



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**TRACTOGRAFÍA DEL SUBTÁLAMO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

MARÍA GUADALUPE GARCÍA GOMAR

TUTOR PRINCIPAL

DR. LUIS CONCHA LOYOLA

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR. HUGO MERCHANT NANCY

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MÉXICO, QUERÉTARO, JUNIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Al Instituto de Neurobiología (INB) y al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Al Laboratorio de conectividad cerebral del INB dirigido por el Dr. Luis Concha.

A los miembros de mi comité tutor: Dr. Francisco Velasco y Dr. Hugo Merchant.

Al Dr. Donald Tournier por abrir las puertas de su laboratorio.

Al Maestro Leopoldo González por su apoyo en programación y técnica.

A la Unidad de Enseñanza del INB: Carmen, Lupita y Leonor.

A la Unidad de Resonancia Magnética del INB: Lic. Javier García Correa, Dr. Erick Passaye, M.C. Juan José Ortiz y al Tec. Rad. Jorge Bravo. A la Enf. Ma. Ángeles Zavala González, quién amablemente compartió su experiencia, magia y trucos para poder trabajar con pacientes dentro del resonador. Al Tec. Rad. Oswaldo Sánchez, quién me enseñó más de lo elemental y me dio la confianza necesaria para dar mis primeros pasos.

A la Biblioteca de la UNAM campus Juriquilla: Lic. Teresa Soledad Medina y Lic. Nancy. A la Lic. Teresita de Jesús Pérez Cruz, quién siempre tuvo paciencia, perseverancia y tiempo para apoyarme con la búsqueda de artículos remotos, gracias por tu eficiencia y tu soporte.

Al Dr. Juan Fernández Ruiz, miembro de mi comité del Jurado de examen de grado, gracias por su tiempo, por la cautela con la que revisa y retroalimenta al alumno, por sus comentarios, por resaltar lo que falta por modelar o construir.

A los pacientes que participaron en este estudio y a sus familiares por su gran disposición, comprensión y paciencia. A todos los sujetos voluntarios que participaron durante la elaboración de este trabajo. En especial a la Sra. Amalia Hernández quién fue un gran apoyo para la realización del proyecto, gracias sobretodo por su amistad y enseñanzas.

A la Unidad de Neurocirugía Estereotáctica y Funcional del Hospital General de México (HGM): Dr. Velasco, Dr. José D. Carrillo, Dr. Julián Soto, Dr. José Luis Navarro.

A la Unidad de Patología del HGM, en especial a la Dra. Laura Chávez.

Gracias a Gonzalo Moisés, quién me enseñó a andar, quién cultivo la fe dentro de mi, quién sembró en mi el amor al conocimiento, quién me enseñó a caer y a levantarme... y todo esto con su ejemplo. Espero podamos conquistar la felicidad, esta más cerca de lo que pensamos.

Gracias a Israel Vaca, quién me apoyó en cada paso durante el proceso de este trabajo, quién confió en mi muchas más veces de las que yo misma podía hacerlo. Espero poder seguir aprendiendo de ti y contigo.

Gracias a Luisa García, quién siempre me lleva de la mano a donde quiera que se encuentre, gracias por ser incondicional y ejemplar.

Gracias a Moisés Negrete, quién me enseñó a ser valiente y me recuerda muy seguido lo verdaderamente valioso en este viaje.

Gracias a Guadalupe Gomar, quién a pesar de la distancia nunca me deja sola y siempre esta a mi lado.

Gracias a Michelle Krishnan y a Alastair porque “perdí mi computadora y encontré mi vida”, gracias por que sin ángeles como uds. no hubiera podido aprender lecciones de vida, gracias por las risas, por las lágrimas y por las lágrimas de risas.

Gracias a Geraldine por demostrarme que la verdadera amistad esta en donde menos lo esperas y enseñarme a tener confianza en el mundo entero (aunque aún no aprendo muy bien). Gracias a Luis Octavio por desvanecer mis miedos y empujarme, a Circe por sus palabras de aliento, a Zeus por disipar dudas y por su disposición, a Azalea por compartir, a Lluvia por escucharme, a Gaby por su empatía, a Itza por distraerme y a todos los demás integrantes del C-12 y C-13.

ÍNDICE

RESUMEN	5
LISTA DE ABREVIATURAS	7
I. INTRODUCCIÓN	9
II. MARCO TEORICO	11
A. ENFERMEDAD DE PARKINSON	11
1. <i>Incidencia</i>	11
2. <i>Etiología</i>	11
3. <i>Sintomatología</i>	12
4. <i>Diagnóstico clínico</i>	13
5. <i>Modelo de ganglios basales y fisiopatología de la EP</i>	14
6. <i>Neuropatología</i>	20
7. <i>Tratamiento</i>	22
B. ÁREA SUBTALÁMICA POSTERIOR.....	27
1. <i>Radiaciones prelemniscas</i>	27
2. <i>Zona incerta</i>	29
C. IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA	30
D. IMÁGENES SENSIBLES A DIFUSIÓN Y TRACTOGRAFÍA	31
E. IRM ESTRUCTURAL Y ENFERMEDAD DE PARKINSON	36
1. <i>Estudios de morfometría basada en voxel</i>	37
2. <i>Estudios de grosor cortical</i>	37
3. <i>Estudios con DTI (mapas de FA y ADC) restringidos a SN</i>	38
4. <i>Estudios con DTI en todo el encéfalo y alteraciones en la conectividad anatómica</i>	39
F. MAPAS DE FA EN NEUROCIRUGÍA DE DESÓRDENES DE MOVIMIENTO	40
G. TRACTOGRAFÍA EN NEUROCIRUGÍA DE DESÓRDENES DE MOVIMIENTO	41
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
A. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	53
B. HIPÓTESIS	53
C. OBJETIVOS	53
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	54
A. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	54
B. SUJETOS	56
C. ADQUISICIÓN DE IRM.....	57
D. PRE- PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES SENSIBLES A DIFUSIÓN	58

E.	FUSIÓN DE IMÁGENES Y REORIENTACIÓN	59
F.	SEGMENTACIÓN DEL ÁREA SUBTALÁMICA POSTERIOR.....	59
G.	SEGMENTACIÓN CORTICAL Y SUBCORTICAL	61
H.	TRACTOGRAFÍA PROBABILÍSTICA	63
I.	TRACTOGRAFÍA LIMITADA POR LA ANATOMÍA.....	64
J.	TRACTOGRAMAS FILTRADOS POR LA INFORMACIÓN DE LA DECONVOLUCIÓN ESFÉRICA.....	66
K.	PROCESO Y REGISTRO DE LAS IMÁGENES POSQUIRÚRGICAS	68
L.	EVALUACIÓN CLÍNICA DEL UPDRS	69
M.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	71
V.	RESULTADOS	72
A.	DESCRIPTIVOS DE LAS MUESTRAS (CONTROL Y EP).....	72
B.	VOLUMEN DE LAS ROIS DEL ÁREA SUBTALÁMICA.....	73
C.	CONECTIVIDAD ANATÓMICA DE LAS RAPRL.....	74
D.	ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LAS RAPRL ENTRE GRUPOS	80
E.	EVALUACIÓN PRE Y POSQUIRÚRGICA DEL UPDRS	82
F.	CORRELACIÓN DE TRACTOS AFECTADOS POR LESIÓN Y LA MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS	83
VI.	DISCUSION	86
VII.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS	102
VIII.	CONCLUSIONES	104
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	105
X.	APÉNDICE	128

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento neurodegenerativo crónico asociado con síntomas motores y no motores relacionados con la disminución de dopamina y alteraciones en el circuito de los ganglios basales (GB). Para el tratamiento de esta patología se recurre en ocasiones a tratamientos neuroquirúrgicos. Existe un sitio dentro del área subtalámica posterior (ASP) denominado radiaciones prelemniscas (Raprl), el cual se ha caracterizado por tener una eficacia superior a otros blancos quirúrgicos (estimulación cerebral profunda o ablación) para el tratamiento de los síntomas motores de la EP, sin embargo a pesar de su gran relevancia hasta el momento se conoce poco acerca de su conectividad anatómica. El objetivo del presente trabajo fue la caracterización anatómica del área utilizando tractografía probabilística mediante imágenes de resonancia magnética (IRM). Se analizaron diferencias en la composición de las Raprl entre pacientes con EP y sujetos control y posteriormente se analizó la relación entre los tractos involucrados en un procedimiento ablativo de las Raprl en pacientes con EP y la mejoría en los síntomas clínicos. La conectividad estructural de las Raprl fue reproducible a lo largo de la muestra, mostrando fibras que atraviesan esta región hacia corteza motora primaria y suplementaria, orbitofrontal, prefrontal, tálamo ventrolateral, globo pálido, cerebelo y tallo cerebral. Todas las regiones cerebrales alcanzadas por las fibras de las Raprl son parte de circuitos motores involucrados en la fisiopatología de la EP, mientras que estos sistemas convergen al nivel del ASP en secciones superiores o inferiores pueden ser segregados espacialmente. Las diferencias entre grupos se localizaron en tractos relacionados con las cortezas orbitofrontal y prefrontal. Nuestros datos sugieren que la mejoría posterior a la cirugía se debe principalmente al involucramiento de tractos del cerebelo contralateral. Sin embargo, el papel de los tractos de la corteza frontal con el mesencéfalo y el globo pálido con el núcleo pedúnculo-pontino en la mejoría de los síntomas queda por dilucidar.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease associated with motor as well as non-motor symptoms related to a decrease of dopamine and alterations in the basal ganglia circuits (BG). Neurosurgical treatments are sometimes used for the treatment of this pathology. There is a site within the posterior subthalamic area (PSA) called prelemniscal radiations (Raprl), which has been characterized for having a superior efficacy compared with other surgical targets (deep-brain stimulation or ablation) in the treatment of the motor symptoms of PD, although despite its great relevance so far little is known about its anatomical connectivity. The aim of the present work was the anatomical characterization of the area using probabilistic tractography by magnetic resonance imaging (MRI). Differences in the composition of the Raprl between PD patients and control subjects were analyzed and subsequently the relationship between the tracts involved in a lesional procedure of the Raprl in PD patients and the improvement on clinical symptoms was analyzed. The structural connectivity of the Raprl was reproducible across participants, showing fibers traversing through this region towards primary and supplementary motor cortex, orbitofrontal cortex, prefrontal cortex, ventrolateral thalamus, globus pallidus, cerebellum and brainstem. All brain regions reached by Raprl fibers are part of motor circuits involved in the pathophysiology of PD, while these fiber systems converge at the level of the PSA, they can be spatially segregated at adjacent levels. Differences between groups were localized in pathways related to orbitofrontal and prefrontal cortex. Our data suggest that the improvement that follows the surgery is mainly due to the involvement of contralateral cerebellar tracts, while injury of the tracts connecting frontal cortex to mesencephalon and pallidum with peduncle pontine nucleus on the symptoms improvement are not clearly established.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT	<i>Anatomically- constrained tractography</i> (Tractografía limitada por anatomía)
ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> (Coeficiente aparente de difusión)
AMS	Área motora suplementaria
ASP	Área subtalámica posterior
CMP	Corteza motora primaria
COF	Corteza orbitofrontal
CPF	Corteza prefrontal
CSD	<i>Constrained spherical deconvolution</i> (Deconvolución esférica restringida)
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i> (Imagen de tensor de difusión)
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i> (Imagen sensible a difusión)
ECP	Estimulación cerebral profunda
EP	Enfermedad de Parkinson
FA	Fracción de anisotropía
FOD	<i>Fiber orientation distribution</i> (Distribución de la orientación de fibras)
FRM	Formación reticular mesencefálica
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GB	Ganglios basales
GP	Globo pálido
GPi	Globo pálido interno o medial
GPe	Globo pálido externo o lateral
HARDI	<i>High angular resolution diffusion weighted imaging</i> (Imágenes de difusión con alta resolución angular)
IMAO	Inhibidores de la monoamina oxidasa
IRM	Imagen por resonancia magnética
L-dopa	Fármaco levodopa
Mapas RGB	<i>Reed Green Blue maps</i> (Mapa de colores: Rojo Verde Azul)
MD	Difusión media

MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina
NPP	Núcleo pedúnculo pontino
NST	Núcleo subtalámico o núcleo de Luys
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-FDG	Tomografía por emisión de positrones y fluorodesoxiglucosa
PLI	<i>Polarized light imaging</i> (Imágenes de luz polarizada)
Raprl	Radiaciones prelemniscas
ROI	<i>Region of interest</i> (Región de interés)
Ru	Núcleo rojo
SIFT	<i>Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms</i> (Tractogramas filtrados por la información de la deconvolución esférica)
SN	Sustancia nigra
SNc	Sustancia nigra <i>pars compacta</i>
SNr	Sustancia nigra <i>pars reticulata</i>
TBSS	<i>Tract-Based Spatial Statistics</i> (Estadísticas espaciales basadas en tractos)
TDI	<i>Track density images</i> (Imagen por densidad de tractos)
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson)
VBM	<i>Voxel-Based Morphometry</i> (Morfometría basada en voxel)
VD	Vía directa de los ganglios basales
VHd	Vía hiperdirecta de los ganglios basales
VI	Vía indirecta de los ganglios basales
VIM	Núcleo ventral intermedio del tálamo
Vop	Núcleo ventral oral posterior del tálamo
Zi	<i>Zona incerta</i>
Zic	<i>Zona incerta caudal</i>

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un padecimiento neurodegenerativo crónico caracterizado típicamente por presentar manifestaciones clínicas motoras como temblor, rigidez, bradicinesia y alteraciones posturales. El tratamiento de elección durante 1950-1960 fue la neurocirugía funcional y estereotáxica, teniendo como blancos quirúrgicos núcleos subcorticales para eliminar los síntomas motores, principalmente palidotomía (ablación del globo pálido interno) y talamotomía (ablación del núcleo ventral lateral del tálamo). En 1967 tras la introducción del fármaco levodopa (L-dopa), se obtuvieron importantes mejorías en los síntomas motores de la EP y las intervenciones quirúrgicas disminuyeron notablemente (Hariz, 2003). Sin embargo tras la terapia prolongada con este fármaco los pacientes comienzan a presentar fluctuaciones motoras y efectos adversos como discinesias que en ocasiones llegan a ser incapacitantes, razón por la que se retomaron los procedimientos neuroquirúrgicos (Speelman & Bosch, 1998).

El tratamiento de neurocirugía funcional tiene por objetivo reducir los síntomas y restaurar la función mediante la intervención del circuito neuronal implicado en la fisiopatología de la enfermedad y, según sea el caso, recurriendo a lesiones o a procedimientos de estimulación cerebral profunda (ECP). Para la EP el tratamiento quirúrgico busca intervenir en el circuito de los ganglios basales con el fin de disminuir la sintomatología clásica causada por el déficit de dopamina, neuromodulador fundamental en las actividades motoras. Existen diferentes blancos quirúrgicos dentro del circuito de ganglios basales, tales como el globo pálido (GP), tálamo y núcleo subtalámico (NST). Existe evidencia clínica de una mejoría superior para la rigidez y el temblor a la de cualquier otro blanco quirúrgico cuando se realiza la estimulación cerebral profunda dentro del área subtalámica posterior (ASP), particularmente en el núcleo de la zona incierta en su porción caudal (Zic) y regiones de sustancia blanca conocidas como radiaciones prelemniscas (Raprl), las cuales contienen diversas poblaciones de fibras que en la actualidad se desconocen con precisión (Velasco et al., 2001; Murata et al., 2003, Kitagawa et al., 2005; Plaha, Ben-Shlomo, Patel, & Gill, 2006; Carrillo-Ruiz et al., 2008; Hariz, Blomstedt, & Zrinzo, 2013; Xie, Bernard, & Warnke, 2012). Por lo tanto, aunque se conocen los efectos terapéuticos de las lesiones y de la neuromodulación dentro del ASP en la EP, no se conoce la anatomía de

los grupos de fibras que interconectan los diversos blancos utilizados para la estimulación profunda del subtálamo.

La tractografía es actualmente la única herramienta no invasiva basada en imágenes de resonancia magnética (IRM) sensibles a la difusión de moléculas de agua que permite la reconstrucción tridimensional de los fascículos de sustancia blanca dentro del sistema nervioso central *in vivo* (Mori & van Zijl, 2002; Behrens et al., 2003; Mori & Zhang, 2006). Así, el objetivo del presente trabajo es describir la conectividad anatómica de las Raprl y distinguir los fascículos involucrados en la mejoría clínica de la sintomatológica de los pacientes con EP tras someterse a un procedimiento ablativo de las Raprl.

Los resultados generados en esta investigación aportan nuevos conocimientos de la conectividad intrincada del circuito de ganglios basales así como también podrían contribuir a obtener un mejor control de la sintomatología de la EP disminuyendo el riesgo de presentar efectos adversos posteriores a la intervención quirúrgica.

II. MARCO TEORICO

A. Enfermedad de Parkinson

1. Incidencia

La EP, descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson, afecta de 1 a 3% de los adultos mayores de 65 años, afectando a más de 4 millones de personas en el mundo entero, número que va en aumento debido a la tasa de sobrevivencia aunado al aumento de prevalencia de enfermedades degenerativas (Collins, Lehmann, & Patil, 2010). La EP es reconocida como la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. Se estima con una incidencia que varía de 10 a 18 casos por 100,000 personas anualmente. De acuerdo con estudios epidemiológicos la incidencia del padecimiento varía de acuerdo a la raza, siendo más común en los hispanos, seguidos de los blancos y asiáticos (Van Den Eeden et al., 2003).

Con el envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida en todo el mundo, se calcula que el número de personas con este padecimiento para el año 2030 se incrementará más del 50% (Dorsey et al., 2007).

2. Etiología

La etiología de este padecimiento aún es desconocida y probablemente es multifactorial. Más del 90% de los casos resultan de una condición esporádica, aunque se han localizado defectos genéticos en LRRK2 y algunas mutaciones relacionadas con Parkin (PARK1, PARK7, PARK5, PARK6, PARK8). Estas condiciones genéticas son las causas más comunes de la EP hereditaria recesiva y dominante respectivamente (Kalia & Lang, 2015). También existen factores ambientales relacionados con la EP, como el empleo de pesticidas (paraquat, rotenona) y exposición a metales pesados (manganeso, hierro, zinc, cobre y aluminio) (Hodaie, Neimat, & Lozano, 2007).

En la actualidad la EP parece ser el resultado de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales que afectan procesos celulares fundamentales. Resultando en agregación de proteínas intracelulares de α -sinucleína (proteína que por defectos en su plegamiento forma los cuerpos de Lewy, común en enfermedades neurodegenerativas)

siendo tóxica para las neuronas. Existen también disfunciones en el transporte membranal de proteínas, hay alteraciones del sistema proteosoma- ubiquitina, disfunción mitocondrial y activación de la vía lisosomal de autofagia. Así como también se ha reportado neuroinflamación mediada por astrocitos y microglia, sin embargo ha sido poco estudiada (Kalia & Lang, 2015).

3. Sintomatología

La EP está asociada a síntomas no motores que preceden a la disfunción motora, éstos incluyen: disfunción olfatoria, deterioro cognitivo, depresión, apatía, ansiedad, desordenes de sueño (sueño excesivo durante el día o trastorno de conducta del sueño REM), disfunción autonómica (constipación), dolor y fatiga (Siderowf & Lang, 2012). Los cuales están asociados con una importante reducción en la calidad de vida.

Las manifestaciones motoras se presentan generalmente con un comienzo unilateral e incluyen la triada clásica conformada por temblor, rigidez muscular y bradicinesia. Se puede presentar también inestabilidad postural y dificultad para la marcha.

El temblor es rítmico de 4 a 6 Hz y se presenta en reposo con predominancia en porciones distales de los miembros ocasionando el temblor clásico denominado “cuenta monedas”, los músculos axiales raramente son afectados (Obeso, Rodriguez-Oroz, Stamelou, Bhatia, & Burn, 2014). Con situaciones de estrés el temblor aumenta en amplitud o puede incrementar en frecuencia. La rigidez consiste en el aumento de tono muscular, reducción de la distensión a movimientos pasivos e incremento de resistencia al estiramiento. La acinesia y la hipocinesia consisten en una reducción en la frecuencia y amplitud del movimiento espontáneo que es notorio cuando se realizan movimientos automáticos. Algunas manifestaciones típicas son la reducción del movimiento de los brazos que tienen los pacientes con EP durante la marcha o la reducción de las expresiones faciales o el parpadeo (Rodriguez-Oroz et al., 2009). La micrografía es una manifestación de una alteración en la ejecución de conductas automáticas previamente aprendidas y consiste en una tendencia progresiva a disminuir la amplitud y velocidad de la escritura. La bradicinesia se caracteriza por tener una reducción en la velocidad al iniciar o ejecutar un movimiento sencillo con la progresiva reducción de su amplitud hasta llegar al cese

completo, existe evidencia que los movimientos desencadenados por estímulos externos están menos afectados que los movimientos que están controlados por comandos internos (Gotham, Brown, & Marsden, 1988).

Debido a la presentación heterogénea de la sintomatología ha habido diferentes intentos por clasificar la EP en diferentes subtipos. Las observaciones clínicas sugieren dos principales subtipos: EP con temblor dominante (con la relativa ausencia de los otros síntomas motores) y EP con predominio de rigidez/acinesia acompañado de inestabilidad postural y dificultad para la marcha (Jankovic et al., 1990; Stebbins et al., 2013). Sin embargo existen pacientes con un fenotipo mezclado o indeterminado con múltiples síntomas motores de severidad similar.

4. Diagnóstico clínico

Este padecimiento es un desorden neurodegenerativo progresivo que comienza años antes de que el diagnóstico clínico basado en síntomas motores pueda realizarse, lo que implica un daño en múltiples áreas dentro del sistema nervioso.

Se realiza con base en los criterios diagnósticos de la sociedad de la EP del Reino Unido (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria*). Considerando únicamente los síntomas motores, su buena respuesta a levodopa (mejoría del >30% en la sintomatología motora en la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* o UPDRS Parte III) y descartando que éstos puedan ser secundarios a eventos vasculares cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, encefalitis, neurolépticos, administración de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP), demencia temprana, parálisis supranuclear progresiva, trastornos cerebelosos, tumor o la presencia de alguna lesión en estudios de imagen (tomografía computarizada o imagen por resonancia magnética (IRM)). Los síntomas motores deben ser de inicio unilateral, el temblor debe estar presente en reposo, la evolución debe ser progresiva y debe de persistir asimetría afectando mayormente el hemicuerpo donde haya comenzado el padecimiento (Gibb & Lees, 1988).

5. Modelo de ganglios basales y fisiopatología de la EP

a) Modelo de ganglios basales

El sistema extrapiramidal se compone por los ganglios basales (GB), conformados por el estriado (núcleo caudado y putamen), GP (externo (GPe) e interno (GPi)), núcleo subtalámico (NST) y sustancia nigra (SN) (Figura 1). Estas estructuras anatómicas se encuentran interconectadas entre sí, así como con áreas corticales, talámicas y del tallo cerebral, a través de circuitos funcional y anatómicamente subdivididos en tres territorios: motor, asociativo y límbico procesando información motora, cognitiva, emocional o motivacional respectivamente (Albin, Young, & Penney, 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990; DeLong, 1990).

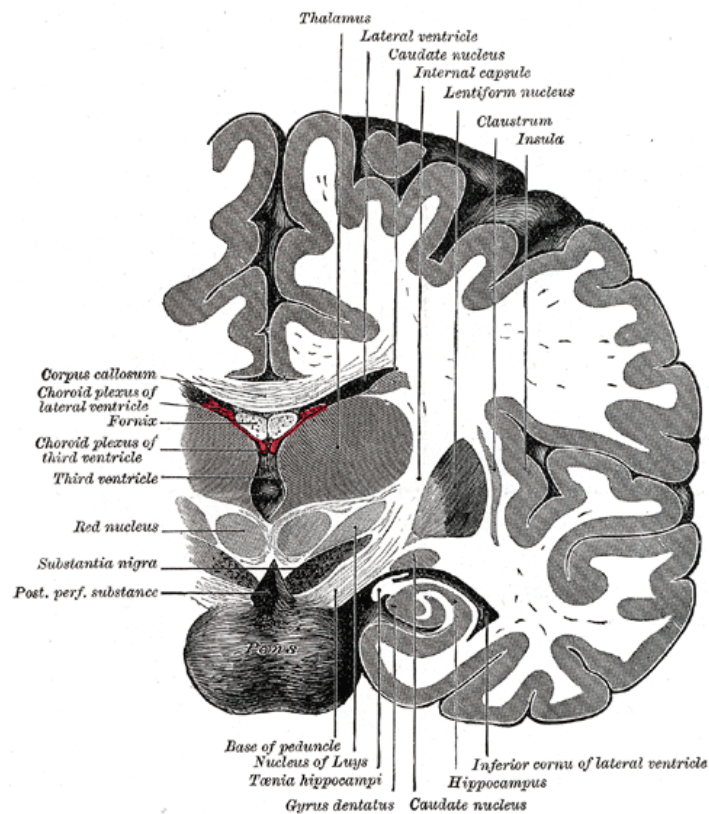


Figura 1. Dibujo esquemático del cerebro en un corte coronal en donde se aprecian los principales componentes de los ganglios basales, conformados por el núcleo caudado, el núcleo lentiforme constituido por el putamen y el globo pálido con sus porciones externa e interna, NST o de Luys y SN (Gray, Howden, & Pick, 2010).

Para el control de los movimientos voluntarios, las interacciones entre la corteza cerebral y los GB son esenciales. Los circuitos neuronales de los GB se encargan de una vez procesada la información cortical a nivel del estriado transmitirla por dos vías, vía directa (VD) e indirecta (VI), hacia los núcleos de salida de estos circuitos (GPi y la sustancia nigra *pars reticulata* (SNr)) para finalmente regresar a la corteza mediante proyecciones talamocorticales. La VD (facilitadora del movimiento) se origina a partir de una subpoblación de neuronas espinosas medianas dentro del estriado que proyectan directamente a los núcleos de salida (expresando receptores D1, sustancia P y dinorfina), mientras que por su parte la VI (inhibidora del movimiento) se origina de una población de neuronas espinosas medianas (expresando receptores D2 y encefalina) que proyecta al GPe quien posee conexiones recíprocas con el NST y a su vez también proyecta a los núcleos de salida de los GB (Alexander & Crutcher, 1990). Recientemente se ha descrito una vía hiperdirecta (VHd) que toma su nombre por sus conexiones cortico-subtalámicas carente de relevos dentro del estriado (Nambu, Tokuno, & Takada, 2002).

Funcionalmente se ha propuesto que para la ejecución de cualquier movimiento voluntario deben de actuar sinérgicamente estas tres vías: cuando un movimiento voluntario es iniciado por mecanismos corticales una señal se envía inicialmente a través de la VHd (vía cortico-NST) para inhibir grandes áreas talámicas junto con sus proyecciones talamocorticales relacionadas con el plan motor seleccionado previamente en el estriado y los otros programas motores competidores. Posteriormente otra señal cortical es enviada a través de la VD (vía cortico-estriato-palidal) para desinhibir las regiones relacionadas con el plan motor elegido y asegurar la activación del programa motor seleccionado, finalmente una tercer señal viaja por la VI (vía cortico-estriato-pálido externo-subtálamo-pálido interno) para inhibir sus blancos talámicos y suprimir movimientos no requeridos, permitiendo un adecuado desarrollo de la función motora (Nambu, 2004). Este proceso de información secuencial asegura que únicamente el plan motor seleccionado se inicie, sea ejecutado y terminado en tiempo apropiado, mientras que al mismo tiempo suprime programas motores competidores.

La activación de la VD mediante las proyecciones GABAérgicas de las neuronas espinosas medianas localizadas en el estriado resulta en una inhibición de los núcleos de salida que a su vez tendrán una reducción en la inhibición tónica de las proyecciones talamocorticales

obteniendo de esta manera la facilitación del movimiento, asegurando la activación del plan motor seleccionado. Por su parte, la activación de la VI tendrá el efecto contrario, y aumentará la actividad de los núcleos de salida de GB y resultará en inhibición del movimiento. La activación de la VHD puede aumentar la actividad de los núcleos de salida del circuito de los GB, a través de la activación del NST que es la única estructura glutamatérgica dentro de este sistema, resultando en una mayor inhibición de la actividad talamocortical, similar a la vía indirecta sin embargo sus efectos son más rápidos debido a que no hace relevo dentro del GPe.

Se sabe que la actividad dopaminérgica proveniente de la SNc modula la actividad entre estas vías. La dopamina facilita la transmisión sobre la VD, por el receptor D1 (mediante la activación de la adenilato ciclasa) y por el contrario produce una inhibición en la VI utilizando el receptor D2 (con efecto inhibitorio sobre la adenilato ciclasa). El efecto general de la dopamina proveniente de la SNc sobre el estriado es contribuir a una “desinhibición selectiva”, mediante la selección y el filtro de las señales externas, para la correcta ejecución de un plan motor (Onn, West, & Grace, 2000); es decir, al seleccionar una acción a realizar se debe de reducir la actividad inhibitoria tónica de los núcleos de salida de los ganglios basales permitiendo así incrementar la actividad excitatoria de las proyecciones talamocorticales seleccionadas para la correcta producción de movimiento.

La organización funcional de los GB en sus inicios fue concebida como un circuito en el que la actividad aferente cortical era enviada a un circuito que enviaba la señal de regreso a la corteza para facilitar o inhibir el movimiento. Sin embargo este diseño ha cambiado ya que actualmente se conoce que los GB poseen múltiples circuitos donde interactúan estructuras corticales y subcorticales muy variadas con circuitos internos de reentrada formando una red compleja, diseñada para seleccionar y desinhibir simultáneamente las acciones motoras a ejecutar dependiendo de las aferencias sensoriales proporcionadas por el entorno (Redgrave et al., 2010; Redgrave, Vautrelle, & Reynolds, 2011).

En la actualidad se conocen interacciones de los GB con núcleos no incluidos dentro del modelo tradicional, como por ejemplo se ha descubierto relación anatómica y funcional con estructuras dentro del tallo cerebral (núcleo pedúnculo pontino (NPP)), estructuras subtalámicas (zona incierta (Zi)), núcleo rojo (Ru), formación reticular mesencefálica (FRM) y cerebelo.

b) Fisiopatología de la EP

La EP afecta al sistema de GB, el cual tiene como función la producción de movimientos espontáneos y automáticos que acompañan al acto motor voluntario y la ejecución automática de los planes motores aprendidos (Marsden, 1982).

La EP se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNc en su segmento ventrolateral que proyecta al estriado en su porción motora (putamen dorsolateral) con la subsecuente disminución en los niveles de dopamina, neuromodulador fundamental en el control de las funciones motoras, presentándose la triada sintomatológica patognomónica conformada por temblor, rigidez y bradicinesia. Estos síntomas aparecen hasta que hay una degeneración de al menos 70% de neuronas nigroestriatales por lo que es sobresaliente la capacidad compensatoria del sistema dopaminérgico (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz, Jellinger, & Seitelberger, 1973), que resulta en cambios morfológicos secundarios en los GB como disminución en la densidad de espinas dendríticas de las neuronas espinosas medianas del putamen y cambios en la densidad y sensibilidad de receptores dopaminérgicos (Galvan & Wichmann, 2008).

La fisiopatología de la EP se explica por una interacción inadecuada dentro del modelo clásico de los GB propuesto hace más de 20 años donde la VD (facilitadora del movimiento) está inhibida, mientras que la VI (inhibidora del movimiento) está facilitada. La disregulación dopaminérgica resultado de la muerte de neuronas de la SNc tiene como consecuencia que los receptores D1 de neuronas estriatales de la VD resulten hipoactivos mientras que los receptores D2 dentro de la VI tendrán una mayor activación. Esta última respuesta conduce a una mayor inhibición del GPe y consecuentemente a una desinhibición del NST. La hiperactividad del NST y la reducción de la inhibición de la VD provoca la excitación excesiva de neuronas del GPi y la sobre inhibición de centros motores talamocorticales y del tallo cerebral, reduciendo la activación cortical neuronal asociada con la iniciación del movimiento, resultando en parkinsonismo (Figura 2).

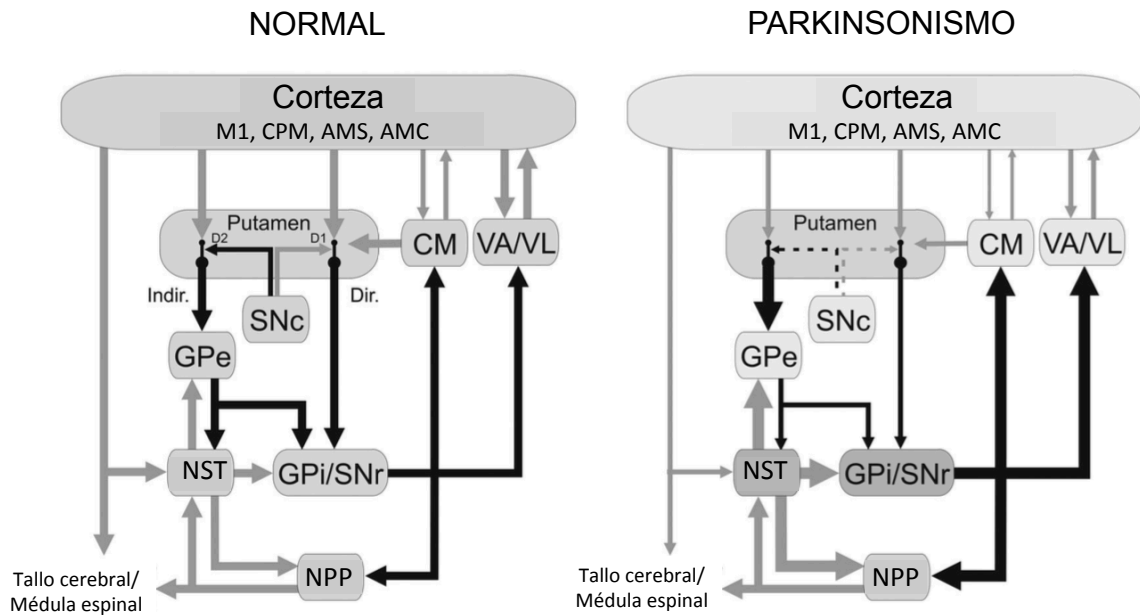


Figura 2. Modelo de los circuitos de GB en el estado fisiológico (panel izquierdo) y en estado de parkinsonismo (panel derecho). Las flechas negras indican conexiones inhibitorias, mientras que las grises muestran conexiones excitatorias. El grosor de las flechas corresponde a su actividad (es decir a mayor grosor es indicativo de mayor actividad). Observándose en el estado parkinsonico un aumento de la inhibición de los núcleos de salida de los GB hacia núcleos talámicos aunado a una disminución de la activación de la VD. Abreviaturas: M1: corteza motora primaria, CPM: corteza premotora, AMS: área motora suplementaria, AMC: área motora del cíngulo, NST: núcleo subtalámico, NPP: núcleo pedúnculo pontino, CM: núcleo centromediano del tálamo, VA/VL: núcleo ventral anterior y ventral lateral del tálamo (Modificado de Galvan & Wichmann, 2008).

