los núcleos de salida de los GB a través de dos vías conocidas como la directa e indirecta; además, inervan a otras NEMs con axones colaterales estriatales.<sup>1,7</sup>

Las NEMs sin la estimulación glutamatérgica corticoestriatal permanecen silentes, con un potencial de membrana en reposo de -80 mV. En cambio, disparan



**Figura 1.** Esquema del circuito de los ganglios basales (GB), que incluyen las aferencias que recibe de la corteza cerebral y del tálamo, así como sus eferencias al tálamo, al tallo cerebral y a la médula espinal. Las eferencias inhibitorias están representadas con flechas negras y las eferencias excitatorias están representadas con flechas grises. Las flechas punteadas representan a las eferencias de la sustancia negra *pars compacta* (SNc). Abreviaturas: GPe: globo pálido segmento externo; NST: núcleo subtalámico; SNr: sustancia negra *pars reticulata*; GPi: globo pálido segmento interno.

potenciales de acción cuando son estimuladas por las aferencias corticoestriatales.<sup>8</sup> Lo anterior sugiere que las NEMs muestran dos niveles de excitabilidad. Uno se observa en el estado hiperpolarizado –conocido también como «*down-state*»–, cuando el potencial de membrana se encuentra a -84 mV, y se define como el nivel de excitabilidad reducida, asociado a conductancias rectificadoras entrantes de potasio (Figura 2). El segundo nivel de excitabilidad se produce durante el estado denominado «*up-state*», cuando la membrana se encuentra despolarizada, con un potencial de membrana cercano al umbral de disparo (-54 mV), y es considerado como el nivel de excitabilidad aumentado a causa de conductancias excitatorias producidas por las vías corticoestriatales.<sup>9</sup>

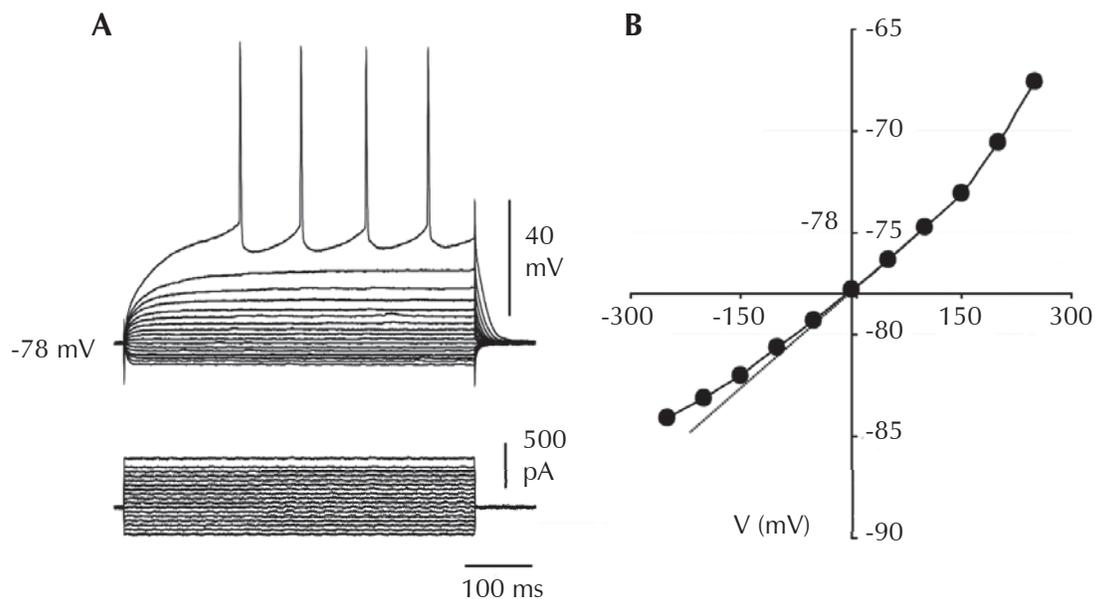
### La estimulación de receptores postsinápticos dopaminérgicos modula la liberación de la dopamina estriatal

