

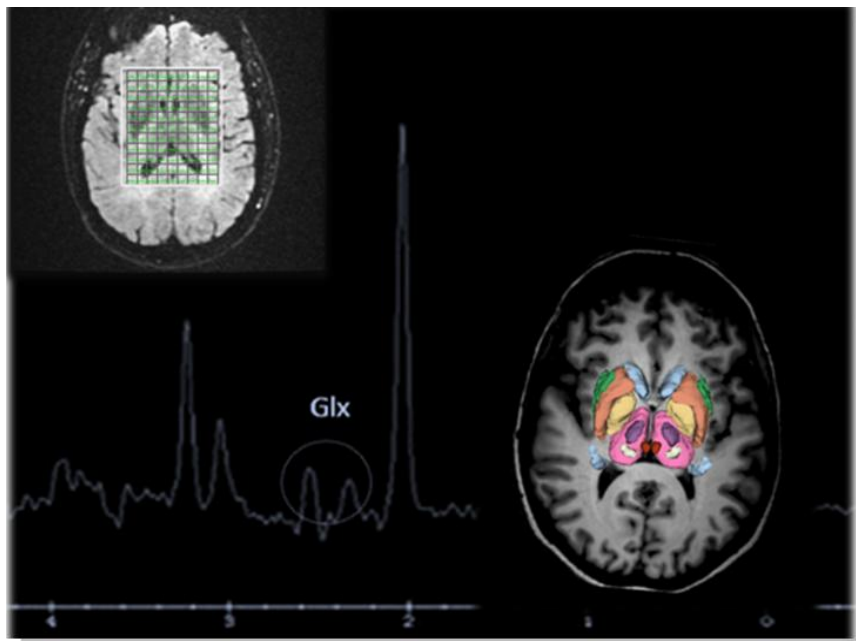


**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

Facultad de Medicina  
Departamento de Anatomía e Histología Humanas

**Tesis doctoral**

***ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE LOS  
NÚCLEOS BASALES MEDIANTE TÉCNICAS  
DE NEUROIMAGEN DE ÚLTIMA  
GENERACIÓN***



María Cristina Hernández Rodríguez  
2015





**D. Juan Antonio Juanes Méndez**, Doctor en Medicina y Cirugía,  
Profesor titular del Departamento de Anatomía e Histología Humanas, de la  
Universidad de Salamanca y **D. Juan Carlos Paniagua Escudero**, Doctor  
en Medicina y Cirugía, Profesor asociado del departamento de Ciencias  
Biomédicas y de Diagnóstico de la Universidad de Salamanca

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado “**ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE LOS NÚCLEOS BASALES MEDIANTE TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN DE ÚLTIMA GENERACIÓN**”, ha sido realizado por **Dña. María Cristina Hernández Rodríguez**, bajo nuestra dirección, reuniendo, a nuestro juicio, los requisitos y méritos suficientes para que la autora del mismo, pueda optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmamos la presente certificación en Salamanca a nueve de noviembre de dos mil quince

Fdo: J.A. Juanes Méndez

Fdo: J.C. Paniagua Escudero



*A mi padre*



*Movimiento es el paso  
de la potencia al acto  
(Aristóteles)*





## INDICE

<b>1. Agradecimientos</b>	13
<b>2. Prólogo</b>	17
<b>3. Introducción</b>	21
3.1. Breve repaso histórico de los “ganglios” basales	23
3.2. Nomenclatura y criterios de inclusión	32
3.3. Desarrollo embrionario	38
3.4. Descripción funcional	44
3.4.1. Núcleos de entrada	45
3.4.1.1. Neoestriado	45
3.4.1.2. Núcleo accumbens	49
3.4.2. Núcleos de salida	49
3.4.3. Núcleos intrínsecos	52
3.4.3.1. División lateral del globo pálido	52
3.4.3.2. Núcleo subtalámico	52
3.4.3.3. Pars compacta de la sustancia negra	55
3.4.4. Núcleo rojo	57
3.4.5. Vías Directas e Indirectas y Circuitos Paralelos	57
3.4.5.1. Vía directa	57
3.4.5.2. Vía indirecta	58
3.4.5.3. Circuitos Paralelos	59
3.4.5.4. Relaciones con el tálamo	63
3.5. Técnicas de neuroimagen para la valoración de los núcleos de la base	65
3.5.1. Tomografía Computarizada (TC)	65

3.5.1.1 Tomografía computarizada convencional	65
3.5.1.2. Angio-TC	68
3.5.2. Resonancia Magnética (RM)	70
3.5.2.1. Historia	70
3.5.2.2. Técnica de resonancia	71
3.5.2.3. Angio- RM	84
3.5.3. Espectroscopia	88
3.5.3.1. Definición y orígenes	88
3.5.3.2. Espectroscopia mediante RM (ERM)	92
3.5.4. Difusión y Tensor de difusión	104
3.5.4.1. DTI tractografías	107
3.5.5. Resonancia magnética funcional (RMf)	110
3.5.6. Técnicas de Medicina Nuclear	112
<b>4. Planteamiento de Trabajo</b>	117
<b>5. Material y Métodos</b>	127
5.1 Adquisición de imágenes y estaciones de trabajo	132
5.1.1. Equipos de TC	132
5.1.2. Equipos de RM	135
5.1.3. Equipo de PET-TC	137
5.2. Protocolos de estudio	137
5.2.1. TC cerebral convencional	137
5.2.2 Angio-TC cerebral	138
5.2.3. RM cerebral convencional	139
5.2.4. Angio- RM cerebral	140
5.2.5. Espectroscopia por RM (ERM)	141

5.2.6. PET-TC	147
5.3. Programas de postprocesado de imágenes	148
5.3.1. Programa 3D Slicer	152
<b>6. Resultados</b>	159
6.1. Clasificación de los núcleos basales	161
6.2. Descripción anatomorradiológica	165
6.2.1. Complejo estriado	165
6.2.1.1. Neoestriado	166
6.2.1.1.1. Núcleo caudado	168
6.2.1.1.2. Putamen	174
6.2.1.2. Estriado ventral	183
6.2.2. Complejo palidal	184
6.2.2.1. Globo pálido	184
6.2.2.2. Pálido ventral	193
6.2.3. Núcleo subtalámico	195
6.2.4. Complejo de la sustancia negra	197
6.2.4.1. Sustancia negra	197
6.2.4.2. Área tegmental ventral	200
6.2.5. Núcleo rojo	201
6.3. Vascularización de los núcleos de la base	203
6.4. Análisis espectroscópico de los núcleos de la base mediante ERM	204
6.4.1. Metabolitos estudiados	204
6.4.1.1. Mioinositol (mI)	206
6.4.1.2. Glicina (Gly)	207
6.4.1.3. Colina (Cho)	207
6.4.1.4. Creatina (Cr)	208

6.4.1.5. Complejo glutamato-glutamina-GABA-aspartato (Glx)	209
6.4.1.6. Residuos N-acetilados: N-acetil aspartato (NAA)	210
6.4.1.7. Alanina (Ala)	211
6.4.1.8. Lactato (Lac)	212
6.4.1.9. Lípidos (Lipx)	213
6.4.1.10. Taurina, scilloinositol, glucosa	215
6.4.2. ERM del neoestriado	216
6.4.3. ERM del complejo palidal	221
6.4.4. ERM del núcleo subtalámico	223
6.4.5. ERM de la sustancia negra	225
6.4.6. ERM del núcleo rojo	227
6.5. Aspectos más relevantes de la patología de los núcleos basales. Aplicaciones de ERM	227
6.5.1. Aplicaciones clase A	228
6.5.1.1. Neoplasias	228
6.5.1.2. Errores congénitos del metabolismo	235
6.5.2. Aplicaciones clase B	236
6.5.2.1. Isquemia/hipoxia	236
6.5.2.2. Epilepsia	238
6.5.3. Aplicaciones clase C	238
6.5.3.1. Neuro-SIDA y enfermedades oportunistas	238
6.5.3.2. Enfermedades neurodegenerativas	240
6.5.3.3. Esclerosis múltiple (EM)	242
6.5.3.4. Encefalopatía hepática	245
6.5.3.5. Traumatismo craneoencefálico (TCE)	245
6.5.3.6. Patología psiquiátrica	245
<b>7. Discusión</b>	247
<b>8. Conclusiones</b>	259
<b>9. Bibliografía</b>	263





# **AGRADECIMIENTOS**





***AGRADECIMIENTOS***

En primer lugar quiero dar las gracias a los directores de esta tesis, el Dr. Juan Antonio Juanes Méndez y el Dr. Juan Carlos Paniagua Escudero, por su apoyo constante y por su inestimable ayuda.

En segundo lugar agradecer su colaboración a mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Hospitalario de Zamora, principalmente al Dr. Marín, por su comprensión y sus consejos, así como al equipo de personal técnico y de enfermería de resonancia de tardes, puesto que sin ellos este trabajo no podría haberse desarrollado.

Quisiera también extender mi agradecimiento a compañeros y amigos que han compartido conmigo sus conocimientos, material y recursos disponibles, Dr. David García, del Hospital Universitario de Álava y Dra. Margarita Rodríguez, del Hospital Clínico de Valladolid.

Por último, mi más sincero agradecimiento a mi familia, por todo lo que ha hecho por mí siempre, por su paciencia y su apoyo en todo momento. En especial a mi padre, mi ejemplo a seguir, tanto a nivel profesional como personal; y a los motores de mi vida, mi marido con el que comparto profesión y alma, y nuestro precioso hijo, que ilumina nuestros días.



# PRÓLOGO



## PRÓLOGO

El movimiento voluntario es vital para el ser humano. Los estímulos se originan en el córtex cerebral, pero la información es modulada a través de estructuras subcorticales. Los núcleos de la base pertenecen a estos elementos, con múltiples funciones tanto en el comportamiento motor como en la esfera cognitiva e incluso en el ámbito afectivo.

Estas agrupaciones celulares se comunican con el resto del sistema nervioso a través de numerosas conexiones que se organizan en circuitos interrelacionados entre sí. Su fisiología ha conducido a múltiples clasificaciones, con una gran controversia a la hora de su inclusión bajo el término “núcleo basal”.

Su valoración morfológica cada vez resulta más exacta gracias a las nuevas técnicas de imagen disponibles, que reflejan con gran fidelidad sus características anatómicas y la relación con estructuras vecinas, permitiendo una representación casi real de los mismos.

Además el postprocesado de datos tanto en equipos de alta definición como a través de programas de manipulación de imágenes facilita el estudio de estas estructuras mediante la representación tridimensional o volumétrica, de las mismas, entre las múltiples posibilidades de tratamiento de imagen, punto clave en el aprendizaje y comprensión de sus características.

El trabajo que se presenta a continuación tiene por objeto el estudio detallado de los núcleos grises profundos, tanto a nivel anatomorradiológico mediante el empleo de tomografía computarizada y resonancia magnética multidetector convencional, como a nivel funcional, determinando su composición molecular a través de la espectroscopia por resonancia magnética, con importantes

aplicaciones tanto en el ámbito diagnóstico como en la valoración de la respuesta a determinados tratamientos.

Resulta por tanto crucial la actualización de los conocimientos por parte del radiólogo, tanto en el ámbito de la Anatomía como en la adquisición de nuevas capacidades y manejo de nuevas técnicas, que en definitiva le permitan realizar una valoración óptima de las imágenes obtenidas a través de las diversas exploraciones que orienten a un diagnóstico certero.

# INTRODUCCIÓN





### 3.1. Breve repaso histórico de los “ganglios” basales

El reconocimiento y determinación del papel fundamental de los núcleos basales en el adecuado funcionamiento del sistema nervioso ha llevado su tiempo.

Ya en el siglo II, Galeno (129-201) se percató de la presencia de estructuras basales del cerebro primitivo a las que se refiere como *glutia* (Parent A, 2012).

Posteriormente Vesalio (1514-1564) en el siglo XVI lleva a cabo una aproximación mucho más detallada estas estructuras en su tratado *De Humani Corporis Fabrica* en 1543 (fig 1), aunque sin denominarlas ni hacer hincapié en su función (Kalyan B, 2012; Parent A, 2012).

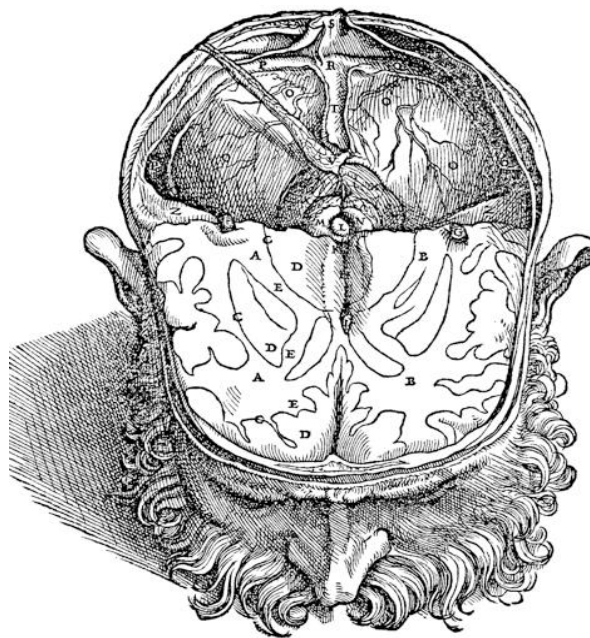


Fig 1. Descripción de los ganglios de la base por Andreas Vesalius. Esta reproducción forma parte de la lámina VII del libro VII de Vesalio, *Fabrica*, muestra sección horizontal a través del cerebro humano. La interpretación de la porción del hemisferio derecho (A) e izquierdo (B) muestra con bastante exactitud la visión de los ganglios de la base, particularmente en el lado derecho. Las fibras de sustancia blanca (identificadas con la letra E) corresponden a una interpretación grosera de la cápsula interna, separando las masas de sustancia gris (identificadas con la letra D), la más inferior y medial corresponde al tálamo y la más superior y lateral al putamen. El núcleo caudado también está claramente delineado como una estructura separada por la sustancia blanca. Destacar asimismo, en el lado derecho, la separación entre el putamen y el globo pálido. Tomado de Parent A. *The History of the Basal Ganglia: The Contribution of Karl Friedrich Burdach*. *Neuroscience & Medicine*, 2012, 3, 374-3. Imagen de Dominio Público.

La primera descripción anatómica como tal la realizó Thomas Willis en 1664 en su obra *Cerebri Anatome*, mediante técnicas macro y microscópicas, inyección colorantes y valiéndose principalmente de la vivisección. Caracterizó lo que denominó “cuerpo estriado”, que el autor resume como: “*Corpus striatum sive medullae oblongatae apices sunt duo prominentiae lentiformes*” (“el cuerpo estriado se extiende hacia el vértice del troncoencéfalo, donde protruye como dos prominencias lentiformes”) (fig 2). Destaca el papel crucial de éste en el control del comportamiento, atribución íntimamente ligada a los núcleos de la base hasta finales del siglo XIX cuando comienza a ser entendida la implicación de la corteza cerebral en el inicio del movimiento voluntario (Parent A, 2012). Este autor describió además el tálamo y los cuerpos mamilares, conocidos también como “glándulas de Willis”.

Según sus teorías, la capacidad de movimiento voluntario residiría en la corteza cerebral, la del movimiento involuntario en el cerebelo, la sensibilidad en los citados cuerpos estriados y la memoria en la sustancia blanca (Hughes J.T, 1993).

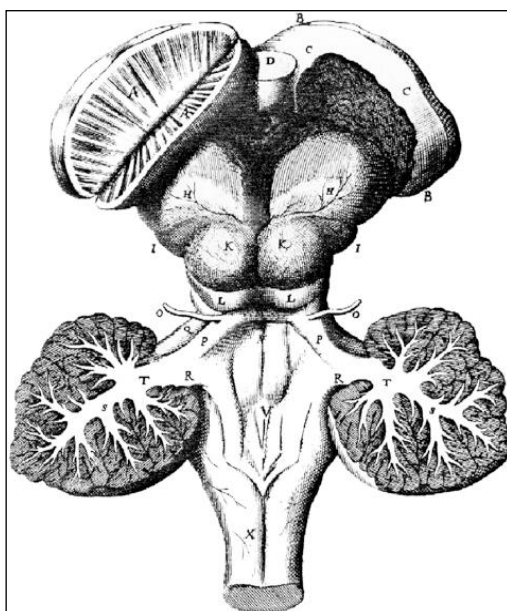


Fig 2. Visión de los núcleos de la base de Thomas Willis. Reproducción de la lámina VIII de la obra *Cerebri anatome*, que muestra una visión dorsal del tronco del encéfalo y de los ganglios basales en la oveja. Ambos hemisferios han sido retirados para ilustrar mejor los núcleos basales y el cuerpo del estriado se ha dividido a la mitad en el lado derecho para mostrar sus estriaciones características. Tomado de Parent A. *The History of the Basal Ganglia: The Contribution of Karl Friedrich Burdach*. *Neuroscience & Medicine*, 2012, 3, 374-37. Imagen de Dominio Público.

Raymond Vieussens (1641-1715) of Mont-pellier fue uno de los primeros en referirse a los ganglios basales como “el gran ganglión cerebral”, dividiendo esta gran estructura en seis partes diferentes en su obra *Neurographia universalis* (1684), correspondiendo la más anterior al cuerpo estriado de Willis y la posterior al tálamo (Parent A, 2012).

Años después Cécile y Oskar Vogt llevaron a cabo una descripción más sencilla de los núcleos de la base, centrándose fundamentalmente en lo que Foix y Nicolesco denominarían más tarde (1941) estriado como tal, incluyendo el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens; este nombre vendría dado por la apariencia de sus fibras estriato-nigro-palidales según el anatomista Samuel Alexander Kinnier Wilson en 1912. (Holdorff B.J, 2004; Kalyan B, 2012).

Los estudios de esta pareja de investigadores les permitieron detectar patología a este nivel así como el descubrimiento de algunas vías de conexión con otras áreas del cerebro (Holdorff B.J, 2004).

Más tarde fueron descubiertas otras relaciones del estriado con sus principal diana, el globo pálido, término acuñado por Karl Friedrich Burdach (1922). (Kalyan B, 2012.) Los estudios de este autor se resumen en un tratado de tres volúmenes titulado *Vom Baue und Leben des Gehirns* (1819-1826). A pesar de que no explica demasiado acerca de la función de los ganglios basales, Burdach realiza una descripción anatómica lo suficientemente somera como para mantenerse vigente dos siglos después (Parent A, 2012).

Fue el anatomista francés Felix Vicq-d’Azyr en 1876, y no Samuel Thomas Soemmering (1775-1830) como se cree, el que descubrió e ilustró en primer lugar lo que conocemos hoy como sustancia negra, denominada entonces *tache noir* (*locus niger crurum cerebri*) (Kalyan B, 2012); además completó la descripción de los ganglios basales con imágenes de calidad inédita hasta entonces en su famoso *Tratado de Anatomía y Fisiología* (1876), con numerosos planos reflejando los diversos componentes de los ganglios basales (fig 3),

diferenciando claramente el núcleo caudado y el putamen y resaltando la existencia de dos segmentos del globo pálido como sería nombrado medio siglo después por Burdach (Parent A, 2007; Kalyan B, 2012), si bien al igual que Vesalio, Vicq-d'Ázyr tampoco identificó estas estructuras de modo individual sino centrándose más en los fascículos (*arcadas*) entre ellos (Parent A, 2012).

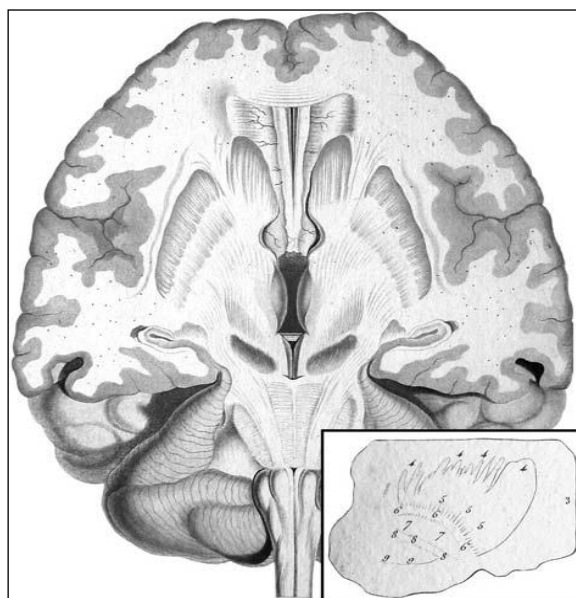


Fig 3. Representación de los núcleos basales por Félix Vicq d'Azyr. Reproducción de lamina XXII de su libro *Traité d'anatomie et de physiologie* que representa una sección a horizontal del cerebro humano a través de los núcleos de la base y sustancia negra. El núcleo caudado, el putamen y el globo pálido se separan unos de otros por fibras nerviosas claramente definidas en el dibujo pero no específicamente nombradas por el autor. El claustro y la sustancia negra (*locus niger crurum cerebri*) están también claramente reflejados en esta ilustración. La ilustración de la esquina inferior izquierda de la imagen está extraída de la lamina XIV del tratado de Vicq d'Azyr representando una visión sagital de los núcleos de la base en el ser humano, con el putamen y los segmentos interno y externo del globo pálido separados por los fascículos fibrosos (*arcadas*), que se corresponden a las actuales lámina medular interna (etiquetada como 8) y externa (etiquetada como 6). Tomado de Parent A. *The History of the Basal Ganglia: The Contribution of Karl Friedrich Burdach*. *Neuroscience & Medicine*, 2012, 3, 374-379. Imagen de Dominio Público.

Durante mucho tiempo no se estableció relación entre caudado y putamen, sino entre pálido y putamen, conocidos como núcleo lentiforme (Hughes J.T, 1993).

Ya en los inicios del siglo XIX tanto Johann Christian Reil (1759-1813) como Franz Joseph Gall (1758-1828) llevaron a cabo importantes aportaciones a la anatomía del cerebro en general y al conocimiento de los ganglios basales en particular, refiriéndose a los mismos como *le grand ganglion cérébral* (el gran

ganglio cerebral) con una parte superior y otra inferior que corresponderían respectivamente al estriado y al tálamo.

Gall en su tratado *Anatomie et physiologie du système nerveux* publicado en 1835 aporta unas asombrosas ilustraciones de los ganglios basales, describiendo un componente externo y otro interno del cuerpo estriado correspondiendo al núcleo caudado y putamen respectivamente (Parent A, 2012).

Por su parte Reil, además del término *ganglion* fue de los primeros en utilizar el término *Kern* (*nucleus* en latín) para designar masas de sustancia gris localizadas en el interior del cerebro. También empleó frecuentemente el sufijo *Hügel* (montículo) para el mismo fin, formando parte de elementos como *Vierhügel* (colículo superior) y *Sehhügel* (tálamo). Resaltó la existencia de una *Capseln* (cápsula fibrosa) alrededor del “ganglión cerebral” cuyo aspecto externo tendría la forma de *Linse* (lente), algo que ya había sido percibido por Willis utilizando el término *prominentiae lentiformes* para describir el aspecto macroscópico del cuerpo estriado (Parent A, 2012).

En 1865 Jules Bernard Luys realiza una gran aportación a la neuroanatomía, utilizando su propio micrótopo y microscopio, con la primera identificación de dos estructuras prosencefálicas destacadas: el núcleo centro mediano como uno de los principales núcleos del tálamo y el núcleo subtalámico como componente importante de los ganglios basales (fig 4).

Estas entidades fueron representadas mediante elegantes diagramas tridimensionales en su tratado y atlas, siendo uno de los primeros investigadores en percatarse que el tálamo estaba compuesto por diferentes unidades funcionales (centro anterior, medio, mediano y posterior, relacionados con el olfato, la visión, información sensorial y audición respectivamente) cada una con aferencias sensoriales específicas y transmitiendo esta información a áreas corticales concretas, que incluso devolverían esa información mediante fibras corticoespinales.

Por tanto consideraba los centros funcionales talámicos como regiones donde las impresiones sensoriales eran recogidas, organizadas y probablemente reelaboradas de modo más complejo para excitar el córtex, e incluso su participación en la atención y conciencia.

A pesar de que en dicho tratado no refleja con claridad el núcleo subtalámico, sí lo hace en otra de sus obras, *Iconography*, mediante microfotografías y dibujos. Destaca además la conexión de esta estructura con los ganglios basales, con un papel crucial en la síntesis de los actos motores automáticos. Delinea las fibras que unen el núcleo subtalámico con el globo pálido (fibras subalamopálidas actuales) y las fibras de proyección desde la corteza cerebral al núcleo. E incluso incide en la representación de varias áreas del cerebro en el estriado mediante fibras corticoestriales (*les projections corticostriées*), con una visión reticular del sistema nervioso central, supuestamente interconectado mediante anastomosis (fig 5). En su tratado también se encuentran las primeras ilustraciones de la sustancia negra descrita años antes por Vic d'Ázyr aunque atribuida a Von Soemmering. (Parent A, 2002).

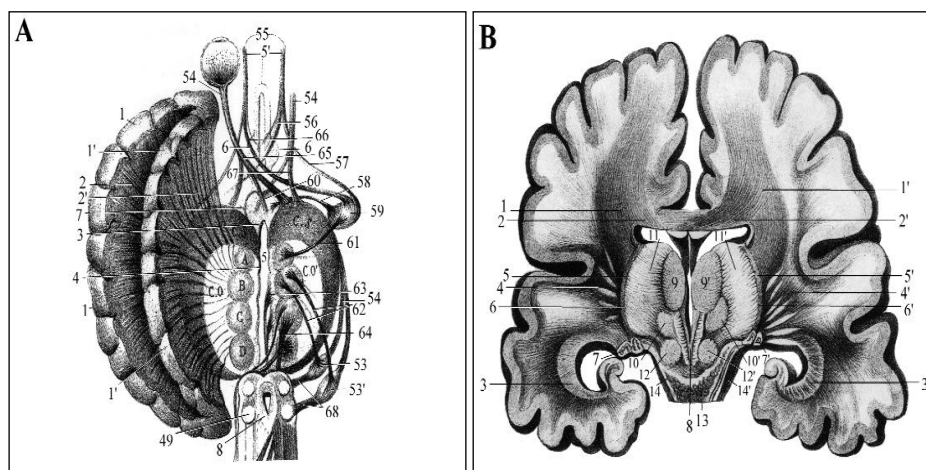


Fig 4 A. Fibras de conexión entre los cuatro centros talámicos. B: sección frontal a través del tálamo mostrando entre otras cosas dos de los cuatro centros talámicos: el centro moyens y el centro mediano. De Luys JB. *Recherches sur le système cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies*. Paris: Baillière, 1865: plate 1, upper part of figure 1 (A) and plate 23, Figure 2 (B). [Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière, SCMD, Université Paris VI].

Tomado de Parent A, Parent M, Leroux-Hugon V. Jules Bernard Luys: A Singular Figure of 19th Century Neurology. *Can. J. Neurol. Sci.* 2002; 29: 282-28. Imagen de Dominio Público.

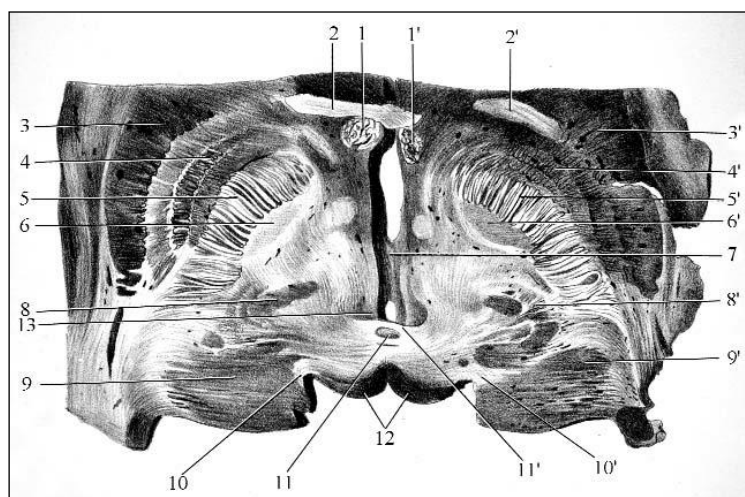


Fig 5. Sección oblicua de cerebro humano que pasa a través de la comisura anterior y a través del colículo superior. Núcleo subtalámico identificado aquí como bandeleta accesoria de la oliva superior.

Se muestran también fibras de la cápsula interna que separan este núcleo del núcleo lenticular, incluyendo el putamen, que es denominado como núcleo extraventricular del cuerpo estriado.

De Luys JB. *Iconographie photographique des centres nerveux*. Paris: Baillière, 1873: plate 49. [Bibliothèque Charcot, Hôpital de la Salpêtrière, SCMD, Université Paris VI]. Tomado de Parent A, Parent M, Leroux-Hugon V. Jules Bernard Luys: A Singular Figure of 19th Century Neurology. *Can. J. Neurol. Sci.* 2002; 29: 282-288. Imagen de Dominio Público.

En el siglo XIX cabe destacar cuatro personalidades en el ámbito de la Neuroanatomía que contribuyeron al conocimiento de los ganglios basales: Reil, Gratiolet, Meynert y Koelliker.

Meynert correlacionó anatomía con actividad mental, el denominado “tren del pensamiento”. Varias estructuras llevan su nombre, entre ellas la sustancia innominada y el núcleo basal, como entidades que forman parte de los núcleos de la base (Liu A.K. et al, 2015).

Este autor se basó en los esquemas de Reil y la descripción de Gratiolet para expresar sus hallazgos, añadir información estructural y sistematizar los componentes en el área de transición entre el mesencéfalo y los elementos del prosencéfalo (fig 6) (Reil J.C, 1809; Leuret F, Gratiolet P, 1857; Seitelberger F et al, 2000).

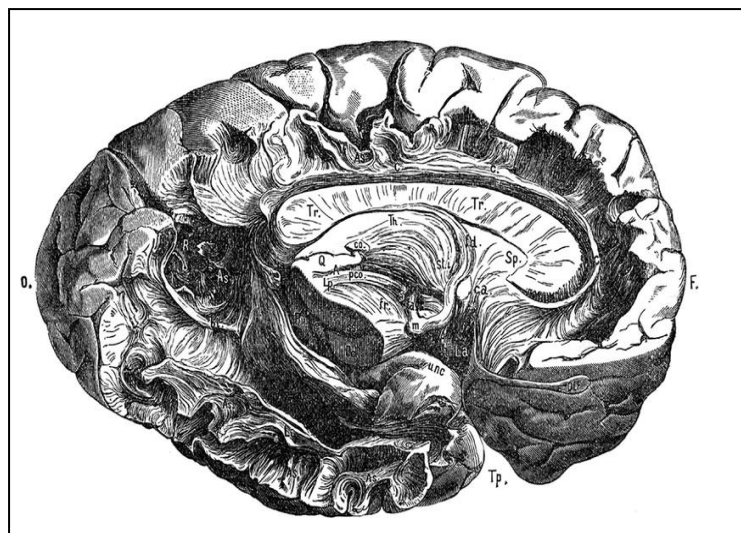


Fig 6. Disección anatómica de la superficie medial del cerebro humano. Theodor Meynert - Meynert T (1885): Psychiatry. A Clinical Treatise on Diseases of the Forebrain Based Upon a Study of its Structure, Functions and Nutrition. Part 1. The Anatomy, Physiology, and Chemistry of the Brain. Translated by B. Sachs. New York, G.P. Putnam's Sons. reprinted in: Neurosciences, Vol. 15, No. 4, July 2006: pp. 1–62 Cerebral White Matter . Historical Evolution of Facts and Notions Concerning the Organization of the Fiber Pathways of the Brain. Journal of the History of the Neurosciences, 16:237–267, 2007. Imagen de Dominio Público.

Por su parte, Koelliker (Rudolph Albert von Kölliker) renombró el asa peduncular como *ganglión basal de Meynert*, término que persiste a día de hoy. Además detalló sus dimensiones, extensión y posición del mismo respecto a estructuras colindantes (Koelliker A, 1896; Liu AK et al, 2015). Tanto Koelliker como Meynert hicieron hincapié los componentes celulares de este núcleo o ganglión, realizando una labor más detallada el primero, con una descripción somera de los grupos celulares atendiendo incluso a su tamaño y forma (Liu A.K. et al, 2015) estableciendo así la topografía de esta región.

A finales del siglo XIX Mirto se percató de la similitud globo pálido y sustancia negra y de cómo estas estructuras se encuentran interconectadas por las fibras estriato-nigro-palidales, atravesando la cápsula interna (Kalyan B, 2012).

Es en el inicio del siglo XX cuando se establece una estrecha relación de estos elementos con las funciones motoras y se empieza a conocer cómo su afectación



puede condicionar diversos trastornos del movimiento, destacando varios autores.

Allen establece en 1974 que la corteza cerebral de los mamíferos muestra múltiples conexiones con dos estructuras subcorticales: el cerebelo y los ganglios de la base. Ambas estructuras proyectan de nuevo la información recibida y procesada sobre el córtex, a través de los núcleos talámicos, creando un circuito (Allen G. I, Tsukahara N, 1974).

El típico modelo de organización de los ganglios basales fue descrito en 1986 por Alexander, estableciendo el modo en que éstos procesan la información recibida (fig 7) (Alexander G. E. et al, 1986). No obstante, dicho modelo presenta varias carencias, no siendo aún capaz de explicar varios de los fenómenos que suceden en estas vías de información (Marsden C.D, 1994, Parent A, 1998). ¿¿??

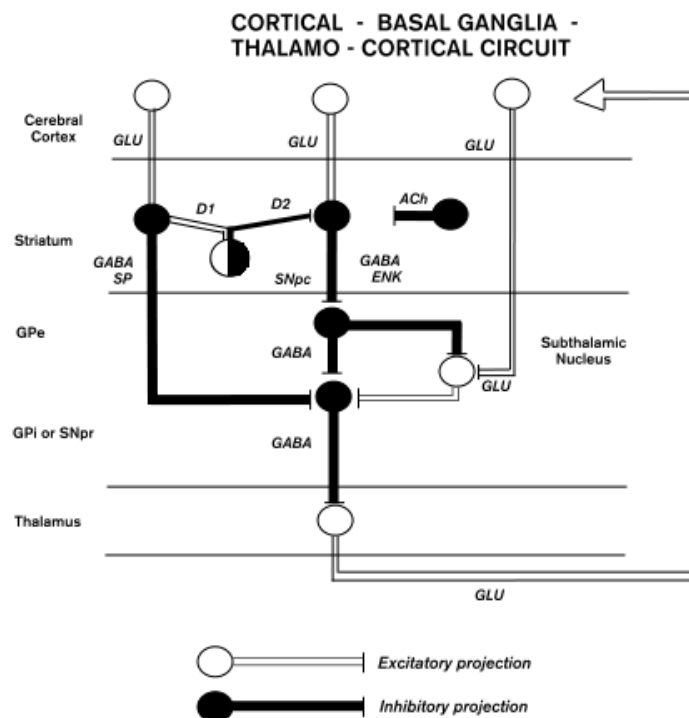


Fig 7. Representación esquemática de las vías de transmisión de información de los núcleos de la base, entre córtex, núcleos grises profundos- tálamo y circuitos paralelos. Tomado de Alexander G E, DeLong M R, Strick P L. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. Annual Review of Neuroscience. 1986. Vol. 9: 357-381.

Percheron y colaboradores en 1991 y Parent años después contribuyeron a la inclusión del complejo centromediano parafascicular del tálamo entre los núcleos basales (Percheron G, Filion M, 1991; Parent A et al, 1995).

Por otro lado, Mena-Segovia y colaboradores en 2004, con sus conocimientos acerca del complejo pedunculo pontino tegmental, hicieron que éste pasara a formar parte los mismos, como una de las principales dianas de las proyecciones descendentes de los diversos núcleos basales y origen de importantes vías ascendentes, estableciendo conexiones recíprocas con varios de ellos (Mena-Segovia J et al, 2004).

Actualmente cabría destacar personalidades como Nathaniel A. Buchwald, científico mundialmente reconocido en el estudio neurofisiológico de los ganglios basales y su implicación en enfermedades neurodegenerativas mediante experimentación en animales con potenciales evocados (UCLA Brain Research, 2006) y Alexander Rudolf Cools, farmacólogo, que además de su investigación acerca de la dopamina es reconocido por sus trabajos centrados en los ganglios basales (Cools A.R, 1973; Cools A.R. et al, 1984; Cools A.R, Jongen-Relo A.L, 1991; Tuinstra T, Cools A.R, 2000; Verheij M.M, Cools A.R., 2007; Meyer F. et al, 2014), entre otros muchos autores.

### **3.2. Nomenclatura y criterios de inclusión**

El término *ganglio* resulta poco apropiado, equívoco, pues actualmente sólo se utiliza para denominar cúmulos neuronales en el sistema nervioso periférico, reservando el término núcleo para el sistema nervioso central, siendo por tanto mucho más adecuado referirse a estas estructuras como núcleos de la base, como se recoge en la *Terminología Anatómica* (1998), ya que hace referencia a un grupo de núcleos de sustancia gris de localización subcortical.

El término *basal* se deriva del hecho de que muchas de estos elementos se localizan en la base del cerebro anterior.

La nomenclatura de estas estructuras ha sido problemática a lo largo del tiempo. Los primeros anatomistas se basaban únicamente en la descripción anatómica sin percatarse de la arquitectura celular ni de la fisiología, agrupando entidades con funciones ahora conocidas como diferentes bajo un mismo término y a por el contrario otorgando nombres distintos a componentes que hoy en día se sabe que forman parte de la misma estructura. Utilizaron el término *ganglios basales* para referirse a la totalidad de los núcleos subcorticales situados en la base del cerebro incluyendo al estriado o neostriado (núcleo caudado y putamen), tálamo, pálido o paleostriado (globo pálido), arquiestriado (cuerpo amigdalino) y claustro (Smith Y, Parent A, 1986).

La mayor parte de los neurocientíficos, como ya se refirió anteriormente, reconoce aquellos cuya participación en la actividad motora ha sido confirmada, incluyendo al estriado y globo pálido, dejando a un lado a tálamo, cuerpo amigdalino y claustro a pesar de su localización subcortical e implicación en el control de conducta motora.

El tálamo se proyecta a la corteza cerebral y a núcleos basales mediante núcleos anteriores intralaminares y mediante el complejo centromediano-parafascicular, en relación con el circuito sensitivo-motriz y límbico-asociativo. El cuerpo amigdalino forma parte del sistema límbico y tiene un papel fundamental en la interacción de los sistemas límbico y motor (Smith Y, Parent A, 1986).

La Sociedad Internacional de los Ganglios Basales (IBAGS) considera como núcleos de la base al conjunto anatómica y funcionalmente interconectado de núcleos subcorticales que incluyen al caudado y putamen o estriado y al globo pálido por un lado, al núcleo subtalámico (Kitajima M. et al, 2008), recíprocamente conectado con el globo pálido, y la sustancia negra, interconectada con el estriado, que se encuentra en el mesencéfalo (Graybiel

A.M, 1990) y, posteriormente incluidos, el complejo centromediano-parafascicular del tálamo (Fisher S.D, Reynolds J.N, 2014) y el complejo pedúnculo pontino tegmental.

Por tanto el término núcleos de la base se emplea para hacer referencia a un conjunto anatómico y funcionalmente interconectado de núcleos subcorticales localizados en el telencéfalo, diencefalo y mesencéfalo (Albin RL et al, 1990).

También se suelen incluir el núcleo rojo y la formación reticular del tronco del encéfalo (Carpenter MB, 1982; García de Yébenes J et al, 1991). El núcleo rojo funciona en íntima asociación con el tracto corticoespinal, recibiendo aferencias directas del córtex motor primario y núcleos cerebelosos. Sus eferencias incluyen el tracto rubrospinal y a las fibras rubro-olivares, originadas en su porción magnocelular y parvocelular respectivamente (Guyton A.C, Hall J.E. 2011; Haines D.E, 2014).

En definitiva podríamos hablar de núcleos grises de la base y núcleos relacionados (figs 8 y 9). Todos ellos se encuentran interconectados entre sí y con otras estructuras cerebrales.

Su función principal es motora, como responsables del inicio - fin de movimientos voluntarios. En segundo término juegan un papel importante en procesos cognoscitivos, comportamiento y emociones.

En este trabajo de TESIS, acorde con criterios de la IBAGS, hemos incluido dentro de los núcleos de la base:

- *Núcleo caudado*, estructura en forma de “C” con tres porciones: cabeza, cuerpo y cola. Se asocia con el sistema límbico y por tanto participa en procesos emocionales. También participa en procesos cognoscitivos.

- *Núcleo lenticular*, conformado por el *putamen* y el *globo pálido*. La actividad del putamen precede a los movimientos corporales, principalmente de brazo, pierna y cara. El globo pálido participa en la regulación del tono muscular de determinados movimientos.
- *Núcleo accumbens*, que forma la mayor parte del estriado ventral, con una región central idéntica al caudado y putamen en cuanto a arquitectura celular e histoquímica.
- *Núcleo subtalámico*, masa de mayor tamaño del subtálamo, localizado entre la sustancia negra y el núcleo rojo. Participa en el control del movimiento involuntario.

Por otra parte se han incluido en esta tesis, teniendo en cuenta las publicaciones más recientes y desde un punto de vista funcional (a pesar de que varios autores tampoco las consideren como núcleos basales), las siguientes estructuras:

- *Sustancia negra*, masa nuclear de mayor tamaño del mesencéfalo, asociada al control del movimiento.
- *Núcleo rojo*, estructura destacada del tegmento mesencefálico que debe su nombre a su densa vascularización y que ejerce su control principalmente sobre el movimiento de extremidades superiores.

Si bien el *tálamo* no ha sido incluido como núcleo de la base en este trabajo debido a que la implicación del mismo en el circuito de los núcleos grises profundos radica únicamente en un pequeño componente (el *complejo centromediano-parafascicular*) (fig 10), teniendo en cuenta sus conexiones y proximidad al resto de estructuras incluidas sí se ha realizado un breve repaso anatomorradiológico del mismo con reconstrucciones tridimensionales que reflejen una visión general de sus características.

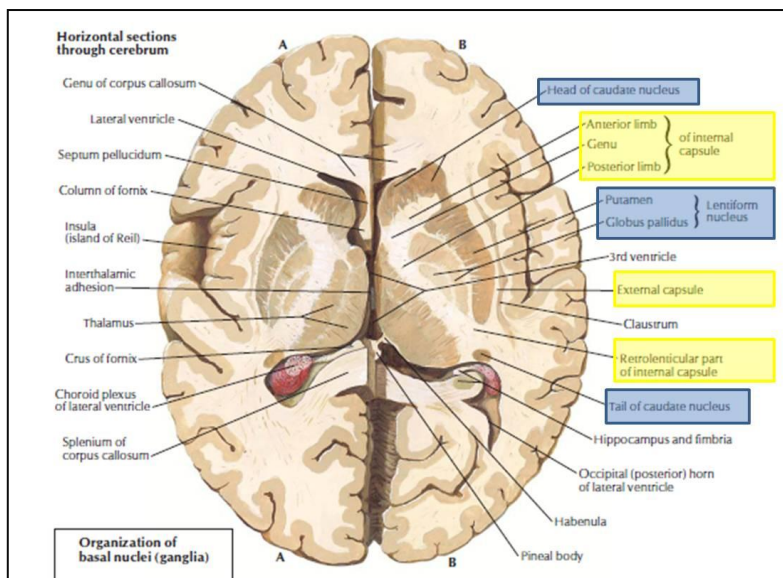


Fig 8. Sección horizontal del cerebro. Núcleos de la base (resaltados en color azul) y su relación con tractos de sustancia blanca (resaltados en color amarillo). Modificado de Netter F.H. et al, Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations, 2002, Icon Custom Communications.

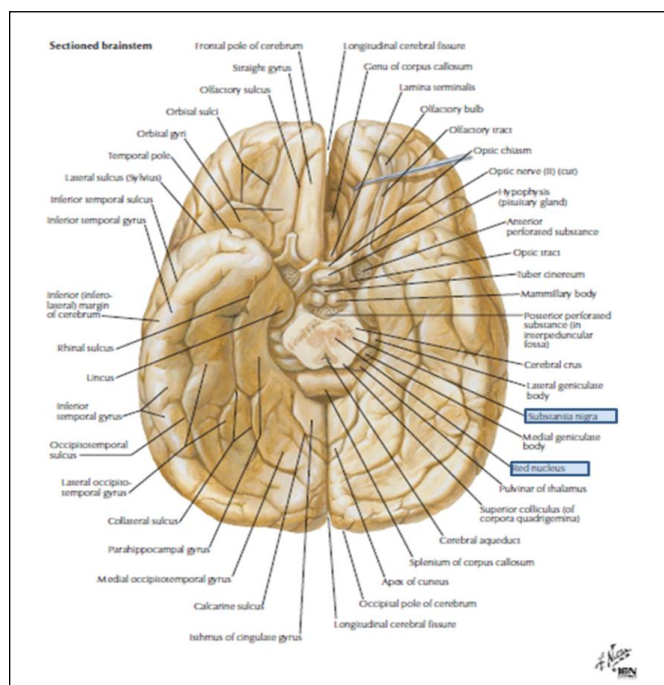


Fig 9. Sección horizontal a través del mesencéfalo. Estructuras consideradas como núcleos de la base resaltadas en color azul (sustancia negra, núcleo rojo). Modificado de Netter F.H. et al, Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations, 2002, Icon Custom Communications.

El núcleo tegmental pedúnculo pontino y la formación reticular no han sido representados en este trabajo puesto que los medios tecnológicos disponibles no permiten evaluar con detalle y de forma adecuada estas estructuras a día de hoy, debido a su localización y heterogeneidad.

Los núcleos de la base y estructuras asociadas pueden verse afectados por numerosas patologías, entre las que se encuentran procesos degenerativos, neoplasias, enfermedades vasculares, infecciones, causas de origen metabólico y otras. De este modo los núcleos basales suponen uno de los principales sistemas mediante el cual la corteza cerebral influye sobre la conducta.

Durante mucho tiempo se ha involucrado a los núcleos grises profundos, casi exclusivamente, en el control del movimiento. Sin embargo, actualmente se asume su participación en múltiples funciones que incluyen aspectos motores, motivacionales, cognoscitivos y emocionales. (Gerfen C.R, 1992).

