

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**Neuromodulación de los circuitos de los ganglios basales y
elección de dianas individualizadas en la estimulación
cerebral profunda**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Josué M. Avecillas-Chasín

DIRECTOR

Juan A. Barcia Albacar

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

CIENCIAS BIOMEDICAS

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA



Neuromodulación de los circuitos de los ganglios basales y elección de dianas individualizadas en la estimulación cerebral profunda.

Autor: Dr. Josué M. Avecillas-Chasín

Director de Tesis: Prof. Dr. Juan A. Barcia

Madrid, 2015

“We are not supposed to all be the same, feel the same, think the same, and believe the same. The key to continued expansion of our Universe lies in diversity, not in conformity and coercion. Conventionality is the death of creation.”

Anthon St. Maarten

DEDICATORIA

A Dios, mi amada esposa, mis padres, mis abuelos, mis hermanos, mis maestros, mis compañeros, mis amigos, a la música...

Una dedicatoria especial al *águila* que ha guiado mi camino. Norberto Chasín.

REVISORES

Prof. Kita Sallabanda

Experto en Radiocirugía y Estereotaxia

Neurocirujano Adjunto del Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos

Profesor Asociado del Departamento de Cirugía. Universidad Complutense de Madrid.

Madrid-España

Prof. María José Catalán

Experta en Trastornos del Movimiento

Neuróloga Adjunta del Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento.

Hospital Clínico San Carlos

Profesora Asociada del Departamento de Neurología. Universidad Complutense de Madrid.

Madrid-España

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis fue llevada a cabo en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos bajo una estrecha colaboración con el Departamento de Neurología y Psiquiatría de este mismo hospital. Así mismo, hemos obtenido colaboración del Departamento de Neuroradiología del Hospital Ruber internacional y del Hospital de Paraplégicos de Toledo. Quisiera expresar mi sincero agradecimiento a todas las personas de los diferentes departamentos que aportaron para que estos trabajos se puedan realizar y poder compilar esta tesis. Así también, por el apoyo, soporte y ayuda en cada paso de este trabajo durante estos años.

Quisiera agradecer especialmente a:

Dr. Juan Antonio Barcia, mi director de tesis, por apoyarme en cada paso de este trabajo. El ha sido el creador de esta idea y en todo momento ha permitido que las cosas funcionen para poder desarrollar y perfeccionar esta idea. Me siento privilegiado de haber estado bajo su supervisión para desarrollar la idea de este trabajo. Muchas gracias!

Dres. Fernando Alonso, María José Catalán, Bryan Strange, Rocío Arza, Juan Álvarez Linera y Mercedes González-Hidalgo. Muchas gracias por la colaboración invaluable en la acogida, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Ingenieros Juan Sobrado y Julio González González. Muchas gracias por ayudarnos a desarrollar el método explicado en este trabajo y la asistencia técnica en la utilización de los programas informáticos utilizados. Muchas gracias amigos!.

Muchas gracias Prof. Kita Sallabanda y Prof. María José Catalán por la revisión crítica de este trabajo y las sugerencias para el futuro.

Josué Vecillas-Chasín

Neurocirujano

ABREVIATURAS

AMpre-S: Área Motora Pre-suplementaria

AMS: Área Motora Suplementaria

CAC: Corteza Anterior del Cíngulo

CA-CP: Comisura Anterior-Comisura Posterior

CDLP: Corteza Dorsolateral Prefrontal

COFL: Corteza Orbitofrontal lateral

COFM: Corteza Orbitofrontal Medial

DO: Diana optimizada

DTI: Tensor de Difusión

DRT: Tracto Dentatorubrolámico

ECP: Estimulación Cerebral Profunda

EP: Enfermedad de Parkinson

EV: Estriado Ventral

FOV: Campo de Visión

GPe: Globo Pálido Externo

GPi: Globo Pálido Interno

M1: Corteza Motora Primaria

MER: Microregistro

Nacc: Núcleo Accumbens

NC: Núcleo Caudado

ND: Núcleo Dentado

NR: Núcleo Rojo

NST: Núcleo Subtalámico

PI: Imagen Paralela

Pt: Putamen

RI: Regiones de Interés

RM: Resonancia magnética

SN: Sustancia Negra

T: Tálamo

TE: Tiempo de Eco

TI: Tiempo de Inversión

TR: Tiempo de Repetición

TD: Tractografía Determinística

TE: Temblor Esencial

TOC: Trastorno Obsesivo-Compulsivo

TP: Tractografía probabilística

VIM: Núcleo Ventral Intermedio

VTA: Volumen de tejido activado

Tabla de Contenido

1. ORGANIZACIÓN DE LA TESIS	12
2. RESUMEN	13
2.1 Abstract	15
3.1 Estimulación cerebral profunda: Estado del Arte	17
3.2 Focalización indirecta de dianas de ECP	23
3.3 Focalización directa de dianas de ECP	25
3. 4 Localización de dianas para ECP.....	31
3.4.1 Conectividad cerebral y ECP	31
3.4.3 Localización de dianas mediante conectividad funcional	37
3.5 Estado actual de las dianas de ECP para el trastorno obsesivo- compulsivo, la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial.	43
3.6 Tractografía y ECP.....	48
4. OBJETIVO	57
5. HIPOTESIS	58
6. MATERIAL Y MÉTODOS	59
6.1. Sección 1: Estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo- compulsivo: Es el lado relevante?.....	59
6.2. Sección 2: Modelo tractográfico de las conexiones cortico-ganglios basales y corticotalámicas y su potencial utilidad en la ECP	61
6.3. Sección 3: Valoración clínica de la tractografía y la resonancia magnética funcional para la localización de dianas en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.....	71
6.4. Sección 4: Comparación de nuestro método de localización de dianas para ECP con el método basado en los atlas estereotáticos en pacientes con trastornos del movimiento.....	82

6.5. Sección 5: Correlación clínica del volumen de tejido activado (VTA) y las dianas optimizadas (DO) obtenidas por tractografía en pacientes con enfermedad de Parkinson.	91
7. RESULTADOS	97
7.1. Sección 1: Estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo compulsivo: Es el lado relevante?.....	97
7.2. Sección 2: Modelo tractográfico de las conexiones cortico-ganglios basales y corticotalámicas y su potencial utilidad en la ECP	102
7.3. Sección 3: Valoración clínica de la tractografía y la resonancia magnética funcional para la localización de dianas en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.....	116
7.4. Sección 4: Comparación de nuestro método de localización de dianas para ECP con el método basado en los atlas estereotácticos en pacientes con trastornos del movimiento.....	125
7.5. Sección 5: Correlación clínica del volumen de tejido activado (VTA) y las dianas optimizadas (DO) obtenidas por tractografía en pacientes con enfermedad de Parkinson.	131
8. DISCUSIÓN.....	136
9. CONCLUSIONES	157
10. BIBLIOGRAFIA.....	159
11. ANEXOS.....	171
11.1. Lista de publicaciones	171

1. ORGANIZACIÓN DE LA TESIS

Esta tesis está basada en 5 trabajos que han sido desarrollados de manera secuencial en el desarrollo de nuestro tema de investigación. En primer lugar, realizamos una introducción de las bases de la estimulación cerebral profunda y el “estado del arte” de esta técnica en la actualidad. En la sección de material/métodos y resultados dividimos la tesis en 5 secciones: La sección 1 es una observación de dos casos de estimulación cerebral profunda (ECP) en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Esta observación fue lo que derivó la idea del tema de la tesis acerca de la individualización de dianas. En la sección 2 exploramos la posibilidad de reproducir espacialmente las dianas de ECP utilizando tractografía y hemos comprobado su plausibilidad con resultados previamente publicados. En la sección 3 realizamos una primera valoración clínica del primer grupo de pacientes con TOC donde hemos implementado la tractografía y la resonancia magnética funcional en la localización de la diana de ECP. Finalmente, en la sección 4 y 5 realizamos un análisis de nuestro método de localización de dianas para pacientes con trastornos del movimiento y también analizamos los resultados a largo plazo para definir su utilidad en la práctica clínica.

2. RESUMEN

Objetivo: Describir la utilidad de los métodos de imagen funcionales y estructurales en la individualización funcional y anatómica de las dianas para estimulación cerebral profunda (ECP)

Material y métodos: Se incluyeron 22 pacientes operados de ECP en nuestro centro de 2011 a 2014. Los diagnósticos incluyen enfermedad de Parkinson (EP), temblor esencial (TE) y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). En la sección 1, se realiza un estudio prospectivo en 2 pacientes con TOC con varias combinaciones de estimulación entre el núcleo subtalámico (NST) y el núcleo accumbens (Nacc) combinando los lados de estimulación con el fin de definir la combinación adecuada para el control de síntomas. En la sección 2, se utilizaron las pruebas de imagen de 20 pacientes para desarrollar el método de parcelación de los ganglios basales con el fin de individualizar la diana anatómica para cada paciente. En la sección 3, los pacientes con TOC se sometieron a una RM funcional (RMf) con provocación de síntomas para identificar las zonas hiperactivas en estos pacientes y compararlo con las zonas cerebrales influenciadas por el volumen de tejido activado (VTA) del electrodo. En la sección 4, comparamos nuestro método de individualización anatómica de dianas de ECP con los métodos basados en los atlas estereotácticos en un grupo de pacientes con trastornos del movimiento. Finalmente en la sección 5, realizamos un estudio de correlación entre el área de solapamiento entre el VTA y las dianas obtenidas por nuestro método de parcelación con el fin de definir si existe relación con la mejoría clínica de los pacientes.

Resultado: La estimulación del lado izquierdo del Nacc y el NST fue la más efectiva en nuestros dos pacientes de TOC. También, se obtuvieron los modelos

tractográficos de los circuitos motor, asociativo y límbico pudiendo también identificar la vía hiperdirecta. Hemos también identificado el núcleo VIM del tálamo y el área motora del NST, las cuales se usaron en el estudio comparativo con los atlas y hemos encontrado que las regiones obtenidas por nuestro método se encuentran más relacionadas espacialmente con el contacto clínicamente efectivo ($p=0,006$). Así también, hemos visto que existe una correlación positiva entre el porcentaje área influenciada por la ECP de la diana obtenida por nuestro método y la mejoría clínica ($r=0,59$; $p=0,045$) Los pacientes con TOC presentaron un mayor rango de mejoría cuando se estimulaba a lo largo del núcleo caudado y no solo en el Nacc, los pacientes con mayor mejoría presentaban influencia de la amígdala en el mapa de conectividad tractográfico y las áreas funcionales obtenidas por la RMf estaban incluidas en las zonas cerebrales influenciadas por la estimulación.

Conclusiones : Con nuestro método ha sido posible identificar y optimizar las dianas de ECP para la EP y el TE, existiendo una correlación en la focalización de estas áreas y la mejoría clínica en los pacientes con EP. En los pacientes con TOC, hemos encontrado que la mejor diana no es la misma para todos los pacientes y que es posible que los estudios funcionales cerebrales tengan un rol en la selección de dianas para ECP.

2.1 Abstract

Aim: To describe the usefulness of the methods of functional and structural imaging in the functional and anatomic individualization of targets for deep brain stimulation (DBS)

Methods: 22 patients undergoing ECP in our center from 2011 to 2014 were included. The diagnoses include Parkinson's disease (PD), essential tremor (ET) and obsessive-compulsive disorder (OCD). In Section 1, a prospective study was performed in 2 patients with OCD with various combinations of stimulation between the subthalamic nucleus (STN) and nucleus accumbens (Nacc) combining the sides of stimulation in order to identify the appropriate combination of stimulating electrodes for control symptoms. In section 2, the images of 20 patients were used to develop the method of parcellation of the basal ganglia in order to identify the anatomical target for each patient. In section 3, OCD patients underwent functional MRI (fMRI) with symptom provocation to identify hyperactive areas in these patients and these areas were compared with the brain areas influenced by the volume of tissue activated (VTA) of the electrode. In section 4, we compared our method of anatomical identification of ECP targets with the method based in stereotactic atlas in a group of patients with movement disorders. Finally, section 5, we conducted a study of correlation between the area of overlap between the VTA and the target obtained by our method in order to define a possible relationship with clinical improvement of patients.

Result: Stimulation of the left side of the NACC and the NST was the most effective in our two patients with OCD. The tractographical models of the basal ganglia circuits such as motor, associative, limbic and hyperdirect were also identified and

reconstructed. We have also identified the VIM nucleus of the thalamus and the motor area of the NST, which were used in the comparative study of our method with the atlas-based DBS and we found that regions obtained by our method are more spatially related with clinically effective contact ($p = 0.006$). Furthermore, we have seen that there is a positive correlation between the percentage of overlapping of area influenced by DBS percentage and the target obtained by our method with the clinical improvement ($r = 0.59$; $p = 0.045$). On the other hand, patients with OCD had a higher range improvement when stimulated along the caudate nucleus and not just in the NACC, patients with greater improvement had influence of the amygdala on the tractographical map of connectivity and functional areas obtained by fMRI were included in brain areas influenced by the stimulation.

Conclusions: With our method has been possible to identify and optimize DBS targets for patients with PD and ET using tractography and there is a correlation in the accurate targeting of these areas and clinical improvement in patients with PD. In OCD patients, we have found that the best target is not the same for all patients and it is possible that brain function studies have a role in the selection of targets for DBS.

3. INTRODUCCIÓN

La estimulación cerebral profunda (ECP) es el tratamiento quirúrgico de elección para ciertos trastornos del movimiento y psiquiátricos tales como la enfermedad de Parkinson (EP), el temblor esencial (TE), trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Nuevas indicaciones incluyen la obesidad, dolor, epilepsia, entre otros¹. Se cree que la ECP funciona mediante la interrupción de las oscilaciones patológicas de los circuitos neurales, lo cual permite la restauración de la actividad rítmica en estos circuitos². Las dianas más utilizadas actualmente en la ECP de diferentes patologías se resumen en la tabla 1.

El resultado clínico óptimo conseguido con la ECP dependerá de la selección apropiada de la diana de estimulación según los síntomas del paciente, de la colocación exacta de los electrodos y de la programación adecuada de los parámetros de estimulación. En esta tesis exploramos el concepto de “individualización de las dianas de ECP” realizando una revisión exhaustiva de las bases conectómicas para la selección de las dianas, basados en el estado actual de la ECP. Así también, revisamos la percepción actual de las dianas clásicas de ECP y los hallazgos experimentales que han permitido desplazar la ECP a una técnica que toma en cuenta la variabilidad interindividual de los sujetos sometidos a esta terapia. Finalmente, presentamos nuestros resultados en pacientes con TOC, EP y TE.

3.1 Estimulación cerebral profunda: Estado del Arte

En la actualidad, la ECP se utiliza principalmente para tratar síntomas incapacitantes de enfermedades tales como la EP, el TE, la distonía y el dolor crónico entre otros^{3,4}. A pesar del largo tiempo de utilización de esta técnica, la manera en que la

estimulación eléctrica actúa sobre el tejido neural (axones, neuronas, glía) no está clara². En sus primeras aplicaciones, la modulación de los circuitos neurales se realizaba lesionando de forma permanente las estructuras, cuya hiperactividad se consideraba que era el origen del trastorno que se estaba tratando. Previo a la lesión, la estimulación eléctrica de la diana tenía el mismo efecto que la misma, esta observación dio lugar al uso de la ECP en el lugar de la lesión⁵. La estimulación cerebral tiene la ventaja sobre las lesiones de que su efecto es reversible (por tanto, se puede apagar si el efecto no es el deseado, o bien si se producen efectos secundarios), además de que es posible modularla con diferentes parámetros de estimulación. Los electrodos suelen tener cuatro contactos y se puede ajustar la estimulación a uno o varios de ellos, con distintas frecuencias, intensidades y anchuras de pulso, de manera que se consiga un efecto más adaptado a las necesidades del paciente. La estimulación se lleva a cabo mediante un generador de impulsos que está conectado a los electrodos intracraneales, el cual se implanta permanentemente en los pacientes.

Como hemos dicho anteriormente, la efectividad de la ECP dependerá de la *localización y focalización* correcta de la diana⁶⁻⁸. Clásicamente se han considerado ciertos núcleos subcorticales como dianas para ciertas enfermedades (tabla 1). La elección de estos núcleos ha derivado del conocimiento del funcionamiento normal y anormal de los circuitos de los ganglios basales y el tálamo, incluso ciertas dianas se han elegido empíricamente, a causa de hallazgos fortuitos⁹. Sin embargo, estudios funcionales y estudios de conectividad cerebral han permitido mejorar la *localización* de estas dianas de ECP. Por ejemplo, estos estudios han permitido modificar la diana de elección para la EP del núcleo Subtalámico (NST) a la región “dorsolateral” del NST (véase más adelante: Localización de dianas para ECP).

Enfermedad	Diana	Aprobado por la FDA
Enfermedad de Parkinson	NST	Si
	GPi	Si
	NVIM	“Off-label”
	NPPT	“Off-label”
	SN	“Off-label”
Temblor esencial	NVIM	Si
	NST	“Off-label”
	TDRT	“Off-label”
Distonía	GPi	Si
Síndrome de Tourette	GPi	“Off-label”
	NCMT	“Off-label”
	GPe	“Off-label”
	CA	“Off-label”
	Nacc	“Off-label”
Depresión	Área subgenual	“Off-label”
	Nacc	“Off-label”
	Corteza DLPF	“Off-label”
	PTI	“Off-label”
TOC	Nacc	Si
	EV/CA	“Off-label”
	CA	“Off-label”
	NST	“Off-label”
	PTI	“Off-label”

	GPI	“Off-label”
Anorexia nerviosa	Área subgenual	“Off-label”
Epilepsia	NVAT	“Off-label”
	Hipocampo	“Off-label”
Enfermedad de Alzheimer	Fornix	“Off-label”
	Núcleo basal de Meynert	“Off-label”
Obesidad	Hipotálamo	“Off-label”
Adicción a drogas	Nacc	“Off-label”
	NST	“Off-label”
Dolor	Nacc	“Off-label”
	Tálamo	“Off-label”
	Corteza motora	“Off-label”
Cefalea en racimos	Hipotálamo	“Off-label”
EMC	NCMT	“Off-label”

Tabla 1. Sumario de las dianas de ECP utilizadas en la práctica clínica. CA, Capsula anterior; DLPF, Corteza dorsolateral prefrontal; TDRT, tracto dentatorubrotalámico; EV/CA, Estriado ventral/cápsula anterior; GPe, Globo pálido externo; GPI, Globo pálido interno; Nacc, Núcleo accumbens; NCMT, núcleo centromediano del tálamo; NPPT, Núcleo pedunculopontino; NST, Núcleo subtalámico; NVAT, Núcleo ventral anterior del tálamo; NVIM, Núcleo ventral intermedio del tálamo; “Off-label”, Fuera de indicación; PTI, pedúnculo talámico inferior; SN, Sustancia Negra.

Tradicionalmente, la ECP se ha llevado a cabo mediante la técnica estereotáctica. Ésta se lleva a cabo mediante la colocación de un marco a la cabeza del paciente (existen otros sistemas “sin marco” para realizar estereotaxia), un localizador fiducial y los datos de la imagen del paciente. La relación fija entre la cabeza del paciente y el localizador permite definir un punto del espacio intracraneal (la *diana* de estimulación) con *relación* a una *referencia* localizable mediante la imagen radiológica (esta *relación* se da por las distancias x, y, z en el espacio cartesiano) y dirigir espacialmente un instrumento lineal a dicha diana utilizando un sistema de guía estereotáctica (Fig 1). Mediante diferentes pruebas aplicadas al instrumento estereotáctico, se ha encontrado que la exactitud mecánica de este sistema se encuentra debajo de 1 mm¹⁰.

La *relación*, o la distancia cartesiana entre la *referencia* y la *diana*, se toma de un atlas realizado con cerebros de cadáveres, en el que se representa la referencia radiológica y la diana de manera histológica¹¹. Una de las principales limitaciones de este método es que existen variaciones anatómicas individuales para cada paciente con respecto a los cerebros utilizados en los atlas, tanto en el tamaño del encéfalo como en la relación espacial de las distintas estructuras (dianas y referencias). Debido a esta limitación ha sido necesario desarrollar una serie de métodos para comprobar la ubicación óptima del electrodo en la diana seleccionada. Estos métodos incluyen el registro neurofisiológico, la estimulación intraoperatoria y las técnicas de imagen intraoperatoria^{12,13}. Toda esta serie de estrategias que permitan la localización de la diana seguida de la ejecución y comprobación de la trayectoria es lo que se conoce como “focalización de la diana”.

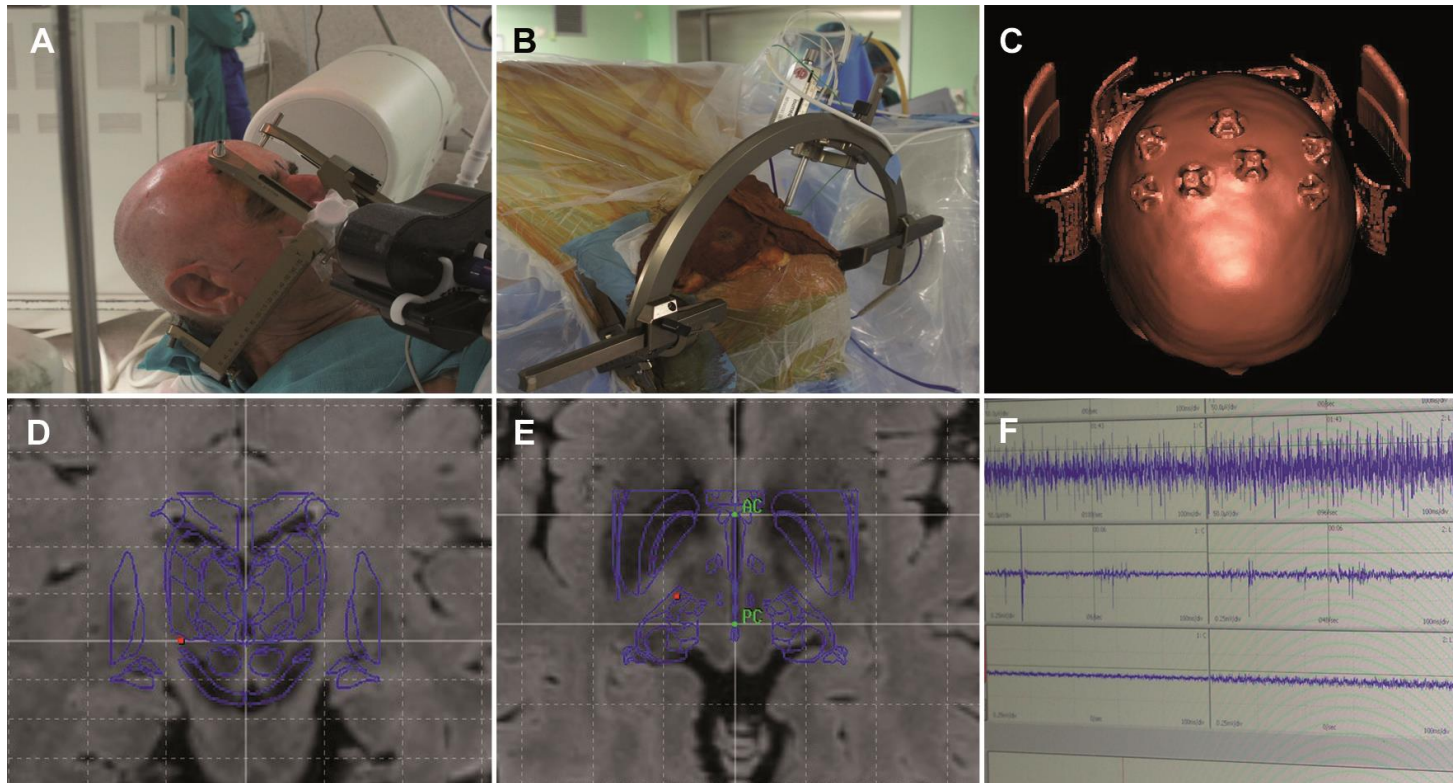


Figura 1. Técnicas de focalización de dianas en ECP. A y B, Técnica estereotáctica con marco, se sujeta el marco a la cabeza del paciente y luego se coloca la guía estereotáctica para realizar el procedimiento quirúrgico. C, Reconstrucción 3D del TAC craneal de un paciente operado con técnica estereotáctica “sin marco”, se colocaron 7 tornillos fiduciales y se realiza la cirugía con navegador. D y E, Atlas estereotáctico de Schaltenbrand-Wahren, fusionado con la RM del paciente, es evidente la falta de coincidencia de las estructuras anatómicas y el atlas. F, Registro neurofisiológico para localización de dianas en ECP.

3.2 Focalización indirecta de dianas de ECP

La focalización indirecta de dianas para ECP se lleva a cabo mediante la localización e identificación de la región cerebral de interés en los atlas estereotácticos, tales como el atlas Schaltenbrand-Wahren o el de Talairach (creados a partir de cerebros postmortem) y la obtención de sus coordenadas. Las coordenadas de la diana seleccionada se dan por la referencia al punto medio de una línea trazada desde la comisura anterior (CA) a la comisura posterior (CP), la llamada "línea mediocomisural". Estas coordenadas luego se transfieren al sistema estereotáctico que se utilizara durante la cirugía, éste sistema (con marco) contiene un arco cuyos ángulos se pueden ajustar manualmente de acuerdo con la trayectoria planeada para alcanzar la diana determinada para la implantación del electrodo de ECP. Por otro lado, el sistema de estereotaxia "sin marco" se compone de una serie de tornillos fiduciales que se fijan al cráneo del paciente. Estos fiduciales pueden ser identificados y registrados a través del programa de navegación, lo que permite la correlación de estos marcadores con la posición de la cabeza en tiempo real, luego este registro se correlaciona con los datos de las imágenes preoperatorias del paciente y las coordenadas de la diana, dadas por el atlas (Fig 1).

Las coordenadas obtenidas son sólo una aproximación espacial de la ubicación real de la diana en el cerebro del paciente. Por lo tanto, se realizan estudios neurofisiológicos intraoperatorios mediante un electrodo de micro-registro (MER) que registra la actividad eléctrica de las neuronas individualmente. De manera subsecuente, es posible realizar pruebas de micro-estimulación con el fin de ajustar los umbrales de eficacia clínica y los posibles efectos adversos inducidos por la estimulación. Además, estos efectos observados durante la prueba de micro-estimulación, tales como los fenómenos visuales, contracciones

musculares o parestesias, sirven como una guía para dilucidar la posición del electrodo (cápsula interna, las vías sensoriales, núcleos de los pares craneales, etc.) con el fin de cambiar la trayectoria si fuese necesario. Finalmente, se realiza una macro-estimulación con el electrodo definitivo conectado a un generador externo, con el fin de reproducir el resultado esperado en la práctica clínica. Sin embargo, la variabilidad individual hace que el método sea vulnerable a imprecisiones, esto podría requerir múltiples trayectorias en el proceso, conllevando a un alto riesgo de complicaciones. Incluso, un estudio demuestra una variabilidad estadísticamente significativa entre la posición del NST en RM comparado con las coordenadas del atlas de Schaltenbrand-Wahren¹⁴.

La principal desventaja de estos métodos de refinamiento es que requieren que el paciente este despierto y colabore durante todo el proceso, esto podría conllevar a la fatiga del paciente cuando se requieren varias valoraciones clínicas subsecuentes y a su vez obtener resultados clínicos subóptimos. Otra desventaja es que, si no existe un registro adecuado y acorde con la diana deseada, será necesario realizar otra trayectoria que podría incrementar potencialmente el riesgo de hemorragia debido a que se requiere más de una penetración del parénquima cerebral. Aproximadamente en el 50% de los casos, la primera trayectoria no es fiable por resultados neurofisiológicos y por ende tiene que ser modificada aumentando así la posibilidad de morbilidad¹⁵. Por otro lado, algunos autores han demostrado que la focalización de la diana de estimulación basada en los atlas tiene poca correlación con la mejora clínica y el resultado clínico final en pacientes con EP¹⁶⁻¹⁸ Así también, varios autores han encontrado una discrepancia mayor de 1,5 mm (correspondiendo al radio de la esfera del campo eléctrico efectivo generado por el estimulador) entre la diana definida radiológicamente y la obtenida por MER¹⁹.

3.3 Focalización directa de dianas de ECP

Con el fin de evitar estas desventajas que suponen los métodos indirectos, actualmente se han descrito los métodos directos para la focalización de las dianas de ECP. Estos métodos se basan en la visualización directa de las estructuras subcorticales en la resonancia magnética (RM) cerebral de cada paciente. Para esto, es necesaria la confección de protocolos de imagen de RM que permiten una mayor definición visual de las estructuras cerebrales con el fin de identificar con mayor exactitud los límites de la diana de estimulación. Varios autores han demostrado que la focalización directa del NST en RM de 3T es superior que los métodos indirectos²⁰. Zrinzo y cols. describieron un protocolo de RM mediante densidad protónica, el cual permite una diferenciación más óptima entre la sustancia gris y blanca y de esta manera definir mejor la diana de estimulación⁸. Así mismo, existen técnicas avanzadas de imagen intraoperatoria (RM o tomografía computarizada), lo cual se utiliza para la confirmación inmediata de la localización del electrodo o complicaciones secundarias a la inserción del electrodo²¹⁻²³.

La obtención directa de la diana desde los estudios de imagen, requiere una alta definición de las estructuras subcorticales respecto a las estructuras que las rodean. Hay ciertas secuencias de RM que puede proporcionar un contraste entre las estructuras debido a la susceptibilidad magnética de los tejidos, con lo que las estructuras subcorticales podrían ser mejor delineadas. Por ejemplo, el interfaz entre el tálamo y la sustancia blanca es mejor delineado con la secuencia “T1 inversion recovery” y el límite entre el NST y la sustancia negra (SN), el núcleo dentado y el núcleo rojo se delinea mejor con la secuencia FLAIR²⁴ (Fig 2). Todos estos detalles son importantes para definir los límites anatómicos de la diana y por lo tanto, son cruciales para poder dirigir el electrodo de una manera

precisa a la diana escogida. Los sistemas de RM de alto campo (3T) ofrecen muchas ventajas sobre los sistemas de 1.5 T, tales como un mayor índice señal/ruido (SNR) y una mejor resolución espacial y temporal²⁵.

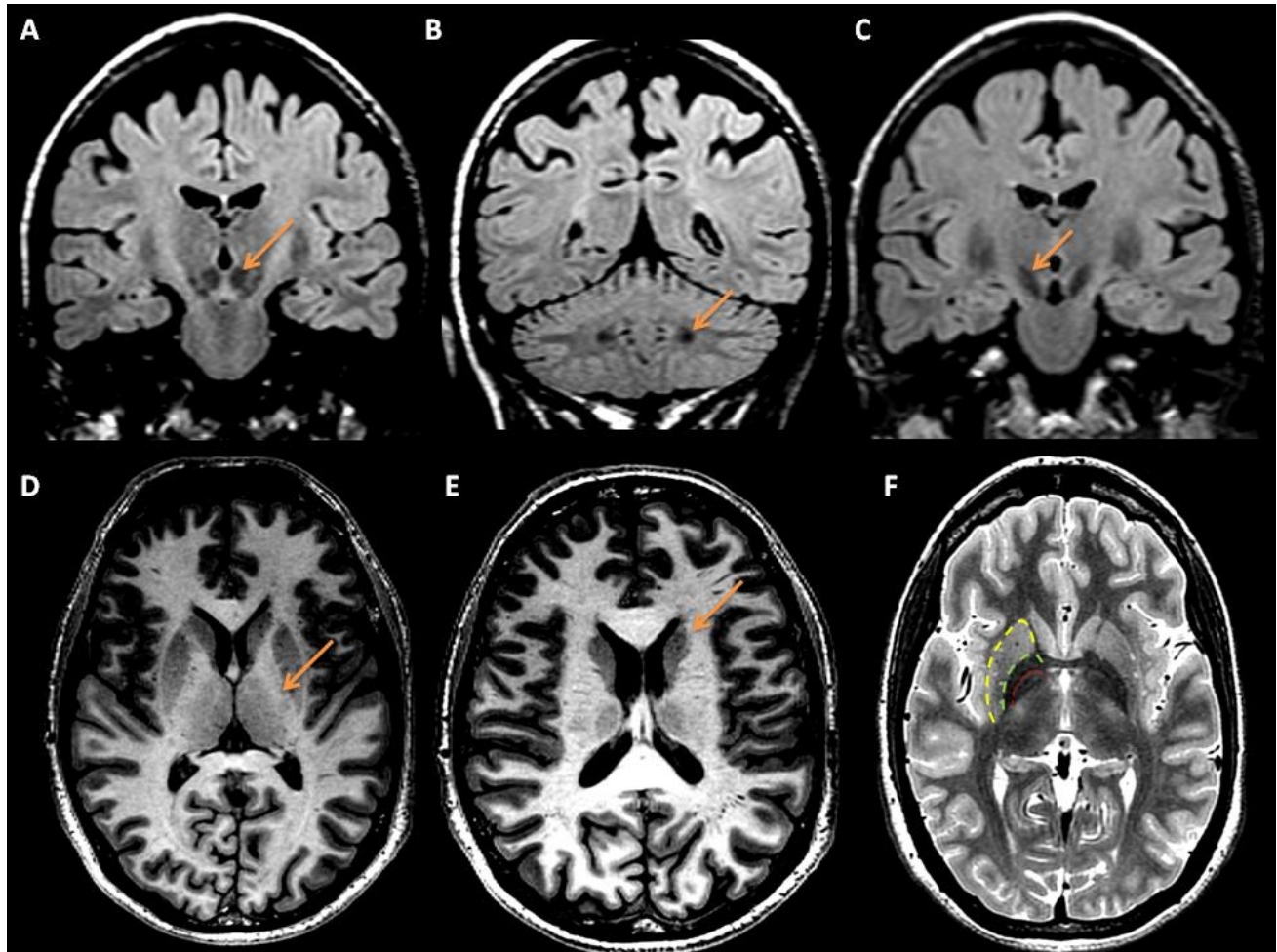


Figura 2. Se visualizan las diferentes secuencias de RM estructural donde se definen mejor los límites imagenológicos de los núcleos y ganglios de la base. A: Se visualiza el NR en una secuencia 3D FLAIR en cortes coronales. B: Se visualiza el ND en una secuencia 3D FLAIR en cortes coronales. C: Se visualiza el NST y SN en una secuencia 3D FLAIR en cortes coronales. D: Se visualizan con menos precisión los límites del tálamo en la secuencia potenciada en T1, donde mediante ajustes de contraste se puede definir el brazo

posterior de la capsula interna y así obtener el limite lateral del tálamo. E: Se visualiza la región de la cabeza y parte del cuerpo del NC en una secuencia potenciada en T1 en cortes axiales. F: Se visualizan el Pt, GPe y GPi mediante los contornos amarillo, verde y rojo, respectivamente en secuencias potenciadas en T2 en cortes axiales.

Los sistemas de RM de ultra alto campo (7T o superior) sólo habían sido utilizados con fines de investigación científica en neurociencia. Actualmente, se han realizado diferentes estudios para valorar la delineación de las estructuras subcorticales con este tipo de sistemas, dado que las imágenes cerebrales obtenidas con esta mayor intensidad de campo ofrece un excelente detalle visual entre las estructuras corticales y subcorticales e incluso estructuras apenas perceptibles tales como ciertas subdivisiones del tálamo^{26,27}. A pesar de la valiosa ventaja de estos sistemas, las incertidumbres acumuladas inherentes de los estudios de RM, la distorsión geométrica y el incremento sustancial de los artefactos de susceptibilidad, podrían limitar la utilización estos sistemas en la práctica clínica²⁶. Así mismo, este tipo de sistema ha sido evaluado para la delineación de dianas en ECP, estos sistemas han demostrado una mejora de los detalles de las estructuras subcorticales, haciendo hincapié en la clara delimitación de las dianas para ECP con diferentes secuencias²⁷. Por otro lado, Duchin y cols. han llevado a cabo un análisis de factibilidad de sistemas de RM de 7T comparándolos con sistemas de RM de 1,5T y sus resultados han sugerido que no hay un aumento en la distorsión geométrica con imágenes de 7T en comparación con imágenes de 1,5T con el protocolo utilizado en su análisis, por lo tanto concluye que el uso del sistema de 7T es factible en la práctica clínica²⁶.

Tomando en cuenta la mayor disponibilidad de sistemas de alto campo (3T) en la práctica clínica, el abordaje actual para la focalización de dianas en la ECP es una primera

aproximación con las coordenadas dadas por los atlas, seguido de un ajuste final utilizando imágenes de RM de alta definición (3T)²⁸. Algunos autores han desarrollado varios abordajes para mejorar la focalización directa de las dianas de ECP. Andrade-Souza y cols han demostrado que el borde anterior del núcleo rojo puede ser un importante “*landmark*” en la localización del sitio de estimulación en el NST²⁹. Otros autores sugieren dividir el NST en 4 cuadrantes para así obtener de manera más precisa la región dorsolateral del NST³⁰.

Sin embargo, la efectividad de este abordaje depende en gran medida de la experiencia del neurocirujano y la ausencia de artefactos en los estudios de RM. Además, la ambigüedad en la selección del sitio exacto de estimulación sigue siendo un problema en la focalización directa de las dianas para ECP. Por ejemplo, en la selección de la región dorsolateral del NST (diana de elección para la EP) existe cierta inexactitud en la terminología siendo realmente dorsolateral y *anterior* la posición exacta para estimulación del NST³¹. Por otro lado, incluso en imágenes de RM de 3T sigue siendo imposible delimitar con precisión el núcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo, el cual es la diana de elección de la ECP para el TE. De igual manera que en la focalización indirecta, la verificación electrofisiológica no puede ser reemplazada por estos métodos ya que, como ha sido demostrado en la ECP del NST, la ubicación del electrodo activo en el grupo de neuronas con actividad beta dentro del NST mejora de manera óptima los síntomas motores de la EP³².

Para mejorar aun más la focalización directa de las dianas, varios autores han creado atlas tridimensionales de las estructuras subcorticales a partir de estudios histológicos en el cerebro humano. Estos atlas han sido diseñados para que puedan ser “deformados” y así

conformarse a la anatomía de cada paciente de manera individual, evitando así las limitaciones de los atlas estereotáctico clásicos, los cuales han demostrado tener escasa coherencia tridimensional, cuando se fusionan a la anatomía del paciente. Estos atlas deformables son también particularmente útiles cuando no se dispone de imágenes de alta resolución donde se delinee adecuadamente los ganglios basales. Al ser atlas confeccionados a base de estudios histológicos, estos atlas también contienen cierta información acerca de la subdivisión *estructural* de los ganglios basales (Fig 3), lo cual mantiene cierto grado de incertidumbre al asumir que todos los pacientes presentan una segregación de los ganglios basales idéntica³³⁻³⁵.

Existen muchas estructuras cerebrales que se pueden identificar fácilmente en los métodos de imagen actuales; por ejemplo el putamen, globo pálido (GP), núcleo caudado, NST y el tálamo son fácilmente identificables en los estudios de RM estructural. Sin embargo, las dianas óptimas para la ECP son subdivisiones *funcionales* dentro de estos núcleos³⁶⁻⁴¹. Aunque actualmente estas estrategias “directas” han mejorado la focalización de las dianas de ECP, estos métodos no toman en cuenta las subdivisiones *funcionales* de los núcleos subcorticales⁴². Actualmente se han llevado a cabo estudios con tractografía probabilística, donde se demuestra que el patrón de subdivisión de los núcleos subcorticales es variable en los individuos aunque con cierto grado de coherencia espacial^{36,43-45}. Incluso estos estudios también han sido utilizados para valorar la posición de los electrodos en ECP para el TE, demostrando que el uso de la conectividad en la selección de la diana de estimulación es una herramienta prometedora en el futuro de la ECP⁴⁶⁻⁴⁸. En el caso del NST, las subdivisiones funcionales son la motora, asociativa y límbica, la diana ideal para la ECP en

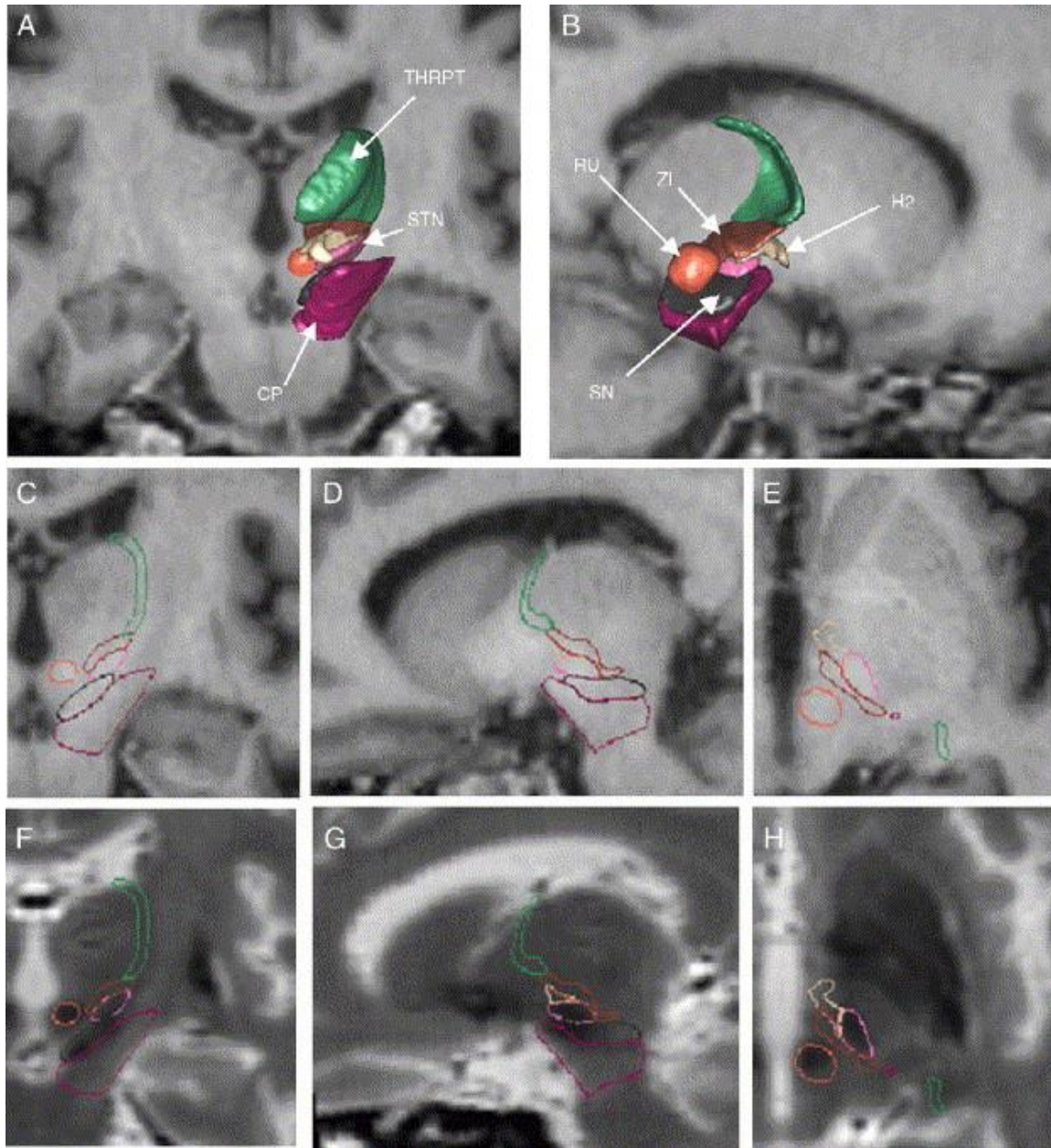


Figura 3. Atlas deformable tridimensional que es posible fusionarlo con la RM estructural de cada paciente. Reprinted from “A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data”, Jérôme Yelnik, Eric Bardinet, Didier Dormont, Grégoire Malandain, Sébastien Ourselin, Dominique Tandé, Carine Karachi, Nicholas Ayache, Philippe Cornu, Yves Agid, *Neuroimage*. 2007;34(2):618–38, Copyright (2007), with permission from Elsevier.

la EP es la región motora o sensoriomotora del NST. Sin embargo, con los métodos de focalización actuales, es imposible determinar con exactitud estas subdivisiones *funcionales* del NST, produciéndose hasta en un 42% de pacientes, efectos secundarios cognitivos y de hipomanía, lo cual puede ser debido a la inclusión en el campo de la estimulación de las regiones asociativa y límbica del NST⁴⁹.

