



**CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.**

**UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA, BIOFÍSICA Y
NEUROCIENCIAS.**

**“Efecto de la estimulación magnética
transcraneal (TMS) en la expresión de
receptores dopaminérgicos D3 en animales con
Discinesias inducidas por Levodopa (LID)”.**

TESIS

Que presenta

MC LUIS FERNANDO NARVÁEZ PÉREZ.

Para obtener el Grado de
MAESTRO EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUROBIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR.

Directores de tesis:

Dr. Benjamín Florán Garduño

Dr. Rene Drucker Colín

Ciudad de México.

Octubre, 2017.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a el CONACYT por el apoyo económico brindado durante la realización de este proyecto.

Agradezco al CINVESTAV, esta institución de enorme calidad, que me brindo todo el apoyo durante mi estancia.

Quiero agradecerle a mi tutor de tesis, el Dr. Benjamín Florán Garduño quién durante mi estancia en el CINVESTAV me ayudo y apoyo en mi proyecto brindándome la oportunidad única de realizarlo libremente para aprender de mis errores y a su vez formarme para ser un investigador.

Agradezco al Dr. René Drucker Colín por aceptarme en su laboratorio y permitirme realizar mi proyecto.

Finalmente, a la técnica Marcela Palomero Rivero quien me ayudo y asistió en el manejo de los animales.

I. INDICE.

i. LISTA DE TEMAS.

AGRADECIMIENTOS.....	3
I. INDICE.....	4
II. RESUMEN / ABSTRACT.....	8
i. Resumen.....	8
ii. Abstract.....	9
III. INTRODUCCIÓN.....	10
i. Antecedentes.....	10
1. Enfermedad de Parkinson.....	10
2. Fisiopatología.....	11
3. Cuadro clínico.....	13
4. Tratamiento.....	14
a. Discinesias inducidas por Levodopa.....	15
5. Estimulación magnética transcraneal (TMS).....	18
ii. Fundamentación.....	21
iii. Estado actual.....	21
iv. Aportaciones del estudio.....	22
v. Hipótesis.....	22
IV. Objetivos.....	22
i. Objetivo general.....	22
ii. Objetivos particulares.....	22
V. Métodos.....	23

i.	Protocolo de estimulación magnética transcraneal.	23
ii.	Protocolo de lesión con 6-OHDA.....	24
iii.	Protocolo para la Inducción de Discinesias.....	25
iv.	Evaluaciones de intensidad de Discinesias.	25
v.	Protocolo final del proyecto.	25
vi.	Protocolo de Western Blot.	26
VI.	Resultados.	28
i.	Estandarización del protocolo de inducción de discinesias y de estimulación para su evaluación.	28
ii.	Resultados de Western Blot.	31
VII.	Discusión.	34
ii.	Resultados de los Western Blot para el receptor D1 dopaminérgico.	36
iii.	Resultados de los Western Blot para el receptor D3 dopaminérgico. .	37
VIII.	Conclusiones.....	38
IX.	Perspectivas.....	40
X.	Bibliografía.	42

ii. LISTA DE FIGURAS.

Figura 1 Distribución de los casos de enfermedad de Parkinson de acuerdo con el grupo de edad y sexo.	11
Figura 2 Comparación entre el tamaño de la Sustancia Nigra de cerebro con Parkinson y uno sano.	12
Figura 3 Frecuencia de síntomas no motores en enfermedad de Parkinson.	13
Figura 4 Línea de tiempo relación de sintomatología e inicio de tratamiento con Levodopa en relación con la degeneración de la SNc. Cuadro superior derecho relación con modelo murino. Obtenido de Medscape “Therapy for Dyskinesias in Parkinson's Disease Patients”.....	14
Figura 5 Cambios en la organización en los ganglios basales. A) Funcionamiento fisiológico, B) Estado de denervación / enfermedad de Parkinson, C) Estado de discinesias inducidas por levodopa (LID). (Tomado de Bravo, Rangel-Barajas, and Garduno 2014).	16
Figura 6 Ejemplo de Estimulación magnética transcraneal (TMS) en humanos.	18
Figura 7 Distintos protocolos de TMS aplicados en trastornos motores.	20
Figura 8 Esquema de equipo utilizado para sesiones de estimulación en ratas hemiparkinsonianas.	24
Figura 9 Esquema de protocolo final de inducción de discinesias y sesiones de estimulación magnética.	26
Figura 10 Resultados de primer protocolo para la estandarización. Se muestra línea de tendencia del grupo de ratas estimuladas.	28
Figura 11 Resultados de segundo protocolo para la estandarización. Se muestra línea de tendencia del grupo de ratas estimuladas.	29

Figura 12 Resultados protocolo final, comparación de puntaje de discinesias durante el protocolo completo de grupos de ratas estimuladas (TMS) y no estimuladas (SHAM). Análisis realizado por medio de una ANOVA de dos vías entre los grupos. 30

Figura 13 Gráfico de separación de los grupos por animales discinéticos (D) y no discinéticos (ND) de los grupos estimulados y no estimulados durante la duración del protocolo completo. Analisis realizado por medio de una ANOVA de dos vías..... 31

Figura 14 Gráfico niveles de expresión del receptor D1 en estriado de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student. 32

Figura 15 Gráfico niveles de expresión del receptor D1 en globo pálido de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student. 32

Figura 16 Gráfico niveles de expresión del receptor D3 en estriado de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student. 33

Figura 17 Gráfico niveles de expresión del receptor D3 en globo pálido de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student. 34

II. RESUMEN / ABSTRACT.

i. Resumen.

Introducción: Las Discinesias Inducidas por Levodopa (LID) son consideradas como la principal complicación del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, una condición que con el tiempo se convierte en intratable. La fisiopatología de la complicación se centra en la sobreexpresión del receptor dopaminérgico D3 en la vía directa de los ganglios basales. Actualmente, la Estimulación Magnética Transcraneal (TMS), es un tratamiento que ha demostrado ser efectivo en Parkinson y en las discinesias. El presente trabajo pretende ayudar a entender el funcionamiento de la TMS en LID.

Metodología: Se realizó la estandarización de un protocolo a largo plazo de estimulación magnética a frecuencia bajas, 70 Hz, en ratas Wistar hemiparkinsonicas tratadas con L-Dopa, se realizó la evaluación de discinesias cada semana para evaluar el efecto. Los cerebros de las ratas fueron extraídos, el tejido del estriado y del globo pálido se disecaron y se homogenizaron. Se realizó Western Blot de los tejidos para los receptores D3 y D1.

Resultados: La TMS resulto ser un tratamiento efectivo para las discinesias. Los estudios de expresión de receptores D1 y D3 no mostraron diferencias significativas entre el grupo Sham y los tratados con TMS. Por los resultados encontrados se puede concluir que no existe relación entre la mejoría de la discinesia y cambios en la expresión del receptor D3 y D1, sugiriendo otros posibles mecanismos para explicar el efecto terapéutico de la TMS en las discinesias inducida por L-Dopa.

ii. Abstract.

Introduction: Levodopa induced Dyskinesia (LID) is the main complication of the treatment of Parkinson's disease, is a condition that with the progress is untreatable. The physiopathology of this problem is based on dopaminergic D3 receptor overexpression in direct pathway of the basal ganglia. Currently, Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is an option very effective to treat LID. This paper intends to provide information about the mechanism of TMS in LID.

Methodology: We performed the standardization of a long-term protocol of magnetic stimulation at low frequencies of 70 Hz in hemiparkinsonian Wistar rats treated with L-Dopa. We did a continues evaluation of the diakinetic behaviour every week to evaluate the effect of this treatment. After the end of the protocol we extract the brain of the rats. The stratum and pallidus were dissected and homogenized. Western blot of the tissues for D3 and D1 receptors was performed.

Results: The TMS was an effective treatment for dyskinesia. The receptor D1 and D3 expression studies did not show significant differences between the Sham group and TMS group. With those results, we can conclude that does not exist relation between the dyskinetic behavior improvement and changes in the D3 and D1 receptors expression. It suggests others mechanisms to explain the therapeutic effect of the TMS in L-Dopa induced Dyscinesias (LID).

III. INTRODUCCIÓN.

i. Antecedentes.

1. Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) ocasiona una afección progresiva neurodegenerativa, caracterizada principalmente por alteraciones motoras en los sujetos que la padecen. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo, con una prevalencia de 4.1 a 4.6 millones de personas mayores de 50 años y se ha estimado que en el 2030 se duplicará la cifra (Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP 2007), debido al envejecimiento de la población. Ya que el 4% de la población superior a los 80 años la padece (Davie 2008). Mientras que en México no existen estadísticas actuales entorno al número total de enfermos, contamos con un Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) el cual ha permitido obtener información sobre las características y tratamiento usado para controlar a los pacientes de parkinson en nuestro país, siendo muy similares a los reportados en el mundo (Cervantes-Arriaga, Estrada-Bellmann, and Otero-Cerdeira 2013).

Por ejemplo, en estudios de poblaciones mexicanas con enfermedad de Parkinson se han descrito que la edad media al momento del diagnóstico se encuentra entre los 52 y 58 años de edad, por lo que la mayoría de pacientes tienen más de esta edad, en lo referente a las manifestaciones clínicas en nuestro país los pacientes presentan una evolución similar a las estadísticas internacionales (Rodríguez-Violante et al. 2011).

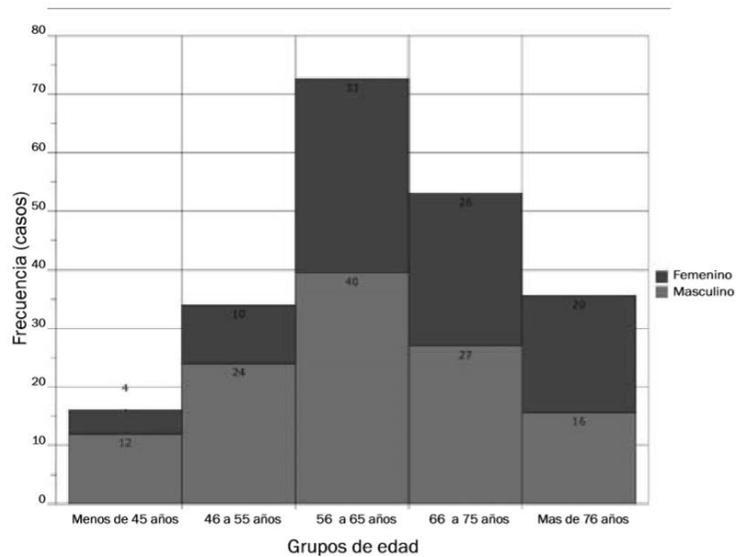


Figura 1 Distribución de los casos de enfermedad de Parkinson de acuerdo con el grupo de edad y sexo.

2. Fisiopatología.

La causa de la enfermedad es la muerte de las neuronas de la *sustancia nigra pars compacta* (SNpc) las cuales envían sus axones al caudo-putamen, de esta manera regulan la función motora y su coordinación a través de la liberación de dopamina (DA), del 50 al 70% de las neuronas de la SNpc se perdieron al momento de aparecer la sintomatología (Davie 2008),(Rangel-Barajas and Coronel 2015) Ver Figura 2.

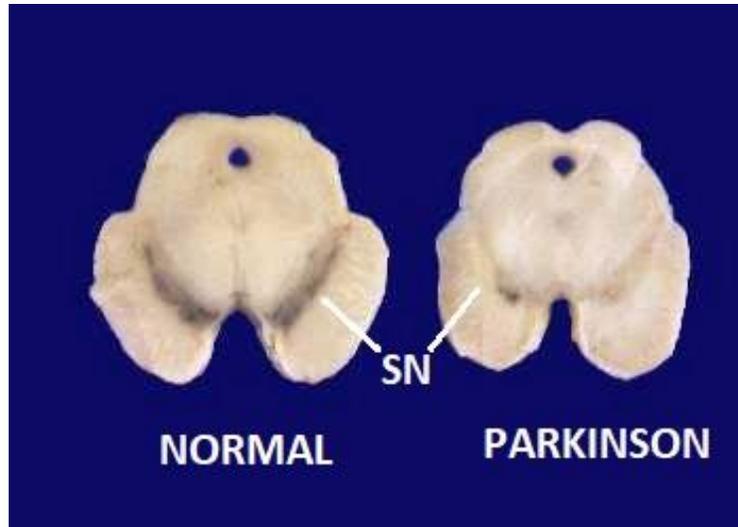


Figura 2 Comparación entre el tamaño de la Sustancia Nigra de cerebro con Parkinson y uno sano.