El modelo tradicional de GB puede explicar adecuadamente la fisiopatología subyacente a dos de los tres síntomas cardinales de la EP que son la rigidez y la bradicinesia; sin embargo, cuando se intenta explicar la presencia del temblor el modelo resulta insuficiente. Estudios recientes con tomografía por emisión de positrones y fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) sugieren que las manifestaciones clínicas de acinesia y rigidez en la EP se asocian con la disfunción de circuitos motores dentro del circuito cortico-estriado-pálido-tálamo-cortical, mientras que la generación del temblor en la EP está relacionada con cambios

funcionales dentro del circuito cerebelo-tálamo-cortical (Timmermann et al., 2003; Mure et al., 2011; Poston & Eidelberg, 2012). Sin embargo, el vínculo entre la depleción dopaminérgica y los mecanismos que conducen a la actividad neuronal sincrónica en los GB y circuitos cerebelo-tálamo-corticales es desconocida. Por lo tanto casi 200 años después del reconocimiento del padecimiento por James Parkinson el origen del temblor sigue sin dilucidarse.

La depleción de dopamina provoca una sincronización anormal de la actividad neuronal de los GB. En pacientes con EP se ha registrado actividad electrofisiológica en ráfagas en GPe, GPi y NST así como también actividad oscilatoria anormal en rangos de frecuencias α y β , sin embargo posterior al tratamiento con agentes dopaminérgicos desaparecen las oscilaciones patológicas antes mencionadas y comienzan oscilaciones en la banda γ (Brown et al., 2001; Heimer, Bar-Gad, Goldberg, & Bergman, 2002). No se conoce el mecanismo por el cual ocurren oscilaciones de grupos neuronales; se ha propuesto que las oscilaciones GPe-NST pueden estar moduladas por aferencias corticales (Nambu et al., 2002) o talámicas (Castle et al., 2005) al NST. Sin embargo la importancia de las alteraciones electrofisiológicas en la actividad de los GB, talámica y cortical para el desarrollo de los signos de la EP aún no es comprendida con claridad.

Los mecanismos celulares involucrados en el daño neuronal de somas en la SNc en la EP como la agregación anormal de proteínas, falla mitocondrial, muerte celular programada, autofagia y la inflamación han sido intensamente estudiados, pero a pesar de estos conocimientos la causa específica de la enfermedad sigue siendo poco conocida y esta falta de conocimiento ha contribuido a la falta de éxito para desarrollar tratamientos eficaces. Por lo que una nueva aproximación para el estudio de la EP se ha establecido recientemente, en la cual se resalta que posiblemente la falta de progreso para desarrollar terapias neuroprotectoras para esta enfermedad se debe a que se ha abandonado la importancia de la degeneración axonal presente en la EP. Basándose en estudios recientes en donde se sugiere que al momento de la aparición del cuadro clínico de la EP tan sólo cerca del 30% de neuronas de la SN están deterioradas en contraste con lo anteriormente señalado en la literatura y aunado a esto varias observaciones indican que al momento del comienzo sintomatológico de la enfermedad existe una mayor pérdida de terminales de axones estriatales (Cheng, Ulane, & Burke, 2010; Tagliaferro & Burke, 2016). Estudios con

PET dirigidos a examinar la relación entre la pérdida de dopamina en el estriado y el inicio de los síntomas motores han encontrado que los ligandos para el transportador de dopamina o para el transportador de monoaminas vesiculares presentan una pérdida de hasta el 70% (Cheng et al., 2010), por lo que es posible que la pérdida de la función sináptica de las neuronas dopaminérgicas sea uno de los primeros cambios en la fisiopatología de la EP en contraste con la visión clásica de la muerte extensa y cardinal de neuronas en SNc.

Existe cada vez mayor evidencia que apoya la noción que inicialmente la EP afecta sinapsis y axones en un mayor grado que cuerpos celulares, tanto en pacientes como en modelos animales provocando daño o inflamación axonal, cambios en los niveles de proteínas del transporte axonal o expresando marcadores de autofagia axonales, apoyando así que la degeneración del sistema dopaminérgico comienza en el axón y terminales sinápticas involucrando al soma de las neuronas en la SNc en etapas posteriores (Kurowska et al., 2016; Tagliaferro & Burke, 2016). Si bien la evidencia sugiere que los axones son el primer sitio en presentar un cambio degenerativo no necesariamente significa que la alteración primaria a nivel molecular ocurra en los axones, es decir una perturbación primaria que ocurre a nivel nuclear puede resultar en anomalías en la transcripción o traducción que se manifiesten como una disfunción axonal.

Estos hallazgos están en concordancia con estudios previos donde se ha establecido que las neuronas de proyección (cuyos axones se caracterizan por ser largos, delgados y poco mielinizados) son los más vulnerables para procesos neurodegenerativos y los axones de las neuronas dopaminérgicas de la SNc poseen estas características morfológicas (Braak & Del Tredici, 2004). Por lo que en la actualidad se incentiva a tener un mejor balance entre el estudio de los axones y los cuerpos celulares, ya que ambos son de igual importancia crítica para el conocimiento de la enfermedad y posiblemente con un conocimiento más amplio de la degeneración se pueda lograr una adecuada intervención para el tratamiento o prevención de la misma.

6. Neuropatología

La característica patológica fundamental de la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas dentro de la SNc, aunque la pérdida neuronal ocurre también en muchas otras regiones

como el *locus coeruleus*, el núcleo basal de Meynert, el NPP, el núcleo motor dorsal del vago, la amígdala e hipotálamo (Dickson, 2012). En la EP se han encontrado agregados de proteínas anormalmente plegadas llamados cuerpos de Lewy, que contienen inclusiones intracelulares de α -sinucleína, proteína nuclear y sináptica que a altas concentraciones se agrupa y produce neurofilamentos. Los cuerpos de Lewy no solo se encuentran en el sistema nervioso central, también se encuentran en el periférico incluyendo el nervio vago, ganglios simpáticos, plexo cardiaco, sistema nervioso entérico, glándulas salivales, nervios cutáneos y médula adrenal (Kalia & Lang, 2015; Donadio et al., 2016).

En cuanto a la patología macroscópica, la EP cursa en algunos casos con atrofia frontal leve mientras que no existe evidencia de atrofia en el tallo cerebral. La disección *post mortem* revela pérdida del pigmento oscuro clásico de la SN otorgado por la neuromelanina contenida en los somas celulares. La patología microscópica revela cuerpos y neuritas de Lewy que con hemotoxilina y eosina, método de tinción de rutina más utilizado en medicina diagnóstica, tienen una apariencia hialina. A un nivel ultra estructural estos cuerpos se componen de un material granular denso y filamentos nanométricos.

Se ha propuesto un modelo de la progresión de la enfermedad en base al depósito de los cuerpos de Lewy, el cual es ampliamente aceptado ya que su propuesta de una progresión temporal y espacial del depósito de α -sinucleína parece explicar el curso clínico de la EP. Los estudios de Braak proponen seis estadios en la progresión de la EP. Comenzando a ser afectado inicialmente el sistema nervioso periférico y progresivamente deteriorándose el sistema nervioso central en un gradiente caudo-rostral (Braak, Ghebremedhin, Rüb, Bratzke, & Del Tredici, 2004). Los primeros dos estadios corresponden al inicio de los síntomas premotores, en los cuales la afección es predominantemente a nivel periférico (sistema autónomo y olfatorio), mientras que el tercero es el punto temporal donde los síntomas motores se manifiestan por daño en centros motores subcorticales (SNc, NPP); los estadios del cuarto al sexto cursan con daño en sistema límbico y múltiples regiones corticales correspondiendo a etapas tardías de la enfermedad donde los pacientes cursan con deterioro cognitivo y demencia. Este modelo hipotetiza un inicio periférico de la enfermedad que posteriormente va al sistema nervioso central bajo la posibilidad de una diseminación entre neuronas trans-sináptica. Se ha planteado que la difusión de la patología

de la EP esta mediada por una transmisión similar a la transmisión por priones de α -sinucleína entre las neuronas, y en la actualidad se continúa estudiando esta posibilidad (Breid et al., 2016; Verma, 2016).

Si bien el esquema de Braak y cols. propone un marco adecuado de los síntomas dentro de la evolución del padecimiento se debe de tomar en cuenta que este esquema no considera la pérdida neuronal y su distribución, sino que únicamente se basa en los depósitos anormales de α -sinucleína. Siendo que la característica distintiva de una enfermedad neurodegenerativa es la pérdida neuronal selectiva junto con cambios reactivos en astrocitos y microglia.

7. Tratamiento

El tratamiento de la EP puede dividirse en dos tipos: médico y quirúrgico; el primero está basado en la sustitución de dopamina utilizando el precursor L-dopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) y anticolinérgicos. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede conducir a desórdenes de impulsividad (ludopatía, hipersexualidad, atracones de comida o gasto compulsivo) y ha sido asociado con alucinaciones (Hely, Morris, Reid, & Trafficante, 2005). Mientras que aproximadamente entre 4 a 6 años tras la administración de L-dopa el 40% de los pacientes muestra fluctuaciones motoras (periodos “on” y “off”) y no motoras, así como también efectos adversos como contracciones involuntarias anormales de grupos musculares que ocurren con mayor frecuencia tras concentraciones máximas de L-dopa (discinesias, distonía), el porcentaje de los pacientes con estas complicaciones aumenta a un 90% tras un lapso de 9 a 15 años con el tratamiento farmacológico (Ahlskog & Muentner, 2001). Eventualmente, un gran porcentaje de los pacientes mostrarán fluctuaciones que requieran alternativas terapéuticas. Es por estas razones que la alternativa quirúrgica se ha utilizado y se divide en cuatro áreas: procedimientos ablativos, neuroestimulación, implantes y terapias de recuperación (Hodaie et al., 2007), dada la naturaleza de nuestro protocolo de investigación a continuación profundizaremos en los primeros dos.

a) Lesiones

Las lesiones talámicas preferencialmente se realizan si predomina el temblor mientras que la palidotomía (en el GPi) se usa para las discinesias, la rigidez y la bradicinesia, obteniendo también efectos benéficos en la marcha y balance, pero con escaso efecto sobre el temblor. En relación a las subtalantomías, si bien hoy en día este término se restringe a hacer referencia a lesiones dentro de los bordes anatómicos del NST, durante la era de las ablaciones (1960-1970s) consistía en la lesión del tálamo subventrolateral, fibras perirubrales (Andy, Jurko, & Sias, 1963), área subtalámica posterior (ASP), Zi (Mundinger, 1965), Raprl (Velasco, Molina-Negro, Bertrand, & Hardy, 1972; Velasco, Velasco, & Machado, 1975; Velasco, Velasco, & Maldonado, 1976) y campos de Forel H2 (fascículo lenticular), aunque este último procedimiento también se conocía como campotomía (Spiegel et al., 1963). La ventaja de realizar la intervención en las fibras palidotálámicas es que se necesita una lesión de menor tamaño para obtener resultados en comparación a cuando el blanco es el GPi. En la actualidad las lesiones dentro del NST se realizan con cautela ante el riesgo de inducir hemibalismo, así como también se continúan las intervenciones dentro del ASP, Zi y Raprl (Merello et al., 2008; Alvarez et al., 2009; Jourdain & Schechtmann, 2014; Jourdain, Schechtmann, & Di Paolo, 2014). Los procedimientos ablativos se realizan preferentemente cuando los síntomas son unilaterales o de predominio unilateral siendo ejecutada la intervención en el hemisferio contralateral al hemicuerpo mayormente afectado, ya que los efectos adversos son menores en comparación con lesiones bilaterales.

Existen diferentes estudios que prueban la eficacia y seguridad de procedimientos ablativos dentro del NST (Jourdain et al., 2014). Se ha comparado la efectividad de procedimientos unilaterales de subtalantomía y de palidotomía concluyendo que ambos procedimientos ofrecen una mayor mejoría en los síntomas motores y que son altamente efectivos para la EP, mostrando que la subtalantomía tiene adicionalmente la ventaja de reducir la dosis de L-dopa (Coban, Hanagasi, Karamursel, & Barlas, 2009). Aunado a estos hallazgos se ha encontrado que la mejoría tras procedimientos ablativos unilaterales continua hasta por 24 meses en el hemicuerpo contralateral a la intervención, logrando una reducción significativa de las discinesias, atenuando las fluctuaciones motoras y alcanzando un decremento importante de la dosis media de L-dopa (Patel et al., 2003). También se ha

explorado el resultado tras procedimientos bilaterales ablativos del NST y no se encuentran déficits cognitivos significativos tras la intervención, reportando una mejoría de síntomas depresivos tras la cirugía con desinhibición y euforia transitorias (Bickel et al., 2010). Existe evidencia que apoya realizar lesiones extensas más allá del borde del NST involucrando fibras palidofugales o la Zi, que podrían controlar adecuadamente los síntomas con menor incidencia de efectos adversos como hemibalismo (Patel et al., 2003). Las lesiones interrumpen las descargas erráticas dentro del circuito de GB al dañar directamente los núcleos o las fibras dentro del sistema, lesionando específicamente la estructura de salida del circuito de GB (el GPi) o bien disminuyendo la sobreactividad glutamatérgica (el NST). Mientras que la ablación de fibras palidofugales interrumpe la transmisión de información eferente inhibitoria del GPi hacia núcleos del tallo cerebral y circuitos tálamocorticales. Sin embargo aunque ha sido bien caracterizado el beneficio sintomatológico tras lesiones restringidas al área de las Raprl se desconoce la conectividad anatómica de las fibras que las conforman.

b) Estimulación cerebral profunda

La neuroestimulación también conocida como estimulación cerebral profunda (ECP), consiste en la aplicación de pulsos de corriente de alta frecuencia en estructuras subcorticales con propósitos terapéuticos. La ECP fue aplicada con gran auge para desórdenes del movimiento desde 1980 (Benabid, Pollak, Louveau, Henry, & de Rougemont, 1987), desplazando a los procedimientos ablativos debido a que la ECP es menos invasiva, produce menos efectos adversos, es reversible y ajustable. El blanco quirúrgico para la aplicación de ECP obedece a las mismas indicaciones que los procedimientos ablativos los cuales son dictados por la sintomatología propia de cada paciente, añadiéndose recientemente el NPP en pacientes con predominio de alteraciones posturales o problemas de marcha. La neuromodulación de la sustancia blanca del ASP (Murata et al., 2003; Kitagawa et al., 2005) compuesta por las Raprl (Velasco et al., 2001) y posteriormente de la porción caudal del núcleo de la zona incerta o Zic (Plaha et al., 2006; Blomstedt et al., 2012), se ha caracterizado por obtener grandes mejorías en cuanto a disminución de temblor y mejor para la rigidez en Raprl. Es notable que todos los blancos

quirúrgicos para la ECP en desórdenes de movimiento son núcleos, a excepción de las Raprl que son un conjunto de fibras y cuya conectividad hasta el momento permanece poco estudiada. En la época de la cirugía ablativa los blancos eran principalmente fibras (Campos de Forel y ansa lenticular de Spiegel y Wycis en 1956 y 1958 respectivamente, región subtalámica de Mundinger 1965, fibras perirubrales de Andy 1965 y Raprl 1972) por considerar que para obtener resultados permanentes se requerían de lesiones más discretas en las fibras que en los núcleos, así como que los núcleos tenían formas variadas y las lesiones esféricas sobrepasaban los límites del núcleo provocando efectos indeseables.

Los mecanismos de acción de la ECP aún están en controversia. Cuando se introdujo esta terapia y se comparó con los efectos de las cirugías ablativas, que previamente se realizaban con regularidad para desordenes de movimiento, se pensó que dados los efectos resultantes tan similares quizá la ECP actuaba de manera análoga a los procedimientos ablativos: inactivando el tejido susceptible a la estimulación a través de mecanismos como el bloqueo de la despolarización o mediante la liberación local de neurotransmisores inhibitorios. Sin embargo los mecanismos celulares son mucho más complejos. Registros electrofisiológicos han demostrado que la ECP tiene múltiples acciones tanto en cuerpos neuronales así como en fibras (tanto aferentes como eferentes) y que sus acciones pueden diferir con la distancia respecto al sitio de estimulación (Wichmann & DeLong, 2011). Se ha sugerido que la estimulación de alta frecuencia pudiera causar una supresión reversible de la actividad neuronal o interferir con la difusión de la actividad oscilatoria anormal dentro de los circuitos cerebelo-talámicos o tálamo- corticales. Mediante mecanismos no sinápticos (bloqueo de la despolarización de los canales de sodio, efectos antidrómicos) o sinápticos (activación de las interneuronas talámicas inhibitorias) (Strafella et al., 1997; Beurrier, Bioulac, Audin, & Hammond, 2001; Li et al., 2012).

Con técnicas de optogenética se logra activar o inhibir selectivamente circuitos neuronales permitiendo obtener una deconstrucción de los mismos. Utilizando estos métodos se ha descrito, en modelos experimentales en ratas hemiparkinsonianas tras una inyección unilateral de 6-hidroxidopamina, que la intervención restrictiva de altas frecuencias de estimulación dirigida a disminuir la acción de neuronas locales excitadoras del NST parece ser insuficiente para lograr efectos terapéuticos en los síntomas motores; no obstante, la aplicación de estimulación de alta frecuencia aplicada a fibras aferentes dentro del NST

redujo la actividad de espigas de neuronas subtalámicas en todas las frecuencias obteniéndose una mejoría significativa al revertir los síntomas parkinsonianos. Se demostró así que no son propiamente los somas los posibles responsables del beneficio de la ECP en el NST sino que son las fibras cercanas con sus aferencias al núcleo las responsables de la mejoría de los síntomas motores, y demostraron que estas fibras provenían de la corteza cerebral, específicamente de las neuronas de la capa V del área motora primaria y proponen que muy probablemente también puedan ser responsables de la mejoría fibras de la Zi (Gradinaru, Mogri, Thompson, Henderson, & Deisseroth, 2009). Probablemente el conjunto de fibras responsables de los cambios en la actividad motora representen nodos compactos para acceder a la actividad convergente de áreas más extensas mediante sus proyecciones. Bajo estos antecedentes es de principal importancia caracterizar la conectividad implicada en los alrededores del NST, donde se encuentran localizadas las Rap1 y la Zi contenidas en el ASP.

Existen limitaciones en la práctica de la ECP como su alto costo, la necesidad de un entrenamiento altamente especializado, la programación postoperatoria, el reemplazo periódico del generador de pulsos, complicaciones de infección o hemorragias intracraneanas entre otras. Sin embargo la mejoría sintomatológica, la baja incidencia de complicaciones posquirúrgicas y la posible reversión de efectos adversos observados en pacientes tratados con ECP son razones obvias para su uso extenso alrededor del mundo. No obstante en la actualidad los procedimientos ablativos son una alternativa, si bien la subtalamotomía continúa considerándose como un procedimiento experimental para la EP a menudo se ofrece a los pacientes en los países con menor desarrollo económico, cuando los pacientes financian sus propias cirugías (aún en países desarrollados) o cuando por razones de distancia es imposible para el paciente asistir en repetidas ocasiones a consulta para el adecuado ajuste de los parámetros del equipo de ECP. En un amplio estudio basado en encuestas internacionales se concluyó que mundialmente la cirugía ablativa se continúa realizando por aproximadamente 65% de neurocirujanos independientemente de la situación económica del país en donde laboran (Jourdain & Schechtmann, 2014).

B. Área subtalámica posterior

El ASP está limitada anterior y lateralmente por el borde posterior del NST y el borde interno de la capsula interna, inferiormente por el borde dorsal de la SN, superiormente el área está delimitada por el borde ventral de los núcleos talámicos, medialmente se encuentra el borde lateral del núcleo rojo (Ru) e hipotálamo y en su límite posterior se encuentra el lemnisco medio. Los componentes del ASP son: las Raprl conformadas por fascículos de sustancia blanca y la Zic (Blomstedt, Sandvik, Fytagoridis, & Tisch, 2009). El ASP es una zona de encrucijada en donde están inmiscuidas fibras de ascenso y descenso hacia varios núcleos de relevo.

1. Radiaciones prelemniscuales

Desde 1972 durante procedimientos ablativos se encontró que con la simple introducción del electrodo de 1mm de diámetro en el subtálamo se podía detener inmediatamente el temblor, en una zona conformada por sustancia blanca que corresponde a las Raprl en el atlas de Schaltenbrand-Wahren (Velasco et al., 1972).

Las Raprl se localizan entre el mesencéfalo y el diencefalo por debajo del tercio posterior de la línea intercomisural entre el NST y el Ru, delante del lemnisco medio en la porción de la calota mesencefálica (Figura 3).

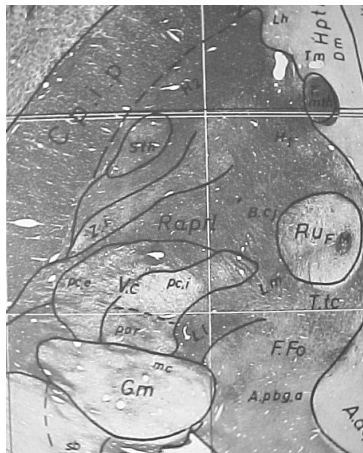


Figura 3. Corte axial de la región subtalámica posterior izquierda -1.5mm por debajo del nivel CA-CP, tomado del atlas de Schaltenbrand- Wahren, ubicando a las Raprl

laterales al núcleo rojo (Ru) mediales al núcleo ventrocaudal del tálamo (Vc) y posteromediales al núcleo subtalámico de Luys (Sth) y la zona incerta (Zi).

Forel describió esta región en 1877 denominándolas B. A. Th para distinguirlas de los campos H localizados anteromediales respecto al primer grupo de fibras (Forel August, 1877). La denominación de Raprl fue elaborada por Cécile Vogt-Mugnier en 1909, ya que se constituyen por sustancia blanca proveniente del cerebelo y otras regiones cuyo trayecto transitaba justo por delante del lemnisco medio; su alumno Hassler en 1959 las incluyó con este nombre en su atlas estereotáxico (Carrillo-Ruiz, J. D., 2007; Carrillo-Ruiz et al., 2007; Carrillo-Ruiz JD et al., 2011).

Esta región aparece bien delimitada en el atlas de Schaltenbrand- Wahren, el cual es el atlas más utilizado para procedimientos neuroquirúrgicos (Schaltenbrand G & Wahren W, 1977). Sin embargo en otros atlas del tallo cerebral como en el de Mai-Paxinos esta región no aparece y en su lugar existe un espacio en blanco (Mai & Paxinos, 2011). De acuerdo a la nomenclatura utilizada en el atlas de Morel las Raprl están incorporadas al fascículo cerebelotalámico que incluye el área prerubral conteniendo a los campos H de Forel (Morel, Magnin, & Jeanmonod, 1997). El fascículo cerebelotalámico se origina de los núcleos cerebelosos profundos (dentado, interpósito y fastigio) y pasa a lo largo del pedúnculo cerebeloso superior y cruza la línea media para continuar entre la Zi y el núcleo Ru durante su ascenso al tálamo. Sin embargo es altamente probable que el área de las Raprl, aparte de estar constituida por fibras cerebelotalámicas contenga fibras conectando diferentes sistemas ya que es una vía de paso de fibras de ascenso y de descenso similar a un embudo en donde estas fibras se concentran dentro de un pequeño volumen. Existen investigaciones que sugieren que las Raprl contienen axones de la formación mesencefálica reticular ya que la estimulación de esta área induce respuestas electroencefalográficas de reclutamiento cortical similar a la estimulación del área tegmental mesencefálica (Velasco et al., 1975; Jiménez et al., 2000). Estos datos favorecen a la suposición de que las Raprl contienen más de un grupo de fibras y que existen dentro de ellas al menos dos grupos distintos de fibras, el primero relacionado con una conectividad cerebelosa y un segundo grupo involucrado en el control de los movimientos en relación con la atención.

En el 2000 se retomó este blanco estereotáxico con técnicas de ECP (Velasco et al., 2001), obteniendo una mejoría del 94% para la rigidez, superior a la de cualquier otro blanco quirúrgico y una mejoría del 90% para el temblor contralateral. Se reportaron efectos adversos transitorios de disartria y mareo que se revierten tras la disminución de la amplitud de pulso (Carrillo-Ruiz et al., 2008), confirmando de esta manera la seguridad y alta efectividad de este sitio quirúrgico. Sin embargo la estructura anatómica responsable del efecto óptimo obtenido tras la ECP en el ASP aún está en debate y quizá puedan estar implicadas más de un grupo de fibras.

2. Zona incerta

Aguste Forel en 1877 fue quien denominó y describió a esta estructura debido a que “nada cierto puede ser dicho acerca de ella” (Forel August, 1877). La Zi es un núcleo heterogéneo en el diencefalo que se encuentra inferior y ventrolateral a los núcleos talámicos, y que yace sobre la superficie superior y medial del NST. El núcleo puede ser subdividido en cuatro subsectores (visceral, activador, atencional y motor) con base en sus propiedades tanto morfológicas como funcionales, dónde la porción motora reside en la parte caudal del núcleo (Zic) (Mitrofanis, 2005). En la actualidad se desconoce su papel dentro de la fisiopatología en desórdenes de movimiento. Se sabe que la Zi tiene conexiones recíprocas con distintas partes del sistema nervioso central como por ejemplo con núcleos profundos del cerebelo (interpósito), núcleos motores del tallo cerebral, ganglios basales, tálamo y corteza cerebral. Se conoce que el neurotransmisor eferente de la Zi en su porción caudal es el ácido γ -aminobutírico (GABA). A este núcleo se le han atribuido diversas funciones, como: el control de la actividad visceral, influenciar la activación o el despertar, cambiar la atención, el mantenimiento de la postura y la locomoción.

En 2006 se comprobó una mayor mejoría sintomatológica en pacientes con EP cuando la ECP se aplicaba en la Zic que cuando se administraba en el NST, sobre todo para el temblor, obteniéndose una mejoría para el temblor del 93%, para la rigidez un 76% y para la bradicinesia un 65% (Plaha et al., 2006).

C. Imágenes por Resonancia Magnética

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) son un medio no invasivo que permite visualizar la anatomía cerebral, y por esta razón son ampliamente usadas en la planeación de neurocirugías estereotáxicas y funcionales.

La IRM utiliza el fenómeno de resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición de los tejidos para lo cual es indispensable contar con un campo magnético principal (B_0) con una potencia adecuada, generalmente mayor a 1.5 Teslas, el cual tiene un efecto físico sobre los núcleos atómicos. Todos los elementos con un número impar de protones dentro de su núcleo tienen un momento angular o espín, cuando estos núcleos son expuestos a un campo magnético externo su propiedad magnética de comportarse como dipolo hace que se alineen con la fuerza magnética aplicada. El hidrógeno tiene esta característica y conforma más del 70% del cuerpo humano, es por ello que nos permite obtener información acerca del tejido. Una vez alineados al campo magnético B_0 se perturba su alineación con una radiofrecuencia induciendo un campo magnético oscilatorio y la respuesta que tienen los hidrógenos cuando se elimina este campo es regresar a su estado inicial; esta señal es captada mediante bobinas receptoras para así generar la imagen. La radiofrecuencia es capaz de influir a los protones de hidrógeno debido a la razón giromagnética, cuando los protones están alineados con B_0 precesan alrededor de la dirección del campo magnético a determinada frecuencia conocida como frecuencia de Larmor, si el pulso de la radiofrecuencia está sintonizado en la misma frecuencia los protones podrán volcar su eje de precesión hacia el eje indicado por la radiofrecuencia que está localizado ortogonal al eje de B_0 , generando así un vector de magnetización que es perpendicular a su estado inicial. Cuando el pulso de radiofrecuencia es apagado este vector de magnetización tiende a alinearse nuevamente con el campo magnético principal (Dominik, Köchli, & Marincek, 2006).

Existen diferentes contrastes en las imágenes adquiridas mediante esta técnica, siendo las más utilizadas el contraste T1 y T2, conocidas también con tiempo de relajación longitudinal y transversal respectivamente. La relajación es el fenómeno de realinación de los protones hacia B_0 y su duración está en relación con la disipación de la energía que está dictada por las características tisulares, resultando así una adecuada fuente de contraste endógeno. Los tejidos más densos como el cuero cabelludo transmiten energía con mayor

rapidez reflejado en un T1 corto mientras que el agua posee un T1 largo, traduciéndose en la intensidad de la imagen, mayor intensidad y menor intensidad respectivamente.

Cabe mencionar que la señal de cada voxel (del inglés volumetric pixel, es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional) está relacionada directamente con la cantidad de protones contenidos en el mismo, lo cual es una limitante importante al querer aumentar la resolución de la adquisición, ya que al tener voxeles más pequeños la señal proporcionada por los protones en ese volumen será menor y la relación señal ruido no será óptima para obtener un adecuado contraste.

Mediante secuencias anatómicas T2- spin eco o imágenes de inversión recuperación los núcleos conformados por sustancia gris aparecen como una señal hipointensa fácilmente identificable; este efecto es provocado por depósito normal de hierro dentro de los GB (Dormont et al., 2004), sin embargo los tractos de sustancia blanca no son identificables mediante estas secuencias.

D. Imágenes sensibles a difusión y Tractografía

Las imágenes sensibles a difusión (*Diffusion-Weighted Imaging*, DWI por sus siglas en inglés) aprovechan el desplazamiento de las moléculas de agua medidas en diferentes direcciones espaciales durante la adquisición de la imagen (Le Bihan, 2003). La difusión de las moléculas tiene una dirección preferencial a lo largo de los axones en comparación a un sentido transversal, debido a que se encuentra restringido su movimiento por la pared celular.

Para el procesamiento de las DWI tradicionalmente se utiliza el modelo del tensor de difusión (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI por sus siglas en inglés) que determina la orientación promedio de las fibras basado en la dirección preferencial de la anisotropía dictada por la citoarquitectura y coherencia propia del tejido contenido dentro de cada voxel para, a partir de esta información, construir un tensor, cuyo vector principal (v_1) asociado al autovalor principal (λ_1) indica el eje de mayor anisotropía y está en relación con una dirección paralela a los axones contenidos en ese voxel (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994) (Figura 4).

A través del estudio de los patrones espaciales de la difusión del agua, modulados por el propio tejido, es posible inferir características micro-estructurales de la sustancia blanca. Mediante las imágenes por DTI se obtienen parámetros indicativos de la micro estructura propia del tejido, como por ejemplo la fracción de anisotropía (FA) y la difusión media (DM), la primera es una medida cuantitativa de la orientación y direccionalidad de la difusión anisotrópica contenida en cada voxel, mientras que la DM o también conocida como coeficiente aparente de difusión (*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC por sus siglas en inglés) indica la magnitud de difusión del agua (Basser et al., 1994). La FA es un valor escalar definido de cero a uno, un valor de cero implica una difusión isotrópica (igual en todas direcciones, libre de restricciones) mientras que un valor de uno es referente la difusión que se limita únicamente a un eje siendo totalmente anisotrópica (la difusión ocurre solo en una dirección y está restringida en cualquier otra). Estas medidas son bastantes sensibles a una serie de propiedades de los tejidos tales como la densidad axonal, diámetro axonal y el grado de mielinización. Cuando la FA es cero el modelo del tensor se visualiza como una esfera mientras que cuando el FA tiende a 1 el modelo tendrá una forma elipsoidal muy alargada señalando la dirección en donde ocurrió la difusión preferencial. El modelo del tensor es ampliamente utilizado y es fácilmente interpretable biológicamente ya que una disminución de la difusión axial (en el eje longitudinal) refleja una pérdida axonal, mientras que un aumento de la difusión radial (en el eje transversal) refleja un posible daño en la mielina, y/o una disminución de la densidad de axones (Song et al., 2002). Con la información del modelo de DTI se pueden construir mapas de colores en los que se muestra la dirección principal de difusión, conocidos como mapas RGB (*Red Green Blue maps*, por el nombre en inglés de los colores contenidos en los mismos) en los que cada color nos da información acerca de la dirección de las fibras contenidas en ese voxel de la siguiente manera: el color azul es indicativo de una dirección supero-inferior (o infero-superior, ya que no podemos saber el sentido del flujo de la información), en verde fibras en la dirección anteroposterior y en rojo fibras con dirección izquierda-derecha.

Las DTI persiguen realizar un modelo del perfil de la difusión del agua dentro de cada voxel de la imagen asumiendo una difusión gaussiana, presentando limitaciones ya que posee únicamente una orientación preferente por lo que no puede describir adecuadamente un sistema que no tenga poblaciones de fibras orientadas coherentemente (Hagmann et al.,

2006); es decir, las imágenes por tensor de difusión no permiten visualizar cruces de fibras dentro de un voxel. Cabe resaltar que más de un tercio de voxeles de sustancia blanca contienen cruces de fibras (Jeurissen, Leemans, Tournier, Jones, & Sijbers, 2013a).

Existen muchos otros tratamientos matemáticos para estimar la arquitectura del tejido a partir de las señales sensibles a difusión. Uno de los más intuitivos es la deconvolución esférica restringida (*Constrained Spherical Deconvolution*, CSD por sus siglas en inglés), modelo que es capaz de determinar múltiples orientaciones de fibras contenidas dentro de un mismo voxel al aprovechar DWI con múltiples direcciones de difusión durante la adquisición (Tournier, Calamante, Gadian, & Connelly, 2004; Tournier, Calamante, & Connelly, 2007). Este modelo logra estimar la orientación de distintos grupos de fibras contenidos en un mismo voxel a través de la función de densidad de orientación de fibras (Fiber Orientation Density function, FOD por sus siglas en inglés), en donde para cualquier punto de una esfera se representa el número relativo de partículas que han difundido a lo largo de ese eje (Figura 4). Las FODs proporcionan una estimación de distribución de orientaciones de distintos grupos de fibras suponiendo que la señal de difusión medida en cualquier haz de fibras esté debidamente descrita por una función de respuesta (*response function*), estimada individualmente en base a los datos de cada sujeto. Así el modelo de CSD es capaz de resolver orientaciones de fibras separadas por pequeños ángulos que con el modelo del tensor resulta imposible.