Finalmente, existen varios estudios que utilizan RM o tomografía axial computarizada (TAC) intraoperatoria para confirmar la posición de los electrodos en la diana escogida de manera directa¹². Varios de estos estudios realizan la cirugía con el paciente bajo anestesia general, debido al alto grado de confianza de los estudios intraoperatorios para “asegurar la exactitud” de la posición del electrodo⁵⁰. Sin embargo, la exactitud de la posición del electrodo está dada por la posición del mismo en la subdivisión motora del NST, lo cual no es posible definirlo en estudios de imagen estructural⁴².

3. 4 Localización de dianas para ECP

3.4.1 Conectividad cerebral y ECP

La conectómica es la ciencia que estudia las conexiones entre los nodos cerebrales. Puede centrarse en las conexiones estructurales entre nodos (conectividad estructural) utilizando tractografía como método no invasivo. Así también, se puede estudiar la correlación (coherencia) del comportamiento entre las diferentes áreas del cerebro (conectividad funcional) utilizando imagen funcional (TEP, RM funcional, etc.), o el efecto de algunas áreas cerebrales sobre otras (conectividad efectiva)⁵¹. El análisis de los diferentes tipos de conectividad puede conducir a la identificación de nodos anatómicas que

pueden ser manipulados para cambiar las relaciones funcionales entre las diferentes partes del cerebro. El concepto de “conectividad cerebral” aplicado a la ECP incluye:

1. Las funciones no están contenidas en localizaciones corticales estancas, sino que se sustentan en redes complejas que pueden tener paralelismo. Por tanto, las funciones pueden estar soportadas por distintas redes

2. Diferentes dianas pueden tener el mismo efecto al modular distintos nodos de una misma red. Por lo tanto, la modulación de una sola diana puede ser eficaz en influir distintas funciones y, en consecuencia, mejorar diversas enfermedades.

3. Las dianas se pueden identificar mediante el estudio de las redes, bien a través de la *conectividad estructural* o la *conectividad funcional*.

4. El estudio de la conectividad cerebral en un paciente puede permitir identificar una diana individualizada para él mismo. La conectividad estructural puede identificar dianas individuales debido a las variaciones anatómicas de cada sujeto (Individualización anatómica). Pero la conectividad funcional puede, además, particularizar la diana para las características de las funciones alteradas de cada paciente (Individualización funcional).

5. Se puede utilizar la conectividad funcional para estudiar el cambio producido por la estimulación.

3.4.2 Localización de dianas mediante la conectividad estructural

Los ganglios basales juegan un papel importante en la función cognitiva, motora y límbica, para justificar esta función se han descrito varios circuitos dentro de los ganglios basales incluyendo los circuitos motor, premotor, límbico y asociativo⁴. Así mismo,

estudios experimentales han dado lugar a la descripción de las vías directa (excitador) e indirecta (inhibidor) de los ganglios basales. Aparte de estos modelos, se han descrito vías subcorticales que actúan realizando un "bypass" de estos circuitos, estos sistemas de bypass tienen como fin coordinar las funciones relacionadas entre si, para llevar a cabo movimientos voluntarios, respuestas límbicas o procesos cognitivos enfocados. Este sistema de bypass se conoce como "vía hiperdirecta" descrita por Nambu y cols⁵².

Los ganglios basales constan principalmente del estriado, globo pálido (GP), NST y SN asociados a la influencia de otros núcleos tales como el tálamo, núcleo rojo, núcleos cerebelares y núcleo pedunculopontino, entre otros. El estriado consiste en el núcleo caudado y en el putamen, estos son la principal vía de entrada de las áreas corticales a todo el circuito de los ganglios basales. Así también, la parte ventral del estriado recibe conexiones de la amígdala, la cual integra las funciones con respecto a las emociones y la recompensa. Esta información desde el estriado es transferida al GP interno (GPi) y a la SN reticulata (SNr); luego al tálamo y finalmente a las áreas corticales, esta serie de conexiones es lo que se conoce como la vía directa. Por otro lado, la vía indirecta incluye el GP externo (GPe) y el NST, y de este último hacia el GPi y la SNr. El estriado recibe un importante estímulo dopaminérgico de la SN compacta (SNc), lo cual es esencial para el balance de las vías directa e indirecta^{3,4,53,54}.

La dopamina tiene un efecto excitador sobre la vía directa y un efecto inhibitorio sobre la vía indirecta. De esta manera, la dopamina disminuye el efecto inhibitorio de la vía indirecta, haciendo posible la ejecución de los movimientos⁵⁵. En la EP, la disminución de dopamina produce una desinhibición de los núcleos de salida de los ganglios basales tales como el GPi y la SNr, produciendo un aumento de la inhibición del sistema talamocortical,

lo que conlleva a la rigidez y a la bradicinesia. Por supuesto, existen muchas más conexiones de los ganglios basales que tienen que tomarse en cuenta para justificar la fisiopatología de las enfermedades neurológicas, así como ha sido demostrada la imperfección del modelo directo/indirecto de los ganglios basales⁵⁵. Esta discusión está fuera del objetivo de esta tesis.

La localización de las dianas de estimulación se ha llevado a cabo mediante la aplicación del conocimiento de los circuitos de los ganglios basales (Fig 4). El GPi fue una de las primeras dianas efectivas para el EP, ya que este núcleo produce inhibición en el sistema talamocortical para la ejecución de movimientos dentro del circuito motor y premotor. Los primeros procedimientos de ablación o electrocoagulación de esta estructura producían una importante mejoría de los síntomas motores de la EP⁵⁶. El NST también fue posteriormente propuesto como diana para la EP⁵⁷, ya que este núcleo produce también una excitación de los sistemas inhibidores de los ganglios basales produciendo una intensa inhibición del sistema. El NST ha sido estudiado dentro de la vía hiperdirecta, la cual produce inhibiciones relativamente más rápidas que la vía indirecta, dado que se ha demostrado que el NST recibe conexiones corticales directas produciendo un efecto de “freno” a todo el sistema con el fin de que se produzcan solo los movimientos enfocados a una acción⁵⁸. Por todas estas características conectómicas, el NST sigue siendo en la actualidad la diana de elección para la EP y de esta manera mejorar los síntomas motores incapacitantes del EP como son la rigidez y la bradicinesia, aunque actualmente también ha sido utilizado como diana para el TOC⁵⁹.

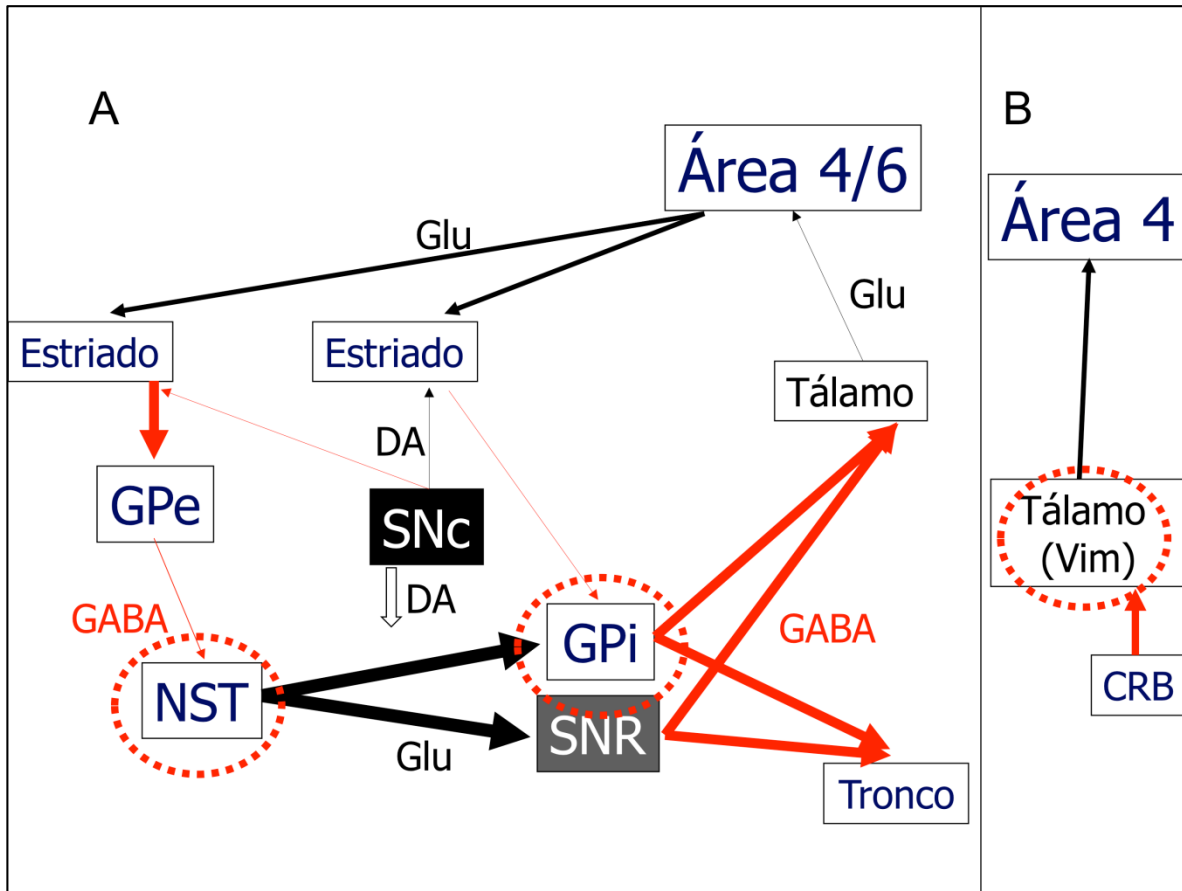


Figura 4. Esquema del circuito directo e indirecto de los ganglios basales involucrados en la generación de movimientos, el cual se encuentra afectado en la enfermedad de Parkinson (EP). A, En la EP, existe una gran inhibición de las vías talamocorticales (Flecha negra fina) lo que genera un desbalance entre ambos circuitos con predominancia del directo (flechas rojas y negras gruesas). Esto se debe a una disminución de la influencia dopaminérgica desde la sustancia negra compacta (SNc) hacia el estriado (flechas rojas y negras finas). Las dianas para tratar los síntomas motores en la EP son el GPI y el NST (circulo punteado rojo). B, En el temblor esencial (TE) existe una alteración de la influencia cerebelosa (CRB) sobre el “tálamo motor”, estimulando el núcleo ventral intermedio (VIM), existe un control del temblor en la mayoría de los pacientes afectados.

Se cree que la ECP actúa inhibiendo los núcleos subcorticales donde se encuentra implantado el electrodo, aunque existen teorías acerca de un efecto estimulador en los axones cercanos al mismo. En cualquier caso, esta acción moduladora produce un efecto a distancia en los circuitos cerebrales que se encuentran conectados a la estructura subcortical que se ha utilizado como diana. El núcleo VIM ha demostrado ser la diana más efectiva en la mayor parte de los casos de TE. El núcleo VIM forma parte del “tálamo motor” que recibe conexiones desde la corteza motora y premotora y también del núcleo dentado del cerebelo contralateral; en el núcleo VIM existen neuronas que integran la información que proviene del circuito motor para el control y la coordinación de los movimientos. Estimulando este núcleo existe un control del temblor en más del 80% de los pacientes afectados⁶⁰⁻⁶².

La cingulotomía y la capsulotomía anterior fueron los primeros procedimientos llevados a cabo en la cirugía psiquiátrica estereotáctica. Estas lesiones están basadas en el conocimiento del circuito de la emoción o límbico (circuito de Papez), donde las emociones se conducen entre la corteza prefrontal, estriado, la circunvolución parahipocampal, tálamo, hipotálamo y amígdala a través de tractos de sustancia blanca como el cíngulo, fornix, fascículo mamilotalámico, capsula anterior y radiación talamocortical. La razón lógica de estos procedimientos era desconectar la corteza prefrontal, el origen de los pensamientos desordenados, del resto del sistema límbico. La capsulotomía era una versión “restringida” de la lobotomía que pretende restringir la lesión al tercio medio del brazo anterior de la capsula interna, produciendo desconexión de las áreas corticales límbicas del estriado⁶³. Así también, empezaron a aparecer nuevos procedimientos ablativos más selectivos como la tractotomía subcaudada, que produce desconexión del sistema orbitofrontal medial del

estriado, tálamo y otras estructuras límbicas⁶⁴. Luego se llevaron a cabo procedimientos combinados de lesión como la leucotomía límbica que combinaba la cingulotomía anterior y la tractotomía subcaudada debido a que se consideraba que estas lesiones individualmente eran muy pequeñas para ser efectivas⁶⁵. Todas estas lesiones eran efectivas para trastornos afectivos, de agresividad y para el TOC.

El interfaz estriado ventral/capsula anterior (EV/CA) ha sido establecido como diana de ECP para el TOC⁶⁶, dado que el EV recibe todas las proyecciones de la corteza prefrontal y límbica, por lo tanto está involucrado en el balance de los circuitos asociativo, cognitivo, límbico y de recompensa³. Las proyecciones de la corteza prefrontal se encuentran segregadas en el EV y la vía de entrada a esta estructura es la CA, se considera que la estimulación en este interfaz modula la interacción entre la función ejecutiva, la recompensa y las emociones⁶⁷ (Fig 5). El núcleo accumbens (Nacc) es una estructura del cuerpo estriado que se ha implicado en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos, debido a su posición entre el complejo amigdalino y el complejo de los ganglios basales/corteza prefrontal se ha considerado como un punto crítico de ECP para el TOC⁶⁸. El Nacc se ha dividido en “core” y “shell”, sus aferencias principales son la corteza medial orbitofrontal, corteza subgenual, la corteza cingulada anterior, la amígdala basolateral y el área tegmental ventral; sus principales eferencias inervan el pálido, tálamo mediodorsal y las áreas corticales que se mencionaron anteriormente como sus aferencias^{3,67-69}. Debido a estas conexiones, ha sido considerado como diana para el TOC resistente.

3.4.3 Localización de dianas mediante conectividad funcional

Con los avances en las técnicas de imagen funcional para el estudio de patrones de actividad neuronal en sujetos sanos y enfermos, ha sido posible identificar regiones

cerebrales anormalmente hiperactivas o hipoactivas en relación con ciertas enfermedades^{70,71}. Así también, se ha demostrado una coherencia funcional entre ciertas regiones cerebrales, las cuales están conectadas estructuralmente. Por lo tanto, los estudios de imagen funcional (FDG-TEP y la RM funcional) han permitido localizar dianas de ECP en cirugía psiquiátrica, así como también han permitido definir con mejor precisión las dianas de ECP para los trastornos del movimiento como por ejemplo en la EP⁷²⁻⁷⁹.

La TEP es una técnica que consiste en detectar cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional, metabolismo de la glucosa o la ocupación de los receptores de dopamina, según el trazador que se utilice⁸⁰. El metabolismo cerebral es medido con la fluorodesoxiglucosa (FDG-TEP) mediante el consumo de la misma por el tejido cerebral. Algunos autores han identificado dianas de ECP utilizando estos estudios⁸¹, demostrando un desbalance entre los circuitos asociativo y límbico en enfermedades como la depresión y el TOC. En alguno de estos estudios se ha reportado una activación de la corteza subgenual en estados de tristeza aguda, estos cambios metabólicos en esta zona cortical perteneciente al circuito límbico se ve revertida por el tratamiento antidepresivo o la terapia electroconvulsiva⁸² (Fig 6). De estas observaciones, se ha establecido la corteza subgenual como una diana efectiva para tratar la depresión y la anorexia nerviosa.

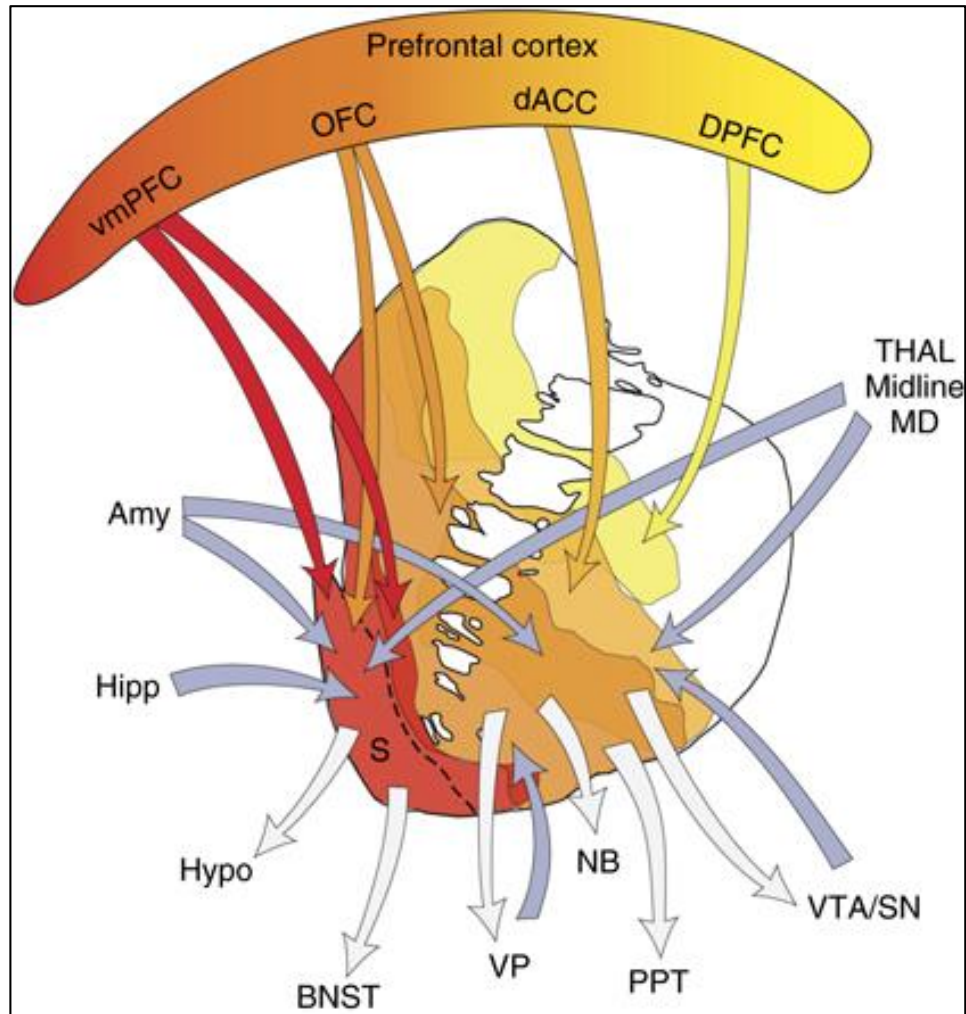


Figura 5. Ilustración esquemática de las conexiones del estriado ventral (EV). Se puede visualizar que diferentes regiones de la corteza prefrontal (vmPFC, corteza prefrontal ventromedial; OFC, corteza orbitofrontal; dACC, corteza cingulada anterior dorsal; DLPFC, corteza dorsolateral prefrontal) están segregadas en diferentes regiones del EV. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Neuropsychopharmacology (35), 4–26, Suzanne N Haber and Brian Knutson: The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging, copyright (2009).

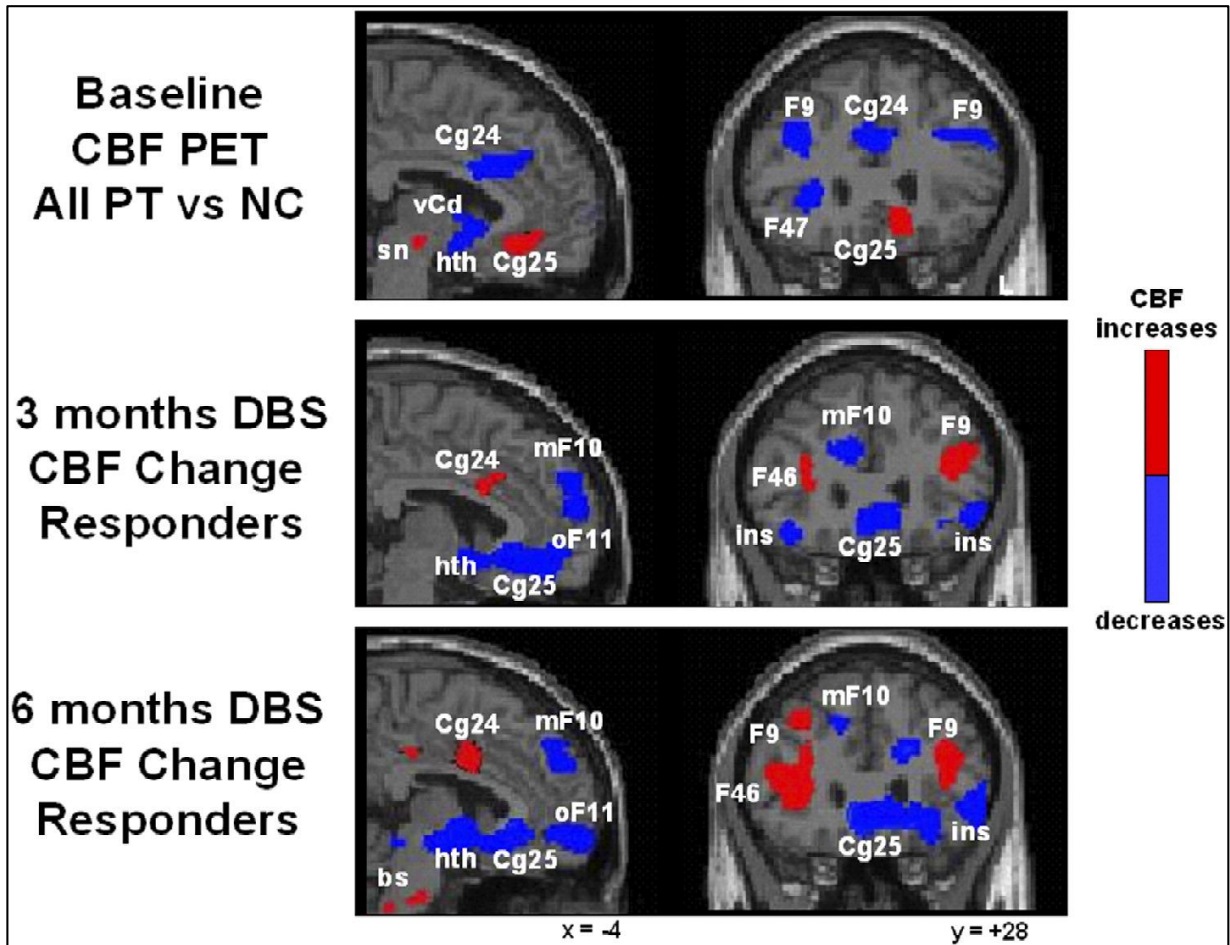


Figura 6. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral (CBF PET) en pacientes con depresión resistente en su estado basal (fila 1) con aumento de actividad en la corteza subgenual (Cg25) (rojo); después de 3 meses (fila 2), 6 meses después de ECP continua efectiva en la corteza subgenual (Cg25) (Fila 3). Reprinted from “Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression”, Helen S. Mayberg, Andres M. Lozano, Valerie Voon, Heather E. McNeely, David Seminowicz, Clement Hamani, Jason M. Schwalb, Sidney H. Kennedy *Neuron*, Vol. 45, 651–660, March 3, 2005, Copyright (2005), with permission from Elsevier.

La TEP ha sido también utilizada en el contexto de los trastornos de movimiento, aunque no se ha utilizado para identificar dianas de estimulación por su baja resolución espacial (4 mm), esta técnica ha sido utilizada para estudiar redes metabólicas regionales específicas para el tipo de trastorno en estudio⁸³. Por ejemplo, se han obtenido imágenes de FDG-TEP en pacientes con EP sometidos a ECP del núcleo VIM, estos pacientes presentaban una activación en el cerebelo y en la corteza motora primaria, lo cual era característico de pacientes con EP con predominancia del temblor. Estos patrones de activación, finalmente eran revertidos con la estimulación del núcleo VIM o el NST⁸⁴.

La RM funcional (RMf) es una técnica de imagen que se basa en la detección de cambios hemodinámicos en el cerebro mediante la diferencia entre las propiedades magnéticas de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina. Por lo tanto, los incrementos en la actividad neuronal producirían un aumento en el flujo sanguíneo regional incrementándose así la proporción de oxihemoglobina en la región donde se producen esta serie de eventos. Grimm y Cols utilizaron la RMf para determinar el rol de la corteza dorsolateral prefrontal (DLPF) en el juicio de las emociones en pacientes con depresión mayor. Estos autores encontraron un desbalance derecha-izquierda en la corteza DLPF demostrando una hipoactividad de la corteza DLPF izquierda asociada a un juicio negativo de las emociones⁸⁵.

De estos hallazgos, surgieron estrategias tales como la estimulación magnética transcraneal o la estimulación epidural para el tratamiento de la depresión⁸⁵⁻⁸⁷ (Grimms y koppel neurosurgery, nahas bilateral epidural). Una de las dianas comúnmente utilizadas para el TOC es el EV/CA, la selección de esta diana deriva de estudios de RMf donde se muestra un aumento de la perfusión de la corteza orbitofrontal, cingulada anterior, tálamo,

pálido y estriado secundario a la estimulación de alta frecuencia en el EV/CA⁸⁸. Así mismo, se ha demostrado en estudios de FDG-TEP que existe una correlación positiva entre el metabolismo de la corteza subgenual, previo a la implantación, y el resultado terapéutico en pacientes con TOC⁸⁹.

En estudios con RMf combinada con tractografía se ha detectado un gradiente de conectividad mediolateral y ventrodorsal en el NST con respecto a las áreas motoras corticales, confirmando así que la diana terapéutica para la EP está ubicada en la región dorsolateral del NST⁷³. Así también, estudios de RMf han demostrado un incremento en la conectividad funcional del NST con las áreas motoras corticales, sugiriendo que el acoplamiento de estas estructuras podría ser el sustrato de las alteraciones motoras en la EP. Por otro lado, Barnes y cols. han demostrado una metodología para poder identificar las subdivisiones de los ganglios basales utilizando RMf utilizando un abordaje individualizado⁹⁰.

Como sabemos, mediante la aplicación de un estímulo eléctrico en estos circuitos identificados por los estudios funcionales, es posible obtener determinados efectos en estas redes^{82,91}. A partir de este concepto se ha podido explorar la ECP como potencial terapéutico para otras aplicaciones clínicas, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), obesidad, estados de mínima consciencia, el dolor entre otros⁹²⁻⁹⁶. En la EA, los resultados de los estudios piloto demuestran respuestas variables (dos de seis en el estudio de Lozano y Cols) de los pacientes en cuanto a la progresión de la enfermedad⁹⁷. Estudios funcionales en humanos demuestran una influencia de la ECP en el circuito de la memoria⁹⁷. Mediante la utilización de estudios funcionales sería posible confeccionar dianas personalizadas para pacientes con ciertos síntomas heterogéneos, los cuales podrían ser diferentes a otros

pacientes con la misma enfermedad. De esta manera, poder mejorar los resultados clínicos a la menor potencia de estimulación posible.

3.5 Estado actual de las dianas de ECP para el trastorno obsesivo-compulsivo, la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial.

Las principales dianas de ECP para la EP son el GPi y el NST, varios estudios a lo largo del tiempo han mostrado resultados similares de ambas dianas en cuanto a la mejoría clínica. Sin embargo, en cuanto a los efectos secundarios, existen varios estudios que demostraron mayor incidencia de discinesia en pacientes sometidos a ECP del NST; por otra parte, otros estudios demostraron mayores efectos neuropsicológicos y cognitivos en pacientes sometidos a ECP del GPi, aunque también han sido reportados efectos cognitivos en la estimulación del NST como la afectación en la fluencia verbal. Ciertos autores han encontrado menor incidencia de efectos secundarios en la ECP del GPi frente al NST y esto se atribuye a que el GPi es mucho más grande que el NST y la región anatómica es mucho más silente⁹⁸. Otra de las ventajas encontradas de la ECP del NST sobre el GPi es que se ha demostrado cierta disminución del uso de la terapia con dopamina en los pacientes tratados con ECP del NST y también una mayor disminución de la bradicinesia, aunque ninguna de estas demostraron una diferencia significativa⁹⁹.

El rango de mejoría con la ECP del NST y el GPi, tomando en cuenta el porcentaje de disminución en la puntuación de la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), se encuentra entre el -11,6% y el -43,3%, con una mejoría a los 5 años de un -45,4% en la ECP del NST versus un -20% en los pacientes sometidos a ECP del GPi^{100,101}. La ECP del NST es una estrategia segura y eficaz en el tratamiento de la EP mostrando resultados a los 5 y 6 años significativamente mejores que la ECP en el GPi. Así también,

la ECP del NST muestra mejoría significativa en la acinesia, la estabilidad postural y la marcha, y el requerimiento de la terapia dopaminérgica sigue siendo significativamente menor que en los pacientes tratados con ECP del GPi¹⁰¹. Finalmente, un metanálisis reciente demuestra que el efecto de la ECP del GPi y del NST es similar en la mayoría de estudios publicados excepto por la depresión, la cual es más frecuente en los pacientes tratados con ECP del NST¹⁰².

Por otro lado, en la ECP talámica para el TE existe un porcentaje de respuesta clínica de hasta un 80% en la mayoría de pacientes⁶¹. La estimulación del núcleo VIM ha sido considerada la diana de elección para el TE debido a que esta estructura recibe proyecciones del cerebelo, el cual se encarga de la coordinación de los movimientos³⁹. Así mismo existen ciertas diferencias en cuanto a la topografía de la estimulación en el TE, varios autores sugieren que el temblor en partes específicas del cuerpo podrían tener localización ligeramente diferentes dentro del núcleo VIM, esto se debe a que las fibras que proyectan a la corteza motora del “tálamo motor” tienen una somatotopía similar a la representada en la corteza¹⁰³. De hecho, existen ciertos autores que sugieren que la estimulación del área comprendida entre la zona incerta y región subtalámica podría ser más efectiva, dado que esta región contiene las fibras provenientes de los núcleos cerebelares y núcleo rojo (tracto dentatorubrotalámico)¹⁰⁴.

Otros autores sugieren que la diana óptima para el TE son las radiaciones prelemniscas o la zona incerta en la región subtalámica posterior¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, basado en los resultados de estos hallazgos, es posible que la localización más efectiva de los electrodos en el TE sea especificar como diana distal la región subtalámica posterior asegurando al menos uno de los electrodos mas dorsales localizado en el núcleo VIM con el fin de

optimizar al máximo el efecto de la estimulación. Barbe y cols. han comparado la estimulación por debajo de la línea intercomisural, específicamente 1,5 a 4 mm por debajo, y han encontrado que la estimulación por debajo de la línea intercomisural es más eficiente e igualmente efectiva que la estimulación del núcleo VIM, ya que en este último se necesita una mayor amplitud de pulso para lograr el efecto clínico deseado⁶⁰.

El TOC es una enfermedad crónica incapacitante con una carga significativa en el funcionamiento social de los pacientes afectados. Aunque inicialmente las dianas para la estimulación se buscaron en el lugar exacto de la sustancia blanca donde antes se hacían lesiones para lesionar los tractos, la posibilidad de ampliar y modular el campo eléctrico y una reflexión sobre el mecanismo de acción de la neuroestimulación, más eficaz sobre las neuronas que sobre los axones, llevó a mover las dianas hacia núcleos subcorticales. Los primeros casos intervenidos se hicieron utilizando la diana de lesión clásica, la cápsula anterior, como diana para la localización de los electrodos¹⁰⁸, con resultados esperanzadores (2 de 3 respondieron). Más tarde se comprobó que los mejores casos eran aquellos cuyos electrodos tenían una localización más ventromedial. En un grupo de 6 pacientes que recibieron estimulación en la parte ventral de la cápsula anterior y en el estriado ventral, 4 (66,7%) presentaron una mejora de más del 35% en la puntuación en la escala del TOC de Yale-Brown (Y-BOCS) y un valor absoluto por debajo de 16, siendo considerados como respondedores¹⁰⁹.

La ECP para el TOC ha sido motivo de controversia con respecto a la diana más eficaz para controlar los síntomas mediante la disminución de las obsesiones y la ansiedad. La mayoría de estudios reportan un 25-79% de mejoría clínica con una tasa de respuesta entre el 50 y 60%¹¹⁰. Las dianas utilizadas para este trastorno incluyen: la capsula anterior

(CA), el EV/CA, el NST, el pedúnculo talámico inferior (PTI) y el Nacc¹. Todas estas dianas de estimulación han presentado más o menos el mismo rango de mejoría en las diferentes escalas de evaluación de los pacientes, el diseño de los estudios donde se testaron estas dianas son diferentes de manera significativa entre uno y otro debido a la heterogeneidad de esta enfermedad, la baja sensibilidad de las escalas utilizadas y el pobre perfil psicométrico de las escalas de evaluación de estos trastornos¹¹¹.

La ECP del EV/CA es un procedimiento establecido para el tratamiento de los síntomas del TOC resistente al tratamiento. Esta diana se basó inicialmente en los resultados de la capsulotomía, pero con resultados inferiores cuando la misma diana se trata con estimulación en lugar de la lesión. Posteriormente, numerosas observaciones demostraron que el desplazamiento postero-inferior del sitio de estimulación podría aumentar la tasa de mejoría. Este hecho se ha demostrado en estudios experimentales donde los electrodos fueron ubicados en una posición postero-inferior al EV/CA en estrecha relación con las fibras provenientes de la corteza ventromedial, la cual forma parte del sistema límbico y de la recompensa. Esta variación en la posición producía una mejora clínica entre el 35 y el 75%, esto se atribuye a que en esta zona los paquetes de sustancia blanca son más compactos^{109,112}.

El Nacc es un núcleo ubicado en el interfaz del núcleo caudado y el putamen el cual tiene conexiones con el sistema límbico y de recompensa. La estimulación bilateral del Nacc, con clase II de evidencia científica, ha mostrado resultados de un 52% de mejoría de los síntomas y un 72% de un índice de respuesta. Así mismo, la depresión y la ansiedad disminuyeron a la mitad con la estimulación del Nacc¹¹⁰. Sin embargo, Sturm y cols. han considerado que los efectos clínicos beneficiosos en la ECP para el TOC se producen

mediante el bloqueo de la influencia del complejo amigdalino al circuito límbico. Esta influencia se da mediante conexiones entre el Nacc derecho y la amígdala^{3,69,113}. Esto ha sido comprobado en estudios clínicos con pacientes con TOC, demostrando un buen resultado clínico a través de la ECP del Nacc en el lado derecho. Consideraciones fisiopatológicas unidas a estos datos hicieron que se lleve a cabo un estudio utilizando el Nacc derecho como diana de estimulación⁶⁹. Obteniendo, sobre una serie de 10 pacientes en un estudio prospectivo controlado, mejoría parcial en 5 pacientes. La puntuación en la escala Y-BOCS disminuyó de forma significativa, así como la depresión y la calidad de vida¹¹⁴. Al momento actual no existe evidencia suficiente que soporte la estimulación unilateral en el TOC¹¹⁵.

Sin embargo, se han publicado casos de pacientes con trastornos del movimiento (EP) que además estaban diagnosticados de TOC y que recibían implantes de electrodos para neuroestimulación en el NST para mejorar la rigidez y la acinesia, en los que las obsesiones y compulsiones asociadas mejoraban¹¹⁶. Esto dio lugar a la realización de un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado explorando el efecto de la estimulación en la parte límbica del STN para el tratamiento de la depresión¹¹⁷, reclutando 18 pacientes de los que 16 terminaron el estudio. El control consistió en un periodo de apagado de 3 meses que se comparó con uno de encendido de 3 meses, antes o después, de forma aleatoria, no conociendo esta situación ni el paciente ni el observador. Siguiendo los criterios de respuesta de otros grupos, obtienen una tasa de respuesta del 50%. La parte límbica del NST es la única diana de ECP que presenta evidencia clase I para el tratamiento del TOC, aunque los resultados son significativos no dejan de ser parciales y subóptimos.

3.6 Tractografía y ECP

La tractografía es una técnica de imagen que utiliza las imágenes potenciadas en difusión para inferir estructuralmente las vías de sustancia blanca cerebrales. Estas imágenes de RM potenciadas en difusión utilizan el movimiento browniano de las moléculas de agua para este fin. Este tipo de movimiento crea una señal direccional en cada uno de los voxels analizados por las diferencias aparentes en la movilidad del agua^{118,119}. En el cerebro, la difusión se produce en una dirección paralela a los axones, y la dirección dominante de desplazamiento de agua define el eje principal del tensor de la difusión¹²⁰. Esta señal direccional permite el seguimiento de las fibras de sustancia blanca lo que nos permite reconstruir la anatomía de los tractos de sustancia blanca. A pesar de sus limitaciones, cada vez hay más evidencia de que esta técnica proporciona información significativa, aunque no exacta, sobre la estructura de la sustancia blanca del cerebro con el fin de inferir su conectividad estructural.

El “gold standard” para la focalización de dianas en ECP se considera que es una combinación de los métodos indirectos y directos con un refinamiento final utilizando MER. Como hemos dicho anteriormente, estas estrategias mantienen cierto grado de incertidumbre al momento de definir el punto exacto de estimulación, ya que con ninguno de estos métodos es posible definir la anatomía funcional subcortical específica de cada paciente acorde a su patología y sus síntomas mas incapacitantes. Varios estudios histológicos han demostrado que los ganglios basales y el tálamo presentan subdivisiones funcionales y estas subdivisiones han sido reproducidas en estudios realizados con técnicas de imagen estructural como la tractografía⁴⁴ (Fig 7). De esta manera es posible identificar puntos críticos dentro de los circuitos de los ganglios basales que sean susceptibles de

modulación mediante la ECP. En la tabla 2 realizamos una revisión de la literatura de todos los trabajos que han utilizado tractografía en ECP.