Para entender los mecanismos que llevan a la pérdida de las neuronas dopaminérgicas se han realizado diversos estudios genéticos en los que se han identificado familias de genes relacionadas. La más estudiada pertenece a un locus específico llamado PARK (Lill et al. 2016). Aunque la vasta mayoría de los casos de Parkinson corresponden a su variante idiopática, es decir a la cual se le atribuye un origen multifactorial correspondiente a alteraciones genéticas, al ambiente, al estilo de vida y posiblemente a factores epigenéticos (Lill 2016).

Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes con Parkinson presentan una variante monogénica conocido como Parkinson familiar, que se presentan con una forma clínica más agresiva y rápida (Feldman, Johansson, and Lambert 2014). Dentro de los genes autosómicos dominantes causantes de esta variante se encuentran SNCA, LRRK2 y VPS35. Los pacientes que presentan la mutación SNCA muestran demencia acompañada con signos piramidales y convulsiones (Lill 2016).

La variante idiopática de la enfermedad inicialmente se atribuyó su causa a los cuerpos de Lewy encontrados en estudios postmortem de pacientes, pero con el tiempo se han podido encontrar en pacientes diagnosticados con diversas demencias (Spillantini et al. 1997).

3. Cuadro clínico.

La enfermedad de Parkinson se presenta con un cuadro clínico compuesto por cuatro síntomas cardinales: bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor en reposo, aunque estos síntomas pueden presentarse en diferentes grados, lo más reconocido de la enfermedad es la presencia de temblor en reposo que al inicio de la actividad física desaparece, siendo este dato el responsable del diagnóstico en el 74% de los casos. Además de estos, un paciente puede presentar otras complicaciones como alteraciones cognitivas, depresión, cambios emocionales, trastornos del sueño, fatiga, disfunción sexual, etc (Parkinson 2002; Cervantes-Arriaga, Estrada-Bellmann, and Otero-Cerdeira 2013). Ver Figura 3.

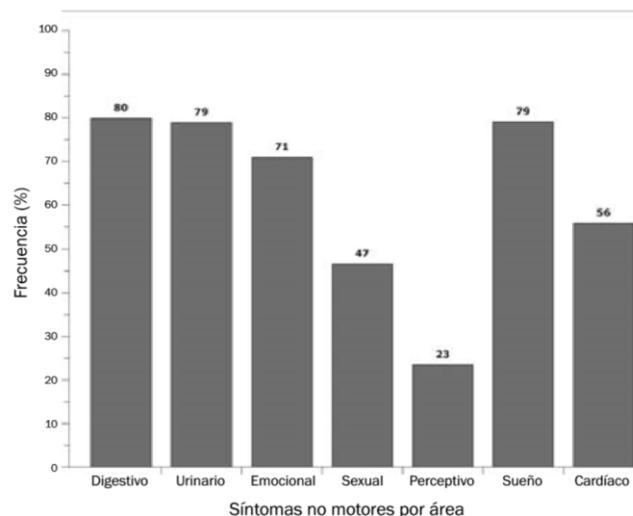


Figura 3 Frecuencia de síntomas no motores en enfermedad de Parkinson.

4. Tratamiento.

La **Levodopa** (3, 4-dihydroxyphenilamina) es un precursor de la dopamina, es el tratamiento más efectivo para los síntomas motores de Parkinson. Los pacientes que comienzan a usar este tratamiento presentan una mejoría inmediata, el problema sin embargo, se presenta tiempo después, cuando es necesario el aumento de la dosis para mantener su efecto terapéutico, y la aparición de otros trastornos motores secundarios a su uso (ver Figura 4), como es el caso de fluctuaciones *on-off* o *wearing-off* (Lindgren et al. 2007). La presencia de movimientos involuntarios anormales llamados *discinesias*, que se pueden presentar con una variedad de fenomenologías incluyendo estereotipias, corea, balismo, mioclonus, distonía o una combinación de estas hipercinesias (Bravo, Rangel-barajas, and Garduno 2014).

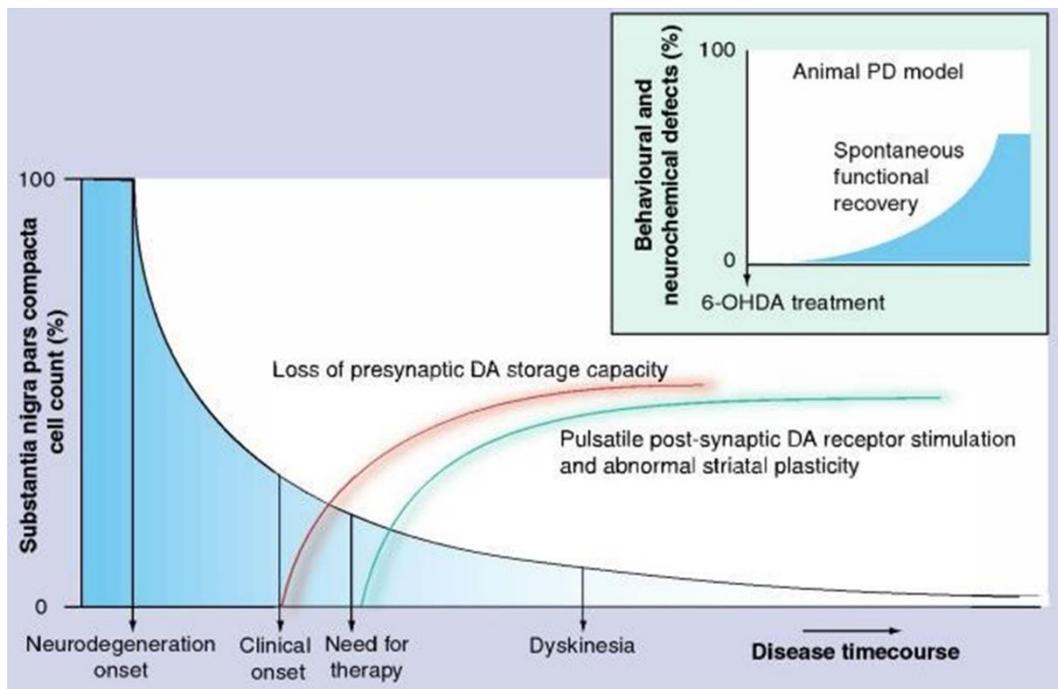


Figura 4 Línea de tiempo relación de sintomatología e inicio de tratamiento con Levodopa en relación con la degeneración de la SNc. Cuadro superior derecho relación con modelo murino. Obtenido de Medscape "Therapy for Dyskinesias in Parkinson's Disease Patients".

a. Discinesias inducidas por Levodopa.

El estudio CALM-PD mostró que el 31% de los pacientes tratados con levodopa por al menos dos años desarrollan discinesias (Fahn et al. 2004), mientras que un estudio multicéntrico en Sídney encontró que el 94% de los pacientes las desarrollan después de 15 años de tratamiento (Parkinson Study Group 2000).

Las *discinesias inducidas por Levodopa (LID)* se caracterizan principalmente por movimientos estereotipados del cuello y la cabeza (“head bobbing”), movimientos coreiformes del tronco y movimientos balísticos de las extremidades. Ocasionalmente se presentan con alteraciones en la musculatura respiratoria resultando en respiraciones cortas; otra presentación son intervalos de discinecias – mejoría de los síntomas- discinecias (D-I-D). Por lo cual se puede ser clasificada dentro de tres tipos: “Discinesia en pico de la dosis” que es la forma más común de presentación de discinesias, “discinesia difásica” y “distonia de periodo off” basada en la relación con la dosificación de la levodopa (Vijayakumar and Jankovic 2016).

Para poder entender la fisiopatología de las discinesias, es necesario conocer la importancia de los receptores dopaminérgicos y su rol en los ganglios basales; estos pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G (GPCR’s). A su vez se dividen en dos familias principales, los D1-like que contienen los receptores D1 y D5, ambos acoplados a proteínas Gs (excitatorias); y los D2-like que los conforman los receptores D2, D3 y D4, encontrándose acoplados a proteínas Gi (inhibitorias).

La fisiopatología de las discinesias se debe a un desbalance en las vías motoras de los ganglios basales, principalmente por una hiperactivación de la vía directa, lo cual representa una mayor inhibición de la *Sustancia nigra reticulata* por parte del estriado (Bravo, Rangel-Barajas, and Garduno 2014).

La hiperactivación de la vía directa en discinesias se ha atribuido a la sobreexpresión de los receptores D3, debido a hallazgos encontrados en inmunohistoquímica (Cote et al. 2014; Bordet et al. 1997). Además, sea observado la disminución de las discinesias en protocolos con ratones knock down para el receptor D3 (Solís et al. 2015), al igual que con el uso de antagonistas como PGG01037.

La importancia del receptor D3 en la coordinación del movimiento va más allá de los trastornos discinéticos, ya que se ha encontrado en el caso de la denervación de las neuronas de la *Sustancia nigra pars compacta* se produce un cambio en la señalización del receptor D3 y una depresión de la actividad de la calcio calmodulina II (CaMKII) en las neuronas espinales medias (MSNs) (Avalos-Fuentes et al. 2015). En la Figura 5 se observan los distintos cambios ocurridos en los ganglios basales en el transcurso de la enfermedad, relacionando el aumento de la actividad de la vía directa y la actividad del receptor D1 con el fenómeno discinético; la imagen fue obtenida de (Bravo, Rangel-Barajas, and Garduno 2014).

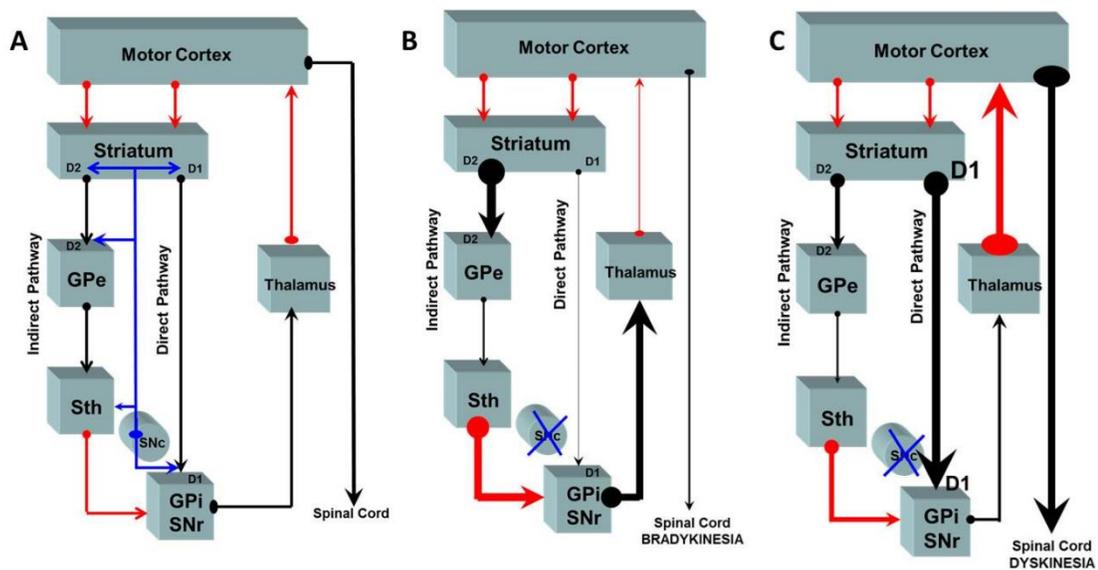


Figura 5 Cambios en la organización en los ganglios basales. A) Funcionamiento fisiológico, B) Estado de denervación / enfermedad de Parkinson, C) Estado de discinesias inducidas por levodopa (LID). (Tomado de Bravo, Rangel-Barajas, and Garduno 2014).