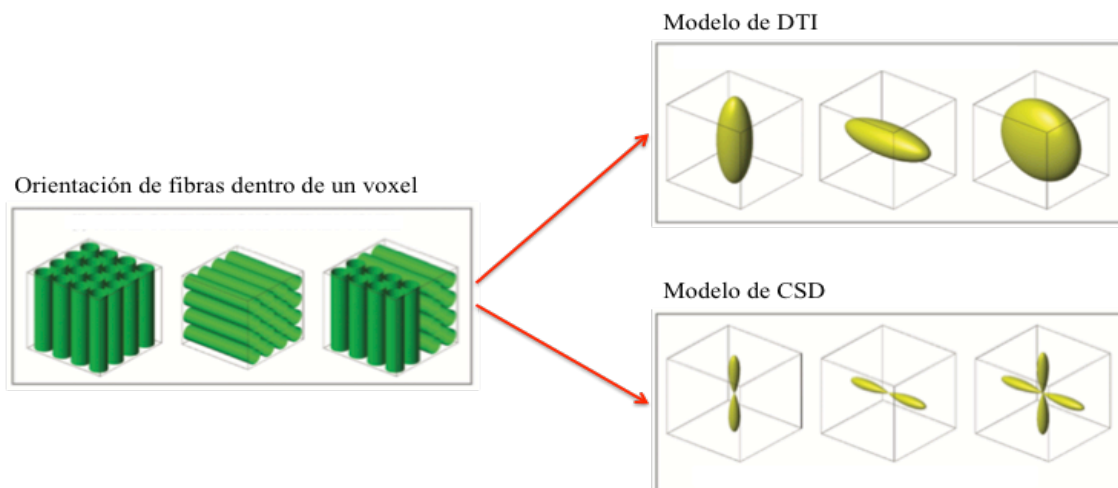


Figura 4. En el panel izquierdo se observan tres diferentes grupos de fibras contenidos dentro de un voxel. En el panel derecho se ilustran las elipsoides del tensor derivadas de la

señal de DWI en cada voxel respectivamente mientras que en el panel inferior se usa CSD.

Es notorio que en el voxel en el que existen cruces de fibras el DTI no solo falla en representar el número de poblaciones de fibras sino que también brinda una orientación errónea mientras que con CSD se puede identificar apropiadamente las dos poblaciones de fibras con una orientación adecuada (modificado de Farquharson et al., 2013).

La función de respuesta consiste en el resultado de la señal esperada para un voxel que contiene un único haz de fibras coherentemente orientado, se estima directamente en los datos de la imagen al promediar la señal de difusión a partir de un conjunto de voxeles que contienen una única población de fibras orientadas congruentemente (*single fibre mask*), es decir únicamente se consideran voxeles con alto grado de anisotropía. La función de respuesta describe la intensidad de la señal de difusión que resultaría de medir la función de orientación de un único haz de fibras alineado a lo largo del eje Z (Figura 5). De esta forma el método de la CSD puede utilizarse para estimar adecuadamente las distintas distribuciones de las orientaciones de diferentes poblaciones de fibras presentes en cada voxel de las imágenes. Mediante éste método la señal medida durante una adquisición de DWI con alta resolución angular (*High Angular Resolution Diffusion Weighted Imaging*, HARDI, por sus siglas en inglés) se puede expresar como la convolución sobre coordenadas esféricas de la función de respuesta con las FODs. Por esta razón las FODs se pueden estimar a través la operación de deconvolución esférica restringida inversa, la cual puede ser realizada eficientemente usando armónicos esféricos y rotacionales (Tournier, Calamante, Gadian, & Connelly, 2004; Tournier, Calamante, & Connelly, 2007). Finalmente las FODs contienen la información obtenida con respecto a las orientaciones de las diversas poblaciones de fibras que puedan estar presentes, incluyendo la incertidumbre alrededor de cada una de éstas orientaciones estimadas así como también de sus respectivas fracciones de volumen (Figura 5).

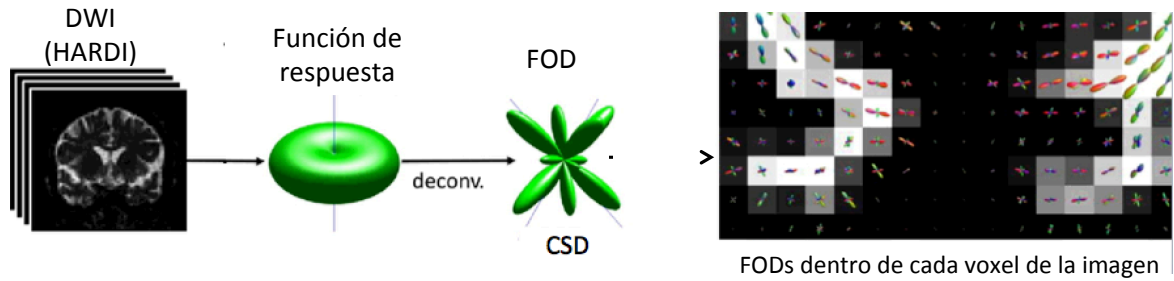


Figura 5. Se observa como a partir de una adquisición de DWI con HARDI se estima la función de respuesta, establecida únicamente por los voxeles que contengan un solo grupo de fibras con una misma orientación, y en base a esta función de respuesta se obtienen posteriormente las FODs por el método de CSD, obteniendo finalmente dentro de cada voxel una FOD referente a los distintos grupos de fibras contenidos con sus respectivas orientaciones (modificado de Roine et al., 2015).

Se ha estudiado cuál es la base de la difusión anisotrópica del agua en el sistema nervioso pudiendo estar involucradas estructuras orientadas longitudinalmente dentro de los axones como la mielina, la membrana axonal, los microtúbulos, los neurofilamentos o el transporte axonal, que podrían obstaculizar la difusión del agua perpendicular a la longitud del axón causando que el coeficiente de difusión perpendicular sea menor al coeficiente de difusión paralelo. La evidencia sugiere que la difusión del agua anisotrópica en las fibras del sistema nervioso se debe al denso empaquetamiento de los axones y sus membranas que impiden la difusión del agua perpendicular al eje más largo de las fibras (Beaulieu, 2002). Concluyendo así que las membranas axonales son las principales responsables del comportamiento anisotrópico de la difusión del agua dentro del sistema nervioso, pudiendo la mielina modular la anisotropía hasta cierto punto dentro de un grupo determinado de fibras.

La tractografía consiste en la reconstrucción en tres dimensiones de las trayectorias de fascículos de sustancia blanca y es un medio no invasivo que permite evaluar la conectividad anatómica cerebral (Mori & van Zijl, 2002). Esta técnica determina la conectividad de los voxeles basándose en la información proporcionada por los modelos matemáticos que analizan las DWI como el DTI o la CSD, permitiendo así lograr la visualización, localización y relativa cuantificación de los tractos. La CSD resulta muy útil en el campo de la tractografía ya que mejora la caracterización de la orientación de fibras y

promueve el seguimiento más adecuado de tractos a través de regiones con múltiples poblaciones de fibras o regiones contaminadas con efectos de volumen parcial.

Los algoritmos de tractografía se dividen en métodos determinísticos y probabilísticos. Ambos métodos pueden utilizar una máscara definida por el usuario dentro del parénquima cerebral denominada comúnmente “semilla” (que puede ser una región de interés específica, toda la superficie de sustancia blanca o bien la interfaz de sustancia gris y sustancia blanca), punto en donde se inicializa la tractografía y del cual se desprenden las líneas de difusión denominadas “*streamlines*” con las cuales se obtiene la visualización de fascículos de sustancia blanca. Estas *streamlines* se propagan de acuerdo a la información contenida en los FODs de cada uno de los voxeles que visitan, y terminan de acuerdo a los criterios que el usuario defina por ejemplo al llegar a voxeles con baja anisotropía (como los que contienen líquido cefalorraquídeo o sustancia gris cortical) o al hacer un giro en un ángulo que biológicamente resulta poco plausible.

La tractografía determinística sigue la dirección de mayor magnitud tomando únicamente la dirección dominante del siguiente voxel, mientras que la tractografía probabilística calcula una función de probabilidad entre voxeles adyacentes, midiendo la probabilidad de que exista una trayectoria que conecte a los mismos (Behrens et al., 2003). Ambas técnicas tienen ventajas y desventajas: la tractografía determinística tiene un menor número de falsos positivos, pero excluye trayectorias de fibras que están presentes en menor proporción, o que presentan curvaturas impidiendo por la tanto su adecuada visualización, mientras que la probabilística tiene mayor posibilidad de encontrar grupos distintos de fibras aledañas a un haz principal pero conlleva la posibilidad de falsos positivos.

E. IRM estructural y Enfermedad de Parkinson

La IRM se usa comúnmente en la práctica clínica para diferenciar la EP idiopática del parkinsonismo secundario relacionado a accidente cerebrovascular o lesiones estructurales. Sin embargo las secuencias de IRM convencional son incapaces de detectar cambios en estructuras cerebrales cuando la EP es idiopática. Algunos grupos de investigación han tratado de utilizar secuencias específicas sensibles a la concentración de hierro en la SN y han encontrado que existe un aumento en la concentración de hierro en la porción lateral de

la SN en etapas tempranas de la enfermedad (Martin, Wieler, & Gee, 2008). Estudios longitudinales demuestran que existen correlaciones significativas entre el cambio de la concentración del metal en la SN y el deterioro motor (Wieler, Gee, & Martin, 2015), detectando un mayor contenido de hierro en los pacientes con mayor progreso de la enfermedad. Sin embargo el número de pacientes en estos estudios es limitado y la evidencia no es concluyente hasta el momento.

1. *Estudios de morfometría basada en voxel*

Conocidos como *Voxel- Based Morphometry*, VBM por sus siglas en inglés, han demostrado una atrofia cortical importante en pacientes con EP. Esta técnica se basa en la comparación del volumen de tejido contenido voxel a voxel, permitiendo un análisis completo de la sustancia gris logrando reconocer diferencias focales corticales o en núcleos subcorticales entre dos grupos utilizando estadística paramétrica (Ashburner & Friston, 2000). Utilizando VBM se ha demostrado que los pacientes con EP sin demencia muestran una disminución de sustancia gris restringida al lóbulo frontal mientras que en los pacientes que presentan demencia se involucran áreas subcorticales, temporales y occipitales (Burton, McKeith, Burn, Williams, & O'Brien, 2004), encontrando un patrón similar de atrofia cortical en pacientes con Alzheimer, quienes además presentan deterioro en regiones hipocampales y parahipocampales. Con el uso de VBM se han encontrado diferencias del grosor cortical en pacientes con EP y pacientes con EP que cursan con depresión, éstos últimos muestran alteraciones en la densidad de sustancia gris de regiones orbitofrontales bilaterales, giro recto y el polo temporal superior (Feldmann et al., 2008), obteniendo una relación entre el puntaje de la escala de depresión y la disminución del grosor cortical en regiones del cíngulo y el giro parahipocampal.

2. *Estudios de grosor cortical*

Mediante las IRM, específicamente con la secuencia T1 se puede realizar el análisis de grosor cortical (usando, por ejemplo, el software *FreeSurfer*, de la Universidad de Harvard) que ofrece gran sensibilidad para la detección de cambios de sustancia gris restringidos a corteza cerebral. Estudios utilizando grosor cortical detectan que tiene una mayor

sensibilidad que el análisis de VBM, encontrando una disminución del grosor de la corteza en la porción lateral del lóbulo occipital derecho, lóbulo parietal y regiones frontotemporales en pacientes con EP. Cabe resaltar que este cambio en el grosor cortical correlaciona con el estadio de la enfermedad y la edad (Pereira et al., 2012). Otras investigaciones han demostrado que el adelgazamiento cortical está presente y se puede detectar con esta técnica en pacientes con EP de recién diagnóstico, mostrando así su gran sensibilidad y denotando su posible utilidad como marcadores del deterioro cognitivo inicial del padecimiento (Pereira et al., 2014). Se ha propuesto también que la progresión de la enfermedad ejerce efectos deletéreos cerebrales específicos posibles de identificar con esta técnica, los cuales incluso anteceden a las manifestaciones clínicas de la disminución progresiva de las funciones cognitivas (Ibarretxe-Bilbao et al., 2012).

3. *Estudios con DTI (mapas de FA y ADC) restringidos a SN*

Existen grandes esfuerzos orientados principalmente a realizar estudios utilizando mediciones obtenidas con el DTI para encontrar biomarcadores característicos de la patología con la finalidad de obtener herramientas para un adecuado y temprano diagnóstico de la EP. En general la pérdida de tejido característica de las enfermedades neurodegenerativas se asocia con una disminución de la anisotropía y un aumento de la difusión media, es decir una reducción de FA y un aumento de ADC. La mayoría de estudios hasta el momento ha encontrado disminución en la FA de la SN en pacientes con EP en comparación con sujetos sanos (Yoshikawa, Nakata, Yamada, & Nakagawa, 2004; Chan et al., 2007; Vaillancourt et al., 2009; Péran et al., 2010) a excepción de uno que no reporta diferencias significativas (Menke et al., 2009). Algunos de ellos han estudiado una posible relación de los valores de FA en SN y la progresión de la enfermedad con evidencia contradictoria, ya que por un lado se ha encontrado que existe una correlación entre el decremento de los valores de FA y la severidad de los síntomas motores de la enfermedad (Chan et al., 2007; Zhan et al., 2012) mientras que otros grupos de investigación no han encontrado esta asociación (Vaillancourt et al., 2009; Du et al., 2011).

4. Estudios con DTI en todo el encéfalo y alteraciones en la conectividad anatómica

Existe evidencia de imagenología utilizando DTI que sugiere que existen cambios neurodegenerativos más allá de la SN, encontrándose afectadas regiones corticales como estructuras relacionadas al olfato, giro recto, fórnix, capsula interna y sustancia blanca frontal relacionada con áreas motoras, premotoras y área motora suplementaria (Karagulle Kendi, Lehericy, Luciana, Ugurbil, & Tuite, 2008; Ibarretxe-Bilbao et al., 2010; Unger et al., 2010; Rolheiser et al., 2011; Zhang et al., 2011; Zhan et al., 2012). Los cambios microestructurales detectados por las imágenes sensibles a difusión se extienden más allá de los GB y son detectables incluso en etapas muy tempranas de la enfermedad (Gattellaro et al., 2009).

Existe un menor número de estudios enfocados a estudiar las alteraciones en la conectividad anatómica en este padecimiento, entre los cuales destacan los hallazgos que demuestran una menor conectividad de la SN al putamen y tálamo bilaterales en pacientes con EP (Menke et al., 2009), que quizá pueda estar relacionada con la disminución de las fibras dentro del circuito nigro-estriato-talámico. Estudios dirigidos a conocer diferencias en la conectividad específicamente de áreas sensoriomotoras dentro del circuito de GB han encontrado una disminución en pacientes que cursan con el padecimiento aunado a una mayor activación de la red por estado de reposo en regiones asociativas y límbicas que argumentan quizá pueda ser un efecto compensatorio en respuesta a los déficits (Sharman et al., 2013). Otros estudios se han enfocado a la distinción de la SN en su *pars reticulata* y *compacta* de acuerdo a su conectividad anatómica, para posteriormente estudiar los cambios volumétricos en estas estructuras y su posible utilidad como diagnóstico de la EP. La SNr se identificó por estar principalmente conectada con el tálamo posterior y ventral así como también con la corteza motora. En tanto la SNc fue identificada mediante sus conexiones principalmente con el estriado posterior, pálido, el tálamo anterior y la corteza prefrontal; estos análisis dieron como resultado un menor volumen en la SNr en los pacientes con EP, pudiendo estar relacionado con atrofia de esta región (Menke, Jbabdi, Miller, Matthews, & Zarei, 2010). Recientemente se ha estudiado directamente la conectividad anatómica de la vía nigroestriatal y su deterioro en este padecimiento, mostrando alteraciones en la FA y en la difusión axial y radial de los tractos de esta vía en

los pacientes, teniendo también una relación con el grado del déficit motor (Zhang et al., 2015).

Existen patrones específicos de atrofia de sustancia gris y degeneración de sustancia blanca a lo largo de la evolución de la EP, los cuales son detectables mediante IRM de acuerdo a los trabajos comentados anteriormente. Sin embargo se requieren estudios futuros para lograr hallazgos que puedan ser identificables para el seguimiento, la predicción y el diagnóstico temprano de la EP. El potencial de esta técnica como un posible biomarcador de la progresión de la enfermedad podrá tener mayor precisión a través de la identificación de los patrones de atrofia y/o degeneración longitudinales con su correlación con la sintomatología. Así como también complementándose con la integración de diferentes secuencias como la cuantificación de hierro, relaxometría, espectroscopia, perfusión y otros estudios de imagen como la tomografía por emisión de positrones o la detección de agregados proteicos en líquido cefalorraquídeo.

F. Mapas de FA en neurocirugía de desórdenes de movimiento

Durante los últimos años los análisis de IRM y en especial la tractografía se han enfocado a procedimientos neuroquirúrgicos. Algunos grupos de investigación se han encaminado al estudio de los mapas de FA utilizando los colores de la direccionalidad de fibras sobrepuestos (mapas RGB), otorgados por el DTI, para distinguir áreas cerebrales que son blancos quirúrgicos para la reducción del temblor como el núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) (Sedrak et al., 2011). Sin embargo la mayoría de los estudios se basan en un número muy pequeño de sujetos así como también utilizan un modelo poco exacto para la localización de fibras. No obstante, con el uso de estos mapas mejoran evidentemente las imágenes anatómicas de uso cotidiano en la clínica, logrando así una visualización más adecuada de regiones intratalámicas. Esta técnica también ha sido implementada para lograr una mejor visualización de los blancos quirúrgicos más frecuentemente usados para el tratamiento de la EP, constituidos por el NST y el GPi (Sedrak et al., 2010), concluyendo que los mapas de color de FA pueden apoyar potencialmente a identificar estos núcleos con mayor precisión que en las imágenes convencionales de IRM, brindando así un nuevo panorama para la cirugía estereotáxica.

El empleo de la porción motora del tálamo para el tratamiento del temblor se realiza mediante atlas anatómicos y neuroimagen, en ocasiones apoyados también por registros electrofisiológicos transquirúrgicos y recientemente se ha propuesto el uso de tractografía probabilística para lograr discernir núcleos dentro del tálamo de acuerdo a su patrón de conectividad anatómica (Hyam et al., 2012), ya que el VIM posee mayor probabilidad de conectividad con corteza motora primaria y cerebelo contralateral, mientras que por su parte el núcleo oral posterior tiene mayor conectividad con el área motora suplementaria y la corteza prefrontal dorsolateral, aunque cabe mencionar que si bien el VIM tradicionalmente se ha considerado parte de la porción ventral lateral talámica de acuerdo con la clasificación de Hassler es un núcleo separado (Hassler, 1950). En la actualidad aún existe discrepancia en cuanto a si este núcleo se relaciona con propiocepción o exclusivamente con la función motora como todos los núcleos talámicos ventrolaterales.

Incluso con los mapas de colores de FA se han identificado a las Raprl como posible punto de referencia para localizar al VIM (Lefranc, Carron, & Regis, 2015), debido a su trayectoria en la que estas fibras discurren oblicuamente en sentido posteroinferior a anterosuperior formando un embudo en el subtálamo, los autores logran visualizarlas en rojo en los mapas de color de FA delimitando así el borde ventrolateral talámico. No obstante estos autores simplifican la anatomía de la región subtalámica ya que no consideran grupos distintos de fibras que atraviesan la misma región, restringiendo la conectividad anatómica de las Raprl a núcleos reticulares mesencefálicos hacia el tálamo. Además, dicho estudio tiene como principal desventaja el reducido número de direcciones durante la adquisición, lo cual limita la interpretación de los resultados.

G. Tractografía en neurocirugía de desórdenes de movimiento

En esta breve revisión se presentan los estudios que utilizan tractografía como herramienta para conocer tractos involucrados en procedimientos neuroquirúrgicos en trastornos de movimiento, los cuales se pueden clasificar en tres diferentes tipos de estudios (Calabrese, 2016):

a) Investigaciones enfocadas en estudiar la **proximidad entre los tractos de interés y los contactos efectivos del electrodo** (Coenen et al., 2014; Sweet et al., 2014; Schlaier et al.,

2015; Fenoy, McHenry, & Schiess, 2016) . Son estudios retrospectivos que pueden brindar información acerca de los correlatos de la distancia de un contacto determinado respecto a un tracto definido previamente y su relación con la eficacia del tratamiento o los efectos adversos así como un análisis retrospectivo de la exactitud de la orientación del electrodo. Este abordaje es importante para una orientación prospectiva de los blancos quirúrgicos conformados por sustancia blanca examinados mediante tractografía. Este abordaje tiene la ventaja de permitir trabajar con una hipótesis del tracto específico a evaluar, sin embargo requiere una identificación a priori de la vía de interés. Así este tipo de aproximación queda restringido al estudio del tracto elegido previamente excluyendo la posibilidad de estudiar otras estructuras localizadas en la proximidad (Figura 6).

b) Tractos generados a través de una región de interés que rodea los contactos del electrodo produciendo así un **modelado de los tractos involucrados en el área de estimulación** (Coenen, Mädler, Schiffbauer, Urbach, & Allert, 2011; Rozanski et al., 2014; Vanegas-Arroyave et al., 2016). El objetivo principal de estas aproximaciones es identificar las poblaciones de fibras que son moduladas por los diferentes contactos del electrodo efectivo de ECP. Esta aproximación se ha empleado para evaluar el éxito de los patrones de activación de ECP con propósitos más exploratorios que confirmativos. Cuando se usa este abordaje se puede llegar a estudiar y comprender las redes neuronales detrás de la eficiencia del tratamiento. Estos estudios mejoran nuestra comprensión de los fundamentos neurofisiológicos de las enfermedades neurológicas y eventualmente podrían conducir a un sitio blanco para estos procedimientos más preciso y eficaz (Figura 6).

c) Estudios dirigidos a evaluar la **localización directa del tracto de interés para la planeación de la intervención** en el periodo preoperatorio (Coenen, Allert, & Mädler, 2011). Son estudios prospectivos que requieren el conocimiento a priori del tracto de interés y necesitan evidencia suficiente para justificar el uso del tracto específico para el tratamiento de cierta patología en humanos. Existen hasta el momento pocos blancos quirúrgicos de sustancia blanca que cumplan con estos requisitos por lo que este tipo de abordajes son los menos comunes y en general se limitan a casos donde los métodos convencionales son ineficaces. Estos estudios buscan integrar el empleo de la tractografía para la planeación quirúrgica, ya que permite visualizar estructuras anatómicas como blancos quirúrgicos que no son visibles utilizando métodos tradicionales (Figura 6).

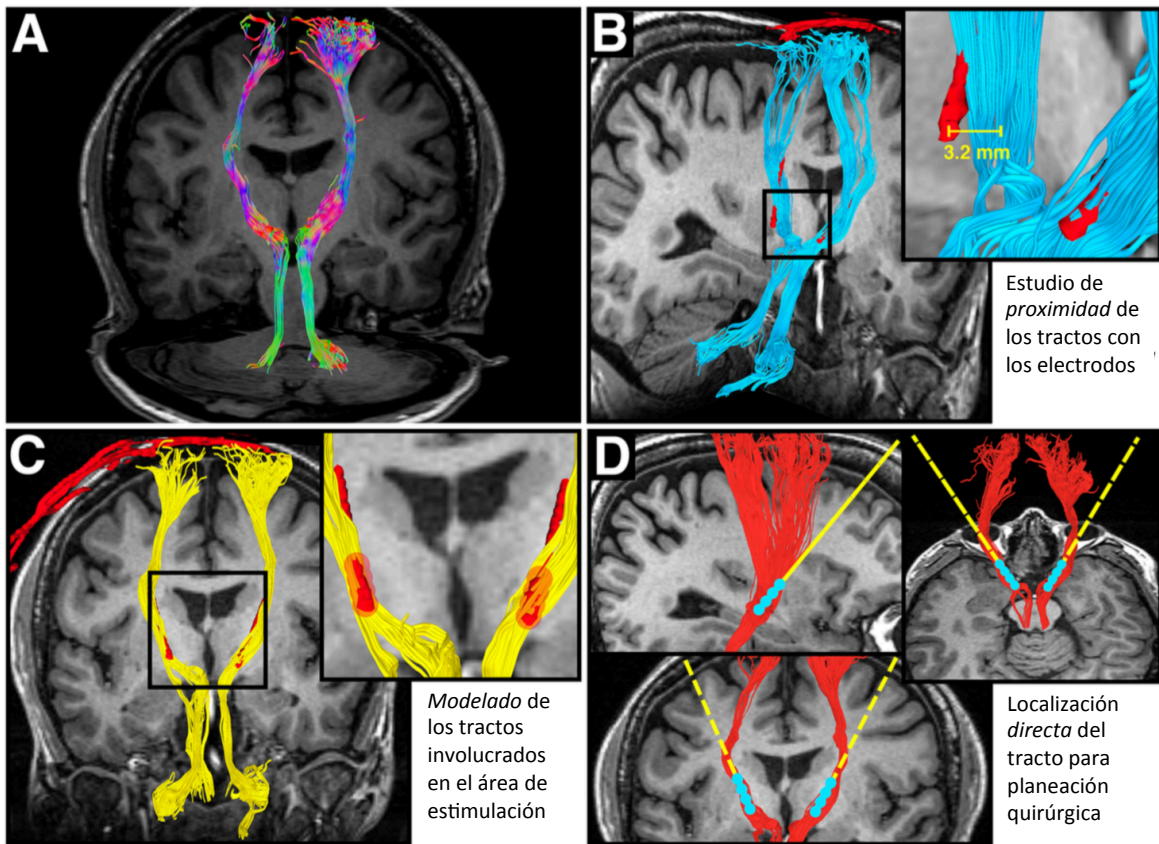


Figura 6. (A) Tractografía determinística del tracto dentado-rubro-talámico con los colores de acuerdo a la dirección de fibras, es notorio la ausencia del cruce de fibras a nivel del mesencéfalo debido a que esta tractografía se realizó con base en el DTI. (B) Abordaje en el que se emplea la distancia del tracto hacia los electrodos evaluando su proximidad. (C) Las fibras de una región de interés rodeando al contacto del ECP efectivo son generadas. (D) Método directo para localizar el blanco quirúrgico constituido por sustancia blanca para la planeación previa a la intervención (modificado de Calabrese, 2016).

A continuación se consideran los estudios relacionados con estas aproximaciones mediante el uso de tractografía por IRM restringidos a la neurocirugía funcional y estereotáxica en desórdenes de movimiento.

Un nuevo blanco quirúrgico que se ha explorado para el tratamiento de la EP con predominio de inestabilidad postural o congelamiento de la marcha es el NPP. Existen reportes acerca de ECP en el NPP donde al investigar los efectos a largo plazo de la

estimulación con bajas frecuencias encuentran que la tractografía probabilística del núcleo estimada con DTI sugiere una normalización de la conectividad anatómica (Schweder et al., 2010). Inicialmente se observó que existe un patrón diferencial en la conectividad del NPP dependiendo de la sintomatología predominante de la EP, es decir, cuando los pacientes cursan con inestabilidad o congelamiento de la marcha existe una disminución en la conectividad del NPP con el cerebelo (Schweder et al., 2010). Posteriormente, en un solo paciente, el mismo grupo estudió la restauración de la conectividad anatómica del núcleo tras ECP crónica, y observaron un restablecimiento de la conectividad del cerebelo con el NPP mediante tractografía; los autores argumentan que la neuroplasticidad puede ser el mecanismo responsable de este efecto, no obstante dicho estudio es reporte de un caso y hasta el momento estos hallazgos no han sido reproducibles.

El tratamiento quirúrgico para la distonía consiste en intervenciones en el GPi. Es conocido y se ha estudiado ampliamente la presencia de efectos opuestos cuando se realiza la ECP dentro de este núcleo, ya que mientras la estimulación en la porción ventral conduce a una pronunciada mejoría de la rigidez y un completo cese de las discinesias inducidas por L-dopa, la estimulación en la porción dorsal lleva a una mejoría de la acinesia pero puede llegar a inducir discinesias en algunos pacientes (Krack et al., 1998). Existen entonces dos diferentes zonas funcionales diferentes dentro del GPi y sus efectos opuestos pueden estar relacionados con su conectividad anatómica debido a la segregación de fibras palidofugales; mientras que las fibras la porción externa del GPi forman el ansa lenticularis, las fibras de la porción interna del GPi forma el fascículo lenticular. Mediante tractografía se han abordado los distintos patrones de conectividad de estas regiones así como su relación con la mejoría tras una intervención de ECP para el tratamiento de la distonía. Se ha reportado que el GPi ventral tiene mayor probabilidad de conectividad anatómica con áreas corticales posteriores incluyendo áreas somatosensoriales opuesto al GPi dorsal, que muestra una conectividad mayor con regiones corticales más anteriores, obteniendo mayor mejoría clínica en los contactos más cercanos al borde ventral del núcleo y es por esto que se ha propuesto que esta patología no es solo un desorden motor sino que involucra síntomas sensitivos (Rozanski et al., 2014). Es así como podemos observar que esta técnica es una herramienta invaluable no invasiva que nos permite estudiar en humanos los tractos involucrados en la mejoría clínica posterior a intervenciones quirúrgicas y su

conectividad brindando una mayor comprensión acerca de la fisiopatología de algunos padecimientos.

Como bien hemos mencionado a lo largo de este manuscrito, los esfuerzos de la neurocirugía funcional y estereotáxica para tratar desórdenes de movimiento se centran en realizar intervenciones con electrodos profundos de estimulación en sustancia gris ignorando la sustancia blanca. Si bien en la actualidad permanecen poco claros los mecanismos responsables de los efectos terapéuticos de la ECP, se conoce que activa predominantemente axones (McIntyre, Grill, Sherman, & Thakor, 2004), por lo tanto conocer la relación anatómica de los axones que conforman los tractos cercanos a los núcleos profundos seleccionados para el tratamiento de los diferentes desordenes de movimiento es de gran relevancia. Reportes recientes han demostrado mediante el uso de tractografía que los contactos más efectivos en el tratamiento de los síntomas motores de la EP están localizados dentro o cercanos a haces de fibras.

El primer reporte in vivo mediante el uso de tractografía determinística indicando el involucramiento de las fibras del área subtalámica para mejorar el temblor de la EP tras el tratamiento con ECP fue en 2011 con el estudio de un caso (Coenen et al., 2011). Se realizó un meticuloso mapeo electrofisiológico de la región subtalámica de los cuatro contactos del electrodo de estimulación por separado tomando en cuenta su efecto sobre la reducción del temblor así como la distancia del electrodo a tres grupos de fibras: el tracto dentado-rubro-talámico, el lemnisco medio y el tracto piramidal. La localización del electrodo posquirúrgico se hizo mediante el uso de tomografía y el centro del artefacto de cada contacto fue utilizado para medir la distancia hacia los tractos previamente mencionados. Tras seis meses de seguimiento el paciente persistía sin temblor aún con la ausencia de medicación, únicamente tras el efecto de la ECP aplicado al contacto más inferior el cual estaba embebido dentro del tracto dentado-rubro-talámico-cortical, este grupo de fibras forma el pedúnculo cerebeloso superior conformado por axones provenientes de células localizadas predominantemente en el núcleo dentado en su camino hacia el tálamo ventrolateral contralateral para finalmente llegar a la corteza motora primaria (Coenen et al., 2011). En este trabajo se menciona la estrecha cercanía del contacto más efectivo con las Raprl sin embargo no se realizaron mediciones respecto a la proximidad de este grupo de fibras.

El mismo grupo de investigadores realizó un trabajo similar para el tratamiento de temblor distónico de cabeza (Coenen et al., 2011), en donde en la planeación prequirúrgica se utilizó la tractografía con el fin de identificar el tracto dentado-rubro-talámico para asegurar su involucramiento en los contactos del electrodo. Posterior a la mejoría clínica el análisis de las fibras identificadas mediante tractografía señaló que la modulación de este tracto es una estructura clave para el control del temblor. Si bien son de gran relevancia las contribuciones de estos trabajos al campo de la neurocirugía cabe resaltar que son reportes de caso y aunado a esto el volumen del campo eléctrico de estimulación de cada contacto es difícil de calcularse debido a los diferentes parámetros de estimulación y la impedancia del tejido, así como también debemos de considerar que el modelo matemático que usan para modelar las fibras es el DTI, con las ventajas y limitaciones que conlleva, las cuales fueron discutidas anteriormente.

También se ha estudiado el alivio del temblor y su relación con el tracto dentado-rubro-talámico tras intervenciones dirigidas al VIM subyacente a diferentes etiologías: EP, temblor esencial y temblor mioclónico en distonía. Se analizó el campo eléctrico de los contactos efectivos de los electrodos de ECP en once pacientes mediante una estimación aproximada de su campo de acción. Resultando que en los pacientes que obtuvieron una reducción moderada en el temblor el volumen de activación efectivo del campo eléctrico alcanzaba el borde anterior del tracto de interés mientras que en los pacientes que tuvieron una excelente reducción del temblor el volumen de activación se localizaba en el centro del tracto con una aproximación determinística en su reconstrucción (Coenen et al., 2014). Los autores concluyen que este tracto conecta tres blancos quirúrgicos tradicionales (Zic, ASP y VIM) que se han empleado para el tratamiento del temblor, es decir proponen que a pesar de que se han utilizado tres diferentes núcleos como blancos estereotácticos para el tratamiento del temblor, existe únicamente una estructura anatómica responsable de la mejoría conformada por sustancia blanca conteniendo los axones del tracto dentado-rubro-talámico-cortical y argumentan que posiblemente los efectos diferenciales sobre el máximo o el mínimo control sobre este síntoma cuando son utilizados los blancos contenidos dentro del ASP se deben a una mayor o menor densidad de fibras de este tracto involucradas en el volumen de acción del campo eléctrico del contacto. Sin embargo, un estudio posterior enfocado al tratamiento para el temblor esencial con una aproximación metodológica muy

similar, encontró que la reducción del temblor se alcanzó en localizaciones posteriores y laterales al tracto dentado-rubro-talámico ocurriendo un efecto mínimo si la localización de los contactos se encontraba medial o anterior en relación con la posición del tracto, encontrando también que los sitios de estimulación inferiores a la localización del trayecto de este tracto alcanzan mejores resultados que los superiores, reportando que no encontraron relación entre la mejoría sintomatológica con la vecindad al tracto (Schlaier et al., 2015), concluyendo que no existe suficiente evidencia para definir este grupo de fibras como un nuevo sitio para la ECP.