Hay que tener en cuenta en el análisis de su funcionamiento de que estos núcleos no asumen información sensorial directa desde la periferia, sino que reciben información procesada previamente en la corteza cerebral y en los núcleos intralaminares del tálamo.

Por otro lado, tampoco proyectan estos datos de forma directa sobre la médula espinal, sino que constituyen diversos circuitos donde la información se dirige desde el córtex hacia el estriado y posteriormente hacia los núcleos más caudales del tronco del encéfalo; y seguidamente, en su mayoría a través del tálamo, la información regresa al córtex.

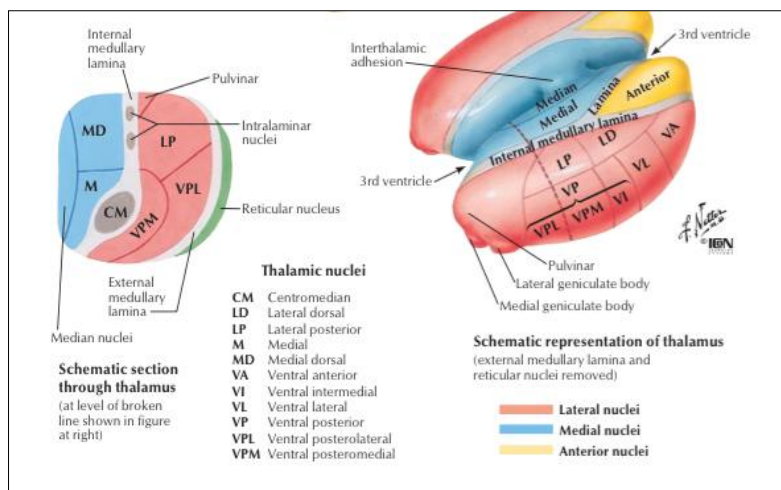


Fig 10. Estructura interna del tálamo. Modificado de Netter F.H. et al, Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations, 2002, Icon Custom Communications.

### 3.3. Desarrollo embrionario

La totalidad de la parte de la cara interna del hemisferio circunscrita por el surco coroideo se halla en principio libre, pero se une posteriormente a la pared lateral del diencefalo. La superficie hemisférica que se une al tálamo está conformada por la cara medial del cuerpo estriado. Se produce una “soldadura” entre el tálamo y el hemisferio, a través del engrosamiento y la prolongación posterior de la lámina nerviosa que une ventralmente el diencefalo con la vesícula telencefálica.

Existen emigraciones de la matriz telencefálica, tanto de su prolongación superior como de su extensión descendente que no forman corteza cerebral, dado que según se van desprendiendo de la matriz se van agrupando formando conglomerados (Yin X. et al, 2013). Esto da lugar a un cuerpo estratificado denominado striatum o *neostriado* (fig 11) que conforma una especie de “barrera” a la que se adapta el *pallidum subtalámico* (Amat P, Smith-Agreda J.M, 2007, Rouvière H, Delmas A. 1999).

El cuerpo estriado únicamente da origen al núcleo caudado y al putamen del núcleo lenticular, mientras el *globo pálido* emigra desde la pared neuroepitelial



del diencefalo y se pliega al contactar con el estriado, el cual se agrupa por fuera del pallidum, constituyendo el *putamen* (Amat P, Smith-Agreda J.M, 2007).

También se conglojera en la misma zona de matriz donde se origina configurando el *núcleo caudado*, con morfología de “C” (Snell R.S, 2001), que se extiende a lo largo de la pared de la vesícula telencefálica que lo origina.

Como se ha citado previamente se distinguen tres partes en el núcleo caudado: cabeza, cuerpo y cola (Rouvière H, Delmas A, 1999). La cabeza queda por delante del tálamo, y se continúa hacia atrás con el cuerpo que conforma la porción lateral e inferior del ventrículo lateral en la región frontal y parietal. La cola quedaría localizada en el techo del cuerno temporal del ventrículo lateral, por detrás de los núcleos amigdalinos.

El putamen se encuentra unido a la cabeza del núcleo caudado en su parte anterior, si bien está separado del cuerpo y cola por la cápsula interna (Amat P, Smith-Agreda J.M, 2007, Rouvière H, Delmas A, 1999).

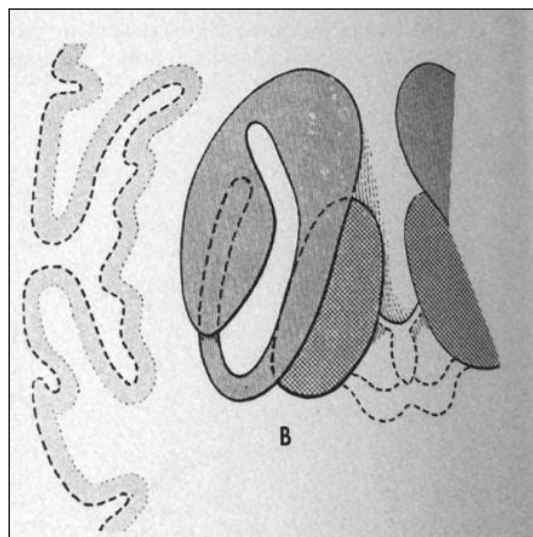


Fig 11. Visión superior del cuerpo estriado y del tálamo en sus relaciones entre sí y respecto al lóbulo de la ínsula y colículos, señalados mediante un punteado. Tomado de Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana, descriptiva, topográfica y funcional. 10ª ed. 1999. Masson.

En la concavidad de la “C” del núcleo caudado se aprecian las estriaciones del putamen. Conviene recordar que el caudado y el putamen conforman el *núcleo*

*lenticular*, del que se origina el haz central de la calota. El neostriado (caudado y putamen) matiza las funciones encomendadas a dicho haz.

El vértice de la prolongación inferior de la vesícula telencefálica es matriz de crecimiento y origina un acúmulo esférico de sustancia gris denominado núcleo o complejo amigdalino que también tiene componentes corticales.

Otras emigraciones constituyen un “muro” de sustancia gris entre el putamen y la ínsula. Es el claustro o antemuro (Amat P, Smith-Agrede J.M, 2007), incluido en esta tesis como estructura relacionada

De este modo el neostriado constituye junto con otros centros de origen diencefálico (pallidum y núcleo subtalámico) y de origen troncoencefálico (sustancia negra) lo que clásicamente se denominó “vía extrapiramidal”, término que, aunque ampliamente usado en clínica, no resulta acertado en sentido literal porque por exclusión englobaría todos los elementos que no son piramidales en el SNC. No obstante resulta útil desde el punto de vista práctico.

Relacionado con el neostriado y con el pálido está la llamada “corteza diagonal”, que se origina de la lámina terminal del diencéfalo y mediante los vasos sanguíneos existentes en esta localización forma un verdadero allocórtex.

Es de esta región desde donde parten los impulsos de actitudes instintivas.

Son acompañadas y facilitadas por impulsos agresivos que se asocian con estas actitudes instintivas en el caso de que las metas funcionales indicadas ofrezcan dificultades en lograrse. Los impulsos agresivos se producen en aquella zona de confluencia del striatum con la cinta diagonal, llamada encrucijada reticular estriodiagonal porque se infiltra de sustancia reticular (Amat P, Smith-Agrede J.M, 2007).

Una parte de esta encrucijada es el *núcleo accumbens* que se encuentra muy próximo al punto donde se unen el núcleo caudado y el putamen. Es lo que muchos autores denominan *estriado ventral*, como se verá más adelante, conformado por esa porción “fusionada” de putamen y núcleo caudado, más el

núcleo accumbens y partes adyacentes del tubérculo olfatorio. Recibe conexiones del cerebro emocional (sistema límbico) (Amat P, Smith-Agreda J.M, 2007).

En cierto estadio del desarrollo la pared interna del mesencéfalo continúa cranealmente a la zona de unión del cuerpo estriado y del diencefalo, hasta el segmento superior del surco coroideo, formando una lámina delgada denominada lámina afixxa, la cual contribuye a formar la pared del asta frontal del ventrículo lateral; primero se diferencia del tálamo, del que se separa a través de un profundo surco talamoestriado (Rouvière H, Delmas A, 1999) en el que penetra el tejido conjuntivo de la piamadre.

Entonces el tálamo no presenta ninguna relación inmediata con la cavidad del ventrículo lateral, pero más tarde la lámina afixxa queda unida a la región correspondiente del tálamo, de modo que en el adulto toda la parte que participa en la constitución de la pared inferior del asta frontal del ventrículo, desde el surco talamoestriado hasta los plexos coroideos, se encuentra en realidad cubierta por dicha lámina, que depende de la pared del hemisferio.

El diencefalo se desarrolla a partir de la porción mediana del prosencefalo y se considera que consiste en una placa del techo y dos placas alares, careciendo de la placa del suelo y las basales.

Las placas alares conforman las paredes laterales del diencefalo (Sadler T.W, 2012). El surco hipotalámico divide dicha placa en las porciones dorsal y ventral, es decir, el tálamo y el hipotálamo respectivamente (fig 12).

Como consecuencia de la actividad proliferativa el tálamo sobresale progresivamente hacia la luz del diencefalo.

Con frecuencia esta expansión es voluminosa y las regiones talámicas derecha e izquierda se llegan a fusionar y forman la pars intermedia ó comisura intertalámica.

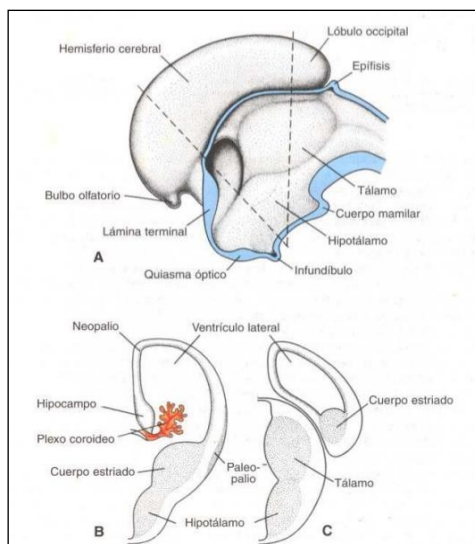


Fig 12. Superficie medial de la mitad derecha del telencéfalo y del diencefalo en un embrión de 8 semanas. B y C. Cortes transversales a nivel de las líneas entrecortadas en A. Tomado de Sadler T.W. Langman. Embriología Médica. 11ª ed, 2012. Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Health.

El claustró o antemuro consiste en una lámina de sustancia gris de procedencia reticular (fig 13), que se extiende verticalmente entre la corteza del lóbulo de la ínsula y el núcleo lenticular (Rouvière H, Delmas A, 1999).

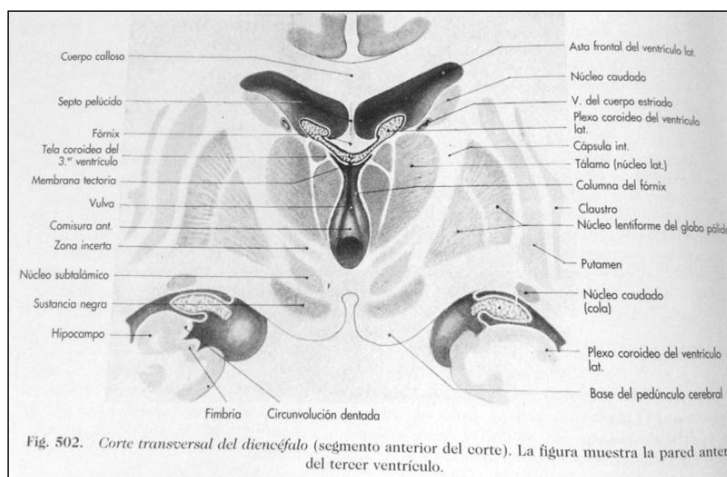


Fig 13. Corte transversal del diencefalo (segmento anterior del corte). Se aprecian los núcleos de la base y los tractos de sustancia blanca, entre otras estructuras. Tomado de Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana, descriptiva, topográfica y funcional. 10ª ed. 1999. Masson.

El aporte arterial al caudado y putamen proviene de ramas de la arteria estriada medial, ramas lenticuloestriadas del segmento M1 de la arteria cerebral media y por la arteria coroidea anterior.

La arteria estriada medial generalmente se origina en la región proximal A2 o en la unión de la arteria comunicante anterior con las arterias cerebrales anteriores (punto también llamado “cruce” ACA-ACom), irriga la mayor parte de la cabeza del núcleo caudado (Haines D.E, 2014).

La mayor parte del núcleo lenticular y las cápsulas interna y externa adyacentes son irrigadas por ramas lenticuloestriadas del segmento M1 (Netter F.H. et al, 2002).

Los segmentos inferior y medio de la cabeza del caudado así como el cuerpo del caudado también son irrigados por estas arterias.

La cola del caudado, porciones adyacentes del núcleo lenticular y estructuras adyacentes del lóbulo temporal (hipocampo y plexos coroideos) reciben su aporte vía arteria coroidea anterior, rama de la arteria carótida interna (Haines DE, 2014). Este vaso también irriga el tracto óptico y las regiones caudales del brazo posterior de la cápsula interna (fig 14).

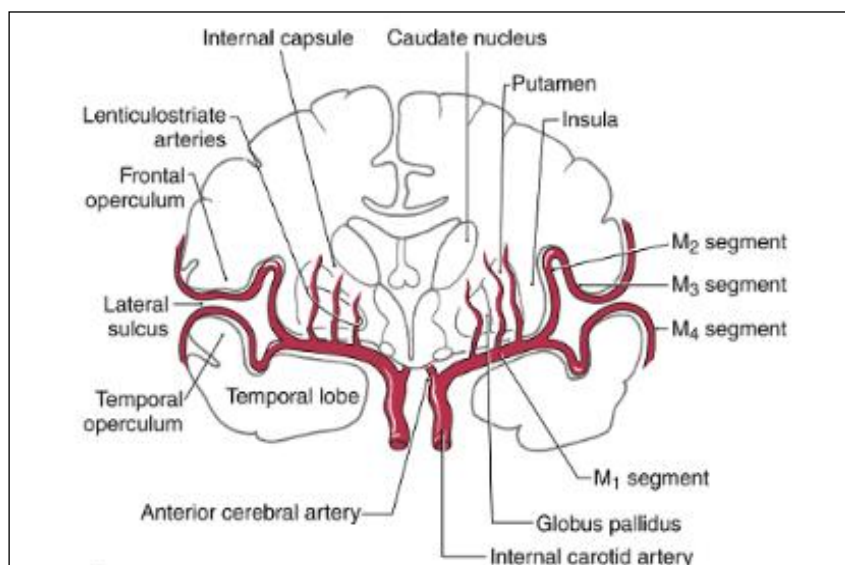


Fig 14. Aporte arterial de los núcleos basales, lenticular y caudado. Tomado de Haines DE, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

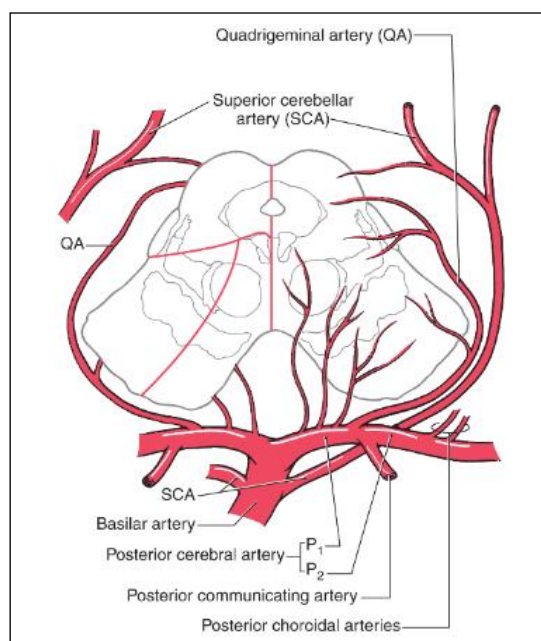


Fig 15. Aporte arterial del mesencéfalo. Tomado de Haines DE, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

El aporte arterial al núcleo subtalámico y la sustancia negra surge de las ramas posteromediales del segmento P1 de la arteria cerebral posterior y de ramas de la arteria comunicante posterior (ACP, AComP) (Haines D.E, 2011; Haines D.E, 2014). Estos vasos atraviesan la sustancia perforada posterior y la unión mesencéfalo-diencefalo (fig 15).

### 3.4. Descripción funcional

Aparte de la visión morfoestructural, anatómica, anteriormente desarrollada, los núcleos basales se pueden clasificar atendiendo a su papel o función dentro del SNC.

De este modo se identifican *núcleos de entrada*, *núcleos de salida* y *núcleos intrínsecos*, según reciban información cortical, del tálamo o de la sustancia negra, envíen información al tálamo o se localicen entre unos y otros núcleos para relacionar dicha información, respectivamente.

Los **núcleos de entrada** son el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens o, lo que es lo mismo, el neostriado y el núcleo accumbens.

El segmento medial del globo pálido y la pars reticular de la sustancia negra constituyen los **núcleos de salida**.

Por último se consideran **núcleos intrínsecos** el segmento externo del globo pálido y la pars compacta de la sustancia negra (Lanciego J.L. et al, 2012).

El **núcleo rojo** se expone como núcleo asociado implicado en el control del movimiento.

Así la información cortical y talámica alcanza el estriado para ser procesada por el sistema de los núcleos basales, incluyendo los núcleos intrínsecos, y posteriormente es enviada al núcleo ventral del tálamo que a su vez la proyecta de nuevo al córtex (fundamentalmente a los lóbulos frontales) (Haines D.E, 2014).

En términos generales el sistema de los núcleos de la base requiere dopamina para su adecuado funcionamiento. La alteración del metabolismo de este neurotransmisor se asocia a trastornos del movimiento como el síndrome parkinsoniano, corea, distonías y tics. (Lanciego J.L. et al, 2012).

### **3.4.1. Núcleos de entrada**

#### **3.4.1.1. Neostriado**

Se trata de la formación subcortical de mayor volumen, ya que se encuentra conformada por el núcleo caudado y el putamen. Supone un de unos 10 cc en el cerebro humano (Schröder K.F. et al, 1975).

Es heterogénea y recibe información, como núcleo de entrada, de numerosas estructuras corticales y subcorticales, que a su vez proyecta sobre otros núcleos basales. Contiene dos tipos de neuronas: neuronas de proyección o estriatofugales (90%) (fig 16) e interneuronas o “cortocircuitos locales” (10%) .

Las neuronas de proyección también se denominan neuronas espinosas medianas debido a la morfología de sus dendritas y al tamaño de su soma. Generan pocos potenciales de acción de modo espontáneo, precisando ser activadas por sus proyecciones aferentes (Lanciego J.L. et al, 2012).

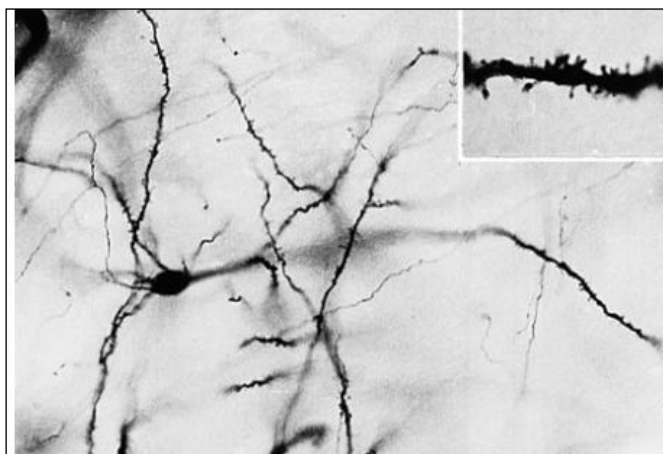


Fig. 16. Neurona espinosa mediana del estriado del primate. El detalle muestra las dendritas características de aspecto espinoso que dan el nombre a estas células. Fotografía cortesía del Dr. José Rafols. Tomado de Haines DE, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

Utilizan como neurotransmisor un inhibidor, el aminoácido GABA (ácido gamma amino butírico), aunque también pueden contener péptidos activos como la encefalina y la sustancia P (Medina L, Reiner A, 1995). Por tanto ejercen funciones inhibitoras y neuromoduladoras en sus dianas.

Las interneuronas se clasifican en cuatro grupos dependiendo de sus características morfológicas y neuroquímicas (Kawaguchi Y. et al, 1995). Las más abundantes son las que emplean acetilcolina (Cho) como neurotransmisor. Son conocidas también como neuronas tónicamente activas, dado su patrón de actividad constante.

El estriado posee dos compartimentos bien diferenciados, el estriosoma y la matriz (fig 17), evidenciados mediante técnicas de inmunohistoquímica (Lanciego J.L. et al, 2012; Friedman A. et al, 2015).



Los estriosomas (parches), más abundantes en la cabeza del núcleo caudado, que se caracterizan por escasa cantidad de acetilcolinesterasa, grandes cantidades de neuropéptidos y receptores opiáceos. Se rodean de una matriz en la que abunda la acetilcolina.

Ambas regiones reciben proyecciones de distintas áreas corticales y se proyectan a diferentes dianas.

Las principales vías aferentes que alcanzan el neostriado proceden de la corteza cerebral (fibras corticoestriadas), del tálamo (talamoestriadas), de la sustancia negra (nigroestriadas) y de la formación reticular pontina parabraquial (fibras pedunculopontoestriadas) (Lanciego J.L. et al, 2012; Haines D.E, 2014).

Toda la corteza proyecta al estriado, tanto de un hemisferio como del contralateral, mediante proyecciones glutamaérgicas que alcanzan fundamentalmente las neuronas estriatofugales. Por otro lado se encuentran las proyecciones talamoestriadas, que junto con las fibras corticoestriadas suponen la principal fuente de aferencias glutamaérgicas al estriado.

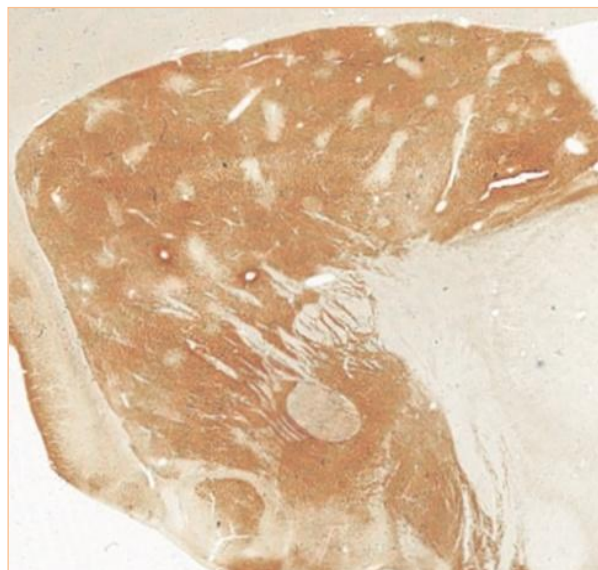


Fig. 17. Sección anatómica parasagital del estriado del primate. A pesar de su aspecto aparentemente homogéneo, los estudios inmunohistoquímicos demuestran dos áreas bien diferenciadas, estriosomas y matriz. Tomado de Lanciego J.L. et al. *Funcional Neuroanatomy of the basal ganglia*, Cold spring Harb Perspect Med 2012; 2.

Ambos tipos de fibras pueden diferenciarse según el transportador vesicular de glutamato expresado, siendo la isoforma 1 (vGlut1) la que generalmente se emplea como marcador de proyecciones corticoestriadas y la isoforma 2 (vGlut2) la que representa generalmente las proyecciones tálamoestriadas, si bien este último es un sistema dual que asocia además fibras procedentes de núcleo ventral y núcleos de asociación relacionados que utilizan ambas isoformas del transportador vesicular de glutamato.

Las aferencias procedentes de la sustancia negra se originan en la pars compacta y suponen la mayor fuente de inervación dopaminérgica al estriado. El campo retrorubral (A8) y el área tegmental ventral también participan de este tipo de inervación dopaminérgica (Haines D.E, 2014).

Otras fuentes glutamaérgicas llegan al estriado procedentes del núcleo amigdalino para alcanzar el estriosoma (Ragsdale C.W. et al, 1988) y además existen fibras serotoninérgicas originadas en los núcleos del rafe, fundamentalmente en el núcleo dorsal.

Las eferencias del estriado se dirigen a los segmentos externo e interno del globo pálido (fibras estriatopalidales) y a la pars reticular de la sustancia negra (fibras estriatonígricas) y en menor proporción al núcleo subtalámico de Luys.

Se postuló que las fibras estriatopalidales fueran colaterales de las fibras estriatonígricas, si bien el análisis actual describe tres tipos de neuronas de proyección estriatofugales inervando los tres elementos citados anteriormente (Beckstead R.M, Cruz C.J, 1986). De hecho incluso existen colaterales que interaccionan con las diferentes dianas.

Existen además neuronas del circuito local que contienen acetilcolina, y que modulan la actividad del neostriado (Haines D.E, 2014).

### 3.4.1.2. Núcleo accumbens

Se localiza en la porción rostroventral del hemisferio, donde el putamen se continúa con la cabeza del caudado. Recibe proyecciones principalmente allocorticales y las envía al pálido ventral, sustancia negra, hipotálamo lateral, área preóptica lateral, área tegmental ventral y al núcleo parabraquial.

Se encuentra dividido en una zona central (*core*) y otra periférica (*shell*), presentando la primera los mismos componentes celulares y la misma histoquímica (Haines D.E, 2014).

Las vías aferentes y eferentes de la región central son similares a las del neostriado aunque provienen de distintas zonas corticales y se dirigen a dianas palidales y mesencefálicas diferentes (fig 18).

La región periférica varía desde el punto de vista histoquímico y presenta conexiones más difusas. Recibe proyecciones corticales que dirige al pálido ventral, área tegmental ventral- sustancia negra, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, área preóptica lateral y al hipotálamo lateral.

Hay porciones del tubérculo olfatorio que se consideran parte del estriado ventral (Da Cunha C. et al, 2012; Haines D.E, 2014).

Se relacionan, por vías similares a las descritas en los núcleos dorsales, con la corteza cerebral (allocortex – sistema límbico y cortex prefrontal orbitario y medial) y por otro lado mediante vías eferentes con la sustancia innominada (pálido ventral) y en segundo término con el núcleo dorsomedial del tálamo, que a su vez se proyecta al córtex cerebral. Además las diversas zonas de cada núcleo se encuentran interconectadas.

### 3.4.2. Núcleos de salida

La división **medial del globo pálido** (fig 19) y **la pars reticular de la sustancia negra** se agrupan frecuentemente como núcleos basales de salida debido a que comparten características químicas y citoarquitectónicas y tipos similares de

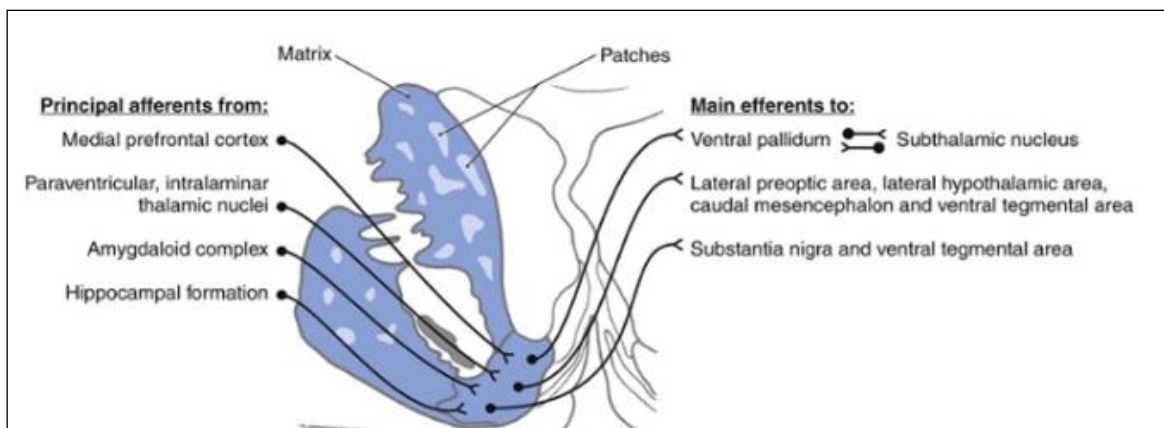


Fig 18. Sección de la región rostral y basal del prosencéfalo mostrando el núcleo accumbens a nivel de la continuación de la cabeza del núcleo caudado con el putamen. Se representan las principales proyecciones aferentes y eferentes. Tomado de Haines D.E, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

sistemas aferentes y eferentes, constituidos ambos por neuronas GABAérgicas con alta tasa de descarga, de forma tónica, para inhibir sus objetivos (Lanciego J.L. et al, 2012).

El globo pálido muestra menor densidad celular en comparación con el estriado, lo que junto a numerosas fibras estriatofugales mielinizadas que lo atraviesan, le proporcionan dicha “palidez”.

La pars reticular de la sustancia negra está conformada por neuronas similares a las del globo pálido interno.

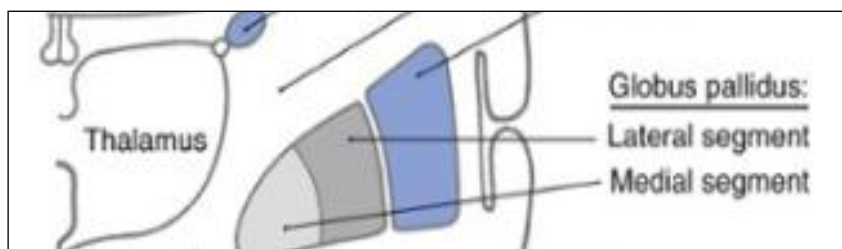


Fig 19. Esquema mostrando los dos segmentos, medial (en color gris claro) y lateral (gris oscuro) del globo pálido. Modificado de Haines D.E, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

Las aferencias que reciben el segmento medial del globo pálido y la pars reticular de la sustancia negra son de dos tipos. Por un lado fibras de neuronas espinosas medianas que dan lugar a la vía directa y suponen la principal fuente inhibitoria de división interna de globo pálido y pars reticular, a través de GABA y sustancia P. El núcleo subtalámico envía proyecciones glutamatergicas excitatorias sobre estas estructuras, como parte de la vía indirecta. Las fibras subtalamopalidales y subtalamonigricas también utilizan como neurotransmisor el glutamato.

Ambos tipos de sistemas aferentes, GABAérgico y glutamatergico convergen en las neuronas de salida de los núcleos de la base que a su vez inervan dianas talámicas y del tronco del encéfalo, como el colículo superior. Las fibras palidotálamicas inervan los territorios densocelular y parvocelular del tálamo motor anterior, a través de dos haces: el asa lenticular y el fascículo lenticular.

El asa lenticular se origina en la región lateral del pálido medial y describe un asa (de ahí su nombre) alrededor del brazo posterior de la cápsula interna, hasta entrar en el campo H de Forel o campo prerrubral (Haines D.E, 2014).

El fascículo lenticular (campo H2 de Forel) se origina en el aspecto posterior y medial del GPi con fibras que atraviesan la cápsula interna, forman el fascículo entre la zona incerta y el núcleo subtalámico, que entran en el campo prerrubral donde tanto éste como el asa lenticular se unen al fascículo talámico (campo H1 de Forel) que discurre en situación inmediatamente craneal a la zona incerta. Todas estas fibras alcanzan los núcleos centromediano, ventral anterior y ventral lateral del tálamo (Watson G.D, 2015).

Las fibras eferentes de la pars reticular de la sustancia negra incluyen múltiples colaterales: fibras nigroestriadas, fibras nigrotectales que se dirigen al colículo superior, fibras nigrotálamicas que se dirigen a la división magnocelular del mismo y fibras que alcanzan la formación reticular, produciendo una inhibición constante de estas estructuras (Haines D.E, 2014). El núcleo intralaminar talámico también recibe aferencias de estos núcleos basales de salida (Lanciego J.L. et al, 2012).

### **3.4.3. Núcleos intrínsecos**

#### **3.4.3.1. División lateral del globo pálido:**

La división lateral está constituida por el GPe y el pálido ventral, interviniendo en la vía indirecta de los núcleos de la base (Parent A, Hazrati L.N, 1995).

El globo pálido externo se encuentra separado del putamen a través de la lámina medular lateral y del segmento medial del complejo palidal mediante otra capa de fibras mielinizadas denominada lámina medular medial (Lanciego J.L. et al, 2012).

Se reconocen dos aferencias principales al globo pálido externo, las proyecciones GABAérgicas provenientes de neuronas espinosas estriadas (fibras estriatopalidales) como proyecciones inhibitorias, mediante el empleo de GABA y encefalina, de la primera estación de la vía indirecta que se comentará más adelante, y fibras glutamaérgicas excitatorias desde el núcleo subtalámico (fibras subtalamopalidales) y fibras nigropalidales de la porción reticular de la sustancia negra (Haines D.E, 2014).

Además existe una interconexión entre ambos segmentos, medial y lateral, del globo pálido (Hazrati L.N, 1990).

Por último otra pequeña fuente de aferencias se encuentra representada por fibras que se originan en el núcleo intralaminar del tálamo.

Las eferencias se dirigen al núcleo subtalámico, en forma de fibras palidosubtalámicas, y a la sustancia negra (fibras palidonígricas).

#### **3.4.3.2. Núcleo subtalámico:**

Se trata de un pequeño núcleo subcortical muy compacto localizado inmediatamente ventral a la zona incerta y rostral a la sustancia negra (Lanciego J.L. et al, 2012).

Recibe fibras palidosubtalámicas procedentes desde el GPe, fibras corticosubtalámicas procedentes del córtex cerebral, fibras nigrosubtalámicas desde el complejo de la sustancia negra y fibras desde la formación reticular pontina parabraquial (Haines D.E, 2014).

El modelo basal de Albin y DeLong (Albin R.L. et al, 1989; DeLong M.R. et al, 1990), resulta actualmente simplista, puesto que además de las proyecciones GABAérgicas del segmento externo del globo pálido (segunda estación de la vía indirecta) recibe proyecciones glutamaérgicas del cortex cerebral (vía hiperdirecta) (Nambu A. et al, 2002), núcleo talámico caudal intralaminar (Sugimoto T. et al, 1983; Gonzalo N. et al, 2002), un pequeño grupo de fibras procedentes del núcleo intralaminar caudal contralateral (Castle M. et al, 2005) y escasas fibras de proyección dopaminérgicas del SNC como parte del sistema nigroestriatal.

Se ha investigado mucho acerca del núcleo subtalámico debido a que se trata de la mejor diana para situar los electrodos durante la estimulación cerebral profunda.

Tras recibir información de la corteza este núcleo la envía a su vez a los núcleos de salida, ofreciendo así un “corto-circuito” entre las áreas motoras corticales y los núcleos de salida sin pasar por los núcleos de entrada, a modo de “atajo”.

Además las fibras aferentes de la corteza motora primaria, del área motora suplementaria, córtex premotor, campo visual frontal y campo visual suplementario, convergen en la vía córtico-subtalámica hiperdirecta constituida somatotópicamente en el núcleo subtalámico (Nambu A. et al, 2002).

Otra fuente importante de inervación glutamaérgica proviene del núcleo intralaminar caudal talámico mediante fibras directas, descrita en gatos, roedores y primates (Sugimoto T. et, 1983; Lanciego J.L. et al, 2009).

Estas fibras sinaptan con las neuronas eferentes del núcleo subtalámico que inervan al segmento externo del globo pálido por un lado y a la pars reticular de la sustancia negra y división medial del globo pálido por otro. Se trata de fibras de distribución bilateral aunque con predominio homolateral (Castle M. et al, 2005).

No obstante el grueso de las eferencias del núcleo subtalámico se dirige directamente a los núcleos basales, a través de numerosas conexiones neuronales. La mayoría inervan simultáneamente las divisiones interna y externa del globo pálido y la pars reticular de la sustancia negra (Castle M. et al, 2005).

Esta distribución de múltiples colaterales ha permitido describir más de cinco tipos distintos de neuronas en el núcleo subtalámico (Parent A. et al, 2000).

Aparte existen neuronas que alcanzan dianas talámicas con proyecciones ipsilaterales al núcleo talámico motor ventral y otro pequeño grupo de fibras que se dirigen al núcleo parafascicular (Gerfen C.R. et al, 1982; Castle M. et al, 2005; Lanciego J.L. et al, 2012).

Las eferencias del núcleo subtalámico se dirigen a ambas divisiones del globo pálido (fibras subtalampalidales) y a la sustancia negra (fibras subtalamonígricas), como parte esencial de la vía indirecta (Parent A, Hazrati L.N, 1995; Haines D.E, 2014).

El neurotransmisor que emplean las neuronas del núcleo subtalámico es el glutamato, excitador (Lanciego J.L. et al, 2012). La mayor parte del tiempo estas neuronas se encuentran en un estado de inhibición por la influencia del GPe. Pero si esta inhibición se bloquea, estas neuronas poseen una gran actividad generando déficits motores característicos. La actividad también se encuentra controlada por proyecciones corticosubtalámicas (Haines D.E, 2014).



### 3.4.3.3. Pars compacta de la sustancia negra:

El tercer componente de los núcleos intrínsecos es la **pars compacta de la sustancia negra**, como fuente de dopamina para los núcleos de la base (fig 20).

Se localiza profundamente en la región anterior del mesencéfalo, como fuente de dopamina para los núcleos de la base. Según la clasificación de Dahlström y Fuxe (Dahlström A. et al, 1964) existen tres grupos de neuronas dopaminérgicas: A10, A9 Y A8 (Lanciego J.L. et al, 2012).

Las neuronas dopaminérgicas localizadas en la pars compacta contienen, en humanos, neuromelanina, precursor de dopamina. Este pigmento es el responsable del color oscuro característico de la sustancia negra y que le da el nombre. Emite proyecciones al neostriado (fibras nigroestriadas), pudiendo inhibir o excitar sus neuronas en función del tipo de receptor.

Ambas regiones de la sustancia negra se encuentran conectadas entre sí, mediante circuitos moduladores, con liberación de dopamina por parte de las neuronas de la pars compacta sobre la pars reticular, modulando el potencial de reposo de la membrana de las células de esta última, incrementando o disminuyendo su probabilidad de descarga según el tipo de receptor de dopamina (Haines D.E, 2014).

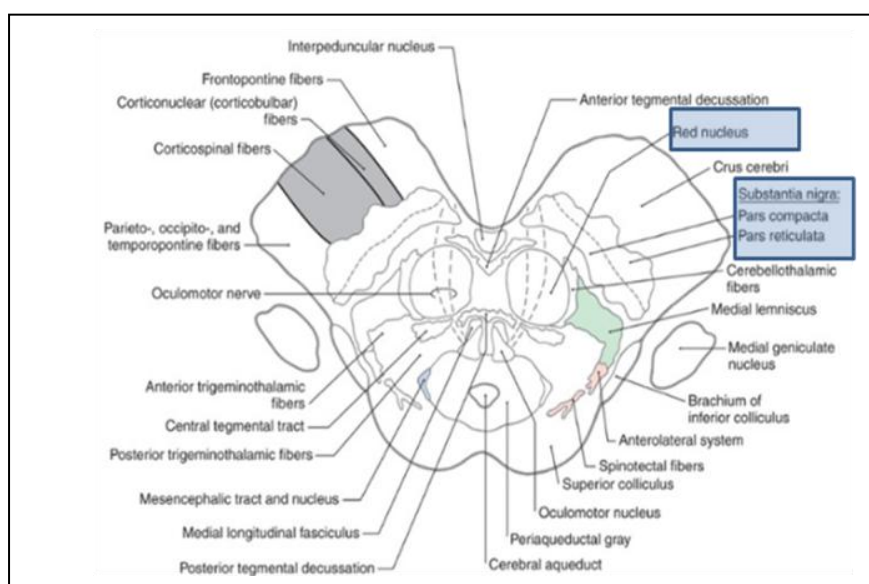


Fig 20. Sección del mesencéfalo a nivel del colículo superior. Se destacan sustancia negra y núcleo rojo. Modificado de Haines D.E, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

Por otro lado las neuronas de la pars reticular poseen axones con colaterales que se extienden a la pars compacta y forman sinapsis GABAérgicas.

Los circuitos moduladores descritos se encuentran controlados por el sistema estriado, con proyecciones de las neuronas de los estriosomas sobre las células de la pars compacta y de las neuronas de la matriz sobre la pars reticular, inhibiendo respectivamente a las neuronas dopaminérgicas de una y a las neuronas GABAérgicas de otra, reduciendo por tanto la inhibición de la pars reticular y de sus objetivos, como la pars compacta, siendo entonces más activas (Lanciego J.L. et al, 2012).

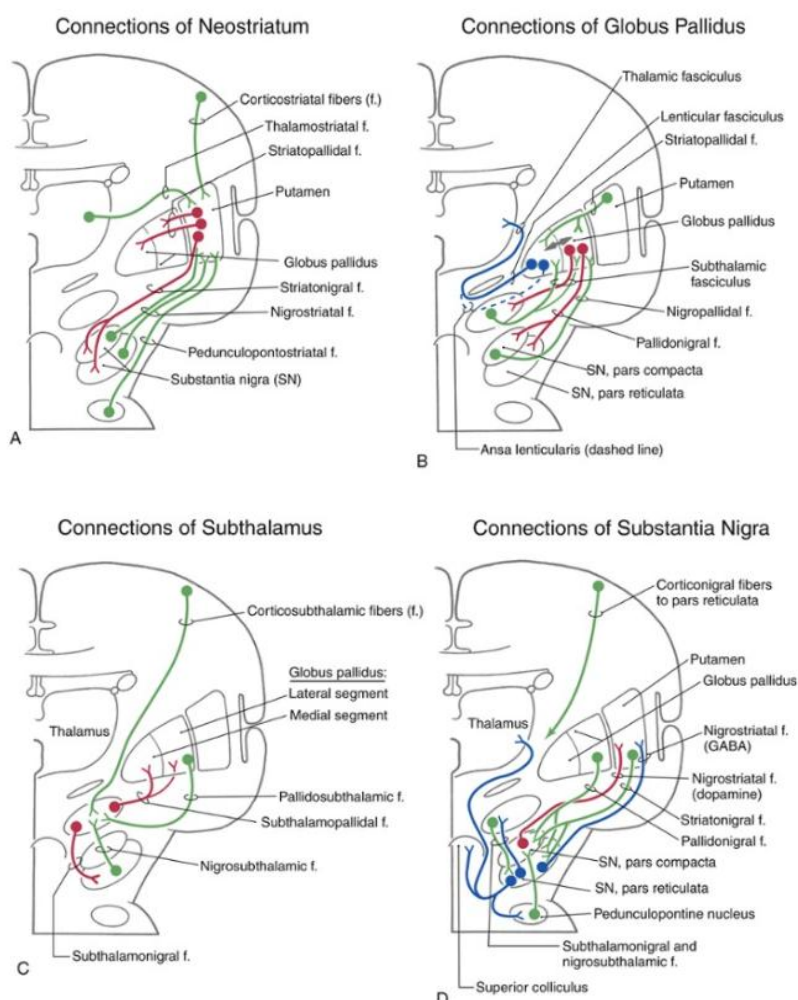


Fig 21. Representación esquemática de las conexiones aferentes (verde) y eferentes (rojo) del estriado (A) y del área subtalámica (B) y de las vías eferentes (en azul y rojo) del globo pálido (B) y de la sustancia negra (D). Tomado de Haines D.E, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

Las principales aferencias de este complejo provienen a su vez de los complejos estriado y palidal anteriormente descritos, además de fibras corticonígricas desde la corteza cerebral, fibras subtalmonígricas y fibras pedúnculopontinas (fig 21).

#### **3.4.4. Núcleo rojo**

Se trata de una estructura destacada del tegmento mesencefálico. Se denomina así por su densa vascularización. Se encuentra constituido por una porción magnocelular (células grandes) caudal y una porción parvocelular (células pequeñas) rostral. Posee funciones motoras y se relaciona con todo el neuroeje.

#### **3.4.5. Vías Directas e Indirectas y Circuitos Paralelos**

Se han determinado acciones opuestas en los objetivos de los núcleos basales. Como ya se ha esbozado anteriormente algunos de estos núcleos participan en la vía directa, mientras que otros lo hacen en la vía indirecta. En términos generales la vía DIRECTA facilita el paso de información al tálamo, la vía INDIRECTA lo inhibe (Ena S, 2011; Haines D.E, 2014; Dunovan K et al, 2015). Generan un equilibrio en el flujo inhibitorio de los núcleos basales y actúa regulando la intensidad de esta inhibición en los núcleos diana (fig 22).

##### **3.4.5.1. Vía directa:**

Se origina como proyección glutamérgica excitadora que se extiende desde el córtex cerebral hasta el complejo estriado (Deng Y. et al, 2015). Las neuronas estriatales (Reinius B. et al, 2015) inhiben a su vez a las células del globo pálido interno y de la pars reticular de la sustancia negra, es decir, inhiben a los núcleos de salida. Estas fibras estriatopalidales y estriatonígricas utilizan GABA y sustancia P. Las células de los núcleos de salida (como las fibras palidotálámicas y nigrotálámicas) se proyectan a las neuronas talámicas. Cuentan con una elevada frecuencia de actividad espontánea, por eso inhiben tónicamente a las neuronas talámicas. Así la inhibición de estas proyecciones del pálido y sustancia

negra por las células estriatales reduce a su vez las aportaciones inhibitorias a las neuronas talamocorticales, es la desinhibición talámica. De esta forma el efecto “neto” de la vía DIRECTA es aumentar la actividad del tálamo y la consecuente excitación del córtex cerebral (Haines D.E, 2014).

#### **3.4.5.2. Vía indirecta:**

Incluye un circuito que pasa por el globo pálido y por el núcleo subtalámico. Las neuronas estriatopalidales que participan en esta vía utilizan como neurotransmisores GABA y encefalina. Se proyectan a la división lateral del globo pálido, del que a su vez emergen fibras pálido-subtalámicas al núcleo de Luys. Estas fibras son GABAérgicas, presentan una alta frecuencia de disparo espontáneo e inhiben tónicamente a las células subtalámicas. La inhibición de estas fibras por el neostriado libera a estas células subtalámicas de dicho estado inhibitorio (desinhibición subtalámica). Las neuronas subtalámicas tienen actividad espontánea y se ven influidas por otro lado por una proyección corticosubtalámica excitadora. En conjunto estas aferencias aumentan la frecuencia de disparo de las fibras subtalámopalidales glutamatergicas cuya diana es el globo pálido interno. En consecuencia aumenta la frecuencia de descarga de las fibras palidotálamicas inhibitorias, con la consiguiente reducción de la actividad de las neuronas talamocorticales. Así el efecto neto de esta vía indirecta es reducir la actividad del tálamo y por tanto disminuir la actividad de la corteza cerebral.