Los receptores dopaminérgicos de la familia D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> son expresados por las NEMs estriatales<sup>6,7</sup> y están segregados en dos subpoblaciones. La primera subpoblación expresa en un 100% a los RD<sub>1</sub> y en un 5% a los RD<sub>2</sub> además, constituye a la vía directa. La segunda subpoblación de NEMs expresa en un 100% a los RD<sub>2</sub> y en un 5% a los RD<sub>1</sub>, y proyecta sus axones

al GPe por la vía indirecta, que conduce a los núcleos de salida de los GB.<sup>7,8,10</sup>

Se ha demostrado que la activación de los RD<sub>1</sub> y RD<sub>2</sub> modula la excitabilidad de las NEMs, facilitando o inhibiendo la liberación de GABA en las terminales sinápticas de estas neuronas.<sup>8</sup> Los RD<sub>2</sub> postsinápticos están localizados en la membrana de las terminales sinápticas y de la región somatodendrítica de las NEMs de proyección estriadopalidal de la vía indirecta,<sup>10,11</sup> y su activación con fármacos agonistas dopaminérgicos está asociada con efectos inhibitorios. En cambio, los RD<sub>1</sub> postsinápticos están localizados en la membrana de las terminales sinápticas y de la región somatodendrítica de las NEMs de proyección estriadonigral de la vía directa, y su activación con agonistas dopaminérgicos se ha relacionado con efectos tanto excitatorios como inhibitorios.<sup>8</sup>

Las evidencias sugieren que la estimulación de los receptores dopaminérgicos del NE modulan la liberación de DA estriatal, demostrándose que la modulación de la liberación de DA es producida por la activación de receptores dopaminérgicos postsinápticos localizados en las NEMs. La liberación de la DA estriatal se ha explicado a través del paradigma de retroalimentación negativa, que incluye la participación de receptores postsinápticos y presinápticos, incluidos los autorreceptores dopaminérgicos.<sup>12</sup>



**Figura 2.** Propiedades electrofisiológicas de una neurona espinosa de tamaño mediano (NEM) obtenidas de un registro intracelular en la configuración de célula entera. A) respuesta de la membrana a pulsos hiper- y despolarizantes. B) Curva V-I de las respuestas. La imagen fue cortesía del Dr. Jorge Quevedo Durán del Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

El sistema de retroalimentación negativa se ha dividido en el «circuito corto» y el «circuito largo». <sup>12,13</sup> La retroalimentación vía el circuito corto engloba autorreceptores  $D_2$ , localizados tanto en la terminal sináptica como en la región somatodendrítica de las neuronas dopaminérgicas de la SNc. La activación de los autorreceptores  $D_2$  reduce la generación del pulso eléctrico, así como la síntesis y la liberación de DA. En cambio, la retroalimentación negativa vía el circuito largo comprende dos vías neuronales paralelas: la primera es la vía directa, que está integrada por NEMs de proyección estriadonigral y es estimulada por la activación de  $RD_1$  postsinápticos localizados en la membrana de las NEMs, tanto en la región somatodendrítica como en la terminal sináptica; la segunda es la vía indirecta, que está conformada por NEMs de proyección estriadopalidial y es modulada por la activación de  $RD_2$  postsinápticos, presentes tanto en la región somatodendrítica como en la terminal sináptica de las NEMs. <sup>12</sup>

En este contexto, la administración intraestriatal de fármacos agonistas de los  $RD_1$  reduce la concentración de DA extracelular basal, mientras que la administración de fármacos antagonistas de los  $RD_1$  produce un efecto opuesto. <sup>12,14-17</sup> Estos efectos (facilitador e inhibidor de la liberación de DA estriatal), inducidos con la estimulación de los  $RD_1$ , son bloqueados con la coadministración de fármacos antagonistas de los  $RD_1$ ; por lo tanto, sugieren la participación de los  $RD_1$  en la modulación de la liberación de DA a nivel del NE. <sup>12</sup> Nuestros resultados más recientes han mostrado que el bloqueo selectivo de los  $RD_1$  modula la respuesta dopaminérgica en el NE de la rata, y sugieren una activa participación de los  $RD_1$  postsinápticos de la vía directa estriadonigral. <sup>18</sup>