Estudios neuroanatómicos que utilizan trazadores virales transneuronales en primates no humanos han demostrado recientemente que existe una interacción sustancial entre los GB y el cerebelo (Hoshi, Tremblay, Féger, Carras, & Strick, 2005; Bostan, Dum, & Strick, 2013). Esta conectividad fue estudiada mediante tractografía probabilística en humanos comprobando también su existencia, confirmando la presencia de la interconexión entre estos dos sistemas no solo a nivel cortical sino a través de dos vías subcorticales: la vía dentado-tálamo-estriato-palidal y la vía subtalámico-cerebelosa (Pelzer et al., 2013), siendo de gran relevancia la descripción anatómica de estas vías pues también se le ha atribuido un importante papel al cerebelo en la EP (Wu & Hallett, 2013). Se han descrito cambios patológicos en el cerebelo relacionados con esta patología, aunque aún no está esclarecido si éstos se relacionan con la evolución de la enfermedad, o si son producto de un efecto compensatorio resultado de la misma. Es probable, incluso, que el origen de las anomalías cerebelosas sean en realidad una combinación de ambos factores, ya que mientras por un lado los cambios cerebelosos puedan estar regulados por una degeneración dopaminérgica anormal, posterior al inicio de la EP, causando o contribuyendo a algunos de los síntomas. Por otro lado el cerebelo pueda estar ejerciendo un rol compensatorio para ayudar a mantener o mejorar las funciones motoras y no-motoras de los pacientes. Posterior a la descripción anatómica de estas dos vías se estudió su posible participación en el tratamiento de síntomas motores de la EP tras procedimientos de ECP, resultando el contacto dentro del tracto dentado-talámico-cortical con la mayor efectividad en una serie de nueve pacientes (Sweet et al., 2014), si bien este estudio trata de rastrear las conexiones directas entre los GB y cerebelo, el abordaje que se aplicó a dicho set de datos es restringido ya que tiene un bajo número de direcciones en la adquisición y emplea

tractografía determinística con el modelo del DTI, por lo que no logran visualizar adecuadamente la sustancia blanca comunicando los GB y el cerebelo.

Un efecto adverso relativamente común tras la aplicación de ECP al NST es el deterioro del habla. Curiosamente aunque hasta ahora los antecedentes indican con mayor probabilidad que el tracto dentado-tálamo-cortical y su involucramiento en las intervenciones produce una mejoría sintomatológica motora, existe un reporte con 35 pacientes con EP que tras ser sometidos a ECP del NST presentaron efectos variables en el habla con deterioro en la producción de la misma. Al estudiar la conectividad involucrada en el área de estimulación del contacto que causaba este efecto indeseado se llegó a la conclusión de que la causa de que los pacientes en quienes tras apagar la corriente del electrodo mejoraba la fluencia verbal era la localización del electrodo que estaba con mayor proximidad al tracto dentado-rubro-talámico. Por lo que para evitar la presencia de anomalías en el habla en futuras intervenciones recomiendan un abordaje del NST menos medial que resulte en un volumen de activación más lejano de la ubicación espacial del tracto dentado-rubro-talámico-cortical y evitar así el posible deterioro en el habla (Fenoy et al., 2016). Por lo que actualmente existe evidencia contradictoria en cuanto al rol del tracto proveniente del cerebelo en su camino hacia la corteza motora contralateral en el tratamiento de la EP, y futuros estudios deberán dilucidar el rol de este tracto en la neurocirugía funcional así como la posibilidad de disminuir o eliminar los efectos adversos que puedan estar relacionados con el mismo a consecuencia de las intervenciones.

Hasta el momento la evidencia sugiere que las fibras que subyacen a la mejoría tras ECP son las provenientes del cerebelo, sin embargo como se ha mencionado en estos antecedentes, los estudios han sido dirigidos a conocer específicamente la relación entre la mejoría motora y este grupo particular de fibras, dejando a un lado cualquier otro haz de fibras no relacionadas con el cerebelo que transcurran por la misma región. Existe hasta el momento un solo estudio que aborda este problema estudiando los patrones de conectividad del NST en pacientes con EP tras ser sometidos a neurocirugía, es decir incluye otros grupos de fibras localizados en los bordes del NST, ya que el abordaje que emplea para el estudio de la conectividad anatómica es generar los tractos a partir de una región de interés en los alrededores de los contactos del electrodo de ECP. Encontrando que las áreas frecuentemente conectadas con los contactos clínicamente con mayor eficacia incluyen al

tálamo, la SN, el tallo cerebral y el giro frontal superior. La magnitud de conectividad con el giro frontal y el tálamo fueron positivamente asociadas con la eficacia del tratamiento, sugiriendo así que estas dos estructuras se asocian con los efectos terapéuticos y proponiendo que la modulación de la vía cortico-subtalámica es la que subyace al beneficio del manejo de los síntomas motores de la EP (Vanegas-Arroyave et al., 2016), siendo notorio que en este artículo no se mencionan los patrones de conectividad anatómica con el cerebelo.

Los reportes aquí mencionados, en concordancia con los estudios en neuromodulación optogenética (Gradinaru et al., 2009), resaltan la importancia de integrar la tractografía a la planeación quirúrgica, pudiendo conocer y evaluar los tractos de sustancia blanca como estructuras diana emergentes para tratamientos neuroquirúrgicos, para posteriormente conseguir integrar su abordaje dentro de los blancos estereotáxicos en la cirugía de desórdenes de movimiento, logrando así una aproximación fundamental en el futuro de la cirugía funcional, así como también es posible obtener nuevos conocimientos relacionados con la fisiopatología de algunas enfermedades neurológicas.

En cuanto a aspectos técnicos podemos observar que la mayoría de los estudios clínicos tienden a utilizar tractografía determinística, no obstante actualmente se conoce que este método resulta en información sistemáticamente poco fiable y clínicamente engañosa mientras que los métodos probabilísticos, siendo menormente utilizados demuestran claramente los tractos con mayor precisión, produciendo una configuración de la sustancia blanca biológicamente conocida y esperada (en forma de abanico, con mayor dispersión de fibras), proporcionando mejores estimaciones de los márgenes de la anatomía siendo de mayor utilidad en la práctica clínica (Farquharson et al., 2013). Es por esta razón que necesitamos ir más allá del marco del DTI utilizando modelos como CSD y métodos de reconstrucción de tractos con un abordaje probabilístico. Existe un solo estudio comparando estas dos técnicas aplicado a rastrear los tractos de la VHD para la ECP en la EP, concluyendo que el método probabilístico basado en CSD reconstruyó plausiblemente un conjunto de conexiones desde la corteza motora hasta la región dorsolateral del NST en contraste con el método basado en DTI, el cual reconstruyó un subconjunto comparativamente más disperso y variable de conexiones (Petersen et al., 2016). Sin embargo a pesar de existir evidencia robusta del beneficio de nuevas avances tecnológicos

para el análisis de tractografía por IRM estos conocimientos aún no se aplican a la práctica clínica cotidiana y las investigaciones enfocadas a tratamientos de ECP continúan enfocando sus esfuerzos a realizar tractografía determinística basada en el modelo del DTI. Es claro que se necesita un mayor número de estudios con mejores aproximaciones metodológicas y que consideren distintos sistemas de fibras, así como también cabe resaltar que hasta el momento no existen estudios de las fibras que se involucran durante procedimientos ablativos, siendo que estos procedimientos a nivel mundial aún son utilizados hasta por el 65% de neurocirujanos (Jourdain & Schechtmann, 2014) y su prevalencia es aún mayor en países en vías de desarrollo, como lo es México. Estos abordajes brindan un marco de estudio de las fibras más exacto, ya que a diferencia de la ECP no se tiene que estimar un volumen aproximado de activación del tejido debido a que la lesión producto de la ablación está restringida y es visible con secuencias tradicionales de IRM.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común y su aumento va estrechamente relacionado con la pirámide poblacional. Debido a que el tratamiento con L-dopa mejora los síntomas únicamente por un tiempo limitado y transcurrido ese lapso la mayoría de los pacientes presenta discinesias incapacitantes para su vida diaria entre otros efectos adversos, se recurre entonces a tratamientos de neurocirugía funcional involucrando la ECP y procedimientos ablativos. Existen diversos blancos quirúrgicos para el tratamiento de la enfermedad dependiendo de las características clínicas del paciente, sin embargo se ha demostrado que un blanco quirúrgico altamente efectivo para la mejoría de los síntomas cardinales de esta enfermedad con menores efectos adversos es el ASP, específicamente en las Raprl un grupo de fibras de ascenso y descenso de múltiples vías que aún no se han logrado definir con exactitud.

Para el estudio de los fascículos de sustancia blanca dentro del sistema nervioso clásicamente se emplean técnicas con marcadores o trazadores retrógrados, anterógrados y bidireccionales. Sin embargo, estas técnicas invasivas requieren el sacrificio del modelo animal utilizado, por lo que no pueden ser utilizadas en seres humanos. Sin embargo la tractografía mediante IRM permite el estudio *in vivo* de manera totalmente inocua de la conectividad anatómica en seres humanos, haciendo posible la caracterización de las fibras de sustancia blanca contenidas dentro de las Raprl, responsables de la mejoría terapéutica tras un tratamiento de neurocirugía logrando contribuir a una mejor localización de este blanco quirúrgico.

Debido a la posibilidad de revertir y ajustar los efectos producidos se prefiere el uso de la ECP a los procedimientos ablativos, aunque el elevado costo de los electrodos para la neuroestimulación es una importante limitación. Así mismo, en nuestro país así como en otros países en vías de desarrollo las intervenciones ablativas son mucho más frecuentes en comparación con los procedimientos de ECP. Es por esto que es crucial lograr distinguir específicamente cuáles son los tractos implicados en la mejoría de la sintomatología de este padecimiento. De esta forma se podría proceder a realizar intervenciones ablativas sumamente precisas, maximizando la posibilidad de obtener mejoría para el temblor y la rigidez, a la vez que se reduzcan los efectos adversos.

En años recientes se ha abordado el estudio de sustancia blanca posiblemente involucrada en el volumen de activación eléctrica de los contactos de los electrodos más eficientes mediante tractografía posterior a intervenciones de ECP dirigida a núcleos de sustancia gris como el VIM, GPi y NST, demostrando que existen fibras que subyacen a la mejoría de algunos síntomas clínicos. Sin embargo estos estudios se restringen al trayecto de grandes tractos como el dentado-rubro-tálamo-cortical o el haz piramidal. Al realizar aproximaciones que impliquen estimar un volumen de activación del campo eléctrico se asume que la dispersión de corriente que rodea al contacto activo del electrodo de ECP tiene una distribución igual de impedancias a través del volumen del tejido y es representado como una esfera sin embargo se sabe que dentro del tejido del sistema nervioso esto no es así. Al realizar estudios dirigidos a conocer las fibras de sustancia blanca comprendidas en procedimientos ablativos se podrá tener mayor exactitud de los tractos involucrados directamente e inequívocamente dentro de los bordes de la lesión.

Actualmente existen pruebas contundentes afirmando que la EP es un padecimiento que afecta redes neuronales por lo que cada vez se hace indispensable el dilucidar las alteraciones de la conectividad en pacientes con EP y conocer parámetros microestructurales de la sustancia blanca para brindar un panorama global acerca de la fisiopatología de esta enfermedad, así como lograr estudiar los tractos afectados y su conectividad tras procedimientos ablativos y el posible mecanismo de acción de la ECP dentro de esta red neuronal. Esto aunado con los nuevos hallazgos que proporcionan un papel esencial en el daño axonal de las proyecciones estriatales en etapas iniciales de la EP hace emergente la necesidad crítica de abordar el estudio de los axones para terapias neuroprotectoras y restauradoras, no sólo por su participación temprana dentro de la fisiopatología, sino también por su rol esencial en la liberación de la dopamina en el estriado.

Por todo esto, en este trabajo se pretende estudiar la conectividad anatómica de las Raprl, conocer las diferencias en su conectividad en pacientes con EP y dilucidar su posible relación con la mejoría sintomatológica en los pacientes con EP tras ser sometidos a procedimientos ablativos, para así establecer con mayor exactitud el blanco quirúrgico para las intervenciones terapéuticas en este padecimiento y posiblemente brindar nuevos conocimientos en el marco de la fisiopatología de la EP.

A. Preguntas de investigación

¿Es posible determinar la conectividad anatómica de las Raprl mediante tractografía probabilística por IRM?

¿Es posible hallar diferencias morfológicas o en la densidad de los tractos de los pacientes con EP en comparación con los sujetos controles?

¿Cuáles son los tractos involucrados en la conectividad anatómica de las Raprl en pacientes con EP posquirúrgicos que pudieran ser responsables de producir una mejor respuesta para la sintomatología motora tras procedimientos ablativos?

B. Hipótesis

Las Raprl incluyen aferencias y eferencias de: cerebelo, globo pálido, formación reticular mesencefálica y áreas motoras corticales.

Los tractos de pacientes con EP tendrán características micro-estructurales sugerentes de menor integridad tisular en comparación con sujetos sanos.

Los tractos responsables de la mejoría en el temblor y la rigidez, posterior a la ablación de las Raprl, corresponderán a aferencias y/o eferencias del cerebelo, globo pálido y áreas corticales frontales.

C. Objetivos

Caracterizar los tractos implicados en la conectividad anatómica del ASP específicamente de las Raprl.

Determinar si existen diferencias en los tractos que conforman las Raprl en pacientes con EP en comparación con sujetos sanos.

Determinar los tractos específicos que tras lesionarse por ablación con radiofrecuencia dentro del ASP se asocian con una mejoría de la sintomatología de la EP.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

A. Diseño del estudio

Con el objetivo de estudiar la conectividad anatómica de las Raprl se reclutaron **23 sujetos** adultos sanos y se realizó un estudio transversal mediante la adquisición de IRM en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM campus Juriquilla, Querétaro. Se obtuvo aprobación del protocolo de investigación por el Comité Institucional del instituto, y también se obtuvo el consentimiento informado de cada participante por escrito conforme a la Declaración de Helsinki. A todos los participantes se les realizó una historia clínica donde se registraron antecedentes de importancia y se corroboró cumplieran con los criterios de inclusión. Todos los sujetos del grupo control fueron evaluados con el inventario de síntomas SCL-90 (Derogatis, Rickels, & Rock, 1976) y el cuestionario de lateralidad manual de Edimburgo (Oldfield, 1971), el primero con la intención de descartar patologías psiquiátricas y el segundo para establecer la dominancia manual.

Los 16 pacientes con EP que conformaron nuestra muestra formaban parte de la consulta externa de la Clínica de Desordenes de Movimiento del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de la ciudad de México (HGM). Se les realizó una historia clínica y una evaluación utilizando la escala clínica de la Sociedad de Desórdenes de Movimiento (*Movement Disorder Society*, MDS, por sus siglas en inglés) específicamente diseñada para esta patología, el UPDRS, corroborando los criterios de inclusión para ser sometidos a una intervención ablativa unilateral de las Raprl. Esta escala consta de cuatro secciones: Parte I, Experiencias no motoras de la vida diaria (comprendiendo estado mental y comportamiento); Parte II, Experiencias de la vida diaria (habla, salivación, deglución, escritura, higiene); Parte III, Exploración motora (expresión facial, temblor, rigidez, bradicinesia, estabilidad postural); y Parte IV, Complicaciones motoras (discinesias, fluctuaciones clínicas). El UPDRS en su parte III se puede realizar en condiciones *ON* y *OFF*, siendo la primera el estado funcional característico del paciente cuando toma medicación y muestra una buena respuesta, mientras la segunda es referente al estado resultado de ausencia de los fármacos por al menos 24 horas o puede estar condicionada también por una pobre respuesta a la medicación.

Posterior al cumplimiento de los criterios de inclusión y a la aceptación del tratamiento, una primera adquisición de IRM fue realizada una semana previa al procedimiento quirúrgico en la UNAM campus Juriquilla, Querétaro y un seguimiento longitudinal de neuroimagen fue aplicado de 6 a 12 meses posterior al procedimiento neuroquirúrgico para cada uno de los pacientes dentro del mismo equipo de IRM. El procedimiento de neurocirugía funcional y estereotáxica fue planeado con las secuencias adquiridas en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM y la intervención se llevó a cabo en el HGM. Para evaluar la mejoría clínica derivada de la cirugía estereotáxica y funcional los pacientes con EP fueron valorados en la consulta externa del HGM con la escala clínica UPDRS tras un lapso de 18 a 33 meses posterior a la intervención quirúrgica (Figura 7). Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los estándares éticos de los Comités para la Investigación del Instituto de Neurobiología de la UNAM y del HGM. A todos los participantes se les proporcionó una carta de consentimiento informado y antes de realizar el estudio de IRM se les explico cuidadosamente la metodología a seguir. La realización de este protocolo de investigación no tuvo injerencia con el tratamiento y cuidado de los pacientes.

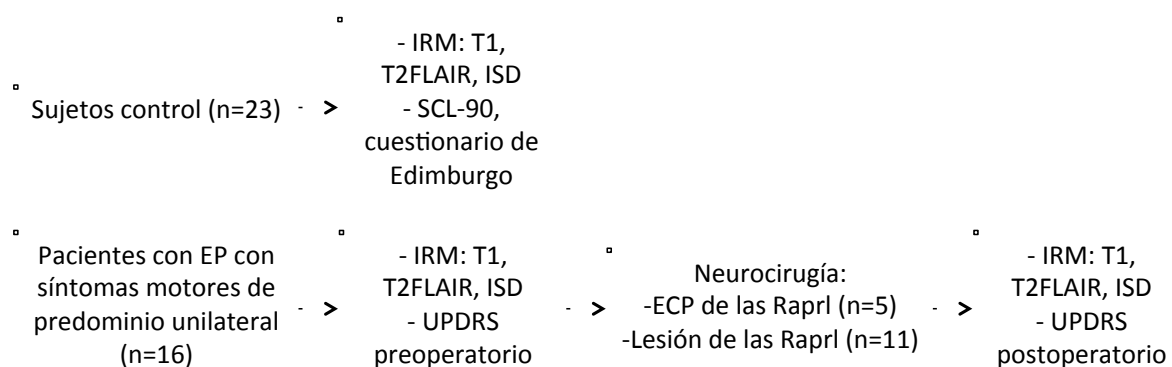


Figura 7. Diseño del estudio. T2FLAIR= secuencia T2 con supresión de líquido cefalorraquídeo (T2-weighted-Fluid-Attenuated Inversion Recovery), ISD= Imágenes sensibles a difusión, SCL-90= Symptom Checklist-90, UPDRS= Unified Parkinson's Disease Rating Scale, ECP= Estimulación cerebral profunda.

B. Sujetos

Pacientes con EP:

-Criterios de inclusión: EP confirmada por los síntomas clínicos y buena respuesta inicial a la administración de L-dopa, sintomatología motora de la EP de predominio unilateral sin alteraciones cognitivas en la escala UPDRS, candidatos quirúrgicos a neurocirugía estereotáxica (incapacitados por el padecimiento, con periodos ON que duran <50% del día o con intolerancia a la L-dopa por presentar discinesias o alteraciones vegetativas de la tensión arterial, gastrointestinales, etc.), lateralidad manual diestra, firma del consentimiento informado para la realización del actual protocolo de investigación.

-Criterios de exclusión: Tratamiento quirúrgico previo de la EP, tener riesgo preoperatorio elevado, no aceptar o ser incapaz de cooperar con el estudio, tener lesiones cerebrales en la IRM no asociadas con la EP, tener implantes o prótesis metálicas no compatibles con el equipo de IRM.

-Criterios de eliminación: Decisión del paciente de abandonar el estudio, complicaciones transoperatorias (hemorragia intracerebral) o postoperatorias (infección), falla del paciente a asistir al seguimiento clínico necesario, no presentarse a la segunda toma de IRM.

Participaron 16 pacientes con EP candidatos a neurocirugía de las Raprl, **5 fueron sometidos a la implantación de un electrodo para ECP y a los 11 pacientes restantes se les realizó cirugía ablativa por radiofrecuencia de las Raprl.**

Para el tercer objetivo del presente proyecto, dirigido a conocer la conectividad anatómica involucrada en la lesión dentro del ASP, **se utilizaron únicamente las IRM de los 11 pacientes involucrados en procedimientos ablativos**, sin embargo un paciente fue excluido dado que no se presentó a la sesión de IRM correspondiente al seguimiento posquirúrgico.

Sujetos control:

-Criterios de inclusión: Sujetos sin enfermedades psiquiátricas o neurológicas, firma del consentimiento informado para la realización del actual protocolo de investigación, lateralidad manual diestra, pareados por edad, sexo y escolaridad.

-Criterios de exclusión: Antecedentes de traumatismo craneoencefálico, enfermedades psiquiátricas o neurológicas, no aceptar cooperar con el estudio, tener implantes o prótesis metálicas no compatibles con el equipo de IRM.

-Criterios de eliminación: Hallazgos en la IRM de alguna patología neurológica preexistente, decisión del paciente de interrumpir o abandonar el estudio.

Participaron 23 sujetos controles pareados por edad, sexo y escolaridad con la muestra de pacientes con EP. Sin embargo se encontraron hallazgos patológicos en 4 participantes de este grupo que mostraban la presencia de hematomas subdurales, leucoaraiosis, eventos vasculares cerebrales antiguos o microinfartos, por lo que fueron descartados de este grupo y se les brindó asesoría médica así como también se les canalizó con un médico especialista en neurología para continuar con un tratamiento y seguimiento adecuado.

C. Adquisición de IRM

Las imágenes de todos los sujetos participantes en el presente proyecto de investigación se adquirieron en un escáner de resonancia magnética 3T Philips Achieva TX en el Instituto Neurobiología de la UNAM, campus Juriquilla, Querétaro. Todas las imágenes fueron adquiridas con una antena de 32 canales. Se utilizaron secuencias anatómicas en 3 dimensiones (T1 y T2 con supresión de líquido cefalorraquídeo) y DWI. Las imágenes con contraste T1 fueron adquiridas mediante una secuencia de eco de gradiente 3D con una resolución espacial de $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ con un TR= 8.05ms y un TE=3.68ms. Las imágenes anatómicas con contraste tipo T2, fueron adquiridas con un pulso inversor que suprime la señal de líquido cefalorraquídeo conocidas como T2FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*); se adquirieron en un plano sagital usando una secuencia turbo-spin eco 3D con una resolución espacial de $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ con un TR=4800ms, TI=1650ms y un TE=279ms.

Las DWI se adquirieron con alta resolución angular debido al gran número de direcciones únicas, 120 direcciones de gradiente distribuidas uniformemente en el espacio y un valor $b=2000 \text{s/mm}^2$, y cuatro imágenes no sensibles a difusión ($b=0 \text{s/mm}^2$) con 65 rebanadas continuas logrando una cobertura total del encéfalo, con un campo de visión de $256 \times 256 \text{mm}^2$ y una matriz de 128×128 consiguiendo así una resolución de $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$. El tiempo de escaneo aproximado fue de 50 minutos por cada sujeto.

D. Pre- procesamiento de las imágenes sensibles a difusión

Todas las imágenes fueron convertidas del formato comercial con el que normalmente son adquiridas por el resonador `.dcm` (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) a `.nii` (Neuroimaging Informatics Technology Initiative, Nifti), ya que este último es compatible con distintos programas de neuroimagen y asume el sistema de coordenadas convencional conocido como RAS, permitiendo su adecuada manipulación con propósitos de investigación en neurociencias.

Posteriormente se realizó la extracción virtual del encéfalo, es decir se removió de las imágenes el cráneo mediante la herramienta `bet` (*brain extraction tool*, por sus siglas en inglés) parte de la suite de cómputo `fsl` (FMRIB, Oxford, Reino Unido). De esta forma únicamente preservamos el parénquima del encéfalo en las imágenes que serán utilizadas para análisis ulteriores.

Las secuencias de DWI fueron corregidas para distorsiones de movimiento mediante el software `eddy correct` parte de la suite de programas `fsl` (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>), se registró cada volumen al primer volumen no sensible a difusión mediante una transformación lineal con 12 grados de libertad usando herramientas de `fsl` y los gradientes de los vectores de difusión fueron transformados y rotados acordeamente (Leemans & Jones, 2009).

El procesamiento de las DWI se realizó con el software MRtrix (Melbourne, Australia) utilizando el modelo de CSD (Tournier et al., 2007), con un orden armónico máximo de 12 de acuerdo a las direcciones de difusión adquiridas.

Una limitación de las DWI en general es su pobre resolución espacial de aproximadamente 2mm^3 . Con el objetivo de generar imágenes de alta resolución se utilizaron imágenes por densidad de tractos (*Track Density Images*, TDI por sus siglas en inglés) que son resultado de realizar tractografía probabilística en la totalidad del parénquima cerebral. Las TDI emplean los tractos sintéticos derivados de las DWI para re-cuadricular las imágenes adquiridas en el escáner y lograr mayor resolución de la imagen al aprovechar la gran cantidad de direcciones de difusión durante la adquisición obteniendo información radial redundante del tejido que posteriormente al compartir información subvoxel es traducida en información espacial (Calamante et al., 2011). Con esta técnica es posible obtener imágenes con resolución de un orden de magnitud mayor que las originales, y esta propiedad ha sido

validada mediante simulaciones y experimentos anatómicos (Calamante et al., 2012). Por cada sujeto, se generaron 1 millón de *streamlines* en todo el encéfalo, “sembradas” homogéneamente a lo largo de toda la sustancia blanca cerebral utilizando tractografía probabilística con un tamaño de paso de 0.2 mm, un ángulo máximo entre pasos de 12° y un radio de curvatura mínimo de 1mm, logrando así una resolución final de 0.2x0.2x0.2mm³.

E. Fusión de imágenes y reorientación

Para poder conseguir una adecuada visualización de las estructuras anatómicas de interés dentro del ASP es necesario corregir (fusionar) imágenes anatómicas T2, donde se aprecia un mejor contraste por depósitos de hierro del Ru y del NST, con las TDI para así lograr preservar la resolución de 0.2 mm³ y tener una adecuada visualización de la anatomía permitiendo una mayor precisión en la segmentación de las regiones de interés dentro del ASP.

Se eligió utilizar una transformación no lineal con el programa ANTs (*Advanced Normalization Tools*) ya que permite transformaciones elásticas capaces de deformar localmente a la imagen que se desea registrar a la imagen de referencia. Fue así como el registro de las imágenes resultó en un adecuado contraste y resolución, utilizando los tonos de grises de la imagen con contraste T2 mientras que la resolución fue en base a las imágenes con una superresolución dictada por las TDI (0.2x0.2x0.2 mm³). Las imágenes T1 también fueron corregidas de la misma manera con las TDI por medio de ANTs.

Finalmente todas las imágenes fueron reorientadas a la línea intercomisural que va de la comisura anterior a la comisura posterior (línea CA-CP) usando una transformación de cuerpo rígido para así obtener la misma orientación que el atlas de Schaltenbrand- Wahren (Schaltenbrand G & Wahren W, 1977).

F. Segmentación del área subtalámica posterior

Una vez alineadas las imágenes en el plano de la línea CA-CP utilizando el software Freeview (*FreeSurfer*, Harvard) se realizó la segmentación manual del ASP ya que esta área sufre cambios conforme a la edad aumentando su variabilidad anatómica (den Dunnen

& Staal, 2005; Kitajima et al., 2008; Massey et al., 2012; Keuken et al., 2013). Por lo tanto la delimitación del NST y sus relaciones anatómicas con las estructuras vecinas como el Ru y el núcleo de la Zi no pueden ser realizadas de manera confiable de una forma automatizada.

La segmentación del ASP de este trabajo se realizó con base al atlas utilizado para neurocirugía funcional y estereotáxica, Atlas de Schaltenbrand- Wahren (Schaltenbrand G & Wahren W, 1977), adoptando el sistema de décimos previamente descrito por Velasco y cols. para localizar mediante coordenadas estereotáxicas el sitio quirúrgico de las Raprl para el tratamiento de la EP (Velasco et al., 1972). Este sistema divide en 10 partes iguales la longitud de la línea intercomisural, para con éstos decimos de manera individualizada en cada sujeto conseguir dividir y localizar áreas cercanas a esta región, es decir una décima parte de la línea es utilizado como una unidad para parcelar el espacio por encima y por debajo de la línea CA-CP, se sabe que el sitio donde se localizan las Raprl está 4.5 unidades laterales a la línea media y 2 unidades por debajo de la línea intercomisural.

Las segmentaciones de las regiones de interés (ROIs) conformadas por: el NST, el Ru, la Zi y las Raprl fue elaborada con base al corregistro de los volúmenes de TDI y el T2FLAIR, en ésta última secuencia el NST se visualizó como una pequeña hipo-intensidad en forma de almendra, lateral al borde anterior del Ru, mientras que en las imágenes TDI aparece como una región negra (Figura 8). El Ru se encuentra localizado en el *tegmentum* del mesencéfalo, lateral al tercer ventrículo y posee una forma esférica. En cada hemisferio, la Zi y las Raprl se localizan entre el borde posterior del NST y el borde anterolateral del Ru, mientras que por su parte el brazo posterior de la capsula interna y el lemnisco medial circunscriben al ASP en su porción posterolateral siendo los campos de Forel su límite anteromedial. Dado que el límite entre las Raprl y la Zi no está claro, especialmente en su porción caudal (Kerl et al., 2012; Kerl, 2013;) y debido a que los límites entre estas estructuras no pueden visualizarse claramente, la división de estas áreas se basó en el atlas de Schaltenbrand- Wahren.

Se confirmaron las posiciones de las ROIs en las vistas axial, coronal y sagital, así como también se corroboró específicamente la posición de las Raprl utilizando el sistema de décimos previamente descrito por Velasco y cols. con mediciones realizadas con el visor Freeview (parte de *FreeSurfer*).

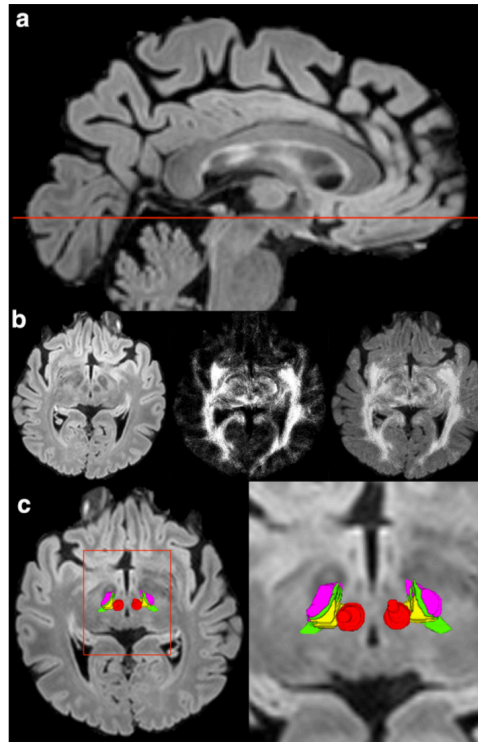


Figura 8. Segmentación del ASP en un sujeto. a) Imagen media sagital con contraste T2FLAIR, la línea roja representa la posición de las vistas axiales en paneles inferiores. b) Vista axial a la altura del ASP con distintos contrastes de las imágenes utilizadas para la segmentación: T2FLAIR (izquierda), TDI (media) y su fusión (derecha). c) Vistas tridimensionales de las ROIs del ASP: Ru en rojo, NST en rosa, Zi en verde y las Raprl en amarillo; el área circunscrita por el recuadro naranja indica el área que se puede apreciar con aumento en el panel de la derecha.

G. Segmentación cortical y subcortical

Las imágenes T1 fueron procesadas con el programa de *FreeSurfer* 5.3 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>), el cual es capaz de construir modelos de la superficie cortical del sistema nervioso. Este software funciona de manera automatizada y el proceso que realiza con las imágenes consiste en registrar los volúmenes de entrada determinados por el usuario al atlas MNI305 (*Montreal National Institute*, atlas basado en IRM estructurales de 305 sujetos sanos), posteriormente realiza una normalización de intensidad y una segmentación de los voxels de acuerdo a este parámetro

y a su localización espacial para clasificarlos en los diferentes tipos de tejido: sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Básicamente se obtienen superficies teseladas de la sustancia gris y blanca, en las cuales se puede estimar el grosor cortical de forma no invasiva al cuantificar la distancia entre cada vértice de la materia blanca con su contraparte en la materia gris. Para el presente estudio se utilizó el atlas Desikan-Killiany de *FreeSurfer* (Desikan et al., 2006) que divide a la corteza cerebral en 34 regiones neuroanatómicas basadas en giros por hemisferio, así se incorpora la información geométrica derivada del modelo cortical con las etiquetas de la parcelación neuroanatómica. Para simplificar análisis posteriores agrupamos las regiones corticales en una área anatómica más extensa con significado funcional y anatómico, las cuales fueron los sitios blanco para la tractografía partiendo de las semillas en el ASP. Esta parcelación cortical quedó agrupada de la siguiente manera (Figura 9):

- a) Corteza orbitofrontal (COF): incluyendo la corteza lateral y medial orbitofrontales de la parcelación automatizada.
- b) Corteza prefrontal (CPF): comprende el polo frontal, la *pars orbitalis*, la *pars triangularis* y el giro frontal medio rostral y caudal del atlas Desikan-Killiany.
- c) Área motora suplementaria (AMS): correspondiendo al giro frontal interhemisférico superior en la nomenclatura del atlas automatizado.
- d) Corteza motora primaria (CMP): comprendiendo al giro precentral.
- e) Cerebelo: se dividió en hemisferios y cada uno fue segmentado manualmente en los núcleos profundos de sustancia gris y la corteza cerebelosa.

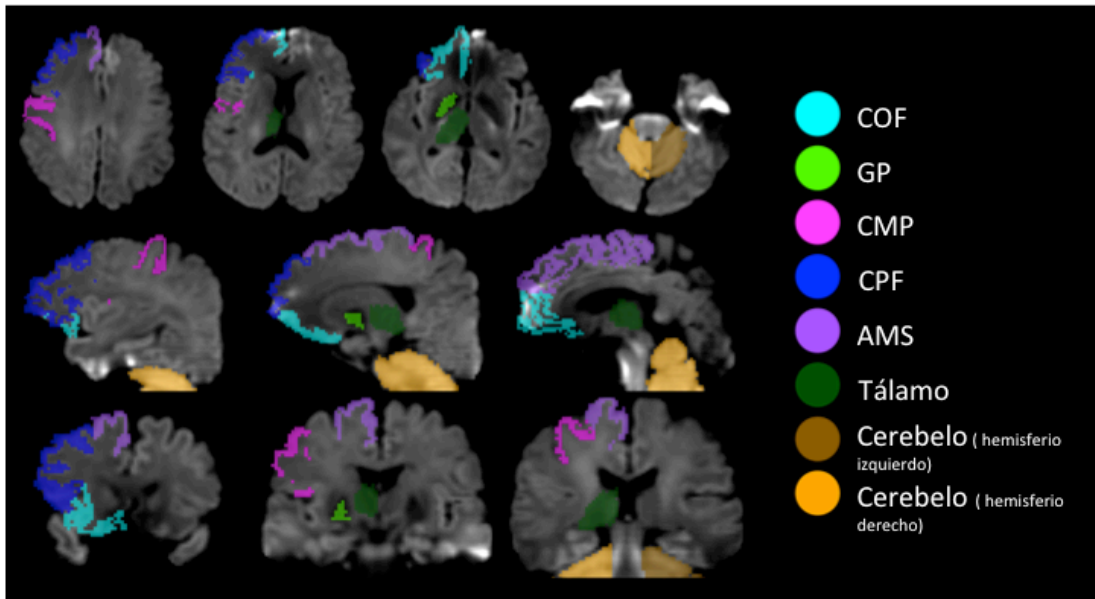


Figura 9. Sitios blancos para la disección de la tractografía de las Raprl, resultado del agrupamiento de los giros corticales producto de la segmentación con base en el atlas Desikan-Killiany.