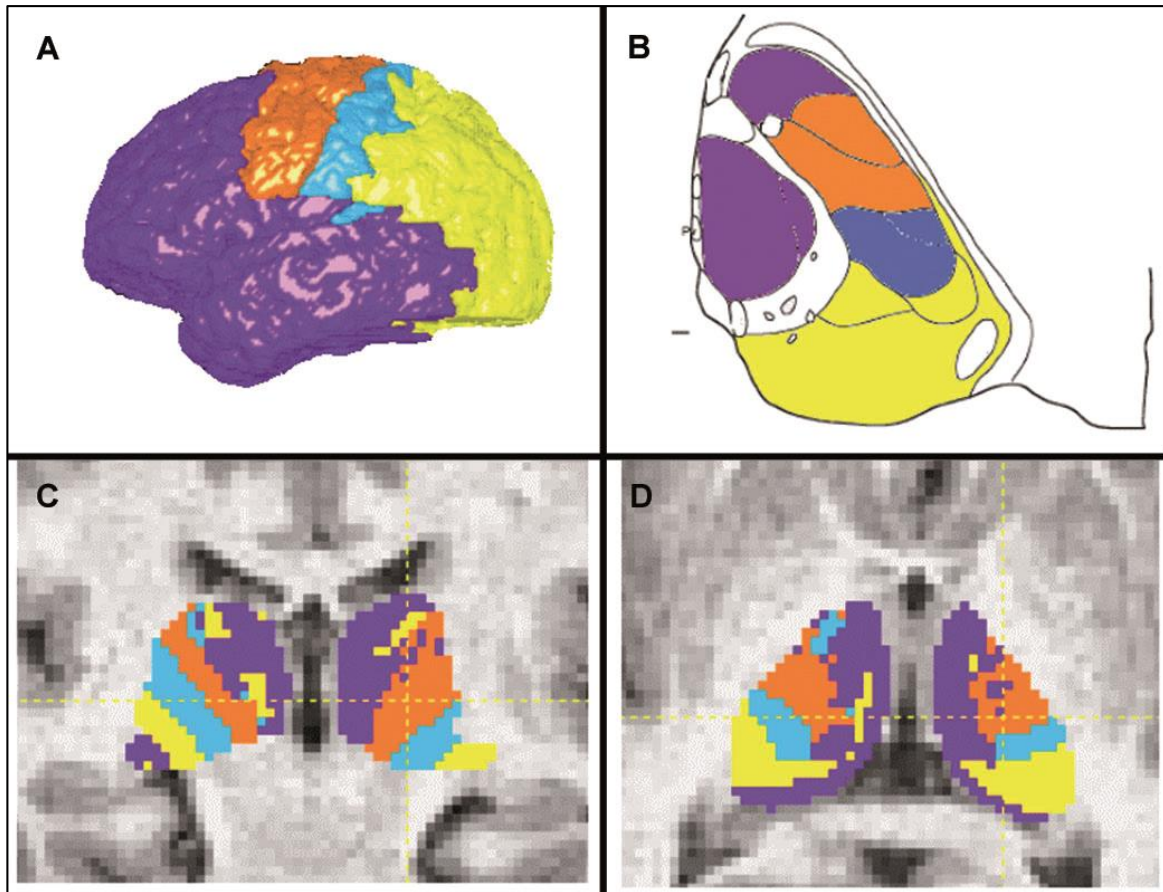


Figura 7. Segmentación del tálamo basado en la conectividad con la corteza cerebral. El código de colores se representa en ambas estructuras para correlación estructural (A y B). Representación de la segmentación talámicas en la RM estructural (C y D), el mismo código de colores que en A. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Neuroscience, BehrensTEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nat Neurosci. 2003;6(7):750–7.copyright (2003)

Autor/año	No. de pacientes	Enfermedad	RM especif.: T/direcciones	Algoritmo	Región semilla	Patrón de conectividad
Owen/2007	1	Dolor crónico	1,5/60	Probabilístico	CE en el AGPA	Cort OFM, giro TS, giro FS, Pt, núcleo MD del Tal, amígd, Hip, NC, HP, núcleo Ant del Tal, núcleo VPL del Tal, núcleo Ret, giro PS, giro postC y preC.
Owen/2007	1 /13 controles	Cefalea en racimos	1,5/60	Probabilístico	CE en el HP	LM, cort OFM, núcleo Ret, PCS, Cer, giro angular.
Owen/2008	4	Dolor crónico	1,5/60	Probabilístico	CE en el AGPA	Giro TS, giro FS, Pt, núcleo MD del Tal, , núcleo Ant del Tal, núcleo VPL del Tal, NC, giro postC y preC.
Gutman/2008*	13 individuos sanos	Depresión	1,5/60	Probabilístico	Cort Sg y BA de la CA	Sg: Cort OFM, CAC, cingulo post, amígd, Hip, núcleo MD del Tal, HP, Nacc. BA de la CA: Tal, HP, TC, cort Fr, amígd Hip, Cer, Nacc
Sedrak/2008	15	TM	1,5/NR	Determinístico	CAC, Nacc, reg SC, cort Sg, HP post, PTI, BA de la CA, nucleo MD del Tal, amígd, Hip	Cort DLPF, cort OFM, mesenc, portub, lobulo

						temporal, fornix, fasc OF, fasc cing, tegm, Tal,
Coenen/2009	6	EP	3/15	Determinístico	Fasc prosencefálico medial (mesenc, Nacc, HP)	ATV, HP, EV, Nacc, área septal, región límbica del NST
McNab/2009	1	Depresión	3/60	Probabilístico	CE en la cort Sg	Amigd, cort OFM
Barkhoudarian/2010	3	TM	1,5/12	Determinístico	CEEC (núcleo VIM, NST, GPi)	Núcleo VIM: cort PF, AMS, cer, cort par. NST: cort PF, cort par, fasc OF, área de Exner. GPi: área de Exner, cer.
Pereira/2010	16	Dolor crónico	1,5/32	Probabilístico	AGPA	AGPA ventral: Amigd, Nacc, CAC, OFM AGPA dorsal: Núcleo VP del Tal, S1
Schweder/2010	1	EP	1,5/32	Probabilístico	Núcleo PP	Pre-stim: Tronco cerebral, M1 Post-stim: Cer
Sedrak/2010	4	EP	1,5-3/12	Determinístico	NST, GPi	Ansa lenticularis, Campos de forel, tractos subtalámicos

Coenen/2011	1	TE	3/32	Determinístico	ND	Tracto DRT
Coenen/2011	1	TE	3/32	Determinístico	Mesenc unilateral	Tracto DRT: M1, ND, NR
Lujan/2011	7	DM	NR (atlas tractográfico)	NR	NC, EV, Nacc, GP, Tal	NR
Pouratian/2011	6	TE	NR/20	Probabilístico	Tal	M1, preM1, PF
Sedrak/2011	4	TE	1,5/12	Determinístico	CE en el núcleo VIM del Tal	M1, S1, Cer.
Coenen/2012	18	EP, TE, distonía.	3/32	Determinístico/ Probabilístico	ATV, Núcleo Ant del Tal	FPEM: ND, AGPA, HP lateral, EV, Nacc, OFL, OFM, DLPF. RTA: núcleo Ant, DM del Tal, cuerpos mamilares, AGPA, DLPF, Hip, amigd, ND.
Klein/2012	12	TE	3/60	Probabilístico	CE en el núcleo VIM del Tal	M1, preM1
Hunsche/2013	4	Dolor crónico	3/32	Determinístico	Tracto ETC	S1, Tal
Lujan/2013	1	Depresión	3/64	Probabilístico	CE en la cort Sg	OFM, Nacc, CAC
Rozanski/2013	8	Distonía	3/20	Probabilístico	CE en el GPi (ventral y dorsal)	GPi ventral: M1, cort sens, AMS. GPi dorsal: pre-AMS, cort premotora
Sudhyadhom/2013	5	TE	3/12	Probabilístico	Núcleo VIM y VC del Tal	M1/AMS, S1
Coenen/2014	11	TE, EP, distonía	3/32	Determinístico	Tracto DRT	M1/SMA, NR, ND, Tal

Kovanlikaya/2014	1/6 controles	Dolor crónico	3/33	Determinístico	Núcleo VPL del Tal	S1, Cer.
Riva-Posse/2014	16	Depresión	3/64	Probabilístico	CE en la cort Sg	Cíngulo, EV, Nacc, Tal, Amígdala, OFM
Sweet/2014	9	EP	3/30	Determinístico	NST, NR, anterior mesenc	Tracto SC: NST, Lóbulo semilunar inferior del cer. Tracto DT: ND, núcleo VL del Tal
Coenen/2015	1	Dolor crónico	3/61	Determinístico	CE en el núcleo VCP del Tal	LM, AGPA, GPC, GFS, CAC, LT

Tabla 1: Revisión de los estudios que han utilizado tractografía en ECP. T, tesla; Cort, corteza; OFM, orbitofrontal medial; OFL, orbitofrontal lateral; TS, temporal superior; AGPA, área gris periacueductal; CE, contacto del electrodo; Cer, cerebelo; LM, lemnisco medio; PCS, pedúnculo cerebeloso superior; GPC, Giro postcentral; GFS, giro frontal superior; RTA, radiación talámica anterior; FS, frontal superior; Pt, putamen; MD, mediodorsal; Tal, tálamo; amíg, amígdala; Hip, hipocampo; NC, núcleo caudado; HP, hipotálamo; Ant, anterior; VPL, ventral posterolateral; Ret, reticular; giro PS, giro parietal superior; postC, post-central; preC, pre-central; Sg, subgenual; BA de la CA, brazo anterior de la capsula interna; CAC, corteza anterior del cíngulo; Nacc, núcleo de Accumbens; Cort Fr, corteza frontal; NR, núcleo rojo; cort Sg, corteza subgenual; PTI, pedúnculo talámico inferior; DLPF, corteza dorsolateral prefrontal; Mesenc, mesencéfalo; protub, protuberancia; fasc OF, fascículo orbitofrontal; fasc cing, fascículo cingulado; Tegm, tegmental; EP, Enfermedad de Parkinson; ATV, área tegmental ventral; EV, Estriado Ventral; NST, Núcleo Subtalámico; GPi, Globo Pálido Interno; VIM, núcleo ventral intermedio; CEEC, contacto del electrodo clínicamente más eficaz; PF, pre frontal; cort. par, corteza parietal; VP, ventral posterior; S1, corteza sensorial primaria; PP, pedúnculo Pontino; Pre-estim, pre-estimulación; M1, Corteza Motora Primaria; Post-estim, post estimulación; ND, Núcleo Dentado; DRT, dentatorubrotalámico; TE, Tiempo de Eco; DM, dorso medial; GP, globo pálido, preM1, pre Corteza Motora Primaria; FPem, fascículo pros-encefálico medial; núcleo Ant, núcleo anterior; ETC, estimulación cerebral profunda; AMS, área motora suplementaria; VC, ventralis caudalis; SMA, area motora suplementaria; VL, ventral lateral; VCP, ventralis caudalis posterior.

El algoritmo determinístico de la tractografía realiza estimaciones de las conexiones neurales designando al menos 2 regiones de interés (RI) en el espacio de una determinada reconstrucción 3D; este fue el primer algoritmo desarrollado y sigue siendo el más comúnmente utilizado en la práctica clínica^{121,122} El modelo determinístico utiliza un único tensor que muestra el mejor ajuste a la “dirección” del tracto de sustancia blanca (Fig 8), por lo tanto es muy preciso para reproducir conexiones cerebrales previamente conocidas como por ejemplo las conexiones corticotalámicas de la corteza motora, pero es más susceptible a errores de interpretación cuando se intenta inferir nuevas conexiones cerebrales¹²³. Otra desventaja del modelo determinístico es que es poco sensible para determinar todas las conexiones de una sola RI; sin embargo, cuando se utilizan dos RIs, que se sabe que se encuentran conectadas mutuamente, la exactitud de la conectividad aumenta y por lo tanto la reproducibilidad de esa conexión específica también aumenta. Además, el modelo tensor ha mostrado una gran fiabilidad en la generación de las vías de sustancia blanca cuando se compara con la disección de fibras de sustancia blanca en cerebros postmortem^{113,124,125}.

Actualmente, existe evidencia que sugiere que los tractos de sustancia blanca adyacente a las dianas de ECP también son influenciados por la estimulación aplicada a los núcleos subcorticales^{2,41}. Incluso ciertas dianas utilizadas en la ECP para trastornos psiquiátricos son tractos de sustancia blanca con diferentes patrones de conectividad (la corteza subgenual o el PTI). Usando tractografía, es posible reconstruir los principales tractos de sustancia blanca en el cerebro por lo que es posible inferir conexiones entre estructuras dentro del cerebro y ser susceptibles de estimulación. Debido a la abrumadora evidencia que la ECP influencia grandes redes de conectividad a lo largo del encéfalo, es

necesario afinar cada vez más el concepto de neuromodulación basado en la conectividad. De estos hallazgos, se origina el concepto de la individualización de dianas en la ECP, la individualización anatómica consiste en inferir subdivisiones funcionales de los núcleos subcorticales basados en los estudios de imagen de cada paciente; por otro lado, la individualización funcional consiste en correlacionar los hallazgos encontrados en estudios funcionales de cada paciente y utilizarlos para inferir dianas de ECP.

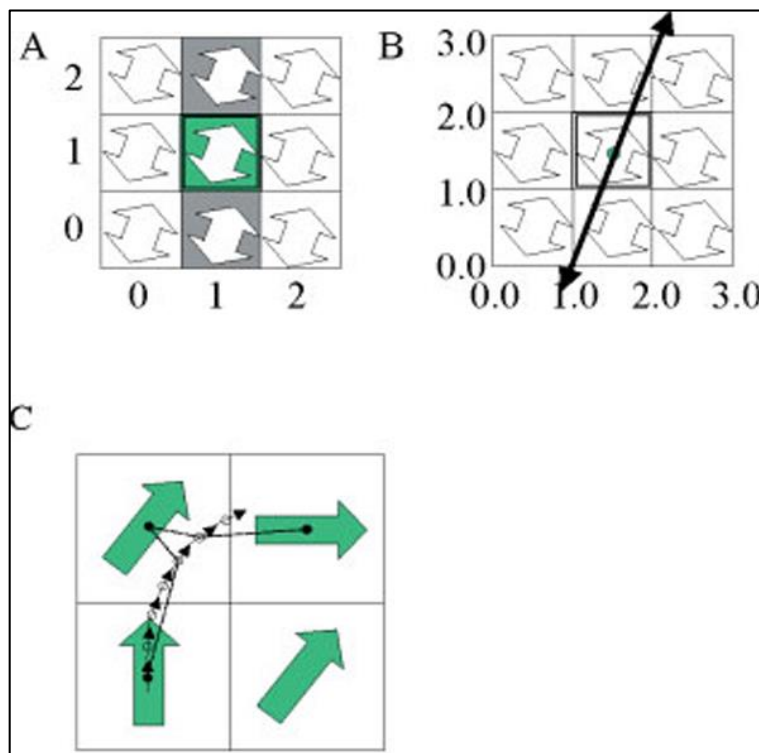


Figura 8. Diagrama esquemático de la tractografía procesada por propagación linear. Las flechas de doble cabeza muestran las orientaciones de las fibras en cada voxel (A). El seguimiento de las fibras se realiza desde el centro del voxel y sigue el eje principal mas largo de fibras (B y C). Reprinted by permission from “Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. NMR Biomed. 2002;15(7-8):468–

80.” Copyright (c) [2002] [John Wiley and Sons:].

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.781/full>.

4. OBJETIVO

1. Determinar si la variabilidad interindividual anatómica y funcional, puede tener un impacto en la selección de dianas de ECP.
2. Explorar el concepto de individualización de dianas de ECP utilizando RMf y tractografía en pacientes con TOC, EP y TE.
3. Presentar un método para localización de dianas de ECP y parcelación de los ganglios basales y tálamo mediante el uso de la tractografía, realizado en una estación de planificación quirúrgica ampliamente disponible en la práctica clínica (StealthViz ® Medtronic Ibérica).
4. Determinar la utilidad de la RMf y la tractografía en la localización de dianas de ECP en pacientes con TOC acorde a sus dimensiones sintomáticas y de manera individualizada .
5. Determinar si el uso de la tractografía en la localización de dianas de ECP puede contribuir en mejorar la exactitud en la focalización de las dianas.
6. Determinar si existe una relación entre la mejoría clínica y la focalización de las áreas obtenidas por tractografía en un grupo de pacientes con EP.

5. HIPOTESIS

1. La conectividad estructural y funcional puede detectar zonas en los ganglios basales que no son evidentes con las técnicas de imagen actuales. Estas zonas pueden ser identificadas en grupos de pacientes de manera personalizada.
2. Estas zonas obtenidas mediante técnicas de imagen funcional y estructural pueden ser utilizadas durante la cirugía de ECP.
3. La obtención de estas zonas y su utilización durante la cirugía mejoraría la exactitud en la focalización de dianas de ECP
4. Estas zonas obtenidas se encuentran más correlacionadas con la mejoría clínica de los pacientes que los métodos tradicionales utilizados para focalizar la diana de ECP en pacientes con EP y TE.
5. La estimulación de estas zonas producirá una mejoría significativa de los síntomas a corto y largo plazo en pacientes con EP y TOC.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Sección 1: Estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo-compulsivo:

Es el lado relevante?

Pacientes

El comité de ética local aprobó el protocolo para determinar si el NST o el Nacc es la diana con mejor resultado clínico en 2 pacientes con TOC.

Protocolo

El protocolo consistió en un ensayo doble ciego (investigador que toma la medida del YBOCS y paciente), en el que cuatro electrodos que fueron implantados estereotácticamente, 2 bilateralmente en el Nacc (3391; Medtronic Iberica, España) y 2 en el NST (3389; Medtronic Iberica, España). Las coordenadas de la diana en el Nacc fueron reportadas por Sturm y cols.⁶⁹, 1.5 mm rostral hasta el borde anterior de la comisura anterior, 4 mm ventral a la línea AC-PC y 7 mm lateral al plano mediosagital. La diana seleccionada en el NST fue la parte límbica del mismo, la cual fue descrita por Mallet y cols.¹¹⁷, 2 mm anterior y 1 mm medial a la diana del NST utilizada para la EP (Fig 9). Después de la implantación, las extensiones de los electrodos se exteriorizan y todas las combinaciones posibles de los contactos de los electrodos fueron valoradas para determinar su efectividad utilizando un generador de impulsos externo (Medtronic Iberica). Después de 2 días, las serie de todas las posibles combinaciones de electrodos fue valorada usando una estimulación de 2 días consecutivos con los siguientes parámetros -0/4+, 4,5 v, 130 Hz y 90 ms, separadas por 1 día de lavado sin estimulación (Fig 10).

Análisis

La escala de Yale-Brown del trastorno obsesivo-compulsivo (Y-BOCS), la escala de depresión y ansiedad de Hamilton, y la escala de impresión clínica global (CGI) se aplicaron después de cada periodo de estimulación de 2 días, antes de apagar el generador para el lavado. El objetivo fue obtener los electrodos (ya sea Nacc o NST) que mostraron mayor efectividad en el control de síntomas, lo cual fue medido por la puntuación de Y-BOCS, finalmente se realizó la implantación del generador de impulsos.

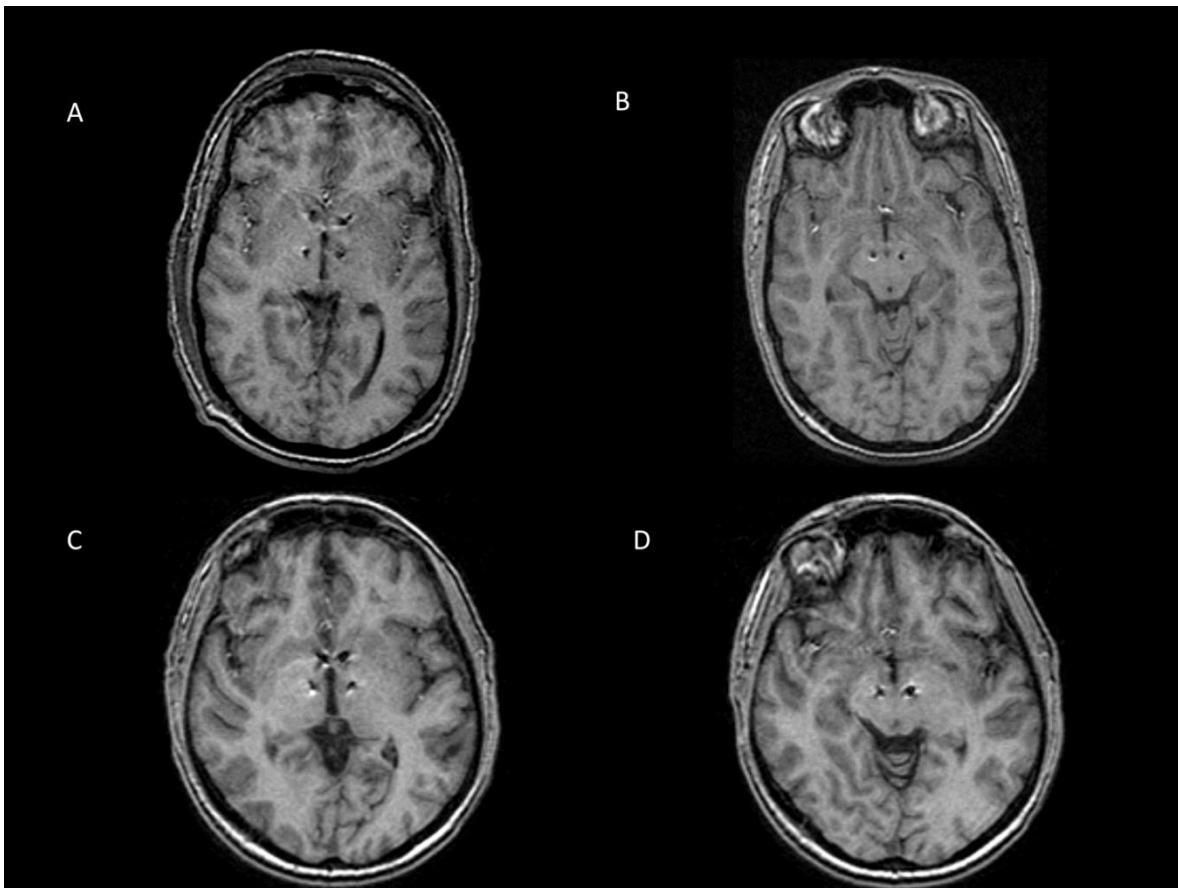


Figura 9. RM estructural postoperatoria mostrando la localización de los electrodos. A y B, Caso 1: Electrodo implantado de manera bilateral en el Nacc y en el NST. C y D, Caso 2: Electrodo implantado de manera bilateral en el Nacc y en el NST. Reproduced from

“Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Is the Side Relevant?: Juan A. Barcia, Laura Reyes, Rocío Arza, Javier Saceda, Josué AVECILLAS, Rosa Yáñez, Julia García-Albea, Tomás Ortiz, Maria-Inés López-Ibor, Juan-José López-Ibor. Copyright © 2012 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

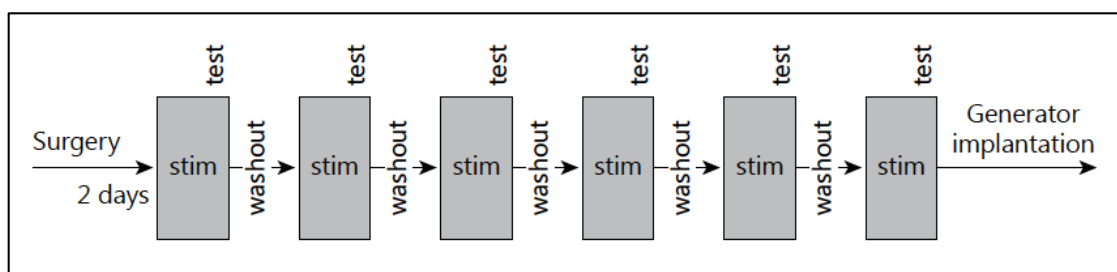


Figura 10. Cronología de la fase de “screening” del protocolo. Reproduced from “Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Is the Side Relevant?: Juan A. Barcia, Laura Reyes, Rocío Arza, Javier Saceda, Josué AVECILLAS, Rosa Yáñez, Julia García-Albea, Tomás Ortiz, Maria-Inés López-Ibor, Juan-José López-Ibor. Copyright © 2012 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

6.2. Sección 2: Modelo tractográfico de las conexiones cortico-ganglios basales y corticotálamicas y su potencial utilidad en la ECP

Sujetos

Hemos incluido los pacientes intervenidos de ECP en nuestro centro entre el 2011 y 2014, en los cuales se realizaron estudios de RM con difusión. Se incluyeron 9 mujeres y 11 hombres. La media de edad fue de 53 años. Todos los pacientes cumplían los criterios de patología resistente con indicación quirúrgica para ECP de acuerdo con los criterios establecidos actualmente. Los diagnósticos incluyeron, nueve pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), 3 pacientes con temblor esencial (TE) y 8 pacientes con trastorno obsesivo-

compulsivo (TOC). Se obtiene consentimiento para la utilización de datos de imagen de todos los pacientes incluidos en este estudio.

Adquisición de datos de la imagen

Todos los estudios de RM, estructurales y tractográficos, se realizaron en una maquina Signa HDXt de 3T de General Electric Healthcare, con una bobina de recepción de 8 canales y capacidad de imagen paralela (PI) mediante técnica ASSET. Se realizó adquisición 3D con voxel isotrópico de 1mm con secuencias T1 (FSPGR-IRprep TR 8ms/TE 2ms/TI 450ms flip 12°) y FLAIR (FSE TR 6600ms/TE 110ms/TI 2200ms). Se realizaron cortes axiales de 1mm sin espacio entre cortes con secuencia FSE T2 (TR 6000ms/TE 95ms) con matriz interpolada a 512x512 y FOV de 22cm. El estudio de Tensor de Difusión (DTI) se realizó con secuencias EPI-SE (TR 9600ms/TE 82ms) con valor b de 0 y 1000s/mm² y 55 direcciones de gradiente, en FOV de 25cm con matriz de 96x96 y espesor de corte de 2.6mm sin espacio entre cortes, obteniéndose un voxel isotrópico de 2.6mm. Para mejorar la distorsión geométrica se utilizo el programa FUNCTOOL (GEHC). El programa utilizado para realizar la fusión, segmentación, generación, análisis y renderización de las imágenes es el StealthViz ® (Medtronic, Minneapolis, USA), y para neuronavegación durante la cirugía utilizamos el programa Framelink ® y la estación de planificación Stealth Station ® (Medtronic, Iberica, España).

Regiones de interés (RIs)

Hemos definido estructuras corticales y subcorticales involucradas en los circuitos de los ganglios basales (motor, premotor, asociativo y límbico) como RIs, las cuales se clasificaran como *áreas de proyección* y *dianas subcorticales*. Las *áreas de proyección*

incluyeron: corteza dorsolateral prefrontal (CDLP, áreas de Brodmann 8-parcialmente, 9, 10 y 46); corteza orbitofrontal dividida en lateral y medial (COFL, COFM, áreas de Brodmann 11, 12 y 47); corteza anterior del cíngulo, incluyendo la corteza subgenual (CAC, áreas de Brodmann 24, 32 y 33); corteza motora primaria (M1, área de Brodmann 4); área motora suplementaria (AMS, área de Brodmann 6-parcialmente); área motora pre-suplementaria (AMpre-S área de Brodmann 6 y 8-parcialmente)^{78,126-130}; núcleo rojo (NR) y núcleo dentado (ND) (Fig 11). Las *dianas de subcorticales* incluyeron: tálamo (Tal), NST, núcleo caudado (NC), putamen (Pt) (Fig 12).

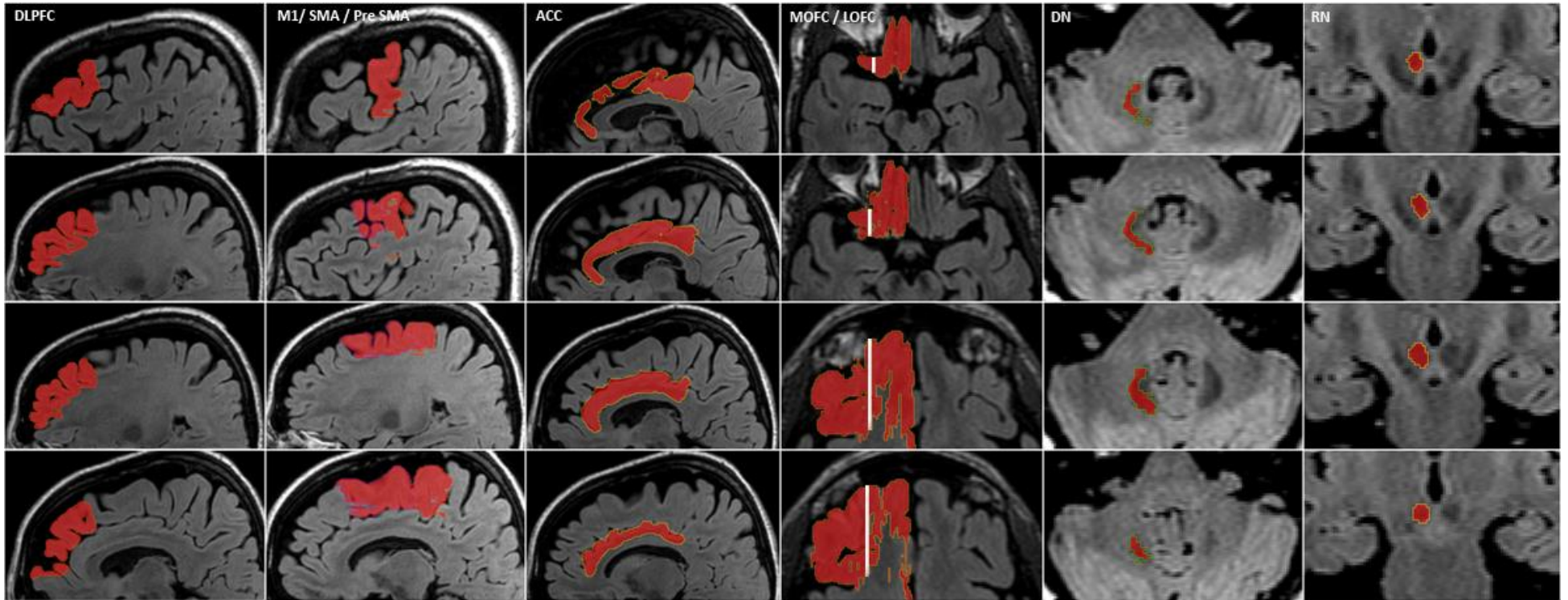


Figura 11. Áreas de proyección utilizadas como “puntos semillas” para la generación de la tractografía. DLPFC, corteza dorsolateral prefrontal; M1/SMA/preSMA, área motora primaria/área motora suplementaria/área motora pre-suplementaria; ACC, corteza cingulada anterior; MOFC/LOFC, corteza orbitofrontal medial/corteza orbitofrontal lateral; DN, núcleo dentado; RN, núcleo rojo.

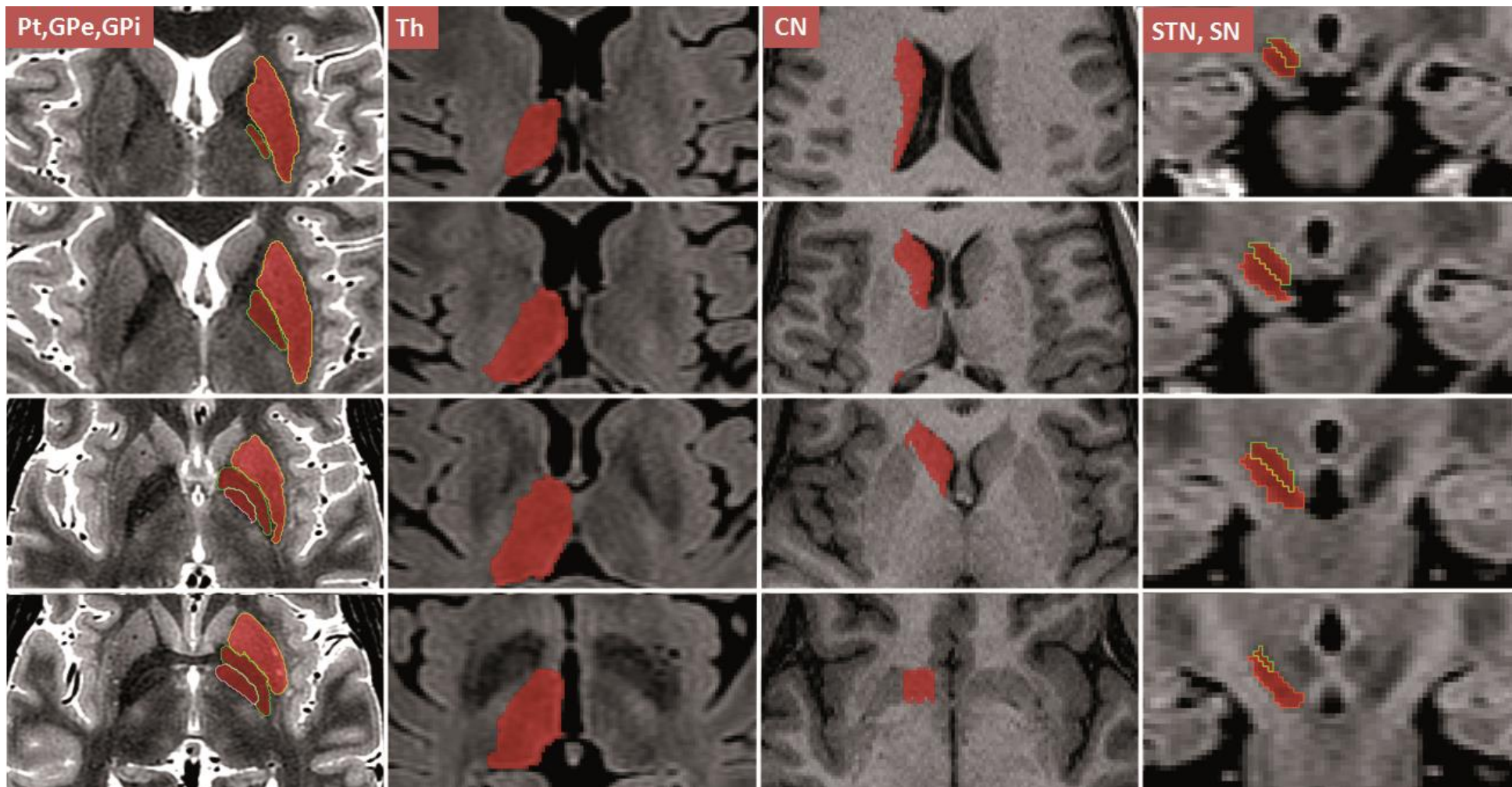


Figura 12. Dianas subcorticales utilizadas para la segmentación de las subdivisiones de los ganglios de la base. Pt, Putamen; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; Th, Tálamo; CN, núcleo caudado; STN, núcleo subtalámico; SN, sustancia negra.

Delineación de las áreas de proyección y de las dianas de recepción (Segmentación manual)

Este proceso fue llevado a cabo en el programa informático StealthStation ®/StealthViz ® (Medtronic, Iberica, España), este es un programa ampliamente utilizado en la practica clínica para la planificación quirúrgica y neuronavegación. Hemos obtenido los límites de la segmentación de las áreas de proyección (estructuras corticales) basados en las áreas de Brodmann; y para segmentar las dianas subcorticales (núcleos de los ganglios basales y tálamo) hemos utilizado diferentes técnicas de imagen, ajustando los parámetros de visualización según se logre un mejor contraste de las estructuras: NST, ND, NR, SN (Secuencia FLAIR 3D); Tal, NC (Secuencia potenciada en T1); Pt (Secuencia potenciada en T2) (Fig 2). Con este abordaje podemos determinar de una manera más fiable la anatomía giral y de los ganglios de la base tomando en cuenta la variabilidad interindividual. Hemos utilizado varias fuentes de información neuroanatómica para guiar la segmentación de las RIs en imágenes de RM^{33,68,126,130-135}. Los volúmenes de las RIs subcorticales se estimaron utilizando el programa informático StealthStation ®/StealthViz ® (Medtronic, Iberica, España).

Análisis tractográfico:

La tractografía fue procesada usando el algoritmo descrito por Mori y cols. “Fiber Assignment by Continuous Tracking” (FACT), y utilizando el programa StealthViz ®. La generación de los tractos fue realizada basada en el conocimiento acerca de las conexiones de sustancia blanca de las RIs^{119,121} utilizando valores de anisotropía fraccionada (Start Value, Stop Value) no menores de 0,1 y con cambio direccional máximo de fibras entre 45

y 80 grados. Estos valores fueron obtenidos después de un meticuloso análisis de la generación de los tractos y la plausibilidad de los resultados acorde con estudios previos de tractografía y disección de fibra blanca en cerebros postmortem^{33,36,37,41,44,45,60,133,134,136-139}.

Método de subdivisión de dianas de recepción (Fig 13)

Una vez segmentadas las RI (áreas de proyección y dianas subcorticales), las dianas subcorticales fueron exportadas como “objetos 3D” y luego importadas de nuevo como una nueva secuencia de RM, la cual fue coregistrada con el resto de estudios de RM que se estaban utilizando; todo esto se realizara en la sección “Import” del programa. En la sección de “View” del programa, con los valores de la tractografía sugeridos anteriormente, realizamos la generación de tractos utilizando las áreas de proyección como “Start Region” bajo una evaluación neuroanatómica. A los tractos generados se le aplico una reconstrucción multiplanar (MPR) para luego ser utilizados en la sección de segmentación del programa.

En la sección “Segmentation” podremos seleccionar la diana subcortical que hemos importado previamente como secuencia de RM para utilizarla como fondo, de manera que podamos ver la relación entre el tracto generado a partir de las áreas de proyección y la diana subcortical en el fondo. Con la herramienta “selection” seleccionamos los voxels que están en la intersección entre el tracto y la diana subcortical, y de esta manera poder generar el segmento como un “objeto 3D” independiente (Fig 14). En la tabla 3 resumimos las diferentes dianas subcorticales y sus áreas de proyección utilizadas para la segmentación de las dianas para ECP.

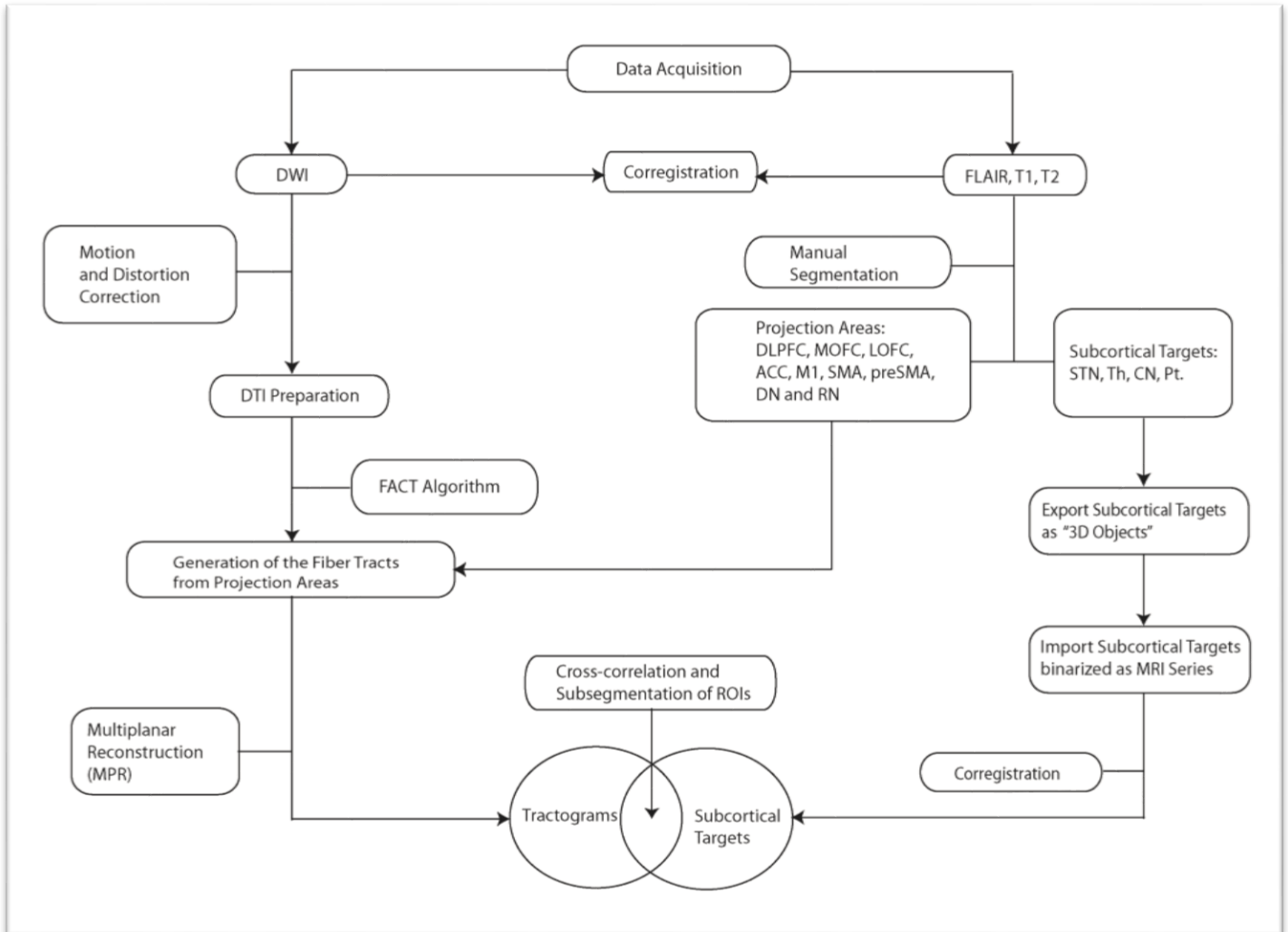


Figura 13. Flujo de trabajo del método de parcelación de dianas subcorticales. ACC, corteza cingulada anterior; CN, núcleo caudado; DLPFC, corteza dorsolateral prefrontal; DN, núcleo dentado; DTI, imagen del tensor de la difusión; DWI, imagen potenciada en difusión; FACT, “fiber assignment by continuous tracking”; LOFC, corteza orbitofrontal lateral; M1, corteza motora primaria; MOFC, corteza orbitofrontal medial; preSMA, área motora presuplementaria; RN, núcleo rojo; SMA, área motora suplementaria; SN, sustancia negra; STN, núcleo subtalámico; Th, tálamo.

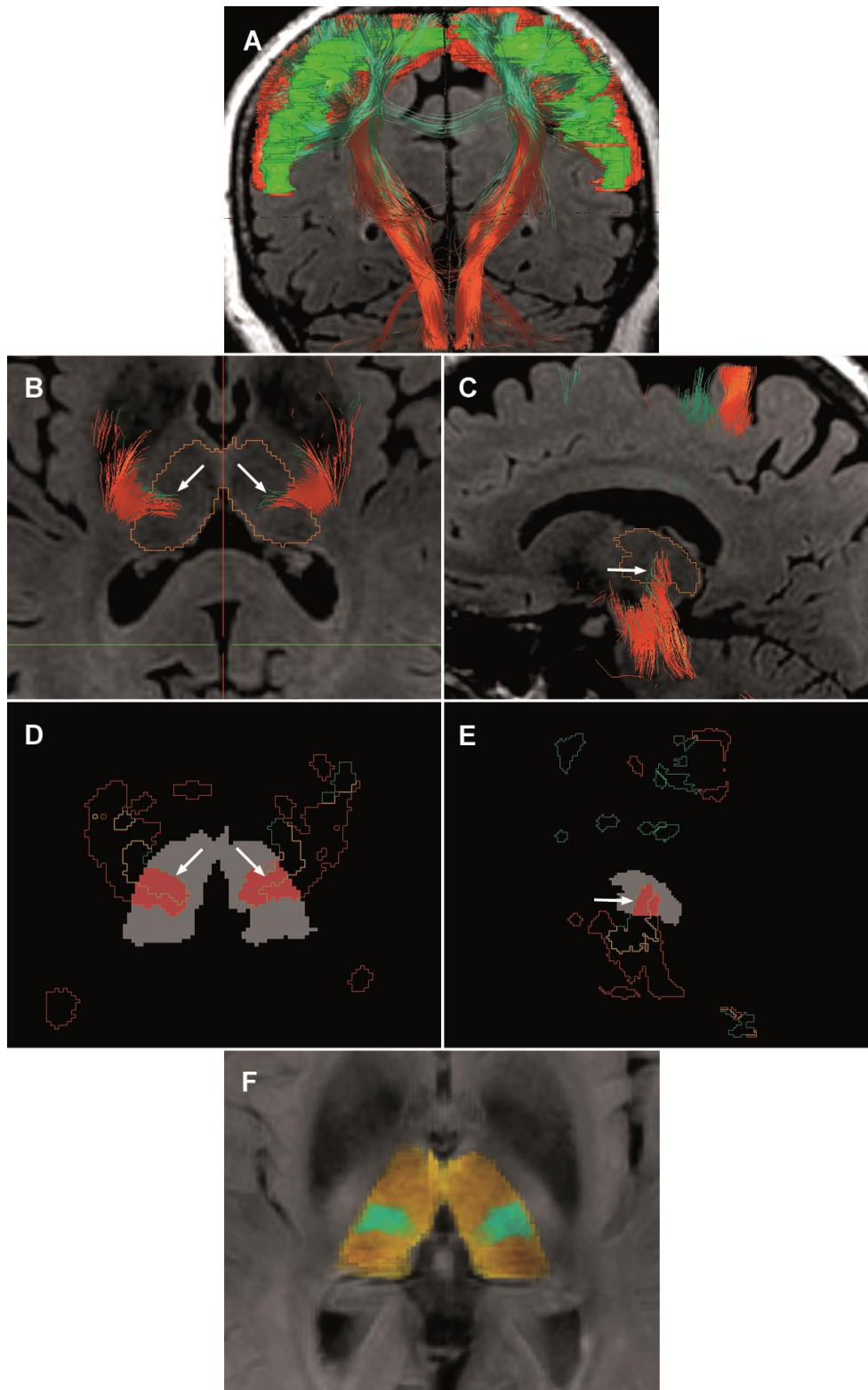


Figura 14. Método de parcelación del tálamo. A, Se realiza segmentación de las áreas de proyección (en este caso: M1 y área premotora) y se genera la tractografía a partir de estas

regiones, se realiza también segmentación del tálamo (B y C). Se realiza reconstrucción multiplanar de los tractos generados y se seleccionan los voxels en la intersección entre el tálamo y los tractos (D y E). F, Se obtiene un segmento que coincide con el núcleo ventral lateral que recibe proyecciones de las áreas motoras (verde).