El receptor D3 tiene efectos inhibitorios, lo que haría pensar que su sobreexpresión tendría efectos antidiscinéticos, sin embargo, al igual que otros GPCRs tiene la capacidad de formar heterodímeros. En el caso del receptor D3 se han hecho numerosos estudios donde con el uso de antagonistas y agonistas del receptor han comprobado su funcionalidad y sus efectos en otros receptores dopaminérgicos(Maggio et al. 2010).

Actualmente, existe evidencia de la dimerización entre el receptor D3 y el D1 en estudios de co-localización en estriado ventral y dorsal, tanto en PLA (ensayo de proximidad de ligandos), BRET (resonancia de bioluminiscencia de energía transferida) y FRET en modelos murinos. (Fiorentini et al. 2008; Solís et al. 2015; Marcellino et al. 2008),(Oueslati et al. 2014).

Por medio del radioligando ^{11}C -++-PHNO y el uso de tomografía de emisión de positrones (PET) en pacientes con LID se ha podido ver el rol activo del receptor D3 en la patología(Payer et al. 2015). Esto puede evaluarse a un nivel funcional, debido que al usar medicamentos como Pramipexol, S32504, Ropinirole (agonistas al receptor D3), han demostrado gran efecto terapéutico en el Parkinson, pero también presentan la misma capacidad de generar discinesias como la Levodopa(Deuschländer et al. 2016). Con lo antes mencionado, se ha podido demostrar el rol principal del receptor D3 y su relación con el receptor D1, que al heteromerizar son capaces de aumentar la actividad de la vía directa.

b. Tratamientos para estados avanzados de la enfermedad de Parkinson y discinesias.

Actualmente los tratamientos efectivos y avalados existentes para estados avanzados de la enfermedad y LID son el gel intestinal intraduodenal de levodopa/carbidopa (LCIG), estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN-DBS) y estimulación magnética transcraneal (TMS). LCIG estabiliza los niveles plasmáticos de levodopa evitando los picos que generalmente ocasiona las discinesias, pero se asocia con efectos adversos

frecuentes como alteraciones gastrointestinales y raramente con complicaciones severas como obstrucción intestinal y/o malfuncionamiento de la bomba de infusión. En el caso de DBS su funcionamiento es modular los patrones oscilatorios en los ganglios basales. Esto se logra estimulando la vía indirecta liberando mayor cantidad de glutamato hacia las neuronas de la SNr impidiendo los movimientos anormales; el mayor problema es que es un procedimiento invasivo genera poco frecuentes pero muy severos efectos adversos como hemorragia cerebral, infecciones, alteraciones del comportamiento son algunos de los más reportados, además del malfuncionamiento del estimulador (McIntyre and Anderson 2016).

En estudios comparativos a largo plazo de entre tratamientos DBS, LCIG y tratamientos orales como inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) se ha podido observar que los pacientes con DBS tienen menor puntaje en la escala única de valoración de discinesias ó *UPDRSIII* (Merola et al. 2016).

5. Estimulación magnética transcraneal (TMS).

La TMS es un tratamiento más reciente que DBS, y ha demostrado tener una efectividad similar, siendo un tratamiento no invasivo por lo que no tiene efectos adversos graves, permite a los pacientes tener una mejor calidad de vida ya que al ser un tratamiento que se aplica por sesiones no deben preocuparse por tener un seguimiento menos excesivo (Figura 6).



Figura 6 Ejemplo de Estimulación magnética transcraneal (TMS) en humanos.

En general, el funcionamiento de la TMS se basa en la apertura de canales de sodio, ocasionando la despolarización y estimulación de la vía. Esto va a depender de la región que sea estimulada, el tipo de estimulación y la frecuencia utilizada. El efecto de una estimulación a una frecuencia de 1 Hz es en la mayoría de los casos inhibitorios, incluso a través de intensidades muy bajas no hay respuesta, mientras frecuencias mayores a 5 Hz (hasta 25 Hz) logran causar excitabilidad cortical. Estos resultados han variado ya sea en estudios clínicos como en modelos animales, eso depende del tipo de estimulación usada como es el caso de la TMS de pulsos pareados (PPS) donde se aplican un estímulo de alta frecuencia seguido por uno de igual o menor frecuencia separado por un lapso, esta relación temporal específica probablemente se relaciona con modelos de plasticidad de espiga tiempo dependiente. Un protocolo similar es el de estimulación cuadripulso (QPS) que consiste en secuencias de cuatro estímulos separados por intervalos muy cortos de tiempo (cerca de 1.5 milisegundos). El tercer tipo es estimulación de asociación pareada (PAS) que consta de sesiones de TMS mientras se estimula por medio de pulsos eléctricos una extremidad afectada por una alteración motora. Y por último el modelo de estimulación más actual, el de estimulación continua theta burst (cTBS) en el cual se aplican de 300 a 600 pulsos de baja frecuencia de manera continua por intervalos de 1 – 3 horas. En este caso se han visto efectos más permanentes y eficaces (Oscar Arias-Carrión 2008; Hoogendam, Ramakers, and Di Lazzaro 2010; Chou et al. 2015). En la Figura 7 se muestra un esquema comparativo de los protocolos de estimulación magnética antes mencionados.

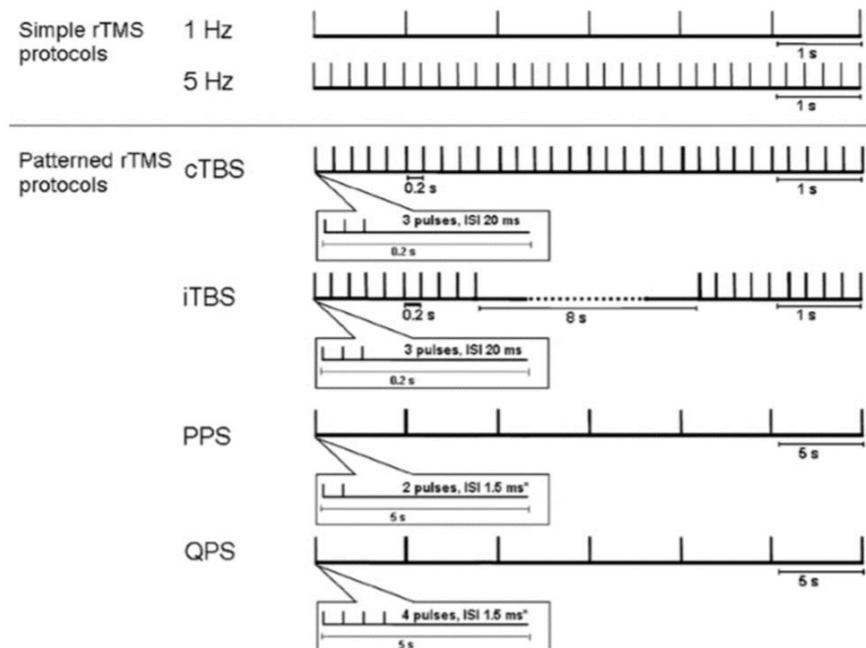


Figura 7 Distintos protocolos de TMS aplicados en trastornos motores.

Estudios en cultivos con células CHO (células de ovario de hámster) y HeLa (epiteliales humanas) sometidas a sesiones diarias de estimulación magnética de baja frecuencia han demostrado una mayor tasa de proliferación con respecto a las controles (Saibadaiahun Nongrum 2016). Por otra parte cultivos primarios de neuronas han mostrado los mismos efectos en proliferación, incluso parecidos a la administración de factores neutróficos, además de cambios en la polaridad de las neuronas (Hernández-Hernández et al. 2009).

La efectividad de la TMS se ha observado en enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia y depresión), y en enfermedades neurológicas (epilepsia, enfermedad de Parkinson y otras afecciones motoras). Dentro de los principales mecanismos de plasticidad sináptica atribuidos a la TMS se encuentran: la activación de los receptores NMDA y la activación de los receptores AMPA por fosforilación secundaria al influjo de calcio producida por potenciación a largo plazo (LTP), además de la activación y sobreexpresión de de receptores D1 en la corteza prefrontal y teniendo distintos efectos en

pacientes con polimorfismos de BDNF (Hoogendam, Ramakers, and Di Lazzaro 2010; Chaieb, Antal, and Paulus 2015; Thickbroom 2007).

En el caso de la enfermedad de Parkinson, algunos estudios han demostrado que TMS aplicada directamente en el area motora M1 (región frontal) en pacientes con LID induce una mejoría significativa de la sintomatología, hasta el punto de disminución en la valoración UPDRS (Cohen et al. 2016). Incluso se ha podido observar neurogénesis en la zona subventricular en ratas con lesión nigroestriatal (O. Arias-Carrión et al. 2004).

A pesar de lo antes discutido, actualmente no se conoce el mecanismo específico por el cual la TMS tiene éxito en pacientes con LID al igual que en modelos animales. Algunos autores han planteado el rol principal de la vía hiperdirecta (corteza a núcleo subtalámico) cuya sobre-estimulación permite estabilizar el circuito de los ganglios basales alterado por el sobre funcionamiento de la vía directa (Cerasa and Quattrone 2014).

ii. Fundamentación.

El objetivo de este proyecto es aumentar el conocimiento del funcionamiento de la estimulación magnética transcraneal (TMS) en la enfermedad de Parkinson, ya que a pesar de ser una técnica usada como tratamiento coadyuvante en la enfermedad se desconoce el mecanismo específico por el cual los pacientes presentan mejoría.

iii. Estado actual.

En la enfermedad de Parkinson el principal mecanismo por el cual se relaciona la aparición de discinesias es el aumento de expresión del receptor D3 dopaminérgico en la vía directa de los ganglios basales. Por tal motivo se ha intentado el uso de antagonistas y agonistas del receptor con el motivo de disminuir esta complicación sin resultados definitivos.

La TMS como se describió anteriormente ha tenido resultados en su mayoría positivos y relacionados con cambios en los receptores dopaminérgicos, aunque aún no se ha descrito cuales son las modificaciones correspondientes a la enfermedad de Parkinson.

iv. Aportaciones del estudio.

El proyecto de maestría busca establecer la relación entre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal (TMS) y los cambios en los niveles de expresión del receptor dopaminérgico D3 en la vía directa como mecanismo de disminución del grado de discinesias.

v. Hipótesis.

“Las sesiones repetitivas de TMS a largo plazo inducen la disminución en los niveles de expresión del receptor D3 en la vía directa y/o cambios en la formación del heterodímero D1/D3.”

IV. Objetivos.

i. Objetivo general.

Demostrar cambios en la expresión del receptor D3 y D1 en los ganglios basales tras sesiones de estimulación magnética transcraneal, así con el heterodímero D1/D3.

ii. Objetivos particulares.

1. Estandarizar un protocolo para la evaluación de la efectividad de la TMS a largo plazo.
2. Valorar por medio de Western Blot los niveles de receptores D3 en estriado y globo pálido en grupos de ratas discinéticas tratadas con TMS y no tratadas.

3. Valorar por medio de Western Blot los niveles de receptores D1 en estriado y globo pálido en grupos de ratas discinéticas tratadas con TMS y no tratadas.

V. Métodos.

i. Protocolo de estimulación magnética transcraneal.

Establecer un protocolo de estimulación magnética que permita evaluar la eficacia del tratamiento y a la vez asegurar que los cambios ocurridos sean reproducibles. Además, que se justifica debido a los siguiente:

- Existe una gran diferencia entre el equipo de TMS utilizado en animales (más aún en modelos murinos) y en humanos, por lo cual, para tener un resultado que proporcione información que pueda trasladarse a otros modelos.
- En el laboratorio del Dr. Rene Drucker Colín, el protocolo utilizado es a corto plazo correspondiente a un tiempo aproximado de 7 a 14 días con una frecuencia de estimulación de 60 Hz por 4 horas. Con el cual han evaluado distintos marcadores (Túnez et al. 2006; O. Arias-Carrión et al. 2004; Ambriz-Tututi, Sánchez-González, and Drucker-Colín 2012). En la Figura 8 se puede observar un esquema del equipo utilizado.