Por otro lado, la administración estriatal del fármaco agonista selectivo para los  $RD_2$  LY-171555 reduce parcialmente la liberación de DA estriatal, y dos horas después del retiro del fármaco se ha observado un restablecimiento del ~90% de la liberación de DA. Asimismo, se han encontrado resultados similares con la infusión del fármaco BHT, un agonista parcial de los  $RD_2$ . <sup>16</sup> En cambio, la administración intraestriatal local o sistémica de fármacos antagonistas selectivos para los  $RD_2$ , como el haloperidol y el sulpiride, incrementa la liberación de DA. <sup>16,19,20</sup> Sin embargo, la coadministración del agonista y antagonista para los  $RD_2$ , no bloquea los efectos que inducen los fármacos cuando son administrados individualmente. <sup>16</sup> Cabe mencionar que durante la administración intraestriatal o sistémica de los antagonistas para los  $RD_2$ , se incrementan, además de la DA, los metabolitos dopaminérgicos DOPAC y HVA. <sup>20</sup>

## Participación dopaminérgica estriatal en la función motora

Se ha sugerido que la activación de la red neuronal conocida como «vía directa» facilita los movimientos apropiados, mientras que la activación de la red neuronal conocida como «vía indirecta» inhibe los movimientos inapropiados, <sup>7</sup> y que de acuerdo con los modelos experimentales, después del agotamiento de DA estriatal, la excitabilidad de las NEMs está disminuida en la vía directa e incrementada en la vía indirecta. <sup>8</sup> Esto propone que la DA liberada a nivel del NE tiene una participación crítica en la modulación de la excitabilidad de las NEMs de la vía directa e indirecta. En la rata, se ha demostrado que la estimulación del sistema dopaminérgico de los GB con fármacos agonistas para los  $RD_1$  y  $RD_2$  está asociada con el aumento de actividad motora; <sup>11</sup> en cambio, su bloqueo produce acinesia. <sup>21</sup>

Ratones deficientes de los  $RD_1$  han mostrado aumentada o disminuida la locomoción espontánea (posthabitación) y reducida la respuesta locomotora a fármacos psicoestimulantes. <sup>22</sup> Además, se ha demostrado que el atusamiento rostral y la discinesia inducida con L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA) son mediados por los  $RD_1$ , mientras que los  $RD_2$  son más sensibles a la acción de los antagonistas para los  $RD_2$  en la inducción c-fos estriatal y catalepsia. <sup>23-25</sup> Los ratones deficientes de receptores  $RD_5$  no mostraron cambios en la locomoción espontánea; en cambio, mostraron aumentada la coordinación motora y reducida la respuesta locomotora a fármacos psicoestimulantes. <sup>22</sup> En ratones deficientes de los  $RD_2$ , se ha encontrado disminuida la locomoción espontánea, déficit de la marcha y reducción de la coordinación motora, <sup>22</sup> y se ha descartado su participación como mediadores de la discinesia. <sup>25</sup> En ratones deficientes de los  $RD_3$ , se ha encontrado la locomoción espontánea aumentada y, en algunos casos, sin cambios. <sup>22,26</sup> Los ratones deficientes de  $RD_4$  mostraron aumentada la coordinación motora y la respuesta locomotora a fármacos psicoestimulantes.