El modo principal, por tanto, de funcionamiento de los núcleos de la base, es mediante la desinhibición. La función normal de estos núcleos se basa en el equilibrio entre la desinhibición talámica por la vía directa y la desinhibición subtalámica por la vía indirecta (Wang K.S. et al, 2015). Así los trastornos de conducta que acompañan a la patología de los núcleos de la base se pueden explicar por los desequilibrios entre estas vías.

No obstante, aunque dicho equilibrio determina el flujo neto de salida, otras estructuras de estos núcleos basales también están reguladas por mecanismos desinhibidores.

Por ejemplo, la vía que se dirige desde los estriosomas previamente descritos a la pars compacta de la sustancia negra es inhibidora directa, mientras que la que sale de la matriz inhibe a la pars reticular de la sustancia negra y desinhibe a las neuronas nigroestriadas de la pars compacta (Haines D.E, 2014).

### **3.4.5.3. Circuitos Paralelos**

El flujo de información que atraviesa los núcleos de la base se encuentra distribuido en muchos circuitos paralelos diferentes (Cazorla M. et al, 2015).

Estos circuitos se originan en la corteza cerebral, en regiones funcionalmente distintas, pasan por diferentes áreas de cada componente de los núcleos basales, modulan diversas zonas del tálamo y regresan de nuevo a regiones del córtex cerebral funcionalmente distintas.

Se puede considerar de este modo que cada circuito es un canal independiente que procesa información proveniente de una determinada región funcional cortical a través de zonas definidas de los núcleos basales y del tálamo, que regresa a la parte adecuada del córtex cerebral desde el punto de vista funcional.

Todos estos circuitos se valen de las vías directas e indirectas (Wang K.S. et al, 2015) que han sido descritas (Obeso J.A. et al, 2008), aparte del papel fundamental que ejerce la dopamina en estos circuitos paralelos.

Se ha demostrado, mediante estudios anatómico-funcionales en seres vivos, que cada circuito se proyecta a una zona determinada de los núcleos basales. Esta división recibe el nombre de *componente cerrado* del circuito.

No obstante, en cada estación del circuito la información se modula y se integra con la proveniente de otros centros mediante las conexiones intrínsecas de los núcleos basales. Es el *componente abierto* de los circuitos.

En una primera aproximación fueron descritos cinco clases de circuitos o bucles basados en sus conexiones anatómicas, incluso hay evidencia de circuitos adicionales desde el punto de vista anatómico.

Más recientemente y basándose en un punto de vista funcional, los circuitos quedan reducidos a cuatro: motor, ejecutivo, motivacional y visuomotor.

Cada uno de estos bucles cuenta con vías directas e indirectas, si bien dada la complejidad se procede a la descripción de las vías directas de los mismos.

### **Circuito motor**

Se origina en la corteza motora suplementaria, córtex motor primario y premotor a través de proyecciones corticoestriadas que alcanzan el putamen (estriado caudal) que a su vez recibe proyecciones del córtex somatosensitivo.

Las eferencias del putamen terminan en las proyecciones ventrolaterales del segmento medial del globo pálido o globo pálido interno y en la pars reticular de la sustancia negra caudolateral. Estas áreas se relacionan topográficamente con las zonas laterales de la pars compacta de la sustancia negra. El globo pálido interno se proyecta a la porción oral del núcleo ventral lateral (vlo) y a las zonas mediales del núcleo ventrolateral (vlo) del tálamo.

A su vez estas regiones se proyectan de vuelta al córtex suplementario, premotor y motor. Por otra parte existen eferencias directas al colículo superior y a la formación reticular del tronco del encéfalo, de modo que los núcleos basales también influyen en los centros motores del troncoencéfalo.

La interrupción de estas proyecciones en caso de enfermedad se traduce en algunos trastornos motores y dependiendo de su progresión estas alteraciones pueden preceder o seguir a otros signos característicos de otros circuitos e los núcleos de la base, como el deterioro cognitivo (Obeso J.A. et al, 2008; Marchand W.R. et al, 2013; Haines D.E, 2014; DeLong M.R, Wichmann T, 2015).

### **Circuito ejecutivo**

Las funciones ejecutivas permiten, como mecanismos cognitivos, optimizar el funcionamiento cuando es preciso llevar a cabo varias actividades al mismo tiempo, como en el caso de aprendizaje de tareas nuevas, determinadas funciones de la memoria o la clasificación de la información recibida como relevante o irrelevante.

Este circuito colabora así en el reconocimiento de un contexto conductual y en la regulación de la actividad cortical adecuada para el mismo (Carli M, Invernizzi R.W, 2014).

Se origina en la corteza prefrontal dorsolateral y en la corteza parietal posterior y se proyecta a la cabeza y región dorsolateral del núcleo caudado, el cual está realcionado a su vez con las porciones dorsomediales laterales del globo pálido interno y con las porciones rostrolaterales o anterolaterales de la pars reticular de la sustancia negra. Éstas se proyectan a las regiones parvocelulares de los núcleos ventral anterior (VA) y dorsomedial (DM) del tálamo, que a su vez se proyectan de retorno al córtex prefrontal y parietal posterior.

Este circuito también emite proyecciones a los centros motores del tronco del encéfalo. La interrupción de estos bucles origina el déficit cognitivo que se aprecia en pacientes con enfermedades en los núcleos basales (Haines D.E, 2014).

### **Circuito motivacional**

En este circuito se incluyen aspectos como el placer, el impulso, el deseo y las emociones (afecto). Las últimas investigaciones en los núcleos de la base han incidido especialmente en la importancia de los núcleos de la base en estas funciones, con mayor hincapié en la vía de la dopamina de los núcleos basales ventrales y especialmente en lo que respecta a su relación con patologías como la esquizofrenia (Ena S, 2011).

Esta ruta cuenta con un grupo diverso de regiones del telencéfalo, como el córtex orbitofrontal lateral, el córtex cingular anterior, el córtex prefrontal medial, la amígdala y el hipocampo.

Emiten proyecciones que se dirigen a las áreas ventromediales del núcleo caudado y del estriado ventral (EV). Éstas se proyectan a las regiones superomediales del globo pálido interno, núcleo accumbens, área tegmental ventral, área preóptica lateral y región caudal del mesencéfalo.

Estas áreas también se proyectan al tálamo, en concreto a las porciones magnocelulares de los núcleos ventral anterior (VA) y dorsomedial (DM) y a las zonas posteromediales de dicho núcleo DM. Así la alteración del sistema dopaminérgico de este bucle puede explicar patologías como la esquizofrenia y la demencia y trastornos afectivos y emocionales (Haines D.E, 2014).

### **Circuito visuomotor**

Algunos movimientos oculares y funciones visuales se controlan a través de los núcleos de la base.

La ruta se inicia en las áreas visuales del córtex temporal y en los campos oculares frontales. Se proyectan al cuerpo y cola del núcleo caudado y en el globo pálido interno, más concretamente en sus porciones caudodorsomediales, así como en las regiones ventrales de la pars reticular de la sustancia negra.

En cuanto al tálamo las áreas implicadas en este bucle son las porciones magnocelulares del núcleo ventral anterior (VA) y regiones de la porción parvocelular del núcleo dorsomedial (DM). Conviene además destacar las proyecciones de este circuito al colículo superior y su papel en los movimientos oculares (Floyer-Lea A, Matthews P.M, 2004; Lanciego J.L et al, 2012; Haines D.E, 2014).



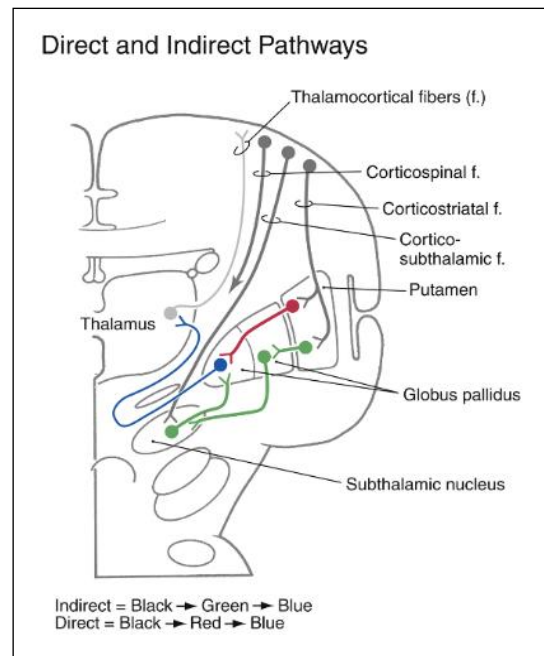


Fig 22. Representación esquemática las vías directa e indirecta a través de los núcleos basales. Tomado de Haines D.E, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier.

#### 3.4.5.4. Relaciones con el tálamo

Desde el punto de vista funcional se distinguen dos grandes tipos de neuronas talámicas, las neuronas principales o de proyección que suponen el 75% y que transmiten información fuera del tálamo y las interneuronas o neuronas de circuitos locales, que suponen el 25% restante y que pueden recibir información de las mismas regiones que las neuronas principales pero sólo sinaptan con células talámicas que participen en la misma etapa de procesamiento de información.

Las neuronas de proyección dirigen sus axones a la corteza cerebral, donde liberan generalmente glutamato. Tanto el glutamato como el aspartato son neurotransmisores excitatorios como ya se ha comentado, y se encuentran en las terminaciones corticotalámicas y cerebelosas y en las neuronas de proyección talamocortical (DeLong M.R, Wichmann T, 2015).

Las neuronas de los circuitos locales, por otra parte, contienen GABA, ácido que liberan en las células de proyección para inhibirlas.

Este neurotransmisor inhibitorio también se localiza en las neuronas de proyección del núcleo reticular y en el cuerpo geniculado.

Así las aferencias al tálamo que proceden del córtex cerebral y de las regiones subcorticales despolarizan (excitan) a las neuronas de proyección y a las interneuronas locales de los núcleos talámicos. Por otro lado, las neuronas de los circuitos locales hiperpolarizan (inhiben) a las neuronas de proyección a través del GABA.

De este modo las aferencias al tálamo actúan sobre las neuronas tálamocorticales (principales) mediante dos vías, una excitatoria directa y una vía inhibitoria indirecta, como se describió en el apartado de “Introducción”.

Las neuronas de los circuitos locales modulan la actividad de las neuronas principales o de proyección que a su vez sinaptan con dianas externas y por otra parte poseen conexiones colaterales con las neuronas del núcleo reticular que también contienen GABA y actúan como interneuronas.

El cortex cerebral tras recibir las aferencias excitatorias talámicas emite también información excitatoria de regreso a todos los grupos celulares talámicos, activando tanto a neuronas de proyección como a las neuronas de los circuitos locales y del núcleo reticular (Watson G.D,2015).

De este modo el tálamo no es una simple estación de relevo entre la corteza y los centros aferentes, sino que se constituye como centro de procesamiento de información, con influencia sobre las funciones corticales (Haines D.E, 2014; Oldenburg I.A, Sabatini B.L, 2015).

### **3.5. Técnicas de neuroimagen para la valoración de los núcleos de la base**

Los grandes avances que se suceden con una velocidad vertiginosa en el mundo de la Ciencia, de la Medicina y, más concretamente en el ámbito del Radiodiagnóstico, han permitido el estudio de la arquitectura del organismo con una exactitud y precisión sorprendentes.

La Neurorradiología abarca numerosas técnicas de imagen que permiten recrear la anatomía e incluso la fisiología de las diversas estructuras del Sistema Nervioso.

#### **3.5.1. Tomografía Computarizada (TC)**

##### **3.5.1.1 Tomografía computarizada convencional**

Los primeros estudios de TC se obtienen en el período comprendido entre 1972-1979, años en los que Hounsfield y Cormack (fig 23) desarrollan la técnica, realizando incluso exploraciones de cuerpo entero en 1974, empujando como base análisis matemáticos (Cormack J, McAlister J, 1972; Friedland G.W, Thurber B.D,1996).

Las imágenes obtenidas mediante esta técnica permitieron eliminar el problema que se planteaba con la radiología convencional en cuanto a la superposición de diferentes estructuras corporales, puesto que el TC consigue información tridimensional sin dicha superposición de los diferentes elementos evaluados, a través de la adquisición de secciones axiales del organismo con gran precisión y capacidad de discriminación entre las diferentes densidades de los mismos.

En el año 1989 se produjo un importantísimo avance en esta técnica mediante la introducción del TC helicoidal, donde la medida de intensidad se realiza combinando la rotación continua del tubo emisor de rayos X (RX) con un desplazamiento simultáneo, lineal, de la mesa del equipo, donde se encuentra el paciente, a través del gantry (túnel de la carcasa), lo que permite adquirir la información de un volumen relativamente amplio con respiración mantenida.

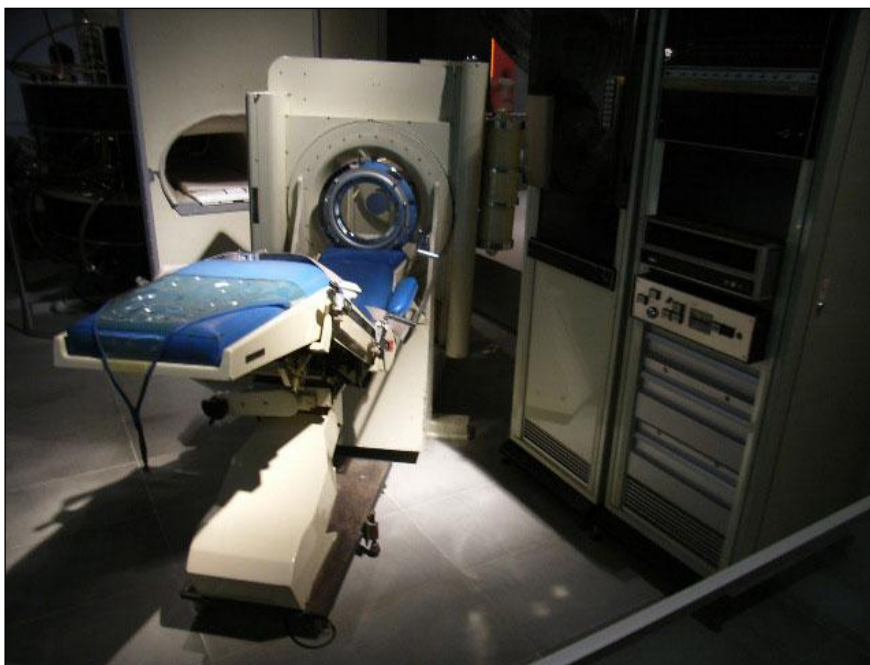


Fig 23. Tomógrafo computado histórico fue manufacturado por la compañía británica EMI. Fotografía original por Philip Cosson. Dominio Público.

A finales de los años '90 se desarrollaron los TC multicorte caracterizados por múltiples hileras de detectores con registro y medida, los cuales han ido reduciendo su tamaño progresivamente permitiendo una mejor colimación, lo que junto a una mayor velocidad del tubo de RX, ha aumentado a su vez la rapidez de la exploración.

De este modo los equipos actuales permiten adquirir información de la práctica totalidad del organismo en una única apnea a lo que se añade un espesor de corte de escasos milímetros.

Otras novedades, como la fuente dual de RX a través de dos tubos con voltaje diferente permiten, por otro lado, mejorar la resolución temporal (Pedrosa C.S, 2009).

En términos generales la obtención de la imagen mediante TC se basa en la medición de la atenuación de un haz de los RX que atraviesa el organismo y es recogida en una serie de múltiples detectores opuestos al tubo distribuidos en filas.

Se rige por la ecuación:

$$I_x = I_0 \times e^{-\mu x}$$

Los equipos de TC actuales adquieren múltiples proyecciones de modo circunferencial, con datos obtenidos a partir de miles de detectores, que a su vez generan miles de ecuaciones que hacen necesario el uso de sistemas de registro con elevada capacidad de cálculo, a través de métodos como la retroproyección filtrada, que se vale de funciones matemáticas (Deans S.R, 1981) que mejoran la definición de la imagen para volver a proyectarse en la misma dirección (Haaga J.R et al, 2011).

Los valores en escala de grises de la información obtenida son proporcionales a  $\mu$  ( $\mu$ , coeficiente de atenuación lineal de un tejido) secundario a los procesos de absorción/dispersión de energía del tejido. Se toma al agua como sistema de referencia, representando el resto de valores de densidad en una escala de grises, representando el color blanco la máxima densidad y el negro el valor de densidad mínima (Pedrosa C.S, 2009). Como unidad de medida de absorción se emplean las unidades Hounsfield (UH), regidas, a través del coeficiente de atenuación lineal de los determinados tejidos, por la fórmula:

$$UH = ((\mu_{\text{tejido}} - \mu_{\text{agua}}) / \mu_{\text{agua}}) \times 1000$$

Así los valores promedio de UH en las diferentes estructuras corporales son:

- Aire : aproximadamente -1.000 UH
- Parénquima pulmonar: -600 a -950 UH
- Grasa/ tejidos grasos: -80 a -100 UH
- Agua: 0 UH
- Tejidos blandos: 20 - 70 UH
- Hueso compacto: 800-900 UH

Por medio de una conversión lineal se obtienen valores relativos de gris a partir de las UH y de esta forma la información obtenida mediante imágenes de TC se plasma en una escala de 256 niveles de gris. La anchura de ventana determina los valores mínimo y máximo representados en la escala de grises (como color negro y blanco respectivamente). El nivel de ventana establece el valor central de la ventana elegida, también en UH (Fig 24) (Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Hosten N, Liebig T, 2002).

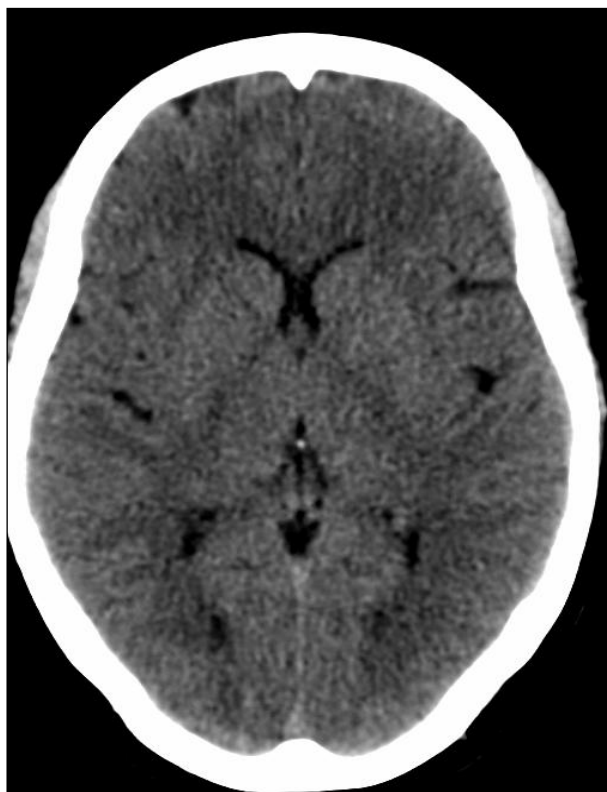


Fig 24. Imagen de estudio de TC convencional, ventana de parénquima.

### 3.5.1.2. Angio-TC

Se trata de una “variante” de la tomografía computarizada que permite valorar de forma no invasiva la vascularización cerebral, detectando tanto variantes anatómicas como patología (fig 25).

Para llevar a cabo estas exploraciones se emplea generalmente contraste yodado no iónico a alto flujo (3.5- 4 ml/s) seguido de una embolada de suero salino.

Se trata de estudios que emplean muy fino grosor de corte por lo que contienen numerosas imágenes, así que es necesario su postprocesado en estaciones de trabajo específicas (Hofer M, 2005; Grossman R.I, Yousem D, 2007; Del Cura J.L. et al, 2010; Osborn A.G, 2010).

Si bien el empleo de medios de contraste mejora la calidad diagnóstica, su utilización debe ser evaluada y limitada a situaciones concretas dada la existencia de inconvenientes derivados de posible reacción alérgica al mismo y de su excreción renal.

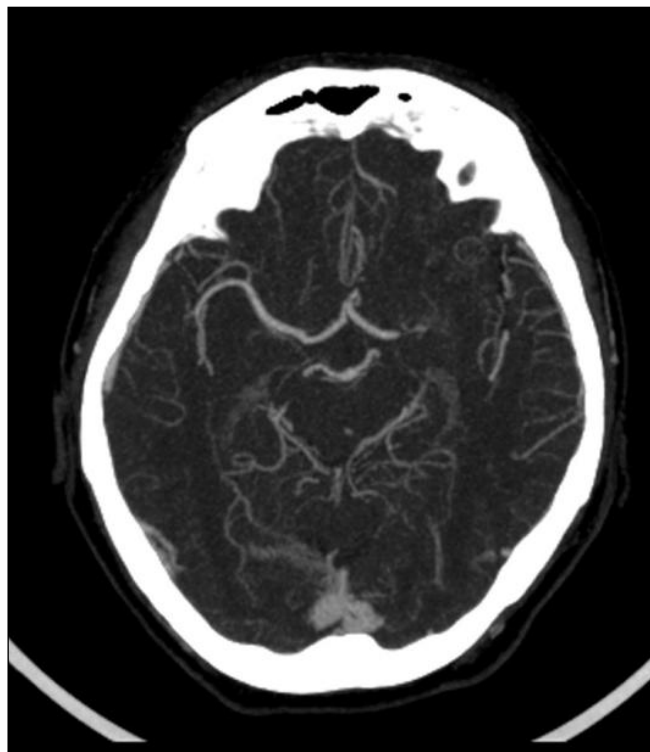


Fig 25. Imagen de estudio de angio-TC, se aprecia el intenso realce de la vasculatura tras la administración del medio de contraste, objeto de estudio en este tipo de exploración.

El postprocesado de las imágenes permite una mejor valoración de las estructuras objeto de estudio en muchas ocasiones, siendo posible llevar a cabo reconstrucciones multiplanares y tridimensionales (fig 26).

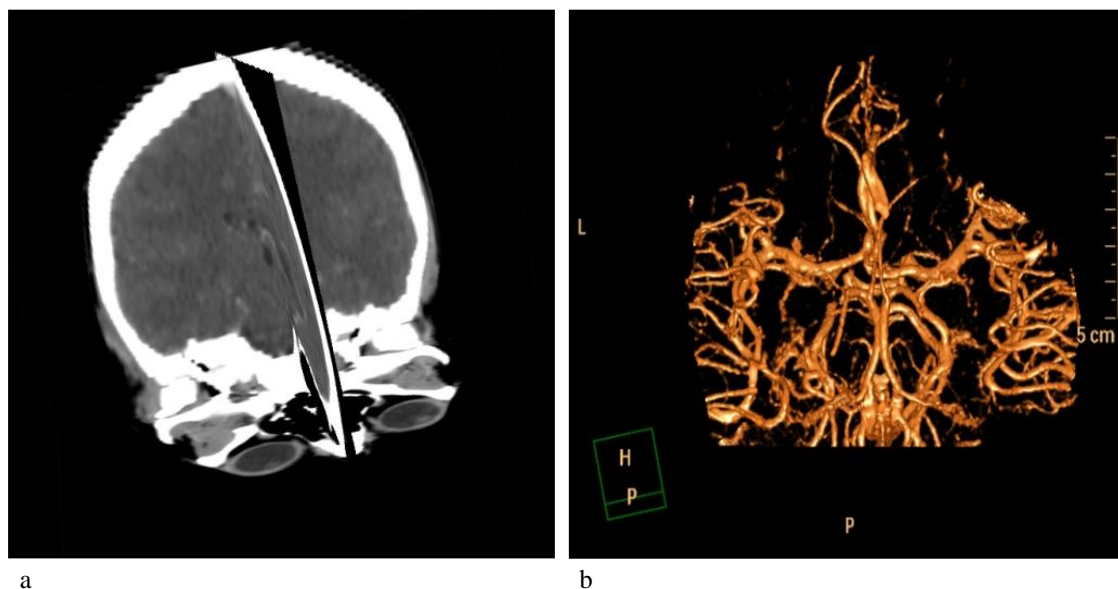


Fig 26. Reconstrucciones tridimensionales en estación SyngoVia de Siemens (a) y reconstrucción volumétrica de la vasculatura del polígono de Willis en estación de trabajo Brilliance Workspace de Philips (b) a partir de estudios de TC convencional y de angioTC, respectivamente.

### 3.5.2. Resonancia Magnética (RM)

#### 3.5.2.1. Historia

La resonancia magnética es una técnica en auge. Los primeros experimentos se realizaron en 1945 en la Universidad de Stanford (Félix Bloch). Un año más tarde Purcell llevó a cabo los primeros ensayos con objetos sólidos en la Universidad de Harvard (Andrew E.R, 1992). Ambos investigadores compartieron en 1952 el premio Nobel de Física por este descubrimiento.

En 1967, J. Jackson comenzó a trasladar estos descubrimientos al organismo vivo, aunque no es hasta 1979 cuando se obtienen las primeras imágenes del cerebro humano. En 1973 se lleva a cabo la primera imagen, el esbozo, como Zeugmatografía. Posteriormente en 1974 se lleva a cabo la primera RM en el ser vivo (ratón). En el mismo año Mansfield y Maudsley realizan el primer estudio de dedo humano. Años más tarde, en 1977 Damadian (fig 27) realiza el primer estudio de RM cerebral. El primer equipo de RM llega a Londres en 1981 y dos años más tarde se inician los estudios de RM en España (Doyle F.H. et al, 1981; Turner D.A, 1985).



Así en 1983 se pasa a considerar a la tomografía por RM como técnica estándar de diagnóstico médico por parte del American College of Radiology (ACR). A finales de ese mismo año es cuando instala en Barcelona el primer equipo de RM (fig 28).

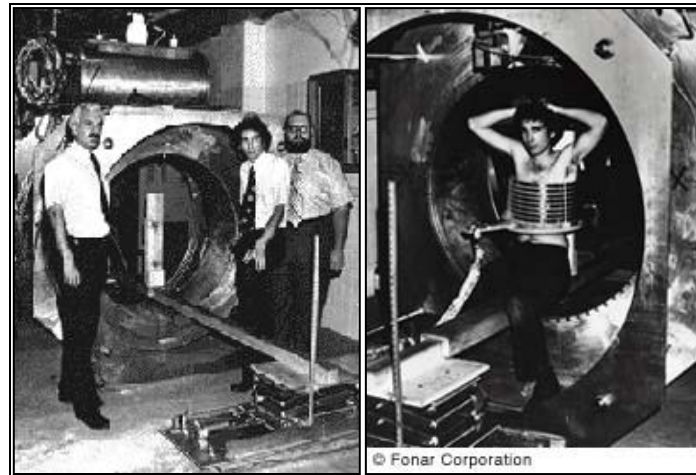


Fig 27. Damadian y su equipo.



Fig 28. Primera imagen RM en España, 14 de Diciembre de 1983. Spin- Echo\_ T1. Centre Diagnòstic Pedralbes. Barcelona. Tomado de Gili J, Alonso J. Introduccion biofisica a la RM en Neuroimagen. 2000.

### 3.5.2.2. Técnica de resonancia

La técnica de resonancia se basa en el fenómeno físico por el que ciertas partículas son capaces de absorber de forma selectiva energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético.

La intensidad del campo magnético que se utiliza para la obtención de imágenes médicas en RM oscila entre 0,012 y 7 Teslas (T).

Los imanes para producir ese campo magnético pueden ser permanentes, resistivos, superconductivos o mixtos (Cerezal L. et al, 2004).

Una onda se define como una perturbación que se propaga por un medio. Está definida dos parámetros fundamentales: su velocidad de propagación y su longitud de onda y/o frecuencia.

La longitud de onda ( $\lambda$ ) es la longitud característica entre dos máximos de la perturbación que se propaga con la onda, mientras que la frecuencia ( $\nu$ ) es la rapidez con la que oscila la onda. En el SI la longitud de onda se mide en metros y la frecuencia en hertzios (Hz) o en segundos<sup>-1</sup> (s<sup>-1</sup>). Ambos parámetros son inversamente proporcionales, siendo la velocidad de propagación de la onda el producto de ambas, es decir

$$v = \lambda \times \nu$$

Esta igualdad es la “ecuación de ondas”, útil tanto para ondas mecánicas como para ondas electromagnéticas.

Las ondas electromagnéticas, a diferencia de las mecánicas que necesitan un medio para distribuirse, son capaces de propagarse en el vacío. Están formadas por un campo eléctrico y otro magnético, oscilantes perpendiculares entre sí y a su dirección de propagación (Oleaga L, Lafuente J, 2007).

Estas ondas son generadas por una corriente eléctrica oscilante y transportan energía de un lugar a otro con una velocidad de propagación igual a la velocidad de la luz. Este transporte de energía por medio de ondas electromagnéticas es lo que se conoce como «radiación electromagnética». Su frecuencia coincide con la frecuencia de oscilación de la corriente que ha generado el campo electromagnético.

Atendiendo a su frecuencia, la radiación electromagnética recibe diferentes nombres: rayos gamma, luz ultravioleta, luz visible, radiación infrarroja, microondas y ondas de radiofrecuencia (fig 29).

$\nu$ (Hz)	$10^{22}$	$10^{20}$	$10^{18}$	$10^{16}$	$10^{14}$	$10^{12}$	$10^{10}$	$10^8$	$10^6$
E (eV)	$10^8$	$10^6$	$10^4$	$10^2$	1	$10^{-2}$	$10^{-4}$	$10^{-6}$	$10^{-8}$
	Rayos $\gamma$		UV	IR		UHF	TV	FM	Onda Corta
$\lambda$ (m)	$10^{-14}$	$10^{-12}$	$10^{-10}$	$10^{-8}$	$10^{-6}$	$10^{-4}$	$10^{-2}$	1	$10^2$

Fig 29. Espectro electromagnético.

Las ondas que intervienen en la RM son las ondas de radiofrecuencia, con frecuencias del orden de unas decenas de MHz.

La radiación electromagnética puede además ser interpretada como flujo de partículas que transporta energía electromagnética (EEM).

Estas partículas se denominan fotones, los cuales carecen de masa pero tienen asociados un campo magnético y un campo eléctrico perpendiculares entre sí y que oscilan de modo sinusoidal (Oleaga L, Lafuente J, 2007). Se mueven a la velocidad de la luz y cada uno tiene una energía  $E = h\nu$ , donde  $\nu$  es la frecuencia de oscilación de los campos eléctrico y magnético y  $h$  una constante denominada “constante de Planck” ( $h = 6.6261 \times 10^{-34} \text{ J x s}$ ).

Por otro lado tenemos la carga como propiedad fundamental y característica de las partículas elementales que constituyen la materia. Existen dos tipos de carga, positiva y negativa, de manera que si las partículas tienen el mismo tipo de carga, se repelen y si poseen cargas de signo opuesto se atraen. El protón y el electrón tienen la mínima carga positiva y negativa posible, respectivamente.

Normalmente la materia es neutra, es decir, posee el mismo número de electrones que de protones. Así, cuando un cuerpo está cargado significa que tiene un exceso de electrones (carga negativa) o de protones (carga positiva) (Oleaga L, Lafuente J, 2007).

Los cuerpos cargados siempre ejercen entre sí una fuerza eléctrica por el hecho mismo de poseer carga eléctrica. Cuando se encuentran en una situación de movimiento relativo, además de la fuerza eléctrica, aparece otra fuerza llamada “magnética”. Al conjunto de la fuerza eléctrica y magnética que se ejercen entre sí los cuerpos cargados en movimiento relativo se le denomina “fuerza ó interacción electromagnética”.

Toda fuerza a su vez lleva asociado un campo. Así toda carga eléctrica en movimiento genera un campo magnético y viceversa. La componente del campo electromagnético que va a intervenir en el fenómeno de la RM es la magnética.

El dipolo magnético o momento magnético, representado por el vector  $m$ , es el elemento básico para el campo magnético que en sistema internacional (SI) se mide en Julios/Tesla (J/T).

Como decíamos una carga realizando una trayectoria cerrada da lugar a un momento dipolar magnético. El dipolo magnético es una magnitud vectorial siempre perpendicular a la dirección del movimiento de las cargas que lo generan (fig 30).

Por otro lado hemos de tratar sobre una de las propiedades intrínsecas de las partículas, al igual que la carga o la masa, cuyo conocimiento es imprescindible para entender la base de los estudios de RM: el espín (Liney G, 2005).

Sólo adquiere ciertos valores discretos, enteros o semienteros. Protones, neutrones y electrones tienen espín de valor un medio.

Se explica por leyes de Física Cuántica, si bien se puede facilitar su comprensión semejándolo a una pequeña esfera rotando sobre sí misma. Toda partícula con espín no nulo lleva asociado un vector, momento magnético  $\mu$  (ó  $M$ ), citado

anteriormente, orientado en la dirección del espín, que crea a su alrededor un campo magnético (Cerezal L. et al, 2004; Oleaga L, Lafuente J, 2007).

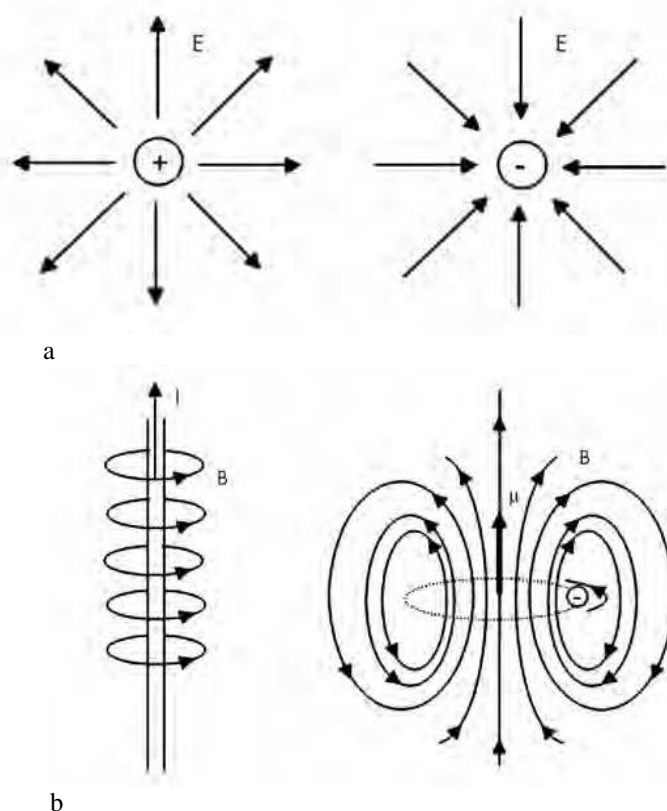


Fig 30. Líneas de campo eléctrico generadas por dos cargas, positiva y negativa, respectivamente. Son líneas abiertas y siempre parten de o llegan a las cargas que las generan (a). Líneas de campo magnético generadas por una corriente rectilínea y por una carga moviéndose en una órbita circular, respectivamente. Son líneas cerradas perpendiculares al plano del movimiento y nunca pasan por las cargas en movimiento que las generan (b). Tomado de Oleaga L, Lafuente J. Aprendiendo los Fundamentos de la Resonancia Magnética. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), 2007, Editorial Médica Panamericana.

El núcleo atómico, al estar compuesto por protones y neutrones, también posee espín, cuyo valor está en función del número de protones y neutrones que contenga.

Los protones y neutrones dentro del núcleo tienden a aparear sus espines, es decir, a anular su espín total, ya que ésta es una situación que resulta energéticamente favorable (fig 31). Los núcleos que van a ser activos desde el punto de vista magnético son aquellos cuyo espín resultante es distinto de cero,

es decir, los que presentan un número impar de protones y/o neutrones a fin de que existan espines desapareados (fig 32).

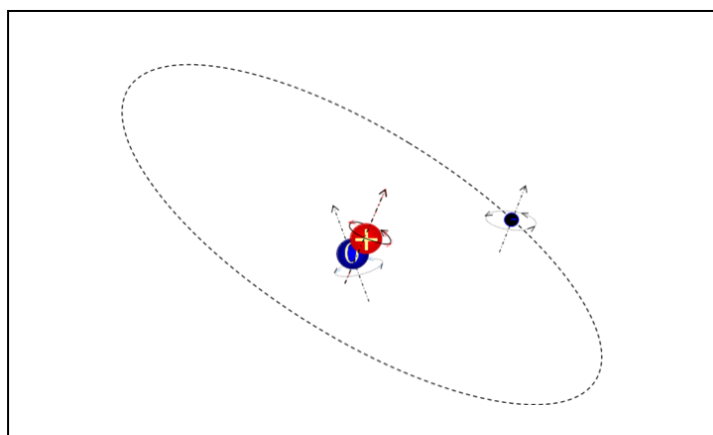


Fig 31. Spin o momento magnético.

<b>Valor del Spin Nuclear S dependiendo de la paridad del número másico A y del número atómico Z</b>	
A impar	S múltiplo impar de 1/2
A par, Z impar	S múltiplo de 1
A par, Z par	S nulo

Fig 32. Tabla donde se muestra el valor que adquiere el espín nuclear dependiendo de la paridad de los protones y neutrones que contenga. Modificado de Oleaga L, Lafuente J. Aprendiendo los Fundamentos de la Resonancia Magnética. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), 2007, Editorial Médica Panamericana.

La magnetización se refiere al fenómeno producido por la orientación no aleatoria del campo magnético de los electrones (átomos) (Liney G, 2005).

Este magnetismo nuclear tiene su origen en el spin nuclear y el momento angular asociado anteriormente descritos y se relaciona con el número atómico y con el número másico del átomo.

Las imágenes de RM utilizadas en diagnóstico clínico aprovechan la resonancia de los núcleos de uno de los tres isótopos del hidrógeno, el H1, previamente introducidos en un potente campo magnético estático, denominado B0.

El  $H^1$  es un buen elemento para obtener imágenes de RM ya que es el núcleo más abundante en el cuerpo, tiene un momento magnético muy grande. Al someter al paciente al campo magnético del imán, el momento magnético de los núcleos de hidrogeno se orientará en la dirección del campo.

Estos protones magnetizados, en estado de relajación, adquieren dos orientaciones: paralelos y antiparalelos ó de baja y alta energía, respectivamente. Este equilibrio no es estático, sino que los protones están continuamente cambiando de estado, aunque la relación paralelos / antiparalelos permanezca constante.

Simultáneamente, los momentos magnéticos de los protones realizan un movimiento de precesión alrededor del eje del campo magnético. La frecuencia de precesión depende de la intensidad del campo.

En una pequeña proporción, predominan los protones de orientación paralela o de baja energía (como estado más “cómodo”), formándose un vector de magnetización neto orientado en la dirección del campo magnético (Cerezal L. et al, 2004). En esta situación, los protones están en estado de magnetización y relajación. Así, cuanto más intenso es el campo magnético, mayor es la proporción de paralelos sobre antiparalelos, y por tanto el vector neto resultante es mayor (fig 33).

De este modo en presencia únicamente de un campo magnético externo, el vector de magnetización  $M$  se encuentra en equilibrio y, por tanto, no hay ningún fenómeno de resonancia.

Para obtener información de los espines es necesario excitarlos, lo que se consigue aplicando sobre nuestro sistema un pulso de radiofrecuencia (RF) de frecuencia igual a la frecuencia de Larmor (frecuencia de resonancia) de los núcleos que se pretenden excitar.

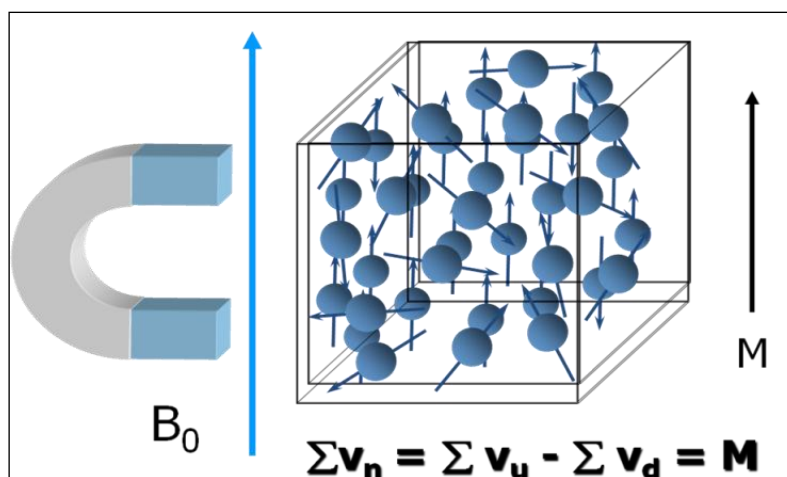


Fig 33. Vector de magnetización neto.

Cuando se aplica el pulso de RF cuya frecuencia es la misma que la frecuencia de resonancia de los núcleos de hidrogeno, estos átomos absorben energía, de modo que su momento magnético se orienta en otro sentido y empiezan a girar acompasados. Se trata del denominado *fenómeno de resonancia* como tal.

Los espines nucleares absorben energía y experimentan una transición del estado de energía baja (paralelo) al de energía superior (antiparalelo) (Cerezal L. et al, 2004).

Macroscópicamente, lo que se observa es que el vector de magnetización  $M$  se aleja de su posición de equilibrio durante la aplicación del pulso, realizando un giro en espiral respecto a la dirección del campo magnético  $B$ : por una parte precesa en torno a la dirección de  $B$  con la frecuencia de Larmor y a la vez se va alejando de su posición de equilibrio describiendo un movimiento denominado *nutación*. El ángulo de separación respecto a la posición de equilibrio se denomina *ángulo de inclinación (flip angle)* (Liney G, 2005) que se representa con la letra griega  $\alpha$ . Su valor depende de la intensidad del campo de radiofrecuencia y del tiempo que dura el pulso. Normalmente se habla de pulso de ángulo  $\alpha$ , de tal forma que un pulso de  $90^\circ$  desplazaría el vector de magnetización al plano  $x$ - $y$  y un pulso de  $180^\circ$  la invertiría respecto a su posición de equilibrio.



Posteriormente, cuando cesa el pulso de radiofrecuencia se produce una liberación de energía por parte de los protones previamente estimulados, en forma de onda de radiofrecuencia, debido a la recuperación de la posición inicial del momento magnético de los mismos (*fenómeno de relajación*), detectada por sistemas específicos que permiten recoger y analizar esta valiosa información.

El vector resultante se mueve hacia el eje vertical (y) generando una corriente alterna. Es el Free Induction Decay (FID). El conjunto de cada pulso de excitación de RF y los pulsos o gradientes de refase posteriores necesarios para producir una señal medible se denomina ciclo de pulsos.

En el proceso de relajación (Liney G, 2005) se diferencian dos componentes: la relajación *longitudinal* y la relajación *transversal* (fig 34).

La relajación longitudinal equivale al tiempo que tarda el vector M recuperar el 63% de la magnetización; se representa por T1 (fig 35).

La relajación transversal, a su vez, es el tiempo que tarda la magnetización transversal en descender en un 63% de su fuerza máxima (T2) (fig 36).

La diferencia de concentración de los núcleos de H1 en los diferentes tejidos del organismo y los diversos tiempos de relajación (T1-T2) determinan la intensidad de señal emitida y por tanto registrada (Cerezal L. et al, 2004).

Para crear una diferenciación espacial de la región que se quiere estudiar. Los gradientes magnéticos hacen que en cada elemento de volumen (voxel) el campo magnético sea discretamente diferente y por tanto entre en resonancia también a una frecuencia distinta. De este modo, a través de los gradientes magnéticos, es posible crear una codificación espacial a lo largo de las tres direcciones del espacio.

Estos gradientes son campos magnéticos muy débiles que varían con la posición y que se superponen al campo magnético principal. Suelen ser del orden de un Gauss por cm.

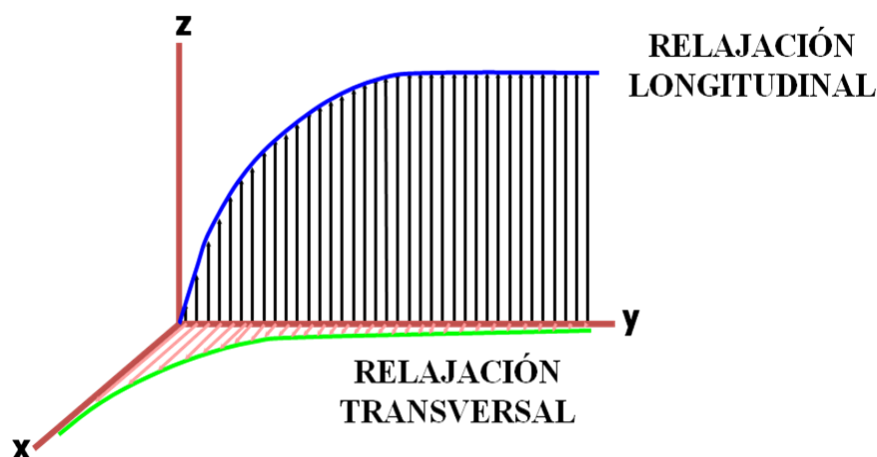


Fig 34. Procesos de relajación longitudinal y transversal.

En general interesa que sean lineales, es decir, que la variación del campo magnético en la dirección del gradiente sea lo más constante posible.

Además interesa poder orientar los gradientes de campo magnético a lo largo de los ejes  $x$ ,  $y$  y  $z$  ó bien a lo largo de una dirección oblicua, para obtener proyecciones desde distintas direcciones. Se emplean tres parejas de bobinas con este fin, denominadas «bobinas de gradiente  $x$ ,  $y$  o  $z$ », según cuál sea la dirección a lo largo de la cual generan el gradiente.

La capacidad de liberación energética del vóxel excitado por un pulso de RF depende del retorno a la posición paralela de los núcleos situados en posición antiparalela y de la recuperación del vector de magnetización que se extiende sobre el eje  $z$ . Si en lugar de un solo pulso de RF se emiten varios, separados entre sí un tiempo determinado  $t$ , ajustando dicho tiempo se puede llegar a conseguir que la relajación longitudinal sea diferente para diversos tejidos, ya que los tejidos con un T1 más largo no habrán tenido ocasión de llegar a la relajación longitudinal total, por lo que, al recibir un nuevo pulso de RF, tendrán menor cantidad de núcleos relajados disponibles para recibir el siguiente pulso y de esta forma emitirán menor señal que la procedente de los tejidos con mayor número de protones relajados dispuestos a ser excitados de nuevo. El tiempo

entre un pulso de radiofrecuencia y el siguiente recibe el nombre de *tiempo de repetición* o TR (Oleaga L, Lafuente J, 2007).