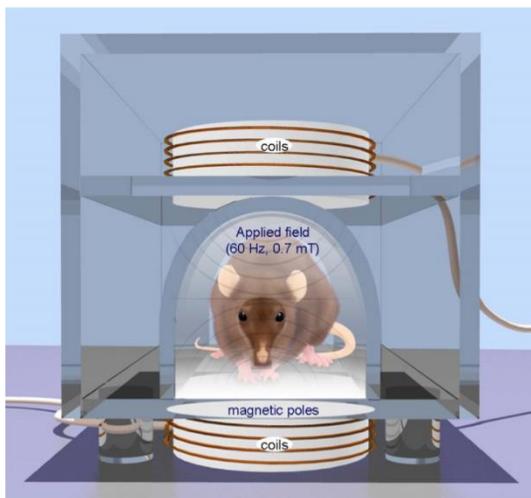


Figura 8 Esquema de equipo utilizado para sesiones de estimulación en ratas hemiparkinsonianas.

En el primer grupo de ratas, se establecieron sesiones diarias de estimulación magnética transcranial a una frecuencia de 60 Hz por dos horas durante 28 días, siendo el día 29 el día de sacrificio.

En el segundo grupo de ratas, se utilizó un protocolo de estimulación a una frecuencia de 70 Hz iniciando con 2 hrs durante la primera semana, seguida de 3 hrs la segunda semana y las últimas dos semanas durante 4 hrs.

ii. Protocolo de lesión con 6-OHDA.

Se realiza una lesión unilateral derecha con 6-OHDA (6-hidroxidopamina) a una concentración de 20 mg/ml diluida en una solución de ácido ascórbico (0.2%)/ solución salina (0.9%) a 4°C por medio de cirugía estereotáxica con las coordenadas -1.8 mm anteroposterior, +2.4 mm lateral y -7.0 mm de profundidad con respecto de la ubicación del Bregma, que corresponde a la región nigroestriatal, en ratas Winstar con un peso de 250 a 300 mg (Thiele, Warre, and Nash 2012). Dos semanas posteriores a la cirugía, se realizó la prueba de giro con anfetamina a una dosis de 4 mg/Kg por inyección intraperitoneal, se coloca cada rata en un cilindro con cámara colocada

superior para grabar y medir los giros; solo las ratas con un resultado mayor a 500 giros contralaterales en 90 minutos fueron seleccionadas y el resto sacrificadas.

iii. Protocolo para la Inducción de Discinesias.

Para iniciar la estandarización del protocolo de inducción de discinesias por levodopa se establecieron dosis de dopamina de manera gradual de 8 mg/kg a 15 mg/kg con la finalidad de ser más apegado al desarrollo de la enfermedad en humanos. El tiempo se estableció con el primer grupo de ratas de 28 días como señala la literatura (Walz, n.d.; Morin, Jourdain, and Di Paolo 2014), en donde se menciona que el tiempo mínimo para evaluar la presencia de discinesias en un modelo murino, corresponde a un intervalo de 21 a 28 días, posterior a esto se puede mantener el comportamiento discinético aplicando la misma dosis de levodopa hasta cada dos días. Para el segundo grupo de ratas se cambió las dosis a concentraciones crecientes de 8 a 10 mg/kg durante 21 días.

iv. Evaluaciones de intensidad de Discinesias.

En ambos protocolos se realizó un seguimiento con evaluaciones de las discinesias por medio de protocolo establecido por Cenci cada tercer día (Cenci and Lundblad 2007). Se evaluaron discinesias locomotoras, axiales y de miembros, así como la intensidad de estas para obtener un puntaje.

v. Protocolo final del proyecto.

Como protocolo estandarizado para el proyecto se presenta el siguiente:

- Se realizó protocolo de inducción con levodopa durante 21 días, siendo la primera semana con una dosis de 8 mg/kg, la segunda semana con 9 mg/kg y posterior con una dosis de 10 mg/kg.

- El protocolo de estimulación se estableció durante 21 días, con una frecuencia de 70 Hz durante 4 horas dividido en dos sesiones diarias. Ver Figura 9.

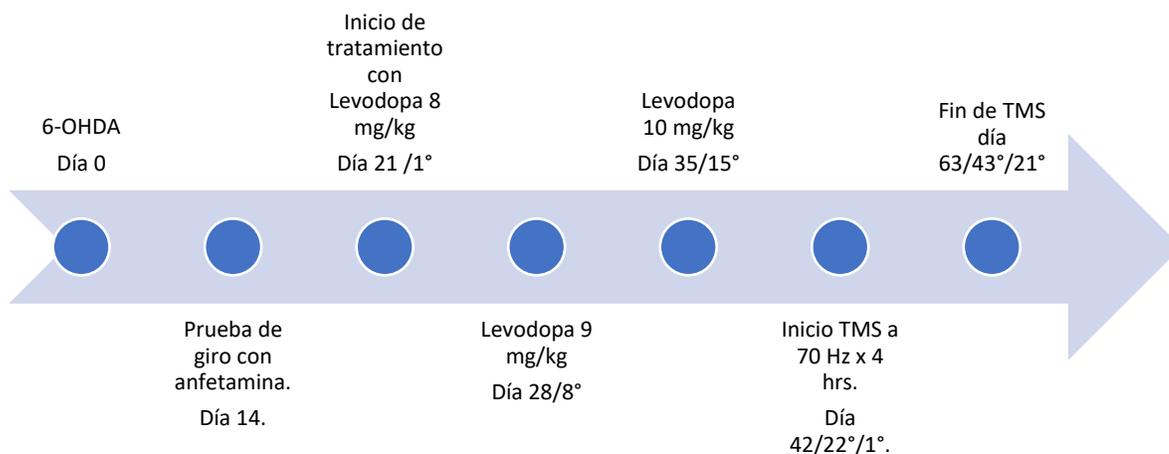


Figura 9 Esquema de protocolo final de inducción de discinesias y sesiones de estimulación magnética.

vi. Protocolo de Western Blot.

Después del periodo de seis semanas de TMS se sacrificaron las ratas, se extrajeron los cerebros y se colocaron de inmediato en solución Krebs, para ser disecados 10 sustancia nigra, estriado, núcleo subtalámico y globo pálido de cada rata. Cada muestra fue homogenizada con RIPA (buffer de lisis celular y de solubilización de proteínas), PMSF (inhibidor de proteasas) y cOmplete (inhibidor de proteasas) para ser preservada a -20°C .

1. *Preparación de las muestras:* En un tubo eppendorf se coloca 25 μg de proteína de cada muestra (cuantificada previamente por método del ácido bicinonínico o *BCA*) y se agrega 5 μl de buffer de muestra. Se mezcla y calienta para desnaturalizar las proteínas en agua hirviendo durante 10 minutos.

2. *Electroforesis en gel de Poliacrilamida al 10%*: Se carga en el primer carril para marcador de peso molecular (2 μ l) y consecutivo las muestras preparadas. Se colocan en el tanque con buffer de corrida y se conecta a la fuente de poder a 100 - 120 V durante 2 horas o hasta terminar electroforesis.

3. *Transferencia*: Se recupera el gel de poliacrilamida, se coloca en el dispositivo de transferencia con membrana de nitrocelulosa y buffer de transferencia, se conecta a la fuente de poder a 220 mA durante 2 horas y media.

Se retira del dispositivo la membrana de nitrocelulosa y se coloca en un recipiente de plástico para verificar la transferencia correcta con Rojo de Ponceau.

4. *Bloqueo*: Se realiza con PBS 0.1%/ BSA 1% durante dos horas a temperatura ambiente en agitación constante.

5. *Detección*:

- Anticuerpo primario: Se utiliza a una concentración de 1:1000, durante 12 horas a una temperatura de 4°C.
 - D3: Es una IgG policlonal rabbit (obtenido de conejo) correspondiente al número H-50 de laboratorios Santa Cruz (ChemCruz).
 - D1: Es una IgG policlonal rabbit correspondiente al número H-109 de laboratorios Santa Cruz (ChemCruz).
- Anticuerpo secundario: Es una IgG goat antirabbit correspondiente al número Ab97051 de laboratorios Abcam, se utiliza a una concentración de 1:10000, durante 45 minutos a temperatura ambiente.

6. *Quimioluminiscencia con luminol*.

VI. Resultados.

- i. Estandarización del protocolo de inducción de discinesias y de estimulación para su evaluación.

El primer grupo para la estandarización del protocolo consistió en cinco ratas discinéticas, con el cual se obtuvo el siguiente resultado (Figura 10):

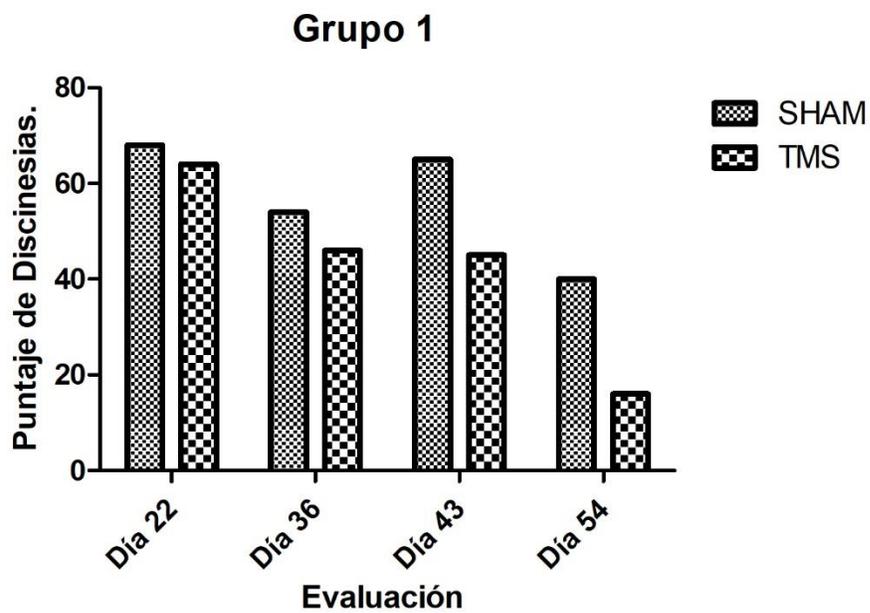


Figura 10 Resultados de primer protocolo para la estandarización. Se muestra línea de tendencia del grupo de ratas estimuladas.

En el segundo grupo de ratas con cinco ratas para la estandarización se obtuvo el siguiente resultado (Figura 11):

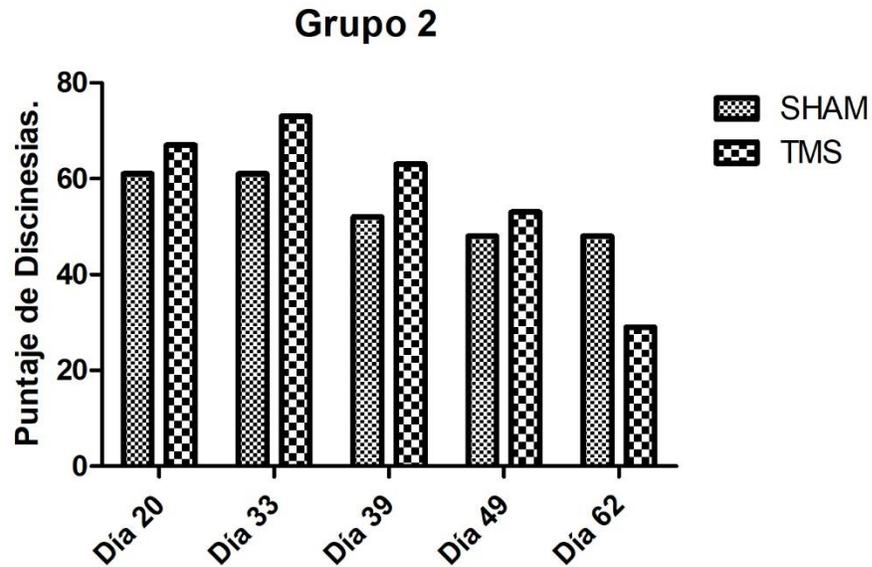


Figura 11 Resultados de segundo protocolo para la estandarización. Se muestra línea de tendencia del grupo de ratas estimuladas.