Dianas	Proyecciones
NST motor	M1, AMS, AMpreS.
NST límbico	COFM, CAC.
VIM	M1, AMS, AMpreS, ND, NR.
Nacc	COFM, CAC.
TDRT	ND, NR

Tabla 3. Dianas subcorticales y las áreas de proyección utilizadas para generarlas mediante nuestro método. AMpre-S: Área motora pre-suplementaria, AMS: Área motora suplementaria, CAC: Corteza anterior del cíngulo, CDLP: Corteza dorsolateral prefrontal, COFL: Corteza orbitofrontal lateral, COFM: Corteza orbitofrontal medial, M1: Corteza motora primaria, ND: Núcleo dentado, NR: Núcleo rojo, NST: Núcleo subtalámico, VIM: Núcleo ventral intermedio, Nacc: Núcleo accumbens, TRDT: Tracto dentatorubrotalámico.

6.3. Sección 3: Valoración clínica de la tractografía y la resonancia magnética funcional para la localización de dianas en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo

Pacientes

Se incluyeron 10 pacientes con TOC resistente con indicación de tratamiento quirúrgico (5 hombres y 5 mujeres; edad mediana de 33,5 años) (tabla 4). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito acerca de participar en el estudio, el cual tuvo la aprobación del comité de ética del hospital.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de acuerdo con los criterios de DSM:IV TR
2. El paciente deberá tener más de 18 años y menos de 70 años.
3. Periodo de evolución de al menos 5 años antes de esta consulta.
4. Fracaso de tratamiento médico previo (incluyendo, por lo menos, a cinco inhibidores de la recaptación de la serotonina con una duración mínima de 10 semanas de tratamiento así como el tratamiento con clomipramina, bupirona y sales de litio con una duración de al menos 4 semanas de tratamiento, así como terapia conductual durante varias semanas hasta ser considerados como resistentes (Malone, 2009)
5. Medicación estable, por lo menos, 4 semanas antes de la cirugía.
6. Puntuación de 25 o más en la escala de obsesión-compulsión de Yale-Brown (YBOCS)
7. Realización de RM craneal que descarte patología orgánica.

8. Incapacidad por parte del paciente para desarrollar una vida socio-familiar normal.
9. El paciente deberá contar con un entorno socio-familiar favorable y de apoyo tanto a la intervención quirúrgica como a su rehabilitación.
10. El paciente deberá haber firmado la hoja de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Todos aquellos pacientes que presenten psicosis o abuso de drogas o alcohol, trastornos de conducta alimentaria o trastorno de estrés post-traumático. Todos los pacientes con problemas generales como hipertensión arterial mal controlada, coagulopatías, cardiopatías, neoplasias o imágenes de atrofia cortical en RM.

Adquisición de datos de la imagen

RM anatómica: En la adquisición de imágenes se utilizó un sistema de 3 T Siemens TRIO (Siemens, Erlangen, Alemania) con una bobina estándar de 8 canales para adquirir imágenes potenciadas en T2 con contraste dependiente del nivel de oxigenación de la sangre e imágenes anatómicas de alta resolución potenciadas en T1 (1 mm de espesor; tiempo de repetición 2,30 seg; tiempo-eco 2.98ms). Las imágenes potenciadas en difusión fueron adquiridas en los 6 pacientes en una RM de 1,5 T con una bobina estándar de 8 canales. Los datos fueron adquiridos usando imagen eco-planar (EPI) con los siguientes parámetros: espesor de corte 3x5x10 mm; tamaño de la matriz 128x128 campo de visión 26 cm, TR/TE 6000 msec/60 msec con un factor de aceleración=2. Las imágenes potenciadas en difusión fueron isotrópicamente distribuidas a lo largo de 25 direcciones usando un valor de b de 700s/mm².

Paciente/ género/ edad/do minancia	Nivel educacional (años escolares)	Edad de comienzo (años)	Comorbilidad	Obsesiones	Compulsiones	Terapia farmacológica	Otras terapias
1/F/49/D	15	25	Alcoholismo	Contaminación, duda	Lavado, comprobación	Aripiprazol, rivotril, ácido valproico, venlafaxina	TCC, TPSD
2/F/37/D	8	9	Depresión mayor	Contaminación, duda y simetría	Lavado, comprobación, ordenar, arreglar, recolectar, coleccionar	Clomipramina, sertralina, fluracepam.	TCC
3/F/28/D	15	7	-	Duda y contaminación	Comprobación y lavado	Sertralina	-
4/M/22/D	16	10	-	Agresivo y sexual	Pensamiento mágico	Escitalopram	TCC, EMT
5/M/50/D	9	9	Alcoholismo, distimia	Contaminación, duda	Lavado, comprobación	Clomipramina, diazepam	TCC
6/F/30/I	12	8	Alcoholismo, trastorno alimentario	Contaminación, recolección y simetría	Lavado, ordenar, contra, repetir, misceláneo	Clomipramina, citalopram, pregabalina, lormetazepam, olanzapina, quetiapina	-

Tabla 4. Datos clínicos y demográficos de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. TCC: terapia cognitivo-conductual, TPSD, terapia psicodinámica; EMT, estimulación magnética transcraneal.

RMf con provocación de síntomas (Protocolo experimental): Empleamos una versión modificada del paradigma de TOC con provocación de síntomas mediante el test de Maudsley (MOCSS)^{70,71}. Durante la exploración, se presentaron a los pacientes fotos de 4 clases de estímulos, 50 de cada tipo: 1) contaminación/lavado, 2) chequeo, 3) recolección, 4) simetría/orden. Ejemplos de imágenes relacionadas con el lavado incluyeron un baño público, dinero, y una jeringa. Ejemplos de imágenes relacionadas con chequeo incluyeron aparatos eléctricos (ordenador, cafetera, interruptor de la luz), una puerta abierta, y un bolso. Ejemplos de escenas relacionadas con la recolección incluyeron periódicos viejos, revistas, ropa/juguetes, botellas/latas vacías y contenedores de basura. Ejemplos de escenas relacionadas con la simetría incluyeron libros en estante, estante de CDs y un mueble de baño. Además, se incluyeron 50 imágenes de escenas neutrales de un conjunto estándar de estímulos¹⁴⁰; por ejemplo, muebles, escenas de la naturaleza, artículos para el hogar (Fig 15). Estos últimos estímulos han sido seleccionados de manera cuidadosa para evitar que se asemejen a los desencadenantes comunes de los síntomas del TOC.

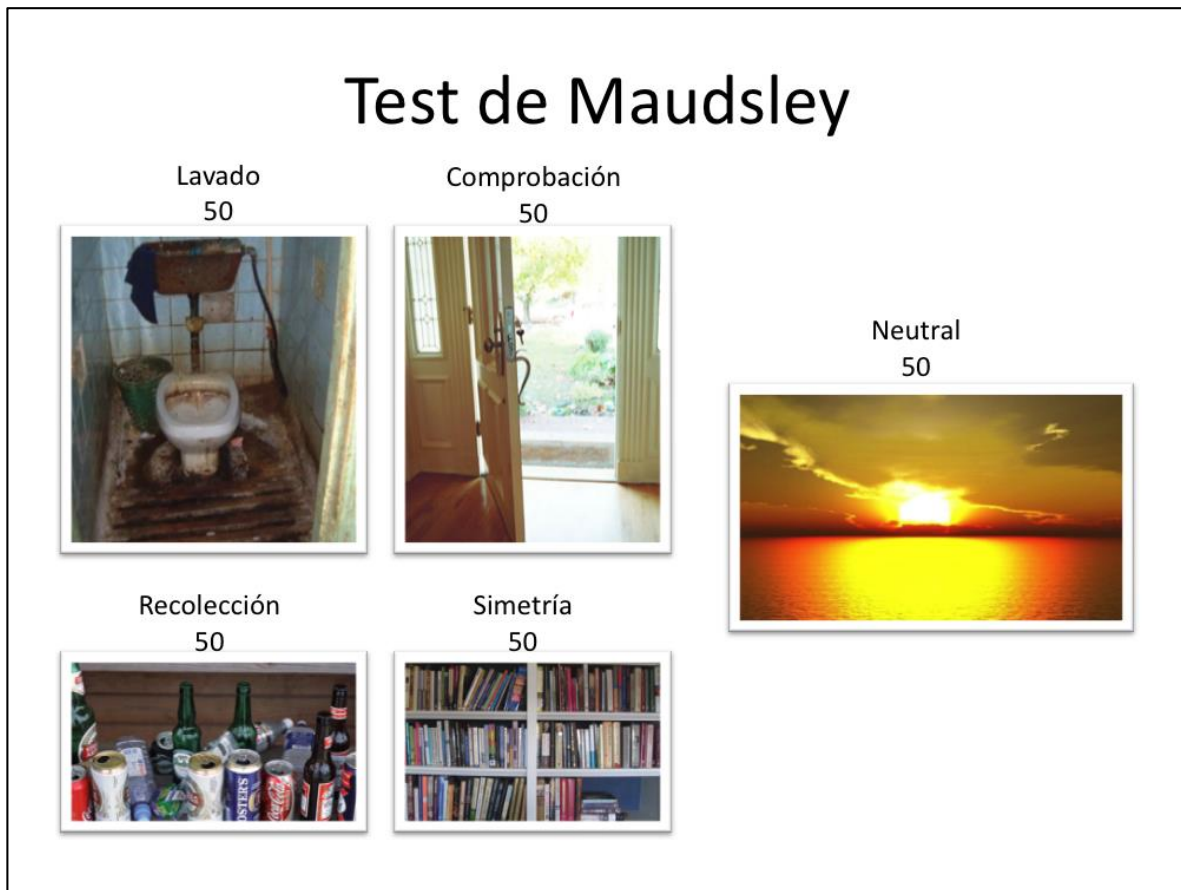


Figura 15. Esquema del test de Maudsley utilizado en la RMf con provocación de síntomas. Imágenes obtenidas mediante el motor de búsqueda “Google®”

El estudio consta de 4 "bloques" pertenecientes a las 4 clases de estímulos provocadores. Cada bloque se compone de diez partes alternas de 20 seg. en las que los sujetos vieron 10 imágenes con estímulos provocadores o 10 imágenes neutrales. Cada imagen se presentó para 1950 ms (intervalo entre estímulos de 50 ms). Cada parte comenzó con un período de 8 seg. durante el cual los pacientes escuchaban una voz pregrabada, dándoles instrucciones de imaginar una situación particular, mientras que el paciente está mirando las escenas de cada parte (había cinco grabaciones ligeramente diferentes por tipo de estímulos en cada experimento, para evitar la monotonía). Presentamos las mismas

instrucciones utilizadas anteriormente por Mataix-Cols y cols, pero en español⁷¹. Algunos ejemplos de estas instrucciones son los siguientes: Para las imágenes relacionadas al lavado: "Imagínesse que usted debe entrar en contacto con lo que se muestra en las siguientes imágenes sin poder lavarse después". Para las imágenes relacionadas a la comprobación: "Imagínesse que usted no está seguro si apago o bloqueo los siguientes objetos y es imposible que vuelva atrás para comprobarlo". Para las imágenes relacionadas con la recolección: "Imagine que los siguientes objetos pertenecen a usted y que usted debe tirarlos a la basura para siempre". Para las imágenes relacionadas con la simetría: "Imagine que no se le permite poner los siguientes objetos en orden". Finalmente, para las escenas neutrales: "Imagine que está completamente relajado mientras mira las siguientes escenas".

RMf con provocación de síntomas (Adquisición): Para cada paciente, 625 volúmenes EPI fueron adquiridos, más cinco volúmenes adicionales, adquiridos al inicio de cada sesión y posteriormente descartados, para permitir los efectos del equilibrio T1. Cada volumen consta de 40 cortes axiales (2,2 mm de espesor; tiempo de repetición 2,43 seg; tiempo-eco 30 ms). Cada serie temporal de imágenes se realineó para corregir el movimiento entre secuencias, el tiempo entre cortes fue corregido y normalizado en un espacio anatómico estándar; y finalmente fue suavizado con un muestreo Gaussiano de 8 mm de ancho máximo.

RMf con provocación de síntomas (Análisis): Los datos de la fMRI fueron analizados utilizando mapeo estadístico paramétrico (SPM5; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) empleando un modelo relacionado con los eventos. Para probar los efectos de la provocación de los síntomas en nuestros pacientes con TOC, hemos especificado cuatro efectos de interés correspondientes a cada dimensión sintomática

(lavado, comprobación, recolección y simetría). Estas respuestas específicas fueron modeladas mediante la convolución de una función “boxcar” que abarca la duración de cada evento con una función de respuesta hemodinámica canónica (HRF) para crear regresores de interés. Los eventos correspondientes a las instrucciones de visualización y a los niveles de ansiedad, se modelaron como regresores separados. Seis parámetros de movimiento se modelaron como covariables “molestas” o de ruido.

Cirugía estereotáctica “sin marco”

Planificación: Utilizando el método explicado en la sección 2 basado en la tractografía, se realizó una estimación de las proyecciones de la corteza prefrontal al NC/Nacc en cada paciente de manera individualizada. De esta manera pudimos obtener una segmentación anatómica del NC/Nacc de cada paciente previo a la cirugía (Fig 16). Se estableció la diana según la focalización indirecta en la estación de navegación Treon® (Medtronic Iberica, España). La diana para el Nacc se colocó acorde a las coordenadas reportadas por Sturm y cols. 1,5 mm rostral al borde anterior de la comisura anterior, 4 mm ventral a la línea CA-CP y 7 mm lateral al plano mediosagital. La trayectoria fue planeada con el fin de alcanzar el Nacc y el núcleo del lecho de la estria terminalis (electrodo distal), y colocar el resto de los contactos (Medtronic Modelo 3391) en varios puntos a lo largo del NC evitando los ventrículos. La definición del ángulo de la trayectoria fue planificada de manera que cada contacto del electrodo (4 mm de polo y 3 mm de separación) esté localizada en cada una de las proyecciones calculadas anteriormente a lo largo del NC/Nacc, y que la trayectoria no cruce ningún surco, ningún vaso ni el ventrículo lateral.

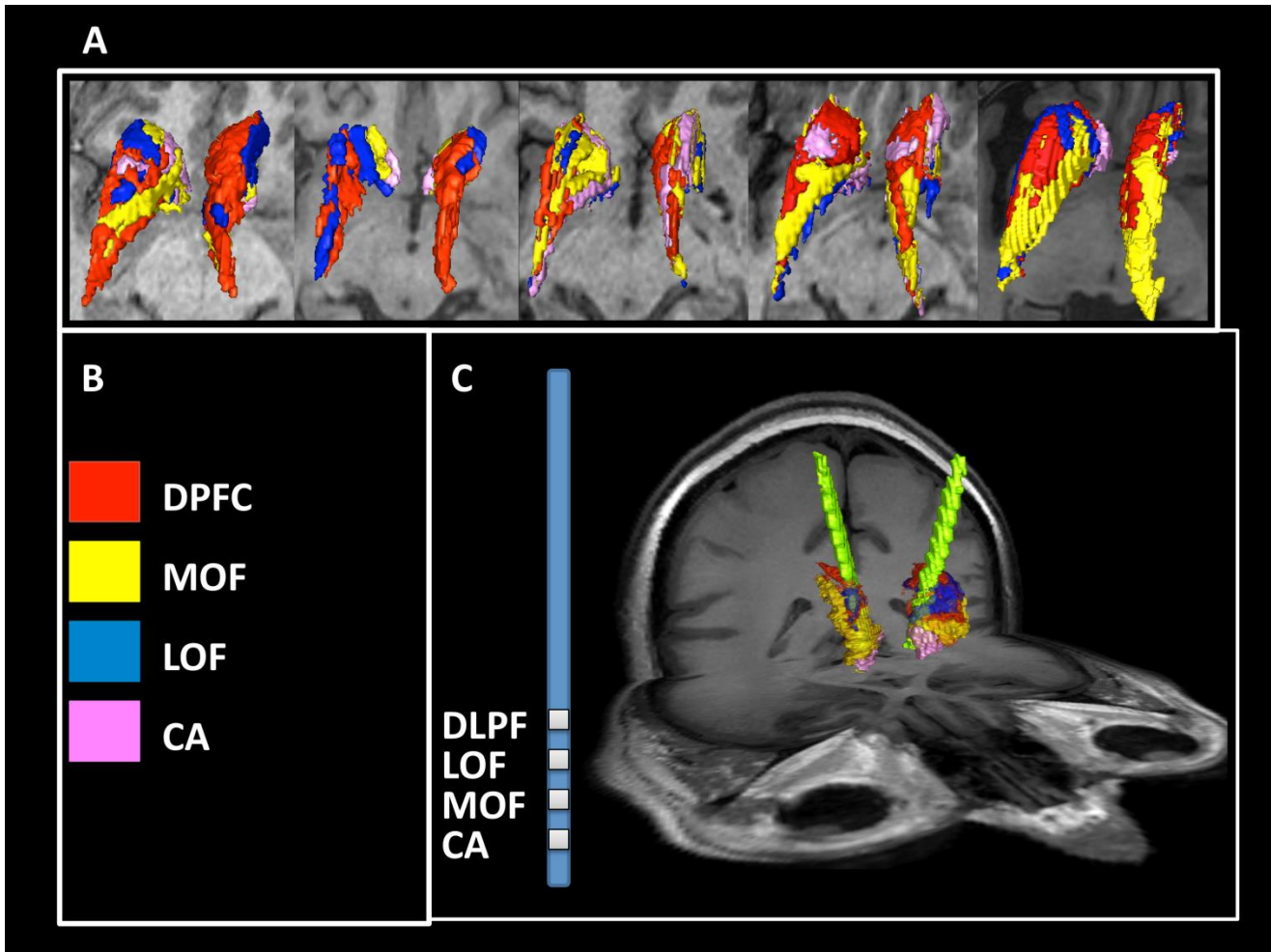


Figura 16. Protocolo de planificación quirúrgica de la ECP en el TOC. Se realiza una segmentación del núcleo caudado mediante tractografía utilizando las proyecciones de la corteza prefrontal (A y B). Se realiza la planificación modificando el ángulo de trayectoria de tal manera que el electrodo distal (0) quede en el Nacc y el resto de electrodos queden en relación con las proyecciones (C). DLPFC, corteza dorsolateral prefrontal; MOF, corteza orbitofrontal medial; LOF, corteza orbitofrontal lateral; CA, corteza cingulada anterior.

Cirugía: El día antes de la operación, bajo anestesia local, se realizó la implantación de los 7 tornillos fiduciales en el cráneo del paciente. Los tornillos se colocaron no coplanares y en zonas que no coincidían con los senos venosos. A continuación, se realizó un TAC craneal volumétrico que se fusionó con las imágenes de RM T1 volumétricas con contraste. Después de realizar un agujero de trépano en cada lado, se abre la duramadre se sella el trepano con Duraseal® (Integra LifeSciences, Francia) para evitar la salida de líquido cefalorraquídeo (LCR). Un microelectrodo (FHC 4000, Bowdoin, Maine, EE.UU.) se coloca en el estriado ventral utilizando un micromotor (Medtronic, NexDrive). En el caso de actividad neuronal relativamente silenciosa, se avanza la diana 2 mm anteriormente. Después del microregistro, se implanta el electrodo en la diana determinada, y los efectos clínicos fueron probados usando un generador de impulsos externo (Medtronic Modelo 3625). Se administró estimulación bipolar a 3,5 v, 130 Hz y un ancho de pulso de 60 ms, después se aumentó hasta 5 v para la detección de efectos secundarios no deseados, los cuales no aparecieron en ningún caso.

Finalmente, se realizan radiografías intraoperatorias para verificar el posicionamiento de los dos electrodos. El TAC post-operatorio verificó la posición final del electrodo y la posición de cada contacto del electrodo relacionada con cada proyección de la corteza prefrontal. Después de la implantación, las extensiones de los electrodos se exteriorizan y todas las combinaciones posibles de los contactos de los electrodos se ensayaron para determinar su efectividad utilizando un probador externo. Después del período de prueba de estimulación externa, se implanta un neuroestimulador Activa PC (Modelo 37601, Medtronic, Inc) en el flanco izquierdo del abdomen y se conecta a los electrodos usando un cable de extensión 33086 (Medtronic, Inc.).

Recogida y evaluación de los resultados

Tras el implante definitivo, se realizó estimulación con los siguientes parámetros: . También se generó una secuencia aleatoria de 5 periodos de estimulación (periodos: “encendidos”, duración: 3 meses) que se cambiaron cada tres meses por parte del neurocirujano (electrodo A, electrodo B, ambos, ninguno), incluido un periodo “SHAM” (sin estimulación) (Total: 6 periodos), con un mes de lavado entre cada periodo. Cada mes se realizarán las evaluaciones por un psiquiatra independiente que no sabía la combinación de estimulación, pudiendo el paciente contactar con el psiquiatra en cualquier momento si notaba empeoramiento. Así mismo se realizó una evaluación neuropsicológica al final de cada periodo de estimulación que fue realizada por un neuropsicólogo. Se cambió la estimulación a la siguiente secuencia si aparecían ideas de suicidio o la puntuación en la escala YBOCS subía por encima del valor basal para dicho paciente.

Análisis de los datos

Criterio de respuesta: se considerarán respondedores los pacientes que mejoren en más de un 30% la puntuación del YBOCS¹⁴¹ o alcancen un valor por debajo de 12¹⁴².

Volúmenes de activación de los contactos de ECP: los contactos de los electrodos de ECP fueron identificados usando el TAC de alta resolución, el cual fue fusionado a la RM. Se escogerá como región de interés el volumen ocupado por los electrodos activos, más un porcentaje en función del voltaje llamado volumen de tejido activado (VTA), los parámetros de la esfera del VTA fue 3mm de radio y utilizando la fórmula: $V = \frac{4}{3}\pi R^3$ se estimó una esfera de 113 mm³ de volumen. Esta esfera fue creada usando el programa informático Materialise Mimics Innovation Suite 17.0 (Leuven, Bélgica) y luego fue

exportada como imagen DICOM. Esta imagen fue coregistrada con el TAC postoperatorio y alineada a los contactos de los electrodos de estimulación para ser utilizada como punto de semilla para la generación de la tractografía^{143,144} (Fig 17). Se identificaron los tractos afectados y los núcleos hacia los que se proyectan y se comparó con la estimación preoperatoria de cada contacto. Los datos de la RMf con provocación de síntomas, se utilizaron para identificar las zonas cerebrales hiperactivas en cada paradigma expuesto al paciente y acorde con sus obsesiones y compulsiones, estas zonas también se correlacionaron con el análisis del VTA de cada contacto.



Figura 17. Volumen de activación de los contactos del electrodo (A). El calculo del mismo se realiza mediante la utilización del programa informático Optivise® (Medtronic). Se toma el radio de la esfera (B) y se calcula su volumen para ser utilizado como un “punto-semilla” en la generación de tractos.

Análisis estadístico: Se obtuvieron las puntuaciones de YBOCS de los 5 periodos de “encendido”, se realizó una comparación descriptiva de las puntuaciones de YBOCS según los contactos del electrodo. Se obtuvo la mediana y los rangos intercuartílicos (RIC) de las puntuaciones y se comparó con una prueba de Wilcoxon, considerando una $p < 0,05$ como resultado estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa informático Graphpad prism 5.0 (La Jolla California, USA).

6.4. Sección 4: Comparación de nuestro método de localización de dianas para ECP con el método basado en los atlas estereotácticos en pacientes con trastornos del movimiento

Pacientes

Hemos utilizado los estudios de imagen de nueve pacientes que fueron operados en nuestro centro entre 2011 y 2014. Los datos clínicos, demográficos, estado clínico preoperatorio, parámetros de estimulación y resultado clínico postoperatorio se resumen en la tabla 5. Los datos de RM y los parámetros de la tractografía así como los programas informáticos utilizados son los mismos a los utilizados en la sección 2. Los resultados clínicos fueron obtenidos según la puntuación de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) para todos los pacientes en estado de “Off” medicación. Estas puntuaciones se obtuvieron en el periodo pre y postoperatorio.

Optimización de la diana de ECP

Utilizando el método detallado en la sección 2, hemos obtenido “la diana optimizada” (DO) para la EP y el TE. Las áreas de proyección utilizadas están resumidas en

la tabla 3 y el método para definir las dianas optimizadas para el TE y la EP se resumen en las figuras 18 y 19.

Pacientes	Edad/género /diagnóstico	Clínica pre-ECP	Diana	Tray. No.	CEEC		Parámetros (v-ms-Hz)	Resultado clínico post-DBS	Seguimiento (meses)
					I 0 1 2 3	D 8 9 10 11			
1	47/F/EP	UPDRS Off-med: 37	NST	2I, 2D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 2.5-90-130 D: 2.2-90-130	UPDRS Off-Med: 8	15
2	54/M/EP	UPDRS Off-med: 39	NST	6I, 4D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 2.7-60-160 D: 2.7-60-160	UPDRS Off-Med: 23	10
3	64/M/EP	UPDRS Off-med: 28	NST	2I, 3D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3.5-90-130 D: 4.0-90-130	UPDRS Off-Med: 8	6
4	60/M/EP	UPDRS Off-med: 18	NST	2I, 1D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 1.2-90-130 D: 1.5-90-130	UPDRS Off-Med: 6	5
5	70/M/EP	UPDRS Off-med: 42	NST	2I, 2D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3.0-60-130 D: 2.5-60-130	UPDRS Off-Med: 25	4
6	58/F/EP	UPDRS Off-med: 50	NST	2I, 3D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3.0-60-130 D: 3.0-60-130	UPDRS Off-Med: 13	3
7	68/M/TE	FTM: 61	VIM B	3I, 2D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 2.8-60-190 D: 3.0-60-190	FTM: 10	16
8	69/F/TE	FTM: 49	VIM B	3I, 3D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3.0-60-130 D: 3.5-60-130	FTM: 8	7
9	40/M/TE	FTM: 47	VIM B	4I, 4D	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 4.0-60-180 D: 2.7-60-180	FTM: 24	3

Tabla 5. Datos clínicos y demográficos de los pacientes incluidos en el estudio, parámetros de estimulación, resultado clínico y seguimiento. F, femenino. M, masculino. EP, enfermedad de Parkinson. TE, temblor esencial. UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale. FTM, Fahn-Tolosa-Marin scale. NST, núcleo subtalámico. VIM B, núcleo ventral intermedio bilateral. Tray, trayectorias. I, izquierda. D, derecha. CEEC, los contactos clínicamente efectivos se muestran resaltados. v-ms-Hz, voltios-milisegundos-Hertzios. Off-med: medicación “off”.

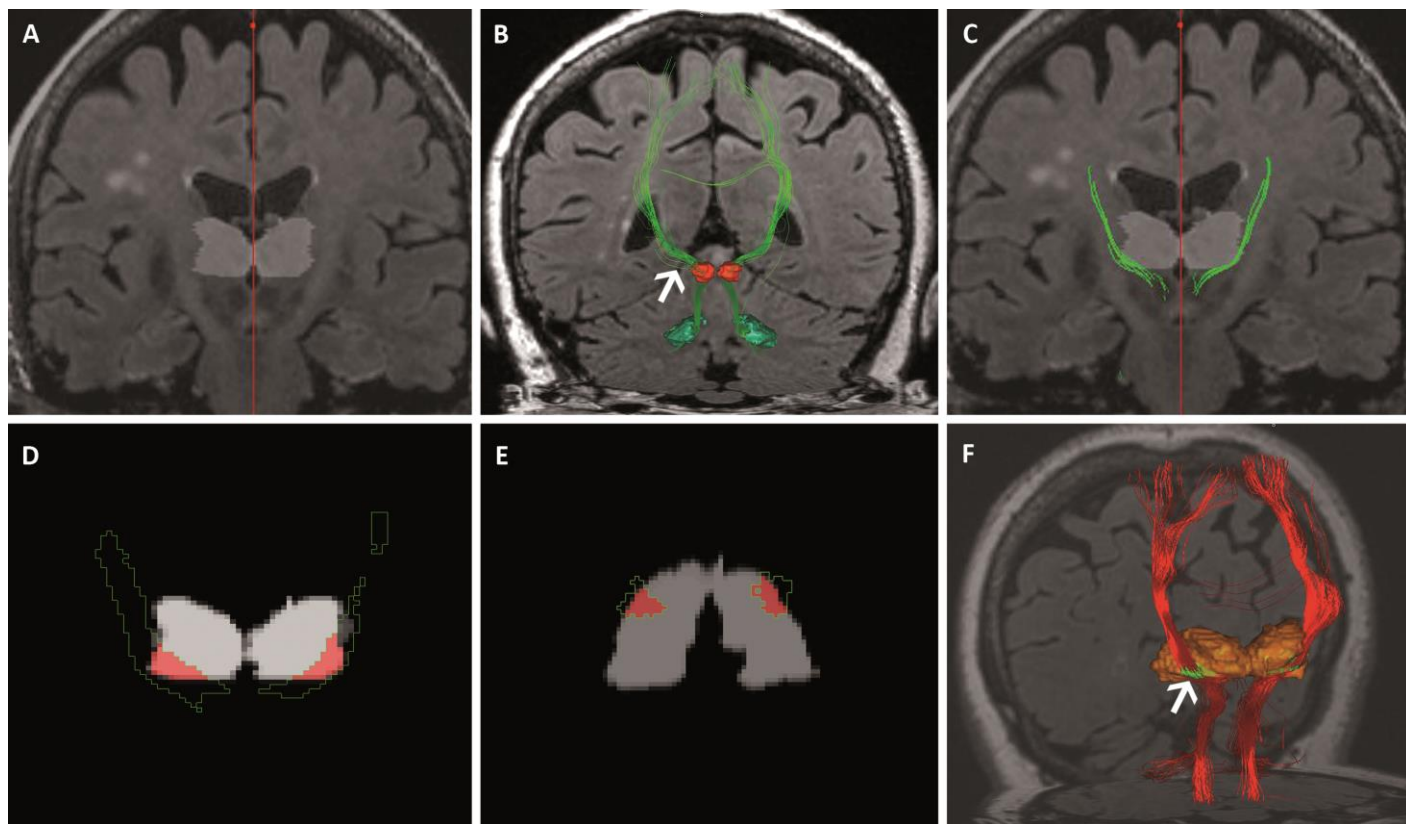


Figura 18. Método de optimización de dianas para ECP en TE. Se realiza la segmentación manual del tálamo, el cual es exportado como objeto 3D y binarizado. Luego, es importado de nuevo como secuencia de RM. Se coregistra con la RM estructural (A) y la tractografía se genera a partir de 2 RIs como el núcleo dentado y el núcleo rojo (B). Se le aplica una reconstrucción multiplanar al tracto generado (tracto dentatorubrotálmico) y en la sección de segmentación se seleccionan los voxels que se encuentran en la intersección del tálamo binarizado y el tracto reconstruido (D y E). Finalmente se genera un objeto coincidente con el núcleo VIM del tálamo (Flecha en F).

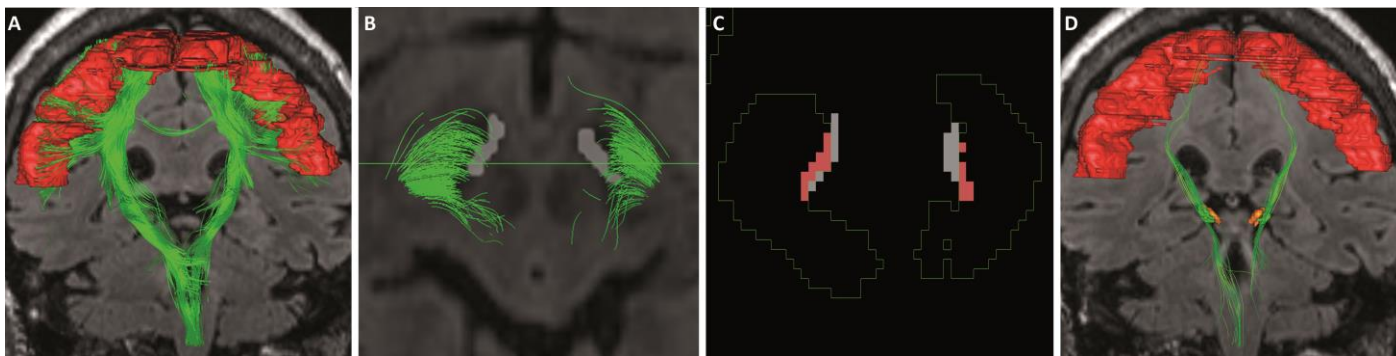


Figura 19. Método de optimización de dianas para ECP en EP. Se realiza la segmentación manual de M1 y el área motora suplementaria para generar los tractos (A), se segmenta el NST, el cual es exportado como objeto 3D y binarizado (B). Luego, es importado de nuevo como secuencia de RM. Se coregistra con la RM estructural. Se le aplica una reconstrucción multiplanar al tracto generado y en la sección de segmentación se seleccionan los voxels que se encuentran en la intersección del subtálamo binarizado y el tracto reconstruido (C). Finalmente se genera un objeto coincidente con el área motora del NST (D).

Cirugía estereotáctica “sin marco”

Un día antes de la cirugía, bajo anestesia local, se fijaron en el cráneo del paciente siete fiduciales de referencia del sistema de estereotaxia. Luego se realizó una tomografía computarizada (TAC), y estos datos se fusionaron con los estudios de RM preoperatoria utilizando el software Framelink® 5.1 (Medtronic Iberica, España). La diana inicial se determinó utilizando el sistema de referencia CA-CP según el atlas Schaltenbrand y Wahren. Las dianas definidas fueron el NST para los pacientes con EP y el VIM para los pacientes con TE (las coordenadas se muestran en la tabla 6). La trayectoria óptima del electrodo se eligió para evitar a los vasos sanguíneos, surcos y ventrículos. El sellante

Duraseal® (Integra LifeSciences, Francia) se utilizó para tapar los agujeros de trépano y así evitar la salida de LCR. La posición final del electrodo se determinó mediante el MER, micro y macroestimulación. Las regiones que mostraron la actividad electrofisiológica típica del NST por MER, fueron valorados con micro y macroestimulación tomando en cuenta la mejoría de los síntomas neurológicos y los posibles efectos secundarios. La trayectoria se modificó hasta que el MER y los efectos de la estimulación fueron satisfactorios. Los electrodos implantados eran de la referencia 3389 (Medtronic Iberica, España). Por último, el paciente se sometió a la implantación del generador de impulsos.

Comparación de la diana basada en la tractografía (DO) con la diana basada en el atlas (DA) con respecto al contacto del electrodo clínicamente más eficaz (CEEC)

Después de la cirugía, se realizó un TAC cerebral del paciente con los electrodos implantados. Estas imágenes se fusionaron con la planificación y la RM preoperatoria. En el postoperatorio inmediato, un neurólogo experto en trastornos del movimiento evaluó los pacientes y seleccionó la combinación de contactos clínicamente más eficaces y con menos efectos secundarios. La estimulación se programó con corriente constante, lo que permite evitar el efecto de los cambios de impedancia que suceden después de la cirugía (47). Después de un corto periodo de seguimiento clínico (tabla 6), las coordenadas del centro del polo catódico de los contactos de los electrodos clínicamente eficaces (CEEC) se determinaron midiendo su distancia a la línea CA-CP y la línea mediosagital. Las coordenadas de la DO se determinaron como el centro geométrico de la parcelación midiendo su distancia a la línea CA-CP y la línea mediosagital. Estos grupos de coordenadas obtenidas (coordenadas de los CEEC y coordenadas DO) más las coordenadas escogidas al principio de la cirugía, basadas en atlas Schaltenbrand-Wahren (DA), se

resumen en la tabla 7. El objetivo es comparar las distancias entre las DO y el CEEC con las distancias entre las DA y el CEEC, tomando como “gold standard” el CEEC que básicamente representa el mejor resultado clínico.

La distancia Euclídea entre las coordenadas de los CEEC y las coordenadas de la DA fue medida por la siguiente fórmula: $\sqrt{(XA-XE)^2+(YA-YE)^2+(ZA-ZE)^2}$; donde A es = a las coordenadas de la DA y E es = a las coordenadas de los CEEC (distancia A-E). Del mismo modo, la distancia Euclídea entre las coordenadas de los CEEC y las coordenadas de la DO fue medida por la siguiente fórmula: $\sqrt{(XT-XE)^2+(YT-YE)^2+(ZT-ZE)^2}$; donde T es = a las coordenadas de la DO y E es = a las coordenadas de los CEEC (distancia T-E). La tabla 7 muestra tanto las distancias T-E y A-E y la diferencia para cada caso por lado.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático STATA versión 12.0 (TS, EEUU). Se utilizó la prueba de Wilcoxon de rangos con signo para comparar cada distancia y la mediana de las distancias, considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Paciente/lado	A coordenadas (mm)			E coordenadas (mm)			T coordenadas (mm)		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
1/I	-12	-3	-4	-11	0	-2	-10	-2	-3
1/D	12	-3	-4	12	-1	0	11	-3	-1
2/I	-12	-3	-4	-8	-3	-4	-13	-4	-3
2/D	12	-3	-4	10	-2	-4	10	-2	-4
3/I	-12	-3	-4	-12	-3	-10	-12	-5	-6
3/D	12	-3	-4	12	-3	-6	12	-5	-5
4/I	-12	-3	-4	-10	-4	-4	-10	-3	-4
4/D	12	-3	-4	12	1	-2	12	-3	-2
5/I	-12	-3	-4	-9	-4	-6	-8	-3	-7
5/D	12	-3	-4	10	-3	-6	9	-1	-7
6/I	-12	-3	-4	-11	1	-3	-11	-2	-5
6/D	12	-3	-4	9	0	-3	10	0	-5
7/I	-13	-6	0	-13	-5	1	-11	5	0
7/D	13	-6	0	12	-3	1	13	-7	2
8/I	-13	-6	0	-15	-2	5	-14	-5	4
8/D	13	-6	0	16	-2	5	14	-5	5
9/I	-14	-6	0	-12	-4	6	-12	-7	2
9/D	14	-6	0	11	-4	6	11	-4	3

Tabla 6. Relación entre las coordenadas basadas en los atlas (A) con las coordenadas de las dianas optimizadas (T) y las coordenadas de los electrodos clínicamente efectivos (E). Las coordenadas están referenciadas a la línea mediocomisural CA-CP. D, derecho. I, izquierdo.

Paciente/lado	Distancia T-E (mm)	Distancia A-E (mm)	Diferencia A-E T-E (mm)
1/I	2.45	3.74	1.29
1/D	2.45	4.47	2.02
2/I	5.20	4.00	-1.20
2/D	0.00	2.24	2.24
3/I	4.47	6.00	1.53
3/D	2.24	2.00	-0.24
4/I	1.00	2.24	1.24
4/D	4.00	4.47	0.47
5/I	1.73	3.74	2.01
5/D	2.45	2.83	0.38
6/I	3.61	4.24	0.64
6/D	1.41	4.36	2.94
7/I	2.24	1.41	-0.82
7/D	4.24	3.32	-0.93
8/I	3.32	6.71	3.39
8/D	3.61	7.07	3.47
9/I	5.00	6.63	1.63
9/D	3.00	7.00	4.00

Tabla 7. Distancia Euclídea de las coordenadas. T-E, Distancia entre la diana optimizada y el contacto del electrodo clínicamente efectivo. A-E, Distancia entre la diana basada en los atlas y el contacto del electrodo clínicamente efectivo. Diferencia (dif.) entre las distancias. I, izquierda. D, derecha.

6.5. Sección 5: Correlación clínica del volumen de tejido activado (VTA) y las dianas optimizadas (DO) obtenidas por tractografía en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Pacientes

Se incluyeron 6 pacientes con EP operados en nuestro centro desde 2011 hasta 2014 con una edad media de 60,5 años. Con un periodo mínimo de 1 año de seguimiento. Los datos demográficos, clínicos y parámetros de estimulación se muestran en la tabla 8. Los resultados clínicos fueron obtenidos según la puntuación de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III para todos los pacientes en estado de “Off” en la medicación dopaminérgica. Estas puntuaciones se obtuvieron en el periodo pre y postoperatorio y se expresan en medianas y rangos intercuartílicos.

Adquisición y procesamiento de datos de neuroimagen

Los datos de RM y los parámetros de la tractografía así como los programas informáticos utilizados son los mismos a los utilizados en la sección 2. La obtención de la diana optimizada (DO) mediante la tractografía se realizó con el mismo método descrito en las secciones 2 y 4. (Figs 13, 18, 19; tabla 3).

Pacientes	Edad/género /diagnóstico	UPDRS III pre-ECP Off-med. I/D		Diana	CEEC		Parámetros (v- ms-Hz)	UPDRS III post-ECP Off-med I/D		Seguimiento (meses)
1	50/F/EP	11	13	NST	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3,2-90-130 D: 3,6-90-130	7	3	35
2	55/M/EP	20	13	NST	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 2,3-60-160 D: 4,5-60-160	10	9	22
3	66/M/EP	18	20	NST	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 2-60-130 D: 2-60-130	14	14	17
4	62/M/EP	12	7	NST	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3,5-90-130 D: 4-90-130	2	1	12
5	70/M/EP	14	12	NST	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3,3-60-130 D: 3,5-60-130	10	10	15
6	60/F/EP	20	18	NST	I 0 1 2 3	D 8 9 10 11	I: 3-60-130 D: 3-90-130	8	1	14

Tabla 8. Datos clínicos y demográficos de los pacientes incluidos en el estudio, parámetros de estimulación, resultado clínico y seguimiento.

ECP, estimulación cerebral profunda. F, femenino. M, masculino. EP, enfermedad de Parkinson. UPDRS III, unified Parkinson's disease rating scale, motor part. NST, núcleo subtalámico. I, izquierda. D, derecha. CEEC, los contactos clínicamente efectivos se muestran resaltados. v-ms-Hz, voltios-milisegundos-Hertzios. Off-med: medicación “off”.

Cirugía

El procedimiento quirúrgico se llevo a cabo de la misma manera que esta descrito en la sección 4 (véase apartado *Cirugía estereotáctica “sin marco”*).