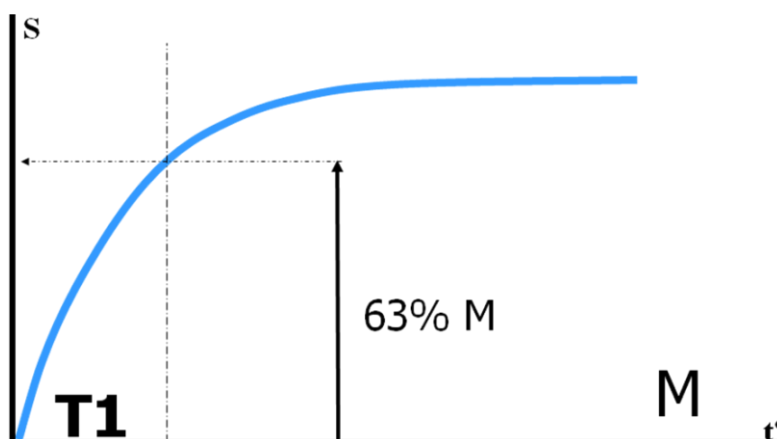


Fig 35. Relajación longitudinal. T1: tiempo que tarda el vector M recuperar el 63% de la magnetización.

Cuanto menor es el TR, menor es el número de núcleos que habrán podido relajarse y menor señal, lo que siempre está relacionado con la facilidad de relajación de un tejido determinado. Si se utiliza un TR fijo entre los pulsos de RF, un tejido con un T1 corto tendrá mayor señal que un tejido con un T1 largo, pues poseerá más protones disponibles, relajados, dispuestos a recibir el siguiente pulso de RF. Así el TR controla la cantidad de relajación longitudinal.

La relajación transversal o T2 depende de la pérdida de coherencia en la precesión de los núcleos excitados por el pulso de RF precesando sobre el plano transversal ( $x, y$ ). Esta pérdida se debe a la interacción espín-espín de los núcleos vecinos mediante su microcampo magnético y las faltas de homogeneidad del campo magnético externo.

El tiempo que transcurre entre que se envía el pulso de RF y se recoge la señal de los núcleos excitados al relajarse se denomina *tiempo de eco* (TE).

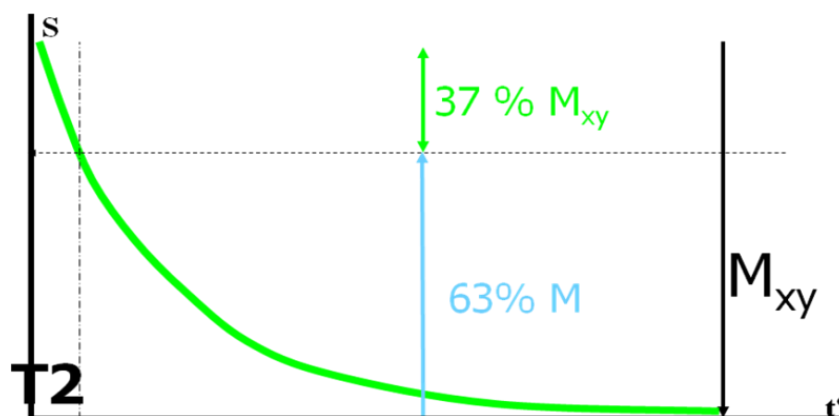


Fig 36. Relajación transversal. T2: tiempo que tarda la magnetización transversal en descender en un 63% de su fuerza máxima.

En consecuencia, en dos tejidos con T2 diferentes en un tiempo TE determinado, aquél que más lentamente pierda la coherencia tendrá una señal más duradera. Cuanto más corto sea el TE mayor señal se obtendrá en T2, o cuanto más largo el T2 de un tejido, mayor señal a un TE determinado.

### Secuencias

Se denomina secuencia a la repetición o serie de ciclos de pulso o pulsos y gradientes asociados, bajo control informático, para la formación de las imágenes. En términos generales determinan la inclinación del vector de magnetización, el TR y el TE (Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002; Cerezal L. et al, 2004; Liney G, 2005; Atlas S.W, 2008).

Las principales secuencias son:

#### -Secuencia Spin Eco (SE):

Es la más empleada. Se utilizan dos pulsos de RF, el primero de 90° que desplaza el vector de magnetización M al plano transversal; el segundo de 180°, con el fin de reorientar los protones desfasados y recuperar de este modo la magnetización longitudinal (fig 37).

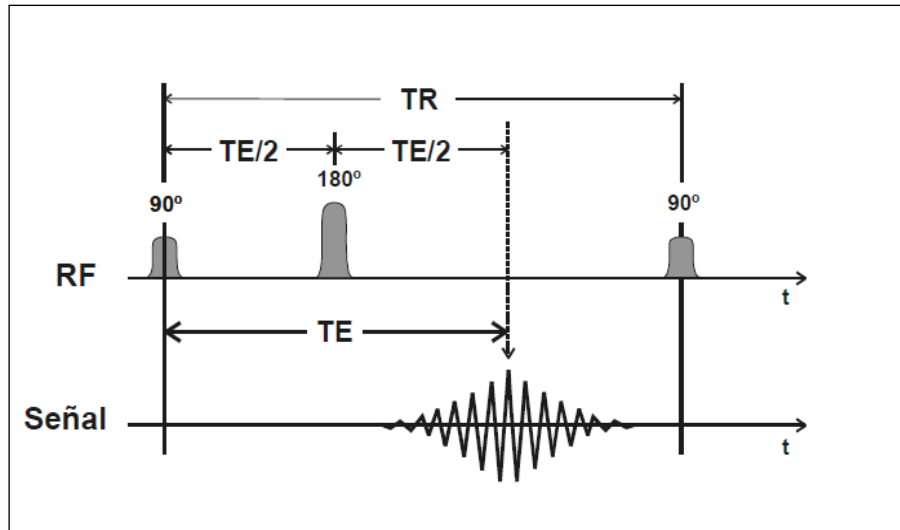


Fig 37. Secuencia SE clásica.

- Secuencia Eco de Gradiente (EG):

Esta secuencia emplea un ángulo de basculación inferior a  $90^\circ$  y dos gradientes de igual magnitud pero de diferente signo (gradiente bipolar) (fig 38).

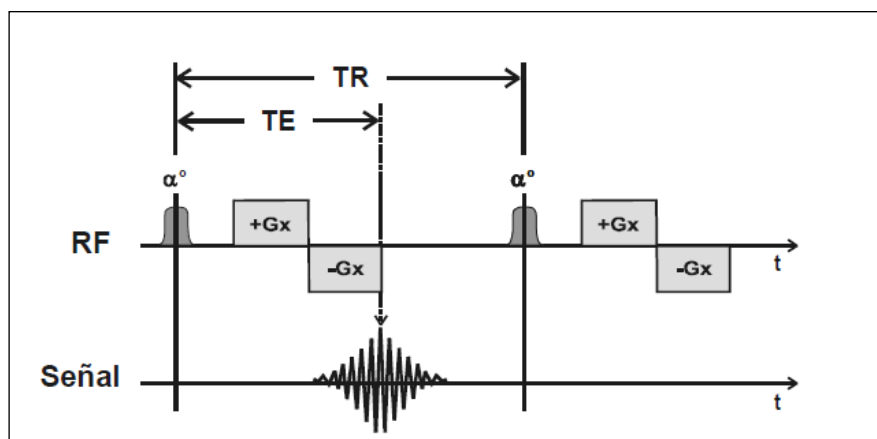


Fig 38. Secuencia GRE clásica.

- Secuencia en turbo spin eco (TSE) o spin eco rápida:

En este caso se aplica un pulso de  $90^\circ$  seguido de varios pulsos de  $180^\circ$  grados, de modo que se obtienen varios ecos por cada TR. Sustituye a la secuencia SE clásica al ser más rápida.

- Secuencias de supresión grasa: secuencias STIR (*Short Time Inversión Recovery*) y secuencias FAT SAT (*FAT SATuration*).

En la secuencia STIR se emplea un primer pulso de 180° que invierte la magnetización longitudinal previo a la aplicación de pulsos de 90 y 180°. Dicho pulso inversor es de 120-150ms y satura la grasa. En cuanto a la técnica FAT SAT, esta puede emplearse con cualquier tipo de secuencia (SE, EG ó TSE ponderada en T1 o en T2). Se aplica un pulso previo de inversión, de banda estrecha, para suprimir selectivamente la grasa, sin repercusión sobre el agua. No obstante las imágenes resultan de menor calidad que las obtenidas mediante secuencias SE convencionales (Olega L, Lafuente J, 2007).

### **3.5.2.3. Angio- RM**

Representa el flujo sanguíneo de los vasos, en nuestro caso intracraneales, permitiendo un estudio no invasivo de los mismos, lo que supone su principal ventaja, con una sensibilidad y especificidad de aproximadamente el 90% en el diagnóstico de estenosis en la mayoría de los territorios vasculares (Schneider G. et al, 2005; Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Fraga P. et al, 2008; Del Cura J.L. et al, 2010).

Existen distintos métodos de evaluación del sistema vascular mediante RM por lo que es necesario un conocimiento adecuado de las técnicas disponibles y de sus aplicaciones así como de sus ventajas e inconvenientes.

#### *TIME OF FLIGHT (TOF)*

Se trata de una de las primeras técnicas de angioRM que se desarrollaron, junto con las técnicas de *contraste de fase*, más adelante comentadas.

El contraste entre los vasos y el tejido que los rodea se consigue mediante la aplicación de múltiples pulsos de RF, seguidos uno de otro, que actúan tanto sobre el tejido estático como sobre los espines en movimiento en el interior de

los vasos. Mediante el empleo de secuencias EG y utilizando TR cortos se produce una saturación de los espines estáticos, que no tienen tiempo de recuperar la magnetización longitudinal entre pulso y pulso. Por otro lado, en los espines en movimiento la magnetización longitudinal es máxima dado que provienen de otra localización espacial, por lo que su señal será elevada. De esta forma se obtiene una imagen con alto contraste entre el tejido estacionario y los vasos con espines en movimiento (Schneider G. et al, 2005).

La señal en los vasos es máxima cuando discurren perpendiculares al plano de imagen y la calidad de imagen es mayor en vasos con alto flujo (Fraga P. et al, 2008).

Las secuencias TOF pueden ser 2D o 3D según la adquisición de la imagen se haga plano por plano o sea volumétrica, respectivamente.

Posteriormente se pueden utilizar técnicas de postprocesado como las proyecciones de máxima intensidad (MIP), donde se visualizaran los píxeles de máxima intensidad (fig 39).

Las secuencias TOF se emplean actualmente en el cráneo para el estudio de los vasos del polígono de Willis, los senos venosos, los troncos supraaórticos y las malformaciones arteriovenosas. También permiten detectar direccionalidad de flujo en arterias vertebrales de existir sospecha de síndrome de robo de la subclavia.

En localización extracraneal se utilizan para la valoración de síndromes de atrapamiento de la arteria poplítea y en el estudio de la circulación hepática (porta).

### *CONTRASTE DE FASE*

Se trata de secuencias EG muy útiles para definir la magnitud o velocidad del flujo y la dirección. Detectan los desplazamientos de fase de los espines en movimiento sometidos a un gradiente; cuando circulan dentro de un vaso la fase

que adquieren en esta situación es proporcional a su velocidad (Schneider G. et al, 2005).

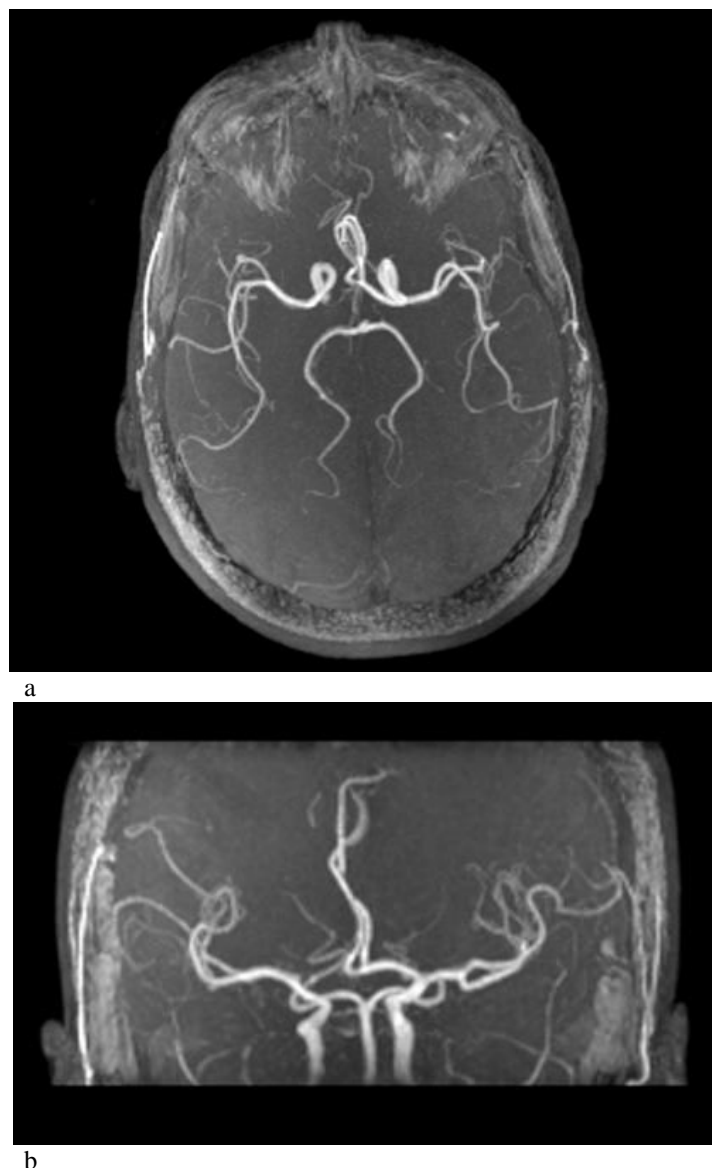


Fig 39 (a,b). Reconstrucciones MIP (Maximum Intensity Projection) a partir de secuencia 3D TOF sin contraste, plano axial (a) y oblicuo-coronal (b), donde se visualiza vasculatura del polígono de Willis.

Se aplican gradientes bipolares de desfase pero de sentido contrario. Ambas series de datos se sustraen y la señal que se obtiene es la de los espines en movimiento.

La señal de los vasos aparecerá blanca en una dirección y negra en la dirección opuesta. Esta adquisición de datos también puede ser 2D ó 3D.



Las indicaciones fundamentales son la valoración de la direccionalidad de flujo en los vasos del polígono de Willis, análisis de flujo residual en aneurismas tratados, diagnóstico de trombosis de senos venosos, valoración de la direccionalidad de flujo en el síndrome de robo de la subclavia, evaluación de valvulopatías, análisis de gradientes de flujo en la coartación aórtica y estudio del gradiente de flujo en estenosis de arterias renales y periféricas.

Esta técnica permite hacer cuantificación del flujo, sin embargo no permite diferenciar entre flujo venoso y arterial y los tiempos de exploración son mayores que en la secuencia TOF (Fraga P. et al, 2008).

### *ANGIO-RM CON GADOLINIO*

Actualmente la angio-RM con secuencias EG 3D con gadolinio es la técnica más utilizada para el estudio de la vasculatura y ha desplazado a las secuencias anteriormente descritas excepto en determinados casos donde pueden tener indicaciones concretas (Schneider G. et al, 2005; Fraga P. et al, 2008).

Todas las secuencias EG 3D incluídas en este apartado emplean gadolinio para generar contraste entre los vasos y el tejido circundante, dado que esta sustancia paramagnética que provoca un acortamiento del tiempo de relajación T1 de la sangre.

El diseño de nuevas bobinas multicanal, el desarrollo de técnicas de adquisición en paralelo y la aparición de nuevas secuencias con tiempos de adquisición cortos permiten obtener imágenes angiográficas con gadolinio de gran fiabilidad y calidad.

El principal inconveniente es que únicamente se valora la luz vascular, no la pared del vaso, para lo que se necesitarían secuencias adicionales SE sin y con gadolinio (Fraga P. et al, 2008).

Es muy importante tener en cuenta la sincronización entre la llegada del contraste a la región de estudio y la adquisición de la secuencia.

Se emplean secuencias dinámicas con fase precontraste, fase arterial y fase venosa y de equilibrio

### 3.5.3. Espectroscopia

#### 3.5.3.1. Definición y orígenes

A lo largo de los años se ha especulado sobre la naturaleza de la luz, comenzando con I. Newton, que mediante el empleo de un prisma demostró que cualquier haz de luz blanca incidente sobre el mismo se descomponía en el espectro del arco iris, como componentes de dicha luz. Cada color correspondía a un intervalo de frecuencias o longitudes de onda.

Ese prisma fue mejorado en los siglos XVIII Y XIX creando una herramienta más potente, el espectroscopio inicial, que utilizó Fraunhofer, astrónomo y físico, para analizar el espectro de la luz solar, que mostraba presencia de bandas oscuras alternantes, y compararlo con el espectro de la luz producida de modo artificial en laboratorio, con una longitud de onda característica para cada elemento empleado en su creación, sin bandas oscuras, lo que generó toda una industria basada en la detección de los diferentes compuestos (Papp D, 1945) (fig 40).

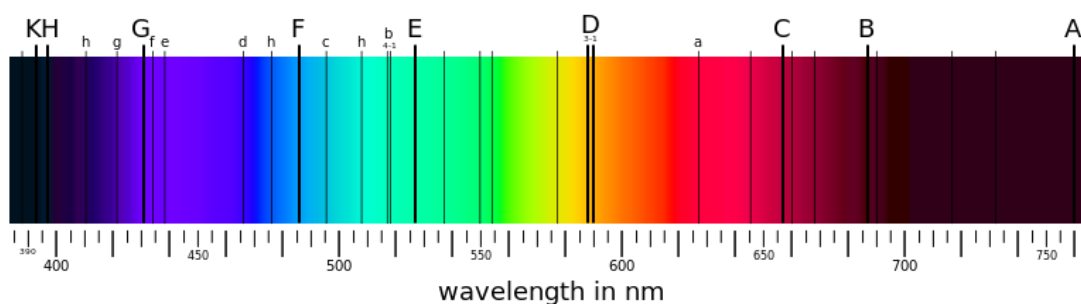


Fig 40. Líneas de Fraunhofer. Imagen de Dominio Público.

Muchos autores desarrollaron numerosos experimentos al respecto con diversos elementos, entre ellos Talbot y J. Herschel, Wheatsatone, Miller y Angström, pero no es hasta 1859 cuando Bunsen y Kirchhoff enuncian con claridad la ley y logran las primeras aplicaciones.

Bunsen inventa en 1884 el mechero que lleva su nombre mezclando aire con gas de alumbrado, sin explosión, dando lugar a una llama constante, pura (a diferencia del alcohol) y sin luminosidad. Observa los colores generados por

diversas sustancias con esta llama y los examina a través de prismas. Las rayas emitidas por vapores metálicos incandescentes son independientes de la temperatura y de los elementos con los que están combinados, aportando información sobre los compuestos químicos, incluso encontrándose en los mismos en cantidades mínimas.

Posteriormente Kirchhoff y Bunsen lograron generar artificialmente en laboratorio las líneas Fraunhofer, observando que un elemento incandescente era capaz de producir luz blanca continua, espectro completo de todos los colores, sin bandas oscuras en el mismo. Haciendo pasar esta luz de espectro continuo por determinados elementos elegidos que se encontraban a menor temperatura se obtenía un espectro con líneas oscuras iguales a las presentes en el espectro solar, coincidiendo con las zonas donde dichos elementos generaban líneas brillantes al calentarlo. Fue la clave del éxito, demostrando que cada elemento absorbe y emite luz a frecuencias características (Papp D, 1945).

Kirchhoff en octubre de 1859 concluye que “las líneas oscuras del espectro solar que no están producidas por la atmósfera terrestre, se originan por la presencia en la candente atmósfera solar de aquellas sustancias que en el espectro de una llama presentan líneas brillantes en el mismo lugar. Podemos admitir que las líneas brillantes del espectro de una llama, que coinciden con las líneas D, se deben siempre al contenido de sodio de las mismas. Las líneas oscuras D en el espectro solar permiten concluir, por ello, que se encuentra sodio en la atmósfera del Sol”.

El enigma de las líneas de Fraunhofer estaba, pues, resuelto, y quedaba abierta la posibilidad del análisis químico del Sol, posibilidad considerada algunas décadas antes por el filósofo francés Augusto Comte. Dos meses después de su primera comunicación a la Academia de Berlín procedió a la generalización y a la prueba rigurosa de la ley que había encontrado (Papp D, 1945).

Además inmediatamente después Kirchhoff introdujo la noción del cuerpo perfectamente negro, con capacidad de absorber por completo los rayos de todas

las longitudes de onda y no reflejar ninguno. Así, Kirchhoff enuncia su ley: para las radiaciones de la misma longitud de onda, a la misma temperatura, la relación entre el poder de emisión y el poder de absorción es siempre la misma. Con la ley de Kirchhoff, la interpretación de los espectros adquirió una sólida base, y de este modo el desciframiento de las señales espectrales pudo iniciarse apoyado por un lado por el conocimiento cada vez más profundo de los espectros de emisión de los elementos químicos, y por otro por el creciente poder de los aparatos. Al espectroscopio de Kirchhoff y Bunsen se asoció la red de difracción.

En las décadas que siguieron a la hazaña de Kirchhoff y Bunsen, una nueva ciencia emergente, la Astrofísica, puso al alcance de la exploración fisicoquímica, no sólo el Sol y las estrellas, sino también las nebulosas, gracias al espectroscopio. El análisis espectral reveló la analogía química entre los astros y permitió confirmar la concordancia sustancial de la Tierra con las estrellas más alejadas de la Vía Láctea e incluso de otras galaxias. Sin embargo, este éxito sólo es uno de los numerosos aspectos de los conocimientos impulsados por el desciframiento de las líneas espectrales.

La simplicidad inicial de los espectros, tal como se manifestaron en las experiencias de los estos iniciadores, debió pronto ceder el paso a la comprensión de que el espectro depende no sólo de los cuerpos presentes, sino también del modo en que están excitados. El espectro de un elemento dado varía según sea vaporizado en un arco voltaico o excitado por descargas eléctricas. A los simples espectros de llama se agregaron los espectros de arco y los de chispa, a mayor temperatura, comenzando una larga serie de trabajos descriptivos destinados a fijar exactamente los espectros de emisión de los diferentes elementos, sobre todo gracias a la labor Kayser y Runge, y más tarde a Exner y Eder, en Viena.

En 1885 el sabio suizo J.J. Balmer consiguió descifrar la relación numérica que rige las rayas del hidrógeno en la parte visible del espectro, describiendo con exactitud la longitud de onda de las mismas.

Ya en el siglo XX Max Planck introduce la innovadora idea de considerar la emisión radiante como un proceso discontinuo que se produce a través de elementos aislados de energía, los cuantos, poseedores de una determinada magnitud. Estos cuantos son proporcionales a la frecuencia del rayo, siendo el factor de proporcionalidad la famosa constante universal de la naturaleza, la constante  $h$ , que lleva el nombre de este descubridor.

En 1913 el danés Niels Bohr introdujo el cuanto en el interior atómico, dando a los electrones circulantes trayectorias regidas por la constante de Planck citada. Cuando en su hipótesis determinó que el electrón emite luz al saltar de una de esas órbitas a otra, logró obtener de las diferencias energéticas la frecuencia de la radiación emitida, apareciendo en su cálculo las frecuencias de las líneas espectrales.

Consecuentemente la espectroscopia se define como el estudio de la interacción entre la radiación electromagnética y la materia, mediante choque elástico (rayos X, difracción de electrones y neutrones), inelástico (espectroscopia Raman) ó a través de la absorción/emisión resonante de fotones. Se relaciona en la mayoría de los casos con la tercera interacción, basándose el análisis espectral en dicha absorción o emisión de radiación electromagnética a ciertas longitudes de onda, y su relación con niveles de energía implicados en una transición cuántica. Estudia en qué frecuencia o longitud de onda una sustancia puede absorber o emitir energía en forma de un cuanto de luz (fotón).

La energía de un fotón de una onda electromagnética o su correspondiente frecuencia, equivale a la diferencia de energía entre dos estados cuánticos de la sustancia estudiada y viene dada por la fórmula:

$$\Delta E = h \cdot \nu$$

donde  $\Delta E$  es la diferencia de energía,  $h$  es la constante de Planck y  $\nu$  es la frecuencia del haz de luz u onda electromagnética asociada a ese cuanto de luz .

Por medio de un espectrofotómetro se mide el espectro de la luz (intensidad de la luz absorbida, reflejada o emitida en función de la frecuencia o de la longitud de onda). Los espectros se diferencian considerablemente de elemento a elemento, por tanto la espectroscopia permite identificar átomos o moléculas por medio de sus espectros.

Además de la luz visible, la espectroscopia abarca hoy en día una gran parte del espectro electromagnético, desde los infrarrojos hasta los rayos gamma. Se ha empleado por tanto en varias disciplinas científicas, como la Física, Astronomía, Química y Biología, entre otros, siendo sus campos de estudio la Espectroscopia astronómica, la Espectroscopia de absorción atómica (AA), Espectroscopia de fluorescencia, Espectroscopia de rayos X, Espectroscopia de resonancia magnética nuclear, Espectroscopia de microondas, Espectroscopia infrarroja y Espectroscopia ultravioleta-visible (Akasaka K, 2015; Truong J. W. et al, 2015).

### **3.5.3.2. Espectroscopia mediante RM (ERM)**

La espectroscopia mediante RM en la materia fue demostrada por primera vez por Bloch y Purcell en 1945, cuando de modo independiente demostraron que un campo magnético potente podía generar el fenómeno de resonancia (Bloch F, 1946; Purcell E.U. et al, 1946).

En principio este ámbito fue sólo de interés para los físicos, en concreto en lo referente a la medida de constantes giromagnéticas de los diferentes núcleos de los elementos. Pero poco después, las aplicaciones de esta técnica en el campo de la química se

hicieron evidentes, principalmente con el descubrimiento del *cambio químico* (*chemical shift*) y el *acoplamiento escalar* (efecto *coupling spin-spin*), en 1950 y 1951 respectivamente (Proctor W.G, Yu F.C, 1950; Gutowsky H.S. et al, 1951).

El uso de la espectroscopia mediante RM rápidamente comenzó a extenderse en este ámbito de la Ciencia para analizar y dilucidar la estructura de los diversos compuestos químicos. El espectro de alta resolución obtenido mediante RM contiene información precisa de un elemento debido a que su frecuencia de resonancia está influenciada tanto por los núcleos vecinos como por el entorno químico, lo que proporciona información acerca de la estructura de la molécula de que se trata.

Los avances principales en la técnica se produjeron en los años '60, por un lado con la introducción de imanes superconductivos en 1965, los cuales son muy estables y permiten generar campos magnéticos más potentes que los imanes convencionales; y, por otro lado, con el empleo de la transformada de Fourier (FT) para el procesamiento de la señal, en 1966 (Loewenstein E.V, 1966).

En casi todos los espectrómetros actuales, la muestra objeto de estudio se somete a pulsos periódicos de radiofrecuencia (RF) directamente perpendiculares al campo magnético externo y la señal es convertida, mediante la FT en un espectro de dominio de frecuencias. Así la FT aplicada a RM proporciona mayor sensibilidad comparado con las técnicas previas y permite la aplicación de una extensa variedad de métodos de pulso en RM, incluyendo técnicas multidimensionales.

Las aplicaciones biológicas y médicas fueron desarrolladas a principios de los '70 con la introducción de la imagen por RM y la espectroscopia por RM en el tejido biológico. Su aplicación in vivo fue una realidad ya a principios de los años '80 con la introducción de imanes de cuerpo entero con suficiente potencia de campo magnético y homogeneidad (Radda G.K, 1986).

Los estudios se centraron en el núcleo del fósforo ( $P^{31}$ ), el más reproducible en ese

momento, desarrollando métodos específicos para la localización espacial del mismo en estudios de espectroscopia mediante RM con aplicaciones en patología neurológica, como el ictus o los tumores cerebrales (Levine S.R et al, 1992).

El problema que se planteó con este elemento era la baja sensibilidad debido a la escasa concentración del mismo en el organismo. Esto cambió radicalmente con la realización de estudios espectroscópicos dirigidos a la valoración de otros elementos químicos, en concreto el hidrógeno,  $H^1$ , material muy abundante en el agua y por tanto en el organismo, que posibilita una mayor relación señal / ruido (SNR).

Además de esta mayor concentración, la mayor sensibilidad de este protón se debe también a otros factores, como una mayor constante giromagnética ( $\gamma$ ) y unos tiempos de relajación más favorables (Gilliard J.H. et al, 2005).

Por otro lado se trata del mismo núcleo empleado en la RM convencional y permite un registro espectroscópico en la mayoría de quipos de 1,5 T sin necesidad de un hardware de escáner adicional o modificaciones. Aunque varios órgano-sistemas han sido valorados mediante esta técnica (como la mama o la próstata), la mayoría de las exploraciones se encuentran dirigidas al cerebro debido a la ausencia de señal de lípidos libres que interfieran con la señal del agua rica en  $H^1$ , la relativa facilidad de *shimming* y la escasa presencia de artefactos de movimiento en esta región.

Otros núcleos también han sido valorados mediante esta técnica. Así también se han descrito estudios de espectroscopia cerebral dirigidos al registro de señal del deuterio ( $2D$ ), carbono-13, nitrógeno-15, litio-7, sodio-23 y fluorina-19, entre otros, mediante el empleo de unas u otras señales de núcleos endógenos y/o componentes, o bien mediante la administración (a veces con enriquecimiento isotópico) de sustancias exógenas. El gran auge de la imagen por RM (IRM) relegó a un segundo término los estudios espectroscópicos. En la actualidad la posibilidad de obtener espectros con suficiente sensibilidad y resolución mediante equipos convencionales de 1,5 T utilizados en las exploraciones de IRM junto con la posibilidad que ofrece la



espectroscopia de estudiar procesos metabólicos “in vivo” sin interferir en ellos hace de esta técnica una herramienta de trabajo cada vez más utilizada en el campo de la clínica (Ross B, Bluml S, 2001; Gillard J.H. et al, 2005).

El objetivo de esta tesis radica en valorar conjuntamente las imágenes morfológicas y los datos espectroscópicos de unas estructuras concretas, los núcleos grises de la base, analizando los metabolitos presentes en los mismos en condiciones normales y en un segundo término su variación bajo la influencia de una noxa patológica

### Técnica

Se trata de la principal técnica de neuroimagen de nueva generación a valorar en esta Tesis.

La imagen por resonancia magnética (IRM) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) son dos formas distintas de presentar la información obtenida mediante el fenómeno de resonancia (fig 41).

La principal diferencia es que la frecuencia en una exploración de imagen codifica el espacio, mientras que en un estudio de espectroscopia la frecuencia codifica al grupo químico que origina la señal (Gili J, Alonso J, 2000).

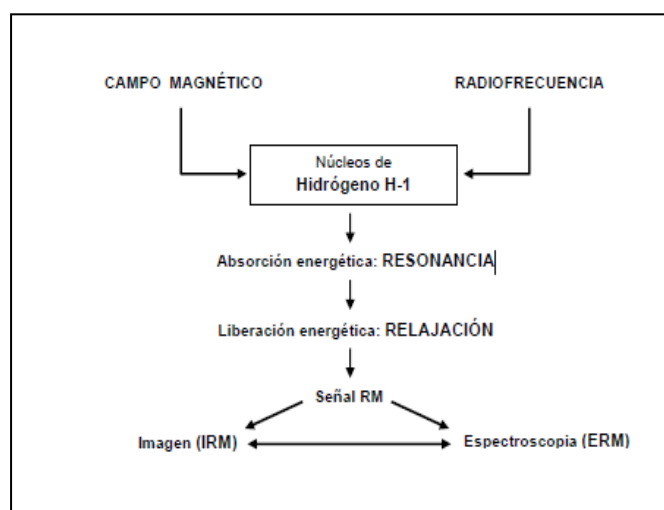


Fig. 41. Esquema que refleja las similitudes y diferencias de la IRM y la ERM. Tomado de Gili J, Alonso J. Introducción Biofísica a la RM en Neuroimagen. 2000.

Al igual que la obtención de imágenes por RM, se basa en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un *campo magnético* (CM) y liberar el exceso energético mediante un proceso de relajación produciendo una señal. El exceso energético es liberado mediante un proceso de relajación nuclear (Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002; Brown M.A, 2004), la frecuencia de resonancia del mismo es la denominada *frecuencia de precesión* (fp), que es directamente proporcional al *campo magnético efectivo* (B) que percibe el núcleo (fig 42).

Según la Ley de Larmor

$$f_p = \gamma B$$

Donde  $\gamma$  es la *constante giromagnética* que depende del núcleo en cuestión.

B viene determinado por el campo magnético externo (BEXT), determinado por el campo magnético producido por el imán (B0) y gradientes del equipo de resonancia (BGR), y por un campo magnético interno inducido por las cargas moleculares (BBIOQ).

Este último se opone al campo externo a través de una constante determinada para cada elemento que se denomina *constante de apantallamiento* ( $\delta$ ), la cual se debe, más que al núcleo de estudio en cuestión, a la “nube electrónica” que rodea dicho núcleo (Gili J, Alonso J, 2000) y que se relaciona a su vez con una determinada molécula (Fig 43).

Por tanto los átomos de las moléculas asocian un campo magnético que generalmente se opone a BEXT (la “nube” de electrones “apantalla” a BEXT) y que es proporcional a éste. Así el *desplazamiento químico* (Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002) es una propiedad que depende de  $\sigma$  como veremos más adelante. En función de las características de dicha “nube de electrones”, cada núcleo resonará a diferentes frecuencias, pues percibirá un campo magnético menor que B0.

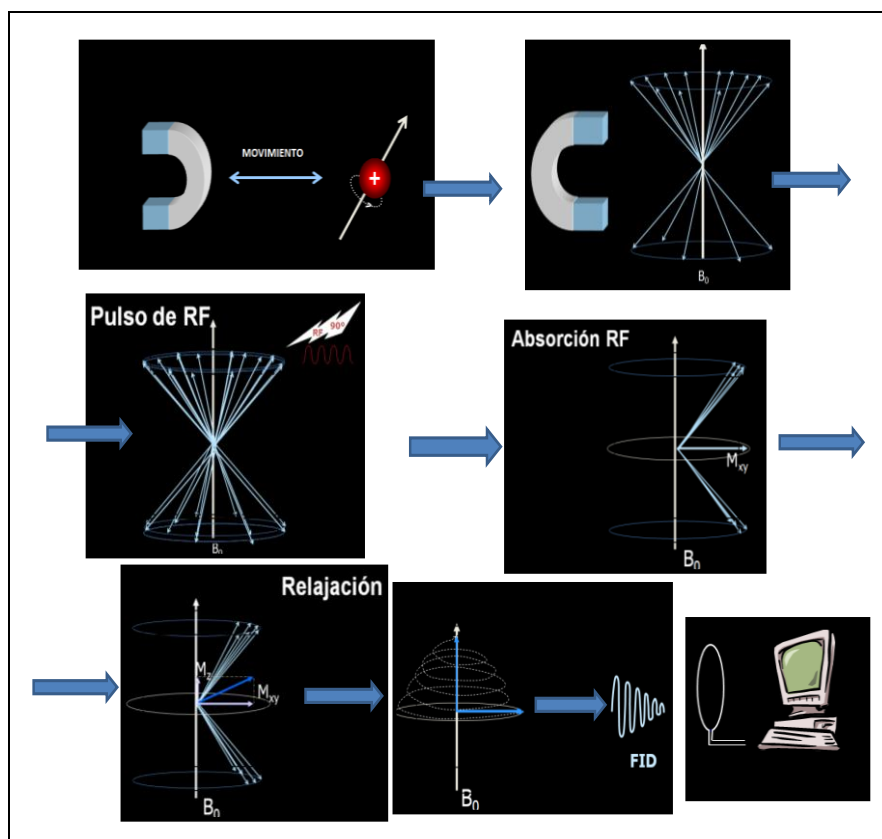


Fig. 42. Resumen del procedimiento de obtención de imágenes mediante RM: los protones sometidos a un campo magnético absorben la energía de RF y la liberan posteriormente dando lugar a una señal que será recogida. En el caso de la ERM la frecuencia no codifica el espacio, sino al metabolito en cuestión.

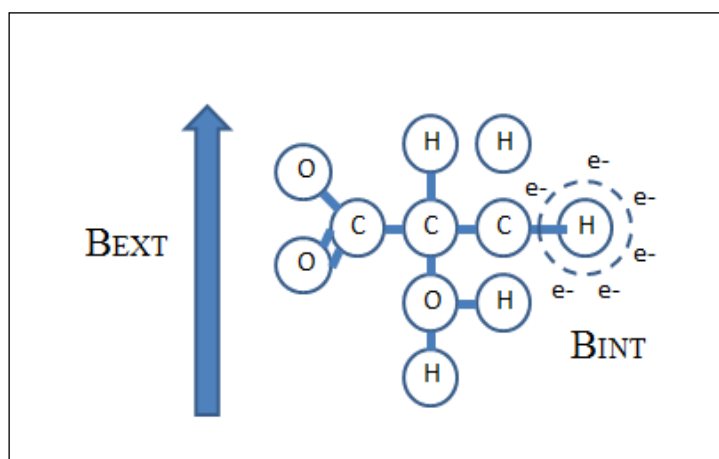


Fig 43. Campo interno (B INT) que se opone al campo magnético externo (B EXT) a través de una “nube de electrones” (que equivale a la constante de apantallamiento) que se relaciona con una molécula específica.

De este modo

$$B = B_0 + B_{\text{GRA}} + B_{\text{BIOQ}}$$

$$B = B_{\text{EXT}} + B_{\text{BIOQ}}$$

Dado que el campo magnético interno dependiente de cargas moleculares ( $B_{\text{BIOQ}}$ ) se opone al campo magnético externo a través de  $\delta$  podemos establecer que

$$B_{\text{BIOQ}} = -\sigma B_{\text{EXT}}$$

Despejando de la igualdad previa obtenemos

$$B = B_{\text{EXT}} (1 - \sigma)$$

Despejando en la fórmula según la ley de Larmor anteriormente citada, se deduce

$$f_p = \gamma B_{\text{EXT}} (1 - \sigma) / 2\pi$$

El valor del  $\sigma$  de cada átomo dentro de una molécula es constante. La unidad de medida es el herzio (Hz) y depende de  $B_0$ . La expresión de partes por millón (ppm) resulta de dividir  $\sigma / B_0$  (Gili J. et al, 1998).

Según se desprende de la ley de Larmor, la escala de valores en el eje de las frecuencias depende del valor del campo magnético. Esto supone un inconveniente cuando se necesitan comparar espectros obtenidos en diferentes equipos de RM, ya que la frecuencia de resonancia de un mismo radical varía según el campo magnético externo (Shapira B, Frydman L, 2006). Para eliminar esta diferencia y posibilitar un estudio comparativo, se definen las posiciones de las distintas resonancias mediante una escala relativa de valores respecto a un valor de referencia.

En la gráfica de espectroscopia, el cero es arbitrario, corresponde a la señal del tetrametilsilano (TMS), compuesto de referencia a partir del cual se tabula la posición de los demás.

Así la posición de la frecuencia de resonancia de un radical A respecto a un radical B determinados vendría dada por el cociente

$$(f_A - f_B) / f_B$$

Sustituyendo las frecuencias de resonancia del radical A y del radical B por la igualdad de frecuencia de precesión sustituida en la Ley de Larmor

$$(f_p = \gamma_B \text{ EXT } (1 - \sigma) / 2\pi):$$

$$(f_A - f_B) / f_B = [\gamma_B B_0 (1 - \sigma_A) / 2\pi - \gamma_B B_0 (1 - \sigma_B) / 2\pi] / \gamma_B B_0 (1 - \sigma_B)$$

que a su vez se puede escribir como:

$$(f_A - f_B) / f_B = (\gamma_B B_0 / 2\pi) [(1 - \sigma_A) - (1 - \sigma_B)] / (\gamma_B B_0 / 2\pi) (1 - \sigma_B)$$

Eliminando la expresión  $(\gamma_B B_0 / 2\pi)$  del numerador y denominador:

$$(f_A - f_B) / f_B = [(1 - \sigma_A) - (1 - \sigma_B)] / (1 - \sigma_B)$$

Simplificando:

$$(f_A - f_B) / f_B = (\sigma_B - \sigma_A) / (1 - \sigma_B)$$

Por tanto, en resumen, el cociente relativo sólo depende de la constante de apantallamiento  $\delta$  independientemente del campo magnético. La expresión

$(f_A - f_B)/f_B$  se conoce como *desplazamiento químico* citado anteriormente, representado por  $\delta$ . Se trata de un valor sin dimensión y muy pequeño por lo que se multiplica por  $10^6$  y se expresa en ppm para hacerlo manejable.

En consecuencia los núcleos presentes en los diferentes radicales químicos se pueden expresar respecto a un valor de referencia correspondiente a un determinado radical. Así el desplazamiento químico  $\delta$  identifica el radical en el que se encuentra el núcleo independientemente del campo magnético.

La escala del desplazamiento químico permite establecer una relación entre posición y radical que posibilita la identificación de los distintos compuestos presentes en una muestra analizada independientemente del campo magnético en el que se ha obtenido el espectro. Cada metabolito presenta una frecuencia desplazada a valores más o menos altos en el eje  $x$  de la curva espectral expresado en ppm (fig 44).

El acoplamiento escalar ( $J$ ) (Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002) y el efecto nuclear Overhauser (NOe) son, con  $\delta$ , las características que diferencian la RM de imagen y la espectroscópica. El acoplamiento escalar es un caso especial de acoplamiento espín-espín que surge de la interacción de los diferentes estados espín a través de los enlaces químicos de una molécula y resulta en patrones de

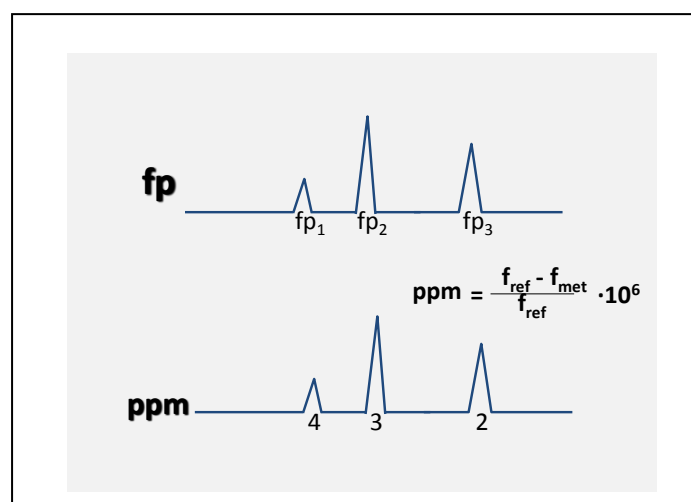


Fig 44. Cada metabolito presenta una frecuencia en el eje  $x$  de la curva espectral expresado en ppm. El área bajo la curva equivale a la concentración del mismo.

división de señal de RM que pueden ser simples o complejos. Proporciona información detallada sobre la conectividad de los átomos en una molécula.

Específicamente, el desplazamiento químico junto con J proporciona información del tipo de grupo atómico y de la estructura local molecular, mientras que NO provee datos estructurales tridimensionales mediante la transferencia de magnetización a través del espacio (Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002).

De este modo mediante el desplazamiento químico y el acoplamiento escalar se puede obtener información atómica y de la estructura de una molécula. Existe además relación entre el ancho de la señal de resonancia y la relajación T2, por lo que las partículas con campo magnético estático mayor (grandes, poco móviles, T2 corto) tienen mayor anchura, y aquellas con campo magnético estático menor (pequeñas, móviles, T2 largo) poseen una señal de anchura menor.

Por otro lado el área bajo la señal es proporcional a la concentración de núcleos. Para obtener un espectro adecuado es necesario suprimir la señal del agua puesto que se encuentra en grandes cantidades en el organismo. También es necesario asegurar una relación señal/ruido aceptable (los volúmenes mínimos de adquisición son de 1 cm<sup>3</sup>).

En resumen, cada átomo devuelve la energía con que ha sido excitado a una frecuencia determinada (fp) que no depende sólo del átomo estudiado, sino también del compuesto en que se encuentra tal átomo.

En base a este fenómeno, la ERM 1 H es capaz de identificar los diferentes compuestos químicos según la frecuencia a la que precesan (Gili J, Alonso J, 2000).

Para que se pueda emplear la técnica los núcleos deben tener un momento magnético distinto de cero. Esta condición no la cumplen los núcleos con número másico y número atómico par.

Los núcleos atómicos, capaces de generar un campo magnético, más destacados en el ámbito científico son los reflejados en la siguiente tabla (fig 45):

PROPIEDADES DE LOS NUCLEOS DE MAYOR INTERES EN ERM "IN VIVO"						
Núcleo	Spin	Frecuencia de resonancia (MHz)			Abundancia Natural (%)	Sensibilidad absoluta
		1,5 T	2,0 T	4,7 T		
<sup>1</sup> H	1/2	63,83	85,10	200,00	99,98	1,00000
<sup>13</sup> C	1/2	16,05	21,40	50,29	1,11	0,00018
<sup>14</sup> N	1	4,61	6,14	14,45	99,63	0,00100
<sup>15</sup> N	1/2	6,47	8,62	20,27	0,37	0,00390
<sup>17</sup> O	5/2	8,65	11,53	27,11	0,04	0,00001
<sup>19</sup> F	1/2	60,05	80,07	188,15	100,00	0,83000
<sup>23</sup> Na	3/2	16,88	22,51	52,90	100,00	0,09300
<sup>31</sup> P	1/2	25,84	34,45	80,96	100,00	0,06600

Fig 45. Tabla con los núcleos atómicos más empleados en el ámbito científico, destacando el <sup>1</sup>H. Tomado de Gili J. et al. Introducción Biofísica a la RM en Neuroimagen. 1998.