Los resultados de las evaluaciones realizadas en todos los animales con el protocolo estandarizado se muestran a continuación (Figura 12):

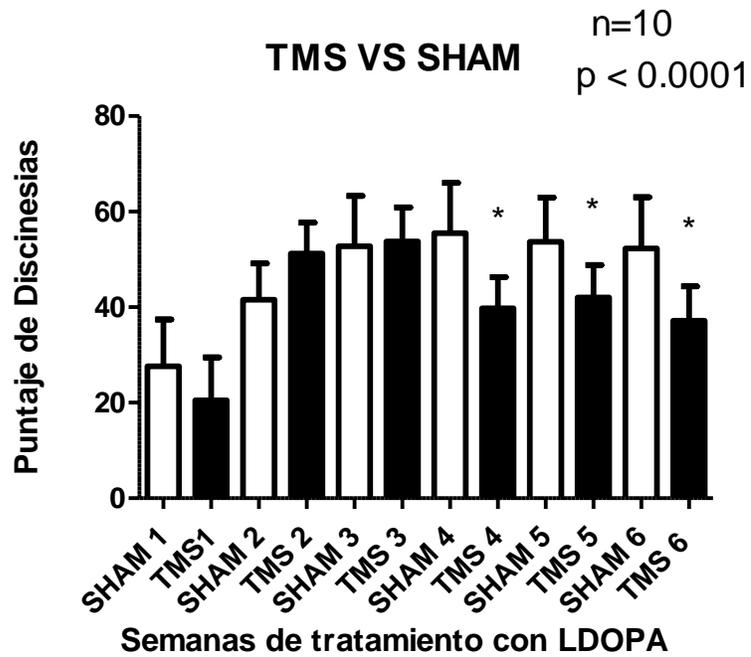


Figura 12 Resultados protocolo final, comparación de puntaje de discinesias durante el protocolo completo de grupos de ratas estimuladas (TMS) y no estimuladas (SHAM). Análisis realizado por medio de una ANOVA de dos vías entre los grupos.

Estos resultados fueron desglosados por grupos de ratas discinéticas y no discinéticas separados en tratadas y no tratadas con la TMS (Figura 13):

Comparación de grupos Sham vs TMS.

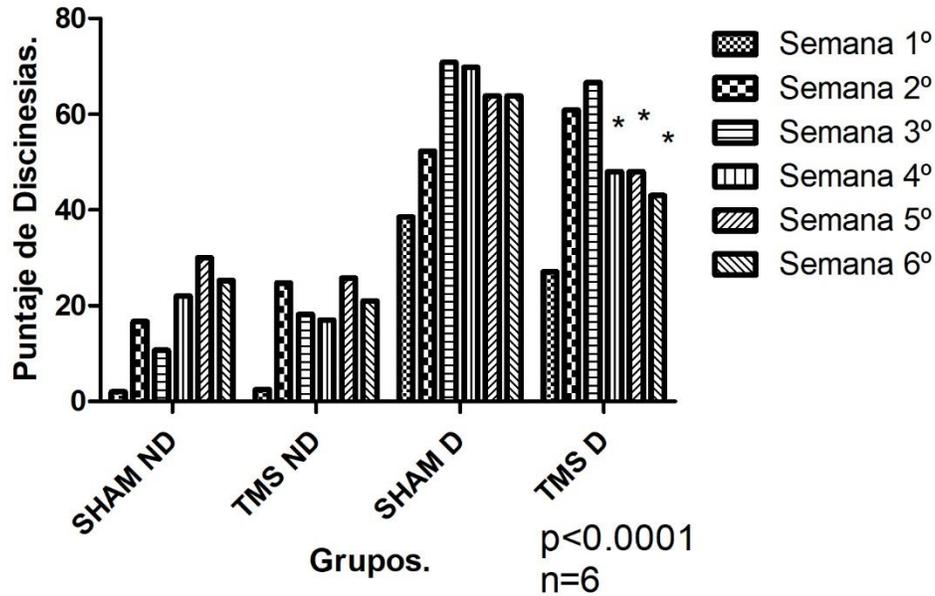


Figura 13 Gráfico de separación de los grupos por animales discinéticos (D) y no discinéticos (ND) de los grupos estimulados y no estimulados durante la duración del protocolo completo. Analisis realizado por medio de una ANOVA de dos vías.

ii. Resultados de Western Blot.

Se muestran resultados de Western Blot realizados para el receptor D1 en ratas estimuladas con TMS y no estimuladas (SHAM) obtenidos del estriado y del Globo pálido (Figura 14 y Figura 15):

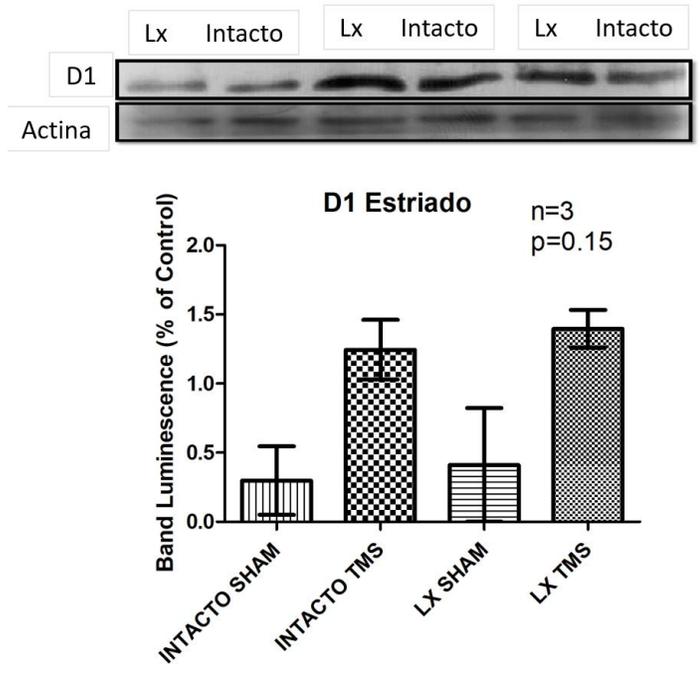


Figura 14 Gráfico niveles de expresión del receptor D1 en estriado de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student.

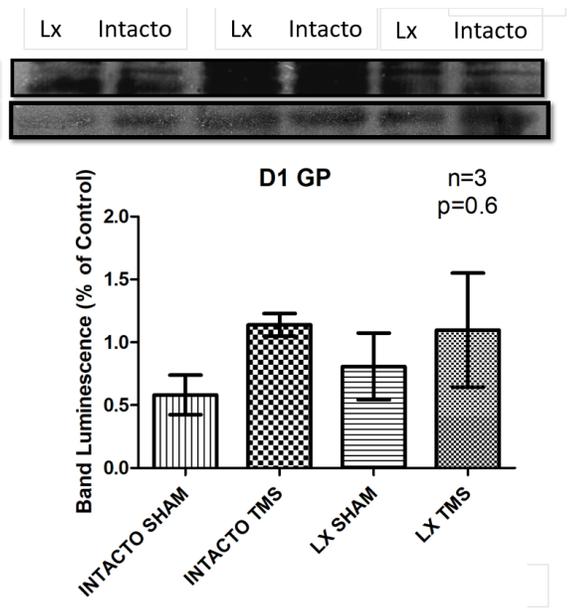


Figura 15 Gráfico niveles de expresión del receptor D1 en globo pálido de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student.

Se muestran resultados de Western Blot realizados para el receptor D3 en ratas estimuladas con TMS y no estimuladas (SHAM) obtenidos del estriado y del Globo pálido (Figura 16 y Figura 17):

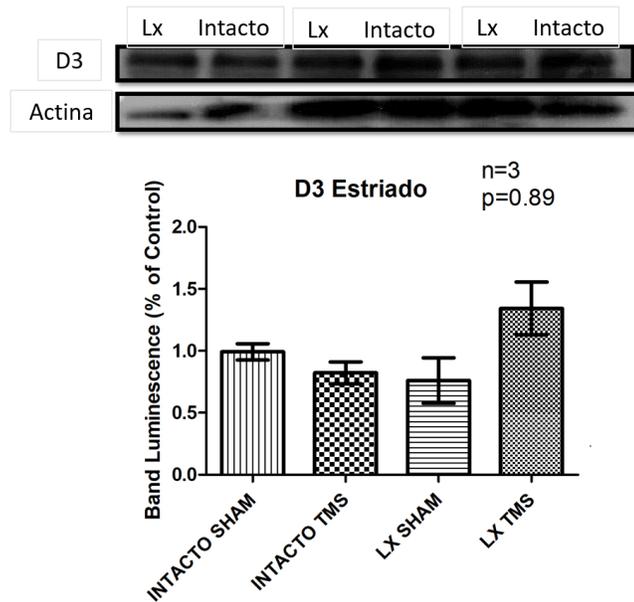


Figura 16 Gráfico niveles de expresión del receptor D3 en estriado de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student.

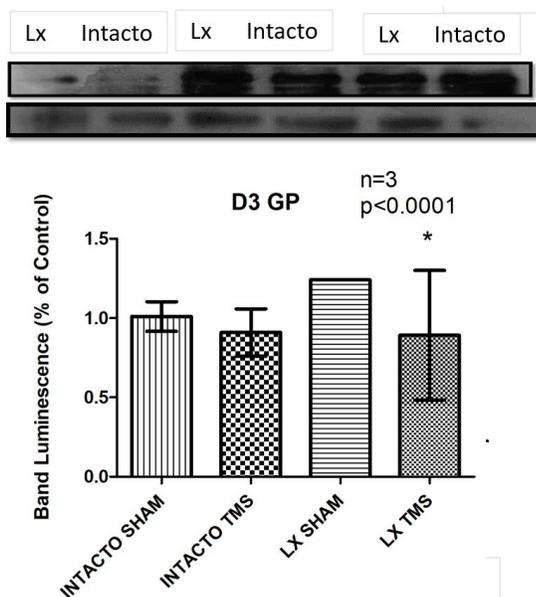


Figura 17 Gráfico niveles de expresión del receptor D3 en globo pálido de los grupos de ratas TMS y Sham. Análisis realizado por medio de una T-student.

VII. Discusión.

i. Protocolo de estimulación a largo plazo.

Los resultados de las gráficas pertenecientes a las figuras 10 y 11 muestran que el efecto a largo plazo de la estimulación presenta una disminución en el puntaje de las discinesias en comparación con el grupo de ratas SHAM. Además, en ambos protocolos se utilizaron frecuencias bajas de estimulación entre los 60 a 70 Hz, obteniendo un efecto estable a lo largo del mes. Por otra parte, los cambios en el tiempo de estimulación parecen no haber afectado en lo absoluto el comportamiento discinético en los animales estimulados.

Con la tendencia a la baja del grupo estimulado, el protocolo se puede ajustar a valores de tiempo de estimulación más cortos para obtener los resultados deseados, ya que ambos grupos tuvieron un puntaje similar en el periodo de inducción de discinesias con Levodopa. Por tal motivo, se decidió disminuir el

tiempo de estimulación y de inducción de tres semanas para cada fase. La frecuencia de estimulación se estableció a 70 Hz con la finalidad de mantenerla constante y la duración diaria de estimulación fue de 4 horas dividida en dos sesiones al día.

El protocolo final con el que se basa este proyecto se obtuvieron los resultados expresados en la Figura 12, en el cual se compara los puntajes obtenidos cada semana de los dos grupos, donde se aprecia que durante el periodo de administración de Levodopa en una dosis gradual de 8 a 10 mg/kg, ambos grupos presentaron un puntaje similar de discinesias moderadas a graves. Después del inicio de la estimulación, durante las semanas posteriores hay una disminución significativa de las discinesias al comparar entre los grupos, teniendo en promedio las ratas estimuladas valores correspondientes a discinesias moderadas a leves, mientras que las ratas del grupo SHAM presentaron valores altos durante la continuación del tratamiento.

Estos resultados indican la eficacia del protocolo de estimulación como tratamiento en discinesias inducidas por Levodopa, al igual que otros protocolos a corto plazo utilizados en el laboratorio.

En la Figura 13 observamos que la aplicación de la estimulación en el grupo que durante el periodo de inducción tuvieron puntajes no discinéticos (<30 pts), en el periodo de estimulación magnética presentaron el mismo comportamiento que el de las ratas SHAM. Sin embargo, hay una diferencia significativa entre los grupos tratadas y no en los animales discinéticos con una $p < 0.001$ obtenida por medio de una prueba de ANOVA de doble vía, indicando que el funcionamiento de la estimulación podría generar cambios en el mecanismo de las discinesias inducidas por Levodopa.

ii. Resultados de los Western Blot para el receptor D1 dopaminérgico.