Si bien el atlas automatizado de *FreeSurfer* brinda segmentaciones no sólo corticales sino también abarca regiones subcorticales de los GB su delimitación es poco exacta, por lo que se utilizó VolBrain (<http://volbrain.upv.es>). Este es un software en línea que permite la segmentación y medición de volúmenes de estructuras subcorticales de manera reproducible y altamente confiable (Manjón & Coupé, 2016). Con VolBrain se obtuvo la segmentación bilateral del núcleo caudado, putamen, tálamo y GP.

H. Tractografía probabilística

Para lograr el primer objetivo del proyecto relativo a la descripción de la conectividad anatómica de las Raprl se realizó tractografía probabilística con MRtrix versión 2 (<http://jdtournier.github.io/mrtrix-0.2/>) en el espacio nativo de cada sujeto sembrando 50,000 *streamlines* dentro de la región manual de las Raprl por hemisferio, para generar una distribución de probabilidad de conectividad con cada voxel en el encéfalo.

Para eliminar las posibles conexiones espurias resultantes normalmente por la metodología utilizada, se empleó un método estadístico riguroso, en el que para cada sujeto la

distribución de probabilidad de conectividad resultante en base a la distribución derivada de las FOD de la CSD se comparó con la distribución homóloga derivada de FOD isotrópicos artificiales con diez veces más muestras aleatorias (Morris, Embleton, & Parker, 2008). En otras palabras, se generó empíricamente la distribución nula de conectividad anatómica mediante tractografía basada en datos aleatorios, con el objeto de identificar la probabilidad de encontrar conexiones azarosas. Posteriormente se realizó un análisis estadístico para comparar el mapa de conectividad “nulo” con los mapas de conectividad anatómica “real” derivados de los datos de las DWI de cada sujeto. Cada voxel del encéfalo se consideró conectado a la semilla de las Raprl únicamente si tenía una probabilidad de conexión de $p < 0.05$ después de una corrección de Bonferroni (García-Gomar, Soto-Abraham, Velasco-Campos, & Concha, 2016).

Se estimó una medida de conectividad estructural entre las Raprl y el sitio blanco de la tractografía delimitado por las regiones corticales y subcorticales descritas previamente. Para cada sujeto el número de *streamlines* procedentes de las Raprl que alcanzan cada región anatómica blanco fue expresado como un porcentaje del número total de *streamlines* sembradas en la ROI, es decir el número de *streamlines* que alcanzaba una región anatómica blanco representa así una proporción.

I. Tractografía limitada por la anatomía

Para alcanzar los objetivos 2 y 3 de este trabajo que consisten en la comparación de la conectividad entre grupos y la determinación de las fibras afectadas en la lesión, fue necesario modificar el método de la tractografía para lograr hacerla cuantitativa con herramientas de MRtrix versión 3 (<http://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/>). Se realizó la corrección de movimiento y corrección para corrientes *eddy*, se estimó el campo de inhomogeneidades magnéticas para su corrección, y se normalizó la intensidad global de las DWI con base al líquido cefalorraquídeo producto de la segmentación con la herramienta FAST de *fsf*. La función de respuesta utilizada para estimar las FOD fue la representativa de cada grupo (control y EP), la cual fue creada tomando la función media de respuesta de todos los sujetos comprendidos en cada grupo (Figura 10).

Para mejorar la tractografía del cerebro completo se implementó la tractografía limitada por la anatomía (*Anatomically- Constrained Tractography*, ACT, por sus siglas en inglés), que consiste en utilizar la información de la morfología del encéfalo con base a los diferentes tejidos con distintos contrastes contenidos en las imágenes anatómicas, limitando así las líneas de difusión de la reconstrucción de la tractografía únicamente dentro de la sustancia blanca cerebral. Esta técnica permite evitar algunos falsos positivos asociados al algoritmo de la tractografía alcanzando así una mayor precisión biológica de las reconstrucciones de la conectividad anatómica (Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2012). Con el empleo de esta técnica, si una *streamline* contacta con líquido de los ventrículos o periferia es eliminada, ya que biológicamente esto no es plausible, así como también si una *streamline* no cumple con los criterios de terminación estipulados previamente en los parámetros del algoritmo de la tractografía (umbral de FA, amplitud de las FOD o una curvatura excesiva) o con los criterios de ACT, es eliminada ya que no logró una terminación que se considere aceptable de acuerdo a los conocimientos anatómicos previos. Una vez que las *streamlines* contactan a sustancia gris cortical o subcortical se considera que llegó a un punto apropiado de terminación por lo que se conserva. Al ingresar a un núcleo de sustancia gris subcortical las *streamlines* no tienen permitido salir de la estructura, truncándolas en este punto (sin embargo, biológicamente sabemos que esto es impreciso: estructuras como el tálamo y GP son sitios importantes de relevo hacia diferentes sitios corticales y subcorticales, razón por la cual estas dos estructuras se agruparon en un tipo diferente de tejido para descartar su truncamiento y permitirle a los tractos continuar su camino hacia la corteza).

Los mapas de los diferentes tejidos: sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo fueron generados con FAST en *fsf*, y los núcleos de sustancia gris fueron segmentados con VolBrain. Con estas máscaras se generó un mapa de 5 diferentes clases de tejidos conformado por: 1) sustancia blanca, 2) líquido cefalorraquídeo, 3) sustancia gris cortical, 4) sustancia gris subcortical conteniendo el núcleo caudado y el putamen y 5) máscara conteniendo el tálamo y el GP (Figura 10).

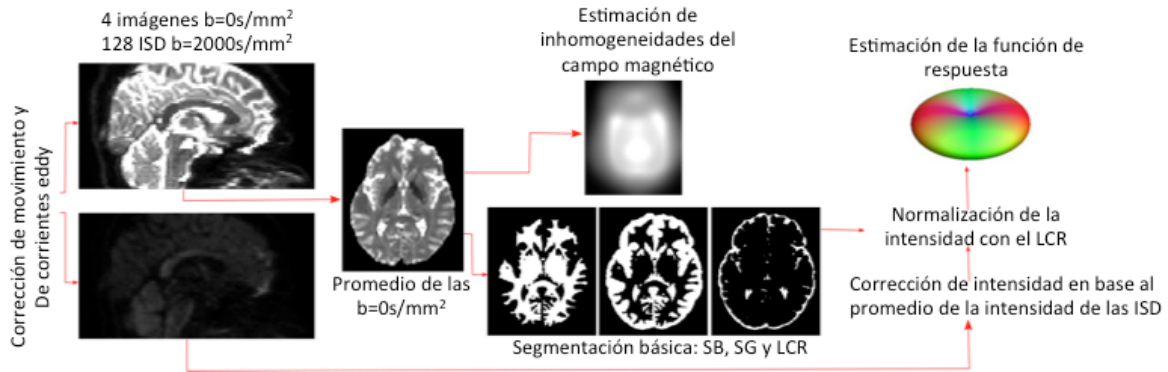


Figura 10. Representación gráfica del preprocesamiento de los datos hasta obtener la función de respuesta de cada sujeto, que posteriormente fue promediada para obtener una por grupo y ser utilizada en los análisis posteriores para la CSD (SB= sustancia blanca, SG= sustancia gris, LCR= líquido cefalorraquídeo).

J. Tractogramas filtrados por la información de la deconvolución esférica

Es un método para mejorar la reconstrucción de los mapas de tractos de todo el encéfalo, conocidos como tractogramas, de manera retrospectiva al filtrar selectivamente las *streamlines* para mejorar el ajuste entre la reconstrucción de las líneas de difusión y las FODs procedentes de los datos contenidos en las DWI. Este filtrado se hace guiándose por los resultados de la CSD de la señal de difusión y es por esto que recibe el nombre de tractogramas filtrados por información de la deconvolución esférica (*Spherical-Deconvolution Informed Filtering of Tractograms*, SIFT, por sus siglas en inglés) parte de la suite de MRtrix 3 (Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2013). Se ha demostrado que los datos procesados con este algoritmo muestran una marcada reducción de sesgos de reconstrucción, disminuyendo falsos positivos y mejorando la reconstrucción anatómica existente de los tractos. SIFT asigna un volumen de sustancia blanca contenido en cada voxel durante la reconstrucción de la tractografía y la compara con las distribuciones de la orientación de fibras estimados por el modelo de CSD, realizando este proceso iterativamente removiendo las fibras que hayan sido reconstruidas que no puedan ser soportadas por la amplitud del lóbulo producto del CSD, buscando el ajuste adecuado entre la densidad de *streamlines* y la información contenida en las FODs, obteniendo así una reconstrucción de los tractos de sustancia blanca biológicamente más adecuada soportada

por la información que brinda el modelo de CSD. Así el número de *streamlines* que conectan dos regiones de sustancia gris proporciona una estimación del área en una sección transversal de los axones conectando a estas áreas, obteniendo una medida cuantitativa y biológicamente relevante para la conectividad estructural.

Existe una versión más reciente llamada SIFT2 (Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2015), que proporciona una solución computacionalmente de mayor eficiencia mediante la determinación de un multiplicador de área en una sección transversal apropiada para cada *streamline* en lugar de su completa eliminación, resultando así un “peso por cada *streamline*” referente a la conectividad de cada línea de difusión reconstruida.

Para lograr obtener estos mapas de pesos de tractos utilizando SIFT2 y alcanzar los objetivos 2 y 3 relacionados con la cuantificación de la conectividad anatómica de las Raprl, por cada sujeto se generó una imagen TDI con 10 millones de tractos en todo el encéfalo “sembrados” homogéneamente a lo largo de toda la sustancia blanca cerebral utilizando tractografía probabilística con una resolución final de $0.2 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}^3$ y en adición se generaron 1 millón de *streamlines* para cada “semilla” de las Raprl manualmente delimitada previamente en cada hemisferio, para asegurar una adecuada densidad de los tractos que las conforman. SIFT2 fue aplicado al tractograma de todo el cerebro combinado con los tractos resultantes del sembrado en la ROI de las Raprl en cada hemisferio. Posteriormente se continuó con el proceso antes descrito de la disección de los tractos de acuerdo con las áreas corticales frontales derivadas del atlas Desikan-Killiany, cerebelo y GB con un previo corrección entre las imágenes T1, donde se realizó la segmentación automatizada de estas estructuras, con las DWI, espacio donde se realizó la tractografía probabilística (Figura 11).

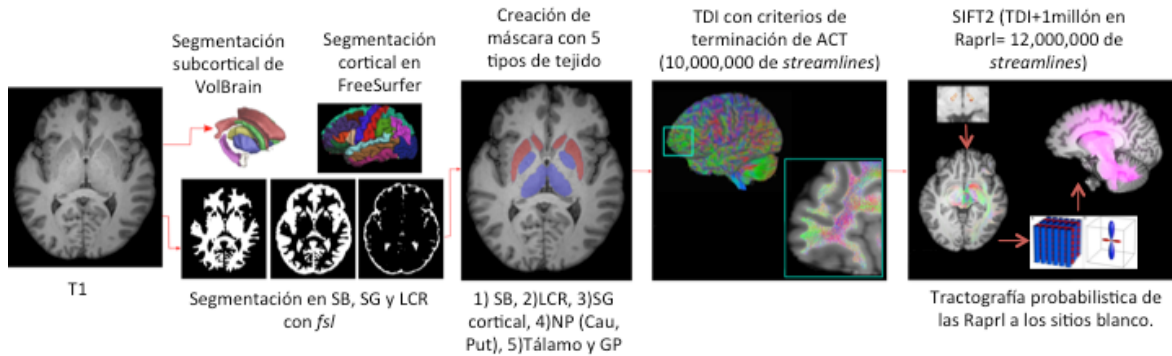


Figura 11. Representación gráfica del procesamiento de las imágenes anatómicas para la implementación de ACT y SIFT2 para realizar la tractografía probabilística (SB= sustancia blanca, LCR= líquido cefalorraquídeo, SG= sustancia gris, NP=núcleos profundos, Cau= caudado, Put= putamen, GP=globo pálido). En el último paso podemos observar en el recuadro inferior derecho el resultado tras la aplicación de SIFT, vemos una ilustración esquemática de un voxel que contiene dos poblaciones distintas de fibras: unas en dirección supero-inferior azules y otras en dirección izquierdo-derecho en rojo y se observa que en base a la CSD la amplitud de las FOD es el doble de grande en la dirección superior-inferior que en la dirección izquierda-derecha (modificado de Smith et al., 2013), así con SIFT se reconstruirán mayor número de *streamlines* siguiendo la orientación azul basadas en la información provista por las FODs.

K. Proceso y registro de las imágenes posquirúrgicas

Las secuencias anatómicas de IRM posquirúrgicas fueron procesadas de la misma forma que las prequirúrgicas (realineamiento, *bet*). Se delimitó manualmente la lesión y sus bordes en una imagen con contraste T2 con resolución de $0.2 \times 0.2 \times 0.2 \text{mm}^3$ posterior al posprocesamiento y registro con la imagen de TDI, en donde se apreciaba mejor el efecto producido posterior a la ablación con una resolución adecuada para una correcta delimitación de los bordes de la misma. Una vez segmentada el área de la lesión se aplicó la matriz inversa del registro de las imágenes posquirúrgicas al espacio prequirúrgico para tener la ROI de la lesión en una imagen orientada a la línea CA-CP en el espacio donde habitaban la reconstrucción tridimensional de los tractos de las Raprl en el momento de la intervención. En cada paciente se binarizó la máscara de la lesión para después ser

multiplicada por el peso del tracto, producto de SIFT2 en el tractograma preoperatorio que traspasaría por esa región previo a la cirugía, obteniendo así la cuantificación de la conectividad estructural subyacente a la lesión.

L. Evaluación clínica del UPDRS

La aplicación de esta escala fue realizada en el HGM por médicos especialistas expertos de la clínica de desórdenes de movimiento. La valoración con la escala UPDRS prequirúrgica se llevó a cabo un día antes de la cirugía tras 24 horas de suspensión de la medicación farmacológica utilizada en cada caso para el tratamiento de la EP, mientras que el UPDRS posquirúrgico se realizó de 18 a 33 meses posterior al procedimiento quirúrgico en las mismas condiciones. El apartado III de esta escala correspondiente a la evaluación de la función motora, fue modificada para los ítems de temblor, rigidez y bradicinesia, ya que tradicionalmente al aplicar la escala se asigna un solo valor en cada rubro que corresponde a la sintomatología global de cada individuo, sin embargo dado que los pacientes incluidos en nuestra muestra tienen sintomatología de predominio unilateral, los síntomas de cada hemicuerpo fueron valorados de manera independiente y el puntaje final para cada subítem se realizó de acuerdo a la suma de la sintomatología tanto del miembro superior como inferior y síntomas axiales.

De la PARTE-III Exploración Motora de la escala UPDRS se seleccionaron los reactivos 20.-Temblor en Reposo y 21.-Temblor postural para graduar la severidad del temblor en: 0=ausente, 1=leve e infrecuente, 2=leve y continuo, 3=moderado y continuo, 4=de gran amplitud y permanente, considerando el brazo y la pierna para cada lado del cuerpo con un máximo de 8 puntos por lado, así como 4 puntos para el temblor axial, haciendo un máximo de 20 puntos para las 4 extremidades y el tronco. Para el reactivo 21.-temblor postural, que se explora al levantar las manos, y con puntajes de 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=amplio y persistente, 4=incapacitante al impedir movimientos voluntarios como escritura, alimentarse, vestirse, etc. Solo se consideran los brazos para un máximo de 4 por lado y 8 para ambos brazos. La rigidez se evaluó con el reactivo 22.-mediante la movilización pasiva de la grandes articulaciones de brazos, piernas y cuello, se clasifica en 0=ausente, 1=leve solo detectable al empuñar la mano contralateral (maniobra de

Jendrasik), 2=moderada, 3=severa, aunque se consigue alcanzar la máxima amplitud del movimiento, 4=No se alcanza la máxima amplitud del movimiento; el valor máximo por lado es 8 más 4 para el cuello, para un máximo de 20. La bradicinesia se evaluó a través de los reactivos 23.- golpeteo índice pulgar amplio y repetido lo más rápido posible con grados de 0=normal, 1=discreto enlentecimiento o reducción de la amplitud, 2=moderado enlentecimiento con fatiga rápida, 3=muy lento, con frecuentes interrupciones mientras se realiza y de amplitud disminuida, 4=no puede realizar la tarea; 24.-Abrir y cerrar las manos rápidamente clasificando 0=normal, 1=discreto enlentecimiento, 2=enlentecimiento moderado con fatiga fácil, 3=muy lento con interrupciones frecuentes mientras se realiza, 4=no puede realizar el ejercicio; 25.-movimientos de pronosupinación de las manos considerando 0=normal, 1=enlentecimiento discreto y disminución de amplitud, 2=moderadamente lento , poco amplio y fatiga fácil, 3=muy lento, con titubeo frecuente, 4=no puede realizarlo; 26.-movimientos alternos punta talón de los pies calificando 0=normal, 1=discreto enlentecimiento, 2=lento y con fatiga rápida, 3=muy lento, con titubeos frecuentes y detenciones mientras se ejecutan, 4=no puede realizarlo; 27.-levantarse de una silla sin apoyo (cruzando los brazos en el pecho) 0=normal, 1= lo realiza lentamente y puede necesitar más de un intento, 2=necesita apoyarse para poder hacerlo, 3=lo hace con gran dificultad y tiende a caer, 4=no puede realizarlo. Para la postura se utiliza el reactivo 28 clasificándola como 0=normal, 1=discreta flexión de tronco y extremidades, 2=francamente anormal en flexión, 3=flexión e inestabilidad con tendencia a caer hacia adelante o a los lados, 4=difícilmente se mantiene de pie por la flexión y la tendencia caer hacia cualquier lado. 29.-Marcha calificada como 0=normal, 1=camina lentamente arrastrando los pies, 2=camina con dificultad y pasos cortos pero sin ayuda, 3=marcha festinante, girando con gran dificultad y se congela al cruzar espacios estrechos (puertas), 4=requiere ayuda para deambular y lo hace con gran dificultad.

Siendo la escala UPDRS una escala discontinua, las diferencias en la severidad de los síntomas pre contra post-operatorios se dieron en una escala numérica y su significancia se evaluó con la prueba de Wilcoxon de doble cola.

Para estudiar la relación existente entre el cambio de la sintomatología motora de la EP relacionada con la intervención quirúrgica y los tractos afectados, se obtuvo la diferencia

del puntaje en la escala clínica de las evaluaciones del UPDRS pre y posquirúrgico, tanto global como de los subítems correspondientes a la evaluación motora.

M. Análisis estadístico

Para estudiar las diferencias en la densidad de fibras de las Raprl entre los dos grupos se utilizó una t de Student con un remuestreo con repetición (*bootstrap*) (generando 1000 muestras, con un intervalo de confianza del 95%) utilizando *Statistical Package for the Social Sciences* versión 21 (SPSS), los resultados fueron corregidos para comparaciones múltiples con la tasa de falso descubrimiento (FDR, *false discovery rate*, por sus siglas en inglés). El FDR permite disminuir la probabilidad de aceptar de falsos positivos.

El puntaje total del UPDRS así como los subítems de la parte motora (temblor, rigidez, bradicinesia, marcha y postura) de los pacientes con EP pre y posquirúrgicos fueron analizados utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Para estudiar la relación existente entre la diferencia del puntaje del UPDRS, pre y posquirúrgico, con el peso de los tractos comprendidos en la lesión se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman con un remuestreo utilizando *bootstrapping* (generando 1000 muestras, con un intervalo de confianza del 95%), posterior a la sustitución de valores atípicos (*outliers*) por la media de la variable en cuestión.

V. RESULTADOS

A. Descriptivos de las muestras (Control y EP)

El grupo control que se utilizó para cubrir el primer objetivo relativo a la caracterización anatómica de las Raprl, consistió en **12 sujetos diestros** (7 mujeres, 5 hombres), con una media de edad de 50 ± 5.7 años (rango de edad 42 a 60 años), sin evidencia clínica o en la IRM de algún desorden neurológico o psiquiátrico y sin historia familiar de EP.

Para poder alcanzar el segundo objetivo dirigido a conocer diferencias en los tractos de las Raprl entre pacientes con EP y sujetos controles, el grupo de pacientes con EP estuvo conformado por 16 sujetos diestros (5 mujeres y 11 hombres), con una media de edad de 57.6 ± 9.6 años (rango de edad 43 a 75 años) y una escolaridad promedio de 8.9 ± 5 años (rango de 0-18 años), todos ellos cumplían los criterios de inclusión para el procedimiento neuroquirúrgico. Estos pacientes tenían en promedio 5.3 ± 3.9 años de evolución de la enfermedad y un UPDRS global promedio de 47.6 ± 6.5 puntos. Doce de los 16 pacientes tenían EP de predominio unilateral en el hemicuerpo derecho (es decir, el hemisferio intervenido fue el izquierdo), mientras que los cuatro pacientes restantes tenían predominio de síntomas motores del padecimiento en el hemicuerpo izquierdo.

En cuanto a la evaluación de la parte III de la escala UPDRS que corresponde a la evaluación motora los resultados se muestran en la Tabla 1, todos los pacientes fueron evaluados en “OFF” previo a la intervención.

Tabla1. Características clínicas del UPDRS sección III de los 16 pacientes con EP que participaron voluntariamente en el estudio.

	Hemicuerpo contralateral al hemisferio más afectado (EP franca, hemisferio intervenido)	Hemicuerpo contralateral al hemisferio menos afectado (EP incipiente, hemisferio no intervenido)
Temblor	7.1 ± 1.6	3.1 ± 1.9
Rigidez	3.8 ± 0.4	1.3 ± 0.6
Bradicinesia	11.5 ± 2.9	4.6 ± 2.5

La muestra del grupo control aumentó a 16 sujetos diestros (5 mujeres y 11 hombres), con una media de edad de 56.5 ± 8.6 años (rango de edad 42 a 71 años) y una escolaridad promedio de 11.2 ± 5.6 años (rango de 1-18 años). Nueve sujetos del grupo control utilizados para el primer objetivo se incluyeron en esta segunda muestra y se reclutaron mayor número de voluntarios para lograr una muestra acorde a las características de los pacientes con EP. Finalmente no existieron diferencias significativas entre grupos, es decir estaban pareados adecuadamente por edad, género y escolaridad.

Para el tercer objetivo, dirigido a conocer los tractos específicos involucrados en la ablación de las Raprl, se utilizaron únicamente los datos provenientes de 10 pacientes sometidos a procedimientos ablativos, dado que uno fue excluido por no presentarse a la segunda toma de imagen del protocolo de estudio.

B. Volumen de las ROIs del área subtalámica

Las mediciones del volumen del Ru y del NST fueron similares a las reportadas anteriormente (Tabla 2) (Forstmann et al., 2012; Massey et al., 2012; Keuken et al., 2013). No se encontraron correlaciones entre las mediciones de edad y el volumen del NST, así como tampoco se encontró ninguna asimetría interhemisférica significativa.

No existieron diferencias significativas en el volumen de las Raprl, la Zi, el Ru o el NST entre grupos.

Tabla 2. Media y desviación estándar de volumen (mm³) para cada estructura anatómica subtalámica por hemisferio (n=16 sujetos por grupo).

Estructura anatómica	Grupo control (Media± Desviación estándar)	EP (Media± Desviación estándar)
Raprl hemisferio izquierdo	81.8±15.4	96.5±16.7
Raprl hemisferio derecho	79.7±18.4	97.6±18.4
Zi hemisferio izquierdo	80.9±9.6	86.1±7.7
Zi hemisferio derecho	83.6±7.8	90.3±10.6
NST hemisferio izquierdo	148.3±52.0	149.9±43.5
NST hemisferio derecho	154.9±51.6	160.2±50.4
Ru hemisferio izquierdo	311.6±43.3	292.5±32.8
Ru hemisferio derecho	306.5±42.2	302.8±45.8

C. Conectividad anatómica de las Raprl

Utilizando tractografía probabilística las Raprl mostraron conectividad estructural con COF, CPF, AMS, CMP, GP y tálamo ventro-lateral ipsilaterales; así como también con el tallo cerebral y el cerebelo bilaterales (Figura 12).

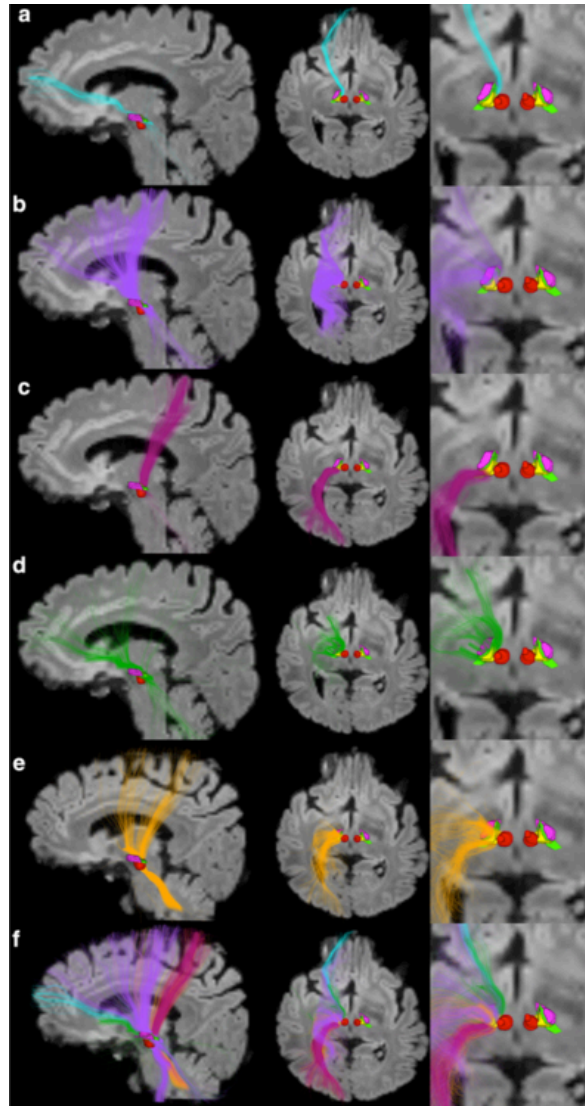


Figura 12. Tractografía de las Raprl superpuesta sobre un volumen T2FLAIR en planos sagital y axial de un sujeto representativo. El color de los tractos compuestos por las *streamlines* es acorde a sus sitios blancos objetivos: a) COF en azul, b) AMS en morado, c) CMP en rosa, d) GP en verde, e) cerebelo ipsilateral en naranja y f) todos los haces de fibras y se puede observar su convergencia a nivel de las Raprl. En el extremo derecho se muestra un acercamiento a la altura del mesencéfalo en la que se aprecia la segmentación manual de las estructuras del área subtalámica (Ru en rojo, NST en rosa, Zi en verde y las Raprl en amarillo).

Los haces de fibras que conforman las Raprl parecen estar entremezcladas en el ASP, sin embargo a medida que los tractos se extienden más allá de esta área y entran al brazo

posterior de la capsula interna muestran una organización espacial clara, con los tractos organizados de acuerdo a su destino en un sentido anterior a posterior que respeta el siguiente orden: 1° COF/CPF, 2° GP, 3° AMS y 4° CMP con cierto grado de superposición entre las diferentes poblaciones de fibras, como se puede observar en el último panel de la Figura 12.

Por arriba y por debajo del ASP pueden reconocerse distintos grupos de **fibras conformando las Raprl**, demostrando que esta es un área importante de encrucijada de las vías de distintos sistemas. **Dentro de las Raprl se reconocen los siguientes haces de sustancia blanca:** (1) fibras de la COF incluyendo áreas corticales mediales, laterales, polares y subgenuales, las cuales se extienden al tallo cerebral al nivel del área tegmental mesencefálica; (2) fibras que conectan al GP, que pueden dividirse en dos grupos, uno que viaja anteriormente hacia la porción ventro-lateral del tálamo y de aquí hacia áreas corticales motoras, mientras que el otro grupo de fibras se extiende posterior y medialmente para debajo de la localización de las Raprl continuar hacia el tallo cerebral en su porción dorsal; (3) fibras cerebelosas que atraviesan las Raprl en su camino hacia el tálamo ventro-lateral contralateral y se segregan en dos poblaciones diferentes de fibras unas más anteriores y otras ligeramente más posteriores; (4) las primeras continúan su trayecto hacia el tercio anterior del brazo posterior de la capsula interna hacia el AMS mientras que las que van posteriores se dirigen hacia CMP (García-Gomar, Soto-Abraham, Velasco-Campos, & Concha, 2016).

Los porcentajes de la conectividad anatómica de las Raprl a los sitios blancos definidos por las regiones anteriormente mencionadas para cada hemisferio están contenidas en la Tabla 3. En dicha tabla es notorio que el porcentaje total de conectividad para las Raprl en cada hemisferio sobrepasa el 100%, y esto es debido a que algunas *streamlines* provenientes de las Raprl se conectan con un sitio blanco y continúan su trayecto hacia un segundo sitio blanco como se sabe ocurre en el sistema nervioso central y clásicamente han sido descritos los relevos tálamo-corticales (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de conectividad (desviación estándar) obtenido por tractografía probabilística de las Raprl a los sitios blancos en 12 sujetos sanos. Únicamente se muestran conexiones ipsilaterales a excepción del cerebelo.

	Raprl hemisferio izquierdo	Raprl hemisferio derecho
Tálamo	76.3% (12.7)	72.4% (16.4)
GP	4.5% (3.3)	12.2% (7.9)
CMP	7.7% (2.8)	6.3% (2.5)
AMS	6.2% (2.2)	6.3% (3.7)
CPF	2.5% (1.5)	2.5% (1.6)
COF	0.6% (0.4)	0.4% (0.3)
Hemisferio cerebeloso izquierdo	8.5% (5.4)	2.4% (2)
Hemisferio cerebeloso derecho	2% (1.5)	8.8% (4.5)

A continuación se describe la conectividad de las Raprl:

- Raprl-COF y CPF

Los tractos relacionados a la COF medial y lateral están densamente agrupados dentro de las Raprl, la gran mayoría de fibras que interconectan las Raprl y la CPF alcanzan el giro frontal medio en su porción rostral y el polo frontal, mientras que la conectividad con estructuras laterales (como la *pars orbitalis* y *pars triangularis*) es escasa. Los tractos de la COF y de la CPF transitan cercanos a la porción ventromedial del NST y viajan del polo frontal atravesando por el brazo anterior de la capsula interna y continúan a través de las Raprl hasta el tegmento mesencefálico entre el borde posterolateral del Ru y posteromedial de la SNr (Figura 3, panel a). Fibras escasas de este tracto continúan hasta el puente dorsal, algunas continúan hasta el pedúnculo cerebeloso medio y el resto continúan por el bulbo raquídeo donde se pierden.

-GP-Raprl-NPP

En un plano axial se observa que la sustancia blanca de las Raprl hacia el GP se dirige en una dirección anterior, superior y lateral; envolviendo la capsula interna cerca de su rodilla, alcanzando el extremo interno del GP como parte del ansa lenticular. Un componente menor atraviesa también la cápsula interna contactando el segmento ventromedial interno del GP, correspondiendo al fascículo lenticular. La mayoría de las *streamlines* llegan al tálamo ventrolateral, sin embargo existen escasos tractos que parecen continuar su trayectoria directamente hacia el polo frontal, CMP y cortezas premotoras. Una prolongación posterior de este fascículo se extiende más allá de los campos de Forel, en un trayecto medial al NST, atravesando las Raprl y continúa medialmente, posterior e inferior a ellas hacia el tallo cerebral dorsal. Todos los sujetos muestran esta conectividad con el tallo ipsilateral no obstante en el 83% de los hemisferios estudiados esta vía tiene una extensión al nivel de los colículos mesencefálicos inferiores dentro del tegmento mesencefálico que atraviesa la línea media hacia el lado contralateral en un recorrido lateral al *brachium conjunctivum* y medial al lemnisco medio, en un área que anatómicamente corresponde con la localización del NPP (Figura 13).

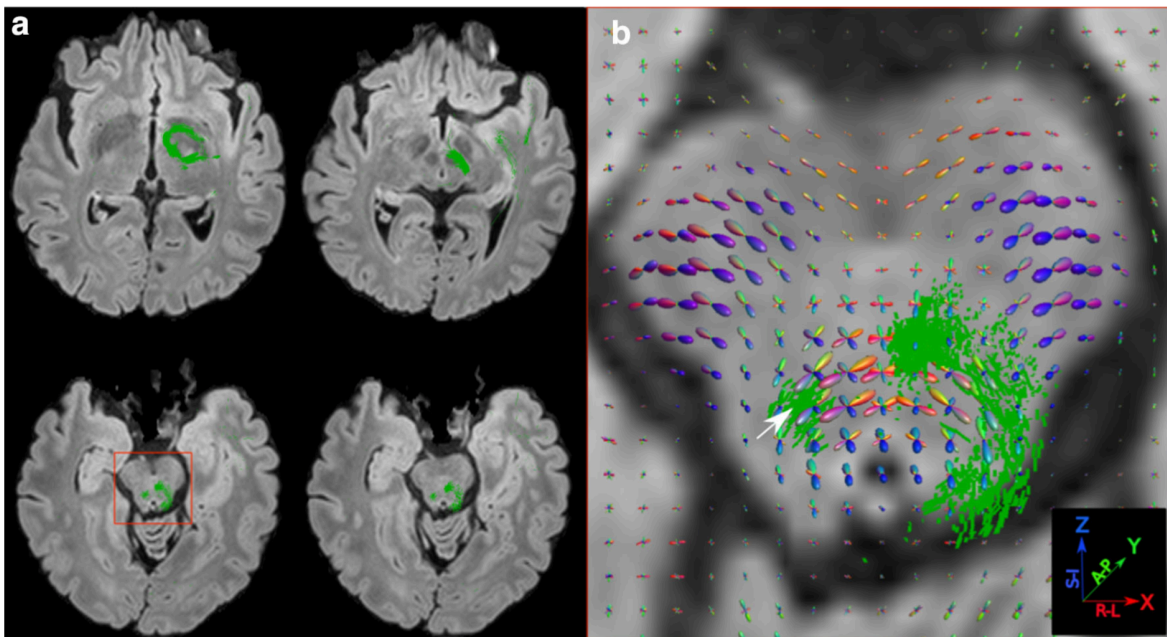


Figura 13. Tractografía de las Raprl de un sujeto representativo, mostrando conexiones con el GP, sobrepuesta en imágenes T2FLAIR a) vistas axiales de superior a inferior mostrando

la conectividad Raprl-GP-NPP contralateral, se aprecia el haz de fibras en color verde cruzando la línea media al nivel inferior del mesencéfalo (recuadro naranja, con aumento en el panel b), b) Las FODs están sobrepuestas en cada voxel de la imagen, logrando representar la arquitectura compleja de fibras de esta región. La flecha blanca indica la posición del NPP. Los glifos de las FODs son codificados por colores de acuerdo con su orientación como se muestra en el recuadro inferior derecho (los lóbulos de las FOD representan en azul las fibras correspondientes al lemnisco medio quienes a esta altura siguen una trayectoria supero-inferior, mientras que las fibras del *brachium conjunctivum* se aprecian en verde).