Calculo del volumen de tejido activado (VTA) y superposición del VTA con la DO

El cálculo del VTA se llevo a cabo mediante el programa informatico Optivise® (Medtronic, Iberica) basado en los estudios de McIntyre y cols^{143,145}, se obtuvo el radio de las esferas del VTA por cada paciente por cada electrodo y utilizando la formula:

$V = \frac{4}{3}\pi R^3$ se estimaron los volúmenes de cada esfera en mm³ (tabla 9). Las esferas luego

fueron reconstruidas como objetos 3D usando el programa informático Materialise Mimics Innovation Suite 17.0 (Leuven, Belgica) y luego fueron exportadas como imágenes DICOM. Esta imagen fue coregistrada con el TAC postoperatorio y alineada a los contactos de los electrodos de estimulación, según el contacto efectivo de cada electrodo, este contacto efectivo se obtuvo después del periodo de seguimiento, basado en la mejoría en la mejoría clínica y los efectos secundarios. Esta esfera que representa el VTA fue también coregistrada con la imagen de RM con la DO obtenida por tractografía y se obtuvo el solapamiento entre ambas (VTA-DO) expresado en número de voxels coincidentes y finalmente el porcentaje de solapamiento (Fig 20).

Casos	Nro voxels DO	Volumen VTA (mm³)	Nro de voxels de solapamiento VTA/DO
1/I	59	167,56	46
1/D	57	195,43	31
2/I	39	96,97	9
2/D	45	45,82/100,06*	31
3/I	43	81,54	6
3/D	36	81,54	8
4/I	128	188,99	56
4/D	169	228,04	109
5/I	78	151,91	41
5/D	67	164,64	17
6/I	82	132,18	48
6/D	83	158,89	16

Tabla 9. Análisis de imagen del volumen de tejido activado relacionado con la Diana optimizada obtenida por tractografía (DO). Se computaron la cantidad de voxels que contenía la DO luego se obtuvo el volumen del VTA mediante el programa Optivise® (Medtronic, Iberica). Finalmente se obtuvo el numero de voxels de solapamiento entre ambas estructuras. Nro, numero. *Para este paciente fue necesario fusionar 2 esferas, dado que estaba siendo sometido a estimulación bipolar.

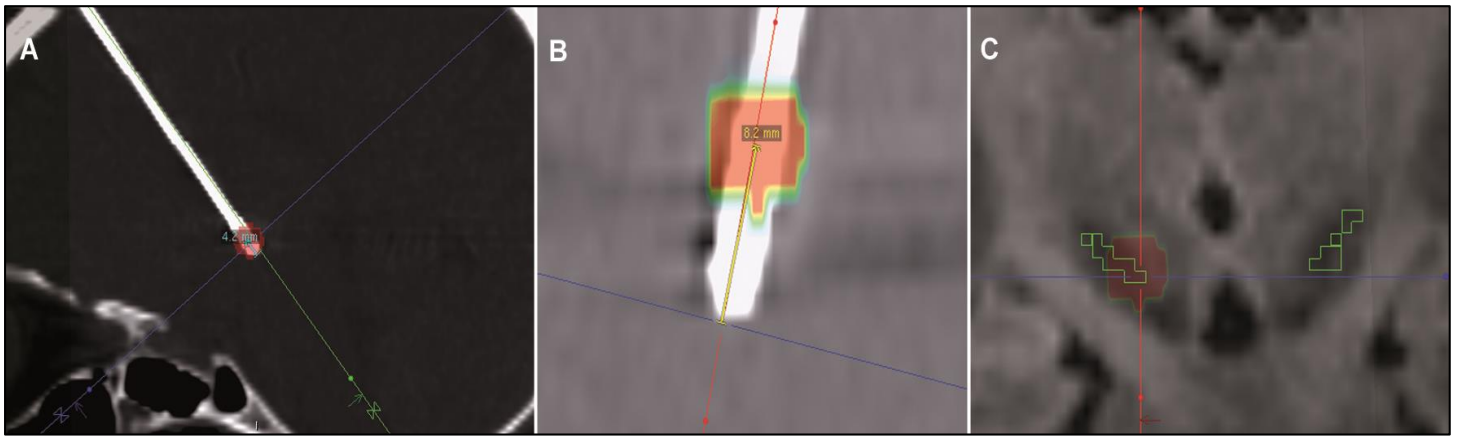


Figura 20. Se realiza un coregistro de la esfera obtenida con el TAC postquirúrgico para que dicha esfera sea alineada al electrodo efectivo (A y B). Luego se coregistra la esfera alineada con la RM estructural donde se ve la coincidencia de la esfera con la diana tractográfica optimizada (DO) (C). Se seleccionan los voxels de la intersección de ambas estructuras y se obtiene un porcentaje de solapamiento.

Análisis estadístico

Las variables de resultado incluyen el porcentaje de mejoría basado en la puntuación UPDRS III (motor) pre y postoperatoria de cada lado de cada paciente como variable dependiente y el porcentaje de solapamiento entre el VTA y la diana obtenida por tractografía como variable independiente. El porcentaje de solapamiento se obtuvo contabilizando los voxels de la diana tractográfica que coincidían con los voxels del VTA.

Se realizó un test de Wilcoxon de rangos con signo para comparar las medianas de las puntuaciones del UPDRS III pre y post ECP, con el fin de definir si el tratamiento de ECP ha sido efectivo en los pacientes. Se realizó un análisis de correlación de Spearman para definir si existe relación entre el porcentaje de mejoría clínica expresado por el UPDRS III post ECP con el área de influencia (VTA) de la estimulación sobre la DO

expresado en porcentaje solapamiento de voxels entre ambas áreas. Se consideró una $p < 0,05$ como un resultado estadísticamente significativo.

7. RESULTADOS

7.1. Sección 1: Estimulación cerebral profunda en el trastorno obsesivo compulsivo:

Es el lado relevante?

Caso 1

Este es el caso de un paciente varón diestro de 30 años de edad, quien fue diagnosticado con TOC a la edad de 20 años. Su madre también fue diagnosticada de TOC y se había suicidado. Él había sido ingresado varias veces en 10 años por intento de suicidio. Se intentaron tratamientos psicoterapéuticos y psicofarmacológicos sin éxito. Sus síntomas producían una marcada interferencia con su vida cotidiana asociado a un marcado aislamiento social. Sus síntomas consistían en múltiples imágenes intrusivas y obsesiones con un impacto emocional significativo. El contenido era predominantemente sexual, agresivo, moral y supersticioso. Estos síntomas se agravaron por la presencia de compulsiones de chequeo, rituales repetitivos mentales y la necesidad de contar o confesar sus obsesiones a los demás. La puntuación Y-BOCS basal fue de 33. El paciente se sometió a cirugía de ECP en nuestro centro. Se realizó una implantación bilateral de electrodos en ambos NST y Nacc (Fig 9). Durante el postoperatorio inmediato, se testaron diferentes combinaciones de electrodos siguiendo una secuencia preseleccionada acorde al protocolo y los parámetros arriba mencionados (material y métodos/sección 1).

La puntuación de Y-BOCS se midió justo antes de cambiar cada combinación de estimulación. Las puntuaciones de Y-BOCS en las combinaciones correspondientes fueron: NST izquierdo y derecho: 20; Nacc izquierdo y derecho 20; NST y Nacc derechos: 28; NST y Nacc izquierdos: 16; Nacc derecho y NST izquierdo: 24; NST derecho y Nacc

izquierdo: 24 (Fig 21). En base a los hallazgos, la estimulación definitiva se realizó con los siguientes parámetros: Nacc izquierdo en (-0 y +4 V, 90 ms, 130 Hz) y NST izquierdo (-0 y +3,5 V, 90 ms, 130 Hz). El paciente fue dado de alta con una significativa reducción de las obsesiones y compulsiones, con una mayor resistencia a las mismas, y con alivio importante de su ansiedad. Durante el seguimiento a 1 y 3 meses, la mejoría persistió con puntuaciones de YBOCS de 16 y 15 respectivamente. Así también, su comportamiento mejoró significativamente. Después de 4 meses de seguimiento, desarrolló una alteración visual en el ojo izquierdo de origen desconocido, se decidió apagar el contacto más distal del electrodo del Nacc izquierdo debido a su proximidad a la vía óptica. Esto llevó a un empeoramiento de sus obsesiones y compulsiones, y de sus puntuaciones en ansiedad y depresión. Desde entonces, sus electrodos han sido reprogramados varias veces durante los siguientes 11 meses, siendo la mejor combinación los electrodos en el lado izquierdo de manera consistente (Fig 21).

Caso 2

Este es el caso de una paciente diestra de 35 años de edad, diagnosticada de TOC a los 16 años de edad. Su tía también fue diagnosticada de TOC. Al principio, sus síntomas consistieron en una lentitud extrema en las tareas diarias, acompañados por la indecisión, el perfeccionismo y la minuciosidad. Tenía ideas obsesivas asociadas a un trastorno dismórfico corporal, con rituales de verificación y conductas de evitación que condujeron a la casi completa inactividad. Además de presentar extrema lentitud, también presentaba obsesiones de simetría y compulsiones de verificación (especialmente en el peinado del cabello), esto habría estado dominando su estado mental y ocupando la mayor parte de su actividad diaria, siendo incapaz de asistir trabajo en los últimos meses. También

experimentaba episodios de agitación psicomotriz y agresividad cuando no podía ejecutar los rituales asociado a rigidez generalizada e inhibición motora. La puntuación Y-BOCS basal fue de 33. Sus antecedentes patológicos incluyen sufrimiento fetal, discapacidad intelectual, problemas de desarrollo cognitivo (especialmente en el área visuoespacial), y con un coeficiente intelectual de 70. La paciente fue evaluada para cirugía debido a la refractariedad a los medicamentos y a la psicoterapia. La paciente fue sometida a ECP y se realizó una implantación bilateral de electrodos en ambos NST y Nacc (Fig 9). Durante el postoperatorio inmediato, se testaron diferentes combinaciones de electrodos siguiendo una secuencia preseleccionada acorde al protocolo y los parámetros arriba mencionados (material y métodos/sección 1).

Las puntuaciones de Y-BOCS en las combinaciones correspondientes fueron: NST izquierdo y derecho: 18; Nacc izquierdo y derecho 16; NST y Nacc derechos: 15; NST y Nacc izquierdos: 12; Nacc derecho y NST izquierdo: 15; NST derecho y Nacc izquierdo: 16 (Fig. 21). En base a los hallazgos, la estimulación definitiva se realizó con los siguientes parámetros: Nacc izquierdo en (-0 y +4 V, 90 ms, 130 Hz) y NST izquierdo (-0 y +3,5 V, 90 ms, 130 Hz). Pocos días después del alta, sus síntomas se redujeron y la paciente afirmó que estaba "libre de obsesiones y compulsiones". Un mes después de la cirugía, su puntuación Y-BOCS era de 3. Tres meses después de la cirugía, la puntuación de la Y-BOCS fue de 0 y se reincorporo totalmente a su trabajo y a su vida familiar (Fig 22). Sus puntajes YBOCS se han mantenido entre 0 y 3 en más de 5 años de seguimiento

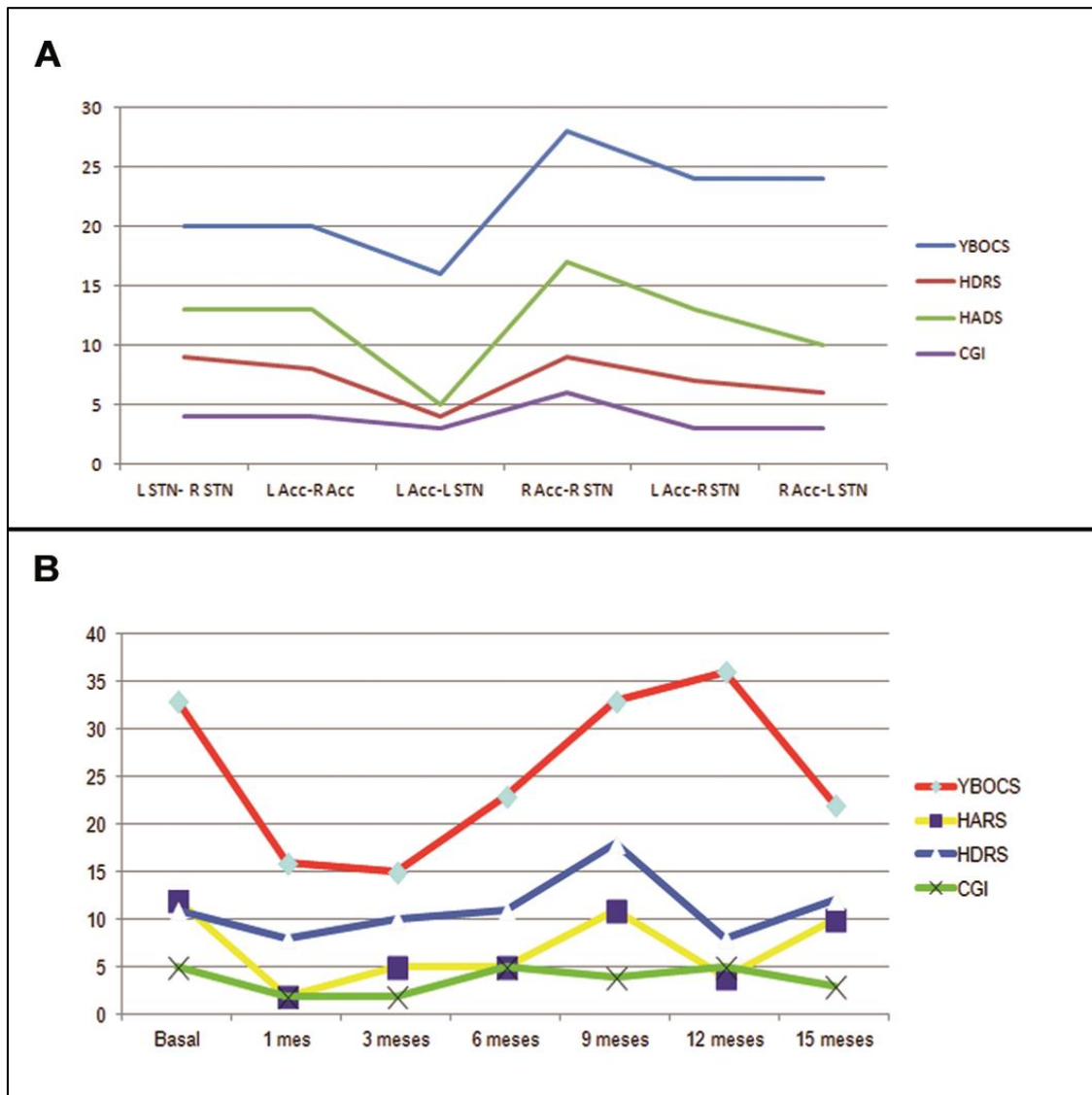


Figura 21. Curso clínico del caso 1. A, Es evidente la mejoría en las escalas de evaluación cuando se estimulaban ambas dianas del lado izquierdo. B, A los 12 meses el paciente sufre empeoramiento debido a la desconexión del sistema de estimulación por efectos secundarios. Una vez reconectado, a los 15 meses el paciente experimenta mejoría significativa estimulando las dianas (Acc y STN) del lado izquierdo. L = izquierda; R = derecha; Acc = Nucleus accumbens; STN = Nucleo subtalámico; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale; CGI = clinical global

impression; PANAS = Positive and Negative Attitude Scale; BECK = Beck Depression Inventory. Reproduced from “Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Is the Side Relevant?: Juan A. Barcia, Laura Reyes, Rocío Arza, Javier Saceda, Josué Avecillas, Rosa Yáñez, Julia García-Albea, Tomás Ortiz, Maria-Inés López-Ibor, Juan-José López-Ibor. Copyright © 2012 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

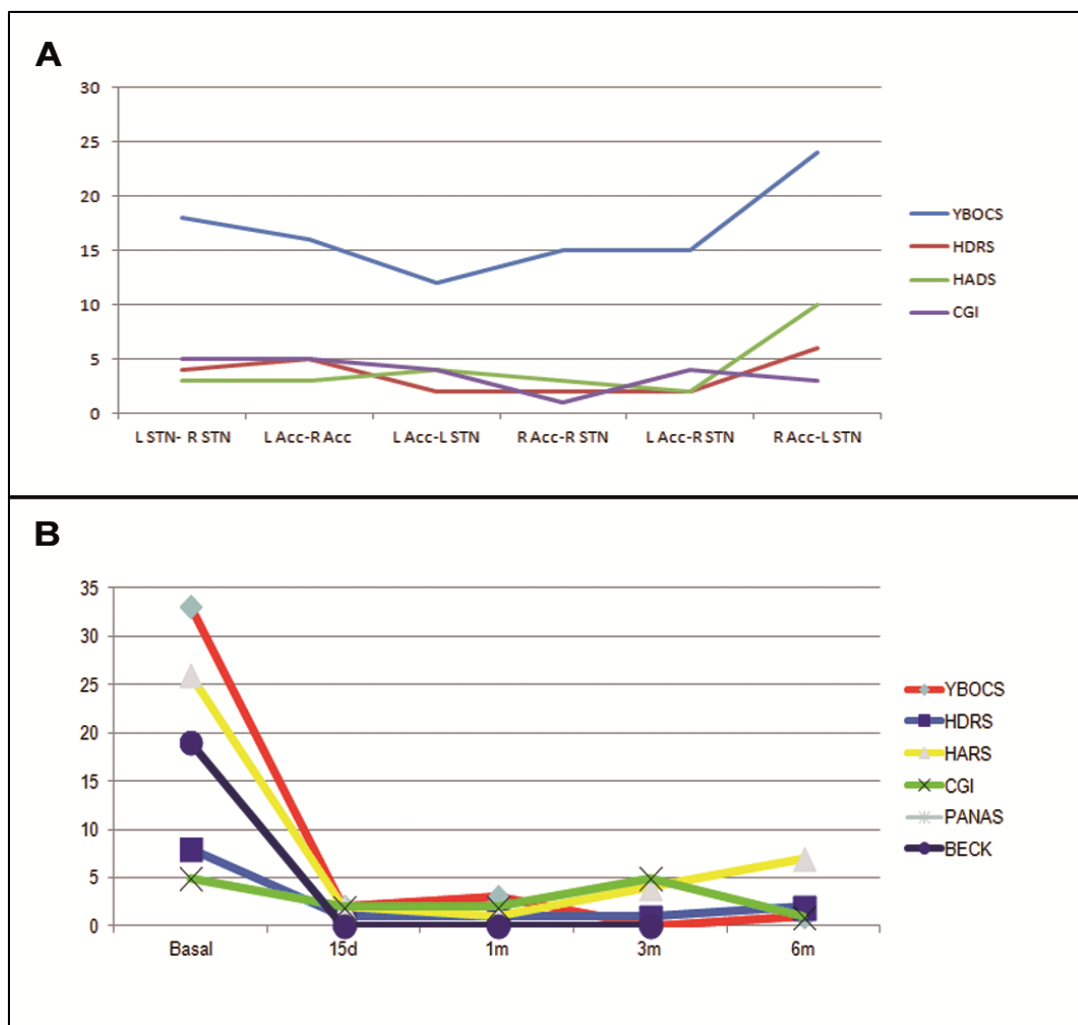


Figura 22. Curso clínico del caso 2. A, Es evidente la mejoría en las escalas de evaluación cuando se estimulaban ambas dianas del lado izquierdo. B, A los 15 días la paciente cumple criterios de curación estimulando las dianas (Acc y STN) del lado izquierdo. L = izquierda;

R = derecha; Acc = Nucleus accumbens; STN = Nucleo subtalámico; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale; CGI = clinical global impression; PANAS = Positive and Negative Attitude Scale; BECK = Beck Depression Inventory. Reproduced from “Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Is the Side Relevant?: Juan A. Barcia, Laura Reyes, Rocío Arza, Javier Saceda, Josué Avecillas, Rosa Yáñez, Julia García-Albea, Tomás Ortiz, Maria-Inés López-Ibor, Juan-José López-Ibor. Copyright © 2012 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

7.2. Sección 2: Modelo tractográfico de las conexiones cortico-ganglios basales y corticotalámicas y su potencial utilidad en la ECP

Análisis de volúmenes de los núcleos subcorticales

No se encontraron diferencias significativas entre los volúmenes estimados de todas las RIs subcorticales segmentadas intra-sujetos ni inter-sujetos; se encontró que estos valores están en línea con otros estudios histológicos y de RM^{55,146-150} (tabla 10).

Núcleos subcorticales	Volumen (M±DE) (mm3)
Tálamo I	4850±617
Tálamo D	5022±815
Núcleo caudado I	4689±822
Núcleo caudado D	4767±834
Putamen I	3045±489
Putamen D	3093±562
Núcleo subtalámico I	207±56
Núcleo subtalámico D	207±79
Núcleo rojo I	243±54
Núcleo rojo D	236±39
Núcleo dentado I	781±76
Núcleo dentado D	748±25

Tabla 10. Computo de los volúmenes de las estructuras de los ganglios basales, los cuales están acorde a estudios previos de volumetría de los ganglios basales^{34,146-151}

Vía cortico-estriatal y cortico-talámica involucrada en el circuito motor y premotor

Las cortezas M1, AMS y el AMpre-S proyectan hacia la región dorsolateral del Pt. También, las proyecciones de estas áreas corticales fueron enviadas hacia el Tal, estas proyecciones terminaban en la región dorsolateral del Tal definiendo la zona de los núcleos ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL) del Tal (acorde a la nomenclatura de Jones). El tracto dentatorubrotalámico (DRT) fue también reconstruido usando el ND como “región

de comienzo” (start region) en la generación de la tractografía y el NR como “region media” (mid region) (material y métodos/sección 2). Este tracto entra en el Tal por su borde mas inferior y lateral; y termina en el núcleo VIM (acorde a la nomenclatura de Hassler, ventral lateral posterior acorde a la nomenclatura de Jones). Desde el núcleo VIM, VL y VA existen proyecciones somatotópicamente organizadas hacia la corteza M1 y también al AMS y AMpre-S³⁹ (Fig. 23).

Vía cortico-estriatal y cortico-talámica involucrada en el circuito asociativo

La corteza DLPF y OFL proyectan hacia la cabeza y el cuerpo del NC, la porción ventral del Pt. Estos centros estriatales fueron proyectados hacia el núcleo VA, mediodorsal e intralaminar del Tal (acorde a la nomenclatura de Jones) (Fig. 24). Finalmente estas áreas talámicas proyectan hacia la corteza asociativa (DLPF, OFL y OFM)^{3,39,68,76,79,152-154}.

Vía cortico-estriatal y cortico-talámica involucrada en el circuito límbico

Las proyecciones de la corteza OFM y la CAC fueron enviadas al NC y al Pt, encontramos que estas proyecciones terminaban en la región ventromedial de estos centros estriatales. Estas áreas corticales también fueron proyectadas hacia el Tal y encontramos que estas proyecciones terminaban en la región medial del Tal coincidente con el grupo nuclear medial del Tal (núcleo mediodorsal, intralaminar, centromediano, etc). En este punto, encontramos que estas regiones se solapaban con las proyecciones que involucraban el circuito asociativo, probablemente debido a la compleja arquitectura de las fibras de sustancia blanca en estas zonas, lo cual no permite la definición precisa de cada grupo de subdivisiones. Tanto las regiones estriatales como las talámicas tenían conexiones

recíprocas con la corteza límbica (Fig. 25). También encontramos que la corteza límbica (corteza OFM y CAC) proyectaba hacia el Nacc^{3,53,55,113,130,133,152,153,155-166}.

Vía cortico-subtalámica involucrada en la vía hiperdirecta

Hemos reconstruido esta vía utilizando proyecciones de las cortezas M1, AMS y el AMpre-S hacia el NST. De esta manera, hemos identificado que estas zonas proyectan hacia la región dorsolateral del NST, la cual es coincidente con la parte motora del mismo. Hemos también generado proyecciones desde el NST al GPi. Esta vía subtálamo-palidal permite el “bypass” efectuado al circuito indirecto de los ganglios basales^{52,58,167-169}(Fig. 26).

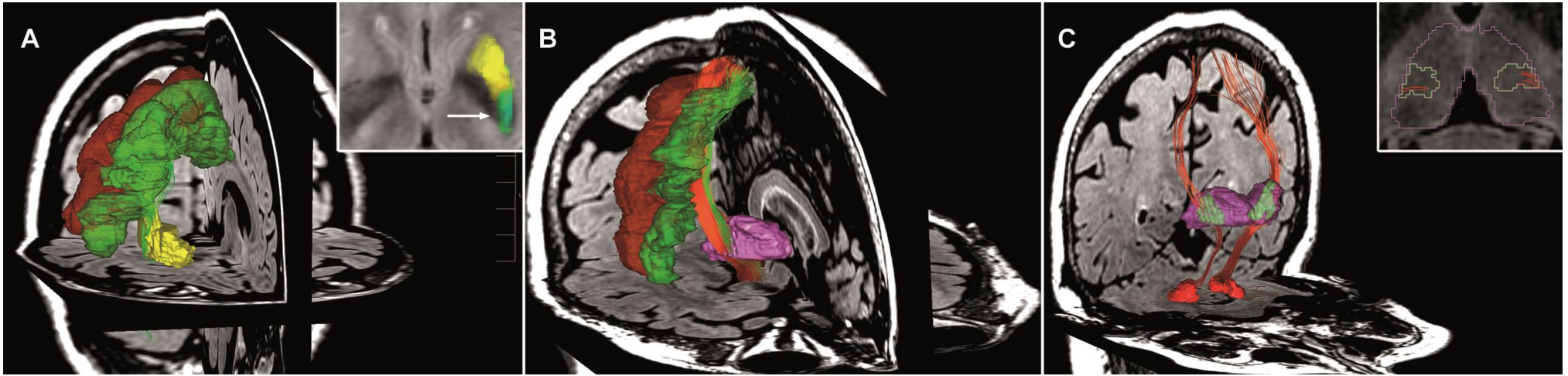


Figura 23. Modelo tractográfico del circuito motor. A, Proyecciones desde M1 y área premotora que terminan en la región dorsal del Pt (flecha en recuadro). B, Proyecciones corticotalámicas desde M1 y área premotora que terminan en región. C, Vía dentatorubrotalámica que se obtiene a través de las proyecciones del ND y el NR. Estas proyecciones terminan en la parte posterior del núcleo ventral lateral del tálamo (recuadro en C)

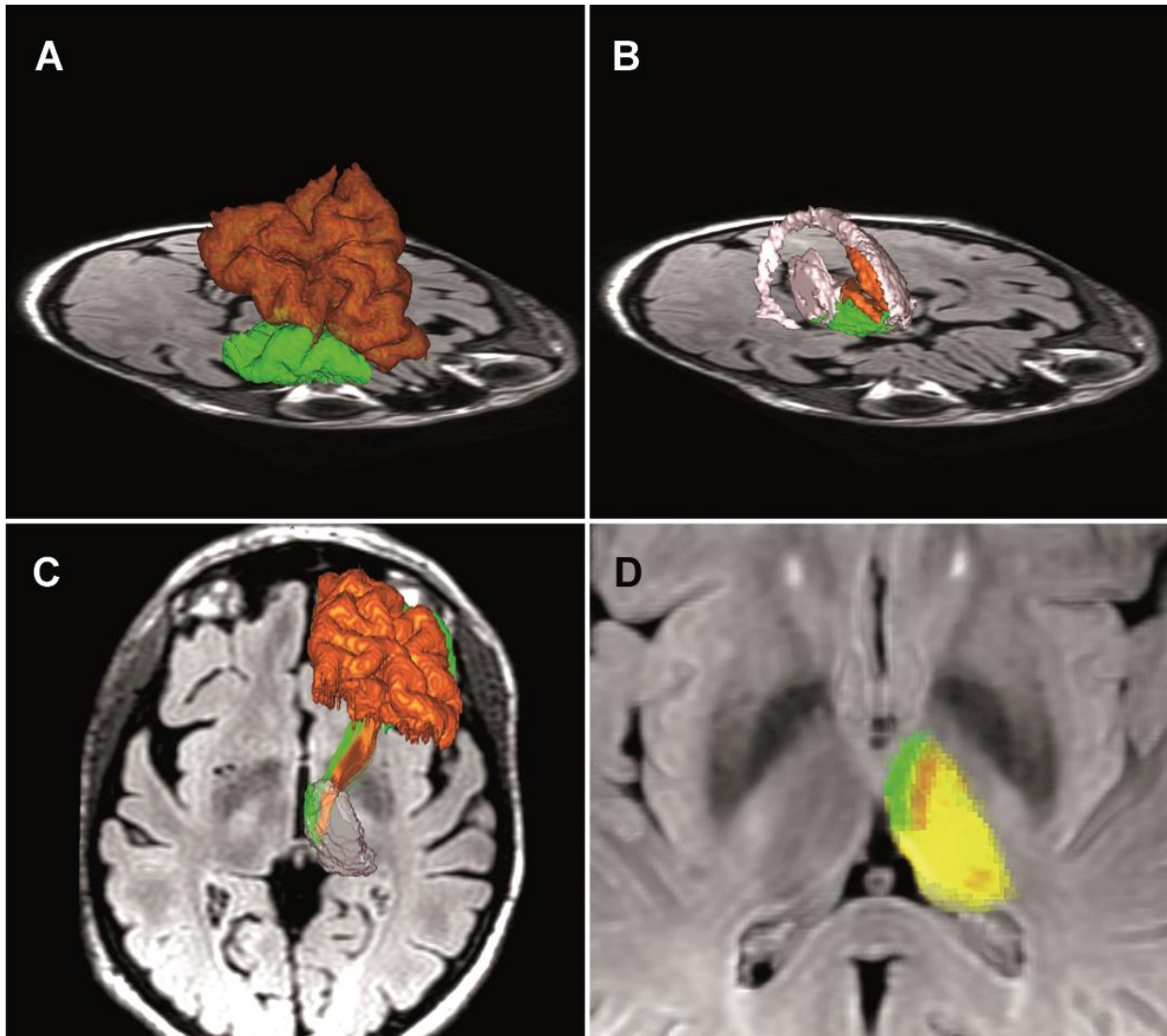


Figura 24. Modelo tractográfico del circuito asociativo. A, Corteza dorsolateral prefrontal (color naranja) y corteza orbitofrontal lateral (color verde). B, Se realiza una parcelación del estriado tomando las proyecciones de la corteza asociativa y se identifican regiones en el estriado ventral (el mismo código de colores de las cortezas). C, Mediante las proyecciones corticotálamicas se objetivan proyecciones hacia el núcleo ventral anterior y mediodorsal. D, Segmentos talámicos de la corteza asociativa (el mismo código de colores).

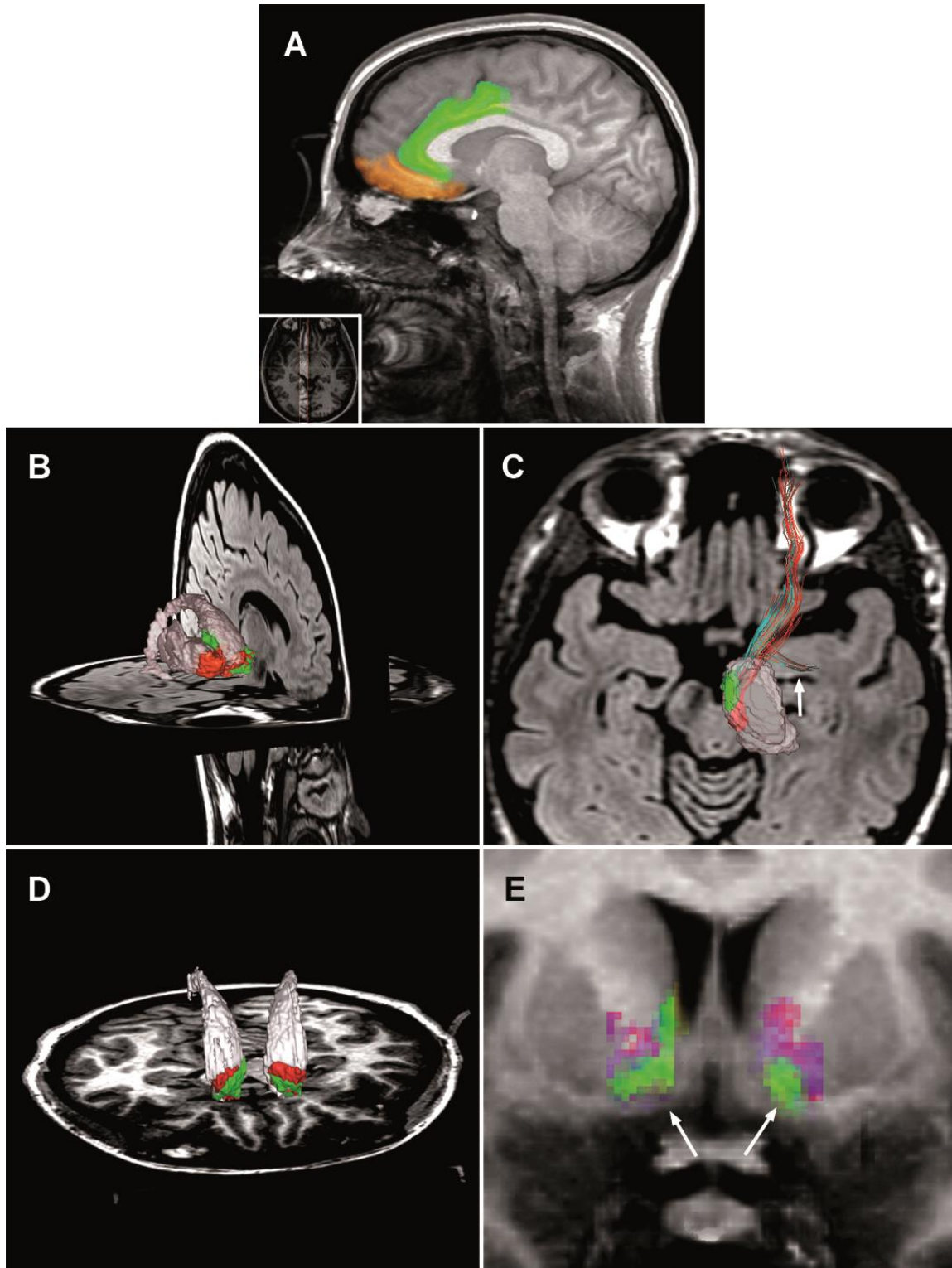


Figura 25. Modelo tractográfico del circuito límbico. A, Segmentación de las regiones corticales que forman parte del circuito límbico: corteza orbitofrontal medial (naranja),

corteza cingulada anterior (verde) B, Parcelación del estriado ventral obtenidas mediante las proyecciones de la corteza orbitofrontal medial (OFM) (color rojo) y corteza cingulada anterior (CAC) incluyendo la corteza subgenual (color verde). C, Parcelación del tálamo obtenido por las proyecciones de las mismas cortezas límbicas utilizadas para la segmentación del estriado. A partir de estas regiones (grupo nuclear medial del tálamo) también existen proyecciones amigdalares (flecha en B). D, Parcelación del Nacc obtenido por las proyecciones de la corteza límbica. E, Corte coronal de la RM de un paciente con TOC donde se muestran las proyecciones de la OFM (rojo) y la CAC (verde) (flechas en D).

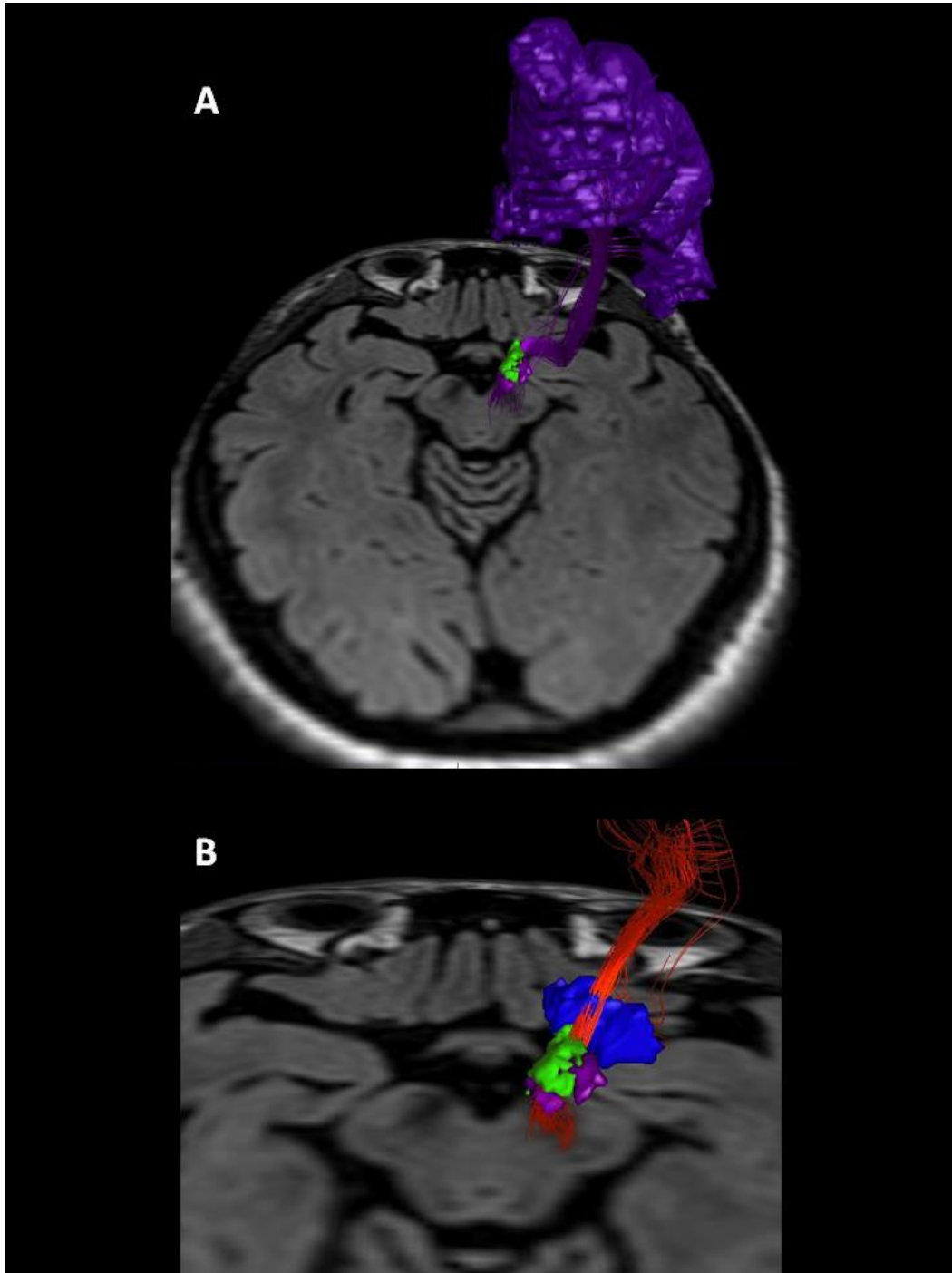


Figura 26. Modelo tractográfico de la vía hiperdirecta. A, Proyecciones de M1 a la región dorsolateral del NST (conexiones cortico-subtalámicas directas). B, Proyecciones subtálamo-palidales que es el punto de “bypass” al circuito indirecto.

Aplicaciones clínicas

El núcleo VIM se obtuvo mediante las proyecciones del tracto DRT hacia el Tal. Este segmento obtenido (VIM) se encontró que estaba conectado con las cortezas M1, SMA y pre-SMA (Fig. 27). El núcleo VIM integra la información del grupo nuclear del cerebelo en el Tal motor y es la diana principal de ECP para el TE. También hemos reproducido las tres zonas funcionales del NST; estas zonas incluyen la parte límbica, asociativa y el motora, las cuales se encuentran en la región anteromedial, mediodorsal y dorsolateral del NST respectivamente. Hemos encontrado la región límbica conectada a las cortezas OFM y CAC. La región asociativa tiene conexiones con la corteza DLPF y la OFL; y la región motora tiene conexiones con las cortezas M1, SMA y pre-SMA (Fig. 28). La región límbica del NST es una de las dianas de ECP para los pacientes con TOC refractario.

También, la región motora del NST es la diana principal de ECP para los síntomas motores de la EP. El Nacc es otra de las dianas de ECP para el TOC refractario, este núcleo recibe proyecciones de las cortezas OFM y CAC (Fig 29). Pudimos obtener el Nacc como segmento utilizando el conocimiento actual acerca de sus conexiones. También hemos segmentado las proyecciones de la corteza prefrontal en el NC, el cual también se ha considerado como diana potencial en el TOC (Fig 30). Nuestras conclusiones respecto de la localización de estos segmentos son coherentes con estudios previos^{36,43-45}.