Como primer acercamiento para evaluar los cambios en los niveles de expresión de los receptores dopaminérgicos se decidió realizar Western Blot y su correspondiente análisis al comparar el lado lesionado y el intacto de los animales discinéticos expuestos al tratamiento de TMS y las no expuestas. Durante la estandarización de la muestra se observó altos niveles de expresión, por lo cual se decidió disminuir la carga de la proteína a la mitad (25 µg) con el fin de detectar mejor las diferencias entre los grupos.

Como primera evaluación, la Figura 14 pudiera parecer que existe diferencia entre el lado intacto de ambos grupos pero al momento de realizar el análisis por medio de una T de student obtenemos una p con un valor de 0.86, esto se debe a que existe un mayor margen del error estadístico en el lado intacto del grupo SHAM, por lo cual podemos descartar la existencia de una diferencia entre los niveles de expresión del receptor D1 en el lado intacto. Por otra parte, en el lado lesionado ocurre exactamente lo mismo, aunque se podría verse que el lado lesionado estimulado tiene mayor expresión del receptor, en el análisis obtenemos una p con un valor de 0.19; es decir no hay diferencia estadística entre los grupos.

En la Figura 15 tenemos la evaluación de los niveles de expresión del receptor D1 dopaminérgico en la región del globo pálido, la comparación entre los lados intactos de los grupos estimulado y no estimulado nos muestran una intensidad de banda muy similar que al realizarse el análisis estadístico por medio de un análisis de T-student para dos variables no paramétricas nos da un valor de p igual a 0.48, por lo que no hay diferencia entre ambos grupos. En el caso de los lados lesionados a simple vista se observan niveles de expresión prácticamente iguales y al realizar el análisis obtenemos un valor de p de 0.51 que refleja que no hay diferencia entre estos grupos.

iii. Resultados de los Western Blot para el receptor D3 dopaminérgico.

La Figura 16 muestra los resultados obtenidos en el Western Blot para receptor D3 en la región de estriado, al ver las bandas correspondientes al receptor nos muestran la misma intensidad. Cuando se realiza el análisis T-student no paramétrico, en el lado intacto vemos que no hay diferencia entre los dos grupos con un valor de p de 0.26; en el caso de la comparación de los lados lesionados estadísticamente tenemos una p con valor de 0.89 por lo que no hay diferencia ente los grupos en la región del estriado. En este sentido, se esperaba que el lado intacto no presentara cambios en la expresión del receptor D3, en lado contrario debía haber una disminución de los niveles de expresión de la proteína y el grupo SHAM un aumento.

La Figura 17 describe los niveles de expresión del receptor D3 en la región del pálido, en el caso del lado no lesionado al realizar el análisis estadístico con una T-student no paramétrica obtenemos que no hay diferencia con un valor de p igual a 0.56. Cuando se realiza el análisis de los lados lesionados observamos que en el lado sometido a estimulación magnética presenta una $p < 0.001$ lo que indica que hay una diferencia ente los grupos, en donde el grupo Sham hay un mayor nivel de expresión del receptor D3 que en el estimulado.

Como parte del proyecto se buscaba relacionar el rol establecido del receptor D3 como mecanismo de las discinesias y el valor terapéutico de la estimulación magnética en las LID, en el presente caso se esperaba que en el lado intacto no hubiera cambios significativos, pero en el lado lesionado que es donde ocurre el aumento de expresión del receptor D3 en discinesias ocurriera una disminución tras las sesiones de TMS.

Aunque el número de sujetos de los grupos es pequeño y debido a eso el error estadístico mostrado es grande, se puede apreciar la diferencia que ocurre

relacionada al receptor D3, esto podría indicar su rol en el funcionamiento de la estimulación magnética en la región del pálido. Sin embargo, existen otros factores a tomar en cuenta:

- La literatura nos dice que el incremento el receptor D3 ocurre en la vía directa, lo que corresponde a la región del globo pálido interno, pero al momento de la realización del homogenado no hay separación de la muestra y por lo tanto se evalúa la totalidad del globo pálido. Por tal motivo, los niveles de expresión totales no reflejan los posibles cambios que pudieran ocurrir a nivel neuronal o cambios en el transporte del receptor, expresión en la membrana o inclusive en las terminales neuronales.
- La técnica nos sirve para evaluar la presencia de la proteína o su ausencia; pero como método semicuantitativo, a menos que la diferencia sea grande entre los grupos evaluados se podrá obtener un resultado estadístico favorable. En este caso el aumento de expresión del receptor D3 tras el tratamiento con levodopa concuerda con lo reportado en la literatura (Winkler et al. 2002).

VIII. Conclusiones.

La estimulación magnética transcraneal (TMS) como se ha descrito en la introducción, ha demostrado ser un tratamiento viable de trastornos motores en humanos y en animales; en la enfermedad de Parkinson es una opción ideal para el tratamiento de sus complicaciones como las discinesias. En este trabajo se pudo comprobar la efectividad tanto a corto plazo y a largo plazo, pese a que en el laboratorio del Dr. Rene Drucker Colín se había utilizado solo protocolos de corta duración (O. Arias-Carrión et al. 2004). Se observó que al exponer a los animales a mayor número de sesiones de estimulación produce una disminución de la intensidad de discinesias que se mantuvo hasta el final del protocolo, encontrando un mayor contraste con el grupo no estimulado.

Actualmente, el mecanismo fisiopatológico al cual se han atribuido las discinesias inducidas por Levodopa es el aumento de expresión del receptor D3 en la vía directa de los ganglios basales. Lamentablemente, en el presente proyecto no se encontraron diferencias significativas de los niveles de expresión de los receptores D3 y D1 en el estriado y en el globo pálido.

Sin embargo, esto no indica que el funcionamiento de la TMS no sea a través de cambios de estos receptores, ya que es necesario realizar diferentes acercamientos para obtener un panorama completo. Los resultados presentados podrían deberse a que los cambios de expresión del receptor D3 ocurren a nivel de las terminales presinápticas donde la cantidad del receptor en membrana es menor que la encontrada al interior de la neurona. Diversas alteraciones del transporte de los receptores o la formación de diversas isoformas podrían estar ocurriendo, lo que explicaría porque no aparecen cambios en los niveles de expresión.

Como segunda posibilidad sería la funcionalidad del receptor, ya que los cambios podrían llevarse a un nivel intracelular donde estos receptores estuvieran desactivados o impedidos a señalizar. Y como tercera posibilidad, otras vías pudieran estar involucradas; como por ejemplo la vía hiperdirecta sería la responsable del resultado benéfico de la estimulación magnética, ya que por medio de modificaciones en la expresión de receptores D1 y NMDA se facilitarían su activación, estimulando el núcleo subtálmico.

Para finalizar, es necesario continuar con la investigación para entender el funcionamiento de la estimulación magnética en las discinesias y su rol con los receptores dopaminérgicos D3, ya que podría ayudar a establecer y mejorar la terapéutica actual de la enfermedad de Parkinson, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

IX. Perspectivas.

A partir de los estudios y discusiones presentados en esta tesis de maestría, las perspectivas de trabajos futuros se orientan en dos direcciones.

En primer lugar, es necesaria la realización de un protocolo más amplio, por medio del establecimiento de grupos más grandes de animales lesionados, tratados con levodopa y sometidos a estimulación magnética transcraneal (TMS). En otras palabras, teniendo por semana la obtención de una muestra para la realización de las mediciones, además de obtener un grupo dos semanas posteriores a la terminación de la estimulación. Lo anterior con el fin de tener un seguimiento de los cambios ocurridos en el tiempo del protocolo y conocer si estos permanecen después de la estimulación.

Debido al corto tiempo para este proyecto de maestría y el espacio obtenido para el almacenamiento de los animales no se pudo llevar acabo.

Como segundo punto tenemos las técnicas necesarias para conocer los patrones que podrían estar ocurriendo a nivel celular y molecular. Es importante la realización de inmunohistoquímica para los receptores D3 y D1 en las regiones de estriado y pálido interno, esto esclarecería si la localización de receptores en terminales presinápticas o a nivel del soma neuronal sufren cambios tras el tratamiento.

Es conocido el funcionamiento del receptor D3 fisiológicamente como sensor de los niveles de dopamina en diversos núcleos y áreas del cerebro, por lo que sería indicado evaluarlo en el núcleo subtálmico. Y en general si existe colocalización o cambios de la formación del heterodímero D1/D3 en las regiones mencionadas.

Otra región que debería evaluarse es la corteza motora, ya que existen estudios con estimulación magnética donde se han encontrado cambios en la expresión del receptor D1 (Lang et al. 2008) y del receptor NMDA (Chaieb,

Antal, and Paulus 2015), de esta forma podría verificarse si su eficacia en el fenómeno discinético se atribuye solo a posibles cambios corticales y no de los ganglios basales.

Finalmente, el uso de microdiálisis en el protocolo a nivel del pálido podría aportar datos en la funcionalidad de los receptores evaluados, además que no afectaría al protocolo establecido y el tejido se podría utilizar para la inmunohistoquímica.

X. Bibliografía.

- Ambriz-Tututi, Mónica, Violeta Sánchez-González, and René Drucker-Colín. 2012. "Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Nociceptive Threshold in Rats." *Journal of Neuroscience Research* 90 (5): 1085–95. doi:10.1002/jnr.22785.
- Arias-Carrión, O., L. Verdugo-Díaz, A. Feria-Velasco, D. Millán-Aldaco, A. A. Gutiérrez, A. Hernández-Cruz, and René Drucker-Colín. 2004. "Neurogenesis in the Subventricular Zone Following Transcranial Magnetic Field Stimulation and Nigrostriatal Lesions." *Journal of Neuroscience Research* 78 (1): 16–28. doi:10.1002/jnr.20235.
- Arias-Carrión, Oscar. 2008. "Basic Mechanisms of rTMS: Implications in Parkinson's Disease." *International Archives of Medicine* 1 (1): 2. doi:10.1186/1755-7682-1-2.
- Avalos-Fuentes, Arturo, Sacnité Albarrán-Bravo, Santiago Loya-López, Hernán Cortés, Sergio Recillas-Morales, Jonathan J. Magaña, Francisco Paz-Bermúdez, et al. 2015. "Dopaminergic Denervation Switches Dopamine D3 Receptor Signaling and Disrupts Its Ca²⁺ Dependent Modulation by CaMKII and Calmodulin in Striatonigral Projections of the Rat." *Neurobiology of Disease* 74. Elsevier Inc.: 336–46. doi:10.1016/j.nbd.2014.12.008.
- Bordet, R, S Ridray, S Carboni, J Diaz, P Sokoloff, and J C Schwartz. 1997. "Induction of Dopamine D3 Receptor Expression as a Mechanism of Behavioral Sensitization to Levodopa." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (7): 3363–67. doi:10.1073/pnas.94.7.3363.
- Bravo, Sacnité Albarran, Claudia Rangel-barajas, and Benjamin Floran Garduno. 2014. "Pathophysiology of L-Dopa Induced Dyskinesia —

Changes in D1 / D3 Receptors and Their Signaling Pathway.” *A Synopsis of Parkinson’s Disease* 46425 (August 2016): 1–28. doi:10.5772/57006.

Cenci, M Angela, and Martin Lundblad. 2007. “Ratings of L-DOPA-Induced Dyskinesia in the Unilateral 6-OHDA Lesion Model of Parkinson’s Disease in Rats and Mice.” *Current Protocols in Neuroscience / Editorial Board, Jacqueline N. Crawley ... [et Al.]* Chapter 9 (October): 9.25.1-9.25.23. doi:10.1002/0471142301.ns0925s41.

Cerasa, Antonio, and Aldo Quattrone. 2014. “May Hyperdirect Pathway Be a Plausible Neural Substrate for Understanding the rTMS-Related Effects on PD Patients with Levodopa-Induced Dyskinesias?” *Brain Stimulation* 7 (3). Elsevier: 488–89. doi:10.1016/j.brs.2014.01.007.

Cervantes-arriaga, Amin, Ingrid Estrada-bellmann, and Elisa Otero-cerdeira. 2013. “Caracterización de La Enfermedad de Parkinson En México : Estudio ReMePARK.” *Gaceta Médica de México* 149: 497–501.