## La alteración estriatal conduce a la manifestación de movimientos no deseados

Los GB están implicados en el control del movimiento y en condiciones patológicas se presentan movimientos no deseados, como los manifestados en los trastornos hiperkinéticos –que inducen movimientos excesivos involuntarios, como la corea, balismo y distonía–, manifestados en la enfermedad de Huntington, hemibalismo

mo y la distonía, respectivamente. La enfermedad de Huntington se caracteriza por la pérdida de las NEMs estriadopallidales y produce en la vía indirecta la desinhibición del GPe y, subsecuentemente, la inhibición del NST y del GPi; por lo tanto, la inhibición de los núcleos de salida de los GB producirá la hiperactividad de la vía tálamo-cortical, asociada a la manifestación de los movimientos involuntarios.

En los trastornos hipocinéticos se producen alteraciones en el movimiento como la acinesia, bradicinesia, tremor, rigidez y cambios posturales. Se ha demostrado en monos que el agotamiento de DA a nivel del NE (como en la enfermedad de Parkinson), produce una hiperactividad de las NEMs estriadopallidales e induce en la vía indirecta la inhibición del GPe y, subsecuentemente, la desinhibición del NST y la hiperactividad de la SNr; por lo tanto, la inhibición de la vía tálamo-cortical.<sup>3</sup> Para contrarrestar el agotamiento de la DA estriatal, los pacientes parkinsonianos reciben un tratamiento de L-DOPA como precursor metabólico para incrementar la actividad dopaminérgica estriatal.<sup>27</sup> Los efectos benéficos del tratamiento con L-DOPA resultan eficaces varios años durante los primeros estadios de la enfermedad; desafortunadamente, el tratamiento a largo plazo conduce a efectos secundarios como las discinesias, resultado que es asociado a una hiperactividad del RD<sub>1</sub> de las NEMs de la vía directa.<sup>28</sup> Mientras que, para los pacientes refractarios a la L-DOPA dentro de la neurocirugía funcional, la remoción quirúrgica del GPi y la estimulación cerebral profunda al NST reducen los movimientos no deseados de la enfermedad; sin embargo, como cualquier otra técnica quirúrgica invasiva, ambos abordajes quirúrgicos tienen como desventaja las hemorragias mecánicas.<sup>3,28,29</sup>

## Conclusión

La DA tiene una participación crítica en la modulación de los GB, particularmente a nivel del NE, donde modula la excitabilidad de las NEMs tanto de la vía directa como de la vía indirecta a través de la estimulación de los RD<sub>1</sub> y RD<sub>2</sub> postsinápticos, respectivamente. Las NEMs, a través de sus axones colaterales que inervan al propio NE, modulan la liberación de la DA estriatal; el mecanismo que explica esta liberación es conocido como retroalimentación negativa. La retroalimentación negativa engloba la participación de receptores pre- y postsinápticos dopaminérgicos. Los circuitos neuronales de los GB de la rata y del humano presentan gran similitud, por lo que el uso de modelos animales es fundamental para el estudio y comprensión de los

mecanismos anatofisiopatológicos, bioquímicos y moleculares del humano.

## Bibliografía

1. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organization of the basal ganglia. *J Anat.* 2000; 196: 527-542.
2. Jaeger D, Kita H. Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience.* 2011; 198: 44-53.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science.* 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
4. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004; 127: 4-20.
5. Zhou FM, Lee CR. Intrinsic and integrative properties of *substantia nigra pars reticulata* neurons. *Neuroscience.* 2011; 15 (198): 69-94.
6. Groenewegen HJ. The basal ganglia and motor control. *Neural Plast.* 2003; 10: 107-120.
7. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron Rev.* 2008; 60: 543-554.
8. Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 2007; 30: 228-235.
9. Wilson CJ, Kawaguchi Y. The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci.* 1996; 16: 2397-2410.
10. Palermo-Neto J. Dopaminergic systems. Dopamine receptors. *Psychiatr Clin North Am.* 1997; 20: 705-721.
11. Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Therapeut.* 1994; 64: 291-370.
12. Saklayen SS, Mabrouk OS, Pehek EA. Negative feedback regulation of nigrostriatal dopamine release: mediation by striatal D1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 311: 342-348.
13. Wolf ME, Deutch AY, Roth RH. Pharmacology of central dopaminergic neurons. En: Henn FA, DeLisi LE, Eds. *Handbook of Schizophrenia, Vol. 2: Neurochemistry and Neuropharmacology of Schizophrenia.* New York: Elsevier; 1987. pp. 101-147.
14. Abriani JH, Fechtali T, Rostain JC. Lasting effects of dopamine receptor agonists upon striatal dopamine release in free-moving rats: an *in vivo* voltammetric study. *Brain Res.* 1994; 642: 199-205.
15. Imperato A, Mulas A, Di Chiara G. The D-1 antagonist SCH23390 stimulates while the D-1 agonist SKF38393 fails to affect dopamine release in the dorsal caudate of freely moving rats. *Eur J Pharmacol.* 1987; 142: 177-181.
16. Imperato A, Di Chiara G. Effects of locally applied D-1 and D-2 receptor agonists and antagonists studied with brain dialysis. *Eur J Pharmacol.* 1988; 156: 385-393.