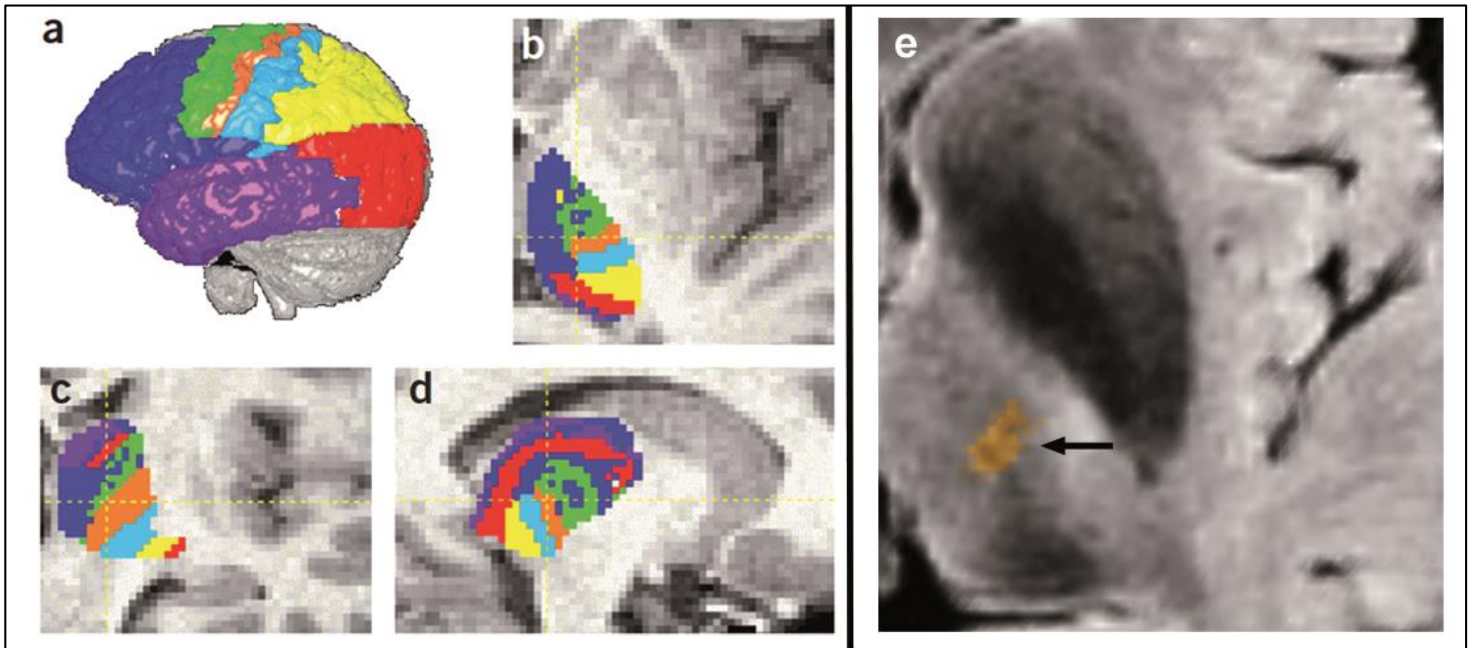


Figura 27. Comparación de nuestros resultados con los obtenidos mediante tractografía probabilística. Segmentación del tálamo basado en la conectividad con la corteza cerebral. A y B, El código de colores se representa en ambas estructuras para correlación estructural. C y D Representación de la segmentación talámicas en la RM estructural, el mismo código de colores que en A. E, Parcelación de las conexiones de M1 con el tálamo en la región coincidente con el núcleo ventral lateral (flecha), el mismo código de colores que en A. Reprinted and adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Neuroscience, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nat Neurosci. 2003;6(7):750–7. copyright (2003)

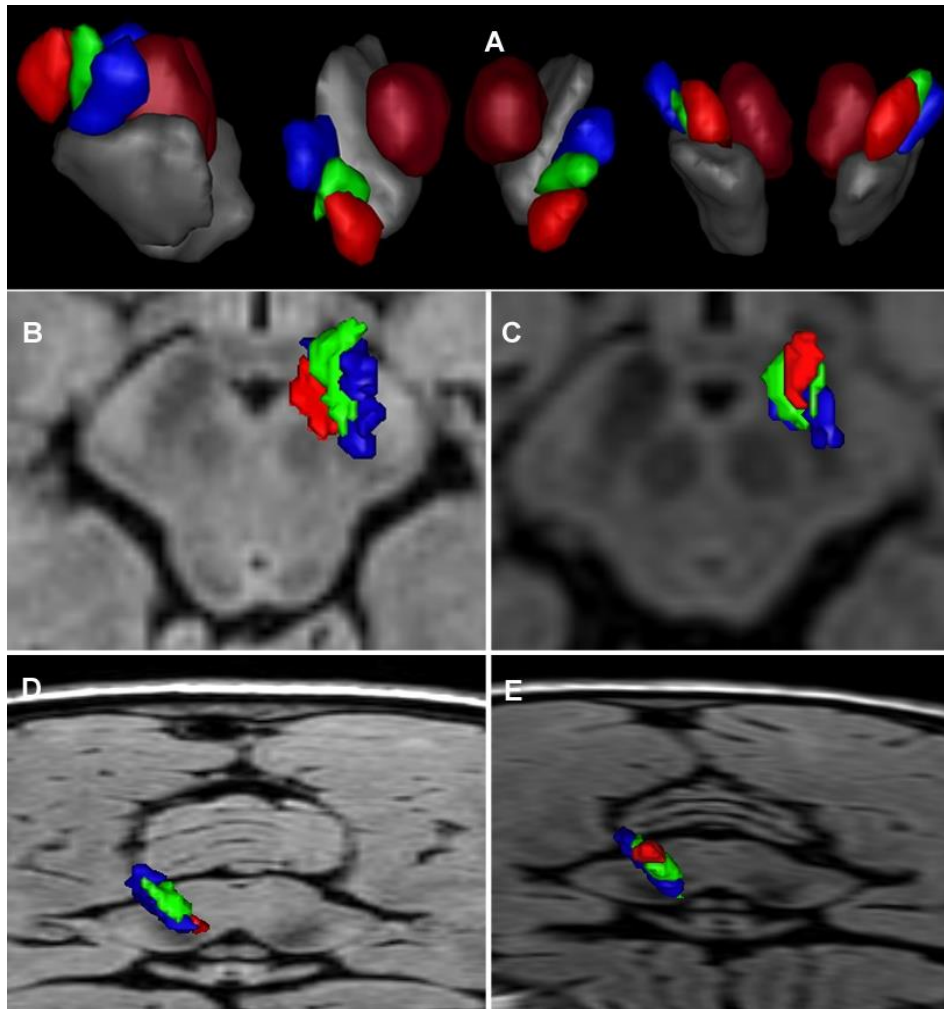


Figura 28. Comparación de nuestros resultados con los obtenidos mediante tractografía probabilística. A, Renderización de la sub-segmentación del núcleo subtalámico, “cluster anterior “límbico” (rojo), cluster medio “asociativo” (verde), cluster posterior “motor” (azul). Estas estructuras se muestran junto con el núcleo rojo (rojo oscuro) y con la sustancia negra (gris). B y C, Nuestros resultados de la parcelación del núcleo subtalámico en 2 pacientes D y E, Vista coronal de las mismas estructuras, el mismo código de colores que en A. Reprinted and adapted from Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-

parcellation using diffusion weighted imaging. Neuroimage. 2012;60(1):83–94 Copyright (2012), with permission from Elsevier.

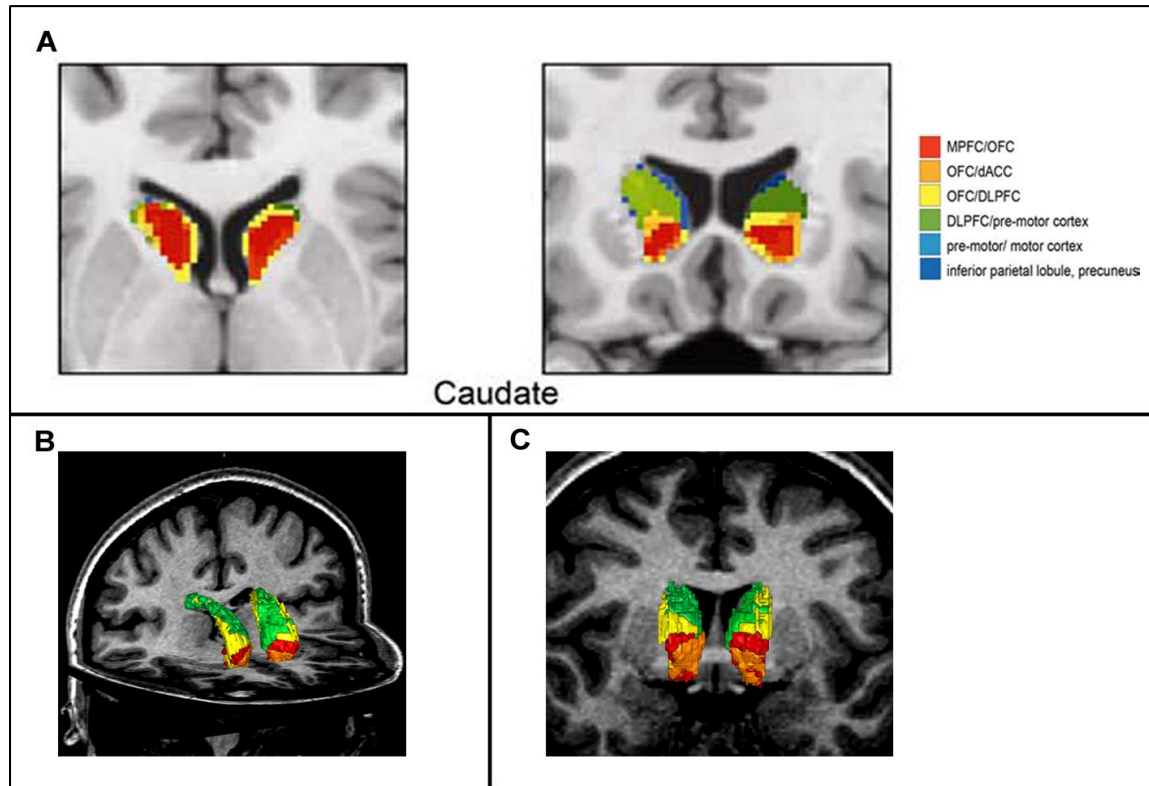


Figura 29. Comparación de nuestros resultados con los obtenidos mediante tractografía probabilística (TP). A, Patrones de conectividad cortical del núcleo caudado por TP. MPFC, corteza prefrontal medial; OFC, corteza orbitofrontal; dACC, corteza cingulada anterior dorsal; DLPFC, corteza dorsolateral prefrontal. B y C, Nuestros resultados del patrón de conectividad cerebral usando tractografía determinística en un paciente con TOC, el mismo código de colores que en A. Republished and adapted with permission of SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, from “Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook P a, Alexander DC, Parker GJM, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RSJ (2008) Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. J Neurosci 28(28):7143–52” permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

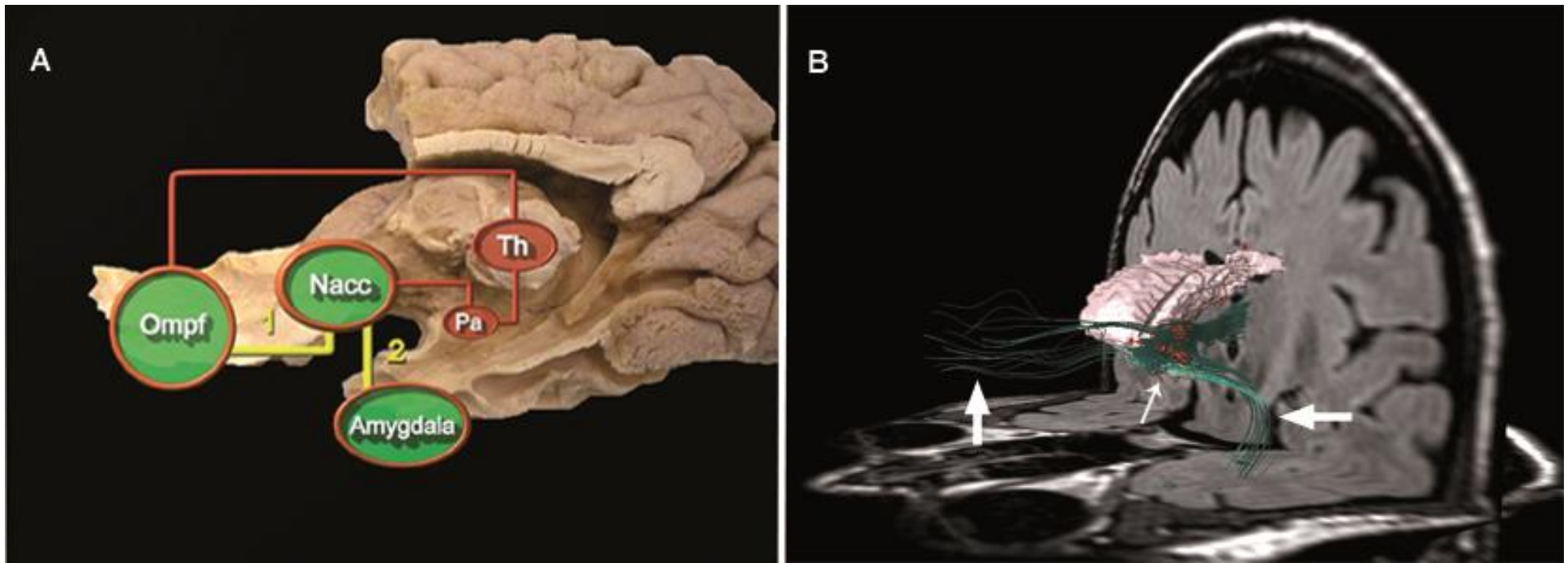


Figura 30. Conectividad anatómica del núcleo accumbens (Nacc). A, Disección de fibra blanca en cerebro post-mortem (vista medial), la corteza orbitofrontal medial (Ompf) proyecta preferentemente al Nacc, la salida desde este centro muestra conexiones con la amígdala el globo pálido (Pa) y el tálamo (Th) . B, Nuestros resultados generando la tractografía del área obtenida por nuestro método que es coincidente con el Nacc, estas áreas están conectadas con la amígdala y Ompf. Republished and adapted with permission of Wolters Kluwer Health, Inc., from “Rigoard P, Buffenoir K, Jaafari N, et al. The accumbofrontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study. *Neurosurgery*. 2011;68(4):1102–11; discussion 1111”.

7.3. Sección 3: Valoración clínica de la tractografía y la resonancia magnética funcional para la localización de dianas en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo

Los datos clínicos y demográficos, así como su dimensión sintomática y medidas terapéuticas previas a la ECP se resumen en la tabla 4. Los pacientes fueron todos tratados con ECP del Nacc bilateral acorde al procedimiento estándar. De los 10 pacientes incluidos, solo 6 pacientes concluyeron el estudio. En todos los casos, se comprobó la correcta ubicación de los electrodos en el Nacc (contacto 0) mediante una fusión del TAC postoperatorio con los estudios preoperatorios. En 2 pacientes fue necesario reintervenir para recolocación del electrodo. Ningún paciente tuvo complicaciones relacionadas con los procedimientos.

Comparación de las puntuaciones de YBOCS según los contactos del electrodo:

Se obtuvo un periodo de seguimiento de 20 meses para los 6 pacientes con 5 periodos de encendido y se obtuvieron las puntuaciones de YBOCS por paciente en cada contacto activado durante cada periodo. En la tabla 11 se resumen las puntuaciones de YBOCS por contacto por paciente. Cinco pacientes consideraron respondedores con mas de un 30% de mejoría global en la puntuación de YBOCS. Se realizo una comparación de las puntuaciones considerando el contacto 0 localizado en el Nacc como diana de referencia para todos los pacientes con el electrodo efectivo de cada paciente, que en solo uno de ellos fue la diana de referencia (Fig 31). La mediana de la puntuación de los pacientes cuando se estimulaba el contacto 0 fue de 23,5 RIC 18,5-35,5. Luego, cada paciente presentó un “contacto mas efectivo” (CE) con el cual el paciente logro su mayor mejoría después del periodo de seguimiento de 20 meses, este CE fue diferente en cada paciente. La mediana de

la puntuación de los pacientes cuando se estimulaba el CE fue de 17,5 RIC 8,5-21 (tabla 12). Estas medianas se compararon con test no paramétrico (Wilcoxon) obteniendo una p de 0,057 (Fig 31).

Casos	Y Basal	Y C0	Y C1	Y C2	Y C3	Sham
1	34	19	22	1	22	15
2	32	24	29	24	30	29
3	31	17	20	16	16	26
4	24	23	17	11	23	18
5	38	35	21	37	20	20
6	30	31	19	26	29	26

Tabla 11. Resumen de los resultados obtenidos con la estimulación de cada contacto. Se resaltan las mejores puntuaciones de YBOCS. Y, YBOCS; C, contacto del electrodo; Sham, periodo sin estimulación.

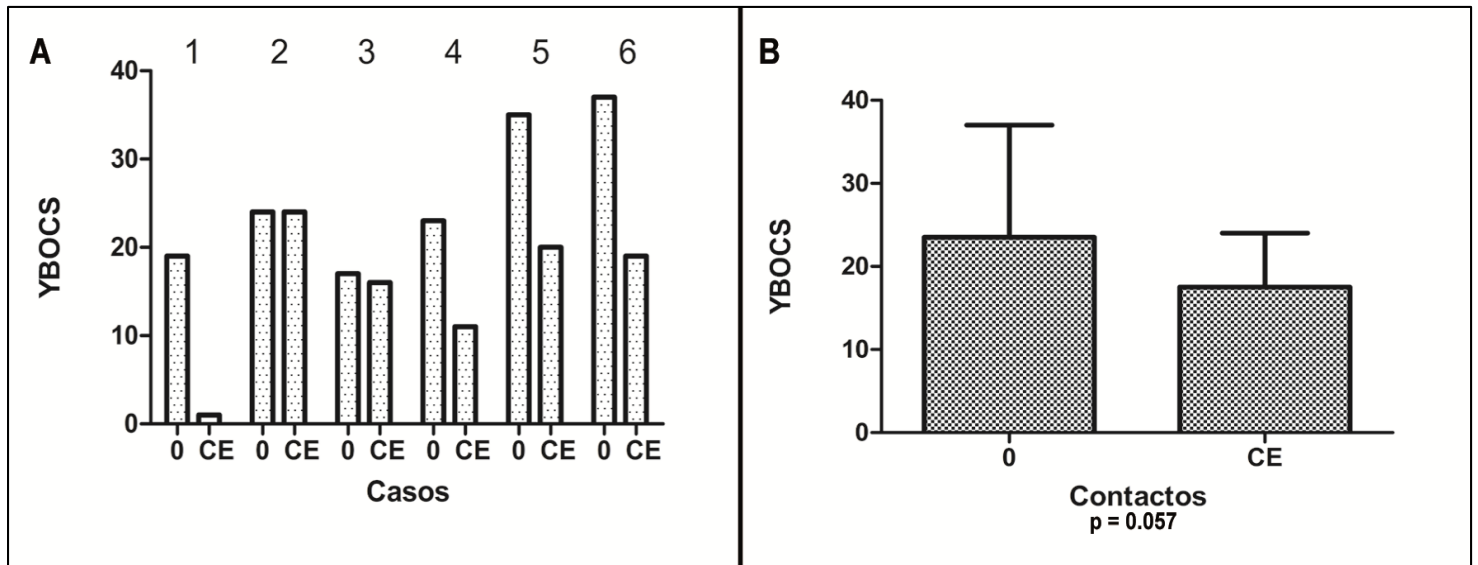


Figura 31. A, Puntuación de YBOCS mientras se realizaba estimulación del contacto 0 (Nacc) comparado con la puntuación cuando se estimulaba el CE (que en cada paciente era diferente). B, Comparación de medianas de las puntuaciones obtenidas con la estimulación del contacto 0 con la obtenida con el CE.

Estadístico	C0 (YBOCS)	CE (YBOCS)
p50	23,5	17,5
p25	18,5	8,5
p75	35.5	21
Test de Wilcoxon: p 0,057		

Tabla 12. Estadístico descriptivo de las puntuaciones de YBOCS. C0, contacto 0 en Nacc para todos los casos. CE, contacto efectivo diferente en cada caso.

Resultados de la RMf con provocación de síntomas (Test de Maudsley): (Fig 32)

Cuatro pacientes presentaron activación de regiones límbicas y asociativas acorde a sus dimensiones sintomáticas. Las regiones activadas fueron las cortezas OFM, OFL, DLPF, CAC, subgenua, la amígdala e hipocampo. Los pacientes que presentaban obsesiones de limpieza (2) presentaban una activación mayor en las regiones OFL y DLPF. Los pacientes que presentaban obsesiones de duda patológica presentaban una activación en la región OFM (4). Uno de los dos pacientes que no demostraron una activación en la corteza prefrontal mediante provocación con el test de Maudsley tenía obsesiones de agresividad y sexuales, la otra paciente tenía obsesiones de simetría y recolección. Para estos pacientes se obtuvo la información de las áreas afectadas en base a estudios previos de RMf¹⁷⁰⁻¹⁷². Las diferencias en las regiones neurales activadas de cada paciente correlacionadas con las regiones influenciadas por el análisis tractográfico del VTA y el porcentaje de mejoría se muestran en la tabla 13.

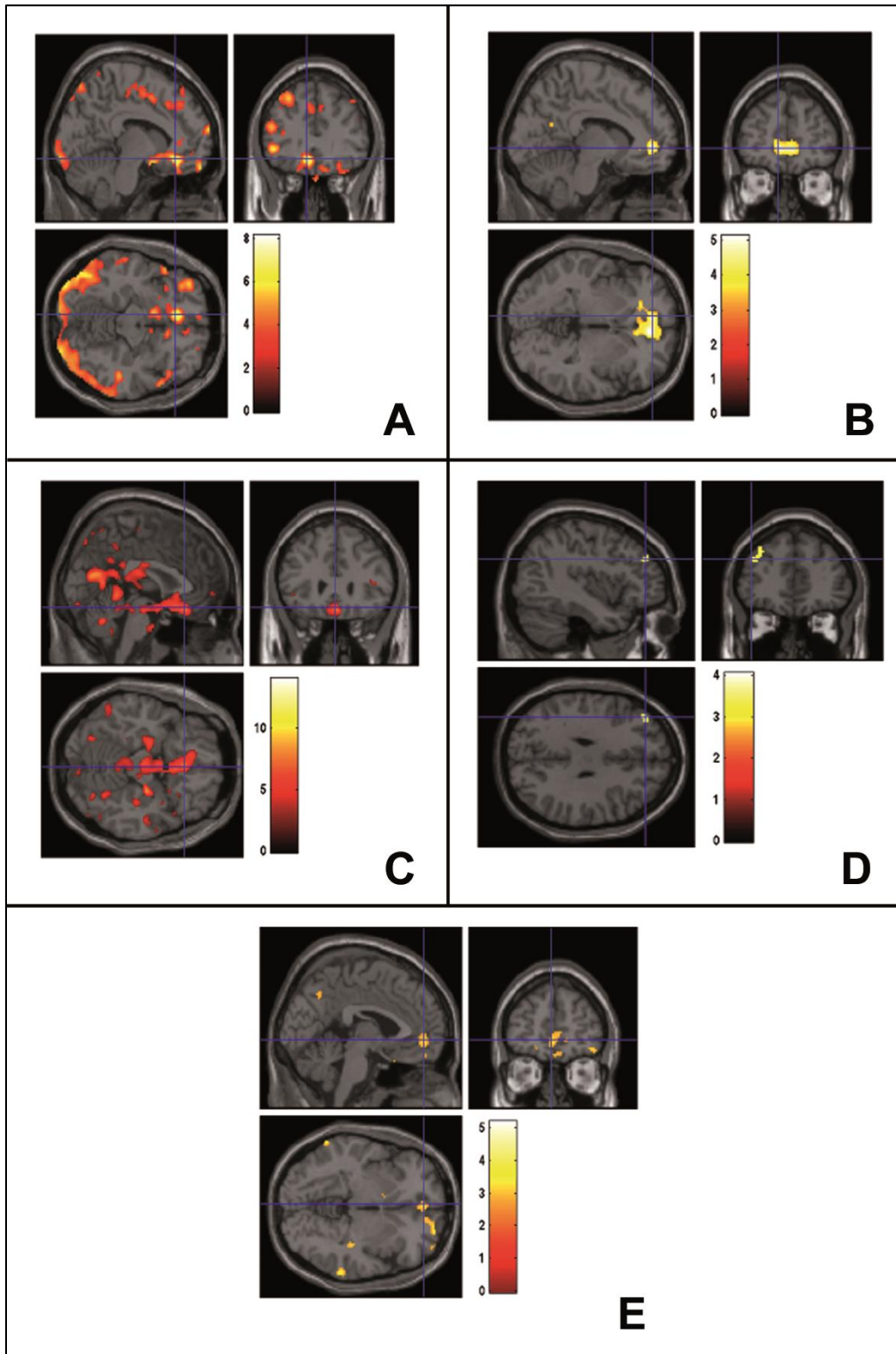


Figura 32. Resultados de la RMf con provocación de síntomas (Pacientes 1-5, A-E respectivamente)

Pacientes	Dimensiones sintomáticas	Áreas de activación según la RMf (Test de Maudsley)	Regiones de la CPF influenciadas por VTA/CE	Porcentaje de mejoría global (%)	Otras áreas cerebrales influenciadas por el VTA/CE
1	Comprobación	OFM, OFL	OFM, OFL	97	Amígdala
2	Comprobación, limpieza y simetría	OFM, DLPF, OFL	OFM	25	Núcleo DM del Tal, FPEM
3	Comprobación y limpieza	CAC, OFL, DLPF	OFL, DLPF	50	Núcleo DM del Tal, FPEM, amígdala
4	Agresivo y sexual	Amígdala, CAC*	Amígdala	57	OFM, FPEM, Núcleo DM del Tal
5	Comprobación y limpieza	OFM, OFL	OFL	47	Núcleo DM del Tal
6	Limpieza, recolección y simetría	OFM, OFL, DLPF*	OFM, OFL, DLPF	37	Núcleo DM del Tal

Tabla 13. Sumario de las dimensiones sintomáticas de los pacientes con las regiones corticales afectadas, sea por el test de Maudsley o *con base a estudios previos de RMf en pacientes con TOC. OFM, orbitofrontal medial; OFL, orbitofrontal lateral; DLPF, corteza dorsolateral prefrontal; CAC, corteza cingulada anterior; DM; dorsomedial, Tal, tálamo, FPEM, fascículo prosencefálico medial; VTA, volumen de tejido activado; CE contacto efectivo.

Mapas de conectividad de cada paciente utilizando el VTA: (Fig 33)

Los mapas de conectividad fueron generados mediante tractografía, estos mapas se obtuvieron mediante la selección de “punto semilla” del volumen de activación del CE de cada paciente. Dada la planificación quirúrgica, en la que intentamos que cada contacto este en estrecha relación con cada una de las proyecciones de la corteza prefrontal al NC, era posible que cada contacto tenga un patrón de conectividad diferente. Las regiones influenciadas por el VTA son áreas del circuito límbico y asociativo tales como las cortezas OFM, OFL, DLPF, CAC, fascículo prosencefálico medial, núcleo MD del talamo y amígdala. Los pacientes con mayor rango de mejoría (3) tenían la amígdala dentro del área influenciada por el VTA generado por tractografía, estos pacientes presentaron una mejoría mayor o igual del 50%.

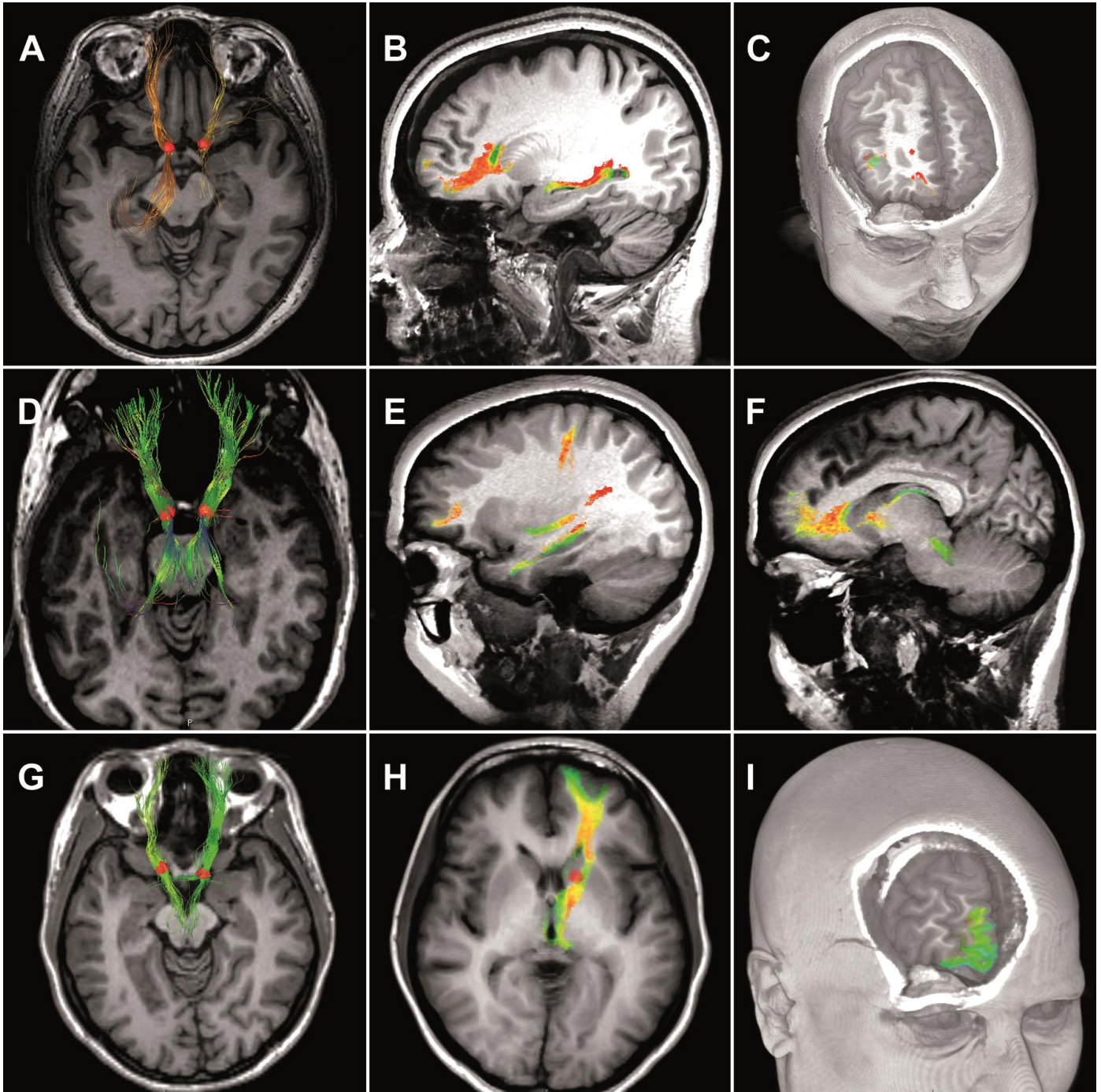


Figura 33. Mapas de conectividad de 3 pacientes con TOC. A, Paciente 1, con tractografía generada a través del VTA. B, se objetivan conexiones a corteza orbitofrontal medial (OFM) y amígdala. C, También se objetiva que la corteza orbitofrontal lateral (OFL)

también está influenciada por el VTA. D, Paciente 3, presenta una área de influencia por el VTA comprendida entre la OFM y la OFL así como influencia hacia la amígdala (E y F). G, Paciente 6 con conexiones hacia la corteza OFL y DLPF desde el VTA.

7.4. Sección 4: Comparación de nuestro método de localización de dianas para ECP con el método basado en los atlas estereotácticos en pacientes con trastornos del movimiento

Los pacientes fueron seis hombres y tres mujeres, con una edad media de 60 años (6 pacientes con EP y 3 pacientes con TE). Todos los pacientes mostraron una mejoría clínica significativa con la estimulación y no hubo complicaciones relacionadas con los procedimientos de ECP.

Las dianas optimizadas (DO) se obtuvieron en los 9 pacientes acorde al método explicado en la sección 2 (Fig 34). La división del motora del NST se parcelo utilizando las proyecciones de las cortezas M1, SMA y preSMA. Las regiones obtenidas se encontraron principalmente en la parte dorsolateral del NST (Fig 35). Por otro lado, el tracto dentatorubrotalámico (DRT) fue reconstruido mediante las proyecciones del ND y NR. Hemos encontrado que este tracto cruza el tálamo por su borde inferolateral, acorde a la descripción anatómica del tracto DRT^{41,173,174}. Hemos utilizado este tracto para la parcelación del núcleo VIM (Fig 36).

Las distancias Euclídeas desde estas DO a los contactos clínicamente efectivos (CEEC) (distancia TE) fueron comparadas con las distancias Euclídeas desde las dianas basadas en los atlas (DA) a los CEEC (distancia AE) (Fig 37). En ocho pacientes y 14 electrodos (paciente 2 lado derecho y paciente 3 lado izquierdo), la distancia TE fue menor que la distancia AE. En el lado izquierdo de la paciente 2 y el lado derecho del paciente 3, la distancia AE fue más corta que la distancia TE; y en el paciente 7, la distancia AE era más corta que la distancia TE bilateralmente. La mediana de la distancia TE (rango IQ) era 2,72 mm (2,23 a 4,00 mm) y la mediana de la distancia AE (rango IQ) era 4,12 mm (2,82 a

6,00 mm) (Fig 37). La prueba de Wilcoxon mostró que la distancia TE fue significativamente menor que la distancia AE ($p = 0,003$) agrupando todos los pacientes. La diferencia entre ambas distancias fue positiva, lo que sugiere que las áreas obtenidas por nuestro método, están más estrechamente relacionados con la ubicación clínicamente más exacta que la primera diana planeada al comienzo de la cirugía (tabla 14).

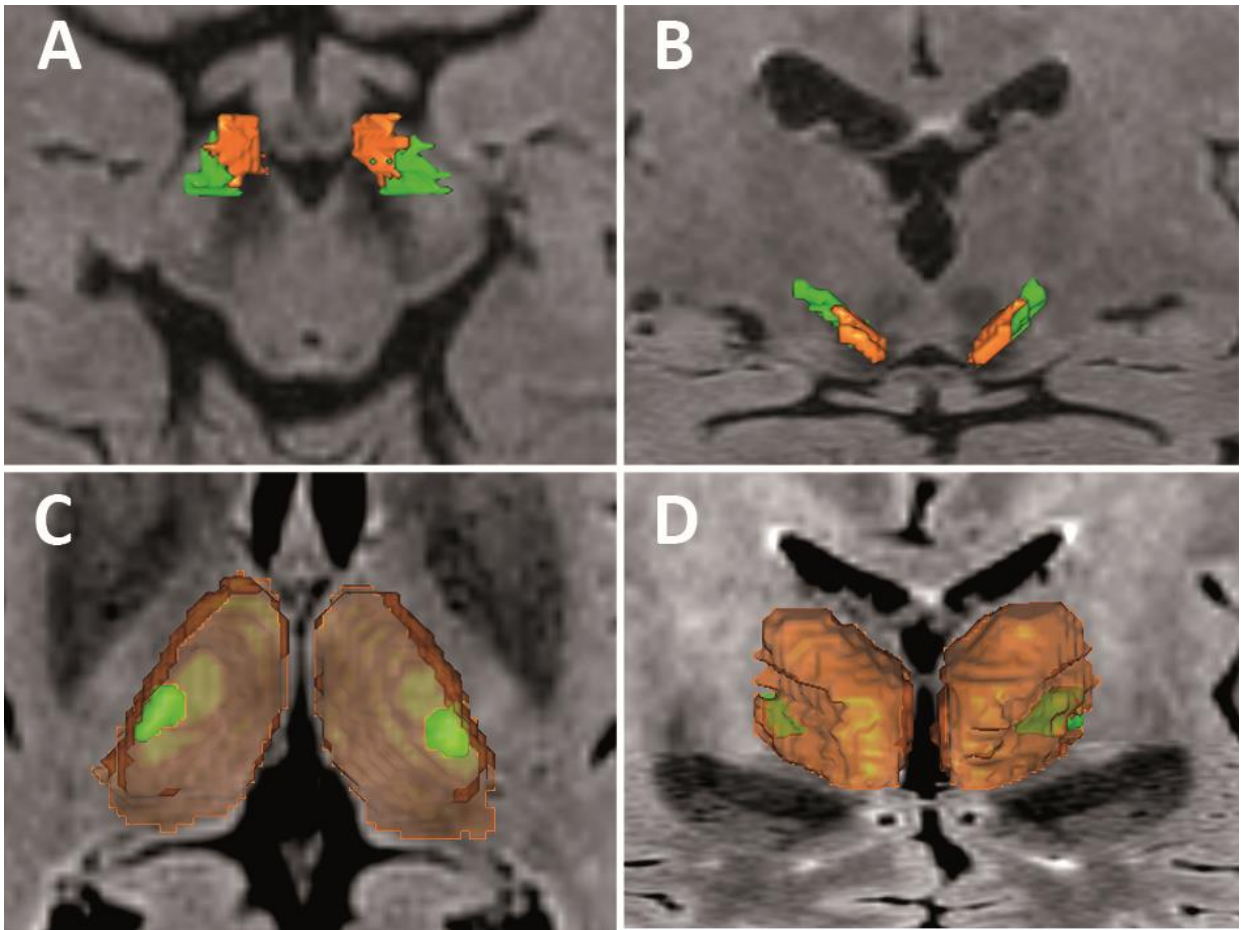


Figura 34. Diana optimizada del NST para pacientes con enfermedad de Parkinson (A), se obtiene la región motora del NST (verde). B, vista coronal. Diana optimizada del tálamo para pacientes con temblor esencial (C), se obtiene el núcleo ventral intermedio (verde). D, vista coronal.

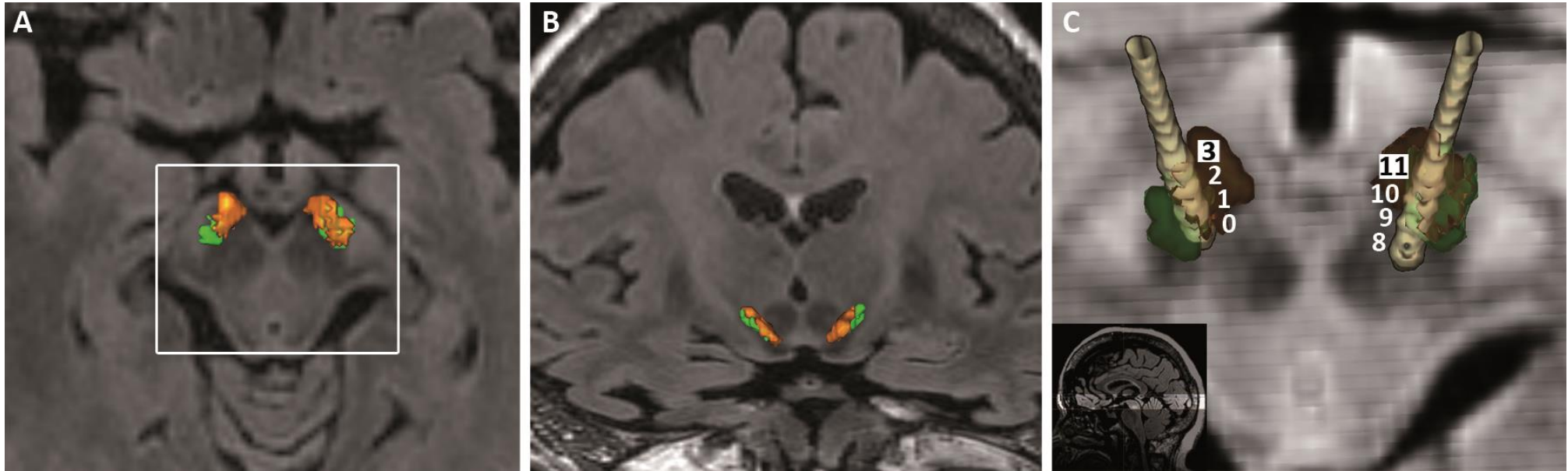


Figura 35. Diana optimizada para la ECP en la EP. A, NST bilateral con el área dorsolateral que coincide con el área motora del núcleo (verde). B, Vista coronal. C, Fusión de TAC y RM estructural: relación entre los contactos efectivos y la diana optimizada del NST.

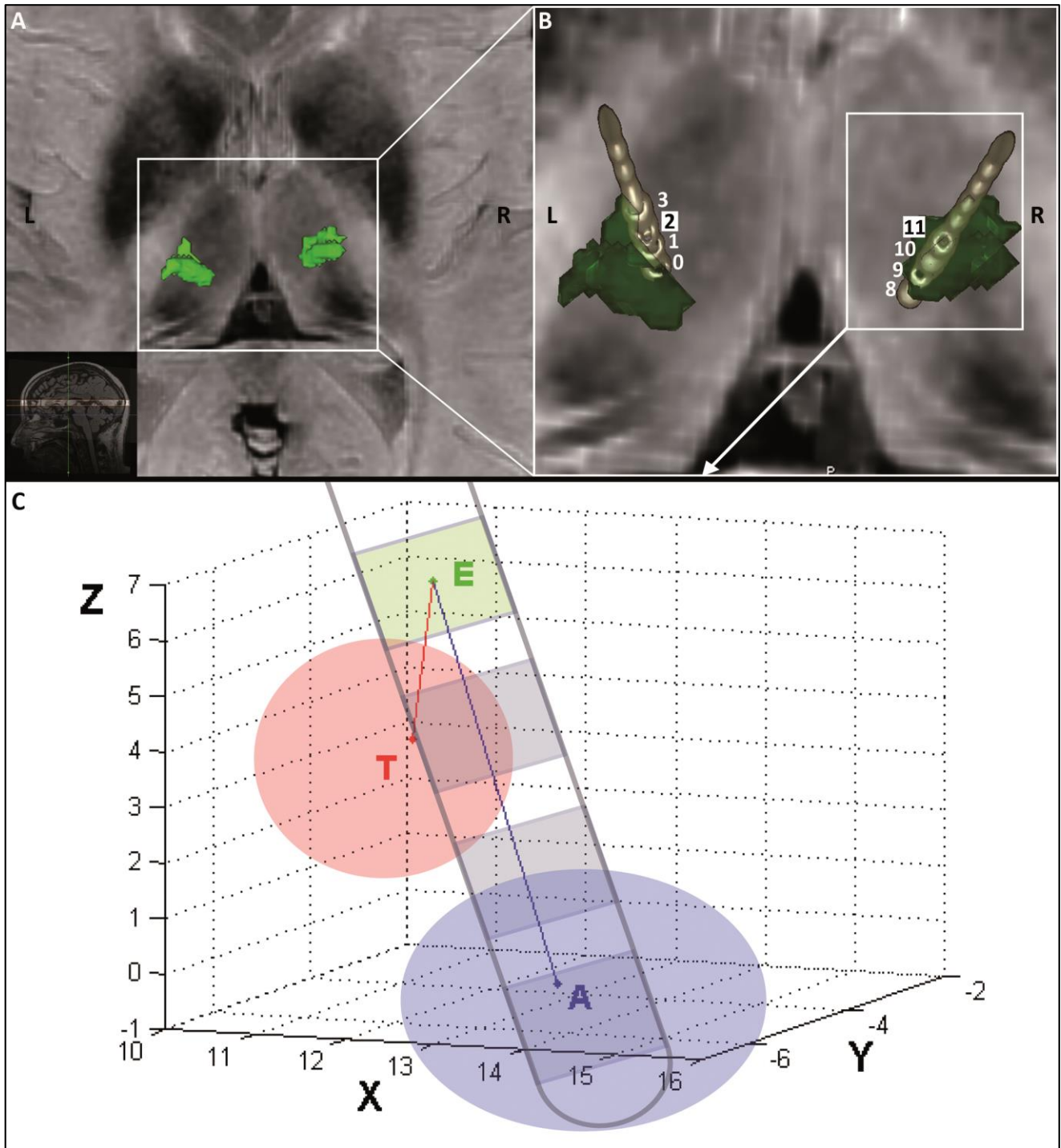


Figura 36. Diana optimizada para la ECP del TE, el núcleo VIM del tálamo (verde). B, Relación entre los contactos efectivos y la parcelación obtenida por nuestro método. C,

Esquema de comparación de la diana optimizada obtenida por tractografía (T, en rojo) y la diana basada en los atlas (A, en azul).