Chaieb, Leila, Andrea Antal, and Walter Paulus. 2015. “Transcranial Random Noise Stimulation-Induced Plasticity Is NMDA-Receptor Independent but Sodium-Channel Blocker and Benzodiazepines Sensitive.” *Frontiers in Neuroscience* 9 (APR): 1–9. doi:10.3389/fnins.2015.00125.

Chou, Ying-hui, Patrick T Hickey, Mark Sundman, Allen W Song, and Nan-kuei Chen. 2015. “Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *JAMA Neurology* 72 (4): 432–40. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4380.

Cohen, Oren S., Yael Orlev, Gilad Yahalom, Revital Amiaz, Zeev Nitsan, Lilach Ephraty, Amihai Rigbi, Chen Shabat, Abraham Zangen, and Sharon Hassin-Baer. 2016. “Repetitive Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Symptoms in Parkinson’s Disease: A Feasibility Study.” *Clinical*

Neurology and Neurosurgery 140. Elsevier B.V.: 73–78.
doi:10.1016/j.clineuro.2015.11.017.

Cote, Samantha R., Vineet C. Chitravanshi, Carina Bleickardt, Hreday N. Sapru, and Eldo V. Kuzhikandathil. 2014. “Overexpression of the Dopamine D3 Receptor in the Rat Dorsal Striatum Induces Dyskinetic Behaviors.” *Behavioural Brain Research* 263. Elsevier B.V.: 46–50.
doi:10.1016/j.bbr.2014.01.011.

Davie, C. A. 2008. “A Review of Parkinson’s Disease.” *British Medical Bulletin* 86 (1): 109–27. doi:10.1093/bmb/ldn013.

Deuschländer, Angela, Christian la Fougère, Kai Boetzel, Nathalie L Albert, Franz-Josef Gildehaus, Peter Bartenstein, Guoming Xiong, and Paul Cumming. 2016. “Occupancy of Pramipexole (Sifrol) at Cerebral Dopamine D2/3 Receptors in Parkinson’s Disease Patients.” *NeuroImage: Clinical* 12. Elsevier B.V.: 41–46.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.007.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. 2007. “Projected Number of People with Parkinson Disease in the Most Populous Nations, 2005 through 2030.” *Neurology* 68: 6.

Fahn, Stanley, David Oakes, Ira Shoulson, Karl Kieburtz, Alice Rudolph, Anthony Lang, C Warren Olanow, Caroline Tanner, Kenneth Marek, and Parkinson Study Group. 2004. “Levodopa and the Progression of Parkinson’s Disease.” *New England Journal of Medicine* 351 (24): 2498–2508. doi:10.1056/NEJMoa033447.

Feldman, Adina L, L V Johansson, and Paul C Lambert. 2014. “Familial Coaggregation of Alzheimer ’ S Disease and Parkinson ’ S Disease : Systematic Review and Meta-Analysis,” 69–80. doi:10.1159/000355452.

Fiorentini, Chiara, Chiara Busi, Emanuela Gorruso, Cecilia Gotti, Pierfranco

- Spano, and Cristina Missale. 2008. "Reciprocal Regulation of Dopamine D1 and D3 Receptor Function and Trafficking by Heterodimerization." *Molecular ...* 74 (1): 59–69. doi:10.1124/mol.107.043885.D3.
- Hernández-Hernández, Hugo, Hugo Cruces-Solis, David Elías-Viñas, and Leticia Verdugo-Díaz. 2009. "Neurite Outgrowth on Chromaffin Cells Applying Extremely Low Frequency Magnetic Fields by Permanent Magnets." *Archives of Medical Research* 40 (7): 545–50. doi:10.1016/j.arcmed.2009.10.002.
- Hoogendam, Janna Marie, Geert M J Ramakers, and Vincenzo Di Lazzaro. 2010. "Physiology of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Brain." *Brain Stimulation* 3 (2). Elsevier Inc: 95–118. doi:10.1016/j.brs.2009.10.005.
- Lang, Nicolas, Sascha Speck, Jochen Harms, Holger Rothkegel, Walter Paulus, and Martin Sommer. 2008. "Dopaminergic Potentiation of rTMS-Induced Motor Cortex Inhibition." *Biological Psychiatry* 63 (2): 231–33. doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.033.
- Lill, Christina M. 2016. "Genetics of Parkinson's Disease *." *Molecular and Cellular Probes* 30 (6). Elsevier Ltd: 386–96. doi:10.1016/j.mcp.2016.11.001.
- Lill, Christina M, Andriy Mashychev, Corinna Hartmann, and Katja Lohmann. 2016. "Launching the Movement Disorders Society Genetic Mutation Database (MDSGene)" 31 (5): 607–9. doi:10.1002/mds.26651.
- Lindgren, Hanna S., Daniella Rylander, K. Elisabet Ohlin, Martin Lundblad, and M. Angela Cenci. 2007. "The 'motor Complication Syndrome' in Rats with 6-OHDA Lesions Treated Chronically with L-DOPA: Relation to Dose and Route of Administration." *Behavioural Brain Research* 177 (1): 150–59. doi:10.1016/j.bbr.2006.09.019.

- Maggio, Roberto, Gabriella Aloisi, Elena Silvano, Mario Rossi, and Mark J. Millan. 2010. "Heterodimerization of Dopamine Receptors: New Insights into Functional and Therapeutic Significance." *Parkinsonism and Related Disorders* 15 (SUPPL. 4). Elsevier Ltd: S2–7. doi:10.1016/S1353-8020(09)70826-0.
- Marcellino, Daniel, Sergi Ferrer, Vicent Casades, Antonio Cortés, Bernard Le Foll, Carmen Mazzola, Filippo Drago, et al. 2008. "Identification of Dopamine D1-D3 Receptor Heteromers: Indications for a Role of Synergistic D1-D3 Receptor Interactions in the Striatum." *Journal of Biological Chemistry* 283 (38): 26016–25. doi:10.1074/jbc.M710349200.
- McIntyre, Cameron C., and Ross W. Anderson. 2016. "Deep Brain Stimulation Mechanisms: The Control of Network Activity via Neurochemistry Modulation." *Journal of Neurochemistry*, 1–8. doi:10.1111/jnc.13649.
- Merola, Aristide, Alberto J. Espay, Alberto Romagnolo, Andrea Bernardini, Laura Rizzi, Michela Rosso, Kristy J. Espay, Maurizio Zibetti, Michele Lanotte, and Leonardo Lopiano. 2016. "Advanced Therapies in Parkinson's Disease: Long-Term Retrospective Study." *Parkinsonism & Related Disorders*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.05.015.
- Morin, Nicolas, Vincent A. Jourdain, and Thérèse Di Paolo. 2014. "Modeling Dyskinesia in Animal Models of Parkinson Disease." *Experimental Neurology* 256. Elsevier Inc.: 105–16. doi:10.1016/j.expneurol.2013.01.024.
- Oueslati, Nadia, Abderazak Belhocine, Elodie Dupuis, Andre Mann, Brigitte Ilien, Didier Rognan, Eric Trinquet, et al. 2014. "Time-Resolved FRET Binding Assay to Investigate Hetero-Oligomer Binding Properties: Proof of Concept with Dopamine D1/D3 Heterodimer." doi:10.1021/cb5007568.
- Parkinson, James. 2002. "An Essay on the Shaking Palsy. 1817." *The Journal*

of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 14 (2): 223–236; discussion 222. doi:10.1176/appi.neuropsych.14.2.223.

Parkinson Study Group. 2000. “A Randomized Controlled Trial Comparing Pramipexole with Levodopa in Early Parkinson’s Disease: Design and Methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group.” *Clinical Neuropharmacology* 23 (1): 34–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10682229>.

Payer, Doris E, Mark Guttman, Stephen J Kish, John R Adams, Alan A Wilson, and Isabelle Boileau. 2015. “D 3 Dopamine Receptor-Preferring [11 C] PHNO PET Imaging in Parkinson Patients with Dyskinesia,” 224–30. <http://www.neurology.org/content/86/3/224.long>.

Rangel-barajas, Claudia, and Israel Coronel. 2015. “Dopamine Receptors and Neurodegeneration” 6 (5): 349–68.

Rodríguez-violante, Mayela, Alejandra Villar-velarde, Cristopher Valencia-ramos, and Amin Cervantes-arriaga. 2011. “Características Epidemiológicas de Pacientes Con Enfermedad de Parkinson de Un Hospital de Referencia En México” 16 (2): 64–68.

Saibadaiahun Nongrum. 2016. “Effects of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Health.,” no. 61071060: 2550–61.

Solís, Oscar, Jose Ruben Garcia-Montes, Aldo González-Granillo, Ming Xu, and Rosario Moratalla. 2015. “Dopamine D3 Receptor Modulates L-DOPA-Induced Dyskinesia by Targeting D1 Receptor-Mediated Striatal Signaling.” *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 3: 1–12. doi:10.1093/cercor/bhv231.

Spillantini, M G, M L Schmidt, V M Lee, J Q Trojanowski, R Jakes, and M Goedert. 1997. “Alpha-Synuclein in Lewy Bodies.” *Nature* 388 (6645): 839–40. doi:10.1038/42166.

- Thickbroom, Gary W. 2007. "Transcranial Magnetic Stimulation and Synaptic Plasticity: Experimental Framework and Human Models." *Experimental Brain Research* 180 (4): 583–93. doi:10.1007/s00221-007-0991-3.
- Thiele, Sherri L., Ruth Warre, and Joanne E. Nash. 2012. "Development of a Unilaterally-Lesioned 6-OHDA Mouse Model of Parkinson's Disease." *Journal of Visualized Experiments*, no. 60: 1–8. doi:10.3791/3234.
- Túnez, Isaac, René Drucker-Colín, Ignacio Jimena, Francisco J. Medina, Maria Del Carmen Muñoz, José Peña, and Pedro Montilla. 2006. "Transcranial Magnetic Stimulation Attenuates Cell Loss and Oxidative Damage in the Striatum Induced in the 3-Nitropropionic Model of Huntington's Disease." *Journal of Neurochemistry* 97 (3): 619–30. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03724.x.
- Vijayakumar, Dhanya, and Joseph Jankovic. 2016. "Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia." *Drugs* 76 (7). Springer International Publishing: 759–77. doi:10.1007/s40265-016-0566-3.
- Walz, Wolfgang. n.d. *N Euromethods. Methods*. doi:10.1007/978-1-61779-077-5.
- Winkler, Christian, Deniz Kirik, Anders Bjø, and M Angela Cenci. 2002. "L - DOPA-Induced Dyskinesia in the Intrastratial 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson ' S Disease : Relation to Motor and Cellular Parameters of Nigrostriatal Function" 186: 165–86. doi:10.1006/nbdi.2002.0499.
- Ambriz-Tututi, Mónica, Violeta Sánchez-González, and René Drucker-Colín. 2012. "Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Nociceptive Threshold in Rats." *Journal of Neuroscience Research* 90 (5): 1085–95. doi:10.1002/jnr.22785.
- Arias-Carrión, O., L. Verdugo-Díaz, A. Feria-Velasco, D. Millán-Aldaco, A. A.

- Gutiérrez, A. Hernández-Cruz, and René Drucker-Colín. 2004. "Neurogenesis in the Subventricular Zone Following Transcranial Magnetic Field Stimulation and Nigrostriatal Lesions." *Journal of Neuroscience Research* 78 (1): 16–28. doi:10.1002/jnr.20235.
- Arias-Carrión, Oscar. 2008. "Basic Mechanisms of rTMS: Implications in Parkinson's Disease." *International Archives of Medicine* 1 (1): 2. doi:10.1186/1755-7682-1-2.
- Avalos-Fuentes, Arturo, Sacnité Albarrán-Bravo, Santiago Loya-Lopéz, Hernán Cortés, Sergio Recillas-Morales, Jonathan J. Magaña, Francisco Paz-Bermúdez, et al. 2015. "Dopaminergic Denervation Switches Dopamine D3 Receptor Signaling and Disrupts Its Ca²⁺ Dependent Modulation by CaMKII and Calmodulin in Striatonigral Projections of the Rat." *Neurobiology of Disease* 74. Elsevier Inc.: 336–46. doi:10.1016/j.nbd.2014.12.008.
- Bordet, R, S Ridray, S Carboni, J Diaz, P Sokoloff, and J C Schwartz. 1997. "Induction of Dopamine D3 Receptor Expression as a Mechanism of Behavioral Sensitization to Levodopa." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (7): 3363–67. doi:10.1073/pnas.94.7.3363.
- Bravo, Sacnité Albarran, Claudia Rangel-barajas, and Benjamin Floran Garduno. 2014. "Pathophysiology of L-Dopa Induced Dyskinesia — Changes in D1 / D3 Receptors and Their Signaling Pathway." *A Synopsis of Parkinson's Disease* 46425 (August 2016): 1–28. doi:10.5772/57006.
- Cenci, M Angela, and Martin Lundblad. 2007. "Ratings of L-DOPA-Induced Dyskinesia in the Unilateral 6-OHDA Lesion Model of Parkinson's Disease in Rats and Mice." *Current Protocols in Neuroscience / Editorial Board, Jacqueline N. Crawley ... [et Al.]* Chapter 9 (October): 9.25.1-9.25.23. doi:10.1002/0471142301.ns0925s41.