-Raprl-Cerebelo

Como se aprecia en la Tabla 3, la conectividad con el hemisferio cerebeloso ipsilateral a las Raprl en cada hemisferio es mayor que la conectividad anatómica con el hemisferio cerebeloso contralateral. Las fibras contralaterales decusan por el *brachium conjunctivum* y ambos haces alcanzan el Ru hacia los núcleos talámicos ventrolaterales en cada hemisferio cerebral y posteriormente continúan agrupados dentro de la cápsula interna como dos distintos tractos de sustancia blanca; los más anteriores alcanzan AMS mientras que los posteriores alcanzan la CMP. Para obtener mayor información de la conectividad cerebelosa, el cerebelo se segmentó manualmente en los núcleos profundos cerebelosos y la corteza, la mayoría de las fibras relacionadas con la corteza cerebelosa cruzaba la línea media a través del *brachium conjunctivum*, sin embargo algunas *streamlines* decusaban por la porción ventral del puente al nivel del pedúnculo cerebeloso medio. Las fibras provenientes de los núcleos profundos del cerebelo cruzan la línea media restringidos al pedúnculo cerebeloso superior o *brachium conjunctivum*.

-Raprl-AMS y CMP

Las vías que conectan a las Raprl con estas áreas corticales están entremezcladas al nivel del ASP. No obstante estas fibras claramente tienen una segregación en el miembro posterior de la capsula interna, con los tractos que se dirigen hacia el AMS más anteriores que los que van hacia la CMP.

La conectividad estructural aquí descrita se estudió inicialmente en 12 sujetos controles y posteriormente en los pacientes con EP. La descripción de la trayectoria de los tractos en ambos grupos es la misma, por lo que se concluyó que cualitativamente no hay diferencia en la conectividad anatómica de las Raprl entre los sujetos del grupo control y los pacientes con EP. Con el objetivo de evaluar si existen diferencias cuantitativas en la conectividad entre los grupos, se realizó una modificación en el algoritmo de tractografía para poder obtener un parámetro cuantitativo adecuado de los tractos (implementando ACT y SIFT2, previamente descritos en Métodos, pág. 60) y lograr analizar diferencias cuantitativas de los tractos entre grupos.

D. Análisis cuantitativo de las Raprl entre grupos

Dado que 12 de los 16 pacientes de la muestra tenían el hemisferio izquierdo con mayor evolución de la EP, para simplificar futuros análisis se invirtieron los hemisferios de los 4 sujetos restantes, reflejando así en todos los sujetos el hemisferio izquierdo como el más afectado por la patología mientras que el derecho indica el menos afectado o el asintomático.

Se extrajeron los pesos de cada tracto de acuerdo a las regiones corticales frontales de la segmentación del atlas Desikan-Killiany de *FreeSurfer*, así como también se realizó el mismo procedimiento en los tractos que conectan a las Raprl con núcleos subcorticales parcelados con VolBrain, en total se analizaron 44 tractos que conectaban las Raprl con distintas áreas (22 por hemisferio), utilizando el algoritmo de SIFT2.

Los resultados de la comparación entre grupos de los tractos que conforman las Raprl posterior al análisis estadístico se muestran en la Figura 14, siendo estadísticamente significativas únicamente las diferencias en tractos relacionados con áreas frontales (COF y CPF).

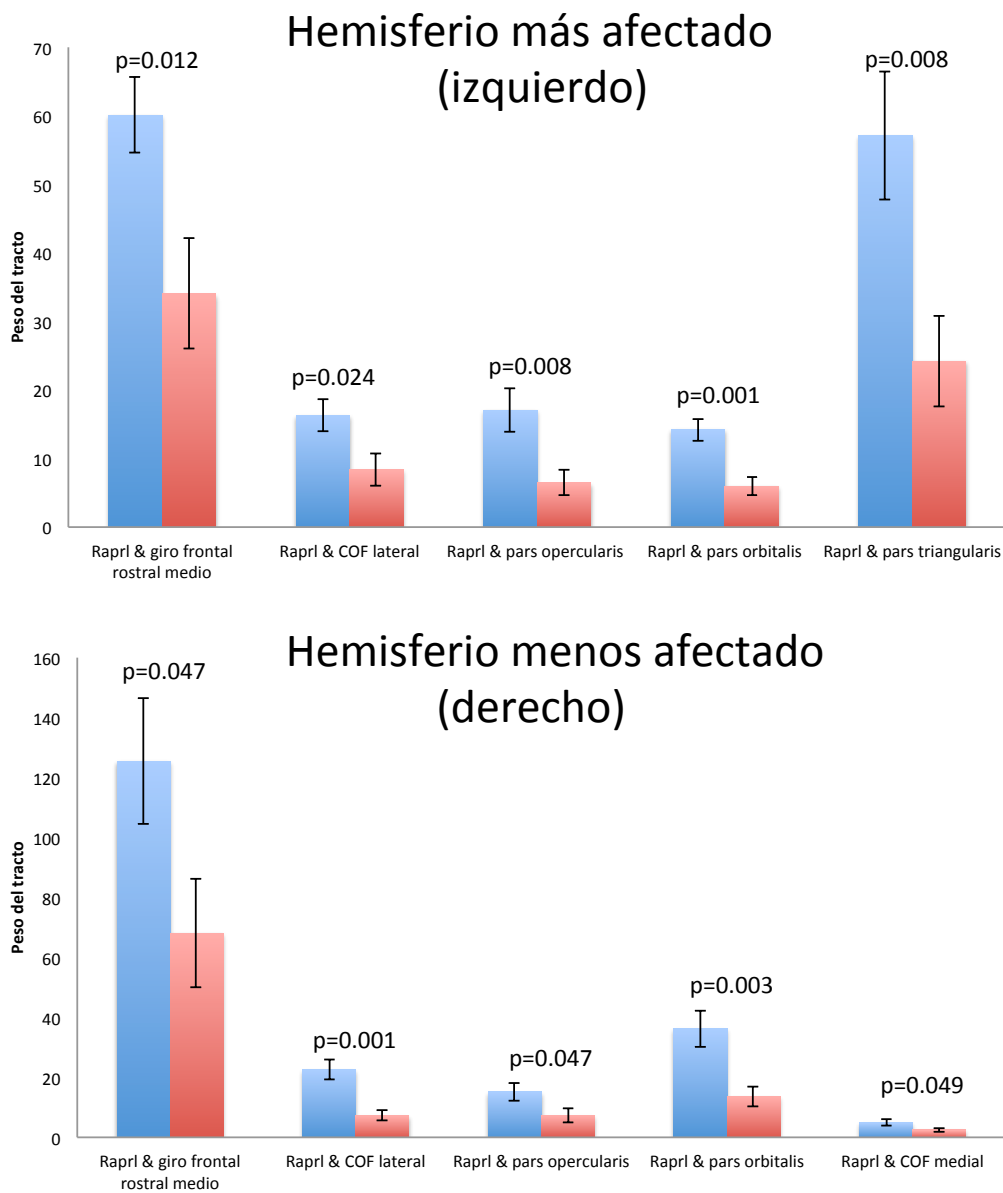


Figura 14. Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), resultado de SIFT2 en la conectividad estructural de las Rap1 entre grupos. El panel superior contiene la información comparativa del hemisferio con la EP bien establecida (barras en rojo) y el mismo hemisferio del grupo control (barras en azul). El panel inferior contiene los datos del hemisferio menos afectado de los pacientes con EP (en rojo) y su comparación con el grupo control (en azul). Comparaciones corregidas por FDR.

E. Evaluación pre y posquirúrgica del UPDRS

La prueba de los signos con rango de Wilcoxon para muestras relacionadas obtuvo resultados estadísticamente significativos para los síntomas clínicos motores evaluados con la escala UPDRS en el hemicuerpo contralateral al hemisferio intervenido, mostró que el temblor en la evaluación posquirúrgica (media±desviación estandar=1.2±1.5) fue menor que en la escala prequirúrgica (8.1±2.4, $z=-2.812$, $p=0.005$). Siendo también menor la evaluación posoperatoria para la rigidez (2.1±1.9) en comparación con el puntaje prequirúrgico (4.7±2.1, $z=-2.539$, $p=0.011$). Se obtuvo una mejoría significativa en la bradicinesia (posquirúrgica=4.6±3.8 vs. prequirúrgica=8.1±4.3, $z=-2.692$, $p=0.007$) así como también para la postura y marcha (posquirúrgica=3.1±2.8 vs. prequirúrgica=5.7±2.5, $z=-2.149$, $p=0.032$) (Figura 15).

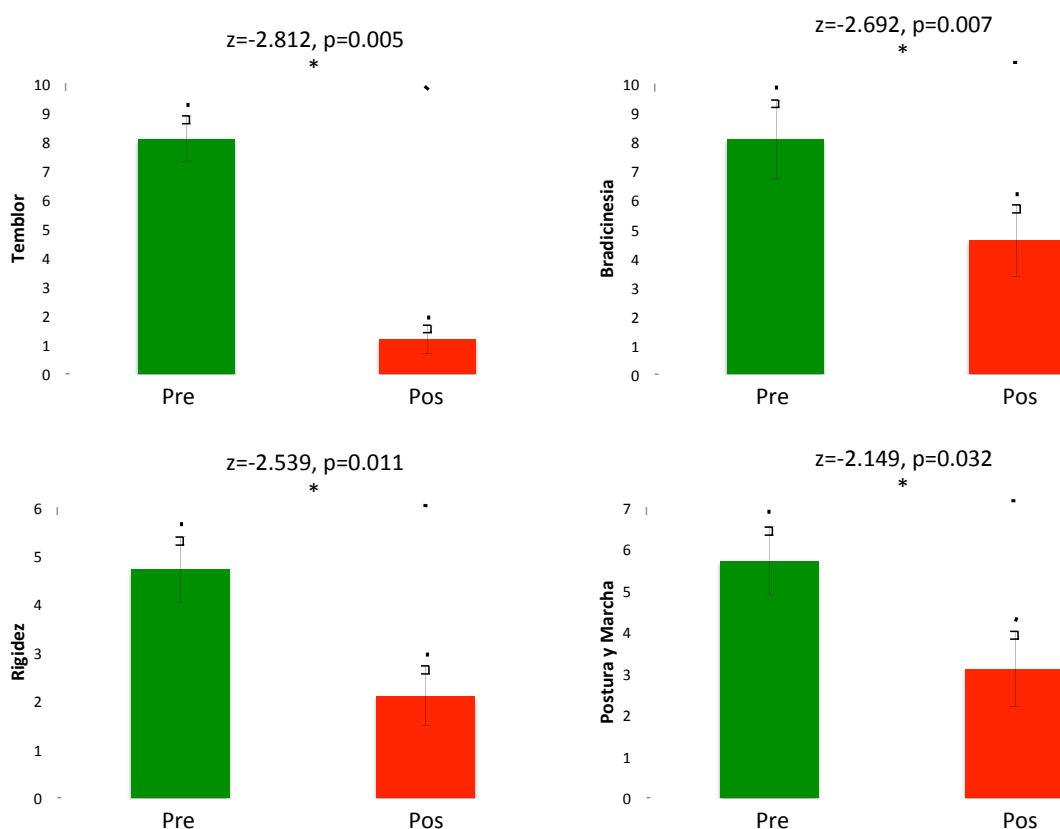


Figura 15. Resultados significativos de la mejoría motora posterior a la intervención ablativa de las Raprl en 10 pacientes con EP, medidos con el UPDRS sección III (el puntaje prequirúrgico en verde y el postoperatorio en rojo).

La mejoría en cada subescala del UPDRS III referente a los síntomas motores mencionados anteriormente se refleja en el puntaje global del UPDRS (posquirúrgica=39.8±21.1 vs. prequirúrgica=50.3±13.1, $z=-2.04$, $p=0.041$).

Existió una diferencia estadísticamente significativa en la dosis de L-dopa y sus equivalentes, pre (784±280 mg/día) y posquirúrgica (548±223 mg/día, $z=-2.176$, $p=0.030$) (Figura 16).

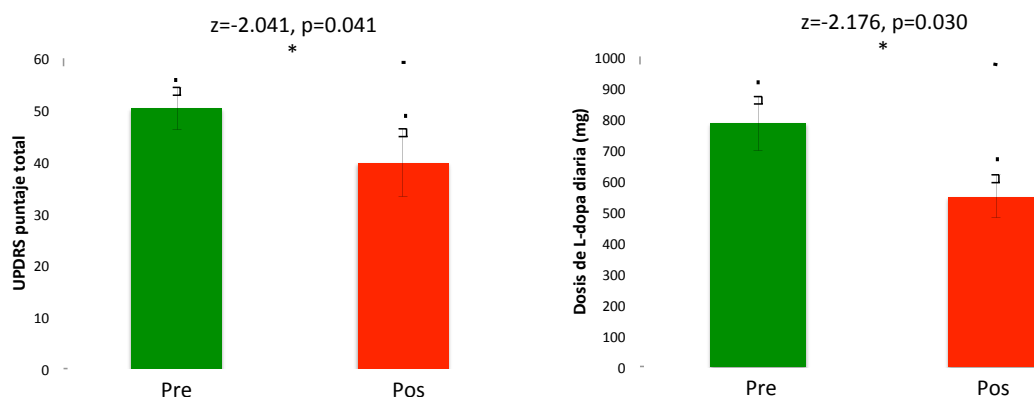


Figura 16. Resultados significativos de la mejoría global en la escala UPDRS posterior a la intervención ablativa de las Raprl en 10 pacientes con EP (panel izquierdo) y reducción de la dosis equivalente de L-dopa diaria en mg posterior al procedimiento quirúrgico (panel derecho).

F. Correlación de tractos afectados por lesión y la mejoría de los síntomas clínicos

Con el objetivo de evaluar la relación entre los tractos que transcurren por las Raprl involucrados en la lesión posterior a la intervención quirúrgica (22 por hemisferio de acuerdo a los diferentes sitios blancos delimitados por giros corticales frontales y núcleos subcorticales) y el cambio del puntaje de la escala motora evaluada por el UPDRS (utilizando la diferencia entre el puntaje pre y posquirúrgico), se utilizó un análisis de correlación de Spearman.

Para conocer los tractos que la lesión abarcaba se realizó el procedimiento descrito anteriormente en el método para el adecuado registro entre las imágenes pre y

posquirúrgicas, y los pesos de los tractos que transcurrían por el área de la ablación fueron convertidos a porcentaje para ser utilizados en análisis posteriores.

El análisis de correlación de Spearman mostró una correlación positiva entre el porcentaje de tractos provenientes del cerebelo contralateral contenidos en la lesión y el cambio del puntaje global del UPDRS ($p=0.021$, $\rho=0.71$), así como también existe una correlación positiva entre el porcentaje de tractos cerebelosos contralaterales con la mejoría de postura y marcha ($p=0.021$, $\rho=0.71$) (Figura 17). Se obtuvieron correlaciones negativas en el porcentaje de tractos dentro de la lesión con conectividad hacia CPF en la *pars opercularis* ($p=0.026$, $\rho=-0.7$) y en el giro frontal medio rostral ($p=0.01$, $\rho=-0.74$) con la postura y marcha (Figura 18). Así como también existieron correlaciones negativas de tractos contenidos en el volumen de la lesión con conectividad con estructuras subcorticales como el putamen ($p=0.004$, $\rho=-0.82$) y el GP ($p=0.028$, $\rho=-0.69$) con la postura y marcha (Figura 19).

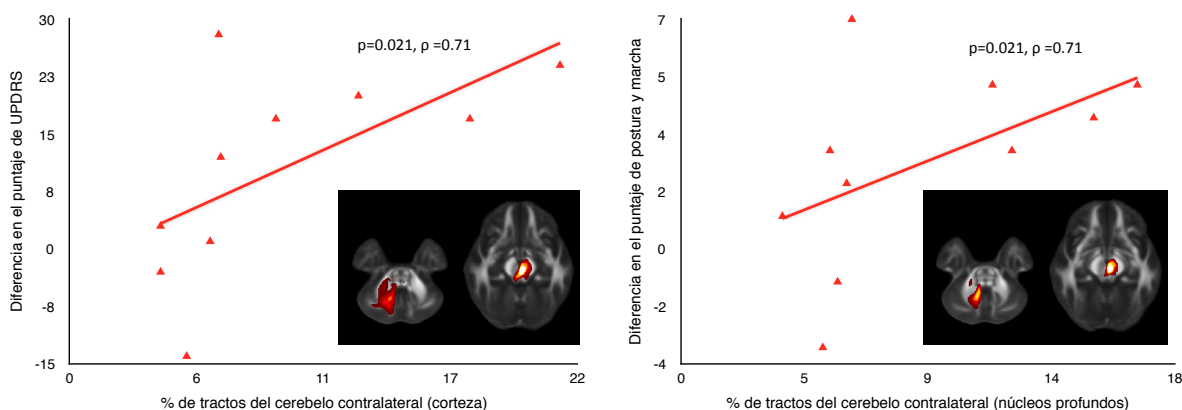


Figura 17. Correlaciones positivas estadísticamente significativas de los tractos del cerebelo contralateral contenidos en la lesión con el puntaje global del UPDRS y la diferencia en la subescala para marcha y postura pre y posterior a la intervención ablativa de las Raprl en 10 pacientes con EP. En el extremo inferior derecho de cada gráfica se encuentra un mapa de FA en vistas axiales con la tractografía resultante de la conectividad estructural de las Raprl a la región blanco mencionada en el eje de las abscisas.

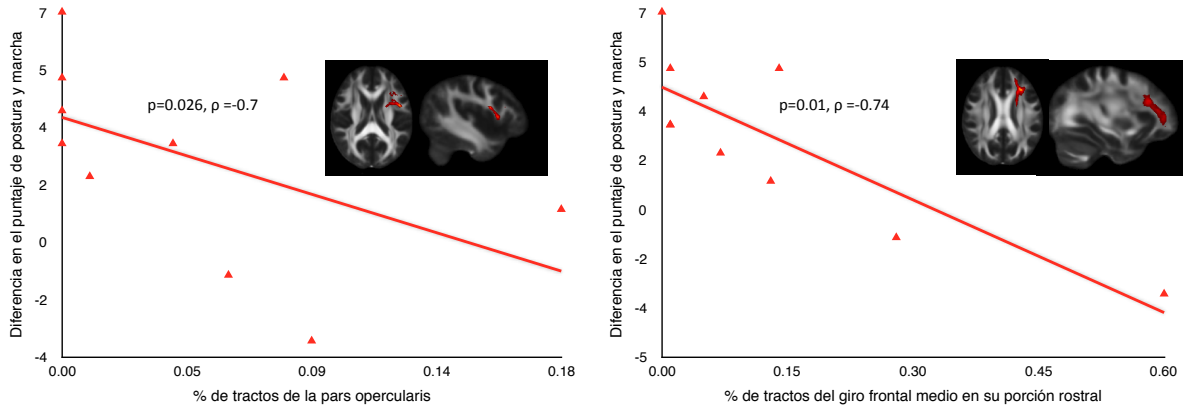


Figura 18. Se muestran los resultados de las correlaciones negativas que fueron estadísticamente significativas de los fascículos de sustancia blanca hacia CPF y la diferencia en la subescala para marcha y postura pre y posterior a la intervención ablativa de las Rap1 en 10 pacientes con EP. En el extremo superior izquierdo de cada gráfica se encuentra un mapa de FA (proyección axial en el recuadro izquierdo y sagital en el derecho) con la tractografía resultante de la conectividad estructural de las Rap1 a la región blanco mencionada en el eje de las abscisas.

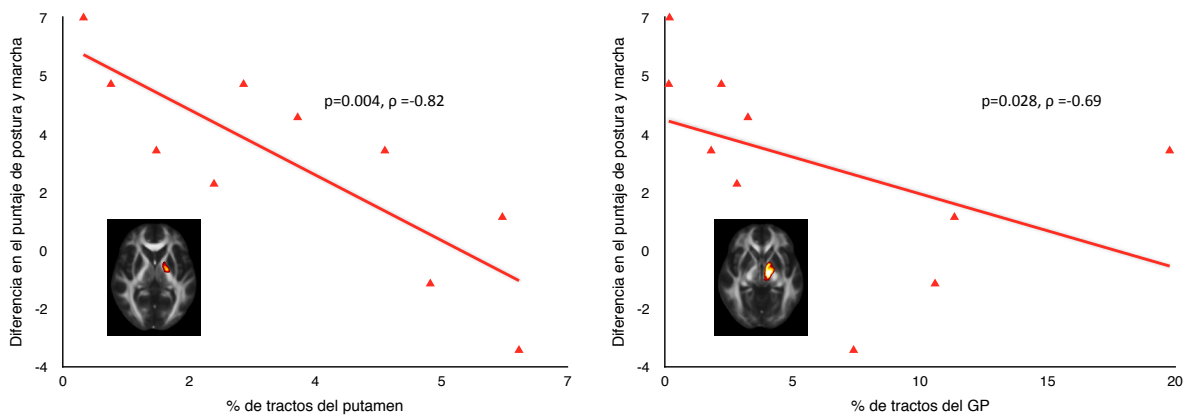


Figura 19. Se muestran los resultados de las correlaciones negativas que fueron estadísticamente significativas de los fascículos de sustancia blanca relacionada con estructuras subcorticales y la diferencia en la subescala para marcha y postura pre y posterior a la intervención ablativa de las Rap1 en 10 pacientes con EP. En el extremo inferior izquierdo de cada gráfica se encuentra un mapa de FA (proyección axial) con la tractografía resultante de la conectividad estructural de las Rap1 a la región blanco mencionada en el eje de las abscisas.

VI. DISCUSION

La presente investigación tuvo como objetivo primordial la caracterización anatómica de los haces de fibras que componen a las Raprl localizadas en el subtálamo, específicamente dentro del ASP. Su patrón de conectividad fue primeramente descrito en sujetos sanos, siendo reproducible entre ellos y posteriormente también en los pacientes con EP. Encontramos distintos sistemas de fibras que convergen en esta área anatómica clínicamente relevante por su impacto en el tratamiento de los síntomas motores de la EP: (1) un haz que conecta el tallo con COF y CPF, (2) una vía conectando GP con el NPP, (3) fibras que interconectan cerebelo con el tálamo ventrolateral y (4) tractos hacia AMS y CMP. Posteriormente se estudiaron diferencias en la conectividad de las Raprl entre un grupo de sujetos controles y pacientes con EP, resultando diferencias estadísticamente significativas circunscritas a regiones frontales. Para concluir con el estudio de las fibras que subyacen a la mejoría de los síntomas motores tras una intervención quirúrgica ablativa de las Raprl para el tratamiento de la EP, observando que tractos del cerebelo contralateral son posiblemente responsables de la mejoría en la escala global del UPDRS mientras que los tractos relacionados con CPF, GP y putamen mostraron una correlación negativa con la mejoría en síntomas de marcha y postura. Los detalles de estos hallazgos se discuten a continuación.

En cuanto a la conectividad estructural de las Raprl, hasta el momento el fascículo que relaciona las Raprl con la COF (incluyendo corteza frontopolar, subgenual, COF medial y lateral) no ha sido descrito en humanos. Sin embargo en un estudio reciente en el que se aplican trazadores anterógrados en corteza frontal de primates no humanos para rastrear la Vhd dirigida al NST, se observó que esta vía posee una organización topográfica consistente siendo las áreas límbicas las que proyectan al borde medial del núcleo, mientras que las áreas asociativas se encuentran en la mitad medial y las áreas motoras en la mitad lateral aunque existe un alto grado de convergencia entre las proyecciones de áreas corticales funcionalmente diversas creando así interfaces entre los campos terminales (Haynes & Haber, 2013). No obstante en el mismo estudio describen que las proyecciones de la CPF ventromedial y de la COF se encontraron principalmente fuera del borde medial del NST y observaron una interfaz potencial de interacción de proyecciones de la COF y de la CPF debido a la superposición de las fibras, agrupadas en el tercio anterior del NST y por

fuera del borde medial del núcleo. La localización del fascículo descrito en los primates no humanos con trazadores se asemeja a la encontrada en esta investigación donde el haz viene desde áreas polares frontales y continúa posteriormente hacia el área del tegmento mesencefálico sin entrar al área del NST. La relevancia fisiológica de esta conectividad anatómica es desconocida, aunque se ha propuesto como crítico en el proceso de atención selectiva un control cortical sobre los potenciales somatosensoriales evocados en la formación reticular mesencefálica. Lesiones en el ASP en gatos (Lindsley et al., 1972) y en humanos (Velasco & Velasco, 1979) bloquean los componentes tardíos de los potenciales somatosensoriales evocados relacionados con la atención selectiva (Velasco & Velasco, 1975) y pueden inducir un estado de negligencia de las extremidades contralaterales (Velasco, Velasco, Ogarrio, & Olvera, 1986). También en la actualidad se ha asociado la hiperactividad metabólica de la COF con depresión mayor (Drevets, 2000) y se conoce que su actividad disminuye cuando se aplica ECP subgenual involucrando a fibras de la COF (Riva-Posse et al., 2014). Se sabe que la inactivación de las eferencias de la COF en animales induce un estado de hipercinesia y perseverancia conductual (Skinner & Lindsley, 1973; Velasco, Jiménez, Velasco, & Salin-Pascual, 2005) indicando que la COF ejerce una potente influencia inhibitoria sobre el estado de ánimo y el comportamiento motor.

Se sabe que las neuronas en el putamen posterior, que están severamente afectadas en la EP, son claves para la ejecución de comportamientos automáticos, es por esto que se ha sugerido que los pacientes compensan desplazando el control de estas acciones al estriado rostromedial que relativamente esta preservado. Debido a esta disfunción de los GB, los pacientes necesitan ejercer un control ejecutivo cortical incluso para las tareas rutinarias que previamente eran realizadas de manera automática. La dependencia excesiva de un modo de acción “dirigido a objetivos” para compensar un sistema de “hábitos automáticos” deficiente demanda procesos ejecutivos y de atención (Redgrave et al., 2010). En general las funciones ejecutivas son relevantes para el funcionamiento óptimo en la vida diaria, sin embargo en ciertas patologías se presenta el “síndrome disejecutivo”, el cual incluye trastornos conductuales (apatía, hiperactividad, distracción, comportamiento estereotipado y perseverante) así como déficits cognitivos (inhibición de respuestas, deducción y generación de reglas, mantener o cambiar la atención). Desde un punto de vista neuropsicológico la EP se relaciona con deterioro de las funciones ejecutivas con un

sustrato en el lóbulo frontal, como lo revelan los síntomas motores, cognitivos, la apatía emocional y la depresión con la que cursan algunos pacientes (Dirnberger & Jahanshahi, 2013), es por esto que debemos estudiar a fondo la relación de la conectividad de la corteza frontal con las Raprl para conocer su posible efecto sobre funciones ejecutivas. Este “síndrome disejecutivo” quizá esté involucrado en la fisiopatología de la bradicinesia, sin embargo se necesitan estudios futuros para dilucidar su posible interacción.

Recientemente algunos estudios han sugerido la existencia en humanos de una vía cortico-palidal directa que relaciona al GP con regiones de la corteza frontal polar (áreas 11 y 12 de Brodmann) (Milardi et al., 2015). En este sentido, recientemente fue descrita en ratas una vía directa pálido-frontal cortical GABAérgica, que se argumenta que podría estar ejerciendo una desinhibición en regiones premotoras para influenciar la planeación y ejecución motora (Chen et al., 2015; Saunders et al., 2015). Como se observa en la Figura 12, el tracto que une a las Raprl con la COF (panel a) y con CPF (panel b) sigue una trayectoria similar al que conecta las Raprl con el GP dirigiéndose hacia el polo frontal (panel d). Usando PET se ha estudiado la disfunción ejecutiva en la EP y su asociación con el procesamiento alterado de la información en circuitos palido-fontales, observando que la modulación del flujo cerebral sanguíneo regional en estas áreas es diferencial entre grupos sugiriendo que existe una falla en la modulación de la activación frontal relacionada a un aumento de las demandas de una tarea cognitiva en la EP (generación aleatoria de una secuencia numérica). En ese estudio mediante PET durante la ejecución de la tarea en el grupo control obtuvieron un aumento en la actividad metabólica del GPi derecho y una disminución de la CPF dorsolateral bilateral, mientras que en los sujetos con EP se presentó una disminución del metabolismo del GPi derecho y un aumento en regiones frontales bilaterales (Dirnberger, Frith, & Jahanshahi, 2005). Los dos grupos en estudio muestran un patrón inverso de actividad metabólica en el GPi y en áreas frontales, demostrando que la disfunción ejecutiva está mediada por una alteración en el procesamiento estriatofrontal, pensando que el tálamo es la estructura de relevo intermedia entre estas dos áreas, sin embargo se debe considerar una posible interacción directa de acuerdo a la conectividad sugerida en nuestros resultados. Estudios futuros deben dilucidar la relación entre estas vías, su fisiología en diversos procesos, así como su posible implicación en la fisiopatología de la EP tanto para síntomas motores como cognitivos.

La tractografía probabilística de las Raprl mostró una vía que relaciona al GP con el NPP ipsilateral y contralateral, un fascículo similar al ipsilateral aquí descrito se ha detectado previamente mediante la misma técnica en humanos y se propuso que se origina en el NST (Aravamuthan, Muthusamy, Stein, Aziz, & Johansen-Berg, 2007). Mientras que proyecciones del NST al NPP son plausibles, esta investigación sugiere que podría existir una vía directa comunicando al GP con el NPP ipsi y contralateral. Hasta donde revisé en la literatura esto no ha sido reportado anteriormente, por lo que esta es la primera ocasión en la que se ha demostrado esta conectividad. La existencia de este tracto puede revelar el sustrato responsable de la mejoría en la marcha reportada en estudios clínicos tras la ECP de las Raprl (Carrillo-Ruiz et al., 2008) y brinda una posible explicación de la mejoría notoria en postura y marcha posterior a procedimientos ablativos o de ECP unilaterales en el segmento interno del GP (Jiménez et al., 2006).

Estudios con PET-FDG posterior a la aplicación de ECP de baja frecuencia al NPP han demostrado un aumento en el metabolismo cortical en pacientes con EP, esto ocurrió en 6 pacientes con implantes bilaterales (Ceravolo et al., 2011). El PET-FDG mostró un aumento significativo en el metabolismo de glucosa en áreas prefrontales bilaterales (incluyendo CPF dorsolateral, COF, cíngulo anterior, giro superior frontal y giro supramarginal) y en el estriado ventral izquierdo mientras que se detectó un decremento significativo en la utilización de glucosa en el cerebelo aunado a estos hallazgos los pacientes mostraron mejoría en las funciones ejecutivas y en la escala UPDRS. Los autores proponen que posterior a la estimulación del NPP recluta múltiples proyecciones ascendentes que reactivan el consumo metabólico de áreas corticales y subcorticales fuera del sistema de GB. Esto está en concordancia con estudios previos en modelos animales en donde la activación del NPP modula proyecciones a CPF y estriado ventral a través de sus eferencias hacia neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y SNc a los núcleos intralaminares talámicos (Kozak, Bowman, Latimer, Rostron, & Winn, 2005; Winn, 2006), sin embargo estos estudios no consideran la posible conectividad aquí demostrada, un reclutamiento directo a través del NPP hacia el GP ipsi y contralateral y sus conexiones directas con corteza frontal pudieran estar modulando estas redes y generando cambios no exclusivamente restringidos a la función motora sino pudiendo tener un gran impacto en las funciones ejecutivas.

Es importante mencionar que se ha observado que las lesiones del NST pueden inducir hemicorea o balismo (Alvarez et al., 2001; Heywood & Gill, 1997), sin embargo algunos estudios indican que esto ocurre por lesiones confinadas al área del NST que no involucran los campos de Forel H2 (fibras palidofugales que llevan información inhibitoria del GPi al tálamo) o la Zi, sin embargo si se amplía la lesión o se implantan electrodos de ECP en la región H2/Zi/Raprl se pueden suprimir los efectos indeseados aunado a un excelente control del temblor (Krauss & Mundinger, 1996; Heywood & Gill, 1997; Patel et al., 2003). Quizá este efecto se pueda atribuir a la combinación de la desconexión del NST dorsolateral de sus aferencias corticales y talámicas (de los núcleos centromediano y parafascicular) y la interrupción de las eferencias del NST al GPi y a la SNr, resaltando así la importancia de conocer el complicado entramado de fibras de sustancia blanca de la región y su conectividad con áreas remotas. Obteniéndose mejores resultados cuando se lesionan fibras en comparación con núcleos, y con la posibilidad de presentar menores efectos adversos.