La Espectroscopia por Resonancia Magnética de protón (<sup>1</sup>H-ERM) añade valiosa información a escala “molecular”, permite estudiar perfiles metabólicos, determinando la variabilidad de determinados compuestos presentes en las estructuras a estudio en los diferentes procesos patológicos (Rosen Y, Lenkinski R.E, 2007) frente a su cuantía en condiciones normales, lo que apoya determinados diagnósticos (fig 46 y 47).

Los principales metabolitos de interés clínico detectados en <sup>1</sup>H-ERM son:

- Residuos N- acetilados como el N-acetil aspartato (NAA) que disminuye en caso de daño o pérdida neuronal.
- Colina (Cho), cuyo incremento refleja proliferación celular; la creatina (Cr), utilizada como referencia para cocientes metabólicos (ej: NAA/Cr), se relaciona con reserva de fosfatos de alta energía y aumenta en estados de hipometabolismo y viceversa.
- Lactato (Lac), que aumenta en estados hipóxicos o anóxicos; mioinositol (mI), relacionado con la transducción de señales y precursor del ácido glucurónico, su elevación se asocia a gliosis y astrocitosis reactiva.
- Complejo Glutamato-glutamina-GABA-Aspartato (Glx), metabolitos que resuenan juntos, se comportan como neurotransmisores y pueden verse alterados



en patologías metabólicas. El glutamato es el aminoácido más abundante en el encéfalo del ser humano.

- Alanina (Ala), asociada de manera característica con los meningiomas.
- Lípidos (Lipx), cuya presencia es anormal y otros, como acetato, succinato, etc. que se relacionan con enfermedades infecciosas.
- Taurina, scilloinositol, glucosa.

(Schirmer T, Auer D.P, 2000; Barker P.B, 2001; Chard D.T. et al, 2002; Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002; Baslow M.H, 2003; Frydman L. et al, 2003; Michael N. et al, 2003; Rosen Y, Lenkinski R.E, 2007; Atlas S.W, 2008; Currie S. et al, 2013; Gu M. et al, 2013; Scheidegger O. et al, 2013; Ding X.Q, Lanfermann H, 2015; Song K.H. et al, 2015).

Sus principales características se resumen en la siguiente tabla (fig 46):

Metabolite	Chemical shift normal concentration median (range)	Physiological significance	Increased	Decreased
NAA (NAA, other N-acetyl moieties)	2.02 ppm 7.8 mM (6.5-9.7)	Health neuronal cell marker. Only seen in nervous tissue. Exact physiological role uncertain.	v.rarely Canavan's disease	Commonly: non-specific neuronal loss or dysfunction due to range of insults. Incl. Ischaemia, trauma, inflammation, infection, tumors, dementia, gliosis.
Cho Cho-containing compounds	3.2 ppm 1.3 mM (0.8-1.6)	Detectable resonance is predominantly free Cho and derivatives. Marker of membrane turnover. Higher in W.M. than G.M. Increase with age.	Tumors, inflammation, chronic hypoxia,	Stroke, encephalopathy (hepatic human immunodeficiency virus (HIV)/liver disease.
Cr Creatine/ phosphocreatine	3.0 ppm 4.5 mM (3.4-5.5)	Compounds related to energy storage; thought to be marker of energetic status of cells. Other metabolites are frequently expressed as ratio to Cr. Low in infants. Increases with age.	Trauma, hypersomolar states	Hypoxia, stroke, tumors
Myo Myo-inositol (mI) (other inositols)	3.56 ppm (short TE only) 3.8 mM (2.2-6.8)	Pentose sugar. Involved in inositol triphosphate intra-cellular second messenger cycle, osmolyte, glial cell marker. High in infants.	Neonates, Alzheimer's disease, diabetes, recovered encephalopathy, low grade glioma, hyperosmolar	Malignant tumors, Chronic hepatic encephalopathy, stroke
Glx Glutamate (Glu)/ Glutamine(Gln)	2.1-2.4 ppm (short TE only) Glu ~ 10 mM Gln ~ 5 mM	Complex overlapping J-coupled resonances difficult to separate and quantify at clinical field strengths (1.5-3T). Amino acid neurotransmitters Glu excitatory, Gln inhibitory.	Hepatic encephalopathy, severe hypoxia, OTC deficiency	Possibly Alzheimer's disease
Lactate	1.35 ppm (doublet, 7 ppm separation) Detectable > ~1 mM	Not seen in normal brain. End product of anaerobic respiration. May be energetic substrate of much brain metabolism. Thought to be elevated in foamy macrophages.	Ischaemia, inborn errors of metabolism (especially respiratory chain defects, tumors (all grades)), abscesses, inflammation.	
Lipids Mobile liquid moieties	0.9 and 1.3 ppm (short TE unless (↑↑))	Not seen in normal brain. Membrane breakdown/lipid droplet formation. May precede histological necrosis.	High-grade tumors, abscesses, acute inflammation, acute stroke.	
Succinate, acetate, amino acids Acetoacetate, acetone	Various Not normally detectable	Products of bacterial metabolism.  Intermediary metabolites only pathologically elevated in inborn errors.	Pyogenic abscesses. Alanine: meningiomas Inborn errors of metabolism	
Mannitol, ethanol	Various	Administered drugs and other substances		

Fig 46. Tabla que recoge los principales metabolitos de interés médico, su posición en la gráfica de espectroscopia, fisiología y principales patologías donde se detecta un aumento o disminución de sus niveles. Tomado de Gillard J.H. et al. Clinical MR Neuroimaging, Diffusion, Perfusion and Spectroscopy. Cambridge University Press 2005.

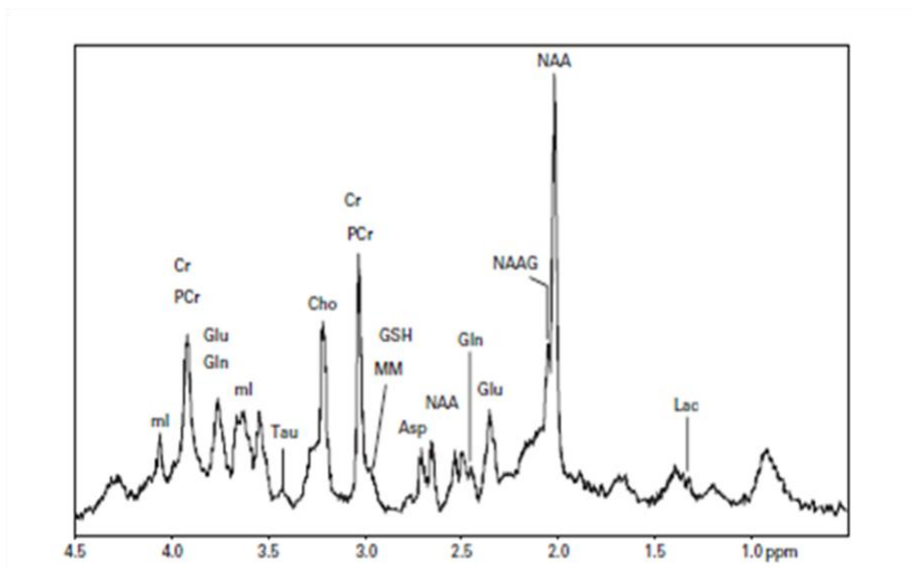


Fig 47. Registro espectroscópico normal, observando concentraciones habituales de los metabolitos de interés médico y su posición en la gráfica. Tomado de Gillard J.H. et al. *Clinical MR Neuroimaging, Diffusion, Perfusion and Spectroscopy*. Cambridge University Press 2005.

### 3.5.4. Difusión y tensor de difusión

La RM de difusión es una técnica de RM recientemente desarrollada que proporciona información cuantitativa sobre la integridad y orientación de los tractos de sustancia blanca en el cerebro. Es el único método que demuestra morfológicamente “in vivo” la lesión de las vías neuronales (Basser P.J. et al, 2000; Pujol S. et al, 2015; Walker L. et al, 2015).

La difusión se basa en el movimiento browniano (difusión, teoría cinético-molecular): colisión aleatoria de las moléculas de agua en un sistema en equilibrio térmico. En un vaso de agua, las moléculas de agua se mueven libremente: este fenómeno recibe el nombre de *difusión isotrópica*.

En el cerebro las fibras de la sustancia blanca presentan una orientación preferencial del movimiento de las moléculas de agua que está más restringida en sentido perpendicular que en paralelo debido a su estructura fibrilar. Esto se conoce como difusión anisotrópica; por el contrario, la difusión isotrópica consiste en un movimiento igual en todas las direcciones del espacio.

En la sustancia gris, donde la difusión es isotrópica, es suficiente un coeficiente (ADC) para describir las características de la difusión. En tejidos anisotrópicos como la sustancia blanca, para caracterizar la difusión es necesario un tensor (D) que describe el sentido del movimiento de las moléculas en los diferentes planos del espacio. La difusión es anisotrópica (direccionalmente dependiente) en los tractos de fibras de la sustancia blanca (SB) y las membranas axonales y vainas de mielina suponen un obstáculo al movimiento de las moléculas de agua en direcciones no paralelas a su propia orientación. La dirección de máxima difusividad se ha demostrado que coinciden con la orientación del haz de fibras de SB.

Se puede utilizar la RM para obtener imágenes o mapas de los coeficientes de difusión en el cerebro (Calabrese E. et al, 2015). Mediante la aplicación de gradientes de campo magnético adecuados, la imagen de RM puede ser sensibilizada, según el movimiento browniano (difusión) de las moléculas de agua en la dirección del gradiente de campo. Se obtienen “sets” de imágenes potenciadas en difusión con gradientes de difusión aplicados en diferentes direcciones.

En general, un tensor es un resumen de una matemática con propiedades específicas que permiten cuantificar un fenómeno físico complejo.

En el contexto que nos ocupa, el tensor es simplemente una matriz de números derivada de medidas de difusión en varias direcciones diferentes, a partir de la cual se puede estimar la difusividad en cualquier dirección arbitraria o determinar la dirección de máxima difusividad. Con una matriz o tensor 3x3 se pueden describir las propiedades de difusividad de un medio anisotrópico (Gillard J.H. et al, 2005).

La matriz del tensor puede ser fácilmente visualizada como un elipsoide cuyo diámetro en cualquier dirección estima la difusividad en esa dirección y cuyo eje mayor principal está orientado en la dirección de máxima difusividad. Con el uso

de la DTI, tanto el grado de anisotropía como la dirección de las fibras pueden ser registradas (mapeadas) voxel a voxel, proporcionando una nueva y única oportunidad para el estudio de arquitectura de la SB *in vivo* (Lee D.H. et al, 2015).

La anisotropía de la difusión es fácil de entender como la medida en que la forma del elipsoide del tensor se desvía de la de una esfera; matemáticamente, esto se traduce en el grado en que los tres valores propios del tensor difieren el uno del otro.

Cualquiera de las medidas de anisotropía puede ser utilizada, una de las más usadas es la fracción de anisotropía (FA) (Mishra V. et al, 2014), que deriva de la desviación estándar de los tres vectores propios y varía desde 0 (isotropía) a 1 (máxima anisotropía).  $\lambda$  representa la media de los tres valores propios, que es igual al promedio de la dirección de difusividad.

La dirección de máxima difusividad puede ser representada en mapas mediante canales de color rojo, verde y azul (RGB), con el brillo del color regulado por la FA, resultando un mapa resumen a partir del cual se puede determinar el grado de anisotropía y la dirección de los tractos de fibras de SB (Gillard J.H. et al, 2005).

La FA simplifica los datos, indicándonos el valor propio de mayor valor, en una escala comprendida entre 0 (isotrópica) y 1 (anisotrópica), de manera que las regiones hiperintensas son áreas potenciales de localización de vías neuronales.

El código de colores utilizado para el mapeo es rojo para izquierda-derecha, verde para antero-posterior y azul para superior-inferior. Nos indica en una imagen FA, con una codificación de colores, la dirección del vector propio de mayor valor del tensor, y por tanto, la dirección de las vías neuronales (fig 48).

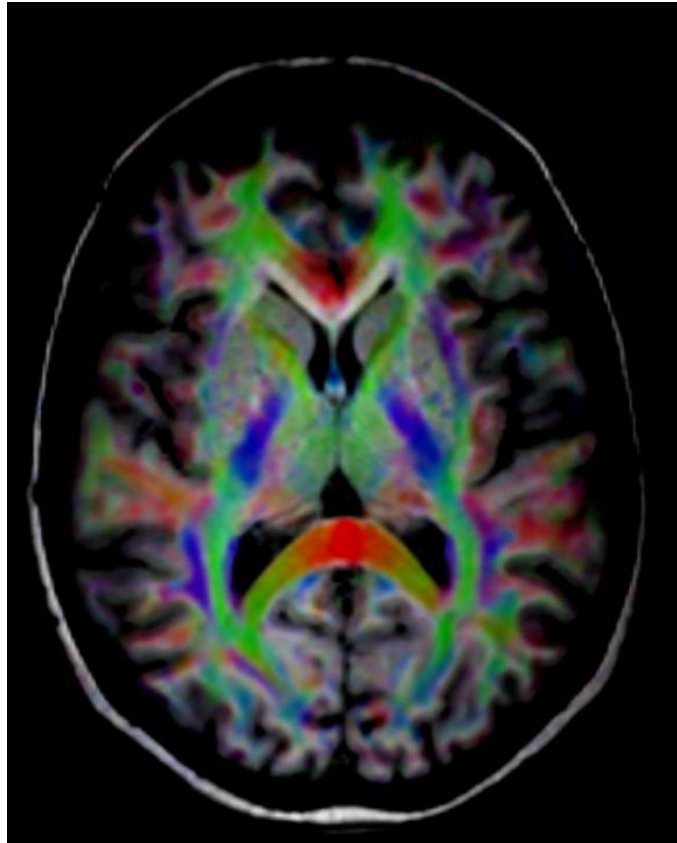


Fig 48. Imagen de tensor de difusión a nivel de la localización de los principales núcleos de la base. Tractos de sustancia blanca representados en escala de colores según codificación propuesta por Pierpaoli (cráneo-caudal = azul; artero-posterior = verde; látero-medial = rojo).

#### 3.5.4.1. DTI tractografías

Si simplificamos el tensor en función del vector propio de mayor valor, podemos hacer una reconstrucción en 3D describiendo una trayectoria que corresponderá a la vía neuronal, permitiéndonos hacer un estudio tractográfico o “fiber-tracking”. Los haces de SB son estimados con tractografía, usando el algoritmo de deflexión del tensor previamente descrito (TEND).

El rastreo se inicia a partir de una localización inicial yendo tanto hacia delante como hacia atrás, direcciones definidas por el vector propio principal en el punto de inicio. La propagación se termina cuando la trayectoria del haz ha alcanzado un voxel con una FA de menos de 0,2 (la dirección estimada del vector propio principal se vuelve menos precisa a medida que disminuye la FA y se vuelve

muy sensible al *ruido* de la imagen para una FA menor que 0.2) o cuando el ángulo entre dos pasos consecutivos es mayor de 45°.

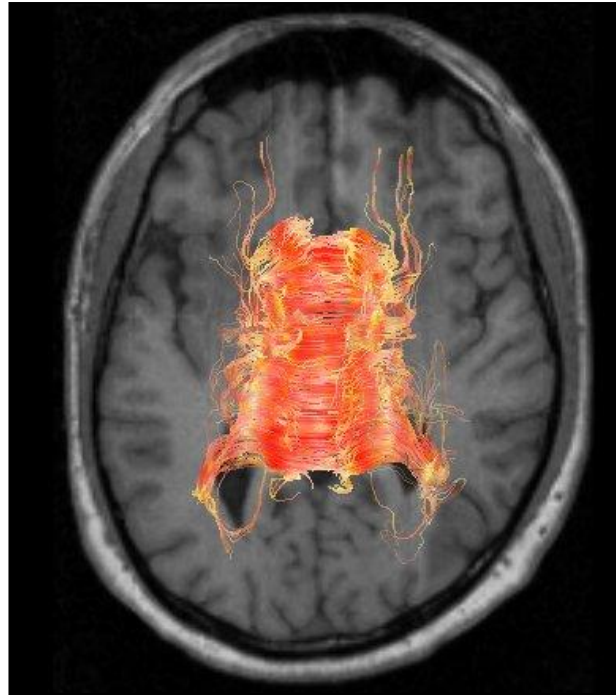
Un conjunto completo de trayectorias de fibras es obtenido mediante la colocación de puntos de inicio en todos los voxels con una FA mayor de 0,4 (la estimación de la dirección del vector propio principal para voxels con FA mayor de 0,4 se espera que sea suficientemente precisa para obtener una buena estimación de la dirección de las fibras).

La valoración de las vías de sustancia blanca se genera desde el centro de cada voxel de inicio. Un haz específico de fascículos se separa del conjunto completo de trayectorias mediante el aislamiento de las fibras que se entrecruzan en las regiones de interés predefinidas (ROIs) que son ubicados para rodear zonas de cruce de haces que se ven en tanto en plano axial como en sagital o en coronal en los mapas de color (Barrio-Arranz G. et al, 2015).

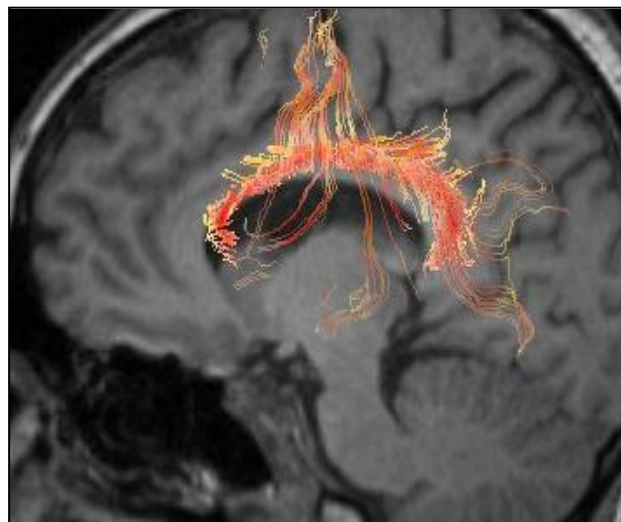
El cuerpo calloso se selecciona colocando el punto de cruce en el plano sagital medio. La comisura anterior mediante la colocación del ROI en un corte sagital. Posteriormente, sólo se seleccionan las ramas que alcanzan los lóbulos temporales (fig 49).

El haz corticoespinal se obtiene mediante la selección de las fibras que salen de la corteza motora y alcanzan los pedúnculos cerebrales. Los haces de la cápsula interna se seleccionan en un plano axial situado aproximadamente en la mitad del cerebro medio.

Las fibras de los haces de asociación se obtienen utilizando un procedimiento similar al descrito por Lazar et al. (Lazar M. et al, 2006; Lazar M, 2010; Paydar A. et al, 2014).



a



b

Fig 49. Tractografía del cuerpo calloso, superpuesta a imagen de RM en planos axial (a) y sagital (b).

Las trayectorias de fibras se muestran con colores superpuestos a las imágenes anatómicas en escala de grises anatómica en diversas proyecciones tridimensionales.

Hay que tener en cuenta que, a diferencia de los mapas direccionales de colores, en los que la información direccional está codificada por colores, la tractografía individual se muestra utilizando colores definidos elegidos arbitrariamente (Gillard J.H. et al, 2005; Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Atlas S.W, 2008; Barrio-Arranz G. et al, 2015).

### **3.5.5. Resonancia Magnética Funcional (RMF)**

La principal aplicación de esta técnica actualmente consiste en la determinación de la función encefálica antes de llevar a cabo un tratamiento quirúrgico, principalmente de tumores cerebrales, identificando la corteza elocuente para así evitar en lo posible complicaciones postoperatorias.

La evolución de la RM ha permitido valorar los procesos fisiológicos relacionados con la actividad neuronal (Cacace A.T. et al, 2000). La metodología se basa en la relación existente entre la actividad neuronal y el flujo vascular, los cambios en la oxigenación de la sangre constituyen la base de esta técnica, empleando imágenes BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent Functional MR Imaging* ó *Contraste Dependiente del nivel de oxigenación en sangre*).

Se utilizan diversos paradigmas para activar el córtex elocuente registrando el aumento de la actividad neuronal asociado al aumento local de metabolismo y perfusión del cerebro, ya que la desoxihemoglobina se comporta como contraste endógeno en la luz vascular disminuyendo el tiempo de relajación transversal (T2) y justificando por tanto la atenuación de la intensidad de señal de las imágenes obtenidas.

No obstante, de la misma manera, se aprecia además un incremento de la perfusión durante la estimulación de una determinada región cortical, de modo que parte de la sangre oxigenada pasa al retorno venoso.

Así la hemoglobina desoxigenada suprime la intensidad de la señal de RM, y al ser desplazada por el flujo de sangre con mayor concentración de hemoglobina oxigenada, permite la obtención de una mayor señal de RM (fig 50).



Posteriormente se lleva a cabo una sustracción entre las señales obtenidas en la RM en condiciones basales y durante la actividad neuronal.

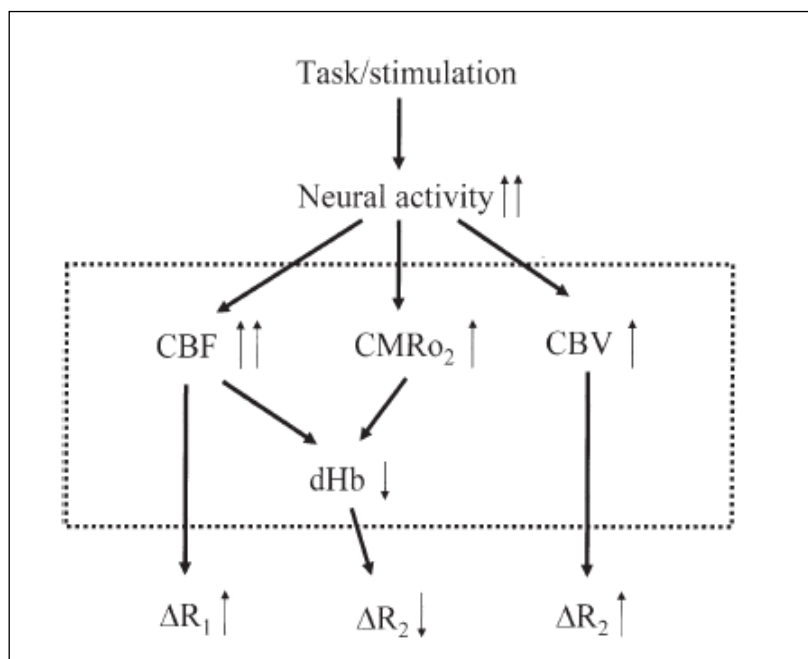


Fig 50. Representación esquemática de los cambios de señal en RMf inducidos por estimulación. La estimulación incrementa la actividad neuronal y aumenta la respuesta metabólica (tasa cerebral de oxígeno) y la respuesta vascular (flujo y volumen sanguíneo cerebral). El aumento del flujo sanguíneo cerebral intensifica los niveles de oxigenación venosa, mientras que el aumento de la tasa cerebral de oxígeno disminuye los niveles de oxigenación venosa. No obstante el incremento del flujo sanguíneo cerebral es mayor por lo que en términos globales aumenta la oxigenación venosa. Los cambios en los parámetros biofísicos se reflejan en los cambios de señal de la imagen de RM. Tomado de Scott H.F. et al. Functional MRI. Basic principles and Clinical Applications. 2006. Springer

En el caso particular que nos ocupa, la resonancia funcional permite detectar la actividad de los núcleos basales durante diversos procesos fisiológicos, como el razonamiento, y establecer patrones de alteración de señal en el caso de existencia de patologías diversas, como la esquizofrenia.

(Ogawa S. et al, 1992; Ogawa S. et al, 1993; Kim S.G et al, 1999; Scott H.F. et al, 2006; Baert A.L. et al, 2007; Matsuda Y.T. et al, 2014).

### 3.5.6. Técnicas de Medicina Nuclear

Existen nuevas técnicas funcionales y cuantitativas en el ámbito de la RM, como se ha descrito previamente, que se han contribuido enormemente al diagnóstico de los trastornos del movimiento, si bien presentan la importante limitación de que aún no forman parte de la práctica clínica diaria.

Este hecho, junto con la superposición, en muchas ocasiones del cuadro clínico y de los hallazgos morfológicos en estudios de imagen convencionales, hace que otras técnicas moleculares hayan demostrado ser eficaces en la aproximación diagnóstica a uno u otro síndrome.

Por tanto es importante que los radiólogos aparte de encontrarse familiarizados con las alteraciones clásicas en este tipo de patología en estudios de RM, adquieran habilidad en la interpretación de los estudios de imagen molecular, reconociendo los patrones más frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP) y en APS (síndromes parkinsonianos atípicos/parkinsonismos) en FDG PET (2-[fluorina-18]Fluoro-2-deoxi-D-Glucose Positron Emission Tomography), Amiloide PET y 123 I ioflupano SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*). De este modo se logrará un diagnóstico más preciso con una terapia apropiada para cada tipo de patología. (Broski S.M. et al, 2014).

Así la PET y la SPECT son dos técnicas de medicina nuclear que permiten obtener una imagen en 3 D del sistema dopaminérgico estriatal.

Ambas requieren de la inyección previa de radiofármacos o radioligandos y su captación estriatal tendrá un significado distinto dependiendo del radioligando empleado. Estos presentan afinidad por las moléculas que participan en la síntesis de dopamina y por los transportadores de dopamina y evalúan la neurona presináptica o nigroestriatal. Los radioligandos con afinidad por los receptores dopaminérgicos valoran la integridad de las neuronas postsinápticas o estriatotelencefálicas.

La información contenida en las imágenes de PET y SPECT es funcional (integridad de la vía nigroestriatal) y molecular (distribución y concentración de dopa-descarboxilasa, transportadores, receptores). Puede añadirse información anatómica del cuerpo estriado, empleando imágenes de fusión PET/RM o SPECT/RM.

El número de radioligandos utilizados con la SPECT es más reducido. El  $^{123}\text{I}$ -ioflupano o  $^{123}\text{I}$ -N-3-fluoropropil-2b-carbometoxi-3b-(4-iodofenil) nortropano ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) es el radioligando presináptico para SPECT de uso clínico más empleado.

En el estudio de receptores postsinápticos dopaminérgicos se emplea la  $^{123}\text{I}$ -IBZM, una benzamida análoga del raclopride con afinidad por receptores D2 estriatales. No está registrado como radiofármaco en España.

La  $^{18}\text{F}$ -DOPA es el trazador PET más utilizado en el estudio de la EP y de los parkinsonismos atípicos, con unas cifras muy buenas de sensibilidad y especificidad y una buena correlación con la severidad y la progresión de la enfermedad, similares al SPECT cerebral con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT, pero con una mayor resolución espacial de las imágenes estriatales, ya que permite analizar por separado el caudado y el putamen e identificar el núcleo accumbens.

De forma similar a los estudios de SPECT con  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT, los estudios de  $^{18}\text{F}$ -DOPA se pueden interpretar atendiendo a su distribución en el estriado. La cuantificación se realiza mediante un análisis de la captación por regiones de interés.

En el caso de la imagen estática, se extrae el promedio de la actividad en las regiones con captación específica (estriado) y de una región con captación no específica (occipital), y se calcula la ratio entre ambas para cada hemisferio (SUR). En el caso de un estudio dinámico, el parámetro que se cuantifica es la constante de descarboxilación ( $K_i$ ).

Por otro lado, el aumento de la actividad neuronal glutamatérgica (excitatoria) condiciona un aumento de la utilización de glucosa cerebral a través de la unidad metabólica neurona-glía. La 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2- desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>FDG), análogo de la glucosa, se incorpora a las células por los transportadores de glucosa.

La retención de <sup>18</sup>FDG -6-fosfato es proporcional al consumo tisular cerebral de glucosa. Por tanto, la <sup>18</sup>FDG se emplea en la valoración del metabolismo glicídico cerebral regional como un biomarcador de la actividad neuronal y sináptica.

En el caso del estudio de enfermedades neurodegenerativas que cursan con un síndrome parkinsoniano, la <sup>18</sup>FDG permite evaluar la actividad neuronal en los ganglios de la base (Gleich T. et al, 2015). Por todo ello, se ha sugerido que el estudio PET con <sup>18</sup>FDG es un buen marcador de la actividad postsináptica de la vía nigroestriada.

La realización de un estudio PET cerebral con <sup>18</sup>FDG requiere que los pacientes permanezcan en ayunas al menos 4 horas para disminuir los niveles de glucemia (entre 110-160 mg/dl). Tras la administración intravenosa de 125-250 MBq de <sup>18</sup>FDG (generalmente 150 MBq), el paciente deberá permanecer tumbado en reposo durante 30-40 minutos.

El protocolo para la adquisición del estudio PET <sup>18</sup>FDG consiste en una imagen estática del cerebro de aproximadamente 10-15 minutos de duración en función de las características del tomógrafo PET-TC.

En el análisis visual debemos reconocer posibles áreas de hipometabolismo y en el caso de sospechar una alteración estructural es recomendable el corregistro con el estudio morfológico TC o de RM (fig 51) (Arbizu J. et al, 2014).

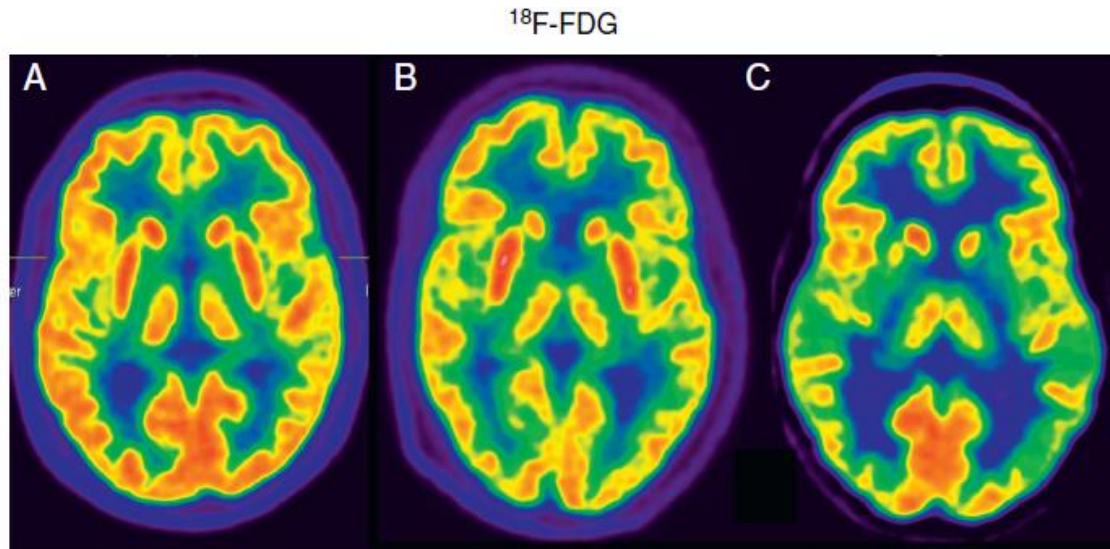


Fig 51. Imagen de PET  $^{18}\text{F}$ FDG en un sujeto normal en la que se aprecia una actividad en los ganglios basales predominante, homogénea y simétrica (A); con EP (B) similar al sujeto normal pero con mayor actividad en la región posterior del putamen ; con una atrofia multisistémica parkinsoniana (AMS-P) (C) en la que se aprecia una marcada reducción de actividad en la región posterior del putamen de ambos hemisferios. Tomado de Arbizu J et al. Neuroimagen funcional en el diagnóstico de pacientes con síndrome parkinsoniano: actualización y recomendaciones para el uso clínico. Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2014; 33 (4): 215-226.



# **PLANTEAMIENTO DE TRABAJO**





#### **4. PLANTEAMIENTO DE TRABAJO**

Los núcleos de la base desempeñan un papel primordial en el control de la actividad motora del organismo, aparte de contribuir al aprendizaje motor, colaborar en las funciones ejecutivas y participar del comportamiento y emociones. (Lanciego J.L. et al, 2012).

Su función se ejerce a través de circuitos que se establecen entre estas estructuras y la corteza cerebral, con efectos opuestos en la ejecución del movimiento y, además, entre los diferentes núcleos y con territorios de asociación y sistema límbico.

Como se ha expuesto anteriormente estos agrupamientos celulares se localizan, en sentido estricto, en la profundidad de los hemisferios cerebrales, si bien existen otras estructuras situadas en diencéfalo, mesencéfalo y protuberancia que funcionalmente se incluyen entre los núcleos de la base.

Es fundamental, por tanto, conocer en profundidad la anatomía de estos elementos y su localización exacta en el sistema nervioso central, determinando su relación con estructuras colindantes y describiendo las vías de asociación con otros territorios.

A lo largo del tiempo se han descrito varios modelos funcionales con el fin de detallar dichas comunicaciones y, si bien el modelo inicial ha perdurado en gran medida, ha sido necesario incluir otros circuitos con un papel relevante en el desarrollo de estas actividades.

Los núcleos basales actúan sobre sus dianas a través de un equilibrio entre la activación de la vía directa y la inactivación de la vía indirecta, que a su vez modula la duración de la activación de las neuronas talamocorticales.

Por otro lado se encuentra activo el circuito dopaminérgico entre el neostriado y la sustancia negra.

La modulación de las vías directa e indirecta que ejerce la dopamina se encuentra muy afectada cuando existe un déficit de este neurotransmisor. Se puede considerar en términos generales que este equilibrio entre las vías directa e indirecta en el que participan el GABA, glutamato y la dopamina es el componente fundamental de los cambios que se observan en los pacientes con trastornos del movimiento.

Por tanto resulta de gran utilidad conocer la cuantía de los principales metabolitos presentes en el SNC y en concreto en los núcleos de la base en condiciones normales, mediante el registro a través de la espectroscopia por RM, técnica objeto de esta tesis, como reflejo del adecuado funcionamiento de estos elementos y sus vías de conexión en condiciones normales.

Las funciones de los núcleos basales que mejor se conocen son las asociadas a los sistemas motores, particularmente al sistema somatomotor o *circuito motor* y al sistema oculomotor o *circuito visuomotor*. Por tanto la afectación de los núcleos basales se traduce en cambios significativos en la conducta de un paciente, si bien su alteración puede producir efectos aparentemente opuestos en pacientes distintos, con disminución del movimiento (*trastornos hipocinéticos*) o aumento del mismo (*trastornos hipercinéticos*).

Los dos tipos de *trastornos hipocinéticos* principales son la *acinesia*, que consiste en una alteración del inicio del movimiento, y la *bradicinesia*, es decir, reducción de la amplitud y velocidad del movimiento. Ambos trastornos se observan en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Se puede considerar que son lesiones del neostriado que ocasionan la pérdida de conexiones inhibitoras entre el neostriado y el globo pálido interno. Así las neuronas palidotálámicas inhiben constantemente al tálamo, lo que a su vez provoca una reducción de actividad cortical, que junto con una vía indirecta prácticamente intacta, se traduce en una disminución de capacidad de ejecución de movimientos adecuados en los pacientes.

En la *acinesia* se identifica una interrupción generalizada de la intervención de los núcleos basales en la planificación y generación de un movimiento programado.

En la *bradicinesia* se produce una interrupción del equilibrio entre los flujos de salida de las vías directa e indirecta que se dirigen al tálamo, resultante en un incremento de activación de los músculos antagonistas.

Por otra parte, los *trastornos hipercinéticos* adoptan la forma de discinesias. Las tres formas más importantes son el *balismo*, los movimientos *coreiformes* y los movimientos *atetósicos*.

La forma más sencilla de explicar estos trastornos es la interrupción de la vía indirecta como consecuencia de la pérdida de neuronas excitadoras subtalámopalidales, con la consecuente falta de equilibrio entre la excitación de las neuronas palidotálámicas (por la vía directa) y su inhibición por esta vía, resultando en una disminución de la cantidad neta de inhibición del tálamo, lo que conduce a una mayor actividad cortical.

En el *hemibalismo* (denominado así porque suele ser unilateral) se producen movimientos de lanzamiento (balísticos) incontrolados de una extremidad, generalmente de la extremidad superior. Suele producirse por lesiones vasculares localizadas en el núcleo subtalámico contralateral.

Los movimientos *coreiformes* son movimientos irregulares y bruscos generalizados de las extremidades. Se aprecian en la enfermedad de Huntington y en ocasiones en la enfermedad de Parkinson tratada. Estos pacientes también pueden presentar hipotonía.

En la *atetosis* (movimientos atetósicos o distonía distal) se aprecian movimientos lentos, sinuosos y reptantes en las porciones distales de las extremidades, más evidentes en extremidades superiores y en la cara. Cuando son más bruscos y se asemejan a la corea se emplea el término *coreoatetosis*. Cuando

son más intensos y sostenidos se denominan *distonía atetósica*. (Haines D. E, 2014).

La incidencia de este tipo de trastornos es frecuente en la población, tratándose en ocasiones de una patología compleja, que abarca numerosas entidades, con superposición de síntomas en muchos casos, resultando dificultoso un diagnóstico preciso. Las nuevas técnicas de neuroimagen permiten una representación prácticamente real de las diferentes estructuras objeto de estudio, con una ilustración detallada las mismas, que posibilita un mejor conocimiento tanto anatómico como a nivel molecular, lo que facilita la comprensión de su funcionamiento y permite una mayor aproximación diagnóstica tanto desde la base, en la Atención Primaria, como por parte de Neurorradiólogos, Neurólogos y Neurocirujanos implicados.

Resulta además útil la combinación de las diferentes técnicas avanzadas que se encuentran a nuestra disposición (Arbizu J. et al, 2014).

En este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica extensa, tanto en bases de datos conocidas (PubMed, Radiographics, Radiology, Medline, American Journal of Neuroradiology, British Journal of Radiology, etc), obteniendo numerosos artículos, como en las publicaciones de tratados clásicos (Rouvière H, Delmas A, 1999; Netter F.H. et al, 2002; Amat P, Smith-Agreda J.M, 2007; Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Guyton A.C, Hall J.E, 2011; Haines D.E, 2014).

Una vez evaluada esta información y teniendo en cuenta la necesidad de profundización en este tema por los motivos expuestos, dada la carencia de publicaciones acerca de la espectroscopia por RM en términos generales y concretamente en el ámbito de estudio de los núcleos grises profundos y núcleos relacionados, esta tesis, titulada “ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO DE LOS NÚCLEOS BASALES MEDIANTE TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN DE ÚLTIMA GENERACIÓN” pretende esclarecer la anatomía y composición

química de estas estructuras así como su funcionamiento a través de los diversos neurotransmisores implicados.

Por tanto los objetivos de esta tesis son:

1. Realizar una descripción anatomorradiológica de los núcleos de la base, determinado sus características y su relación con estructuras vecinas a través de técnicas de neuroimagen.
2. Llevar a cabo un estudio funcional de los núcleos basales, determinando su composición química a través de la espectroscopia por RM (ERM) y su implicación en la funcional de los mismos.
3. Valorar las técnicas de neuroimagen más avanzadas empleadas haciendo especial hincapié en el postprocesado de imágenes a través de programas informáticos comerciales de libre acceso.
4. Describir y presentar las principales patologías que pueden afectar a los núcleos de la base y conducir a la aparición de trastornos del movimiento, mediante diversas técnicas radiológicas.

Para ello se han empleado técnicas de imagen de última generación, incluyendo estudios de TC y RM convencionales, angioTC y angioRM, ESPECTROSCOPIA POR RM (ERM) como técnica primordial en este trabajo, tensor de difusión para representar las relaciones anatómicas de los núcleos de la base con la sustancia blanca, e incluso imágenes de PET-TC.

A pesar de que los núcleos de la base pueden ser adecuadamente valorados mediante estudios de tomografía computarizada (Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Del Cura J.L. et al, 2010; Haaga J.R et al, 2011), es la RM la que permite una visión mucho más detallada de estas estructuras al ofrecer adquisiciones en los diferentes planos del espacio y permitir la realización de secuencias específicas de fino espesor con adquisición 3D y representación de estas estructuras mediante diversas secuencias que muestren las características de señal

de las mismas (Cerezal L. et al, 2004; Schneider G, 2005; Oleaga L, Lafuente J, 2007; Atlas S.W, 2008; Fraga P. et al, 2008).

Además es la técnica que permite llevar a cabo secuencias de ESPECTROSCOPIA, objeto de estudio de este trabajo, reflejando la composición química de los núcleos basales, punto clave del modelo funcional de los circuitos que se establecen entre estas masas de sustancia gris y el resto de elementos del SNC, capacitando al Neurorradiólogo para detectar anomalías metabólicas sutiles que hagan sospechar una determinada patología mucho antes de que afloren las alteraciones puramente morfológicas y de señal, lo que supone una ventaja fundamental de cara al diagnóstico (Gili J. et al, 1998; Rakesh K.G. et al, 2002; Gillard J.H. et al, 2005).

De esta forma los estudios de TC suponen una primera aproximación al estudio de los núcleos basales, siendo la RM convencional y las técnicas funcionales específicas el método de elección para valorar estas estructuras.

Toda la información obtenida se empleará para describir en primer lugar la anatomía de los núcleos de la base, de modo exhaustivo, con abundante iconografía, incluyendo sus características morfométricas y su relación con estructuras adyacentes, a través de imágenes de TC y RM, con múltiples reconstrucciones tridimensionales y volumétricas, incluyendo estudios de tractografía, a través de postprocesado de imágenes en las estaciones de trabajo pertinentes y en plataformas de manipulación de imágenes disponibles que permiten explotar al máximo la información obtenida con una representación muy cercana a la realidad de los elementos objeto de estudio. En este trabajo se hará especial hincapié en la plataforma 3D Slicer, que dispone de numerosas herramientas con este fin (Egger J. et al, 2012; Pinter C. et al, 2012; Egger J. et al, 2013; Lin N. et al, 2013; Velázquez E.R. et al, 2013; Oyama R. et al, 2013; Revannasiddaiah S. et al, 2013; Fritz J. et al, 2014; Li Y. et al, 2014; Parmar C. et al, 2014; Veeraraghavan H, Miller J.V, 2014; Yeniaras E. et al, 2014; Coutinho J. et al, 2015; Valeri G. et al, 2015).

Por otro lado, el empleo del PET-TC como herramienta complementaria permitirá también la valoración de la actividad metabólica de los núcleos de la base, principalmente en estructuras donde la espectroscopia presenta limitaciones, como la sustancia negra (Shih M.C. et al, 2006; Broski S.M. et al, 2014; Arbizu J. et al, 2014; Gleich T. et al, 2015).

Posteriormente se procederá a una extensa revisión de la función de los núcleos de la base a través de los modelos actuales, reflejando la composición metabólica de los mismos, responsable en última instancia de su adecuado funcionamiento, a través de la ESPECTROSCOPIA POR RM, técnica de neuroimagen a destacar en esta Tesis, determinando mediante numerosas gráficas su concentración habitual en cada uno de ellos y estableciendo estudio comparativo.

Por último se describirá la alteración de este perfil metabólico en las principales patologías que pueden afectar a los núcleos de la base, generando los trastornos de movimiento anteriormente descritos, a través de múltiples gráficas espectroscópicas que reflejan casos reales.





# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## 5. MATERIAL Y METODOS

En este trabajo se han empleado varias modalidades diagnósticas para el estudio concreto de los núcleos de la base, permitiendo reproducir sus características anatómicas, relación con estructuras vecinas, metabolismo y función y detección de patología a estos niveles.

Varios de los elementos implicados suponen, debido a sus dimensiones, distribución y localización, un reto diagnóstico importante que este trabajo ha superado mediante técnicas de alta resolución y protocolos específicos.

Por un lado se han llevado a cabo estudios de tomografía computarizada (TC) como primera aproximación, incluyendo reconstrucciones tridimensionales que posibilitan una mejor caracterización espacial de los núcleos basales. También se han realizado estudios de angio-TC, como vertiente de esta técnica incorporando medios de contraste yodados, que permite delinear la vasculatura implicada en la irrigación de estos elementos y establecer su distribución.

Por otra parte, conformando el grueso de este trabajo, se han desarrollado numerosos estudios de resonancia magnética (RM) como método diagnóstico de elección, tanto en el aspecto morfológico a través de la imagen convencional por RM (IRM), sin o tras administración de gadolinio intravenoso (angioRM), como, principalmente, en su aspecto metabólico, a través de la espectroscopia por RM (ERM), técnica objeto de estudio de esta tesis.

Otros métodos de imagen, como el PET, perteneciente al ámbito de la Medicina Nuclear, con un elevado potencial a través de la suma de información con imágenes de TC (PET-TC) aumenta la capacidad de análisis de los núcleos de la base y su patología.

Para llevar a cabo esta Tesis Doctoral se realizó un análisis retrospectivo de estudios de RM cerebral/angio-RM cerebral y ERM de exploraciones realizadas simultáneamente, de un total 78 pacientes, 31 mujeres y 47 varones, en el periodo de dos años comprendido entre julio de 2013 y julio de 2015. Muchos de ellos además presentaban estudios de TC cerebral (estándar o angio-TC) previos y, en algunos casos, estudios de PET-TC, que también fueron analizados.

El motivo de estudio englobaba múltiples causas, incluyendo cefalea, alteración de la conducta, pérdida de fuerza, afasia, alteración del movimiento, demencia, etc.

Previo a la realización de los diferentes estudios se entregó al paciente (o bien a su representante legal) un consentimiento informado, explicando en qué consistía la exploración y sus posibles efectos adversos.

En el caso de tratarse de exploraciones de TC con contraste se cuestionó al paciente acerca de sus antecedentes alérgicos a los compuestos yodados, patología tiroidea, insuficiencia renal y/o hepática, asma bronquial, feocromocitoma, insuficiencia cardiaca grave, miastenia gravis o posible embarazo, aparte de que se encontrara como mínimo en ayuno de 4 horas (fig 52).

En cuanto a las exploraciones mediante RM se advirtió al paciente la necesidad de excluir cualquier tipo de elemento metálico o de sustancias como maquillaje, laca, aerosoles, etc. Presente en su organismo para realizar el estudio.

La presencia de marcapasos contraindica la exploración. Se cuestionó asimismo sobre posible embarazo, antecedentes quirúrgicos, peso, etc.

En el caso de precisar la administración de medio de contraste también se hizo conocer al paciente los posibles efectos adversos y se preguntó por antecedentes al respecto, siendo necesario asimismo un ayuno de, como mínimo, 4 horas (fig 53).