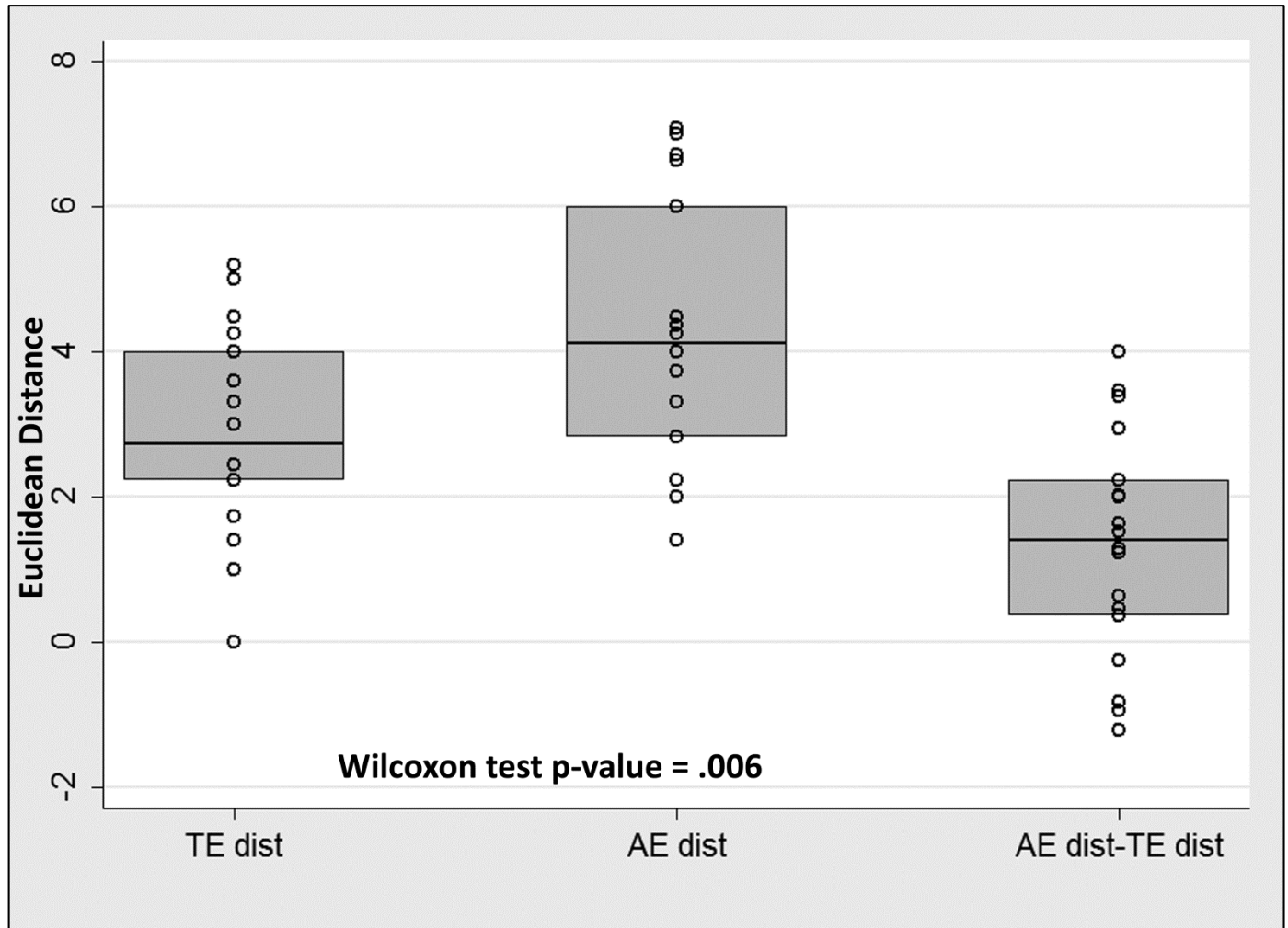


Figura 37. Grafico de puntos y barras donde se demuestra que la distancia entre el contacto más efectivo y la diana optimizada por la tractografía (DO) es menor que la distancia del contacto efectivo con la diana del atlas (AE dist).

Lado	Estadístico	Distancia T-E (mm)	Distancia A-E (mm)	A-E T-E dif. (mm)
Izquierdo	p50	2.45	3.74	1.29
	p25	1.98	2.12	-0.09
	p75	3.46	5.47	1.82
Derecho	p50	3.61	4.47	2.02
	p25	1.93	3.07	0.07
	p75	4.35	6.31	3.20
Total	p50	2.72	4.12	1.41
	p25	2.23	2.82	0.37
	p75	4.00	6.00	2.23

Tabla 14. Estadístico descriptivo de las distancias.

T-E, Distancia entre la diana optimizada y el contacto del electrodo clínicamente efectivo.

A-E, Distancia entre la diana basada en los atlas y el contacto del electrodo clínicamente efectivo. Diferencia (dif) entre las distancias.

7.5. Sección 5: Correlación clínica del volumen de tejido activado (VTA) y las dianas optimizadas (DO) obtenidas por tractografía en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Hemos encontrado que en todos los pacientes había alguna relación entre el VTA y la DO dentro del NST, la cual coincide con la región motora del núcleo (Fig 38). Cada voxel en la intersección del VTA y la DO fue contabilizado con lo que se obtuvo el porcentaje de solapamiento entre ambos (tabla 15). Todos los pacientes presentaban síntomas motores incapacitantes y experimentaron una mejoría significativa con la ECP del NST expresada mediante la puntuación de la UPDRS III. Los pacientes presentaron una mediana de UPDRS III de 13,5 RIC (12-19) pre ECP, después de un periodo de seguimiento de más de un año, los pacientes presentaron una mediana de UPDRS III de 8,5 RIC (2,25-10). La comparación de las medianas mediante el test de Wilcoxon muestra una diferencia significativa con una $p=0,0024$ (Fig 39). En el análisis de correlación, hemos encontrado que la mejoría clínica se correlaciona de manera positiva con el área de influencia de la estimulación sobre la DO ($r=0,58$; correlación moderada) con un resultado estadísticamente significativo ($p=0,048$). (tabla 15, Fig 40)

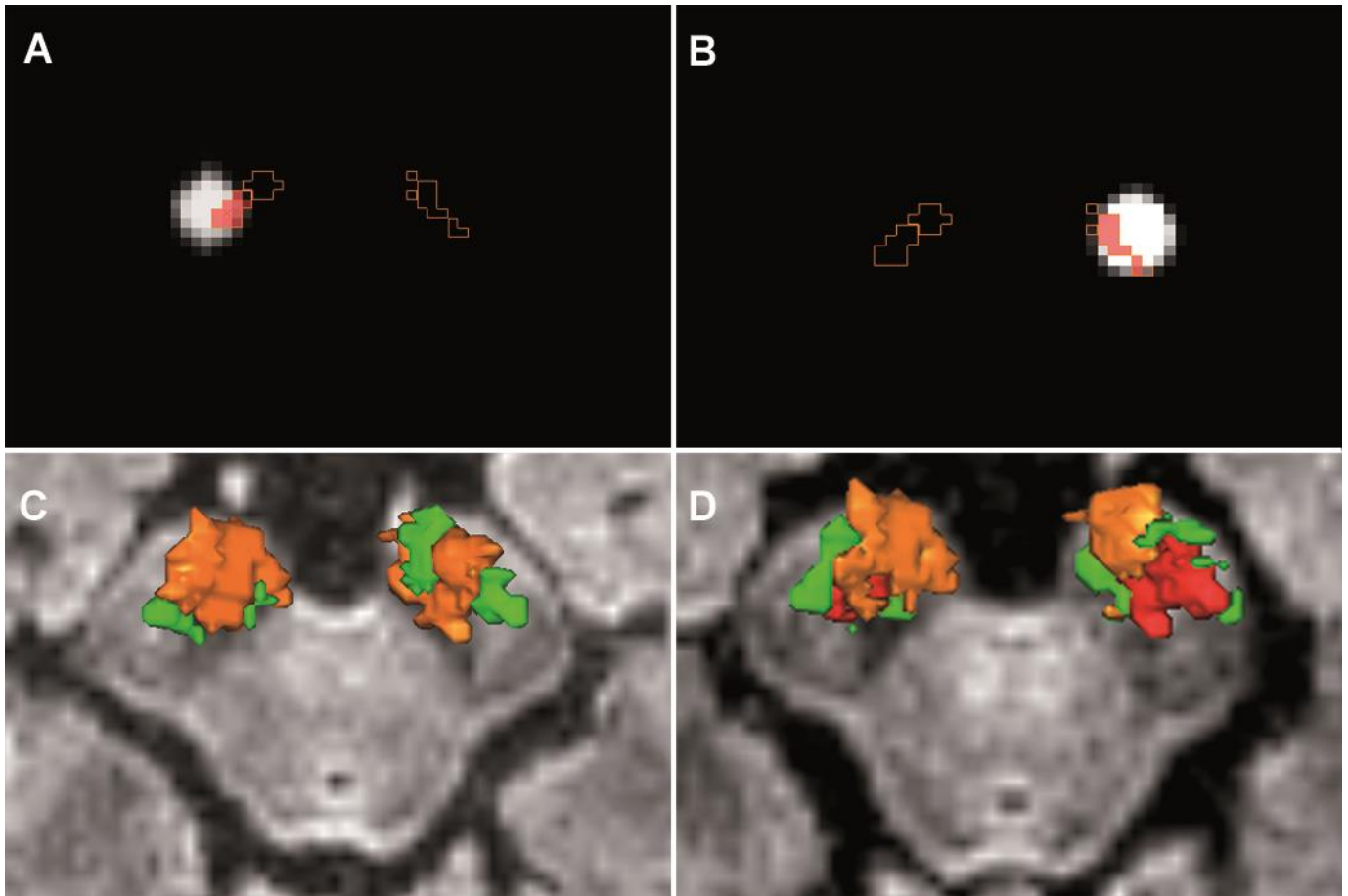


Figura 38. Proceso de obtención del solapamiento entre el volumen de tejido activado (VTA) y la diana optimizada mediante tractografía (DO). A y B, Se realiza la obtención de los voxels en la intersección de ambas estructuras en ambos lados. C DO del NST para pacientes con enfermedad de Parkinson, región motora (verde). D, reconstrucción 3D del solapamiento entre la DO y el VTA que influencia la DO (rojo).

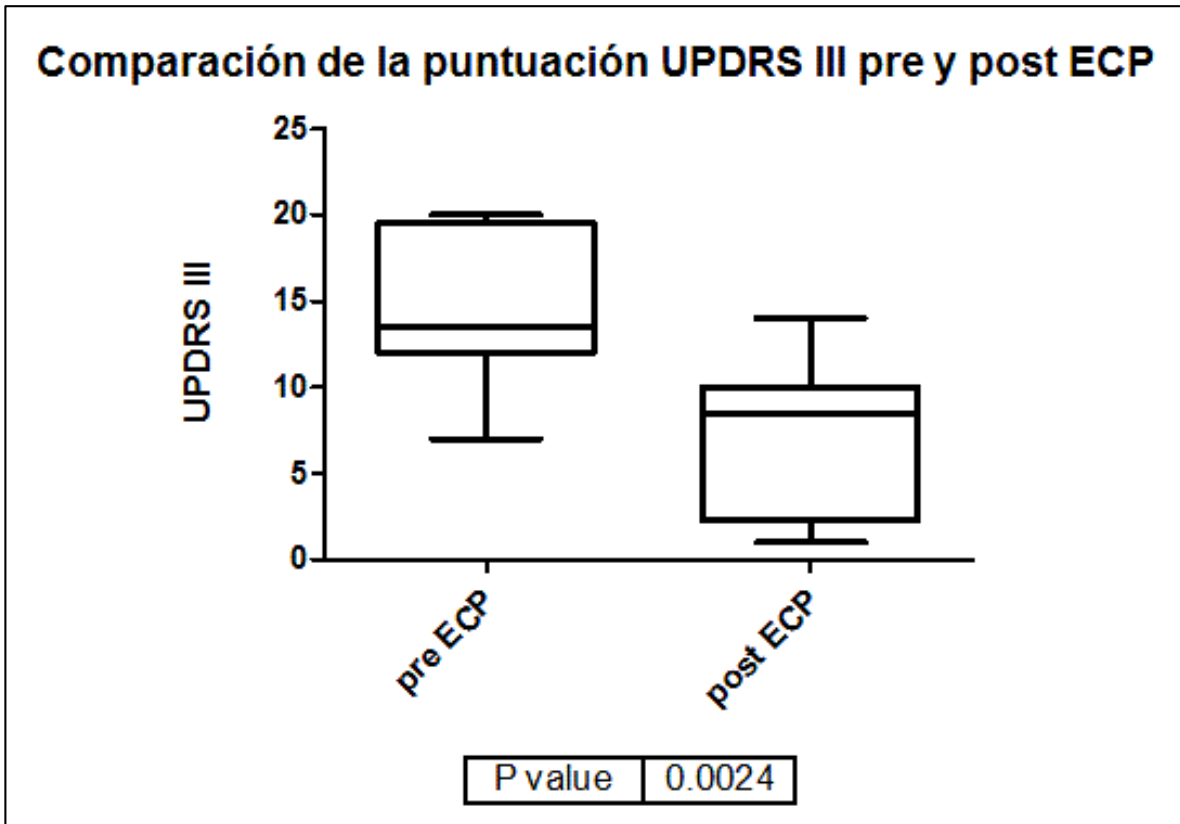


Figura 39. Grafico de barras donde se demuestra que la estimulación fue efectiva con respecto al periodo pre ECP. Se aplica el test de Wilcoxon que muestra un resultado estadísticamente significativo.

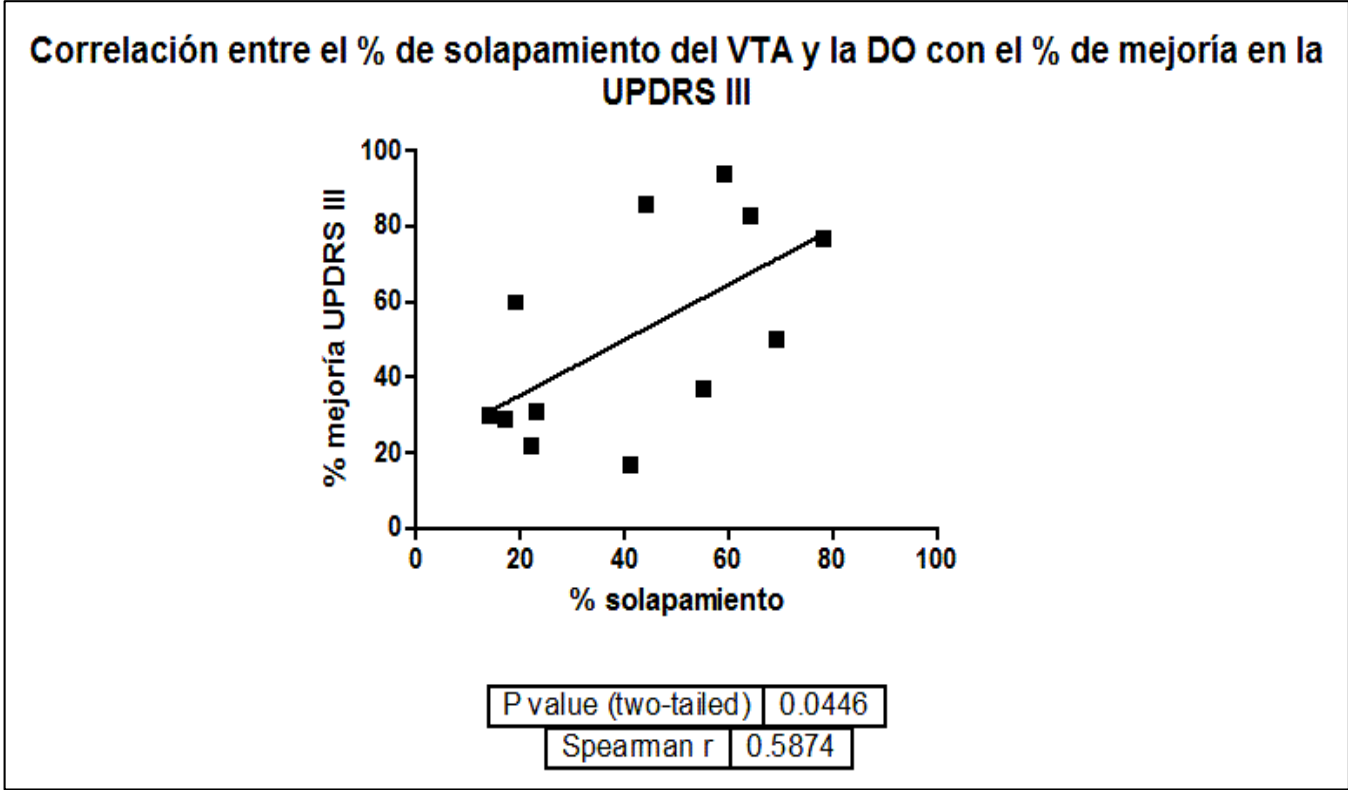


Figura 40. Grafico de dispersión de puntos donde se establece en el eje X como variable independiente el porcentaje de solapamiento entre el volumen de tejido activado y la diana optimizada y en el eje Y se establece como variable dependiente el porcentaje de mejoría del UPDRS III. Se realiza una correlación de Spearman donde se obtiene una correlación moderada positiva (0,59) y una significación estadística de $p=0,0446$.

Casos	% solapamiento VTA/DO	% mejoría UPDRS III
1/I	78	77
1/D	55	37
2/I	23	31
2/D	69	50
3/I	14	30
3/D	22	22
4/I	44	86
4/D	64	83
5/I	52	17
5/D	25	29
6/I	59	94
6/D	19	60

Tabla 15. Relación entre el porcentaje de solapamiento VTA/DO y el porcentaje de mejoría en el UPDRS III de los pacientes por cada lado. Cada porcentaje de solapamiento está relacionado con la puntuación del lado contralateral de cada paciente.

8. DISCUSIÓN

Este trabajo describe la utilidad de las técnicas de imagen funcional y estructural, para la individualización de dianas de ECP para ciertos trastornos psiquiátricos y neurológicos. En la primera sección, se demostró que después de varias combinaciones de contactos y de lado de estimulación, la mejoría significativa se evidencio cuando se estimulaba solo el lado izquierdo en ambas dianas (Nacc, NST) en los dos pacientes con TOC. La respuesta clínica a la estimulación cumple varios criterios de causalidad: efecto dosis-respuesta a la estimulación en el lado izquierdo con una secuencia temporal, en el primer caso hubo un empeoramiento y posterior respuesta favorable tras la suspensión y reintroducción de la estimulación debido a las complicaciones visuales. En el segundo caso, la paciente cumplió criterios de curación a los 3 meses de la cirugía. Estos hallazgos, sugieren que la estimulación en el Nacc derecho, Nacc bilateral o NST bilateral no siempre son las estrategias adecuadas para todos los pacientes. Por lo tanto, es posible que las dianas de ECP en paciente con trastornos heterogéneos como el TOC puedan ser individualizadas para cada paciente según sus obsesiones y compulsiones¹⁷⁵.

Uno de los principales obstáculos para la individualización de dianas de ECP es la falta de exactitud en la focalización indirecta (basado en atlas estereotáticos) de las dianas de ECP. El principal problema de los atlas estereotáticos fue luego superado por la identificación de dianas de manera directa en la RM de cada paciente. Sin embargo, limitaciones inherentes de los estudios de RM como la distorsión o el bajo índice señal/ruido, mantiene una importante incertidumbre en este tipo de abordajes. Además, la selección del punto de estimulación, dentro del NST, es un factor que también agrega un porcentaje de ambigüedad al procedimiento; por esto, estudios actuales demuestran severos

efectos secundarios a la estimulación inexacta de un núcleo tan pequeño como el NST⁴⁹. Esta inexactitud no es posible superarla del todo con los métodos actuales de focalización; por lo tanto, métodos secundarios de comprobación y refinamiento son necesarios (neurofisiología, imagen intraoperatoria)²⁸.

En la sección 2, mostramos un método en el que hemos utilizado tractografía y una estación de planificación quirúrgica para realizar una *individualización anatómica* de las dianas de ECP en pacientes con TOC, EP y TE. Mediante este método hemos identificado conexiones cortico-estriatales, cortico-talámicas y corticosubtalámicas involucradas en los circuitos motor, asociativo y límbico así como en la vía hiperdirecta y la vía dentatorubrotalámica. El conocimiento de estas conexiones y circuitos ha sido crucial para la elección de las dianas de ECP a lo largo del tiempo¹⁷⁶. Con este método hemos obtenido un mapa tractográfico de conectividad de cada paciente, el cual fue comparado de manera descriptiva con resultados descritos en la literatura donde se utiliza disección de fibras de sustancia blanca o algoritmos probabilísticos de tractografía (Figs 27-30).

Hemos reconstruido el circuito motor y premotor, los cuales están involucrados en la producción de movimientos voluntarios y el aprendizaje motor, así también hemos identificado la vía dentatorubrotalámica la cual lleva información de los núcleos cerebelares y se encarga de la coordinación, iniciación, planificación y tiempo de ejecución de los movimientos, esta vía tiene conexión con el núcleo VIM, el cual hemos también podido identificar con este método y es la diana de elección en ECP para el TE⁶¹. También hemos identificado el circuito asociativo, este circuito ha sido implicado en funciones cognitivas tales como la planificación, la memoria de trabajo, la memoria espacial, funciones ejecutivas y también se ha involucrado en influenciar el circuito motor a través

de proyecciones dopaminérgicas desde la región central de la SN^{3,4,53,55,153,155,162,177,178}. Adicionalmente este circuito se ha implicado en conducir las respuestas límbicas a diversos estímulos ambientales³. Hemos reconstruido también el circuito límbico, el cual juega un papel crucial en el ánimo, las emociones y la selección de los comportamientos guiados por la recompensa.

Finalmente, con este método, hemos podido reproducir la vía hiperdirecta, la cual tiene un papel de suma importancia en las vías de salida de los ganglios basales. La activación de esta vía resulta en una gran inhibición de las conexiones tálamo-corticales realizando un “bypass” del procesamiento relativamente lento del circuito indirecto (inhibidor) a través del NST con el fin de asegurar que solo la “tarea motora” o la “respuesta límbica” seleccionada se lleven a cabo, por lo tanto la vía hiperdirecta ha sido implicado en la aplicación de una fuerte inhibición de amplias áreas talámicas y corticales para así seleccionar una sola tarea específica^{52,58,167,168}.

De la generación de esta vía, hemos podido obtener conexiones corticosubtalámicas, con lo que hemos parcelado la región del NST que recibe aferencias directas de las cortezas M1, AMS y AMpreS, esta zona se encuentra en la región dorsolateral del núcleo y es coincidente con la parte motora del NST, la cual es diana de ECP en la EP⁴². Mediante estas conexiones corticosubtalámicas, hemos podido segmentar el NST en sus tres subdivisiones funcionales (Fig 28). Por otro lado, hemos también segmentado el NC en base a las proyecciones de la corteza prefrontal, de la misma manera hemos visto que las cortezas OFM y CAC proyectan directamente a la zona coincidente con el Nacc, lo cual esta descrito en estudios anatómicos^{68,113,152,161} (Figs 29 y 30).

Posteriormente, usamos estos resultados para optimizar las dianas de ECP en pacientes con TOC, EP y TE. En la sección 3, presentamos los resultados de un ensayo prospectivo en pacientes con TOC resistente. Nuestros resultados demuestran que la mejor diana para el TOC no es una localización “fija” a lo largo del estriado y que, al menos en nuestra serie, se encuentra a lo largo del complejo NC/Nacc. Esto llevaría a la idea de que no es la estructura anatómica, sino una subdivisión particular dentro de dicha estructura, la que es crucial para controlar los síntomas en pacientes con TOC resistente. Aouizeratte y cols. han ilustrado esta idea demostrando que la estimulación en los contactos más ventrales dentro del estriado (Nacc) mejora la depresión, mientras que la de contactos más dorsales mejora las obsesiones en pacientes con ambas morbilidades¹⁷⁹.

Aquí es donde el contenido de la obsesión de cada paciente de TOC juega un papel importante, estos contenidos pueden ser categorizados en cuatro subgrupos de dimensiones de síntomas: 1) contaminación/lavado, 2) coleccionismo, 3) simetría/repetición y orden, 4) pensamientos prohibidos y comprobación. El 74% de los pacientes encajan en una de dichas categorías¹⁸⁰. El conjunto de estímulos de obsesión-compulsión de Maudsley (Maudsley Obsessive-Compulsive Stimuli Set-MOCSS) es un método para estimular obsesiones específicas mientras se registra una imagen de RMf⁷¹. Sus autores han demostrado que se reclutan diferentes áreas corticales de forma individual y característica para cada paciente en cada una de las dimensiones sintomáticas del TOC. Por ejemplo, los que coleccionan reclutan preferentemente la corteza orbitofrontal, mientras que los que comprueban reclutan la corteza DLPF, y los que se lavan reclutan la corteza OFM. Por tanto, el TOC no es una enfermedad homogénea¹⁸¹ y encontrar una diana personalizada es mejor que usar una para todos los casos¹⁸².

Hemos utilizado el test de Maudsley para obtener información funcional y anatómica acerca del contenido de las obsesiones de nuestros pacientes (Fig 32). Hemos visto que el área anatómica influida por los contactos más efectivos incluían estas áreas funcionales (tabla 13, Fig 33). Por lo tanto, es posible que en el futuro se pueda utilizar el contenido de las obsesiones, obtenido por RMf, con mas precisión para poder ser utilizados en la selección de dianas de ECP en pacientes con TOC. Además, hemos encontrado que cada paciente tiene una diana diferente a lo largo del NC/Nacc y que el resultado clínico tiende a ser mejor cuando se estimulan contactos personalizados para cada paciente que cuando se estimula el contacto 0, el cual es una de las dianas teóricas aprobadas para el TOC (Fig 31).

En la sección 4, utilizando el método desarrollado en la sección 2, hemos realizado una comparación de la exactitud de las dianas optimizadas (DO), con la exactitud mostrada por los atlas estereotáticos basados en cerebros postmortem. Este análisis se realizó en un grupo de pacientes con trastornos de movimientos como la EP y el TE (Fig 36). Estos pacientes fueron operados mediante la focalización indirecta (también se utilizaron métodos directos en ciertos pacientes con EP) asociado a registro neurofisiológico en todos los casos, para obtener la locación del electrodo clínicamente más efectivo (Fig 37). En el periodo postoperatorio hemos localizado de manera individualizada las dianas de estimulación para cada paciente y hemos comparado esta diana “optimizada” con la que nos proporciono el atlas estereotático al principio de la cirugía. Para interpretar nuestros resultados, hemos considerado el contacto del electrodo clínicamente más efectivo (CEEC) como referencia y hemos comparado su localización con respecto a la diana basada en el atlas (DA) y con la diana optimizada por la tractografía (DO). Nuestros resultados muestran

que, en la mayoría de los pacientes (ocho pacientes y 14 electrodos), la DO obtenida por nuestro método está más estrechamente relacionada con el CEEC que con la DA (Fig 37). Además, encontramos que hay más variabilidad en la distribución de las distancias AE y esto se explica por qué en el abordaje basado en los atlas existe cierto grado de incertidumbre, por lo que es posible que se puedan realizar múltiples trayectorias durante la cirugía de ECP para obtener el sitio clínica y neurofisiológicamente mas fiable para la estimulación.

Finalmente, encontramos que la diferencia entre la distancia AE y la distancia TE es positiva; lo que sugiere que la DO obtenida por nuestro método es más exacta, siempre y cuando consideremos al CEEC como el “gold standard” para una ECP eficaz (tabla 14). Además de esto, nuestro estudio describe un método para la identificación de las dianas de ECP utilizando tractografía, implementado por un sistema de navegación ampliamente utilizado (paquete de software StealthStation® y StealthViz®). Con este método, hemos sido capaces de optimizar las dianas para ECP, hemos segmentado la parte motora del NST y el núcleo VIM del tálamo. Una ventaja de este método es que podría ser enteramente realizado por un neurocirujano funcional utilizando un sistema de navegación quirúrgica y con secuencias de RM ampliamente utilizadas en la práctica clínica.

Finalmente en la sección 5, hemos relacionado las DO y el VTA generado por el electrodo con los resultados clínicos en un grupo de pacientes con EP. Hemos encontrado que existe una correlación moderada positiva, estadísticamente significativa, entre el porcentaje de solapamiento (VTA/DO) y los resultados clínicos expresados por el UDPRS. Esto puede significar que mientras una mayor área de la DO dentro del NST existe una mayor mejoría en los síntomas motores en pacientes con EP. Todos los pacientes fueron

operados utilizando la misma técnica quirúrgica y con mas de un año de seguimiento. También, todos los pacientes eran homogéneos en cuanto a la clínica motora de la EP. Sin embargo, es posible que otros factores hayan influenciado este resultado, dado que no se realizo el análisis de factores demográficos u otros factores clínicos (Fig 40). McIntyre y cols. han realizado también estudios del VTA y el grado de solapamiento con el NST, estos autores han encontrado que mientras más fuera del NST, en la región dorsolateral del mismo, existe un mayor rango de mejoría de los pacientes. Estos autores concluyen que es posible que la mejoría clínica de los pacientes con EP con síntomas motores predominantes, dependa mas de las fibras de sustancia blanca que llegan al NST mas que la estimulación en el propio núcleo^{143,183}. Nosotros obtenemos esta DO en base a las fibras que llegan desde la M1, AMS y pre-AMS hacia el NST, es posible que nuestros resultados reflejen el hecho de que la en la DO estén concentradas las fibras que llegan a la región motora del NST.

Trastorno obsesivo-compulsivo

La eficacia global de la ECP en el TOC es del 50% aproximadamente. Sin embargo, el TOC es una enfermedad heterogénea, cuyo espectro se caracteriza por distintos comportamientos que se definen por distintas obsesiones y compulsiones. Unos pacientes tienen obsesiones de contaminación y se lavan compulsivamente; otros tienen compulsiones de coleccionismo; otros, ideas de simetría o repetición y compulsiones de orden, y otros presentan ideas prohibidas y obsesiones de comprobación. El 74% de los pacientes entran en esta clasificación y algunos tienen otros tipos de obsesiones o compulsiones¹⁸⁴. Sturm y cols. fue uno de los primeros en realizar ECP para el TOC y sugirió que la estimulación podría ser eficaz estimulando solo el lado derecho. El observo que en un paciente, la estimulación del Nacc derecho era suficiente para el control de los

síntomas. A partir de esta observación, estos autores consideran que la estimulación del Nacc derecho es la diana óptima para la ECP en el TOC^{69,114}.

La mayor parte de la experiencia en la cirugía psiquiátrica (leucotomías o métodos de estereotáxia) se basa en las intervenciones bilaterales, mientras que muy poco se ha dicho, en cuanto al tratamiento unilateral. Lippitz y cols. realizaron un seguimiento de 29 pacientes sometidos a capsulotomía anterior para el tratamiento del TOC, en sus resultados hallaron que los pacientes con mejor resultado clínico habían tenido la capsula anterior del lado derecha afectada en el área de la lesión¹⁸⁵. Sin embargo los pacientes con peor resultado clínico no incluían esta región en el sitio de la lesión. Además, recientemente se publicó un caso de una mujer diestra con depresión mayor y TOC que se trató con éxito después de una capsulotomía anterior unilateral derecha. La decisión se basó en los resultados de las pruebas neuropsicológicas y la FDG-TEP que revelaron alteraciones en el hemisferio cerebral derecho de esta paciente¹⁸⁶. Spielberg y cols. estudiaron la lateralización funcional de la motivación y la función ejecutiva en la conducta dirigida por objetivos¹⁸⁷.

Utilizando imágenes de RMf encontró que en los individuos que realizaban ciertas tareas ejecutivas se asoció una activación en la circunvolución frontal medial izquierda, mientras que la evasión se asoció con la activación en la circunvolución frontal media derecha. Además, también existe evidencia de una activación funcional asimétrica en el cerebro de los pacientes con TOC, aunque existen discrepancias en las regiones concretamente implicadas. Estudios con FDG-TEP en pacientes con TOC han mostrado que las tasas metabólicas aumentan significativamente en el giro orbitofrontal izquierdo y

de forma bilateral en el NC, mientras que el giro orbitofrontal derecho muestra al menos una tendencia a un aumento de la tasa metabólica¹⁸⁸.

Así también, estudios con electroencefalografía cuantitativa han revelado lateralización predominantemente izquierda en pacientes con TOC, en comparación con los sujetos control¹⁸⁴. Sin embargo, otros estudios muestran que existen reducciones en la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo en los pacientes con TOC¹⁸⁹. Otra cuestión son la comorbilidades en los pacientes con TOC, los cuales se asocian principalmente a la depresión y a los trastornos del movimiento tales como los tics. Esto podría influir en cuanto a la lateralidad de las alteraciones y por lo tanto impactar en el resultado clínico. Hay estudios que sugieren que las tasas metabólicas de glucosa en la corteza dorsolateral izquierda son similares en los pacientes con TOC asociado a depresión a los pacientes con depresión mayor sin comorbilidades¹⁸⁸. Sin embargo sigue habiendo controversia en este sentido, habiendo reportes contradictorios en cuanto a la lateralidad en la depresión^{190,191}.

Si bien estos datos pueden parecer contradictorios, pueden expresar el hecho de que la activación unilateral preferencial (izquierda o derecha) en los trastornos afectivos puede ser una característica individual. Por lo tanto, es posible que una selección individualizada del lado a estimular sea lo más adecuado en estos pacientes. Nuestro estudio comparó las diversas opciones de estimulación sólo en el periodo postoperatorio inmediato y solo en 2 casos. En nuestro estudio también se testaron dos dianas simultaneas, el Nacc y el NST, la actuación en más de una diana para los pacientes psiquiátricos no es nueva. Kelly y cols introdujo en 1973 la leucotomía límbica, como una combinación de cingulotomía anterior y tractotomía subcaudada. Kelly razonó que ambas lesiones, de forma conjunta, conducían a un resultado más favorable en los síntomas del TOC que cualquiera de ellas aisladamente,

al interrumpir de un modo más completo el circuito límbico¹⁹². Las indicaciones de este procedimiento han incluido fundamentalmente el TOC, los estados de ansiedad crónica y la depresión mayor. Tal vez un estudio más exhaustivo de las diferentes combinaciones de contactos de electrodos con más pacientes, sería más concluyente en cuanto a la diana optima en el TOC. Sin embargo, aunque el número de pacientes es pequeño, nuestras observaciones contradicen los hallazgos previos de que sólo la estimulación del lado derecho se asocia a buenos resultados en la ECP para el TOC. Por lo tanto consideramos que el abordaje individualizado podría ser el más adecuado en estas patologías heterogéneas.

La mayoría de las discusiones sobre las dianas en TOC consisten en decidir cuál es la “única” diana apropiada para todos los casos¹¹⁰. Distintas estructuras han sido identificadas: el brazo anterior de la cápsula interna, el Nacc, el EV/CA, el núcleo del lecho de la estría terminal (LET), o el NST^{66,69,108,110,114,117}. Lozano y cols han sugerido buscar dianas alternativas a lo largo del estriado ventromedial¹⁸¹. A pesar de las diferentes dianas seleccionadas en base a estudios funcionales, trayectorias, parámetros y demás, los resultados clínicos siguen siendo más o menos los mismos en casi todas las series. Por lo tanto, podría ser que la diana ideal no estuviese en una localización dentro de una estructura, sino a lo largo de distintos niveles de la misma estructura. Haber y cols. han demostrado que distintas áreas prefrontales proyectan a puntos distintos en el interior del estriado. Por ejemplo, la CAC proyecta preferentemente al Nacc, pero la corteza OFM proyecta al Nacc en su porción mas medial y a la porción anterior del NC y Pt, la OFL un poco más dorsalmente, en la porción intermedia, y la corteza DLPF en la parte más dorsal, inmediatamente por delante de la porción motora⁶⁷ (Fig 5). Si eso es así, si queremos

estimular las redes estriatales para controlar los síntomas del TOC ¿por qué siempre se coloca la diana para el TOC en el Nacc? No es de extrañar entonces, que los resultados globales estén cerca de un 50% si se usa una “única” diana (sea CA, Nacc, EV/CA, NST, LET) para todos los casos dentro de una serie determinada.

Por otro lado, dentro de los autores que utilizan el Nacc como diana para el TOC, existe controversia con respecto a si la estimulación debe ser en el “shell” o en el “core” del Nacc e incluso el lado de estimulación. Sin embargo, no hay evidencia acerca de los efectos beneficiosos de estas variaciones^{6,69,115}. También existen observaciones aisladas que sugieren que la estimulación en el eje dorsoventral del núcleo caudado podría ser beneficioso para el TOC¹⁷⁹. Sin embargo, los resultados positivos siguen siendo alrededor del 50% en los estudios controlados con cegado en las fases de encendido y apagado de la ECP para el TOC^{66,109,117,193}. Por lo tanto, la búsqueda de la diana apropiada para la ECP en el TOC está aún en curso.

Estudios de neuroimagen han mostrado que la severidad del TOC está relacionada con la actividad metabólica de las regiones involucradas en el sistema cortico-estriato-pálido-tálamo-cortical. Se ha demostrado que estas zonas hiperactivas han disminuido después del tratamiento con ECP en varias dianas de este circuito y este efecto ha sido correlacionado con la mejoría clínica en los pacientes que han respondido a la terapia¹⁹⁴. Estos autores también muestran que el contacto efectivo se encontraba en sitios diferentes en cada paciente y que incluso una combinación asimétrica de los diferentes contactos producía un mejor resultado que estimular solo el contacto en relación al Nacc. En estos estudios se ha visto que el grado de eficacia no está exactamente relacionado con la localización exacta de la diana o las trayectorias seleccionadas para la inserción del

electrodo. Esto se debe a la variabilidad de los diferentes grupos en elegir el punto exacto de la estimulación. La principal área focalizada para la estimulación en el TOC está comprendida desde el estriado ventral (Nacc, cabeza del NC y Pt ventral) hasta el brazo anterior de la CA en el eje rostro-caudal^{66,69,112,195}. Sin embargo, es importante destacar que estas pequeñas variaciones en las coordenadas y las trayectorias, podrían justificar las variaciones en los resultados a través de diferentes estudios.

Asimismo, se sabe que el TOC es una enfermedad heterogénea con una amplia variabilidad en el rango de mejoría clínica, incluso con tratamiento conservador. También se asocia con frecuencia a comorbilidades psiquiátricas graves como la depresión mayor. Por otra parte, existe una creciente evidencia de que las diferentes dimensiones sintomáticas podrían estar mediadas por diferentes sustratos neurales. Mataix-Cols y cols. han estudiado las dimensiones sintomáticas del TOC a través de la RMf, estas dimensiones pueden ser mediadas por distintos componentes del sistema fronto-estrio-talámico, estos circuitos están relacionados con el sistema de recompensa y la motivación^{67,71}. Los pacientes que presentan obsesiones de contaminación activan la corteza OFM; los que comprueban, la corteza DLPF, y los que tienen compulsiones de coleccionismo, la corteza OFL. Estos hallazgos se compararon con controles normales los cuales no activaron estas zonas ante los estímulos. Por tanto, es posible que la diana para cada contenido de obsesión o compulsión sea distinta a lo largo del estriado para cada paciente, en función del contenido de sus obsesiones.

Según nuestros resultados, la diana óptima para los pacientes con TOC puede estar relacionada con los contenidos de sus obsesiones y compulsiones. Hemos visto que en nuestro grupo de pacientes el contacto efectivo fue diferente, a pesar de utilizar la misma

técnica estereotáctica focalizando la misma diana (Nacc) para todos los pacientes (Fig 31). Esto se puede explicar porque en la planificación de la implantación de los electrodos, hemos realizado una trayectoria basada en las proyecciones de la corteza prefrontal asociativa y límbica en cada paciente (Fig. 16). Sin embargo, las variaciones interindividuales y la variabilidad en la precisión del sistema estereotáctico también podrían explicar las diferencias en los contactos más efectivos de cada pacientes.

En cualquier caso, estos errores de precisión o las variaciones en la anatomía de los pacientes no podría justificar una diferencia de más de 3 milímetros en el eje rostrocaudal, en la diana optima de cada paciente a lo largo del complejo NC/Nacc. Así también, mediante técnicas de imagen funcional y la aplicación del test de Maudsley a los pacientes, hemos obtenido información espacial del contenido de sus obsesiones en la corteza prefrontal (Fig 32). Hemos visto que proyectando fibras desde los contactos efectivos de cada paciente, estas áreas corticales obtenidas por RMf, eran influenciadas por la estimulación (Fig 33). Estos datos sugieren que las técnicas de imagen funcional y estructural podrían mejorar las técnicas de focalización en trastornos tan complejos como el TOC y otras enfermedades psiquiátricas.

Enfermedad de Parkinson y temblor esencial

La ECP en los trastornos de movimiento alcanza una efectividad de hasta el 80% de los pacientes¹. Uno de los principales problemas es la exactitud en la estimulación de las dianas para la mejoría clínica de los pacientes. Varios métodos se han llevado a cabo para mejorar la exactitud en la focalización de las dianas (véase introducción “focalización de

dianas de ECP). Sin embargo, la confirmación neurofisiológica sigue siendo considerado como el “gold standard” en la localización del sitio de estimulación.

Las técnicas de focalización de dianas para ECP basada en los atlas muestra una precisión similar a la reportada en la focalización directa de dianas en imágenes de RM de 3T¹⁹⁶. Ciertos autores han utilizado el contorno del NST o el límite anterior del núcleo rojo para mejorar la precisión en la focalización del NST en la ECP para la EP^{20,28,29}. Otra manera de focalizar el NST es mediante la división del NST en cuatro cuadrantes en las imágenes de RM de 3T, pudiendo identificar la región dorsolateral del NST, donde la estimulación obtiene los mejores resultados clínicos³⁰. Sin embargo, Coenen y cols, utilizando un análisis anatómico-radiológico en un cerebro de cadáver fijado en formalina, mostraron que la parte sensoriomotora del NST se encuentra tanto en la región anterolateral y superior del mismo, considerando el plano de inserción del electrodo³¹. Tomando en cuenta estos hallazgos, una división geométrica del NST no sería suficiente para definir la diana óptima¹⁹⁷. Nuestro método se podría considerar como una mejora del método de visualización directa, ya que utiliza el NST definido por RM para determinar su intersección con la vía hiperdirecta reconstruida por la tractografía.

La tractografía es un recurso recientemente utilizado para optimizar la focalización de las dianas de ECP de una manera individualizada^{41,173,174,198}. La secuencia de DTI codificada direccionalmente en colores (DEC) se ha utilizado para identificar determinadas dianas de ECP mediante el reconocimiento de los principales tractos conectados a estas dianas^{47,48}. Los abordajes basados en la conectividad para la determinación de dianas en ECP, que incluyen métodos probabilísticos para la generación de la tractografía han sido evaluados en la práctica clínica y validados con métodos neurofisiológicos, estos métodos

prometen ser una estrategia superior a los métodos directos e indirectos de la focalización de dianas en ECP. Sin embargo, el uso eficiente de los abordajes basados en la conectividad cerebral dependerá de los recursos informáticos para la adquisición y procesamiento de imágenes de alto campo para poder implementar la focalización individualizada en la práctica clínica^{46,199,200}. El reciente desarrollo de estas técnicas ha cambiado el paradigma de la cirugía de ECP, proporcionando una nueva visión de la razón lógica de la focalización en la ECP mediante la comprensión del mecanismo de estimulación de las redes subcorticales.