- Cerasa, Antonio, and Aldo Quattrone. 2014. "May Hyperdirect Pathway Be a Plausible Neural Substrate for Understanding the rTMS-Related Effects on PD Patients with Levodopa-Induced Dyskinesias?" *Brain Stimulation* 7 (3). Elsevier: 488–89. doi:10.1016/j.brs.2014.01.007.
- Cervantes-arriaga, Amin, Ingrid Estrada-bellmann, and Elisa Otero-cerdeira. 2013. "Caracterización de La Enfermedad de Parkinson En México: Estudio ReMePARK." *Gaceta Médica de México* 149: 497–501.
- Chaieb, Leila, Andrea Antal, and Walter Paulus. 2015. "Transcranial Random Noise Stimulation-Induced Plasticity Is NMDA-Receptor Independent but Sodium-Channel Blocker and Benzodiazepines Sensitive." *Frontiers in Neuroscience* 9 (APR): 1–9. doi:10.3389/fnins.2015.00125.
- Chou, Ying-hui, Patrick T Hickey, Mark Sundman, Allen W Song, and Nan-kuei Chen. 2015. "Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Neurology* 72 (4): 432–40. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4380.
- Cohen, Oren S., Yael Orlev, Gilad Yahalom, Revital Amiaz, Zeev Nitsan, Lilach Ephraty, Amihai Rigbi, Chen Shabat, Abraham Zangen, and Sharon Hassin-Baer. 2016. "Repetitive Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Feasibility Study." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 140. Elsevier B.V.: 73–78. doi:10.1016/j.clineuro.2015.11.017.
- Cote, Samantha R., Vineet C. Chitravanshi, Carina Bleickardt, Hreday N. Sapru, and Eldo V. Kuzhikandathil. 2014. "Overexpression of the Dopamine D3 Receptor in the Rat Dorsal Striatum Induces Dyskinetic Behaviors." *Behavioural Brain Research* 263. Elsevier B.V.: 46–50. doi:10.1016/j.bbr.2014.01.011.

Davie, C. A. 2008. "A Review of Parkinson's Disease." *British Medical Bulletin* 86 (1): 109–27. doi:10.1093/bmb/ldn013.

Deutschländer, Angela, Christian la Fougère, Kai Boetzel, Nathalie L Albert, Franz-Josef Gildehaus, Peter Bartenstein, Guoming Xiong, and Paul Cumming. 2016. "Occupancy of Pramipexole (Sifrol) at Cerebral Dopamine D2/3 Receptors in Parkinson's Disease Patients." *NeuroImage: Clinical* 12. Elsevier B.V.: 41–46. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.007.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. 2007. "Projected Number of People with Parkinson Disease in the Most Populous Nations, 2005 through 2030." *Neurology* 68: 6.

Fahn, Stanley, David Oakes, Ira Shoulson, Karl Kieburtz, Alice Rudolph, Anthony Lang, C Warren Olanow, Caroline Tanner, Kenneth Marek, and Parkinson Study Group. 2004. "Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease." *New England Journal of Medicine* 351 (24): 2498–2508. doi:10.1056/NEJMoa033447.

Feldman, Adina L, L V Johansson, and Paul C Lambert. 2014. "Familial Coaggregation of Alzheimer ' S Disease and Parkinson ' S Disease : Systematic Review and Meta-Analysis," 69–80. doi:10.1159/000355452.

Fiorentini, Chiara, Chiara Busi, Emanuela Gorruso, Cecilia Gotti, Pierfranco Spano, and Cristina Missale. 2008. "Reciprocal Regulation of Dopamine D1 and D3 Receptor Function and Trafficking by Heterodimerization." *Molecular ...* 74 (1): 59–69. doi:10.1124/mol.107.043885.D3.

Hernández-Hernández, Hugo, Hugo Cruces-Solis, David Elías-Viñas, and Leticia Verdugo-Díaz. 2009. "Neurite Outgrowth on Chromaffin Cells Applying Extremely Low Frequency Magnetic Fields by Permanent Magnets." *Archives of Medical Research* 40 (7): 545–50.

doi:10.1016/j.arcmed.2009.10.002.

Hoogendam, Janna Marie, Geert M J Ramakers, and Vincenzo Di Lazzaro. 2010. "Physiology of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Brain." *Brain Stimulation* 3 (2). Elsevier Inc: 95–118. doi:10.1016/j.brs.2009.10.005.

Lang, Nicolas, Sascha Speck, Jochen Harms, Holger Rothkegel, Walter Paulus, and Martin Sommer. 2008. "Dopaminergic Potentiation of rTMS-Induced Motor Cortex Inhibition." *Biological Psychiatry* 63 (2): 231–33. doi:10.1016/j.biopsych.2007.04.033.

Lill, Christina M. 2016. "Genetics of Parkinson's Disease." *Molecular and Cellular Probes* 30 (6). Elsevier Ltd: 386–96. doi:10.1016/j.mcp.2016.11.001.

Lill, Christina M, Andriy Mashychev, Corinna Hartmann, and Katja Lohmann. 2016. "Launching the Movement Disorders Society Genetic Mutation Database (MDSGene)" 31 (5): 607–9. doi:10.1002/mds.26651.

Lindgren, Hanna S., Daniella Rylander, K. Elisabet Ohlin, Martin Lundblad, and M. Angela Cenci. 2007. "The 'motor Complication Syndrome' in Rats with 6-OHDA Lesions Treated Chronically with L-DOPA: Relation to Dose and Route of Administration." *Behavioural Brain Research* 177 (1): 150–59. doi:10.1016/j.bbr.2006.09.019.

Maggio, Roberto, Gabriella Aloisi, Elena Silvano, Mario Rossi, and Mark J. Millan. 2010. "Heterodimerization of Dopamine Receptors: New Insights into Functional and Therapeutic Significance." *Parkinsonism and Related Disorders* 15 (SUPPL. 4). Elsevier Ltd: S2–7. doi:10.1016/S1353-8020(09)70826-0.

Marcellino, Daniel, Sergi Ferrer, Vicent Casadellà, Antonio Cortés, Bernard Le Foll, Carmen Mazzola, Filippo Drago, et al. 2008. "Identification of

- Dopamine D1-D3 Receptor Heteromers: Indications for a Role of Synergistic D1-D3 Receptor Interactions in the Striatum.” *Journal of Biological Chemistry* 283 (38): 26016–25. doi:10.1074/jbc.M710349200.
- McIntyre, Cameron C., and Ross W. Anderson. 2016. “Deep Brain Stimulation Mechanisms: The Control of Network Activity via Neurochemistry Modulation.” *Journal of Neurochemistry*, 1–8. doi:10.1111/jnc.13649.
- Merola, Aristide, Alberto J. Espay, Alberto Romagnolo, Andrea Bernardini, Laura Rizzi, Michela Rosso, Kristy J. Espay, Maurizio Zibetti, Michele Lanotte, and Leonardo Lopiano. 2016. “Advanced Therapies in Parkinson’s Disease: Long-Term Retrospective Study.” *Parkinsonism & Related Disorders*. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.05.015.
- Morin, Nicolas, Vincent A. Jourdain, and Thérèse Di Paolo. 2014. “Modeling Dyskinesia in Animal Models of Parkinson Disease.” *Experimental Neurology* 256. Elsevier Inc.: 105–16. doi:10.1016/j.expneurol.2013.01.024.
- Oueslati, Nadia, Abderazak Belhocine, Elodie Dupuis, Andre Mann, Brigitte Ilien, Didier Rognan, Eric Trinquet, et al. 2014. “Time-Resolved FRET Binding Assay to Investigate Hetero-Oligomer Binding Properties: Proof of Concept with Dopamine D 1 /D 3 Heterodimer.” doi:10.1021/cb5007568.
- Parkinson, James. 2002. “An Essay on the Shaking Palsy. 1817.” *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 14 (2): 223–236; discussion 222. doi:10.1176/appi.neuropsych.14.2.223.
- Parkinson Study Group. 2000. “A Randomized Controlled Trial Comparing Pramipexole with Levodopa in Early Parkinson’s Disease: Design and Methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group.” *Clinical Neuropharmacology* 23 (1): 34–44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10682229>.

- Payer, Doris E, Mark Guttman, Stephen J Kish, John R Adams, Alan A Wilson, and Isabelle Boileau. 2015. "D 3 Dopamine Receptor-Preferring [11 C] PHNO PET Imaging in Parkinson Patients with Dyskinesia," 224–30. <http://www.neurology.org/content/86/3/224.long>.
- Rangel-barajas, Claudia, and Israel Coronel. 2015. "Dopamine Receptors and Neurodegeneration" 6 (5): 349–68.
- Rodríguez-violante, Mayela, Alejandra Villar-velarde, Cristopher Valencia-ramos, and Amin Cervantes-arriaga. 2011. "Características Epidemiológicas de Pacientes Con Enfermedad de Parkinson de Un Hospital de Referencia En México" 16 (2): 64–68.
- Saibadaiahun Nongrum. 2016. "Effects of Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields on Health.," no. 61071060: 2550–61.
- Solís, Oscar, Jose Ruben Garcia-Montes, Aldo González-Granillo, Ming Xu, and Rosario Moratalla. 2015. "Dopamine D3 Receptor Modulates L-DOPA-Induced Dyskinesia by Targeting D1 Receptor-Mediated Striatal Signaling." *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 3: 1–12. doi:10.1093/cercor/bhv231.
- Spillantini, M G, M L Schmidt, V M Lee, J Q Trojanowski, R Jakes, and M Goedert. 1997. "Alpha-Synuclein in Lewy Bodies." *Nature* 388 (6645): 839–40. doi:10.1038/42166.
- Thickbroom, Gary W. 2007. "Transcranial Magnetic Stimulation and Synaptic Plasticity: Experimental Framework and Human Models." *Experimental Brain Research* 180 (4): 583–93. doi:10.1007/s00221-007-0991-3.
- Thiele, Sherri L., Ruth Warre, and Joanne E. Nash. 2012. "Development of a Unilaterally-Lesioned 6-OHDA Mouse Model of Parkinson's Disease." *Journal of Visualized Experiments*, no. 60: 1–8. doi:10.3791/3234.

- Túnez, Isaac, René Drucker-Colín, Ignacio Jimena, Francisco J. Medina, Maria Del Carmen Muñoz, José Peña, and Pedro Montilla. 2006. "Transcranial Magnetic Stimulation Attenuates Cell Loss and Oxidative Damage in the Striatum Induced in the 3-Nitropropionic Model of Huntington's Disease." *Journal of Neurochemistry* 97 (3): 619–30. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03724.x.
- Vijayakumar, Dhanya, and Joseph Jankovic. 2016. "Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia." *Drugs* 76 (7). Springer International Publishing: 759–77. doi:10.1007/s40265-016-0566-3.
- Walz, Wolfgang. n.d. *N Euromethods. Methods*. doi:10.1007/978-1-61779-077-5.
- Winkler, Christian, Deniz Kirik, Anders Bjo, and M Angela Cenci. 2002. "L - DOPA-Induced Dyskinesia in the Intrastratial 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson ' S Disease : Relation to Motor and Cellular Parameters of Nigrostriatal Function" 186: 165–86. doi:10.1006/nbdi.2002.0499.