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA

**SERVICIO DE RADIOLOGÍA** **TOMOGRÁFIA COMPUTARIZADA (TAC)**

Nombre del paciente (D.N.I.) \_\_\_\_\_ D.N.I. \_\_\_\_\_  
 Nombre del representante (por incapacidad del paciente) y motivo de la incapacidad \_\_\_\_\_ D.N.I. \_\_\_\_\_  
 Médico que informa \_\_\_\_\_ N.º Colegiado \_\_\_\_\_

**INFORMACIÓN CLÍNICA**  
**Descripción del procedimiento:**  
 Es una técnica de Diagnóstico por Imagen que utiliza la combinación de rayos X y algunas informaciones para conseguir una serie de imágenes bidimensionales del paciente que ofrecen una impresión tridimensional de la anatomía y patología en tres dimensiones. En la Tomografía Computarizada, el haz de rayos X gira en círculo y el haz de radiación que produce se recibe por una fila de detectores dispuestos en un arco, en el centro del cual se sitúa una mesa en la que está acostado el paciente. El desplazamiento de la mesa es continuo, previamente programado, y se avisa un par de veces al durante la exploración. Como resultado se obtiene una sucesión de imágenes. Como esta procedimiento, previamente validado y a veces, puede haber algún que algún que se encuentra bien y con un procedimiento adaptado para poder verlo. A través de esta información se le puede proporcionar a un rango de pruebas, que se requieren que siga. En algunos casos (preparación de tinte) y obtenerse se le dará una cantidad de tinte intravenoso así para los días inmediatos para que lo debe antes de empezar la prueba generalmente entre 30 a 90 minutos aunque puede ser más tiempo. Con frecuencia para obtener mejor las imágenes y evitar los posibles efectos adversos se hace imprescindible la administración intravenosa de medios de contraste.

**Beneficios:**  
 Ofrece una información exacta en los diferentes procesos infecciosos, metabólicos, tumores e hemorragias del sistema, como también, quistes, aneurismas, aneurismas, roturas vasculares y traumatismos, lesiones cardíacas y lesiones abdominales. Permita una toma de decisiones rápida en los procesos agudos puesto que permite a través la patología y, dada la información acerca de la extensión del paciente ofrece, datos para una perfecta comprensión de los diferentes diagnósticos.

**Riesgos:**  
 El procedimiento es relativamente y bajo riesgos específicos es más eficaz la Tomografía, la Resonancia Magnética, la Medicina Nuclear y la Neuronografía Doppler. En cualquier caso, indica, a radiografía simple. Cada una tiene sus indicaciones específicas.

**Riesgos físicos:**  
 Radiación: Altra radiación ionizante (rayos X) por lo que debe ser evitado en el caso de mujeres embarazadas. En el caso de embarazo, antes de entrar en la sala de radiación que produce se le avisará. Cuando se practica el estudio a un niño se aconseja que uno de los padres acompañe al paciente durante la exploración para evitar sensación de ansiedad en el niño. Para ello se le facilitará un detallado protocolo protocolado. Sin embargo, aun así y aunque el acompañante no se ve afectado directamente por el haz de radiación no se aconseja la estancia en la sala, durante la exploración, a una madre embarazada.

**Uso de sustancias contrastantes:** Conocidamente la administración de contraste intravenoso no produce efectos adversos. Sin embargo, en ocasiones pueden producir efectos secundarios adversos de diferentes tipos:  
 1. Reacciones leves: La mayoría de las reacciones son de este tipo y consisten en sensación de calor, mal sabor de boca, náuseas, vómitos, picor cutáneo, fiebre, prurito leve y se resuelve rápidamente con la medicación adecuada.  
 2. Reacciones graves: Estas reacciones producen un tratamiento más complejo y pueden causar algún daño. Como de ellas se incluyen dificultad respiratoria, anemia hemolítica, necrosis, reacciones severas y pérdida de conciencia. La probabilidad de una reacción de este tipo es del orden de 1 por cada 10.000 pacientes.  
 3. Reacción anafiláctica: En raras ocasiones, los medios de contraste pueden provocar la muerte. La probabilidad de que esto ocurra es del orden de 1 por cada 10.000 exploraciones.

Es importante que informe a su médico en el momento de empezar el tinte adyacente de asma o alergia a alimentos y medicamentos. Hay un día en el que se debe seguir una dieta especial que permita conocer en qué alimentos se va a producir la reacción.

**Riesgos personalizadas:**  
**Contraindicaciones:** Se contraindica esta prueba en pacientes con antecedentes de alergia a los contrastes yodados. En los pacientes que tengan reacciones adversas se deben tomar las medidas oportunas y suspender el riesgo beneficios de la exploración. El uso de rayos X se debe evitar en el caso de mujeres embarazadas y en pacientes en edad pediátrica. Este consentimiento (que documento) no supone renuncia alguna a ninguno de los derechos. Conste que ha leído la información suficiente, ha tenido la oportunidad de plantear dudas y de que no sean resueltas.

El/los paciente/s con la información recibida y su consentimiento informado, tiene esta consentimiento para ser realizada la prueba indicada.

**CONSENTIMIENTO**

Firma del paciente/representante legal \_\_\_\_\_ Firma del médico \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

En cualquier momento me reservo el derecho a revocar el consentimiento y no aceptar la realización de la prueba. Asimismo tengo que poder denunciar REVOCO EL CONSENTIMIENTO

Firma del paciente/representante legal \_\_\_\_\_  
 Fecha \_\_\_\_\_

Fig 52. Consentimiento informado empleado para la realización estudios de TC cerebral.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

COMPLEJO ASISTENCIAL DE ZAMORA

**Servicio de Radiodiagnóstico Resonancia Magnética**

Nombre y apellidos del paciente \_\_\_\_\_ D.N.I. \_\_\_\_\_  
 Nombre y apellidos del representante (por incapacidad del paciente) y motivo de la incapacidad \_\_\_\_\_ D.N.I. \_\_\_\_\_  
 Médico que informa \_\_\_\_\_ Fecha de la exploración \_\_\_\_\_

**DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO**  
 La Resonancia Magnética es una técnica de imagen que permite obtener información de un área específica de su cuerpo mediante un gran imán y ondas de radiofrecuencia. Para ello, usted será colocado en un aparato en forma de túnel corto y abierto por los extremos.  
 La técnica es muy sensible a los movimientos por lo que es muy importante que no se mueva durante el tiempo que dura la exploración, que puede llegar a ser de hasta una hora. Durante la prueba oirá un ruido continuo de ritmo cardíaco, por lo que se le administrará unos tapones para evitar esa posible molestia.  
 Algunas personas pueden tener sensación de agitación o falta de aire cuando están dentro del túnel. Si esto le sucediera, respire tranquilamente, usted estará permanentemente vigilado por los técnicos que realizan la prueba. Además, existe un sistema de comunicación que le permite hablar y ser el operador del aparato en todo momento.

**ES IMPORTANTE SABER QUE:**  
 - No puede entrar en la sala con relojes, gafas, lentillas, audífonos, prótesis dentales, objetos metálicos, horquillas, imperdibles, pendientes, medallas, anillos, etc...  
 Las tarjetas con banda magnética de crédito, abono transporte, tarjeta de ahorro, etc, pueden ser borradas si se introducen en la sala de exploración.  
 No debe usar maquillaje, sombras de ojos, ésmal, laca, aerosoles, analgésicos, ya que pueden afectar a la calidad de la imagen producir irritación de la piel.

**CONTRAINDICACIONES:**  
 Si usted es portador de marcapasos cardíaco o grapas quirúrgicas para aneurismas no puede realizarse un estudio de RM.  
**Declarar si:**  
 Está embarazada o cree que puede estarlo.  Tiene fiebre o anemia hemolítica o ataques epilépticos.  
 Le han operado alguna vez.  Su peso sobrepasa los 120 kg.

**RIESGOS DE LA EXPLORACIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA:**  
 - La presencia de ciertos tipos de implantes de metal puede suponer un riesgo para el paciente por lo que deberá informarse si lleva portador de alguno de los dispositivos siguientes marcados con un X lo que proceda:  
 Marcapasos  Alambres de embolización  Filtros vasculares  
 Grapas quirúrgicas  Neuroestimuladores  Prótesis ortopédicas  
 Catéteres  Balas, perfiles, muelles  Prótesis metálicas cardíacas  
 Bulinos metálicos  Dispositivos intrauterinos  Espalinas metálicas  
 Prótesis de ginta dental  Prótesis dental  Prótesis de oído  
 Tabaqueros  Estimuladores de corazón  Prótesis metálicas cardíacas  
 Grapas aneurismales

- Los riesgos derivados del uso de radiación pueden ocasionar la producción de calor en la superficie cutánea tratada durante el tiempo de exploración.  
 - Como parte de la exploración puede ser necesario la administración de un contraste paramagnético por vía intravenosa para mejorar la visualización de los órganos internos. Los contrastes paramagnéticos son contrastes bastante muy seguros y en la mayoría de los casos no producen molestias. Sin embargo, ocasionalmente pueden aparecer efectos secundarios adversos de diferentes tipos.  
 - Reacciones leves: son la mayoría y producen malestar, dolor de cabeza, náuseas, estreñimiento y picor de la piel.  
 - Reacciones graves: son aproximadamente uno de cada 450.000 pacientes y pueden causar algún daño.  
 - Incluyen anafilaxia, reacciones anafilácticas.  
 - Reacciones irreversibles de posibilidad muy remota.

**Es importante que nos comunique si previamente ha sufrido reacciones alérgicas o alguna sustancia o medicamento, especialmente tras la administración de contraste intravenoso en una prueba de resonancia previa.**  
 Si necesita más información o cualquier aclaración, no dude en solicitarlo al personal del servicio antes de empezar la prueba. Le informamos que la hora de citación es orientativa pudiendo tratarse por causas imprevisibles. Es muy importante que el día de la exploración traiga este documento leído, firmado y en su caso firmado y que aporte los estudios de imagen del que usted dispone como TC, resonancias, ecografías o radiografías.

**DECLARACIONES Y FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**  
 He leído atentamente la información anterior y mis dudas sobre la realización y los riesgos de la prueba de resonancia magnética y el contraste paramagnético intravenoso han sido aclaradas de forma satisfactoria.  
**DECIDO DAR EL CONSENTIMIENTO:** para que se me practique la mencionada prueba y si es necesario con la administración de contraste, por los profesionales adscritos que se precisan y soy responsable de las consecuencias de mi decisión, pudiendo dar mi consentimiento cuando lo desee.  
 Firma del Paciente \_\_\_\_\_ Firma del médico: \_\_\_\_\_  
 o representante legal (D.D.) \_\_\_\_\_  
 (Incluir parentesco)

Zamora, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

TAR \_\_\_\_\_  
 No. de paciente: \_\_\_\_\_

Fig 53. Consentimiento informado empleado para la realización estudios de RM cerebral.

## **5.1 Adquisición de imágenes y estaciones de trabajo**

### **5.1.1. Equipos de TC**

Las exploraciones de tomografía computarizada se ejecutaron en los diversos equipos disponibles en el Complejo Hospitalario de Zamora, bien mediante tomografía computarizada multidetector (TCMD) Brilliance de 40 detectores (Philips Medical System) ubicado en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora, bien mediante TCMD Somaton Volume Acces de la casa comercial Siemens disponible tanto en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora como en el Hospital de Benavente (fig 54).

Las estaciones de trabajo empleadas en el postprocesado de imágenes con el fin de obtener una adecuada valoración estructural y morfométrica de los núcleos de la base objeto de estudio fueron la estación de trabajo Brilliance Workspace Portal (Philips Medical System) y la estación SyngoVia en el caso de los equipos Siemens (fig 55 y fig 56), sitas en el Complejo Hospitalario de Zamora.

Estos equipos disponen de múltiples herramientas de imagen que capacitan al operador para realizar numerosas actividades.

Es posible efectuar desde mediciones simples hasta reconstrucciones complejas de las estructuras evaluadas mediante el empleo de grosor de corte menor que el utilizado para realizar la adquisición de información, obteniendo imágenes de calidad a la par que vistosas.

Además, los resultados pueden ser presentados en diferentes planos del espacio que reflejen con mayor exactitud las características morfológicas, localización y relación con estructuras vecinas de los elementos objeto de estudio.



a



B

Fig 54 (a,b). Equipo de TCMD Brilliance 40 Philips Medical System (a). TCMD Somaton Volume Acces, Siemens (b).



Fig 55. Estación de trabajo Brilliance Workspace Portal (Philips Medical System).

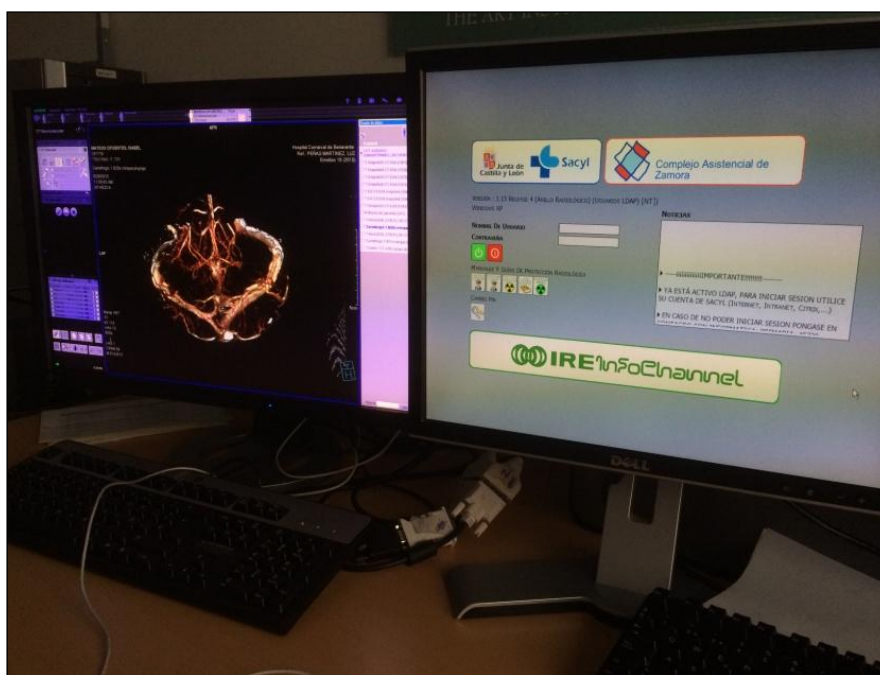


Fig 56. Estación de trabajo SyngoVia de Siemens



### 5.1.2. Equipos de RM

Las exploraciones de Resonancia Magnética convencional y Espectroscopia por RM (ERM) se llevaron a cabo en su mayoría en un equipo General Electric, en concreto el modelo Signa Excite de 1.5 T (fig 57), mediante la utilización de una antena específica de cráneo y con protocolo de estudio que incluye secuencia espectroscópica tanto uni como multivoxel.

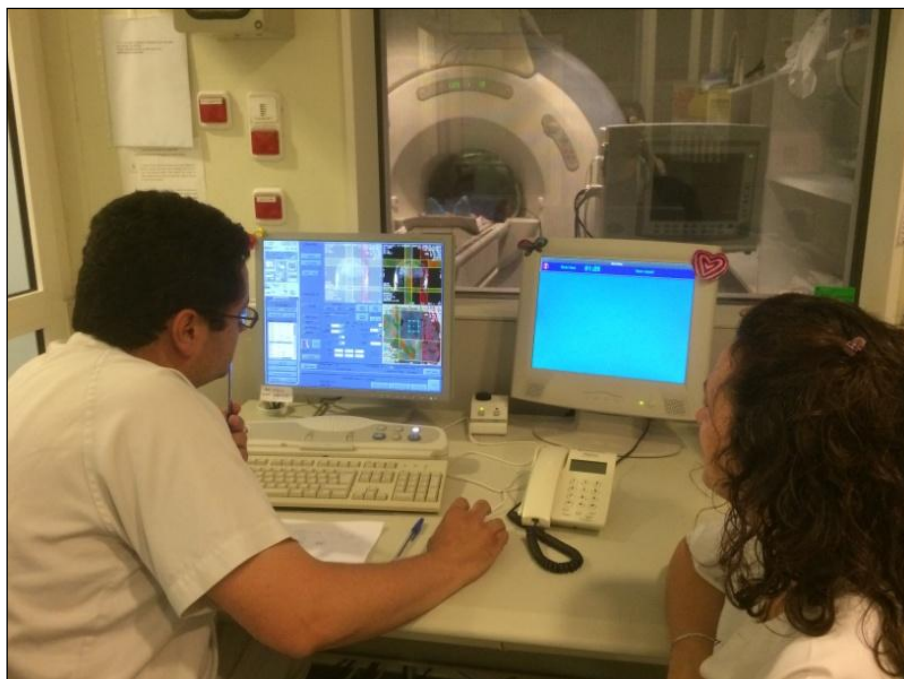


Fig 57. Personal al frente del equipo de RM, modelo Signa Excite de 1.5 T de la casa General Electric.

La consola de trabajo de RM para el postprocesado de imágenes en nuestro Centro corresponde a la versión 4.2 de General Electric (fig 58).

Cinco de los pacientes fueron estudiados fuera de nuestro Centro, mediante RM en el Hospital Clínico de Valladolid, en un equipo Philips Achieva 3.0T-TX (3T), con estación de trabajo ViewForum (fig 59).

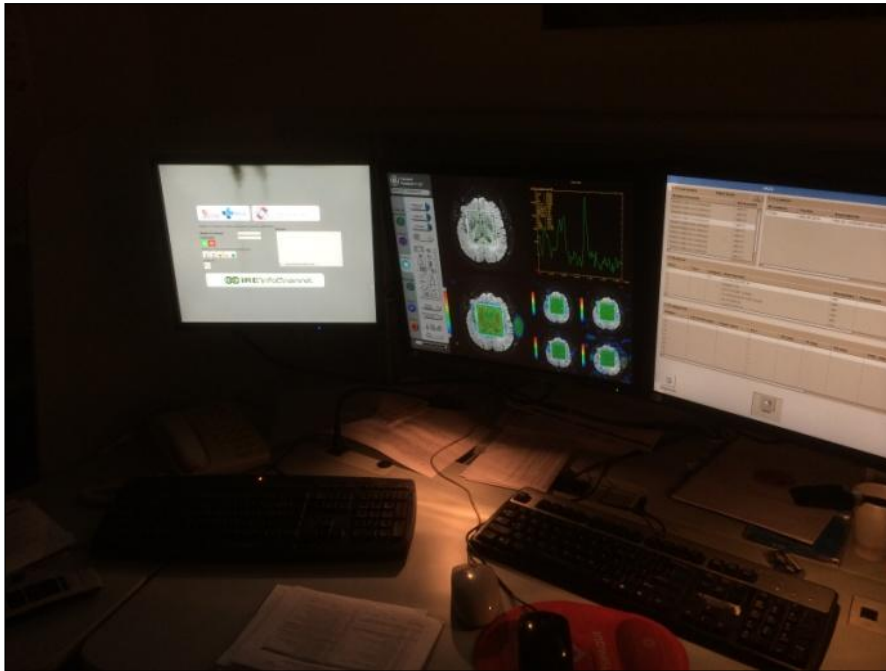


Fig 58. Estación de trabajo de RM, de GE, versión 4.2.



Fig 59. Equipo de RM modelo Achieva 3.0T-TX de la casa Phlipis, Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

### 5.1.2. Equipo de PET-TC

Las imágenes de PET-TC utilizadas se obtuvieron en un equipo de la casa comercial Philips, modelo True Flight, disponible en el Hospital Universitario de Álava- sede Santiago Apóstol (fig 60).



Fig 60. Equipo de PET-TC True Flight de la casa comercial Philips, Hospital Universitario de Álava, sede Santiago Apóstol.

## 5.2. Protocolos de estudio

### 5.2.1. TC cerebral convencional

El protocolo de estudio de TC CEREBRAL utilizado de modo habitual en los diversos equipos de nuestro Complejo Hospitalario incluye:

- Topograma lateral.
- Orientación de corte transversal.
- Inicio y final de los cortes: desde foramen magno a vértex.

- Espesor de corte: 3mm.
- Velocidad de la mesa: 1mm/seg.
- FOV (Field of View, Campo de Visión): 200mm.
- Técnica: Voltaje estándar (110 Kv); Miliamperaje: mínimo requerido para adecuada calidad de imagen.
- Reconstrucción con “ventana” de parénquima cerebral y reconstrucción ósea.
- Contraste yodado: dosis de 0.2 ml/kg generalmente. Retardo de aproximadamente 60 segundos tras la inyección, 90 segundos si existe sospecha de metástasis.

El contraste empleado en nuestro Centro fue Omnipaque 300, contraste yodado que contiene 647 mg de Iohexol por ml, lo que equivale a equivalente a 300 mg de yodo por ml.

### **5.2.2 Angio-TC cerebral**

Para llevar a cabo un estudio angiográfico cerebral se dispone del siguiente protocolo de estudio:

- Topograma lateral.
- Orientación de corte transversal.
- Inicio y final de los cortes: desde foramen magno a vértex.
- Espesor de corte: 2.5 mm; incremento de 10mm.
- Tiempo de ciclo: 3.3 s.
- FOV (Field of View, Campo de Visión): 250 mm.

- Técnica: Voltaje estándar (120 Kv); Miliamperaje: mínimo requerido para adecuada calidad de imagen.
- Bolus tracking. Umbral: 70; retraso postumbral: 2.8 s.
- Reconstrucción con “ventana” de parénquima cerebral y reconstrucción ósea.
- Reconstrucciones tridimensionales con extracción de vasculatura objeto de estudio.

El volumen de contraste que se emplea de modo habitual en un paciente adulto de peso medio (75 kg aproximadamente) es de 60-70 ml.

### **5.2.3. RM cerebral convencional**

A continuación se expone con detenimiento el protocolo habitual de RM cerebral utilizado en nuestro Centro:

- Secuencia FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) potenciada en T2 en plano axial (2 adquisiciones). Angul (gra): 90; Eco 1/1; TE (ms): 142.4; TI (ms): 2000. TR (ms):8000; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24x24; matriz: 256x160; NEX: 1.00.
- Secuencia potenciada en difusión (DWI). Angul (gra):90; TE (ms): 86; TR (ms):7050; espesor (mm):4; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24x24; matriz: 128x128; NEX:1.00.
- Secuencia SE potenciada en T2 en plano axial: Angul (gra):90; TE (ms): 90; TR (ms):3300; espesor (mm):4; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 128 x 128; NEX:2.00.
- Secuencia SE potenciada en T2 en plano coronal: Angul (gra):90; TE (ms): 90; TR (ms):3300; espesor (mm):5; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 128 x 128; NEX:2.00.

- Secuencia SE (Spin Eco) potenciada en T1 en plano sagital: Angul (gra):90; TE (ms): 9.0; TR (ms):500; espesor (mm):5; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24 x 26; matriz: 350 x 256; NEX:1.00.
- Secuencia GRE (Eco de Gradiente) potenciada en T2\* en plano axial: Angul (gra):20; Eco 1/1; TE (ms): 1.5; TR (ms):740; espesor (mm):4; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24 x 18; matriz: 280 x 192; NEX: 2.00.
- Secuencia 3D FSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo) potenciada en T1 en plano axial: Angul (gra):15; TE (ms): 4.0; TR (ms):8.4; espesor (mm):3.0; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 22 x 22; matriz: 256 x 192; NEX: 2.00.

#### **5.2.4. Angio- RM cerebral**

En nuestro Centro el protocolo de estudio de angio RM cerebral incluye un amplio abanico de secuencias disponibles, si bien en muchos casos no es necesario realizar la totalidad de las mismas. Incluye:

- Secuencia 3D TOF sin contraste: Angul (gra):20; TE (ms): 6.9; TR (ms):36; espesor (mm):1.4; espacio (mm):0.7; diámetro de reconstrucción: 22 x 22; matriz: 320 x 224; NEX: 1.00.
- Secuencia 3D TOF tras la administración de gadolinio endovenoso: Angul (gra):20; TE (ms): 6.9; TR (ms):36; espesor (mm):1.4; espacio (mm):0.7; diámetro de reconstrucción: 22 x 22; matriz: 320 x 224; NEX: 1.00.
- Secuencia 3D *Fast Spoiled Gradient Echo* (FSPGR), con adquisición en plano axial, tras administración de contraste: Angul (gra):15; TE (ms):

4.0; TR (ms):8.4; espesor (mm):3.0; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 22 x 22; matriz: 256 x 192; NEX: 2.00.

- En ocasiones se emplea una secuencia complementaria tardía postcontraste, de alta resolución (*Steady State*): Angul (gra):30; TE (ms): 1.5; TR (ms):5.8; espesor (mm):1.2; espacio (mm):0.6; diámetro de reconstrucción: 24 x 18; matriz: 512 x 256; NEX: 2.00.
- Secuencias SE complementarias postcontraste en planos coronal y sagital: Angul (gra):90; TE (ms): 14.0; TR (ms):560; espesor (mm):5.0; espacio (mm):1.5; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 320 x 192; NEX: 2.00.

#### **5.2.5. Espectroscopia por RM (ERM)**

Es el protocolo de mayor interés en este trabajo. En nuestro hospital el estudio de ERM incluye secuencia localizadora FLAIR EPI, secuencia de espectroscopia univoxel (TE 35 ms), secuencia de espectroscopia univoxel (TE 144 ms) y secuencia de espectroscopia multivoxel (2DSI) PRESS 144 (fig 61). Sus parámetros se especifican a continuación:

- Secuencia localizadora FLAIR EPI. Angul (gra):90; ECO: 1/1; TE (ms): 120.; TI (ms):2000; TR (ms):9000; espesor (mm):5; espacio:0.0; diámetro de reconstrucción:24 x 24; matriz: 128 x 160; NEX:2.00.
- Secuencia de espectroscopia univoxel (TE 35 ms). Angul (gra):90; Eco: 1/1; TE (ms): 35; TR (ms):1500; espesor (mm):20.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 1 x 1; NEX:8.00.

- Secuencia de espectroscopia univoxel (TE 144 ms). Angul (gra):90; Eco: 1/1; TE (ms): 144; TR (ms):1500; espesor (mm):20.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 1 x 1; NEX: 8.00.
- Secuencia de espectroscopia multivoxel (2DSI) PRESS 144. Angul (gra):90; Eco: 1/1; TE (ms): 144; TR (ms):1000; espesor (mm):10.0; espacio (mm):0.0; diámetro de reconstrucción: 24 x 24; matriz: 18 x 18; NEX: 1.00.

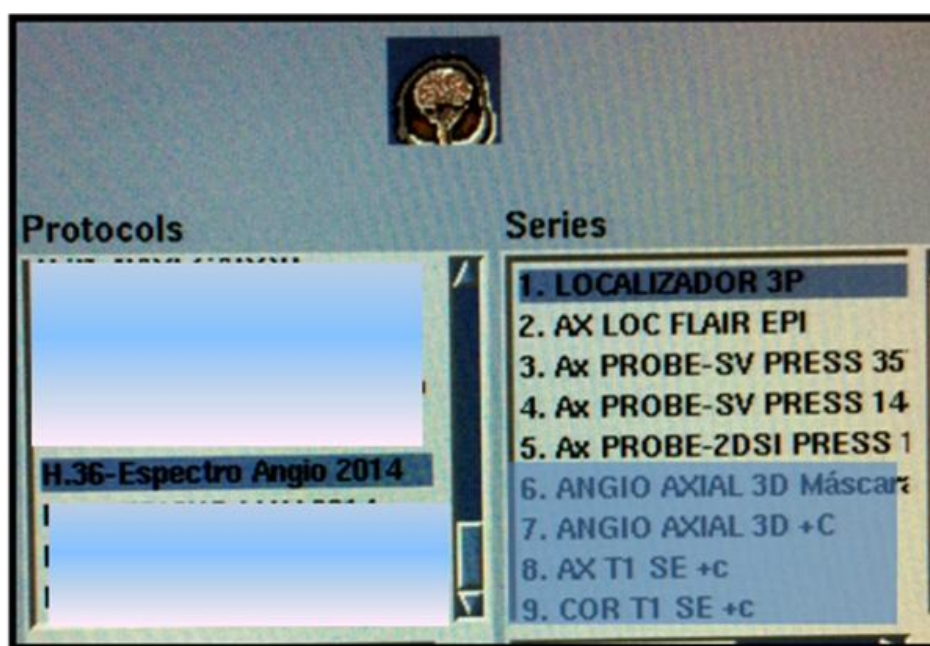


Fig 61. Captura de pantalla del protocolo de ERM actualizado empleado en nuestro Hospital.

Además en casos de sospecha de epilepsia se añaden, como secuencias específicas para despistaje de dicha patología, las siguientes:

- Secuencia SE potenciada en T2 en plano coronal, cortes finos (espesor de 4 mm), centrada en hipocampos
- Secuencia 3D FSPGR potenciada en T1 en plano coronal.



Queremos resaltar que para obtener información de metabolitos *in vivo* mediante ERM, existen dos métodos de adquisición de la información, las técnicas *univoxel (single voxel)* y las técnicas *multivoxel*.

En las primeras, *single voxel*, se utilizan pulsos específicos de excitación con el fin de localizar un volumen relativamente pequeño, empleando gradientes durante el pulso de radiofrecuencia. El parámetro que más influencia posee en estas técnicas es el TE, puesto que en función de su valor, corto (<50 ms) o largo (>130 ms) se detectarán metabolitos determinados en los extremos de la gráfica. Así el *mioinositol* aparecerá con valores de TE cortos localizado a la izquierda de la gráfica; por el contrario los lípidos y el lactato serán registrados con tiempos largos a la derecha de la gráfica.

La relación señal/ruido es alta con TE corto. El TE largo posibilita la anulación de la grasa subcutánea evitando interferencias pero la relación señal/ruido es menor. Por otra parte en las técnicas univoxel se emplean tres pulsos ortogonales entre sí, resultando el eco en el punto del espacio donde convergen.

Generalmente se usan dos secuencias, *STEAM (STimulated Echo Acquisition Mode)* y *PRESS (Point REsolved Spectroscopy)*. En las secuencias *STEAM* los tres pulsos de RF utilizados son de 90°, mientras que en las secuencias *PRESS* el primer pulso es de 90° que se sigue de dos pulsos consecutivos de reenfoque de 180°. Ambas pueden emplearse con TE corto o largo.

Es fundamental además conseguir un campo magnético homogéneo a través de la supresión del agua y de la grasa, a través de técnicas como el *Shimming*. La supresión del agua resulta imprescindible dado que su concentración supera en gran medida la de los metabolitos de interés (hasta 10000 veces superior) pudiendo ocultarlos. Con este propósito se utilizan métodos como *CHES* (Chemical Shift Selective) o a través de un pulso de inversión-recuperación (IR) como en el caso de nuestro trabajo.

Por último, la localización espacial se puede llevar a cabo mediante diferentes secuencias, en nuestro Centro se emplea la secuencia *PRESS (Point REsolved Spectroscopy)*, que define peor el vóxel objeto de estudio que otra secuencia

empleada, la secuencia STEAM (STimulated Echo Acquisition Mode), pero en cambio produce mejor relación señal/ruido que ésta (figs 62 y 63).

En cuanto a las técnicas *multivoxel* o la imagen espectroscópica como tal (MRSI, Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging) permiten obtener información de un volumen, representado como matriz o cuadrícula de muchos voxels, voxels individuales o mapa de metabolitos, con un rango de intensidades acorde con la cantidad de los mismos.

La adquisición se efectúa mediante un híbrido tridimensional (3D) de otros dos bidimensional *Chemical Shift Imaging* (2D CSI) y unidimensional *Hadamard Spectroscopic Imaging* (1D HSI).

La técnica de multivóxel 2D obtiene múltiples espectros de un volumen tisular grande a través de una única adquisición, los cuales conforman una matriz que refleja la distribución de un determinado metabolito en una escala de color que se superpone a la imagen estructural. De este modo se pueden estudiar en una misma sesión características metabólicas de uno (entre 1 y 8 cm<sup>3</sup>) o múltiples voxeles (figs 64 y 65).

Esto hace pensar que sería la técnica de elección en cualquier situación, pero no es así puesto que cuanto mayor es el área a estudiar más difícil es obtener un registro de calidad en cuanto a relación señal/ruido, homogeneidad de campo (existiendo además “contaminación” desde voxeles vecinos) y, por tanto, a definición de picos se refiere.

En segundo lugar, el tiempo de adquisición es mayor. En tercer lugar, el método de localización que utilizan estas secuencias es menos preciso que en secuencias univoxel, que supone también pérdida de señal.

Por último, el procesamiento de los registros es más largo y está menos automatizado.

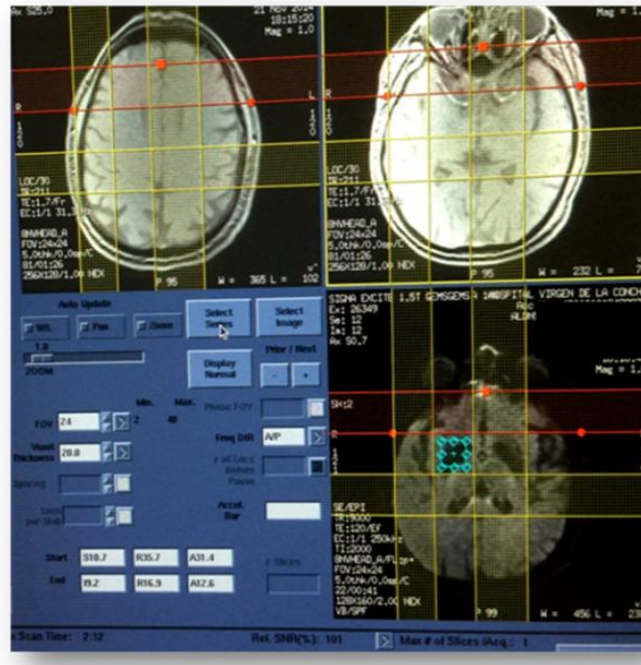


Fig 62. Captura de pantalla de la programación de las secuencias univoxel.

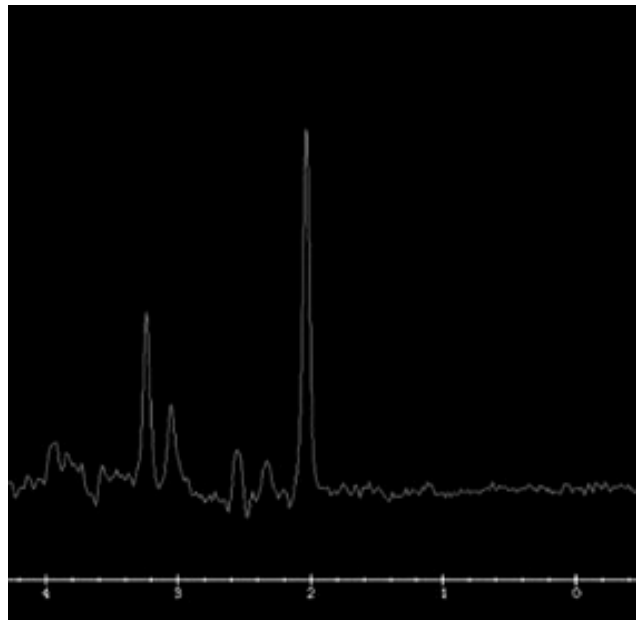


Fig 63. Gráfica resultante (TE 35 ms).

De este modo, en la práctica, cuando la región a estudiar está claramente definida, la técnica univoxel será la de elección por su mayor calidad y velocidad en cuanto a obtención y procesado. En cambio, cuando se pretenda valorar distintas regiones al mismo tiempo o el área de estudio no esté claramente

definida (p. ej. seguimiento de tumores cerebrales post-tratamiento, guía para biopsia estereotáxica por ERM, etc) será más útil emplear secuencias multivoxel dada su mayor capacidad para la valoración espacial.

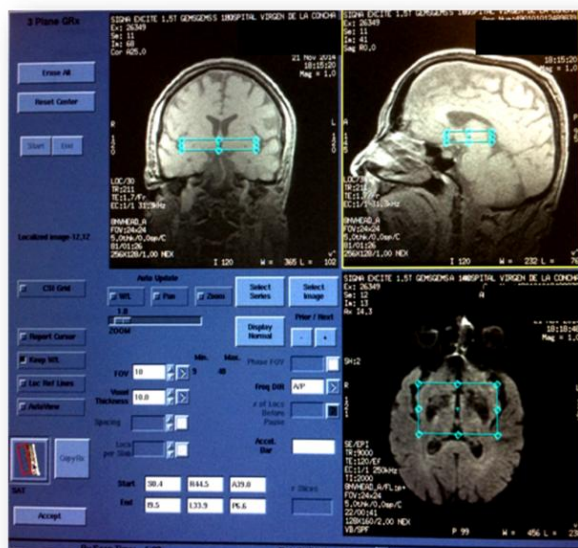


Fig 64. Captura de pantalla de la programación de las secuencias multivoxel.

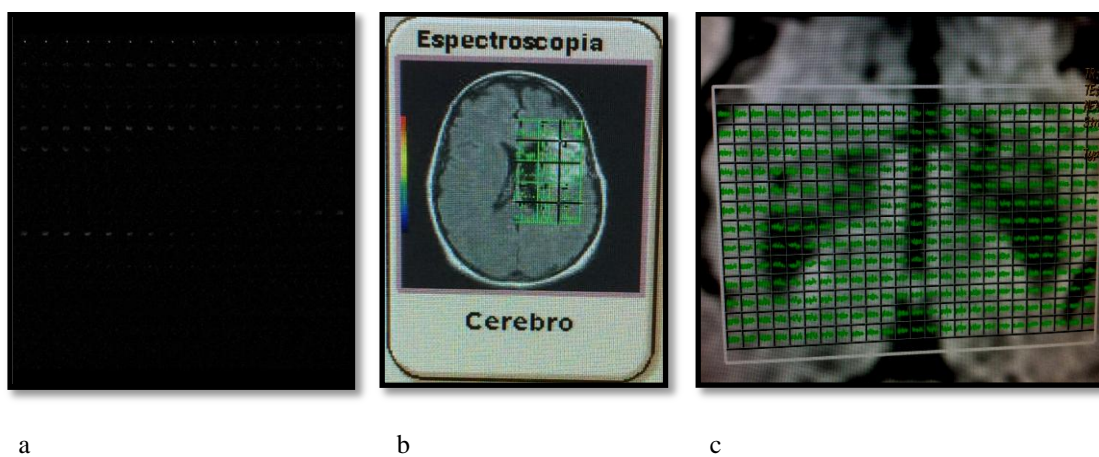


Fig 65 (a,b,c). Imagen resultante en equipo de RM tras la realización de secuencia multivoxel (a). Postprocesado en consola de trabajo GE 4.2 mediante programe específico (b). Obtención de múltiples curvas de espectroscopia superpuestas a volumen estudiado (c).

En las secuencias univoxel la muestra es colocada en el área de interés, pudiendo obtener una única gráfica con tiempo de eco corto (35 ms), largo (144 ms) o ambos, según los metabolitos que nos interese valorar.

En las secuencias multivoxel se selecciona un amplio área de estudio, generalmente abarcando tanto la zona a estudio como su región equivalente en el hemisferio contralateral, incluyendo múltiples muestras y por tanto obteniendo múltiples gráficas de espectroscopia, para lo que la información requiere ser procesada en la consola de trabajo GE 4.2, siendo necesario asociar la imagen global resultante con la secuencia localizadora con el fin de obtener múltiples curvas espectroscópicas que permitan comparar áreas sanas y patológicas o bien diferentes zonas dentro de una misma estructura anatómica o área afecta, logrando establecer valoraciones individuales y estudios comparativos así como una mejor determinación de ratios.

Los contrastes empleados en RM fueron Gadovist® (cada ml de solución inyectable contiene 604.72 mg de gadobutrol, que equivale a 1 mmol de gadobutrol) y Dotarem® (cada ml de solución inyectable contiene 279.32 mg de ácido gadotérico, en forma de sal de meglumina, que equivale a 0.5 mmol).

La dosis de Gadovist® recomendada y empleada en nuestros estudios fue de 0.1 mmol por kg de peso, y la de Dotarem® de 0.1 mmol/kg de peso corporal (0.2 ml/kg de peso).

No se describió ningún tipo de reacción adversa derivada del uso de estos contrastes.

#### **5.2.6. PET-TC**

Para obtener imágenes óptimas es conveniente evitar ingerir productos con abundante contenido en glucosa 24 horas antes de realizar la exploración, realizando posterior ayuno de 6 horas.

El día de la prueba se inyecta una dosis de 2,5 MBq/kg (Megabecquerel por kilogramo de peso) vía intravenosa de  $^{18}\text{F}$ FDG (fluoro-deoxi-glucosa). El tiempo de adquisición es de unos 20 minutos.

El protocolo de estudio incluye:

- Topograma.
- TC cerebral de baja dosis. Espesor de corte: 3 mm; incremento de 1.5 mm. FOV (Field of View, Campo de Visión): 600 mm. Técnica: Voltaje estándar (120 Kv); Miliamperaje: 305 mAs.
- Reconstrucción con fusión de imágenes. Espesor de corte: 3 mm; incremento de 1.5 mm. FOV (Field of View, Campo de Visión): 250 mm. Matriz: 512.

### **5.3. Programas de postprocesado de imágenes**

Una vez realizadas las diferentes exploraciones, en su mayoría estudios de RM/ERM, se llevó a cabo el postprocesado de imágenes en las estaciones descritas y a través de diversos sistemas de reformateo y manipulación de imágenes, destacando principalmente el *software* 3D Slicer (versión 4.0).

El estudio cualitativo fue realizado tanto en las consolas de trabajo de TC y RM, fundamentalmente en la consola GE 4.2 como se ha descrito y con los programas de reconstrucción de imágenes Osirix (Pixmeo Sarl) (fig 66) y 3D Slicer citado anteriormente (fig 67).

Se valoró la anatomía de los núcleos basales, con su representación en los diferentes planos del espacio y mediante reconstrucciones volumétricas aisladas o bien superpuestas a imágenes 2D y al volumen total del propio estudio (fig 68).

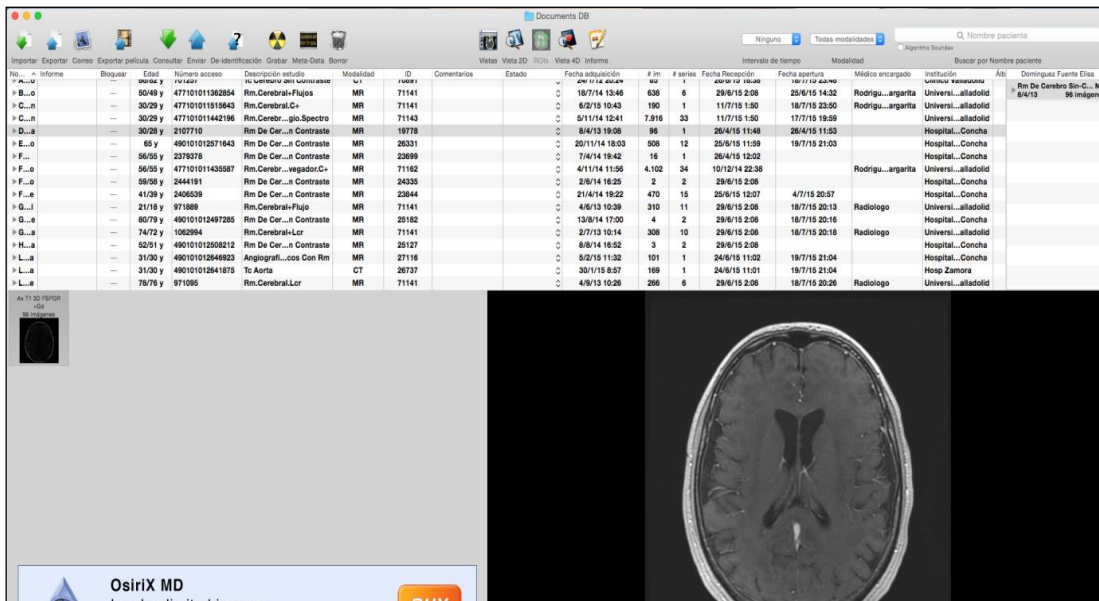


Fig 66. Captura de pantalla del programa de reconstrucción de imágenes médicas Osirix.

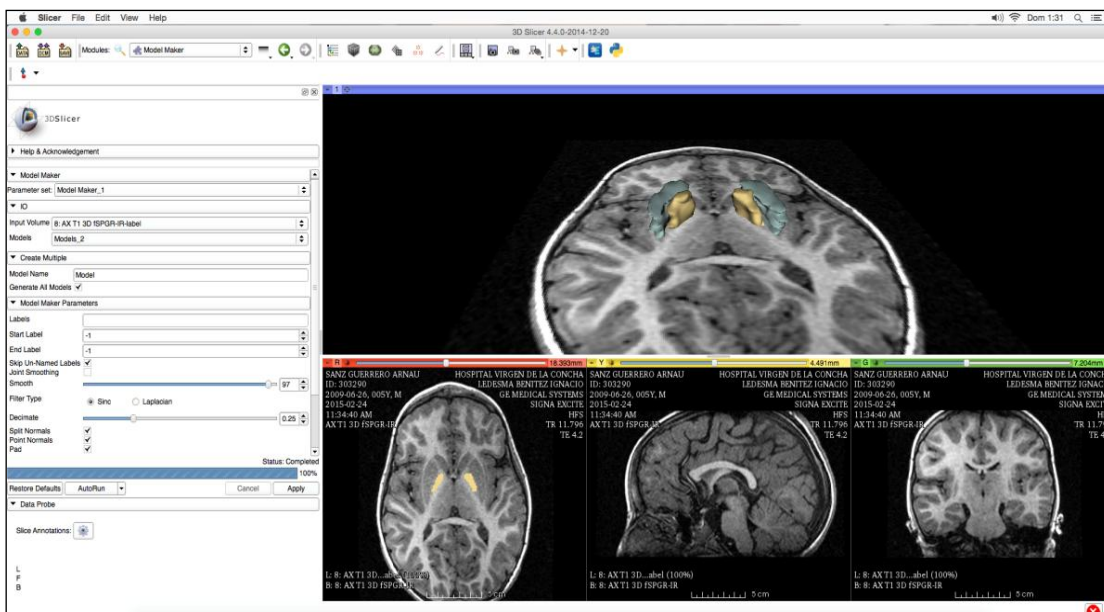


Fig 67. Captura de pantalla del programa de reconstrucción de imágenes médicas 3D Slicer.