El mecanismo de acción de la ECP permanece sin ser entendido del todo, mediante la estimulación podemos modular ciertas estructuras neurales que forman parte de un circuito determinado y así poder alcanzar el efecto clínico deseado en ciertas enfermedades neurológicas y psiquiátricas incapacitantes. Por lo tanto, el conocimiento exhaustivo de estos circuitos, es nuestro marco de referencia para abordar estos trastornos. Cada uno de estos trastornos altera uno o más circuitos neurales, por ejemplo en el SE TE afecta el circuito motor y en la depresión se afecta el circuito límbico y asociativo^{3,4}. Es importante tener en cuenta que en el momento que abordamos estas patologías es crucial definir el “punto crítico” dentro de estos circuitos, en el cual mediante la estimulación, obtendremos el máximo efecto clínico con la menor cantidad de efectos secundarios posibles^{49,139,201}.

Existen numerosos trabajos donde se ha realizado la segmentación de los ganglios de la base para definir sus áreas funcionales, mediante procesos muy complejos y con utilización de varias plataformas informáticas. El método que acabamos de describir es sencillo y se puede realizar con las secuencias habituales de RM y en un único programa para el procesamiento y la exportación de la información con el fin de utilizarlo en el

momento de la cirugía. El principal objetivo es la localización de la diana basados en la conectividad y tomando en cuenta la variabilidad interindividual. Behrens y cols describieron el primer método de segmentación del tálamo humano mediante tractografía probabilística (TP), describiendo patrones de conectividad anatómica y verificando reproducibilidad entre sujetos.

Basados en este trabajo, Draganski y cols también utilizaron la TP para la segmentación de los ganglios de la base y el tálamo, estos autores describen la utilización de “perfiles de conectividad basado en voxels” que permiten la representación de proyecciones de una fuente (áreas corticales) a más de una diana (ganglios de la base y tálamo) y de esta manera realizaron la segmentación de áreas funcionales en estructuras subcorticales¹⁸. Estos trabajos han utilizado una importante cantidad de sujetos y programas informáticos tales como Camino ® y FreeSurfer ®, este último permite una delineación automática de las estructuras corticales basadas en áreas de Brodmann^{36,44,45,151}; nosotros preferimos realizar una delineación manual de las estructuras corticales dada la fácil utilización de las herramientas del programa Stealth Viz ® para ejecutarlo y de esta manera poder tomar en cuenta la variabilidad entre individuos y la compleja anatomía giral.

En nuestro trabajo hemos logrado identificar la intersección entre zonas dentro de los ganglios de la base y el tálamo; y proyecciones desde estructuras corticales, hemos trazado conexiones entre ellas utilizando el “abordaje de múltiples RI basado en el conocimiento” de circuitos neurales a través de la tractografía determinística (TD), método descrito por Mori y cols¹¹⁹. Hemos segmentado y parcelado las estructuras que conforman el circuito motor conformados por M1, SMA y pre-SMA. Las conexiones de estas áreas corticales están íntimamente ligadas en centros estriatales y talámicos en los cuales tienen

conexiones somatotópicamente organizadas⁶⁸. El Pt es el mayor integrador de la información relacionada con el movimiento, esto explica porqué en la EP los síntomas motores son dominantes, las proyecciones dopaminérgicas de la SN hacia el Pt son las más severamente afectadas. Esta estructura ha sido evaluada en ECP, demostrando mejoría de la bradicinesia mediante su estimulación^{54,201}.

También en la EP existe un desbalance de los circuitos directos (estimulación) e indirectos (inhibición) con predominio de este último, resultando así en una inhibición deshabilitante de las vías talamocorticales²⁰². La vía hiperdirecta, la cual puede tener un rol en el control en las vías de salida de los ganglios basales, está formado por conexiones corticosubtalámicas; la activación de esta vía tiene como resultado una mayor inhibición de la actividad talamocortical^{52,58,202,203}. Al modular esta vía podríamos suprimir el efecto excitador del NST sobre el GPi disminuyendo la inhibición hacia el tálamo. La ECP del NST es el tratamiento quirúrgico de elección en la EP. Su tamaño relativamente pequeño y la dificultad en su identificación en los métodos de imagen convencionales dificulta la obtención de una trayectoria quirúrgica fiable. Las áreas funcionales del NST han sido exploradas tomando en cuenta su localización y su identificación para optimizar la trayectoria quirúrgica³⁶.

Existen muchos métodos reportados para la focalización del NST^{15,27}; en nuestro trabajo hemos logrado identificar una zona que coincide con el área motora del NST y de esta manera podemos exportar esta información a un sistema de neuronavegación donde es posible utilizarlo durante la cirugía. Teniendo una visualización más clara del área motora del NST, podemos optimizar la posición del electrodo y así evitar muchas trayectorias para encontrar el sitio exacto y también evitar efectos secundarios desagradables. Existen

reportes de trastornos de control de los impulsos relacionados a la estimulación del NST en la EP, esto se relaciona directamente a que el electrodo está en una posición más ventromedial la cual coincide con el área límbica del NST según nuestros resultados y otros reportes²⁰⁴.

En los estudios de imagen convencionales (1,5 y 3T), no es posible identificar las subdivisiones del tálamo. El NVI es el que se ha determinado como diana optima para el tratamiento quirúrgico del TE; sin embargo, en muchos estudios se ha intentado clarificar cual es el sitio optimo para la ECP en el TE^{205,206}, estos han demostrado un mejor control del temblor en una locación mas inferior con respecto al NVI (área subtalámica posterior)^{41,60,206} y mediante estudios tractográficos se ha determinado que el área subtalámica posterior, la cual incluye la zona incierta, las radiaciones prelemniscas, la formación reticular mesencefálica y el TDRT, juega un papel esencial en ECP del TE, principalmente el TDRT¹⁷³. Otro aspecto a tomar en cuenta, es el interfaz entre el NVI y el núcleo ventralis caudalis, este último es el principal centro integrador somatosensorial y por lo tanto una localización del electrodo cerca de ese interfaz podría producir parestesias intolerables²⁰⁵.

En nuestro estudio hemos identificado la intersección en el tálamo, entre las proyecciones que llegan del TDRT y las aferencias hacia la corteza M1. Esta intersección coincide con el NVI en coordenadas estereotácticas, por lo tanto su identificación visual podría permitirnos dirigir el electrodo lejos del borde posterior de NVI y así evitar los efectos secundarios sensitivos; así también al tener identificado el TDRT, podríamos dirigir el electrodo a una posición más inferior para poder valorar más eficazmente el área y la intensidad optima de estimulación⁶⁰.

Limitaciones

La principal limitación de este trabajo es el número de pacientes involucrados, lo que hace difícil correlacionar los resultados clínicos. Sin embargo, el propósito de este artículo no es establecer la tractografía como procedimiento estándar para determinar y focalizar dianas de ECP, sino de describir la utilidad de los métodos de imagen funcional y estructural para mejorar la focalización de dianas en ECP. Otra limitación de esta técnica puede ser la variabilidad interindividual y la reproducibilidad del método, dado que la segmentación de las estructuras tiene cierto grado de subjetividad. Además, el proceso de segmentación manual es relativamente largo (entre 10 y 30 minutos) en comparación con los programas que realizan segmentación automática. Sin embargo, el programa incluye muchas herramientas y funciones que podrían reducir el tiempo necesario para llevar a cabo nuestro método. Algunos programas permiten la segmentación automatizada mediante el ajuste de máscaras corticales y subcorticales que se pueden deformar teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de las circunvoluciones corticales. Una ventaja principal de este método es su simplicidad, lo cual reduce la necesidad de recursos humanos y computacionales.

Así también, con este método no es posible determinar la polaridad de los tractos de sustancia blanca generados, así como en otros estudios^{44,45,122,207}; sin embargo, el conocimiento acerca de los circuitos de los ganglios basales nos permite pasar por alto esta limitación. Además, los problemas de distorsión geométrica relacionados a la adquisición de imágenes del tensor de la difusión para la tractografía, pueden opacar la precisión anatómica^{119,207}. Por lo tanto, el solapamiento difuso de las conexiones puede ser una limitación al momento de segmentar las estructuras subcorticales al estar segregados

algunos circuitos en una misma zona, sin embargo la mayoría de las áreas funcionales de los ganglios basales mantienen un límite anatómico entre ellas discernible mediante estudios experimentales, funcionales y tractográficos^{44,45,122}.

Los resultados de la tractografía deben ser utilizados con precaución. Un modelo único de tensor (incluso con múltiples direcciones) no puede describir la realidad de las poblaciones de fibras nerviosas en grandes voxels (2,6 mm). Por lo tanto, los valores de los voxels de DTI no deben tomarse exactamente como los tractos de sustancia blanca reales que pretenden representar. Por otro lado, la baja resolución del DTI (2,6 mm) podría conducir a interpretar fibras pertenecientes a estructuras cercanas (por ejemplo: la cápsula interna) como fibras específicas de la estructura de destino (por ejemplo: el NST). Sin embargo, en este método tomamos como diana optimizada a la intersección de las fibras generadas por el DTI (a partir de las áreas de proyección: M1, SMA, etc.) y el NST, el núcleo caudado o el tálamo. Por lo tanto, cualquier voxel que no pertenezca al núcleo subcortical (NST, tálamo o caudado) definido por la RM se evitara durante los procesos de segmentación.

Una de las principales limitaciones de la DT es cuando un voxel contiene poblaciones de fibras con más de una orientación dominante, esto puede dar lugar a generación de tractos que no existen en la realidad o evitar reconstruir tractos reales (falsos positivos y falsos negativos)²⁰⁸. Sin embargo, el conocimiento neuroanatómico de los tractos de sustancia blanca que se han reportado en estudios con disección de fibras en cerebros de cadáveres o estudios de trazadores fluorescentes, puede permitir un juicio adecuado de las fibras generadas^{119,207,209}. Métodos probabilísticos podrían compensar adecuadamente algunas de estas limitaciones. Por otra parte, la precisión de la técnica está

limitada por el tamaño del voxel (alrededor de 1 mm) y de la precisión del instrumento estereotáxico (aproximadamente 0,5 mm). El desplazamiento cerebral que se da debido a la salida de LCR también podría modificar la ubicación exacta de la diana, especialmente en el segundo lado tratado. Debido a esto, es necesario tomar medidas para minimizar la salida de LCR tapando los agujeros de trépano con pegamento. Estas consideraciones también sugieren que la confirmación neurofisiológica no puede ser reemplazada por el método que aquí se presenta.

Finalmente la mayor limitación de la TD es la falta de información acerca de los errores en el trazado de las fibras, por lo tanto la fiabilidad de los resultados no puede ser comprobada ni corregida; una vez más el conocimiento acerca de la conexión de los circuitos cerebrales puede pasar por alto esta limitación y pese a ello la TD sigue siendo la más ampliamente usada en la práctica clínica. Hemos encontrado plausibilidad en los resultados, permitiendo que este método pueda ser utilizado en la práctica clínica, siempre y cuando el conocimiento de los circuitos neurales ponga a prueba los resultados obtenidos.

9. CONCLUSIONES

La tractografía y la RMf tienen un potencial invaluable en identificar áreas corticales involucradas en la fisiopatología de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. Sin embargo, existen otros métodos no invasivos con los que se puede estudiar la conectividad cerebral como son la estimulación magnética transcraneal y la magnetoencefalografía. Estos métodos sumados a algoritmos tractográficos superiores podrían ayudarnos a definir áreas potenciales de focalización para ECP las cuales podrían tener una arquitectura compleja de los tractos de sustancia blanca, siendo imposible reconstruirlas mediante técnicas convencionales de imagen. Estas regiones de configuración anatómica compleja contienen una disposición de fibras llamadas “crossing” y “kissing” (fibras entrecruzadas y fibras que chocan). Hoy en día ya existen técnicas tractográficas que podrían definir mejor estas zonas anatómicas complejas. Los estudios de conectividad utilizando la tractografía han sido también validados mediante estudios neurofisiológicos y han mostrado un gran potencial en el estudio no invasivo de la conectividad cerebral.

El método actualmente descrito no pretende ser un sustituto de la confirmación neurofisiológica de la diana, sino más bien ser un medio para iniciar la focalización con una estimación inicial más individualizada. También podría ser particularmente útil en pacientes que no toleran la cirugía despierta. Son necesarios más estudios con una cohorte más amplia de pacientes para determinar si este método es más exacto que los métodos actuales para identificación de dianas de estimulación.

El conocimiento exhaustivo de los circuitos complejos de los ganglios basales ha sido la esencia en la ECP, pero la selección de una diana óptima, apropiada e

individualizada es todavía una necesidad. La determinación de dianas basada en la conectividad, es un abordaje relativamente nuevo en la ECP, mediante el cual se identifica la diana funcional o anatómicamente, tomando en cuenta la variabilidad interindividual. Hemos presentado un método sencillo y sobre todo con resultados plausibles para la identificación de dianas en la ECP basado en circuitos neurales. La mayor ventaja de este método, es que puede ser realizado enteramente en una estación de neuronavegación y planificación; de esta manera podría ser utilizado durante la cirugía o en el periodo postquirúrgico para explorar los resultados de la estimulación. En el futuro se requerirán estudios que correlacionen el efecto de la estimulación en las áreas obtenidas mediante TD y los resultados clínicos de los pacientes con el fin de validar este tipo de métodos.

Nuestros resultados muestran que la identificación de la DO para ECP es factible con nuestro método. Basándonos en los circuitos de los ganglios basales, hemos obtenido resultados plausibles, aunque estudios prospectivos y controlados son necesarios para demostrar su papel beneficioso. Por otra parte, hemos encontrado que el área de influencia de la estimulación expresada mediante el VTA se correlaciona de manera positiva con la mejoría clínica en nuestros pacientes con EP. El método recién descrito es sencillo y se realiza en su totalidad utilizando un programa de planificación y navegación, con la posibilidad de utilizar esta DO durante la cirugía como puntos de referencia adicionales o en el postoperatorio con el fin de explorar los resultados de la estimulación.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Benabid AL, Torres N. New targets for DBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S21–3.
2. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SLF, Aziz TZ. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(8):623–635.
3. Kopell BH, Greenberg BD. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):408–22.
4. Kopell BH, Rezai AR, Chang JW, Vitek JL. Anatomy and physiology of the basal ganglia: implications for deep brain stimulation for Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 1:S238–46.
5. Skidmore FM, Rodriguez RL, Fernandez HH, Goodman WK, Foote KD, Okun MS. Lessons learned in deep brain stimulation for movement and neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr.* 2006;11(7):521–36.
6. Franzini A, Cordella R, Messina G, et al. Targeting the brain: considerations in 332 consecutive patients treated by deep brain stimulation (DBS) for severe neurological diseases. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1285–303.
7. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, et al. Comparison of three methods of targeting the subthalamic nucleus for chronic stimulation in Parkinson’s disease. *Neurosurgery.* 2005;56(2 Suppl):360–8; discussion 360–8.
8. Zrinzo L. The role of imaging in the surgical treatment of movement disorders. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20(1):125–40.
9. RAND RW, STERN WE, ORR JK. Parkinsonism; early results of occlusion of the anterior choroidal artery. *Calif Med.* 1954;81(4):276–8.
10. Schulder M. *Handbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery edited by.* 1st ed. (Schulder M, Gandhi CD, eds.). New York, Basel: Marcel Dekker
11. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain.* Second ed. Thieme Stuttgart; 1977.
12. Burchiel KJ, McCartney S, Lee A, Raslan AM. Accuracy of deep brain stimulation electrode placement using intraoperative computed tomography without microelectrode recording. *J Neurosurg.* 2013;119(2):301–6.
13. Maldonado IL, Roujeau T, Cif L, et al. Magnetic resonance-based deep brain stimulation technique: a series of 478 consecutive implanted electrodes with no perioperative intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009;65(6 Suppl):196–201; discussion 201–2.
14. Daniluk S, G. Davies K, Ellias SA, Novak P, Nazzaro JM. Assessment of the variability in the anatomical position and size of the subthalamic nucleus among patients with advanced Parkinson’s disease using magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;152(2):201–210.
15. Vertinsky a T, Coenen V a, Lang DJ, et al. Localization of the subthalamic nucleus: optimization with susceptibility-weighted phase MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(9):1717–24.
16. Nestor K a, Jones JD, Butson CR, et al. Coordinate-based lead location does not predict Parkinson’s disease deep brain stimulation outcome. *PLoS One.* 2014;9(4):e93524.

17. Anthofer J, Steib K, Fellner C, Lange M, Brawanski A, Schlaier J. The variability of atlas-based targets in relation to surrounding major fibre tracts in thalamic deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(8):1497–504; discussion 1504.
18. Schlaier J, Schoedel P, Lange M, et al. Reliability of atlas-derived coordinates in deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(11):1175–80; discussion 1180.
19. Guridi J, Rodríguez-Oroz MC, Ramos E, Linazasoro G, Obeso JA. [Discrepancy between imaging and neurophysiology in deep brain stimulation of medial pallidum and subthalamic nucleus in Parkinson's disease]. *Neurologia*. 2002;17(4):183–92.
20. Richter EO, Hoque T, Halliday W, Lozano AM, Saint-Cyr JA. Determining the position and size of the subthalamic nucleus based on magnetic resonance imaging results in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*. 2004;100(3):541–6.
21. Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Dhall R, Ponce FA. Validation of CT-MRI fusion for intraoperative assessment of stereotactic accuracy in DBS surgery. *Mov Disord*. 2014;29(14):1788–95.
22. Hiss S, Hesselmann V, Hunsche S, et al. Intraoperative functional magnetic resonance imaging for monitoring the effect of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(1):30–7.
23. Chabardes S, Isnard S, Castrioto A, et al. Surgical implantation of STN-DBS leads using intraoperative MRI guidance: technique, accuracy, and clinical benefit at 1-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(4):729–37.
24. Sudhyadhom A, Haq IU, Foote KD, Okun MS, Bova FJ. A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: The Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery (FGATIR). *Neuroimage*. 2009;47:T44–T52.
25. Longhi M, Ricciardi G, Tommasi G, et al. The Role of 3T Magnetic Resonance Imaging for Targeting the Human Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2015.
26. Duchin Y, Abosch A, Yacoub E, Sapiro G, Harel N. Feasibility of using ultra-high field (7 T) MRI for clinical surgical targeting. *PLoS One*. 2012;7(5):e37328.
27. Abosch A, Yacoub E, Ugurbil K, Harel N. An assessment of current brain targets for deep brain stimulation surgery with susceptibility-weighted imaging at 7 tesla. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1745–56; discussion 1756.
28. Abosch A, Timmermann L, Bartley S, et al. An international survey of deep brain stimulation procedural steps. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(1):1–11.
29. Andrade-Souza YM, Schwalb JM, Hamani C, et al. Comparison of Three Methods of Targeting the Subthalamic Nucleus for Chronic Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurosurgery*. 2005;56(Supplement 2):360–368.
30. Wodarg F, Herzog J, Reese R, et al. Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Mov Disord*. 2012;27(7):874–9.
31. Coenen V a, Prescher A, Schmidt T, Picozzi P, Gielen FLH. What is dorso-lateral in the subthalamic Nucleus (STN)?--a topographic and anatomical consideration on the ambiguous description of today's primary target for deep brain stimulation (DBS) surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(11):1163–5; discussion 1165.
32. Little S, Brown P. The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20 Suppl 1:S44–8.

33. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage*. 2007;34(2):618–38.
34. Haegelen C, Coupé P, Guizard N. Automated segmentation of basal ganglia and deep brain structures in MRI of Parkinson ' s disease. 2012:1–21.
35. Lalys F, Haegelen C, Mehri M, Drapier S, Vérin M, Jannin P. Anatomico-clinical atlases correlate clinical data and electrode contact coordinates: application to subthalamic deep brain stimulation. *J Neurosci Methods*. 2013;212(2):297–307.
36. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage*. 2012;60(1):83–94.
37. Aravamuthan BR, Muthusamy K a, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage*. 2007;37(3):694–705.
38. Benarroch EE. Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation. *Neurology*. 2008;70(21):1991–5.
39. Hamani C, Dostrovsky JO, Lozano AM. The Motor Thalamus in Neurosurgery. *Neurosurgery*. 2006;58(1):146–158.
40. Mallory GW, Abulseoud O, Hwang S-C, et al. The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(10):1025–31.
41. Coenen V a, Mädler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N. 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*. 2011;68(4):1069–75; discussion 1075–6.
42. Montgomery EB. Letter to the Editor: Deep brain stimulation without microelectrode recording. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1497–8.
43. Lenglet C, Abosch A, Yacoub E, De Martino F, Sapiro G, Harel N. Comprehensive in vivo mapping of the human basal ganglia and thalamic connectome in individuals using 7T MRI. *PLoS One*. 2012;7(1):e29153.
44. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. 2003;6(7):750–7.
45. Draganski B, Kherif F, Klöppel S, et al. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci*. 2008;28(28):7143–52.
46. Pouratian N, Zheng Z, Bari A a, Behnke E, Elias WJ, Desalles A a F. Multi-institutional evaluation of deep brain stimulation targeting using probabilistic connectivity-based thalamic segmentation. *J Neurosurg*. 2011;115(5):995–1004.
47. Sedrak M, Gorgulho A, Bari A, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) and colored fractional anisotropy (FA) mapping of the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus interna (GPi). *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(12):2079–84.
48. Sedrak M, Gorgulho A, Frew A, Behnke E, DeSalles A, Pouratian N. Diffusion tensor imaging and colored fractional anisotropy mapping of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus. *Neurosurgery*. 2011;69(5):1124–9; discussion 1129–30.
49. Rodriguez-Oroz MC, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134(Pt 1):36–49.

50. Starr PA, Markun LC, Larson PS, Volz MM, Martin AJ, Ostrem JL. Interventional MRI-guided deep brain stimulation in pediatric dystonia: first experience with the ClearPoint system. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(4):400–8.
51. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010;52(3):1059–69.
52. Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res.* 2004;143(03):461–6.
53. Obeso J a, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet.* 2014;384(9942):523–31.
54. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* 2007;64(1):20–4.
55. Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S15–21.
56. Laitinen L V, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell’s posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 1992;76(1):53–61.
57. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson’s disease. *Neurology.* 1998;51(3):850–5.
58. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res.* 2002;43(2):111–7.
59. Chabardès S, Polosan M, Krack P, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. *World Neurosurg.* 2012:1–8.
60. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, et al. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor: stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Exp Neurol.* 2011;230(1):131–7.
61. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet.* 1991;337(8738):403–6.
62. Lyons KE, Pahwa R. Deep Brain Stimulation and Essential Tremor. *J Clin Neurophysiol.* 2004;21(1):2–5.
63. Zhang QJ, Wang WH, Wei XP. Long-term efficacy of stereotactic bilateral anterior cingulotomy and bilateral anterior capsulotomy as a treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(4):258–61.
64. Göktepe EO, Young LB, Bridges PK. A further review of the results of stereotactic subcaudate tractotomy. *Br J Psychiatry.* 1975;126:270–80.
65. Yang JC, Ginat DT, Dougherty DD, Makris N, Eskandar EN. Lesion analysis for cingulotomy and limbic leucotomy: comparison and correlation with clinical outcomes. *J Neurosurg.* 2014;120(1):152–63.
66. Greenberg BD, Gabriels L a, Malone D a, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry.* 2010;15(1):64–79.
67. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):4–26.
68. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. The Human Central Nervous System. 2008:253–286, 427–653.

69. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat.* 2003;26(4):293–299.
70. Mataix-cols D, Ph D, Rosario- MC, Leckman JF. of Obsessive-Compulsive Disorder. 2005;(February):228–238.
71. Mataix-cols D, Wooderson S, Lawrence N. Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. 2004;61(June).
72. Bhikram TP. Neural Circuitry in Obsessive Compulsive Disorder : an fMRI Study of the Effect of IV Citalopram by Neural Circuitry in Obsessive Compulsive Disorder : an fMRI Study of the Effect of IV Citalopram. 2012.
73. Brunenberg E JL, Moeskops P, Backes WH, et al. Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PLoS One.* 2012;7(6):e39061.
74. Jeon H-A, Anwander A, Friederici AD. Functional network mirrored in the prefrontal cortex, caudate nucleus, and thalamus: high-resolution functional imaging and structural connectivity. *J Neurosci.* 2014;34(28):9202–12.
75. Li S, Wang B, Xu P, et al. Increased global and local efficiency of human brain anatomical networks detected with FLAIR-DTI compared to non-FLAIR-DTI. *PLoS One.* 2013;8(8):e71229.
76. Oguri T, Sawamoto N, Tabu H, et al. Overlapping connections within the motor cortico-basal ganglia circuit: fMRI-tractography analysis. *Neuroimage.* 2013;78:353–362.
77. Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, et al. The functional connectivity of the human caudate: an application of meta-analytic connectivity modeling with behavioral filtering. *Neuroimage.* 2012;60(1):117–29.
78. Sanchez-Panchuelo RM, Besle J, Beckett A, Bowtell R, Schluppeck D, Francis S. Within-digit functional parcellation of Brodmann areas of the human primary somatosensory cortex using functional magnetic resonance imaging at 7 tesla. *J Neurosci.* 2012;32(45):15815–22.
79. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain.* 2015;138(Pt 2):472–82.
80. Bradberry TJ, Metman LV, Contreras-Vidal JL, et al. Common and unique responses to dopamine agonist therapy and deep brain stimulation in Parkinson's disease: an H(2)(15)O PET study. *Brain Stimul.* 2012;5(4):605–15.
81. Lozano AM, Giacobbe P, Hamani C, et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg.* 2012;116(2):315–22.
82. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005;45(5):651–60.
83. Sarikaya I. PET imaging in neurology: Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nucl Med Commun.* 2015.
84. Mure H, Hirano S, Tang CC, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage.* 2011;54(2):1244–53.

85. Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):369–76.
86. Kopell BH, Halverson J, Butson CR, et al. Epidural Cortical Stimulation (EpCS) of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex for Refractory Major Depressive Disorder. *Neurosurgery*. 2011;69(5):1.
87. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, Arana AB, George MS, Scott T. NIH Public Access. 2011;67(December 2008):101–109.
88. Malone D a, Dougherty DD, Rezaei AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(4):267–75.
89. Van Laere K, Nuttin B, Gabriels L, et al. Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: a key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *J Nucl Med*. 2006;47(5):740–7.
90. Barnes KA, Cohen AL, Power JD, et al. Identifying Basal Ganglia divisions in individuals using resting-state functional connectivity MRI. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:18.
91. Haynes WI a, Mallet L. High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *Eur J Neurosci*. 2010;32(7):1118–27.
92. Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg*. 2008;108(1):132–8.
93. Hamani C, Stone SS, Garten A, Lozano AM, Winocur G. Memory rescue and enhanced neurogenesis following electrical stimulation of the anterior thalamus in rats treated with corticosterone. *Exp Neurol*. 2011;232(1):100–4.
94. Tomycz ND, Whiting DM, Oh MY. Deep brain stimulation for obesity—from theoretical foundations to designing the first human pilot study. *Neurosurg Rev*. 2011;35(1):37–43.
95. Stone SSD, Teixeira CM, Zaslavsky K, et al. Functional convergence of developmentally and adult-generated granule cells in dentate gyrus circuits supporting hippocampus-dependent memory. *Hippocampus*. 2011;21(12):1348–62.
96. Review N. Deep Brain Stimulation, Neuroethics, and the Minimally Conscious State. 2009;66(6):697–702.
97. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 2010;68(4):521–34.
98. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, et al. Cognition and mood in Parkinson’s disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Ann Neurol*. 2009;65(5):586–95.
99. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. *N Engl J Med*. 2010;362(22):2077–91.
100. Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2010;25(5):578–86.

101. Lukins TR, Tisch S, Jonker B. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2014;21(1):22–7.
102. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):982–6.
103. Rezai AR, Machado AG, Deogaonkar M, Azmi H, Kubu C, Boulis NM. Surgery for movement disorders. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2(2):809–38; discussion 838–9.
104. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(10):1350–6.
105. Velasco F, Jiménez F, Pérez ML, et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: an old target revised with new techniques. *Neurosurgery*. 2001;49(2):293–306; discussion 306–8.
106. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*. 2006;129(Pt 7):1732–47.
107. Blomstedt P, Fytagoridis A, Åström M, Linder J, Forsgren L, Hariz MI. Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(10):1062–6.
108. Gabriëls L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(4):275–82.
109. Goodman WK, Foote KD, Greenberg BD, et al. Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using a blinded, staggered-onset design. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):535–42.
110. De Koning PP, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Denys D. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(4):274–82.
111. Storch E a, Larson MJ, Price LH, Rasmussen S a, Murphy TK, Goodman WK. Psychometric analysis of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition Symptom Checklist. *J Anxiety Disord*. 2010;24(6):650–6.
112. Mian MK, Campos M, Sheth S a, Eskandar EN. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus*. 2010;29(2):E10.
113. Rigoard P, Buffenoir K, Jaafari N, et al. The accumbofrontal fasciculus in the human brain: a microsurgical anatomical study. *Neurosurgery*. 2011;68(4):1102–11; discussion 1111.
114. Huff W, Lenartz D, Schormann M, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(2):137–43.
115. Hamani C, Pilitsis J, Rughani AI, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS. *Neurosurgery*. 2014;75(4):327–33; quiz 333.

116. Alegret M, Junqué C, Valldeoriola F, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58(8):1223–7.
117. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2121–34.
118. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):456–67.
119. Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):468–80.
120. Henderson JM. “Connectomic surgery”: diffusion tensor imaging (DTI) tractography as a targeting modality for surgical modulation of neural networks. *Front Integr Neurosci*. 2012;6(April):15.
121. Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T. MR tractography: a review of its clinical applications. *Magn Reson Med Sci*. 2009;8(4):165–74.
122. Jiang H, van Zijl PCM, Kim J, Pearlson GD, Mori S. DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;81(2):106–16.
123. Côté M-A, Girard G, Boré A, Garyfallidis E, Houde J-C, Descoteaux M. Tractometer: towards validation of tractography pipelines. *Med Image Anal*. 2013;17(7):844–57.
124. Lawes INC, Barrick TR, Murugam V, et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*. 2008;39(1):62–79.
125. Akakin A, Peris-Celda M, Kilic T, Seker A, Gutierrez-Martin A, Rhoton A. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study. *Neurosurgery*. 2014;74(4):401–25.
126. Fuster JM. *The Prefrontal Cortex*. Fourth ed. Academic Press ELSEVIER; 2008:7–44.
127. Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2009;174(2):81–8.
128. Thottakara P, Lazar M, Johnson SC, Alexander AL. Application of Brodmann’s area templates for ROI selection in white matter tractography studies. *Neuroimage*. 2006;29(3):868–78.
129. Geyer S, Weiss M, Reimann K, Lohmann G, Turner R. Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex - From Brodmann’s Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Front Hum Neurosci*. 2011;5(February):19.
130. Ongür D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol*. 2003;460(3):425–49.
131. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
132. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1–15.

133. Klein JC, Rushworth MFS, Behrens TEJ, et al. Topography of connections between human prefrontal cortex and mediodorsal thalamus studied with diffusion tractography. *Neuroimage*. 2010;51(2):555–64.
134. Lehericy S, Ducros M, Krainik A, et al. 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum. *Cereb Cortex*. 2004;14(12):1302–9.
135. Tomassini V, Jbabdi S, Klein JC, et al. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci*. 2007;27(38):10259–69.
136. Anderson JS, Dhatt HS, Ferguson MA, et al. Functional connectivity targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1963–8.
137. Baudrexel S, Witte T, Seifried C, et al. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson’s disease. *Neuroimage*. 2011;55(4):1728–38.
138. Coenen V a, Allert N, Mädler B. 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 Neurochir (Wien)*. 2011;153(8):1579–85; discussion 1585.
139. Gutman D a, Holtzheimer PE, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Mayberg HS. A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter targets for depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(4):276–82.
140. Lang PJ, Bradley MM. Emotion and the motivational brain. *Biol Psychol*. 2010;84(3):437–50.
141. Tolin DF, Abramowitz JS, Diefenbach GJ. Defining response in clinical trials for obsessive-compulsive disorder: a signal detection analysis of the Yale-Brown obsessive compulsive scale. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(12):1549–57.
142. Simpson HB, Huppert JD, Petkova E, Foa EB, Liebowitz MR. Response versus remission in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(2):269–76.
143. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, McIntyre CC. Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2007;34(2):661–70.
144. Maks CB, Butson CR, Walter BL, Vitek JL, McIntyre CC. NIH Public Access. 2010;80(6):659–666.
145. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, Wolgamuth B, McIntyre CC. Probabilistic analysis of activation volumes generated during deep brain stimulation. *Neuroimage*. 2011;54(3):2096–104.
146. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, et al. Basal ganglia volume is associated with aerobic fitness in preadolescent children. *Dev Neurosci*. 2010;32(3):249–56.
147. Anastasi G, Cutroneo G, Tomasello F, et al. In vivo basal ganglia volumetry through application of NURBS models to MR images. *Neuroradiology*. 2006;48(5):338–45.
148. Ahsan RL, Allom R, Gousias IS, et al. Volumes, spatial extents and a probabilistic atlas of the human basal ganglia and thalamus. *Neuroimage*. 2007;38(2):261–70.
149. HARMAN PJ, CARPENTER MB. Volumetric comparisons of the basal ganglia of various primates including man. *J Comp Neurol*. 1950;93(1):125–37.

150. Levitt JJ, Metcalf D, Wible CG, Donnell BFO, Jolesz FA, Mccarley RW. Caudate , putamen , and globus pallidus volume in schizophrenia : A quantitative MRI study. 1995;61:209–229.
151. Lenglet C, Abosch A, Yacoub E, De Martino F, Sapiro G, Harel N. Comprehensive in vivo mapping of the human basal ganglia and thalamic connectome in individuals using 7T MRI. *PLoS One*. 2012;7(1):e29153.
152. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):206–19.
153. Rotge JY, Aouizerate B, Amestoy V, et al. The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. *Transl Psychiatry*. 2012;2(9):e161.
154. Smith Y, Galvan A, Ellender TJ, et al. The thalamostriatal system in normal and diseased states. *Front Syst Neurosci*. 2014;8(January):5.
155. Accolla E a, Dukart J, Helms G, et al. Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(10):5083–92.
156. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*. 2007;56(1):27–78.
157. Gasbarri A, Packard MG, Campana E, Pacitti C. Anterograde and retrograde tracing of projections from the ventral tegmental area to the hippocampal formation in the rat. *Brain Res Bull*. 1994;33(4):445–52.
158. Elias WJ, Ray DK, Jane J a, Lennart Heimer: concepts of the ventral striatum and extended amygdala. *Neurosurg Focus*. 2008;25(1):E8.
159. Sgambato-Faure V, Worbe Y, Epinat J, Féger J, Tremblay L. Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct Funct*. 2014.
160. Eckert U, Metzger CD, Buchmann JE, et al. Preferential networks of the mediodorsal nucleus and centromedian-parafascicular complex of the thalamus--a DTI tractography study. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(11):2627–37.
161. Baliki MN, Mansour A, Baria AT, et al. Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain. *J Neurosci*. 2013;33(41):16383–93.
162. Utter A a, Basso M a. The basal ganglia: an overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(3):333–42.
163. Verstynen TD, Badre D, Jarbo K, Schneider W. Microstructural organizational patterns in the human corticostriatal system. *J Neurophysiol*. 2012;107(11):2984–95.
164. Deco G, Kringelbach ML. Great Expectations: Using Whole-Brain Computational Connectomics for Understanding Neuropsychiatric Disorders. *Neuron*. 2014;84(5):892–905.
165. Wiesendanger E, Clarke S, Kraftsik R, Tardif E. Topography of cortico-striatal connections in man: anatomical evidence for parallel organization. *Eur J Neurosci*. 2004;20(7):1915–22.
166. Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48(1):112–28.
167. Nambu a, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map

- transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci*. 1996;16(8):2671–83.
168. Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res*. 2006;56(3):300–8.
 169. Forstmann BU, Keuken MC, Jahfari S, et al. Cortico-subthalamic white matter tract strength predicts interindividual efficacy in stopping a motor response. *Neuroimage*. 2012;60(1):370–5.
 170. Via E, Cardoner N, Pujol J, et al. Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 2013;204(1):61–68.
 171. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, et al. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;73(4):321–8.
 172. Höflich A, Savli M, Comasco E, et al. Neuropsychiatric deep brain stimulation for translational neuroimaging. *Neuroimage*. 2013;79:30–41.
 173. Coenen V a, Allert N, Paus S, Kronenbürger M, Urbach H, Mädler B. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study. *Neurosurgery*. 2014;75(6):657–69; discussion 669–70.
 174. Coenen VA, Schlaepfer TE, Allert N, Mädler B. Diffusion tensor imaging and neuromodulation: DTI as key technology for deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol*. 2012;107:207–34.
 175. Rotge J-Y. Individual determination of the surgical target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Med Hypotheses*. 2010;75(6):684.
 176. Gildenberg PL. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(2-3):71–9.
 177. Welter M-L, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, et al. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry*. 2011;1(March):e5.
 178. Parent a, Lévesque M, Parent M. A re-evaluation of the current model of the basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;7(3):193–198.
 179. Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, et al. Distinct striatal targets in treating obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*. 2009;111(4):775–9.
 180. Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Maebayashi K, Stein DJ. The clinical utility of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2010;180(1):25–9.
 181. Lipsman N, Neimat JS, Lozano AM. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target. *Neurosurgery*. 2007;61(1):1–11; discussion 11–3.
 182. Rück C, Larsson KJ, Mataix-Cols D. Predictors of medium and long-term outcome following capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: one site may not fit all. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(6):406–14.
 183. Moks CB, Butson CR, Walter BL, Vitek JL, McIntyre CC. Deep brain stimulation activation volumes and their association with neurophysiological mapping and therapeutic outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):659–66.

184. Tot S, Ozge A, Cömelekoğlu U, Yazici K, Bal N. Association of QEEG findings with clinical characteristics of OCD: evidence of left frontotemporal dysfunction. *Can J Psychiatry*. 2002;47(6):538–45.
185. Lippitz BE, Mindus P, Meyerson BA, Kihlström L, Lindquist C. Lesion topography and outcome after thermocapsulotomy or gamma knife capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: relevance of the right hemisphere. *Neurosurgery*. 1999;44(3):452–8; discussion 458–60.
186. Riestra AR, Aguilar J, Zambito G, et al. Unilateral right anterior capsulotomy for refractory major depression with comorbid obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2011;17(6):491–500.
187. Spielberg JM, Miller GA, Engels AS, et al. Trait approach and avoidance motivation: lateralized neural activity associated with executive function. *Neuroimage*. 2011;54(1):661–70.
188. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):211–8.
189. Wobrock T, Gruber O, McIntosh AM, et al. Reduced prefrontal gyrification in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;260(6):455–64.
190. Herrington JD, Heller W, Mohanty A, et al. Localization of asymmetric brain function in emotion and depression. *Psychophysiology*. 2010;47(3):442–54.
191. Killgore WDS, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Depressed mood and lateralized prefrontal activity during a Stroop task in adolescent children. *Neurosci Lett*. 2007;416(1):43–8.
192. Kelly D. Therapeutic outcome in limbic leucotomy in psychiatric patients. *Psychiatr Neurol Neurochir*. 76(5):353–63.
193. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive – Compulsive Disorder. 2006:2384–2393.
194. Del Casale A, Kotzalidis GD, Rapinesi C, et al. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2011;64(2):61–85.
195. Cosyns P, Gabriels L, Nuttin B. Deep brain stimulation in treatment refractory obsessive compulsive disorder. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 2003;65(6):385–99; discussion 399–400.
196. Stancanello J, Muacevic A, Sebastiano F, et al. 3T MRI evaluation of the accuracy of atlas-based subthalamic nucleus identification. *Med Phys*. 2008;35(7):3069–77.
197. Shenai MB, Romeo A, Walker HC, Guthrie S, Watts RL, Guthrie BL. Spatial Topographies of Unilateral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Efficacy for Ipsilateral, Contralateral, Midline, and Total Parkinson Disease Motor Symptoms. *Neurosurgery*. 2015;00(00):8–14.
198. Coenen V a, Kieselbach K, Mader I, Reinacher PC. Diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI) tractography-guided deep brain stimulation in neuropathic pain. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(4):739–41.
199. Elias WJ, Zheng Z a, Domer P, Quigg M, Pouratian N. Validation of connectivity-based thalamic segmentation with direct electrophysiologic recordings from human sensory thalamus. *Neuroimage*. 2012;59(3):2025–34.

200. Sudhyadhom A, McGregor K, Okun MS, et al. Delineation of motor and somatosensory thalamic subregions utilizing probabilistic diffusion tractography and electrophysiology. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(3):600–9.
201. Montgomery EB, Huang H, Walker HC, Guthrie BL, Watts RL. High-frequency deep brain stimulation of the putamen improves bradykinesia in Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011;26(12):2232–8.
202. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso J a. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011;26(6):1032–41.
203. Jahfari S, Waldorp L, van den Wildenberg WPM, Scholte HS, Ridderinkhof KR, Forstmann BU. Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci*. 2011;31(18):6891–9.
204. Hamani C, Saint-Cyr J a, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*. 2004;127(Pt 1):4–20.
205. Papavassiliou E, Rau G, Heath S, et al. Thalamic Deep Brain Stimulation for Essential Tremor: Relation of Lead Location to Outcome. *Neurosurgery*. 2004;54(5):1120–1130.
206. Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L, Bakay R a E, Corcos DM. Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. *Neurology*. 2003;61(7):919–25.
207. Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*. 2003;50(5):1077–88.
208. Farquharson S, Tournier J-D, Calamante F, et al. White matter fiber tractography: why we need to move beyond DTI. *J Neurosurg*. 2013;118(6):1367–77.
209. Fernandez-Miranda JC, Pathak S, Engh J, et al. High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery*. 2012;71(2):430–53.

11. ANEXOS

11.1. Lista de publicaciones

1. Barcia, J.A.; Reyes, L.; Arza, R.; Saceda, Javier; Avecillas, Josue; Yañez, R.; Garcia-Albea, J.; Ortiz, T.; Lopez-Ibor, Maria-Ines; Lopez-Ibor, Juan-Jose. “Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive: Is The Side Relevant?: Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(1):31-6. doi: 10.1159/000353187.

2. Josué M. Avecillas-Chasin, Fernando Alonso-Frech, Olga Parras, Rocío Arza, Juan A. Barcia. Localization of Deep Brain Stimulation Targets by Deterministic Tractography Using an Available Navigation System. Neurosurgical reviews. DOI: 10.1007/s10143-015-0643-1. May 12 2015.
3. Josué M. Avecillas-Chasin, Fernando Rascon-Ramirez, Juan A. Barcia MD PhD. Tractographical Model of the Cortico-Basal Ganglia and Cortico-Thalamic Connections and its Potential Utility in Deep Brain Stimulation. Neuroscience letters. Enviado