Desde hace algunas décadas ha sido reportado que lesiones o la aplicación de ECP en las fibras que interconectan el cerebelo con el tálamo ventrolateral y corteza motora son altamente efectivas para el tratamiento del temblor de diferentes tipos y secundario a distintas etiologías (Andy et al., 1963; Andy & Jurko, 1965; Bertrand et al., 1969; Ito, 1975; Voges et al., 2002; Murata et al., 2003; Kitagawa et al., 2005; Hamel et al., 2007; Sandvik, et al., 2012; Coenen et al., 2014). En el presente trabajo en la descripción estructural de nuestra área de interés se identificó la vía cerebelosa hacia la porción ventrolateral del tálamo densamente agrupada en las Raprl, lo cual brinda un sustento importante para entender la eficacia de los procedimientos neuroquirúrgicos en esta área pudiendo tener su fundamento en la interferencia con las conexiones cerebelo-tálamo-corticales. Tradicionalmente se conoce que los GB y el cerebelo interaccionan a través del tálamo y la corteza motora, sin embargo trabajos recientes en primates no humanos mediante trazadores virales neurotrópicos transneurales que permiten rastrear circuitos multisinápticos han revelado que los GB y el cerebelo están directamente interconectados (Hoshi et al., 2005; Bostan & Strick, 2010; Bostan, Dum, & Strick, 2010; Bostan et al., 2013) y usando tractografía se ha encontrado la reproducibilidad de estas vías en humanos (Pelzer et al., 2013). La conectividad anatómica hallada en todos los sujetos en este estudio

sugiere que los haces de fibras que interconectan al cerebelo con los GB atraviesan el ASP por las Raprl, aunque cabe resaltar que su rol en la fisiopatología del temblor aún no es conocida. Existe hasta el momento un solo estudio dirigido a explorar el posible involucramiento de las nuevas vías descritas conectando directamente GB con el cerebelo en la génesis y amplitud del temblor en la EP, mediante IRM funcional y electromiografía, aplicando un modelado causal dinámico que estima el acoplamiento entre respuestas neuronales mediante la conectividad efectiva (influencia que una región ejerce sobre otra) concluyendo que la actividad relacionada con el temblor en la EP se origina dentro del circuito de GB, específicamente en el GPi para después propagarse al circuito cerebelo-tálamo-cortical a través de la corteza motora (Dirkx et al., 2016); descartando la posibilidad de alguna interacción subcortical directa entre los dos sistemas para la generación del temblor y apoyando la hipótesis previamente propuesta conocida como “*dimmer-switch*”, que plantea al GP como un gatillo para el temblor, el cual aumenta su actividad al inicio del temblor mientras que el cerebelo determina la amplitud del temblor (Helmich et al., 2011; Helmich et al., 2012). Si bien este estudio logra hacer una aproximación a la fisiopatología del temblor en la EP considerando conectividad estructural recientemente descrita y descartando su involucramiento, existen algunas limitaciones en su metodología ya que no consideran en los modelos probados al NST o a los núcleos profundos del cerebelo así como la resolución espacial y temporal de la IRM funcional es pobre para tratar de relacionarla con los registros de electromiografía, por lo que se requieren estudios futuros en esta dirección y aún es temprano para realizar alguna aseveración al respecto.

Las descripciones clásicas de las fibras cerebelosas muestran la decusación de la mayoría de las fibras a través del *brachium conjunctivum* en el mesencéfalo tras su salida del cerebelo por el pedúnculo cerebeloso superior, escasas fibras salen del cerebelo sin decusarse permaneciendo ipsilaterales. No obstante en este estudio nosotros hallamos una mayor proporción de fibras cerebelosas ipsilaterales que las esperadas, contradictorio con los reportes anatómicos clásicos. Esto puede ser el resultado de un artefacto del modelo utilizado para reconstruir la tractografía probabilística, ya que las *streamlines* pueden propagar con mayor facilidad del lado ipsilateral y un fenómeno similar ha sido observado en la reconstrucción tractográfica del quiasma óptico (Roebroek et al., 2008).

Se piensa que las fibras cerebelosas proyectan hacia el VIM, un blanco quirúrgico reconocido por su control selectivo para el temblor de diferentes etiologías carente de efecto sobre la rigidez, la bradicinesia ni sobre la marcha o postura (Benabid et al., 1991), sin embargo estudios anatómicos (Gallay, Jeanmonod, Liu, & Morel, 2008) y de tractografía (Coenen et al., 2014) han demostrado que las fibras cerebelosas también proyectan a porciones más anteriores del tálamo que corresponden al núcleo talámico ventral oral posterior (Vop). En nuestros resultados un subgrupo de fibras cerebelosas proyectan a la misma área que las fibras del GP dentro del tálamo ventrolateral y de aquí proyectan a AMS, esta conectividad es de gran relevancia para tratar otros síntomas motores presentes en la EP, como la rigidez o la bradicinesia, ya que es bien conocido que el AMS juega un importante papel para la preparación de respuestas motoras y que también tiene un rol sustancial en el control de comportamientos motores automatizados. Se ha reportado previamente que la ECP dentro del GPi y en el NST induce un decremento en la actividad del AMS en pacientes con EP y esta disminución correlaciona con la mejoría en la rigidez (Fukuda, 2001; Karimi et al., 2008). Es bien conocido que las intervenciones quirúrgicas en las Raprl mejoran tanto el temblor como la rigidez (Velasco et al., 2001; Castro et al., 2015), probablemente porque a esta altura las proyecciones cerebelosas hacia el tálamo que terminan en el VIM o el en Vop están empaquetadas y agrupadas densamente en las Raprl, con las primeras terminando en el VIM para el tratamiento del temblor mientras que las segundas dirigidas al Vop subyacen a la mejoría de la rigidez. Sin embargo en algunos pacientes se produce una mejoría selectiva de la rigidez o el temblor, lo que indica posiblemente la existencia de diferentes circuitos neuronales responsables de la sintomatología (Castro et al., 2015).

Un estudio reciente mediante tractografía por IRM se enfocó a caracterizar las proyecciones de los GB y cerebelo así como su superposición dentro del tálamo, este análisis reveló un gradiente decreciente en dirección antero-posterior de las conexiones palido-talámicas en el tálamo ventral anterior, núcleos intralaminares y regiones de la línea media e inversamente fue hallado un gradiente decreciente postero-anterior para las proyecciones dentado-talámicas dentro de los núcleos ventrolaterales, posteriores, sección dorsal de los núcleos intralaminares, tálamo medioventral y núcleo lateral mediodorsal presentando una trasposición considerable de las proyecciones de los dos sistemas en los núcleos

intralaminares y regiones de la línea media (Pelzer et al., 2016). En resumen ellos encuentran que las proyecciones palidales dentro del tálamo se encuentran mayormente localizadas en regiones anteriores y mediales, mientras que las proyecciones dentadas se localizan más laterales y posteriores siendo las regiones mediales e intralaminares las mayores áreas de zonas de superposición de los dos territorios, concluyendo y confirmando que las regiones de superposición de fibras son más extensas de lo esperado. Con este tipo de abordajes posiblemente en un futuro se logren dilucidar con mayor precisión la conectividad intratálamica de los tractos que subyacen a una mejoría motora tras una cirugía, logrando establecer la convergencia o separación de circuitos subyacentes a la fisiopatología del temblor o la rigidez.

La conectividad de la CMP y premotora con las Raprl es de gran relevancia para el tratamiento de la EP, ya que un estudio previo de optogenética en roedores concluyó que posiblemente la estimulación de aferencias del NST era en gran parte responsable de la atenuación de los síntomas de la EP y los autores propusieron que quizá la ECP recluta de manera antidrómica las neuronas localizadas en la capa V de la CMP (Gradinaru et al., 2009), aunque sabemos que existen otras aferencias del NST como las provenientes de la Zi y otros axones que viajan dentro de las Raprl que podrían contribuir a la mejoría de los síntomas motores de la EP. Estudios de neuroimagen utilizando tractografía probabilística posterior a ECP talámica en pacientes con temblor limitado a una sola extremidad, revelan que los contactos con mayor eficacia para el control sintomatológico se localizaban en la región del tálamo que contenía a los voxels que demostraban mayor probabilidad de conectividad con la corteza premotora (Pouratian et al., 2011), revelando así la importancia en la neurocirugía de conocer la anatomía interna que no es visible con IRM convencional, y encontrando también que existe una variabilidad individual que se debe considerar más que seguir dependiendo de la orientación indirecta de blancos quirúrgicos basados en atlas. Respecto a la posible variación anatómica de fascículos de sustancia blanca en el encéfalo existen pocos estudios sin embargo cada vez aumenta la evidencia de que existe y posiblemente por esta razón puedan ser distintos los cambios sintomatológicos posteriores a la cirugía a pesar de encontrarse los contactos en la misma región anatómica en estudios convencionales estructurales de IRM, como ha sido propuesto para depresión (Riva-Posse et al., 2014) y ha sido estudiado para tractos de gran tamaño (tracto dentado-rubro-talámico,

piramidal y lemnisco medio) en las inmediaciones talámicas del VIM reportando una variabilidad considerable de la localización de estos tractos en atlas de acuerdo a coordenadas estereotáxicas precisas en contraste con las trayectorias individuales en cada sujeto mostradas con tractografía (Anthofer et al., 2014). Sin embargo en el presente estudio, dadas las características de la región de interés, área demasiado reducida con una gran cantidad de fibras contenidas, es imposible indagar variaciones anatómicas individuales dentro de las Raprl utilizando tractografía, sin embargo posiblemente técnicas microscópicas recientes diseñadas para discernir conectividad de fascículos pueda ser de gran utilidad (imágenes de luz polarizada, PLI: *Polarized Light Imaging*, por sus siglas en inglés (Axer et al., 2011)).

En cuanto a los efectos sobre la cognición, estudios posteriores a la aplicación de ECP en el NST han reportado consistentemente una disminución en el desempeño posoperatorio en tareas fonológicas y de fluencia verbal semántica (Zangaglia et al., 2009), los cuales son detectables pocos meses después de la cirugía e incrementan gradualmente así como también se han detectado alteraciones en memoria episódica, funciones ejecutivas y razonamiento abstracto (Fasano, Daniele, & Albanese, 2012). Se ha propuesto que estos cambios que se detectan poco después de las intervenciones de ECP puedan ser producidas por microlesiones que afecten a los circuitos cortico-GB involucrados en procesos de recuperación de memoria (De Gaspari et al., 2006; Fasano et al., 2012) o puedan ser consecuencia de una disminución de la actividad de áreas fronto-temporales en el hemisferio izquierdo (Schroeder et al., 2003). En general se considera que la ECP del GPi tiene menor morbilidad cognitiva comprado con intervenciones en el NST, un meta-análisis comparando los efectos sobre la cognición de los dos procedimientos concluyó que los efectos adversos cognitivos y conductuales son más comunes en los pacientes que reciben ECP en el NST comparados con los que reciben el mismo tratamiento en el GPi (Videnovic & Metman, 2008). Contradictorio a estos reportes, existe escasa literatura que ha estudiado el efecto de lesiones en el NST sobre la cognición encontrando una inesperada mejoría tanto en las escalas de demencia como en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin reflejada en una disminución de errores y una mejoría de la fluencia semántica, reportando también una mejoría en la apatía, la atención y en la batería de evaluación de funciones frontales (Alvarez et al., 2005). Hasta el momento existe un sólo reporte de la lesión de

fibras cerebelo-talámicas y los efectos cognitivos y emocionales; la cirugía fue realizada para el tratamiento del temblor esencial en donde el sitio estereotáxico para la lesión elegida fue debajo del tálamo, en un área correspondiente al ASP/Raprl/Zic, donde se buscó interrumpir el haz cerebeloso en su camino al tálamo ventrolateral. En este estudio se logró un control óptimo del temblor y no se encontraron alteraciones asociadas al estado emocional o funciones neurocognitivas de los pacientes (Ledermann et al., 2015), ya que las lesiones en el ASP son pequeñas y las intervenciones en esta región dejan a las células talámicas intactas. Esto es de gran relevancia para continuar futuras investigaciones sobre las funciones cognitivas posteriores a las intervenciones ablativas del ASP, aumentando su importancia como un sitio selecto para el tratamiento de síntomas motores con la posible disminución de presentar efectos cognitivos deletéreos.

En cuanto a los resultados relativos a nuestro segundo objetivo, referente a las diferencias en la conectividad de las Raprl entre un grupo de sujetos controles y pacientes con EP, únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas circunscritas a regiones frontales, como se aprecia en la Figura 14. En una revisión previa de funciones cognitivas y ejecutivas, las tasas de deterioro cognitivo en los pacientes con EP oscilan entre el 19% y el 36%, indicando que el deterioro cognitivo incluyendo los déficits ejecutivos están presentes desde las primeras etapas de la enfermedad (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Se sabe que las funciones ejecutivas están bajo el control de la corteza prefrontal que esta recíprocamente conectada con el estriado. En la EP diferentes funciones ejecutivas se ven afectadas en diferentes grados y en diferentes etapas de la evolución de la enfermedad. Existe evidencia de que los pacientes con EP tienen déficits en una serie de procesos ejecutivos que incluyen el control interno de la atención, el cambio de atención, la planeación, el control inhibitorio y la resolución de conflictos (Dirnberger & Jahanshahi, 2013). Se ha reportado que los pacientes también cursan con alteraciones en el desempeño de dos o más tareas en un mismo momento (*multitasking*) y en una variedad de tareas de toma de decisiones y cognición social (Abe et al., 2009), funciones relacionadas con circuitos fronto-estriatales.

Estudios previos que exploran funciones ejecutivas y su relación con integridad estructural con IRM han encontrado que si bien existe una dispersión en el deterioro de la sustancia

blanca, el deterioro es más marcado en áreas frontales y el daño está íntimamente relacionado con el síndrome disejecutivo de acuerdo a evaluaciones neuropsicológicas (Karagulle Kendi et al., 2008; Rae et al., 2012; Kamagata et al., 2014). Si bien en la presente investigación no fueron evaluadas las funciones ejecutivas, se observa una diferencia estadísticamente significativa entre grupos en tractos específicos relacionando a las Raprl con áreas corticales frontales, acorde con los reportes previos en la literatura. La degeneración de sustancia blanca subcortical se puede detectar usando DWI mediante IRM en etapas tempranas de la enfermedad y los cambios encontrados pueden preceder a los que se observan en imágenes estructurales convencionales (Duncan, Firbank, O'Brien, & Burn, 2013; Duncan et al., 2016). La mayoría de estudios que realizan esta aproximación del estudio de la EP, como los anteriormente citados, realizan un enfoque global de todo el encéfalo basado en estadísticas de un esqueleto de voxels de sustancia blanca, el cual contiene el valor más alto de FA cercano dentro de cada voxel del mismo esqueleto, empleando una técnica conocida como TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*, por sus siglas en inglés). Si bien esta técnica provee una útil herramienta para una aproximación global de comparación voxel a voxel entre grupos sin la necesidad de una hipótesis a priori, existen ciertas limitaciones como problemas causados por las inexactitudes de la alineación de las imágenes y al asumir en cada voxel del esqueleto el valor mayor de FA más próximo se puede utilizar únicamente para comparar los valores referentes a tractos de gran tamaño, perdiendo información sobre pequeñas vías que transcurren por la misma región. Sin embargo en nuestro análisis podemos saber que el daño en este grupo de pacientes es específico a ciertos tractos finos contenidos en el lóbulo frontal siendo restringidos a COF, CPF dorsolateral y al giro frontal rostral medio.

Respecto al tercer objetivo del trabajo el estudio de las fibras que subyacen a la mejoría de los síntomas motores tras la intervención quirúrgica, fueron tractos del cerebelo contralateral incluidos en la lesión a la altura de las Raprl los señalados como posibles responsables de la mejoría en la escala global del UPDRS mientras que los tractos relacionados con CPF, GP y putamen mostraron una correlación negativa con la mejoría en síntomas de marcha y postura. Estos hallazgos van acorde a lo reportado previamente en estudios de ECP, donde tras estimar el volumen del campo de acción del electrodo efectivo para tratar los síntomas motores (predominantemente el temblor) se ha concluido que las

fibras que son alcanzadas con mayor probabilidad tras la dispersión de corriente son las cerebelosas (Coenen et al., 2014; Sweet et al., 2014) y se contraponen con lo reportado en un solo estudio donde no se encontró relación del campo de activación de los contactos con el trayecto del tracto dentado-rubro-tálamo-cortical (Schlaier et al., 2015), los hallazgos de este último estudio pueden ser debido a una deficiente estimación del campo de activación eléctrica de los contactos poco selectiva para los tractos circundantes, mientras que nosotros contamos con lesiones muy bien definidas. Aunado a esto, el modelo que ellos utilizan es el tensor y realizan tractografía determinística mientras que nosotros abordamos el estudio de la conectividad anatómica con CSD y tractografía probabilística brindando un marco biológicamente más plausible e inclusivo. Sin embargo aún falta dilucidar los mecanismos responsables de la generación del temblor en esta patología, así como la interacción entre los ganglios basales y el cerebelo.

Un reporte reciente de casos guiados por tractografía por IRM ha mostrado importantes diferencias en la conectividad involucrada en una adecuada respuesta al tratamiento, el blanco quirúrgico objetivo es el tracto dentadorubrotálmico a la altura de la Zic y se obtuvo un excelente control del temblor con una adecuada localización del electrodo de ECP centro del ASP, sin embargo un paciente presentó distonía en el miembro inferior izquierdo y trastornos en el habla (previamente han sido descritos efectos adversos relacionados con estas intervenciones (Fytagoridis, Åström, Wårdell, & Blomstedt, 2013)) por lo que fue efectuada una revisión y en una segunda intervención se realizó un pequeño desplazamiento del electrodo en el hemisferio derecho, posterior a lo cual los afectos adversos desaparecieron y el análisis de la tractografía reveló que el tracto en cuestión realizaba una trayectoria anterior atípica localizándose fuera del campo de estimulación de los electrodos en la primera intervención (O'Halloran, Chartrain, Rasouli, Ramdhani, & Kopell, 2016). Este reporte apoya el uso de esta técnica de imagen para una adecuada y precisa planeación prequirúrgica individualizada debido a la posibilidad de variaciones anatómicas de tractos de sustancia blanca.

Algunas investigaciones han encontrado relación entre el deterioro de las funciones ejecutivas y el congelamiento de la marcha en la EP, concluyendo que la flexibilidad cognitiva y la inhibición de respuestas incorrectas son importantes habilidades cognitivas

para realizar ajustes en la marcha mientras se camina pero están dañadas en pacientes con congelamiento de la marcha (Vandenbossche et al., 2012). Un estudio de IRM utilizando morfometría basada en voxel de sustancia gris encontró diferentes *clusters* (agrupaciones de voxeles) de degeneración cortical relacionados con la escala de disfunción ejecutiva (mostrando atrofia en el lóbulo frontal) y con el congelamiento de la marcha (asociado a atrofia en el giro frontal medial y lóbulo parietal), existiendo en la CPF dorsolateral derecha una transposición de las áreas corticales con degeneración subyacentes a ambos deterioros (Brugger et al., 2015). Estudios recientes indican que la degeneración frontal de sustancia blanca está relacionada con síntomas de EP con predominio de alteraciones posturales (Lenfeldt, Holmlund, Larsson, Birgander, & Forsgren, 2016), estos antecedentes concuerdan con los hallazgos del presente estudio al existir una correlación negativa entre el porcentaje de fibras relacionadas con corteza frontal involucradas en la lesión y los puntajes de postura y marcha. Todo esto ofrece un horizonte en el que urge estudiar las funciones ejecutivas pre y posquirúrgicas tras la intervención en las Raprl y correlacionarlas con el involucramiento de las fibras relacionadas con áreas corticales frontales.

En cuanto a la inclusión de tractos del GP en la lesión y su relación con la postura y marcha, esto puede explicarse por la conectividad anatómica de las fibras que conforman las Raprl, ya que las fibras del GP que transcurren a la altura del ASP mostraron conectividad con el NPP ipsi y contralateral de acuerdo a nuestra descripción de la conectividad anatómica del área, lo que sugiere que su posible afectación en la lesión perjudique la ejecución de la marcha o resulte en alteraciones posturales, lo que está en oposición a la mejoría en síntomas axiales de acuerdo a lo reportado en estudios de ECP del GP (Jiménez et al., 2006) o de las Raprl (Carrillo-Ruiz et al., 2008). Sin embargo hay que considerar que mientras con ECP hay una modulación del circuito, con las lesiones hay una completa interrupción del mismo. Quedando por otra parte sin estudiar la posibilidad de una interrupción de la vía cortico-palidal, descrita recientemente (Milardi et al., 2015), pudiendo ser la subyacente a estos deterioros; sin embargo es evidente la necesidad de futuros estudios con mayor número de participantes rastreando estas nuevas vías aunado a evaluaciones de funciones ejecutivas y su posible interacción con el resultado de la cirugía.

En el presente trabajo con lesiones en sustancia blanca y en un marco de referencia más ampliamente reportado de ECP (aún aplicada a sustancia gris), es bien aceptado que este tratamiento no solo actúa en núcleos sino que se ejerce una estimulación crónica que activa axones cercanos y esta activación puede ejercer efectos en áreas distantes, la planeación de los procedimientos neuroquirúrgicos debe basarse en técnicas que identifiquen tractos de sustancia blanca, como la tractografía, y no únicamente restringiéndose a imágenes estructurales convencionales. A pesar de que la tractografía por IRM es resultado de un proceso a través de modelos matemáticos y la validez de la información derivada de la tractografía en entornos clínicos aún no ha sido establecida, se ha comenzado a trabajar en equipos multidisciplinarios para proporcionar evaluaciones estandarizadas de los métodos de tractografía para su uso en la neurocirugía (Pujol et al., 2015).

En cuanto a los aspectos técnicos utilizados para el desarrollo de este trabajo podemos mencionar que la compleja arquitectura del cerebro requiere métodos avanzados para realizar tractografía. El modelo popular del tensor es inadecuado para la descripción estructural de esta región, ya que es incapaz de detectar múltiples orientaciones de fibras en un voxel, que claramente están presentes en el ASP y en muchas otras áreas del encéfalo. La tractografía basada en el modelo de CSD brinda información adecuada y suficiente para discernir con claridad los diferentes haces de fibras que se encuentran contenidos en el ASP.

Se debe considerar que para aumentar la confiabilidad de la tractografía probabilística en este trabajo los falsos positivos de los tractos resultantes se controlaron utilizando un riguroso enfoque estadístico para eliminar cualquier tracto espurio que pudiera ser producto del azar y no corresponder a los datos (Morris et al., 2008). Con el uso de este método estadístico se eliminaron exclusivamente el 0.1% del número total de *streamlines* que fueron sembradas en las imágenes de superresolución, denominadas TDI ($0.2 \times 0.2 \times 0.2 \text{mm}^3$) mientras que en un abordaje previo que realizamos dirigido al ASP pero sembrando nuestras ROIs usando la resolución nativa de las ISD ($2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$) se eliminaron hasta 40% de las *streamlines* en promedio (García-Gomar et al., 2013). Esta discrepancia muy probablemente refleja la adecuada y exquisita precisión de la segmentación del ASP y de las Raprl en la resolución que brindan las TDI utilizada en nuestro análisis para realizar la tractografía probabilística en la presente investigación y esto va acorde con los antecedentes

de la tractografía optimizada de los de los núcleos intratálámicos derivados de este tipo de imágenes (Calamante et al., 2011).

Es de gran relevancia también el abordaje que se realizó para conocer los tractos afectados posterior a la ablación, debido a que al no trabajar con electrodos de ECP existen ventajas remarcables, ya que no se tiene que estimar el campo de acción de la corriente debido a que los bordes de la lesión son inminentes brindando así mayor exactitud para estudiar las fibras afectadas tras la intervención, así como tampoco requiere un registro entre imágenes de PET posquirúrgicas y las imágenes de IRM anatómicas prequirúrgicas, debido a que posterior a la implantación de electrodos el paciente no puede ser sometido a un fuerte campo magnético, presentando en este proyecto la ventaja de estudiar la conectividad estructural en las mismas secuencias de adquisición de IRM pre y posquirúrgicas resultando en una mayor fidelidad del registro de las imágenes pre y posoperatorias con una adecuada localización de las estructuras anatómicas.

Hasta el momento este es el primer estudio de tractografía aplicado a procedimientos quirúrgicos ablativos, proporcionando información relevante acerca de los tractos de sustancia blanca involucrados en el área de la ablación y su posible relación con los síntomas motores del padecimiento.

Se debe considerar que se han reportado numerosos efectos adversos y complicaciones posteriores a procedimientos ablativos o tras la ECP. Mientras que las complicaciones trans o perioperatorias (crisis convulsivas, hemorragias, confusión) son raras y no difieren entre los distintos procedimientos, diversos efectos indeseables posteriores a la intervención han sido reportados, durante las talamotomías bilaterales en el Vim se ha reportado hasta una tasa de 74.5% de efectos adversos y en los procedimientos unilaterales con ECP se ha encontrado una incidencia del 47.3%, mostrando así que en el tálamo la ECP es más segura que los procedimientos ablativos. Los efectos adversos más comunes posteriores a cirugías que tienen como objetivo el tálamo ventral lateral son los trastornos del habla (hipofonía, disartria, disfasia y/o afasia), teniendo mayor incidencia tras procedimientos bilaterales o en el hemisferio izquierdo (Alomar et al., 2017). En lo que respecta a los procedimientos de ECP o lesiones con radiofrecuencia unilaterales en el GPi no existen diferencias entre las posibles complicaciones tras la intervención (Blomstedt & Hariz, 2006). Relativo a la ECP del NST se han reportado numerosos efectos deletéreos psiquiátricos o cognitivos. Sin

embargo algunos autores concluyen que los procedimientos ablativos unilaterales pueden no albergar más complicaciones posoperatorias o efectos secundarios que la ECP, ya que algunos de los efectos secundarios después de la lesión son transitorios y la mayoría, pero no todos, los efectos secundarios a la ECP son reversibles (Blomstedt & Hariz, 2006). En los 10 sujetos incluidos en este estudio existieron complicaciones transitorias de disartria, hipofonía e hipotonía, y en las evaluaciones clínicas de seguimiento posquirúrgico se observó en un paciente disartria y en dos pacientes hipotonía del miembro inferior contralateral a la lesión. Por lo que aún hacen falta estudios con un mayor número de sujetos que estudien y reporten cautelosamente la presencia de efectos adversos posquirúrgicos tanto inmediatos como a largo plazo. Hasta el momento existe un solo artículo que reporta los distintos efectos adversos posterior a ECP del ASP, reportando parestesias, mareo, visión borrosa, afeción del tono muscular, disartria, ataxia, dismetría, diplopía, ptosis e hiperhidrosis (Fytagoridis et al., 2012). En el cuál concluyen que estos efectos no pueden atribuirse a dispersión de corriente a la cápsula interna pero no existe un estudio que indague sobre las estructuras que subyacen a estos síntomas en el ASP, resaltando la importancia de realizar futuros estudios reportando todos los síntomas posteriores a procedimientos ablativos o de ECP dentro de las Raprl. Únicamente de esta forma podremos tener mayor conocimiento de la anatomía, fisiología y efecto terapéutico del área en cuestión.

VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Se debe de considerar el reducido número de pacientes que participaron en este estudio, así como también se debe tener en mente que cada paciente tenía una sintomatología variada y con distintos grados de afección para cada síntoma en particular. Es por esto que las conclusiones de este trabajo deben ser interpretadas con cautela, evitando sobre interpretaciones. Debido a la dominancia manual diestra en todos los pacientes de esta cohorte fue imposible estudiar la influencia de la lateralidad manual en esta patología.

Las reconstrucciones mediante tractografía por IRM de los fascículos cerebrales son una medida indirecta de la conectividad estructural verdadera y el número de los tractos reconstruidos está sesgado inherentemente por los modelos matemáticos utilizados y por la relación señal ruido durante la adquisición.

En este trabajo optamos por generar *streamlines* mediante la siembra exclusiva en nuestra región de interés, las Raprl, y los tractos resultantes fueron agrupados de acuerdo con sus regiones blanco corticales o subcorticales. Este enfoque permitió una fina y adecuada precisión de la semilla, sin embargo puede originar una falta de identificación de otras posibles conexiones. Por lo que siempre los resultados que brinda la tractografía por IRM deben ser validados utilizando otros métodos. Además se debe considerar que la tractografía no puede distinguir la direccionalidad de la transmisión neural o circuitos multisinápticos, lo cual impide poder realizar inferencias sobre el flujo de la información y causalidad.

A pesar de estas limitaciones la tractografía continúa siendo el único método para estudiar la conectividad anatómica en seres humanos in vivo y de manera no invasiva, y se está convirtiendo rápidamente en una herramienta valiosa durante la planeación neuroquirúrgica.

Por otra parte hay que considerar que el número de sujetos estudiados en esta investigación es reducido y los pacientes con EP poseen un cuadro clínico variado. Se requieren futuros estudios con una mayor cantidad de sujetos, así como también es de suma utilidad que futuros estudios evalúen y consideren el efecto de la intervención quirúrgica en las Raprl sobre funciones cognitivas evaluadas mediante pruebas neuropsicológicas. También se hace evidente al aumentar la muestra el añadir reportes con la información relativa a la presentación de efectos adversos posterior a la intervención para lograr brindar un marco

más adecuado y seguro para futuros procedimientos. Se requieren también estudios con una evaluación clínica sistemática donde los pacientes tengan un adecuado seguimiento longitudinal en diferentes intervalos temporales, ya que en este trabajo únicamente se evaluaron una vez durante el periodo posquirúrgico, y sería de suma utilidad que dicho seguimiento incluya información sobre aspectos cognitivos. Así como también es notoria la limitación presente en el desfase de la IRM posquirúrgica (de 6 a 12 meses tras la intervención) con los datos de la evaluación clínica (de 18 a 33 meses posterior a la cirugía).

En el presente estudio no fue posible indagar si existe variabilidad anatómica en los trayectos de los diferentes sistemas de fibras que conforman las Raprl a este nivel, debido a la resolución de la técnica empleada y a la gran superposición de las vías de sustancia blanca contenidas dentro de la región, sin embargo estudios posteriores con técnicas novedosas de imagen que puedan brindar mejor resolución deberán examinar la posible variabilidad estructural en estos fascículos dentro del ASP.

VIII. CONCLUSIONES

El ASP puede ser adecuadamente segmentada a partir de TDI e imágenes anatómicas de alta resolución obtenidas con resonadores magnéticos clínicos de uso rutinario (3T). La tractografía probabilística basada en el modelo de CSD permite la descripción de la conectividad anatómica de pequeñas regiones como las Raprl, cuya área por su localización es un verdadero embudo de varios sistemas de fibras que pueden explicar, ya sea de manera aislada o en conjunto, el efecto de lesiones y/o de ECP aplicados en esta región sobre los síntomas motores de temblor, rigidez, marcha y postura en la EP.

Los procedimientos de neurocirugía ablativa en el ASP logran una reducción importante en los síntomas motores de la EP, obteniendo así una mejor calidad de vida en los pacientes, los hallazgos de esta investigación permitirán tener un abordaje con mayor precisión y una adecuada planeación con la finalidad de restringir la ablación a los tractos cerebelosos y evitar el daño o involucramiento de otras fibras, como las provenientes del lóbulo frontal o del GP para así reducir la posibilidad de que el paciente presente efectos adversos.

Es probable que estos hallazgos tengan implicaciones también para la planificación neuroquirúrgica de la implantación de electrodos para ECP, sobre todo si se considera el desarrollo de las nuevas generaciones de electrodos de estimulación que permiten dirigir la estimulación eléctrica a sitios blancos específicos y restringidos (Contarino et al., 2014), adaptando la ECP a los síntomas seleccionados.

Esta investigación apoya que la planeación de cirugías estereotáxicas debe de tener una orientación individualizada para cada sujeto acorde a su sintomatología cuando el blanco quirúrgico consiste en estructuras anatómicas no visibles directamente con IRM convencional. Los resultados aquí expuestos brindan un panorama en el que la tractografía puede ser considerada como un método apropiado para el abordaje de blancos quirúrgicos constituidos por sustancia blanca dentro del encéfalo. Este enfoque puede resultar benéfico en comparación con los métodos preoperatorios tradicionales basados en atlas e IRM (planeación indirecta), proporcionando así blancos específicos en cada paciente que podrían mejorar la precisión y eficacia de la cirugía estereotáxica para el tratamiento de trastornos de movimiento.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Abe, N., Fujii, T., Hirayama, K., Takeda, A., Hosokai, Y., Ishioka, T., ... Mori, E. (2009). Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behaviour. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 5), 1386–1395.
- Ahlskog, J. E., & Muenter, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *16*(3), 448–458.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366–375.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266–271.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119–146.
- Alomar, S., King, N. K. K., Tam J., Bari, A. A., Hamani C., Lozano A. (2017). Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: a meta-analysis. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *32*(1), 53-63.
- Alvarez, L., Macias, R., Guridi, J., Lopez, G., Alvarez, E., Maragoto, C., ... Obeso, J. A. (2001). Dorsal subthalamotomy for Parkinson’s disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *16*(1), 72–78.
- Alvarez, L., Macias, R., Lopez, G., Alvarez, E., Pavon, N., Rodriguez-Oroz, M. C., ... Obeso, J. A. (2005). Bilateral subthalamotomy in Parkinson’s disease: initial and long-term response. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 3), 570–583.
- Alvarez, L., Macias, R., Pavón, N., López, G., Rodríguez-Oroz, M. C., Rodríguez, R., ... Obeso, J. A. (2009). Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson’s disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *80*(9), 979–985.
- Andy, O. J., & Jurko, M. F. (1965). Alteration in Parkinson tremor during electrode insertion. *Confinia Neurologica*, *26*(3), 378–381.
- Andy, O. J., Jurko, M. F., & Sias, F. R. (1963). SUBTHALAMOTOMY IN TREATMENT

OF PARKINSONIAN TREMOR. *Journal of Neurosurgery*, 20, 860–870.

Anthofer, J., Steib, K., Fellner, C., Lange, M., Brawanski, A., & Schlaier, J. (2014). The variability of atlas-based targets in relation to surrounding major fibre tracts in thalamic deep brain stimulation. *Acta Neurochirurgica*, 156(8), 1497–1504; discussion 1504.

Aravamuthan, B. R., Muthusamy, K. A., Stein, J. F., Aziz, T. Z., & Johansen-Berg, H. (2007). Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunclopontine and subthalamic nuclei. *NeuroImage*, 37(3), 694–705.

Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 805–821.

Axer, H., Beck, S., Axer, M., Schuchardt, F., Heepe, J., Flücken, A., ... Witte, O. W. (2011). Microstructural Analysis of Human White Matter Architecture Using Polarized Light Imaging: Views from Neuroanatomy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5.

Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267.

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7-8), 435–455.

Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5), 1077–1088.

Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., ... de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet (London, England)*, 337(8738), 403–406.

Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, 50(1-6), 344–346.

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, 20(4), 415–455.

Bertrand C, Hardy J, Molina-Negro P, Martínez N. (1969). Optimum physiological target for the arrest of tremor, (Third Symposium on Parkinson's Disease Edinb Livingstone), 251–259.

- Beurrier, C., Bioulac, B., Audin, J., & Hammond, C. (2001). High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(4), 1351–1356.
- Bickel, S., Alvarez, L., Macias, R., Pavon, N., Leon, M., Fernandez, C., ... Litvan, I. (2010). Cognitive and neuropsychiatric effects of subthalamotomy for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(8), 535–539.
- Blomstedt, P., Hariz, M. I., (2006). Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders?, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 84: 72- 81.
- Blomstedt, P., Fytagoridis, A., Åström, M., Linder, J., Forsgren, L., & Hariz, M. I. (2012). Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(10), 1062–1066.
- Blomstedt, P., Sandvik, U., Fytagoridis, A., & Tisch, S. (2009). The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery*, 64(6), 1029–1038; discussion 1038–1042. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000345643.69486.BC>
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(18), 8452–8456.
- Bostan, A. C., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2013). Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(5), 241–254.
- Bostan, A. C., & Strick, P. L. (2010). The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychology Review*, 20(3), 261–270.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2004). Poor and protracted myelination as a contributory factor to neurodegenerative disorders. *Neurobiology of Aging*, 25(1), 19–23.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, 318(1), 121–134.
- Breid, S., Bernis, M. E., Babila, J. T., Garca, M. C., Wille, H., & Tamgüney, G. (2016). Neuroinvasion of α -Synuclein Prionoids after Intraperitoneal and Intraglossal Inoculation. *Journal of Virology*.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001).

Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(3), 1033–1038.

Brugger, F., Abela, E., Hägele-Link, S., Bohlhalter, S., Galovic, M., & Kägi, G. (2015). Do executive dysfunction and freezing of gait in Parkinson's disease share the same neuroanatomical correlates? *Journal of the Neurological Sciences*, 356(1-2), 184–187.

Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 4), 791–800.

Calabrese, E. (2016). Diffusion Tractography in Deep Brain Stimulation Surgery: A Review. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10.

Calamante, F., Tournier, J.-D., Heidemann, R. M., Anwander, A., Jackson, G. D., & Connelly, A. (2011). Track density imaging (TDI): validation of super resolution property. *NeuroImage*, 56(3), 1259–1266.

Calamante, F., Tournier, J.-D., Kurniawan, N. D., Yang, Z., Gyengesi, E., Galloway, G. J., ... Connelly, A. (2012). Super-resolution track-density imaging studies of mouse brain: comparison to histology. *NeuroImage*, 59(1), 286–296.

Carrillo-Ruiz, J. D. (2007). Estimulación eléctrica crónica de las radiaciones prelemniscas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada. *Tesis Doctoral*.

Carrillo-Ruiz, J. D., Velasco, F., Jiménez, F., Castro, G., Velasco, A. L., Hernández, J. A., ... Velasco, M. (2008). Bilateral electrical stimulation of prelemniscal radiations in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 62(2), 347–357; discussion 357–359.

Carrillo-Ruiz JD, Velasco F, Jiménez F, Velasco AL, Castro G, Soto J, & Salcido V. (2011). Prelemniscal Radiations Neuromodulation in Parkinson Disease's Treatment. In *Topics in Neuromodulation Treatment* (pp. 63–86).

Carrillo-Ruiz, J. D., Velasco, F., Jiménez, F., Velasco, A. L., Velasco, M., & Castro, G. (2007). Neuromodulation of prelemniscal radiations in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 97(Pt 2), 185–190.

Castle, M., Aymerich, M. S., Sanchez-Escobar, C., Gonzalo, N., Obeso, J. A., & Lanciego,

- J. L. (2005). Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. *The Journal of Comparative Neurology*, 483(2), 143–153.
- Castro, G., Carrillo-Ruiz, J. D., Salcido, V., Soto, J., García-Gomar, G., Velasco, A. L., & Velasco, F. (2015). Optimizing Prelemniscal Radiations as a Target for Motor Symptoms in Parkinson's Disease Treatment. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 93(4), 282–291.
- Ceravolo, R., Brusa, L., Galati, S., Volterrani, D., Peppe, A., Siciliano, G., ... Stefani, A. (2011). Low frequency stimulation of the nucleus tegmenti pedunculopontini increases cortical metabolism in Parkinsonian patients: FDG-PET under PPN-ON. *European Journal of Neurology*, 18(6), 842–849.
- Chan, L.-L., Rumpel, H., Yap, K., Lee, E., Loo, H.-V., Ho, G.-L., ... Tan, E.-K. (2007). Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(12), 1383–1386.
- Cheng, H.-C., Ulane, C. M., & Burke, R. E. (2010). Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons. *Annals of Neurology*, 67(6), 715–725.
- Chen, M. C., Ferrari, L., Sacchet, M. D., Foland-Ross, L. C., Qiu, M.-H., Gotlib, I. H., ... Lu, J. (2015). Identification of a direct GABAergic pallidocortical pathway in rodents. *European Journal of Neuroscience*, 41(6), 748–759.
- Coban, A., Hanagasi, H. A., Karamursel, S., & Barlas, O. (2009). Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. *British Journal of Neurosurgery*, 23(1), 23–29.
- Coenen, V. A., Allert, N., & Mädler, B. (2011). A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochirurgica*, 153(8), 1579–1585; discussion 1585.
- Coenen, V. A., Allert, N., Paus, S., Kronenbürger, M., Urbach, H., & Mädler, B. (2014). Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery*, 75(6), 657–669; discussion 669–670.
- Coenen, V. A., Mädler, B., Schiffbauer, H., Urbach, H., & Allert, N. (2011). Individual

fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery*, 68(4), 1069–1075; discussion 1075–1076.

Collins, K. L., Lehmann, E. M., & Patil, P. G. (2010). Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurobiology of Disease*, 38(3), 338–345.

Contarino, M. F., Bour, L. J., Verhagen, R., Lourens, M. A. J., de Bie, R. M. A., van den Munckhof, P., & Schuurman, P. R. (2014). Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*, 83(13), 1163–1169.

De Gaspari, D., Siri, C., Di Gioia, M., Antonini, A., Isella, V., Pizzolato, A., ... Pezzoli, G. (2006). Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12(5), 289–295.

DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281–285.

den Dunnen, W. F. A., & Staal, M. J. (2005). Anatomical alterations of the subthalamic nucleus in relation to age: a postmortem study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(7), 893–898.

Derogatis, L. R., Rickels, K., & Rock, A. F. (1976). The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 128, 280–289.

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980.

Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009258>

Dirkx, M. F., den Ouden, H., Aarts, E., Timmer, M., Bloem, B. R., Toni, I., & Helmich, R. C. (2016). The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective Connectivity fMRI Study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(19), 5362–5372.

Dirnberger, G., Frith, C. D., & Jahanshahi, M. (2005). Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *NeuroImage*,

25(2), 588–599.

Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 193–224.

Dominik W, Köchli VD, & Marincek B. (2006). *How does MRI work?: An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging* (2nd ed). Springer.

Donadio, V., Liguori, R., Incensi, A., Chiaro, G., Bartoletti-Stella, A., Capellari, S., & Cortelli, P. (2016). Skin biopsy and microneurography disclose selective noradrenergic dysfunction due to dopamine- β -hydroxylase deficiency. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 197, 56–59.

Dormont, D., Ricciardi, K. G., Tandé, D., Parain, K., Menuel, C., Galanaud, D., ... Yelnik, J. (2004). Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 25(9), 1516–1523.

Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., ... Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384–386.

Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48(8), 813–829.

Du, G., Lewis, M. M., Styner, M., Shaffer, M. L., Sen, S., Yang, Q. X., & Huang, X. (2011). Combined R2* and diffusion tensor imaging changes in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(9), 1627–1632.

Duncan, G. W., Firbank, M. J., O'Brien, J. T., & Burn, D. J. (2013). Magnetic resonance imaging: A biomarker for cognitive impairment in Parkinson's disease?: Mri a Biomarker for PD Cognitive Impairment? *Movement Disorders*, 28(4), 425–438.

Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Brooks, D. J., Barker, R. A., ... O'Brien, J. T. (2016). Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?: MRI IN PD WITH EARLY COGNITIVE DECLINE. *Movement Disorders*, 31(1), 103–110.

Farquharson, S., Tournier, J.-D., Calamante, F., Fabinyi, G., Schneider-Kolsky, M., Jackson, G. D., & Connelly, A. (2013). White matter fiber tractography: why we need to

- move beyond DTI. *Journal of Neurosurgery*, 118(6), 1367–1377.
- Fasano, A., Daniele, A., & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet. Neurology*, 11(5), 429–442.
- Feldmann, A., Illes, Z., Kosztolanyi, P., Illes, E., Mike, A., Kover, F., ... Nagy, F. (2008). Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(1), 42–46.
- Fenoy, A. J., McHenry, M. A., & Schiess, M. C. (2016). Speech changes induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease: involvement of the dentatorubrothalamic tract. *Journal of Neurosurgery*, 1–11.
- Forel August. (1877). Untersuchungen über die Haubenregion und ihre oberen Verknüpfungen im Gehirne des Menschen und einiger Säugethiere, mit Beiträgen zu den Methoden der Gehirnuntersuchung. *Arch. Für Psychiatr. Nervenkrankh*, 7, 393–495.
- Forstmann, B. U., Keuken, M. C., Jahfari, S., Bazin, P.-L., Neumann, J., Schäfer, A., ... Turner, R. (2012). Cortico-subthalamic white matter tract strength predicts interindividual efficacy in stopping a motor response. *NeuroImage*, 60(1), 370–375.
- Fukuda, M. (2001). Networks mediating the clinical effects of pallidal brain stimulation for Parkinson's disease: A PET study of resting-state glucose metabolism. *Brain*, 124(8), 1601–1609.
- Fytagoridis, A., Åström, M., Wårdell, K., & Blomstedt, P. (2013). Stimulation-induced side effects in the posterior subthalamic area: distribution, characteristics and visualization. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(1), 65–71.
- Gallay, M. N., Jeanmonod, D., Liu, J., & Morel, A. (2008). Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Structure & Function*, 212(6), 443–463.
- Galvan, A., & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1459–1474.
- García-Gomar MG, Concha L, Alcauter S, Soto Abraham J, Carrillo- Ruiz JD, Castro Farfan G, Velasco CF. (2013). Probabilistic tractography of the posterior subthalamic area

in Parkinson's disease patients. *J Biomed Sci Eng*, 6, 381–390.

García-Gomar, M. G., Soto-Abraham, J., Velasco-Campos, F., & Concha, L. (2016). Anatomic characterization of prelemniscal radiations by probabilistic tractography: implications in Parkinson's disease. *Brain Structure & Function*.

Gattellaro, G., Minati, L., Grisoli, M., Mariani, C., Carella, F., Osio, M., ... Bruzzone, M. G. (2009). White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 30(6), 1222–1226.

Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(6), 745–752.

Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain: A Journal of Neurology*, 111 (Pt 2), 299–321.

Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M., & Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5925), 354–359.

Gray, H., Howden, R., & Pick, T. P. (2010). *Anatomy: descriptive and surgical*. New York: Barnes & Noble.

Hagmann, P., Jonasson, L., Maeder, P., Thiran, J.-P., Wedeen, V. J., & Meuli, R. (2006). Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 26 Suppl 1, S205–223.

Hamel, W., Herzog, J., Kopper, F., Pinsker, M., Weinert, D., Müller, D., ... Mehdorn, H. M. (2007). Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochirurgica*, 149(8), 749–758; discussion 758.

Hariz, M., Blomstedt, P., & Zrinzo, L. (2013). Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(13), 1784–1792.

Hariz, M. I. (2003). From functional neurosurgery to "interventional" neurology: survey of publications on thalamotomy, pallidotomy, and deep brain stimulation for Parkinson's

disease from 1966 to 2001. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(8), 845–853.

Hassler, R. (1950). [Anatomy of the thalamus]. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten, Vereinigt Mit Zeitschrift Fur Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie*, 184(3-4), 249–256.

Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(11), 4804–4814.

Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J. A., & Bergman, H. (2002). Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(18), 7850–7855.

Helmich, R. C., Hallett, M., Deuschl, G., Toni, I., & Bloem, B. R. (2012). Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 11), 3206–3226.

Helmich, R. C., Janssen, M. J. R., Oyen, W. J. G., Bloem, B. R., & Toni, I. (2011). Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Annals of Neurology*, 69(2), 269–281.

Hely, M. A., Morris, J. G. L., Reid, W. G. J., & Trafficante, R. (2005). Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(2), 190–199.

Heywood, P., & Gill, S. (1997). Bilateral dorsolateral subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *The Lancet*, 350(9086), 1224.

Hodaie, M., Neimat, J. S., & Lozano, A. M. (2007). The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies. *Neurosurgery*, 60(1), 17–28; discussion 28–30.

Hoshi, E., Tremblay, L., Féger, J., Carras, P. L., & Strick, P. L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1491–1493.

Hyam, J. A., Owen, S. L. F., Kringelbach, M. L., Jenkinson, N., Stein, J. F., Green, A. L., & Aziz, T. Z. (2012). Contrasting connectivity of the ventralis intermedius and ventralis

oralis posterior nuclei of the motor thalamus demonstrated by probabilistic tractography. *Neurosurgery*, 70(1), 162–169; discussion 169.

Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Marti, M.-J., Valldeoriola, F., Vendrell, P., Bargallo, N., ... Tolosa, E. (2010). Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities in central olfactory areas: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(12), 1888–1894.

Ibarretxe-Bilbao, N., Junque, C., Segura, B., Baggio, H. C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., ... Tolosa, E. (2012). Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(14), 1746–1753.

Ito, Z. (1975). Stimulation and destruction of the prelemniscal radiation or its adjacent area in various extrapyramidal disorders. *Confinia Neurologica*, 37(1-3), 41–48.

Jankovic, J., McDermott, M., Carter, J., Gauthier, S., Goetz, C., Golbe, L., ... Shoulson, I. (1990). Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*, 40(10), 1529–1534.

Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013a). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2747–2766.

Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013b). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2747–2766.

Jiménez, F., Velasco, F., Carrillo-Ruiz, J. D., García, L., Madrigal, A., Velasco, A. L., & Márquez, I. (2006). Comparative Evaluation of the Effects of Unilateral Lesion versus Electrical Stimulation of the Globus Pallidus Internus in Advanced Parkinson's Disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 84(2-3), 64–71.

Jiménez, F., Velasco, F., Velasco, M., Brito, F., Morel, C., Márquez, I., & Pérez, M. L. (2000). Subthalamic prelemniscal radiation stimulation for the treatment of Parkinson's disease: electrophysiological characterization of the area. *Archives of Medical Research*, 31(3), 270–281.

Jourdain, V. A., & Schechtman, G. (2014). Health economics and surgical treatment for

Parkinson's disease in a world perspective: results from an international survey. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 92(2), 71–79.

Jourdain, V. A., Schechtmann, G., & Di Paolo, T. (2014). Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *Journal of Neurosurgery*, 120(1), 140–151.

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912.

Kamagata, K., Tomiyama, H., Hatano, T., Motoi, Y., Abe, O., Shimoji, K., ... Aoki, S. (2014). A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, 56(3), 251–258.

Karagulle Kendi, A. T., Lehericy, S., Luciana, M., Ugurbil, K., & Tuite, P. (2008). Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(3), 501–505.

Karimi, M., Golchin, N., Tabbal, S. D., Hershey, T., Videen, T. O., Wu, J., ... Perlmutter, J. S. (2008). Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 10), 2710–2719.

Kerl, H. U. (2013). Imaging for deep brain stimulation: The zona incerta at 7 Tesla. *World Journal of Radiology*, 5(1), 5.

Kerl, H. U., Gerigk, L., Huck, S., Al-Zghloul, M., Groden, C., & Nölte, I. S. (2012). Visualisation of the zona incerta for deep brain stimulation at 3.0 Tesla. *Clinical Neuroradiology*, 22(1), 55–68.

Keuken, M. C., Bazin, P.-L., Schäfer, A., Neumann, J., Turner, R., & Forstmann, B. U. (2013). Ultra-high 7T MRI of structural age-related changes of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(11), 4896–4900.

Kitagawa, M., Murata, J., Uesugi, H., Kikuchi, S., Saito, H., Tashiro, K., & Sawamura, Y. (2005). Two-year follow-up of chronic stimulation of the posterior subthalamic white matter for tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 56(2), 281–289; discussion 281–289.

Kitajima, M., Korogi, Y., Kakeda, S., Moriya, J., Ohnari, N., Sato, T., ... Yamashita, Y.

- (2008). Human subthalamic nucleus: evaluation with high-resolution MR imaging at 3.0 T. *Neuroradiology*, *50*(8), 675–681.
- Kozak, R., Bowman, E. M., Latimer, M. P., Rostron, C. L., & Winn, P. (2005). Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus in rats impair performance on a test of sustained attention. *Experimental Brain Research*, *162*(2), 257–264.
- Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Le Bas, J. F., ... Benabid, A. L. (1998). Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *43*(2), 180–192.
- Krauss, J. K., & Munding, F. (1996). Functional stereotactic surgery for hemiballism. *Journal of Neurosurgery*, *85*(2), 278–286.
- Kurowska, Z., Kordower, J. H., Stoessl, A. J., Burke, R. E., Brundin, P., Yue, Z., ... Medicetty, S. (2016). Is Axonal Degeneration a Key Early Event in Parkinson's Disease? *Journal of Parkinson's Disease*, *6*(4), 703–707.
- Le Bihan, D. (2003). Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews. Neuroscience*, *4*(6), 469–480.
- Ledermann, K., Jeanmonod, D., McAleese, S., Aufenberg, C., Opwis, K., & Martin-Soelch, C. (2015). Effects of Cerebellothalamic Tractotomy on Cognitive and Emotional Functioning in Essential Tremor: A Preliminary Study in 5 Essential Tremor Patients. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *93*(2), 127–132.
- Leemans, A., & Jones, D. K. (2009). The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, *61*(6), 1336–1349.
- Lefranc, M., Carron, R., & Regis, J. (2015). Prelemniscal Radiations: A New Reliable Landmark of the Thalamic Nucleus Ventralis Intermedius Location. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *93*(6), 400–406.
- Lenfeldt, N., Holmlund, H., Larsson, A., Birgander, R., & Forsgren, L. (2016). Frontal white matter injuries predestine gait difficulties in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *134*(3), 210–218.
- Lindsley, D. F., Ranf, S. K., Barton, R. J. (1972). Corticofugal influences on reticular formation evoked activity in cats. *Experimental Neurology*, 511–521.
- Li, Q., Ke, Y., Chan, D. C. W., Qian, Z.-M., Yung, K. K. L., Ko, H., ... Yung, W.-H. (2012). Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor

cortex. *Neuron*, 76(5), 1030–1041.

Mai JK, & Paxinos G. (2011). *The Human Nervous System* (3rd ed). Academic Press.

Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10, 30.

Marsden, C. D. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*, 32(5), 514–539.

Martin, W. R. W., Wieler, M., & Gee, M. (2008). Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1411–1417.

Massey, L. A., Miranda, M. A., Zrinzo, L., Al-Helli, O., Parkes, H. G., Thornton, J. S., ... Yousry, T. A. (2012). High resolution MR anatomy of the subthalamic nucleus: imaging at 9.4 T with histological validation. *NeuroImage*, 59(3), 2035–2044.

McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L., & Thakor, N. V. (2004). Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *Journal of Neurophysiology*, 91(4), 1457–1469.

Menke, R. A., Jbabdi, S., Miller, K. L., Matthews, P. M., & Zarei, M. (2010). Connectivity-based segmentation of the substantia nigra in human and its implications in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 52(4), 1175–1180.

Menke, R. A., Scholz, J., Miller, K. L., Deoni, S., Jbabdi, S., Matthews, P. M., & Zarei, M. (2009). MRI characteristics of the substantia nigra in Parkinson's disease: a combined quantitative T1 and DTI study. *NeuroImage*, 47(2), 435–441.

Merello, M., Tenca, E., Pérez Lloret, S., Martín, M. E., Bruno, V., Cavanagh, S., ... Leiguarda, R. (2008). Prospective randomized 1-year follow-up comparison of bilateral subthalamotomy versus bilateral subthalamic stimulation and the combination of both in Parkinson's disease patients: a pilot study. *British Journal of Neurosurgery*, 22(3), 415–422.

Milardi, D., Gaeta, M., Marino, S., Arrigo, A., Vaccarino, G., Mormina, E., ... Quartarone, A. (2015). Basal ganglia network by constrained spherical deconvolution: A possible cortico-pallidal pathway?: Direct Cortico-Pallidal Pathway. *Movement Disorders*, 30(3), 342–349.

Mitrofanis, J. (2005). Some certainty for the “zone of uncertainty”? Exploring the function of the zona incerta. *Neuroscience*, 130(1), 1–15.

- Morel, A., Magnin, M., & Jeanmonod, D. (1997). Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, *387*(4), 588–630.
- Mori, S., & van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine*, *15*(7-8), 468–480.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, *51*(5), 527–539.
- Morris, D. M., Embleton, K. V., & Parker, G. J. M. (2008). Probabilistic fibre tracking: differentiation of connections from chance events. *NeuroImage*, *42*(4), 1329–1339.
- Munding, F. (1965). Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results. *Confinia Neurologica*, *26*(3), 222–230.
- Murata, J., Kitagawa, M., Uesugi, H., Saito, H., Iwasaki, Y., Kikuchi, S., ... Sawamura, Y. (2003). Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *Journal of Neurosurgery*, *99*(4), 708–715.
- Mure, H., Hirano, S., Tang, C. C., Isaias, I. U., Antonini, A., Ma, Y., ... Eidelberg, D. (2011). Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *NeuroImage*, *54*(2), 1244–1253.
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Progress in Brain Research*, *143*, 461–466.
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neuroscience Research*, *43*(2), 111–117.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Stamelou, M., Bhatia, K. P., & Burn, D. J. (2014). The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet (London, England)*, *384*(9942), 523–531.
- O'Halloran, R. L., Chartrain, A. G., Rasouli, J. J., Ramdhani, R. A., & Kopell, B. H. (2016). Case Study of Image-Guided Deep Brain Stimulation: Magnetic Resonance Imaging-Based White Matter Tractography Shows Differences in Responders and Nonresponders. *World Neurosurgery*.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.
- Onn, S. P., West, A. R., & Grace, A. A. (2000). Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions. *Trends in Neurosciences*, *23*(10 Suppl), S48–56.

- Patel, N. K., Heywood, P., O'Sullivan, K., McCarter, R., Love, S., & Gill, S. S. (2003). Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *126*(Pt 5), 1136–1145.
- Pelzer, E. A., Hintzen, A., Goldau, M., von Cramon, D. Y., Timmermann, L., & Tittgemeyer, M. (2013). Cerebellar networks with basal ganglia: feasibility for tracking cerebello-pallidal and subthalamo-cerebellar projections in the human brain. *The European Journal of Neuroscience*, *38*(8), 3106–3114.
- Pelzer, E. A., Melzer, C., Timmermann, L., von Cramon, D. Y., & Tittgemeyer, M. (2016). Basal ganglia and cerebellar interconnectivity within the human thalamus. *Brain Structure & Function*.
- Péran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., ... Sabatini, U. (2010). Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(11), 3423–3433.
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M.-J., Compta, Y., Junqué, C., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2012). Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Human Brain Mapping*, *33*(11), 2521–2534.
- Pereira, J. B., Svenningsson, P., Weintraub, D., Brønneck, K., Lebedev, A., Westman, E., & Aarsland, D. (2014). Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease. *Neurology*, *82*(22), 2017–2025.
- Petersen, M. V., Lund, T. E., Sunde, N., Frandsen, J., Rosendal, F., Juul, N., & Østergaard, K. (2016). Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 1–12.
- Plaha, P., Ben-Shlomo, Y., Patel, N. K., & Gill, S. S. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain: A Journal of Neurology*, *129*(Pt 7), 1732–1747.
- Poston, K. L., & Eidelberg, D. (2012). Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders. *NeuroImage*, *62*(4), 2261–2270.
- Pouratian, N., Zheng, Z., Bari, A. A., Behnke, E., Elias, W. J., & Desalles, A. A. F. (2011). Multi-institutional evaluation of deep brain stimulation targeting using probabilistic

connectivity-based thalamic segmentation. *Journal of Neurosurgery*, 115(5), 995–1004.

Pujol, S., Wells, W., Pierpaoli, C., Brun, C., Gee, J., Cheng, G., ... Kikinis, R. (2015). The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 25(6), 875–882.

Rae, C. L., Correia, M. M., Altena, E., Hughes, L. E., Barker, R. A., & Rowe, J. B. (2012). White matter pathology in Parkinson's disease: The effect of imaging protocol differences and relevance to executive function. *NeuroImage*, 62(3), 1675–1684.

Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., ... Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(11), 760–772.

Redgrave, P., Vautrelle, N., & Reynolds, J. N. J. (2011). Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience*, 198, 138–151.

Riva-Posse, P., Choi, K. S., Holtzheimer, P. E., McIntyre, C. C., Gross, R. E., Chaturvedi, A., ... Mayberg, H. S. (2014). Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 76(12), 963–969.

Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., & Obeso, J. A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet. Neurology*, 8(12), 1128–1139.

Roebroek, A., Galuske, R., Formisano, E., Chiry, O., Bratzke, H., Ronen, I., ... Goebel, R. (2008). High-resolution diffusion tensor imaging and tractography of the human optic chiasm at 9.4 T. *NeuroImage*, 39(1), 157–168.

Roine, T., Jeurissen, B., Perrone, D., Aelterman, J., Philips, W., Leemans, A., & Sijbers, J., (2015). *Informed* constrained spherical deconvolution (iCSD). *Medical Image Analysis*, 24(1), 269-281.

Rolheiser, T. M., Fulton, H. G., Good, K. P., Fisk, J. D., McKelvey, J. R., Scherfler, C., ... Robertson, H. A. (2011). Diffusion tensor imaging and olfactory identification testing in early-stage Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258(7), 1254–1260.

Rozanski, V. E., Vollmar, C., Cunha, J. P., Tafula, S. M. N., Ahmadi, S.-A., Patzig, M., ...

- Bötzel, K. (2014). Connectivity patterns of pallidal DBS electrodes in focal dystonia: a diffusion tensor tractography study. *NeuroImage*, *84*, 435–442.
- Sandvik, U., Koskinen, L.-O., Lundquist, A., & Blomstedt, P. (2012). Thalamic and Subthalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Where Is the Optimal Target? *Neurosurgery*, *70*(4), 840–846.
- Saunders, A., Oldenburg, I. A., Berezovskii, V. K., Johnson, C. A., Kingery, N. D., Elliott, H. L., ... Sabatini, B. L. (2015). A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature*, *521*(7550), 85–89.
- Schaltenbrand G, & Wahren W. (1977). *Atlas for stereotaxy of the human brain* (2nd ed). Stuttgart, Thieme.
- Schlaier, J., Anthofer, J., Steib, K., Fellner, C., Rothenfusser, E., Brawanski, A., & Lange, M. (2015). Deep brain stimulation for essential tremor: targeting the dentato-rubro-thalamic tract? *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, *18*(2), 105–112.
- Schroeder, U., Kuehler, A., Lange, K. W., Haslinger, B., Tronnier, V. M., Krause, M., ... Ceballos-Baumann, A. O. (2003). Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. *Annals of Neurology*, *54*(4), 445–450.
- Schweder, P. M., Hansen, P. C., Green, A. L., Quaghebeur, G., Stein, J., & Aziz, T. Z. (2010). Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. *Neuroreport*, *21*(14), 914–916.
- Schweder, P. M., Joint, C., Hansen, P. C., Green, A. L., Quaghebeur, G., & Aziz, T. Z. (2010). Chronic pedunculopontine nucleus stimulation restores functional connectivity. *Neuroreport*, *21*(17), 1065–1068.
- Sedrak, M., Gorgulho, A., Bari, A., Behnke, E., Frew, A., Gevorkyan, I., ... DeSalles, A. (2010). Diffusion tensor imaging (DTI) and colored fractional anisotropy (FA) mapping of the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus interna (GPi). *Acta Neurochirurgica*, *152*(12), 2079–2084.
- Sedrak, M., Gorgulho, A., Frew, A., Behnke, E., DeSalles, A., & Pouratian, N. (2011). Diffusion tensor imaging and colored fractional anisotropy mapping of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus. *Neurosurgery*, *69*(5), 1124–1129; discussion 1129–1130.

- Sharman, M., Valabregue, R., Perlberg, V., Marrakchi-Kacem, L., Vidailhet, M., Benali, H., ... Lehericy, S. (2013). Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(4), 447–454.
- Siderowf, A., & Lang, A. E. (2012). Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(5), 608–616.
- Skinner JE, Lindsley DB. (1973). The non-specific mediothalamic- frontocortical system: its influence in electrocortical activity and behavior. *Pribram KH, Luria AR (eds) Psychophysiology of Frontal Lobes. Academic Press, New York*, 185–236.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*, 62(3), 1924–1938.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2013). SIFT: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage*, 67, 298–312.
- Smith, R. E., Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2015). SIFT2: Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *NeuroImage*, 119, 338–351.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, 17(3), 1429–1436.
- Speelman, J. D., & Bosch, D. A. (1998). Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 13(3), 582–588.
- Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Szekely, E. G., Adams, D. J., Flanagan, M., & Baird, H. W. (1963). CAMPOTOMY IN VARIOUS EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS. *Journal of Neurosurgery*, 20, 871–884.
- Stebbins, G. T., Goetz, C. G., Burn, D. J., Jankovic, J., Khoo, T. K., & Tilley, B. C. (2013). How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders: Official Journal of the*

Movement Disorder Society, 28(5), 668–670.

Strafella, A., Ashby, P., Munz, M., Dostrovsky, J. O., Lozano, A. M., & Lang, A. E. (1997). Inhibition of voluntary activity by thalamic stimulation in humans: relevance for the control of tremor. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 12(5), 727–737.

Sweet, J. A., Walter, B. L., Gunalan, K., Chaturvedi, A., McIntyre, C. C., & Miller, J. P. (2014). Fiber tractography of the axonal pathways linking the basal ganglia and cerebellum in Parkinson disease: implications for targeting in deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 120(4), 988–996.

Tagliaferro, P., & Burke, R. E. (n.d.). Retrograde Axonal Degeneration in Parkinson Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 6(1), 1–15.

Timmermann, L., Gross, J., Dirks, M., Volkmann, J., Freund, H.-J., & Schnitzler, A. (2003). The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 1), 199–212.

Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4), 1459–1472.

Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3), 1176–1185.

Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3), 1176–1185.

Unger, M. M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., ... Knake, S. (2010). Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, 33(6), 767–773.

Vaillancourt, D. E., Spraker, M. B., Prodoehl, J., Abraham, I., Corcos, D. M., Zhou, X. J., ... Little, D. M. (2009). High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*, 72(16), 1378–1384.

Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., Zeischka, P., Spildooren, J., Vercruyse, S., ...

- Kerckhofs, E. (2012). Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit. *Neuroscience*, *206*, 144–154.
- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., & Nelson, L. M. (2003). Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, *157*(11), 1015–1022.
- Vanegas-Aroyave, N., Lauro, P. M., Huang, L., Hallett, M., Horovitz, S. G., Zaghoul, K. A., & Lungu, C. (2016). Tractography patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(Pt 4), 1200–1210.
- Velasco, F. C., Molina-Negro, P., Bertrand, C., & Hardy, J. (1972). Further definition of the subthalamic target for arrest of tremor. *Journal of Neurosurgery*, *36*(2), 184–191.
- Velasco, F., Jiménez, F., Pérez, M. L., Carrillo-Ruiz, J. D., Velasco, A. L., Ceballos, J., & Velasco, M. (2001). Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery*, *49*(2), 293–306; discussion 306–308.
- Velasco, F., & Velasco, M. (1979). A reticulothalamic system mediating proprioceptive attention and tremor in man. *Neurosurgery*, *4*(1), 30–36.
- Velasco, F., Velasco, M., Jiménez, F., Velasco, A. L., & Salin-Pascual, R. (2005). Neurobiological background for performing surgical intervention in the inferior thalamic peduncle for treatment of major depression disorders. *Neurosurgery*, *57*(3), 439–448; discussion 439–448.
- Velasco, F., Velasco, M., & Machado, J. P. (1975). A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor. *Applied Neurophysiology*, *38*(1), 38–46.
- Velasco, F., Velasco, M., & Maldonado, H. (1976). [Identification and lesion of prelemniscal radiation in the surgical treatment of tremor]. *Archivos De Investigación Médica*, *7*(1), 29–42.
- Velasco, F., Velasco, M., Ogarrio, C., & Olvera, A. (1986). Neglect induced by thalamotomy in humans: a quantitative appraisal of the sensory and motor deficits. *Neurosurgery*, *19*(5), 744–751.
- Velasco, M., & Velasco, F. (1975). Differential effect of task relevance on early and late components of cortical and subcortical somatic evoked potentials in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *39*(4), 353–364.

- Verma, A. (2016). Prions, prion-like prionoids, and neurodegenerative disorders. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *19*(2), 169–174.
- Videnovic, A., & Metman, L. V. (2008). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *23*(3), 343–349.
- Voges, J., Volkmann, J., Allert, N., Lehrke, R., Koulousakis, A., Freund, H.-J., & Sturm, V. (2002). Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *Journal of Neurosurgery*, *96*(2), 269–279.
- Wichmann, T., & DeLong, M. R. (2011). Deep-Brain Stimulation for Basal Ganglia Disorders. *Basal Ganglia*, *1*(2), 65–77.
- Wieler, M., Gee, M., & Martin, W. R. W. (2015). Longitudinal midbrain changes in early Parkinson's disease: iron content estimated from R2*/MRI. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(3), 179–183.
- Winn, P. (2006). How best to consider the structure and function of the pedunculopontine tegmental nucleus: evidence from animal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1-2), 234–250.
- Wu, T., & Hallett, M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *136*(Pt 3), 696–709.
- Xie, T., Bernard, J., & Warnke, P. (2012). Post subthalamic area deep brain stimulation for tremors: a mini-review. *Translational Neurodegeneration*, *1*(1), 20.
- Yoshikawa, K., Nakata, Y., Yamada, K., & Nakagawa, M. (2004). Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(3), 481–484.
- Zangaglia, R., Pacchetti, C., Pasotti, C., Mancini, F., Servello, D., Sinforiani, E., ... Nappi, G. (2009). Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *24*(11), 1621–1628.
- Zhang, K., Yu, C., Zhang, Y., Wu, X., Zhu, C., Chan, P., & Li, K. (2011). Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Radiology*, *77*(2), 269–273.

Zhang, Y., Wu, I.-W., Buckley, S., Coffey, C. S., Foster, E., Mendick, S., ... Schuff, N. (2015). Diffusion tensor imaging of the nigrostriatal fibers in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(9), 1229–1236.

Zhan, W., Kang, G. A., Glass, G. A., Zhang, Y., Shirley, C., Millin, R., ... Schuff, N. (2012). Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Movement Disorders*, 27(1), 90–97.

X. APÉNDICE

Publicaciones:

- **García-Gomar MG**, Soto-Abraham J, Velasco-Campos F, Concha L. (2016). Anatomic characterization of prelemniscal radiations by probabilistic tractography: implications in Parkinson's disease. *Brain Structure and Function*, Feb 22, 1-11.
- Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Salcido V, Soto J, **García-Gomar MG**, Velasco AL, Velasco F. (2015). Optimizing Prelemniscal Radiations as a Target for Motor Symptoms in Parkinson's Disease Treatment, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, Vol.93, 282-291.
- Velasco F, Llanos S, Avila-Rodriguez MA, Avendaño-Estrada A, Soto J, Concha L, **García Gomar MG**, Carrillo-Ruiz JD. (2015). Metabolic Changes Induced by Electrical Stimulation of Prelemniscal Radiations for the Treatment of Parkinson Disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, Vol.93, 333-341.
- **García-Gomar MG**, Concha L, Alcauter S, Soto Abraham J, Carrillo-Ruiz JD, Castro Farfan G, Velasco F. (2013). Probabilistic tractography of the posterior subthalamic area in Parkinson's disease patients. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 381-390.