La morfometría de los núcleos basales se realizó a través del *software* Osirix, presentando medidas de los diversos componentes de los mismos en los diferentes planos del espacio.

Las reconstrucciones volumétricas se obtuvieron mediante el programa 3D Slicer, empleando numerosas herramientas de edición de imágenes con segmentación anatómica.

Las imágenes de tractografía, delineando los haces de sustancia blanca que contornean los núcleos basales, también fueron obtenidas a través del *software* 3D Slicer (fig 69), pudiendo ser posteriormente manipuladas a su vez en el programa Osirix.

Las reconstrucciones de máxima intensidad de proyección y volumétricas de estudios de TCMD/angio TC se realizaron empleando las herramientas de trabajo de las estaciones de trabajo Brilliance Workspace, de Philips, y SyngoVia, de Siemens citadas. El resto de imágenes multiplanares se obtuvieron posteriormente con el programa Osirix.

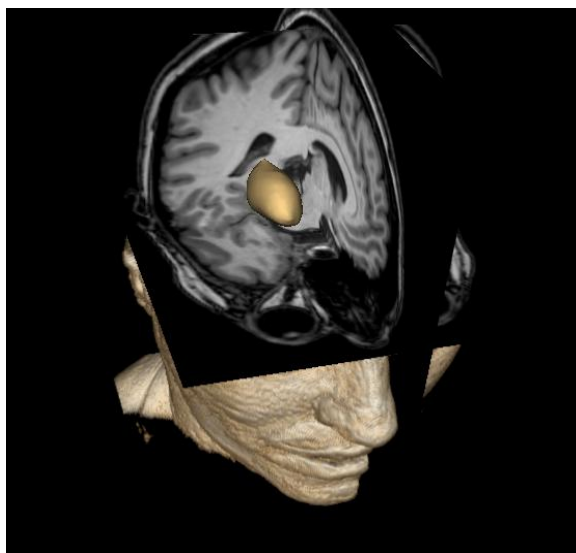


Fig 68. Reconstrucción volumétrica del núcleo lenticular derecho y proyección del mismo sobre los tres planos del espacio y sobre reconstrucción tridimensional cefálica.



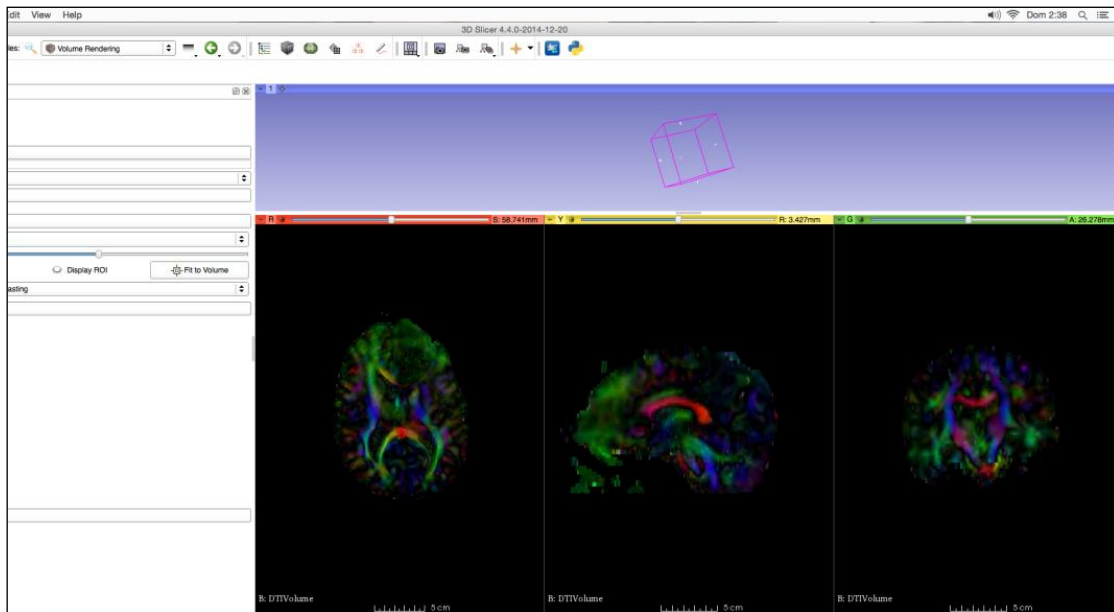


Fig 69. Captura de pantalla reflejando la obtención de imágenes de tractografía mediante 3D Slicer.

Por otro lado, a través del postprocesado de las secuencias espectroscópicas en la estación de trabajo de RM, se obtienen múltiples gráficas, representando la disposición y concentración de los diversos metabolitos en los núcleos grises profundos, siendo posible estimar sus niveles tanto en condiciones normales (fig 70) como ante la presencia de diversas noxas patológicas que en última instancia condicionan los trastornos del movimiento analizados en el apartado de “Introducción”.

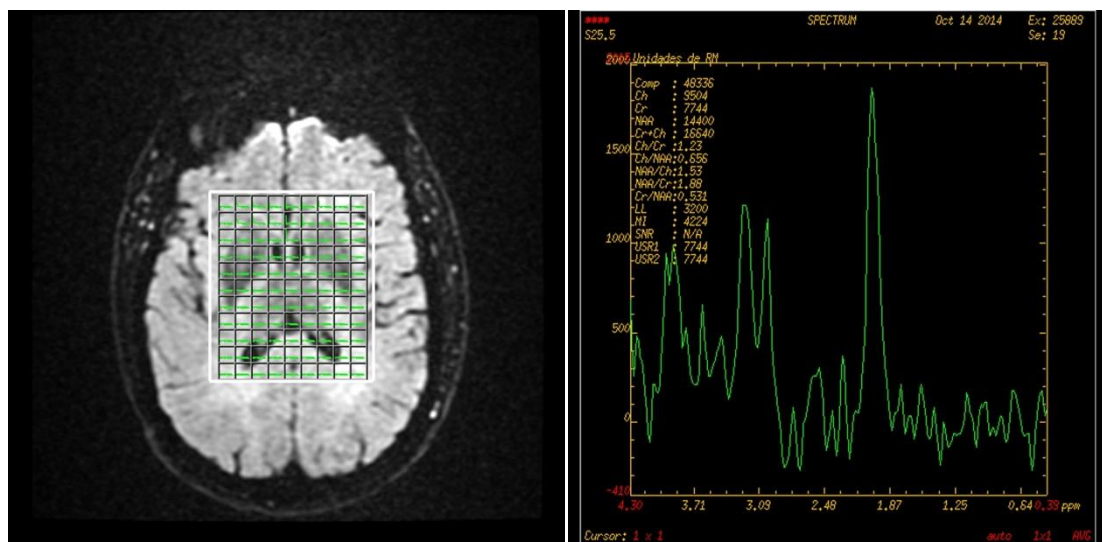


Fig 70. Postprocesado de imágenes de secuencia multivoxel de espectroscopia por RM.

### 5.3.1. Programa 3D Slicer

Es conocida la presencia a día de hoy de numerosos entornos tecnológicos para el procesamiento de imágenes que permiten del desarrollo de reconstrucciones tridimensionales y facilitan la identificación de las diversas estructuras anatómicas presentes en los estudios radiológicos, fundamentalmente de RM. Las más reconocidas incluyen OsiriX®, Amira® y Analyze® y 3D Slicer®, entre otras.

Cabe destacar el importante papel que este último *software* señalado ha tenido en el desarrollo de este trabajo de Tesis.

Fue desarrollado por el Laboratorio de de Inteligencia Artificial del Instituto de Tecnología de Massachusetts y por el Brigham and Women's Hospital, aunque su desarrollo depende principalmente a día de hoy de la Alianza Nacional para la Computación de Imagen Médica.

Se trata por tanto de un *software* dirigido a la Medicina guiada por imagen, pudiendo aportar valiosa información tanto en el diagnóstico como en el planteamiento quirúrgico de determinadas entidades.

Es un programa gratuito que contiene numerosas herramientas para la visualización, procesamiento y análisis de la imagen radiológica. Pueden utilizarse tanto imágenes en formato DICOM, con todo el potencial de información, como imágenes con formatos de visualización habituales (jpg., tiff., etc).

En este trabajo nos hemos centrado principalmente en el uso de esta herramienta para llevar a cabo la segmentación de los núcleos grises de la base realizando reconstrucciones multiplanares y volumétricas que reflejen del modo más exacto posible y con una alta definición de imagen sus características anatómicas y morfométricas y su relación con otros componentes del SNC.

A continuación se describe brevemente su funcionamiento así como los principales pasos seguidos para en el el postprocesado de imágenes:

- Comenzamos pulsando sobre el rectángulo “Load Dicom Data” situado en el lado derecho de la ventana principal, inmediatamente por debajo del saludo de Bienvenida, que permite cargar las imágenes objeto de estudio con formato DICOM.

Aparecen entonces los pacientes que previamente hayamos guardado en nuestro equipo o bien en un dispositivo externo conectado al mismo. Podemos obtener los estudios completos o bien únicamente las series que nos interesen.

- Seleccionamos los elementos oportunos y pulsamos el botón “Load”, situado en la esquina inferior derecha del buscador DICOM (DICOM Browser), con la carga de datos correspondientes (fig 71). Una vez seleccionado el estudio/serie a valorar, el programa incorpora los diferentes archivos y genera una escena de trabajo (fig 72).

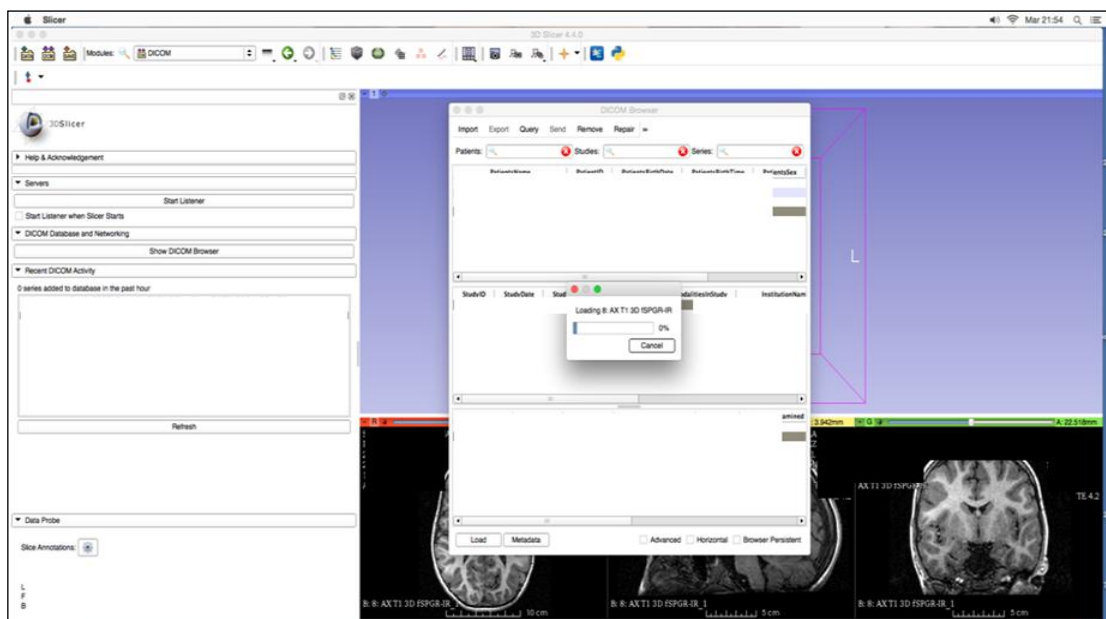


Fig 71. Captura de pantalla de programa 3D Slicer, carga de datos de estudio seleccionado.

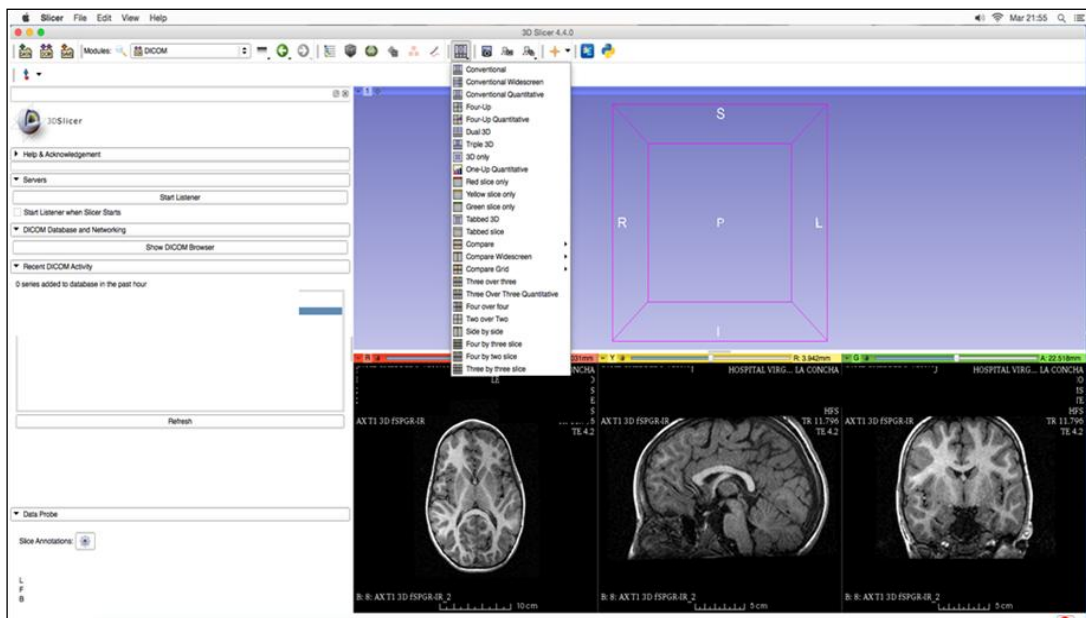


Fig 72. Captura de pantalla de programa 3D Slicer, escena de trabajo inicial con imágenes en plano axial, sagital y coronal.

- La serie escogida aparece en las tres ventanas multiplanares inferiores. Podemos cambiar la configuración de la ventana tridimensional y de estas tres ventanas citadas mediante un desplegable dependiente del icono correspondiente en la barra de herramientas horizontal superior. En esta misma barra disponemos de un amplio desplegable que contiene todas las posibilidades que nos ofrece el programa de análisis de imagen 3D Slicer (*All Modules*) (fig 73).

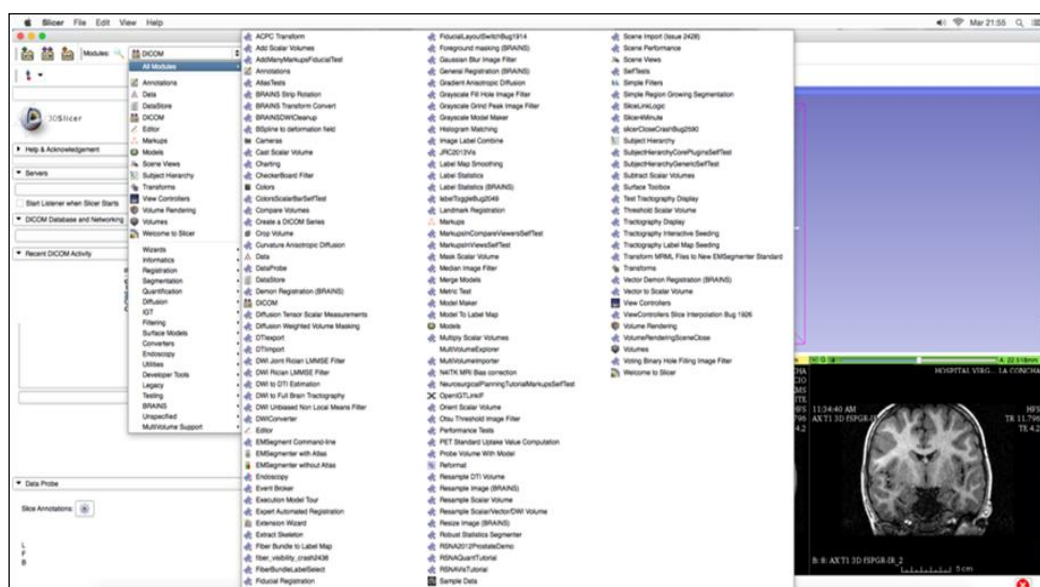


Fig 73. Captura de pantalla de programa 3D Slicer, desplegable con todos los módulos disponibles.

- Para comenzar a trabajar con las imágenes recomendamos escoger un solo plano, lo que hará más simple el manejo.

En principio escogemos generalmente el plano axial, que es el más empleado en los equipos por defecto y el método de adquisición de información más frecuente, por tanto con mayor calidad de imagen.

- A partir de este momento utilizamos el editor de imágenes, bien accediendo a él a través de la barra de herramientas o bien desde el amplio menú de módulos desplegable comentado anteriormente (el icono es un lápiz).

Inmediatamente se abre una ventana cuestionándonos si queremos que se active un código de colores para las diferentes estructuras que queremos estudiar. Confirmamos pulsando “Apply”.

- A partir de este punto nos encontramos dentro del menú del editor, que podemos manejar en la parte derecha de la ventana principal. Existen numerosos iconos disponibles, que nos permitirán desde “pintar” o dibujar el área anatómica pertinente hasta crear nuevos volúmenes tridimensionales que representen la estructura correspondiente.

El icono más empleado es el de “pincel”, tercero comenzando por la izquierda, pudiendo escoger tanto el color a emplear como el grosor del trazo. Nos podemos ayudar además de otros iconos que nos permitirán que el sistema detecte únicamente determinados rangos de escala de grises para ser pintados, lo que facilitará el trabajo (fig 74).

Además podemos, por otro lado, “dilatarse” o “desgastarse” el relleno que vayamos obteniendo, para un resultado más perfecto. O bien añadir áreas colindantes conectadas con la estructura a estudio en caso necesario.

- Una vez que hemos seleccionado toda la estructura objeto de estudio utilizaremos el módulo *Model Maker* para crear un volumen a partir de la misma, disponible dentro del amplio menú desplegable que contiene la totalidad de módulos, dependiente de la barra de herramientas superior.

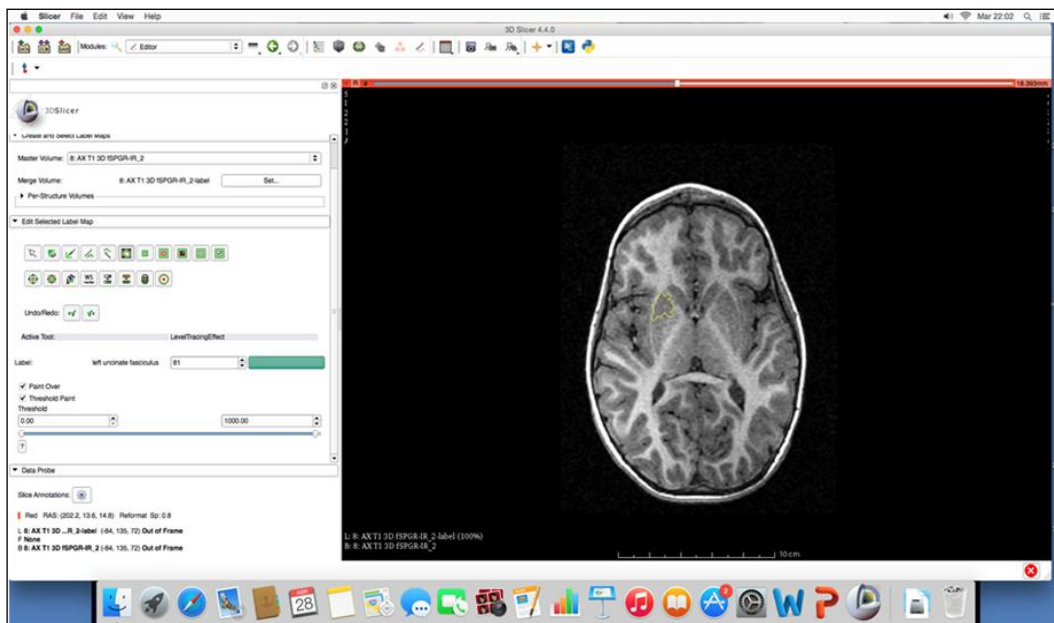


Fig 74. Editor de imágenes del programa 3D Slicer. A la izquierda de la imagen se aprecian las herramientas disponibles para realizar la segmentación.

A su vez disponemos de una serie de parámetros dentro de este apartado que podemos modificar para obtener un aspecto morfológico determinado de la figura atendiendo a diversos parámetros como relieve, color, luminosidad, etc.

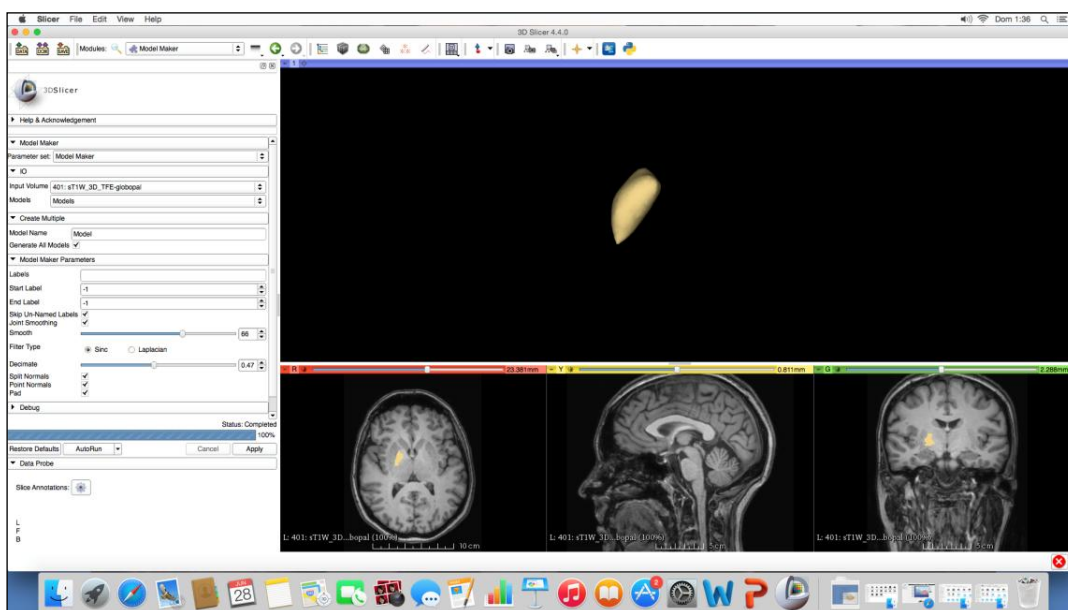


Fig 75. Módulo *Model Maker* obteniendo reconstrucción volumétrica del globo pálido derecho.

Una vez ajustados, y pulsando previamente en la opción “Create New ModelHierarchy”, pulsáramos en “Apply” para la obtención de la imagen tridimensional (fig 75).

- Podemos mantener la apariencia de la pantalla que describimos al inicio de este pequeño tutorial o bien establecer otro formato donde sólo aparezca el modelo creado.

También es posible acceder a un esquema resumen que refleja cada uno de los pasos ejecutados en la creación del modelo, que puede o no esconderse para ajustar los parámetros del mismo, y tener de esta forma recogida la totalidad de la información de las diferentes acciones realizadas en el manejo de la imagen.

- Por otra parte en la esquina superior derecha de la imagen tridimensional existen varios iconos que al pulsarlos despliegan varias opciones de visualización-apariencia del volumen, en cuanto a color de fondo, transparencia, orientación, representación o no de los ejes de coordenadas, etc.

- Es posible también superponer los diferentes planos puros de estudio para una información espacial más precisa y completa, a través de la activación de los mismos mediante iconos desplegados situados en la esquina superior derecha de cada ventana multiplanar.

Se pueden incluso asociar los tres planos del espacio entre sí, con el volumen cerebral total y con la estructura tridimensional estudiada (fig 76).

De este modo se puede representar cualquier componente cerebral de forma adecuada y precisa, con una óptima percepción anatómica tanto del elemento citado como del resto de estructuras circundantes.

- En su versión 4.0 el programa 3D Slicer incluye nuevos algoritmos y aplicaciones como técnicas de cuantificación y desarrollo de estudios de tractografía.

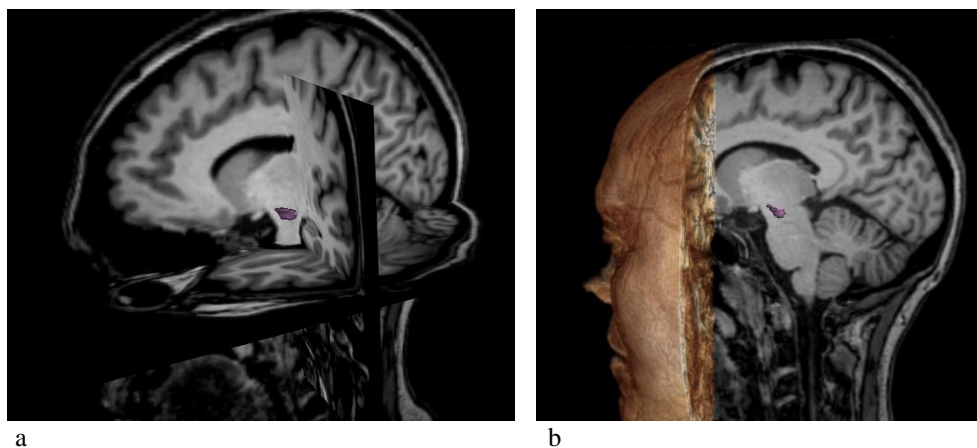


Fig 76. (a, b). Reconstrucción volumétrica de la sustancia negra y proyección sobre los tres planos del espacio (a). Proyección sobre plano oblicuo sagital con reconstrucción volumétrica cefálica global y extracción secundaria de región parietooccipital para una mejor visualización (b).

El estudio de tractografía se realizó a partir de imágenes de RM, secuencia potenciada en difusión, mediante un proceso previo de mascarización para excluir el cráneo y empleando posteriormente la herramienta “*DWI (Difussion Weighted Image) to DTI (Difussion Tractography Image) Estimation*” del módulo difusión con el fin de obtener un mapa de color con la dirección de las fibras. Para obtener las imágenes de tractografía utilizamos la herramienta *DWI to Full Brain Tractography*. Resulta muy útil escoger simultáneamente la RM convencional y la tractografía obtenida para una mejor identificación de los tractos de sustancia blanca.



# **RESULTADOS**



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Clasificación de los núcleos basales

Existe amplia controversia a la hora de clasificar o catalogar a los núcleos grises profundos.

El término *núcleos de la base* como tal se refiere a las agrupaciones de somas neuronales realmente inmersas en la profundidad de los hemisferios cerebrales (neostriado y globo pálido) mientras que muchos autores consideran como *núcleos relacionados* a otras estructuras localizadas en el diencefalo (núcleo subtalámico), mesencefalo (sustancia negra) y protuberancia (núcleo pedunculopontino).

Los núcleos basales se encuentran anatómicamente y funcionalmente separados en circuitos paralelos que procesan distintos tipos de información desde el punto de vista conductual, actuando principalmente por desinhibición.

La alteración de las interacciones neuroquímicas entre los elementos que los conforman se traduce en alteración del movimiento, aunque también pueden ocasionar déficits significativos en otras funciones como la actividad mental, la cognición y la percepción.

La división principal que se va a emplear en esta Tesis es la utilizada a día de hoy por una gran mayoría de neurocientíficos, separando los núcleos basales en **núcleos dorsales y ventrales** desde un punto de vista anatómico.

Los **núcleos dorsales** incluyen el *neostriado* (es decir, núcleo caudado y putamen) y el *paleostriado* o globo pálido (GP) (figs 77 y 78).

Desde un punto de vista funcional, se asocian a ellos la sustancia negra, el núcleo subtalámico (de Luys) y la formación reticular pontina parabraqual (que contiene el núcleo tegmental pedunculopontino) (figs 79 y 80).

Los **núcleos ventrales** son el núcleo accumbens, la sustancia innominada (sinónimo de pálido ventral), el núcleo basal de Meynert y el tubérculo olfatorio. Se localizan bajo la comisura anterior.

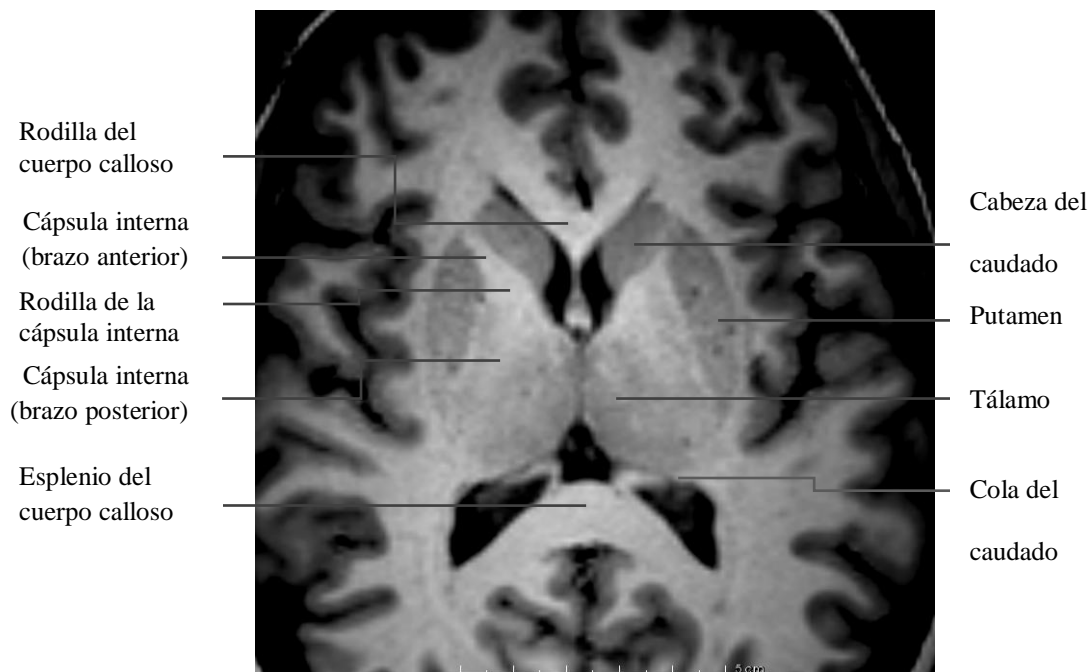


Fig 77. Imagen de RM, secuencia 3DFSPGR, plano axial, donde se aprecian la mayoría de los núcleos basales y estructuras adyacentes, destacando los principales tractos de sustancia blanca circundantes.

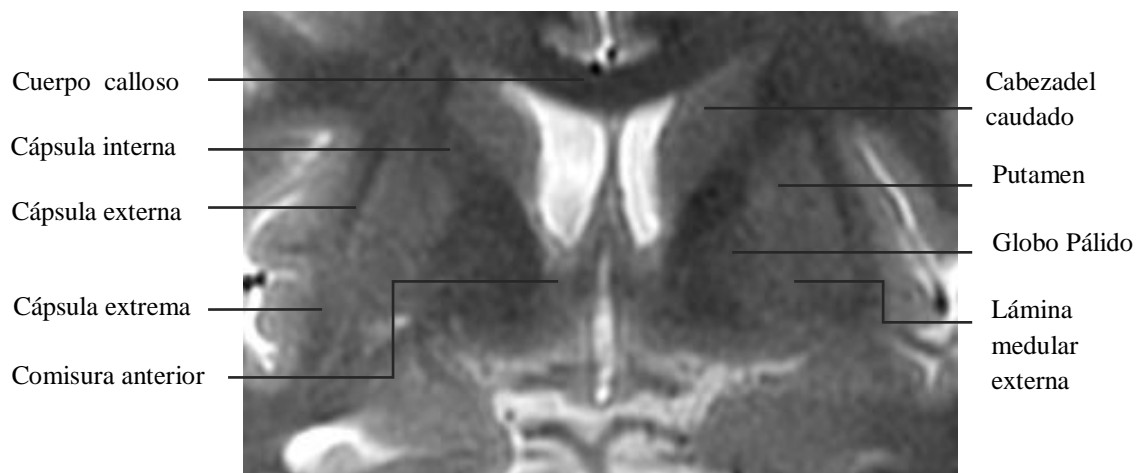


Fig 78. Imagen de RM, secuencia potenciada en T2 en plano coronal. Relación de núcleos de la base con los tractos de sustancia blanca adyacentes.

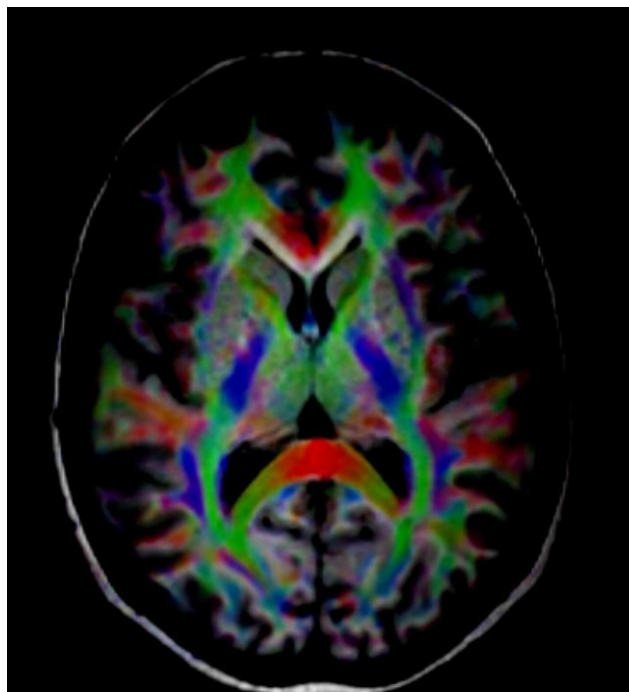


Fig 79. Tractografía, representando los diversos haces de sustancia blanca que rodean los núcleos basales, plano axial. En color verde brazo anterior y rodilla de la cápsula interna. En azul brazo posterior de la cápsula interna y cápsula externa.

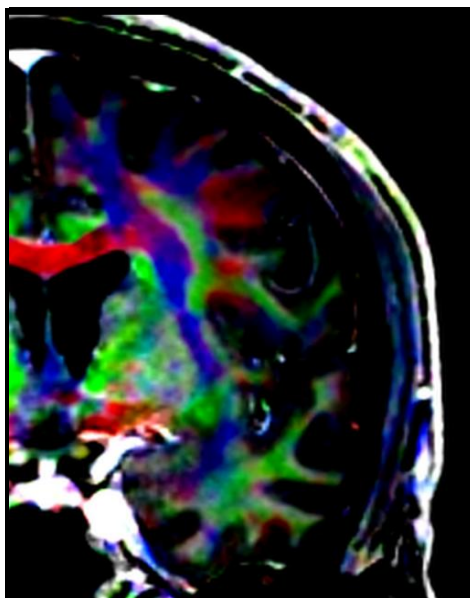


Fig 80. Tractografía, representando los diversos haces de sustancia blanca que rodean los núcleos basales, plano coronal, hemisferio izquierdo. En color verde brazo anterior y rodilla de la cápsula interna. En azul, cápsula externa.

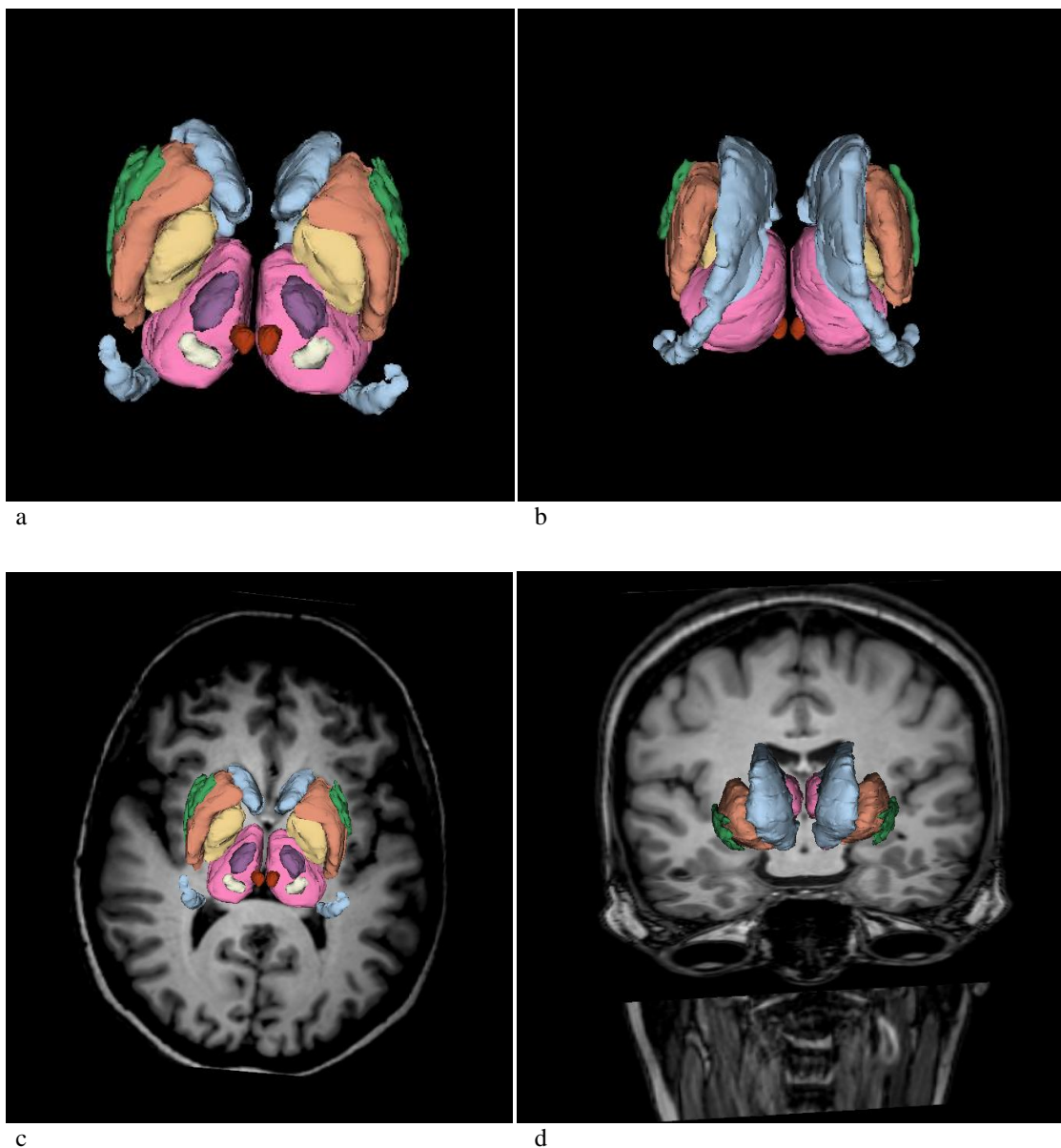


Fig 81. Representación tridimensional global de los núcleos de la base citados, visión inferior (a) y superior (b). Superposición a imágenes de RM, secuencia 3DFSPGR, en plano axial (c) y coronal (d). Idéntico código de colores que el utilizado en su descripción individual. Azul: núcleo caudado. Naranja: Putamen. Amarillo: Globo pálido. Morado: Sustancia negra. Rojo: Núcleo rojo. Blanco: Núcleo subtalámico. Estructuras relacionadas: Verde: Claustro. Rosa: Tálamo.

Como se comentó previamente, existen otras formaciones integrantes de las vías que pasan por estos grupos celulares y que se consideran núcleos asociados.

En este trabajo se han catalogado como tales el núcleo subtalámico, la sustancia negra y el núcleo rojo (figs 81 y 82).

El núcleo subtalámico de Luys, la zona incerta y la porción más craneal de la sustancia negra componen junto con el núcleo rojo parte de la región

subtalámica, que se sitúa inferiormente a la capa óptica y prolonga el segmento mesencefálico. Descansa sobre la extremidad superior del pedúnculo cerebral.

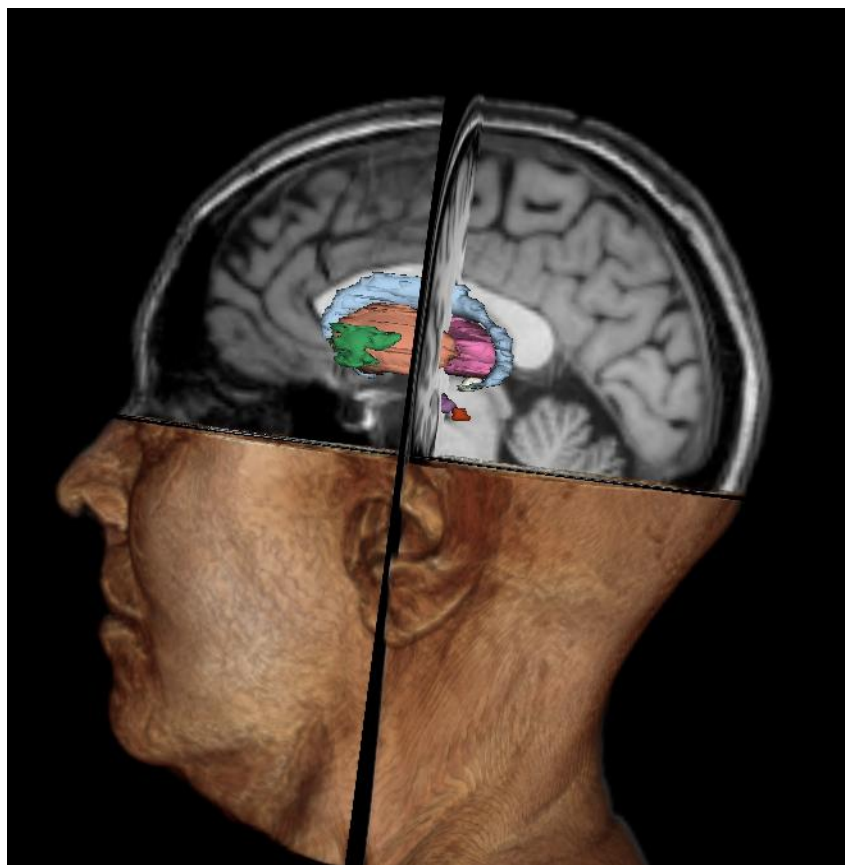


Fig 82. Reconstrucción volumétrica con superposición de los núcleos basales en corte oblicuo-sagital.

El complejo centromediano-parafascicular del tálamo y el núcleo tegmental pedunculopontino (formación reticular pontina parabraquial) no han sido incluidos como tal en esta tesis puesto que la tecnología de imagen disponible en este momento no permite una adecuada representación de estos componentes dado su tamaño y localización.

## 6.2. Descripción antomorfológica

### 6.2.1. Complejo estriado

Conformado por el *neostriado* (caudado y putamen) (figs 83 y 84) y por el *estriado ventral* (núcleo accumbens y partes del tubérculo olfatorio).

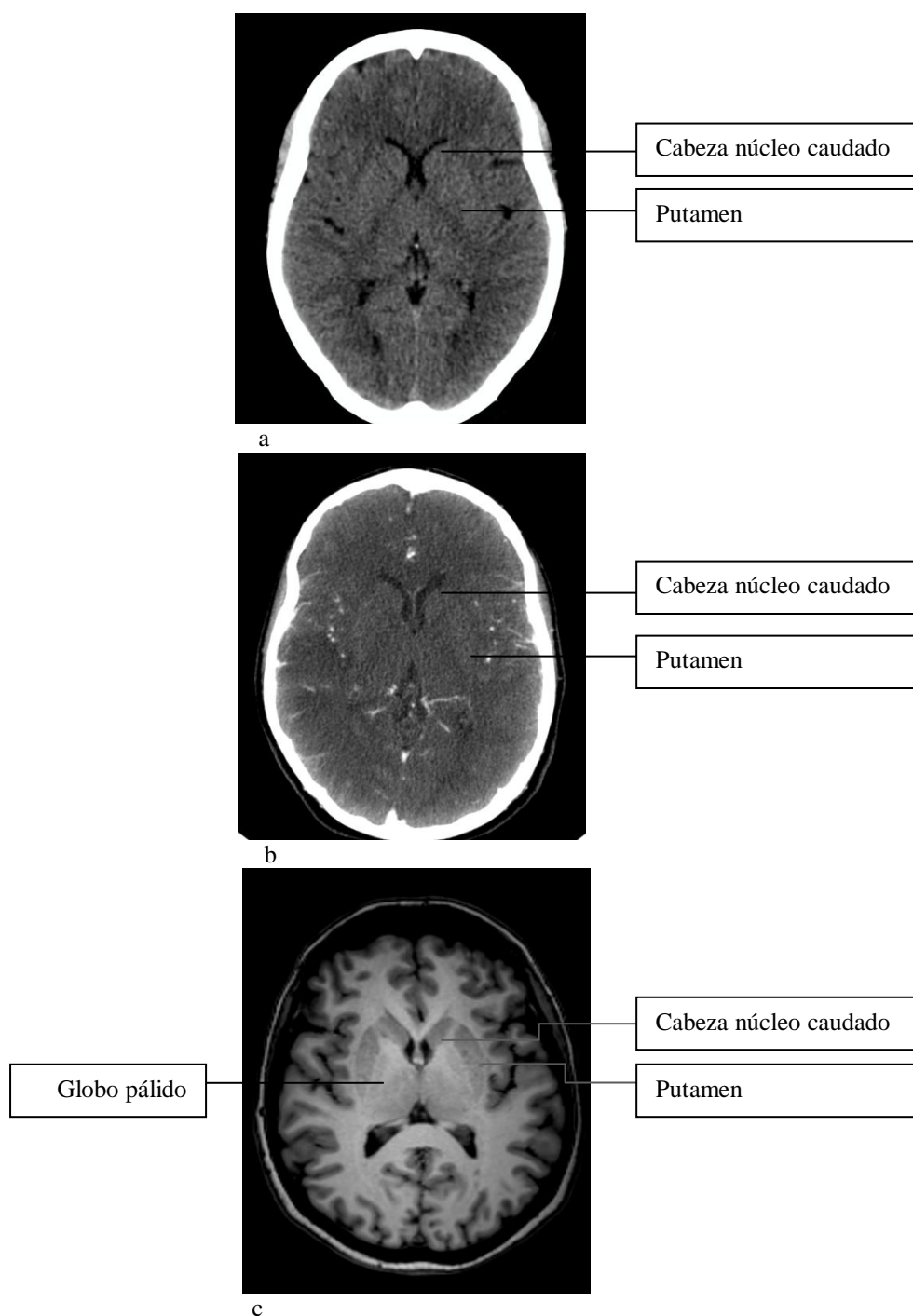


Fig 83. Estudio de TC de diferentes pacientes, sin (a) y tras administración de contraste (b), observando los principales núcleos de la base. Imagen correspondiente de RM, secuencia 3DFSPGR, plano axial (c), identificando con mayor claridad los núcleos grises citados, incluso individualizando ambos globos pálidos (pertenecientes al complejo palidal) del putamen.