17. Zackheim JA, Abercrombie ED. Decreased striatal dopamine efflux after intrastriatal application of benzazepine-class D1 agonists is not mediated via dopamine receptors. *Brain Res. Bull.* 2001; 54: 603-607.
18. Bueno-Nava A, Gonzalez-Pina R, Alfaro-Rodriguez A, Avila-Luna A, Arch-Tirado E, Alonso-Spilsbury M. The selective inhibition of the D1 dopamine receptor results in an increase of metabolized dopamine in the rat striatum. *Neurochem Res.* 2012; 37: 1783-1789.
19. Westerink BH, Vries JB. On the mechanism of neuroleptic induced increase in striatal dopamine release: brain dialysis provides direct evidence for mediation by autoreceptors localized on nerve terminals. *Neurosci Lett.* 1989; 99: 197-202.
20. Sotnikova T, Gainetdinov RR, Grekhova TV, Rayevsky KS. Effects of intrastriatal infusion of D2 and D3 dopamine receptor preferring antagonists on dopamine release in rat dorsal striatum (*in vivo* microdialysis study). *Pharmacol Res.* 2001; 43: 283-290.
21. Burkhardt JM, Jin X, Costa RM. Dissociable effects of dopamine on neuronal firing rate and synchrony in the dorsal striatum. *Front Integr Neurosci.* 2009; 3: 28.
22. Sokoloff P, Leriche L, Le Foll B. Dopamine receptors. Structure, function and implication in psychiatric disorders. In: Gorwood P, Hamon M, ed. *Psychopharmacogenetics*. New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, Inc.; 2006. pp. 357-419.
23. Martín AB, Fernandez-Espejo E, Ferrer B, Gorriti MG, Bilbao A, Navarro M et al. Expression and function of CB1 receptor in the rat striatum: localization and effects on D1 and D2 dopamine receptor-mediated motor behaviors. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 1667-1679.
24. Hiroi N, Martín AB, Grande C, Alberti I, Rivera A, Moratalla R. Molecular dissection of dopamine receptor signaling. *J Chem Neuroanat.* 2002; 23: 237-242.
25. Darmopil S, Martín AB, De Diego IR, Ares S, Moratalla R. Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biol Psychiatry.* 2009; 66: 603-613.
26. Xu M, Koeltzow TE, Santiago GT, Moratalla R, Cooper DC, Hu X-T, et al. Dopamine D3 receptor mutant mice exhibit increased behavioral sensitivity to concurrent stimulation of D1 and D2 receptors. *Neuron.* 1997; 19: 837-848.
27. Elizabeth A. Sabens, Kelly M. Steller, John J. Miewal. Levodopa activates apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) and promotes apoptosis in a neuronal model: implications for the treatment of Parkinson's Disease. *Chem Res Toxicol.* 2011; 24 (10): 1644-1652.
28. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology*. 2a ed. McGraw-Hill, New York; 2009.
29. Mark K. Lyons mayo. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Clin Proc.* 2011; 86 (7): 662-672.