### 6.2.1.1. Neoestriado

Es con mucho la estructura subcortical de mayor volumen en el cerebro de los mamíferos, unos 10 cc en el cerebro humano. Engloba al núcleo caudado y al putamen (figs 83 y 84).



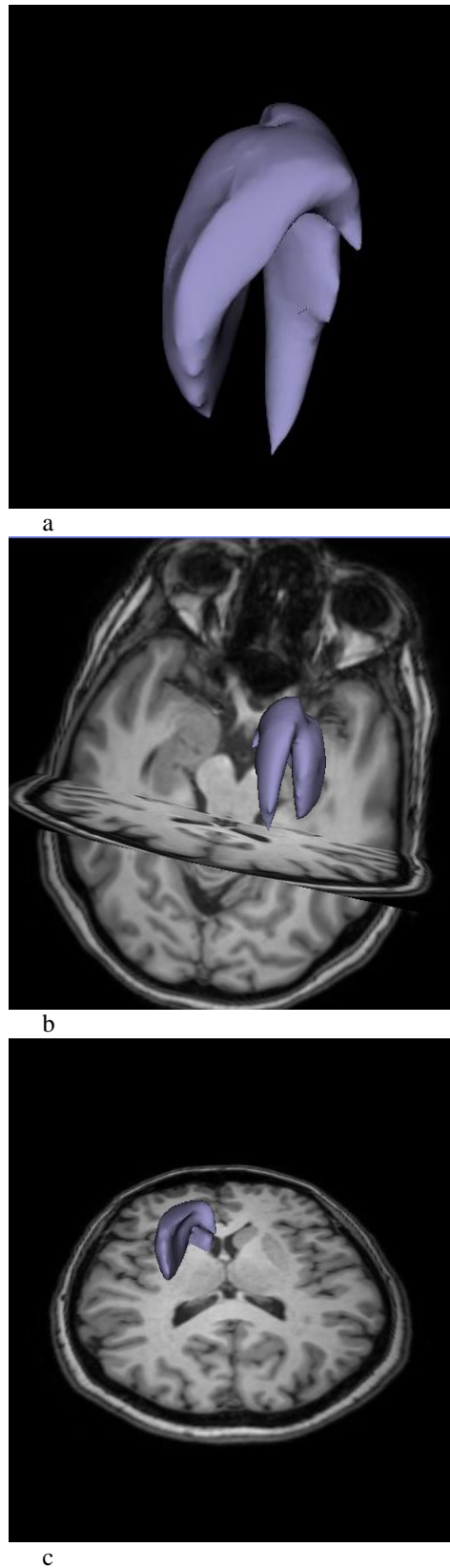


Fig 84. Reconstrucción volumétrica del neostriado conformado por el núcleo caudado y el putamen, suponiendo conjuntamente ambas estructuras la formación subcortical de mayor volumen (a). Superposición a planos axial y coronal (b) y proyección oblicua (c).

### 6.2.1.1.1. Núcleo caudado

El núcleo CAUDADO se sitúa inmediatamente lateral al núcleo lentiforme describiendo en torno al mismo y a la cápsula interna una curva con morfología en “C”, siguiendo un plano vertical y anteroposterior, con orientación de la concavidad en sentido ventral (fig 85).

Sus dos extremidades son por tanto anteriores, una superior y otra caudal. Muestra mayor volumen en su aspecto anterosuperior, la porción cefálica o cabeza del caudado.

Disminuye progresivamente de grosor, cuerpo del caudado, hasta su extremidad inferior ó cola. De este modo muestra morfología anular incompleta, abierto anterior e inferiormente (figs 85, 86, 87 y 88).

Este núcleo posee dos caras, dos bordes y dos extremidades (fig 88). Por un lado encontramos la cara libre o ventricular, de la convexidad, y la cara adherente o de la concavidad.

La *cara libre* se relaciona con el ventrículo lateral y está recubierta por epitelio ependimario (fig 87).

Se divide en tres porciones, que corresponden a los tres segmentos de la curva que describe el núcleo caudado: superior, medio e inferior.

El segmento superior conforma la parte anterior y lateral del suelo del asta frontal del ventrículo lateral. El segmento medio corresponde a la porción central del ventrículo lateral. El segmento inferior forma parte del techo del asta temporal del ventrículo lateral y se encuentra recubierto por una fina capa de sustancia blanca.

La *cara adherente* de la cabeza y del cuerpo del caudado se encuentra en relación con la cápsula interna (figs 77 y 78) la cual forma parte de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y que se sitúa lateralmente al tálamo y en continuidad con la base del con el pedúnculo cerebral. La cara adherente de la cola del caudado se separa del núcleo lenticular por una lámina de sustancia blanca sublentiforme.

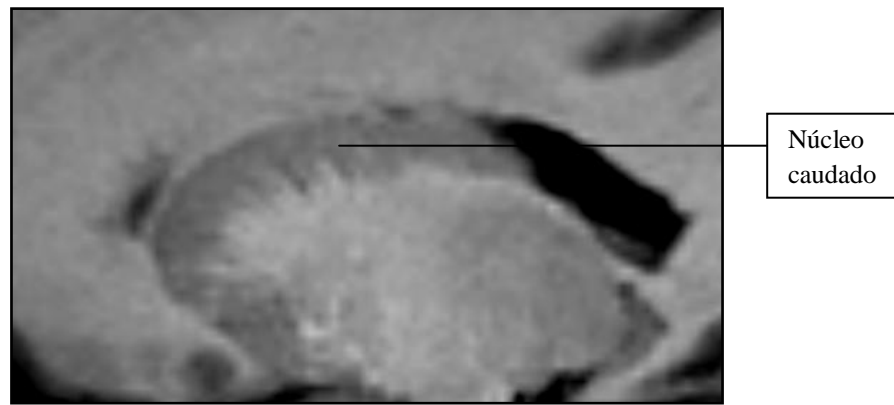


Fig 85. Estudio de RM, imagen 3D FSPGR, plano sagital, mostrando la morfología en “C” del núcleo caudado.



Fig 86. Estudio de RM, imagen 3D FSPG, plano coronal. Se observan ambos núcleos caudados y lenticulares.

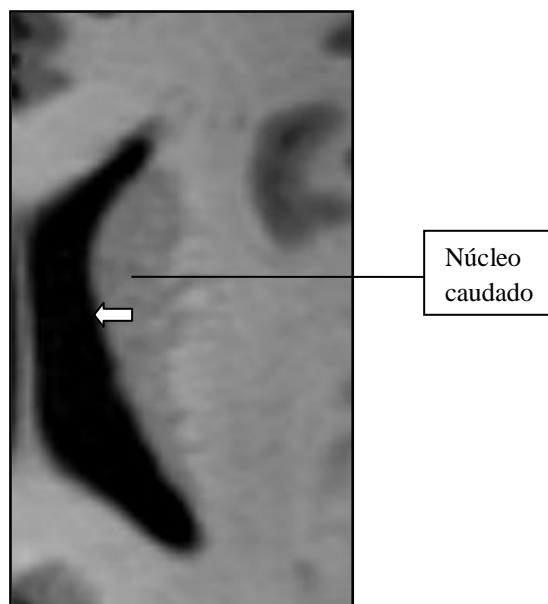


Fig 87. Estudio de RM, imagen 3D FSPGR, plano axial. Núcleo caudado izquierdo. Destacar la relación de su cara libre con el ventrículo lateral (flecha).

Los bordes se dividen en borde medial y borde lateral.

El *borde medial* presenta a su vez distintas relaciones en los tres segmentos del núcleo caudado.

El borde medial del segmento superior bordea la cara superior del tálamo por su aspecto externo, encontrándose separados ambos núcleos por el surco tálamoestriado, localizado sobre el suelo del asta frontal del ventrículo lateral. Dicho surco está recorrido por tres estructuras superpuestas desde superficie hasta profundidad, la lámina córnea que forma parte de la lámina afixa, la vena tálamoestriada superior y la estría terminal o cintilla semicircular, constituida por fibras nerviosas.

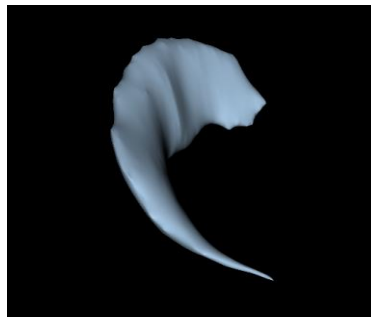
El borde medial del segmento medio se corresponde con la extremidad posterior del tálamo y se encuentra recorrido por la estría terminal, que a su vez también bordea el segmento inferior recorriendo este borde interno del núcleo caudado hasta el cuerpo amigdalino.

El *borde lateral* forma el límite superior de la cápsula interna en la zona que corresponde a la cabeza del núcleo caudado. Se localiza concretamente en el punto de unión de cápsula interna con centro semioval o corona radiata.

En tercer lugar tenemos las dos extremidades del caudado: la extremidad anterosuperior y la extremidad anteroinferior.

La *extremidad anterosuperior* se localiza muy próxima a la del núcleo caudado del hemisferio contralateral, separada únicamente por el septum pellucidum. Corresponde a la extremidad anterior del asta frontal del ventrículo lateral en sentido craneal y a la sustancia blanca del lóbulo frontal anteriormente (figs 86 y 89).

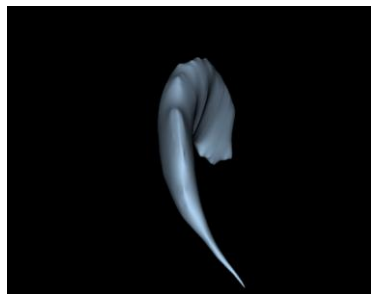
La *extremidad anteroinferior* del caudado termina en el límite anterior del asta temporal del ventrículo lateral, inmediatamente posterior al núcleo amigdalino.



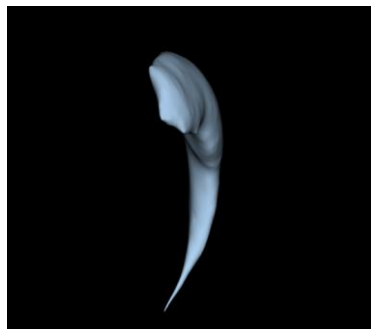
a



b



c



d

Fig 88. Reconstrucciones volumétricas del núcleo caudado en diferentes proyecciones, superomedial (a), superior (b), posterior (c) y anterior (d), donde se observan sus caras, bordes y extremidades.

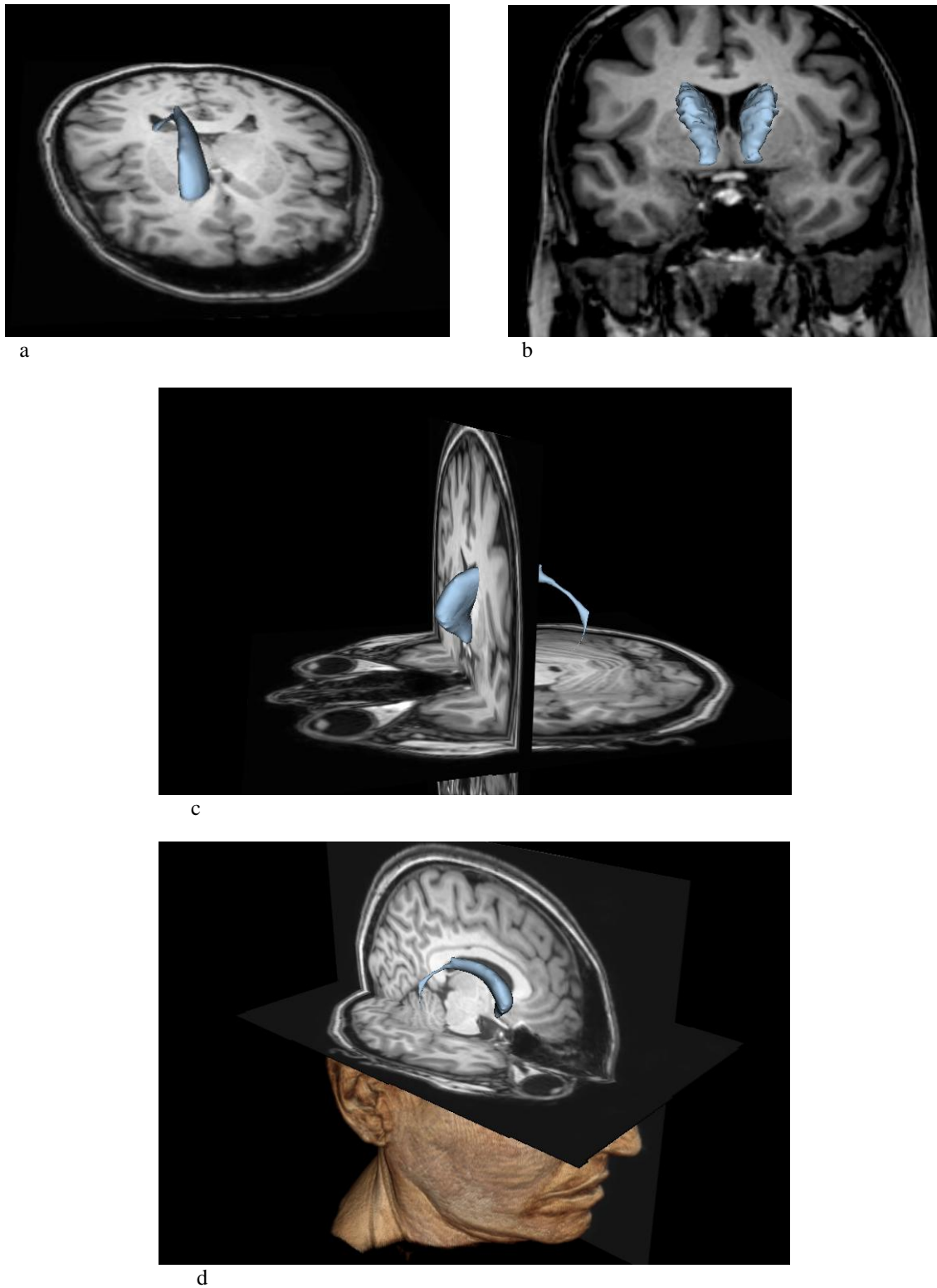
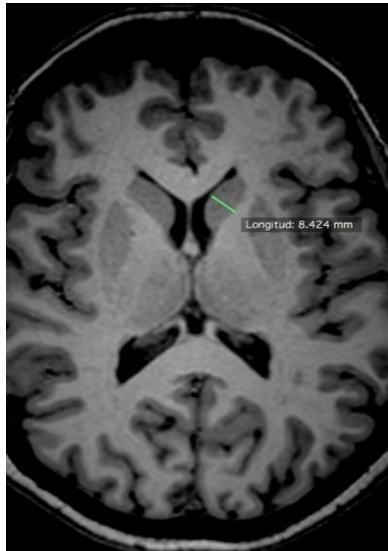


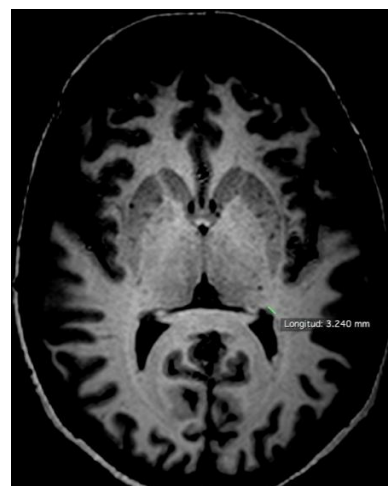
Fig 89. Reconstrucciones volumétricas del núcleo caudado sobre plano axial (a), coronal (b), sagital (c) y sobre reconstrucción multiplanar (d), objetivando la localización anatómica del núcleo caudado y su relación con las estructuras de vecindad.



a



b



c

Fig 90. Medidas de cabeza (a), cuerpo (b) y cola (c) del núcleo caudado, imagen de RM, secuencia potenciada en T1, plano axial.

Las dimensiones del núcleo caudado obtenidas en este trabajo a través de la recogida de datos morfométricos y mediante herramientas de segmentación objetivaron un grosor medio de aproximadamente 8 mm a nivel de porción cefálica-cuerpo y de 3 mm a nivel de cola y un volumen medio de 4,7cc (+/- 0,7cc) (figs 90 y 91).

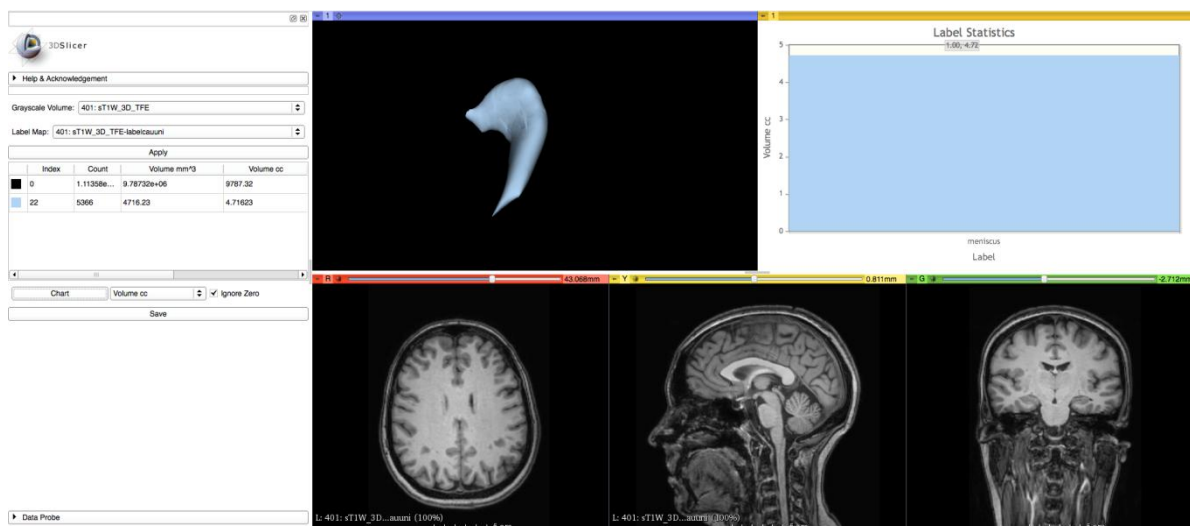


Fig 91. Cálculo de volumen del núcleo caudado a través del *software* 3D Slicer.

#### 6.2.1.1.2. Putamen

A diferencia del caudado, el núcleo lentiforme no es homogéneo, se divide en tres segmentos por dos láminas verticales de sustancia blanca (lámina medular lateral y lámina medular medial) (fig 92).

El *segmento lateral* es el más voluminoso y constituye el PUTAMEN. Los *segmentos intermedio y medial* conforman el GLOBO PÁLIDO, atravesado por numerosas estrías de sustancia blanca que le otorgan su aspecto claro, de ahí su nombre (figs 93 y 94). La anchura del globo pálido disminuye de forma progresiva hacia las extremidades del núcleo lenticular, conformadas únicamente por el putamen.

El núcleo lentiforme se sitúa lateralmente (fig 95) al núcleo caudado y al tálamo, si bien presenta menor longitud que el caudado, que lo sobrepasa anterior y posteriormente (figs 96 y 98).



En el plano coronal el núcleo lenticular es triangular y presenta tres caras, tres bordes y dos extremidades (fig 97).

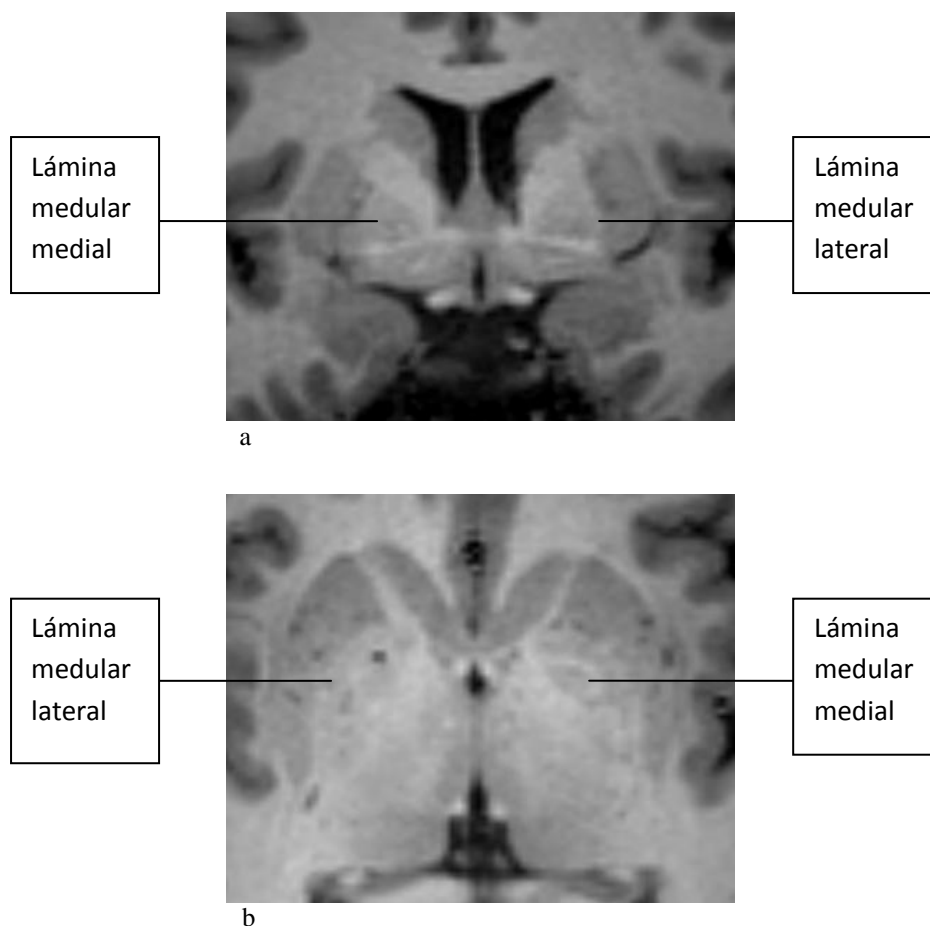


Fig 92. Secuencia de RM, 3D FSPGR, en planos coronal (a) y axial (b). Láminas medulares medial (flecha blanca) y lateral (flecha negra), separando globo pálido externo e interno y globo pálido del núcleo lenticular respectivamente.

La *cara lateral* se separa de la corteza del lóbulo de la ínsula por una fina capa de sustancia blanca, que se divide a su vez en cápsula externa y cápsula interna por otra fina capa, esta vez de sustancia gris, llamada claustro.

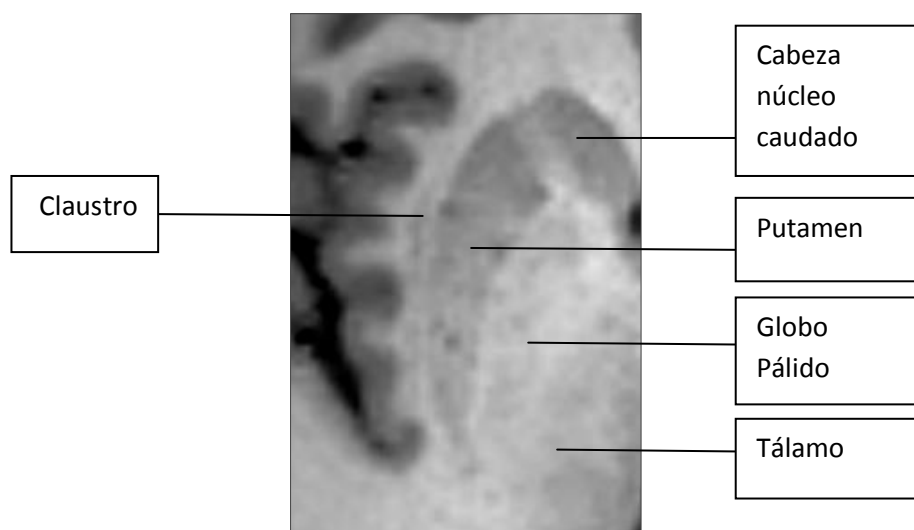


Fig 93. Núcleo lenticular derecho, conformado por putamen y globo pálido, localizado en situación lateral a tálamo y a núcleo caudado. Se puede apreciar incluso el claustrum, separado del putamen por la cápsula externa. Imagen de RM, secuencia 3D FSPGR, plano axial.

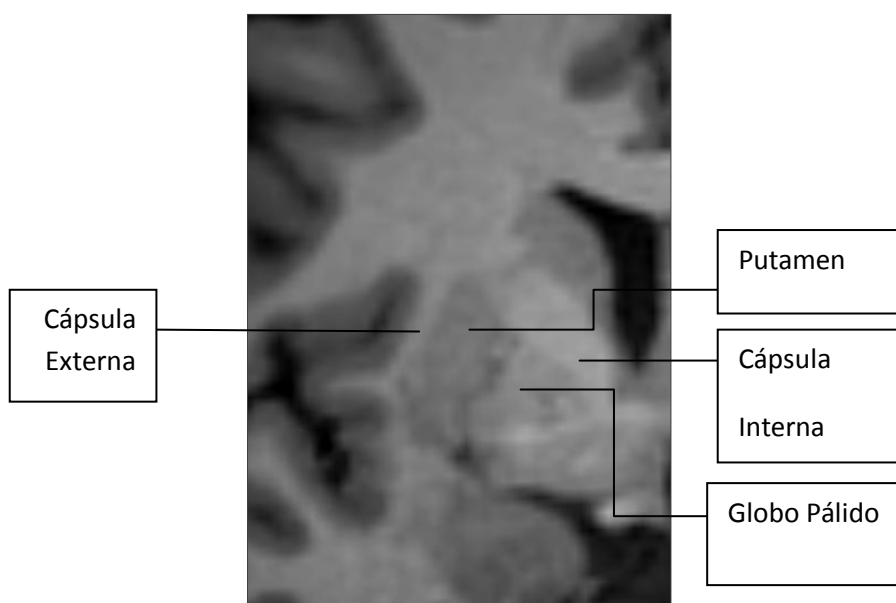


Fig 94. Imagen de RM, secuencia 3D FSPGR, plano coronal, donde se identifica el núcleo lenticular constituido por el putamen y el globo pálido y sus relaciones con los tractos de sustancia blanca: el brazo anterior y rodilla de la cápsula interna y la cápsula externa.

La *cara superomedial* corresponde en toda su extensión a la cápsula interna. Es oblicua inferior y medialmente en su parte central y tiende a volverse vertical hacia sus extremidades. En el plano axial esta cara es, por tanto, angular, y el vértice del ángulo ocupa su parte media (fig 97). Su extremidad anterior se une a la cabeza del núcleo caudado por finos puentes de sustancia gris.

La *cara inferior* se orienta en sentido caudal y está separada del techo del asta temporal del ventrículo lateral por una capa en la que se diferencia la cola del caudado.

El *borde superior* y el *borde inferior* son convexos y se unen con las dos extremidades (fig 97). El *borde medial* forma un ángulo obtuso que sobresale en sentido interno y que corresponde a la rodilla de la cápsula interna (fig 98).

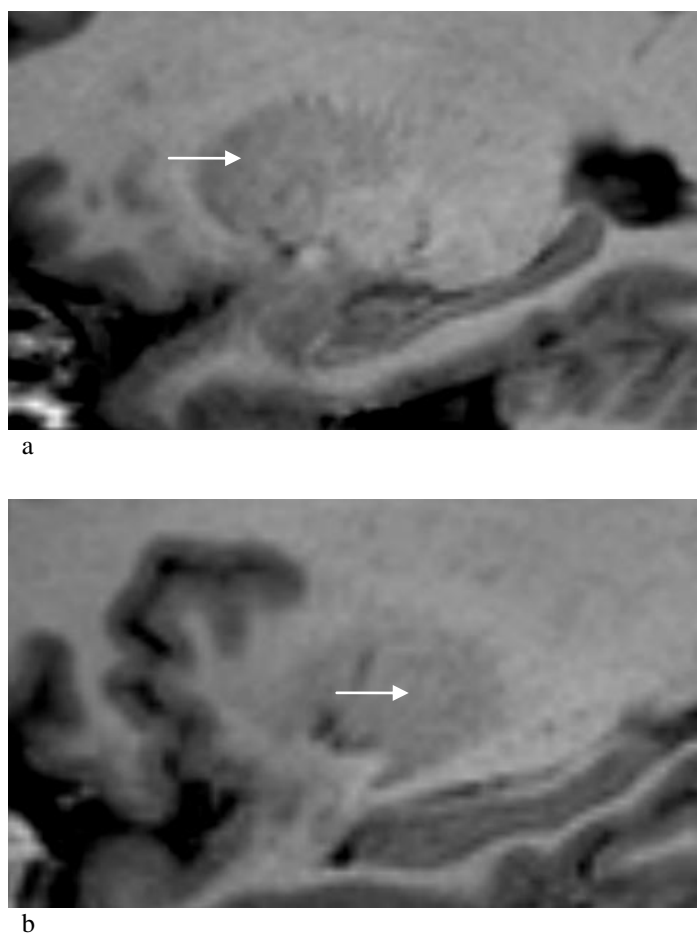


Fig 95. Imágenes de RM, secuencia 3D FSPGR, plano sagital, donde se identifica el núcleo lenticular (flechas) de más medial (a) a más lateral (b).

La *extremidad posterior* es libre. La *extremidad anterior* se une a la extremidad anterior del núcleo caudado a través de una ancha franja de sustancia gris, y a la cola del caudado mediante otra lámina de sustancia gris, el pedúnculo del núcleo lentiforme.

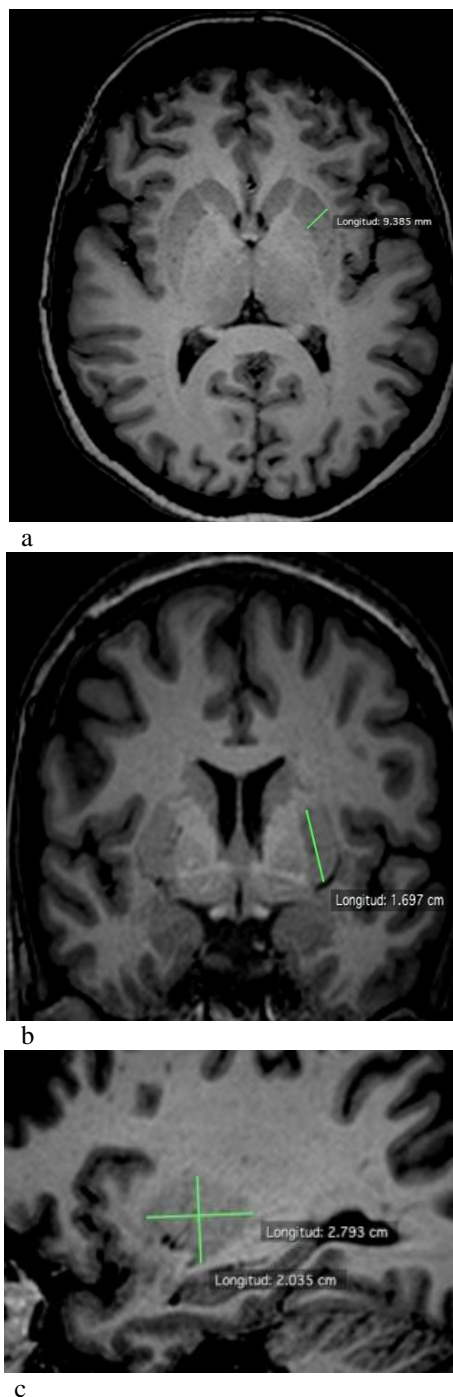
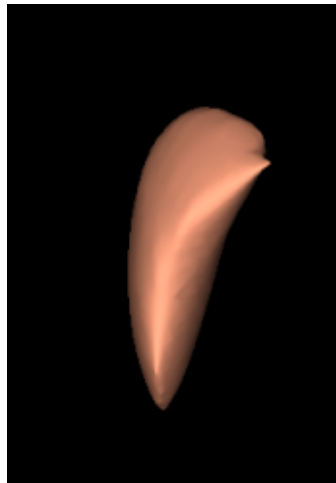
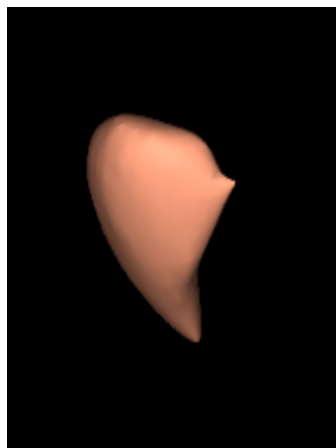


Fig 96. Medidas del eje anteroposterior máximo del cuerpo del putamen en plano axial (a) y del eje craneocaudal en plano coronal (b). También se refleja tanto su eje anteroposterior como su eje craneocaudal en el plano coronal (c).

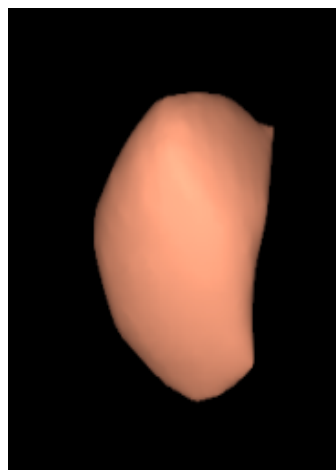
El grosor medio del putamen es de aproximadamente 9 mm y el volumen medio estimado en los pacientes estudiados es de aproximadamente 4,8cc (+/- 0.6) (fig 99). Así, la suma de los volúmenes del núcleo caudado y el putamen, es decir, del estriado, se encuentra en torno a los 10 cc en nuestro trabajo.



a

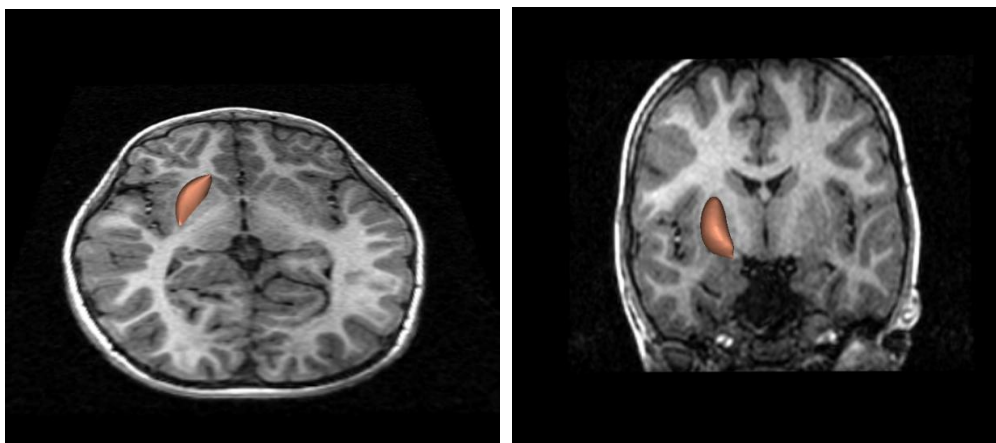


b



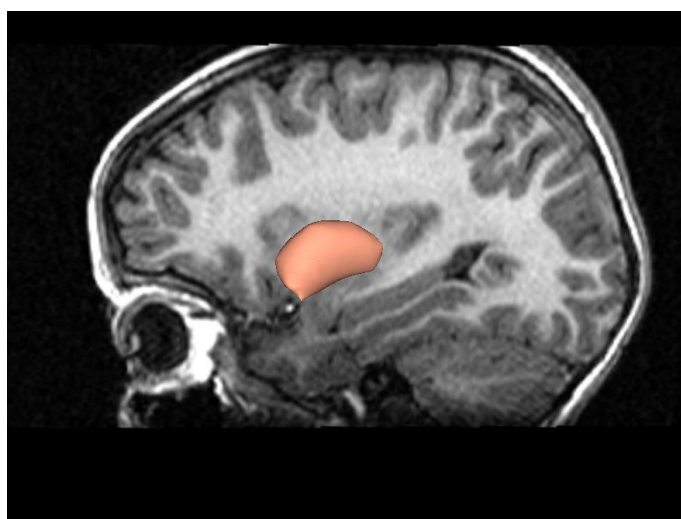
c

Fig 97. Reconstrucciones tridimensionales del putamen, visión superior (a), anterior (b) y lateral (c).

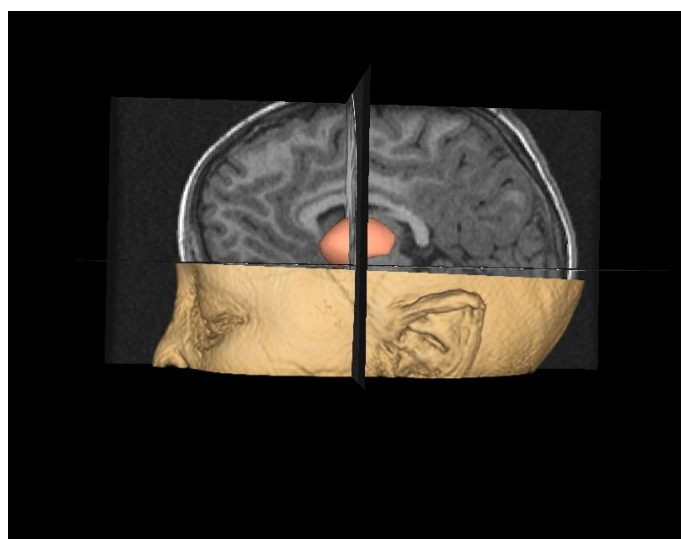


a

b



c



d

Fig 98. Reconstrucciones tridimensionales del putamen y su proyección sobre imágenes de RM en el plano axial (a), coronal (b) y sagital (c). Representación volumétrica del putamen en el plano sagital, línea media (d).

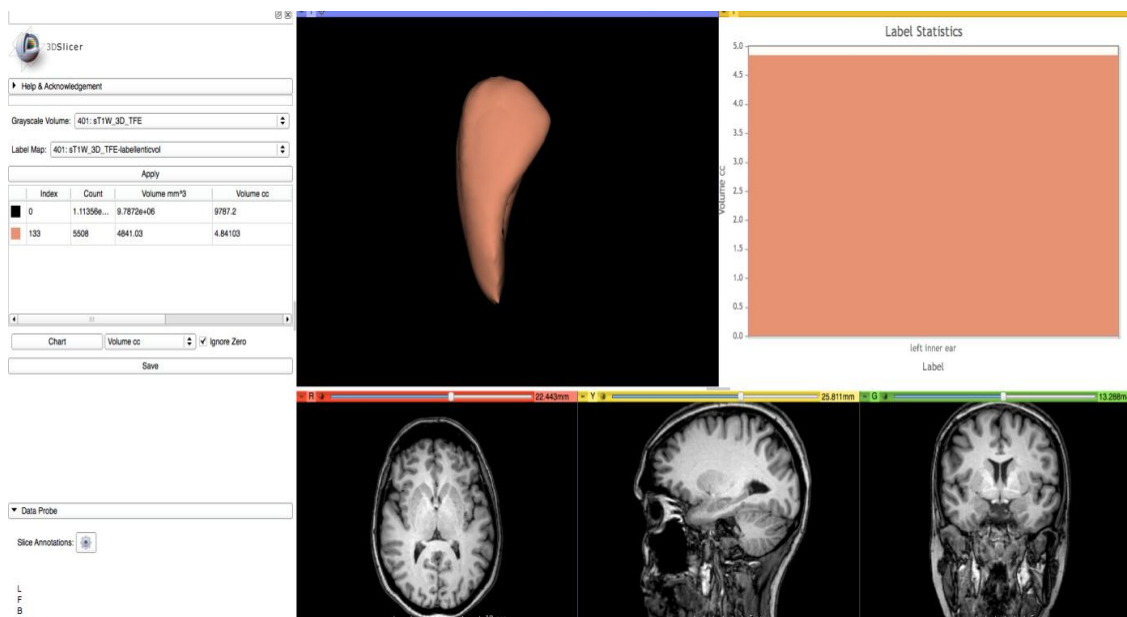


Fig 99. Cálculo de volumen del putamen a través de la plataforma de reconstrucción de imágenes 3D Slicer.

Es importante desde el punto de vista funcional recordar que tanto el núcleo caudado como el putamen tienen un mismo origen embriológico y poseen conexiones semejantes.

Están separados en la mayor parte de su extensión por fibras de la cápsula interna, llegando a fusionarse en la parte más rostral y ventral.

El putamen, lateralmente se relaciona con el claustró, una fina lámina de sustancia gris (fig 100) que se extiende en sentido vertical entre la corteza del lóbulo de la ínsula y la cara externa del núcleo lentiforme (figs 101, 102 y 103).

Se encuentra localizado entre la cápsula extrema y la cápsula externa, capas de sustancia blanca que lo separan de la cara lateral del núcleo lenticular medialmente y de la sustancia gris del lóbulo de la ínsula en sentido lateral. Supone un volumen muy pequeño (fig 104).

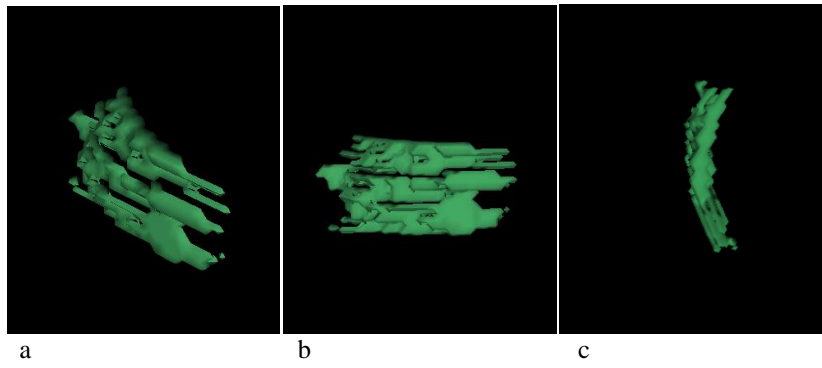


Fig 100. Claustro o antemuro. Visión tridimensional en proyección oblicua-anterior (a), lateral (b) y superior (c).

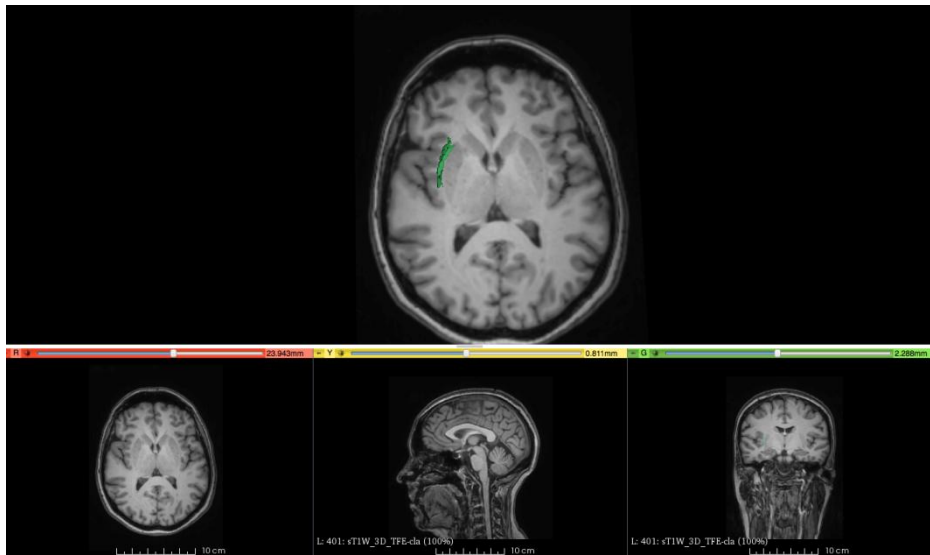


Fig 101. Reconstrucción volumétrica del claustro superpuesta a imagen de RM en plano axial y su correspondiente localización en resto de planos del espacio.

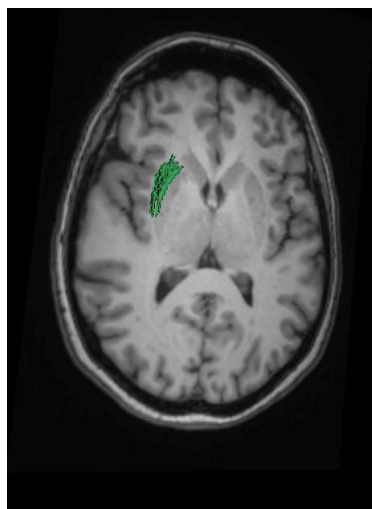


Fig 102. Antemuro en proyección axial-oblicua.



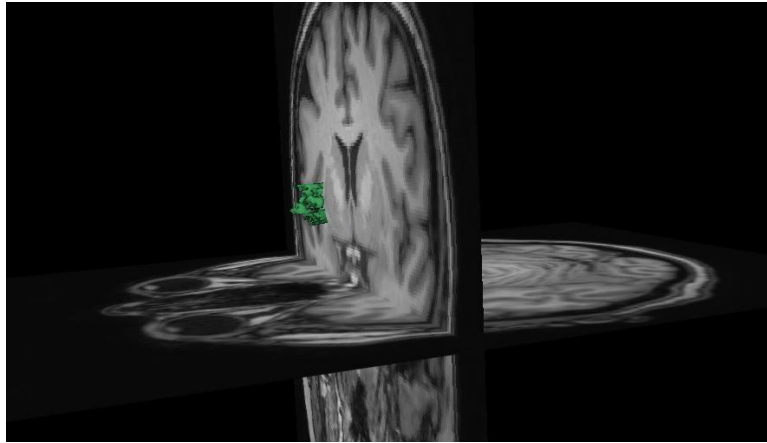


Fig 103. Reconstrucción tridimensional del claustrum y proyección sobre plano coronal, referencia añadida: plano axial.

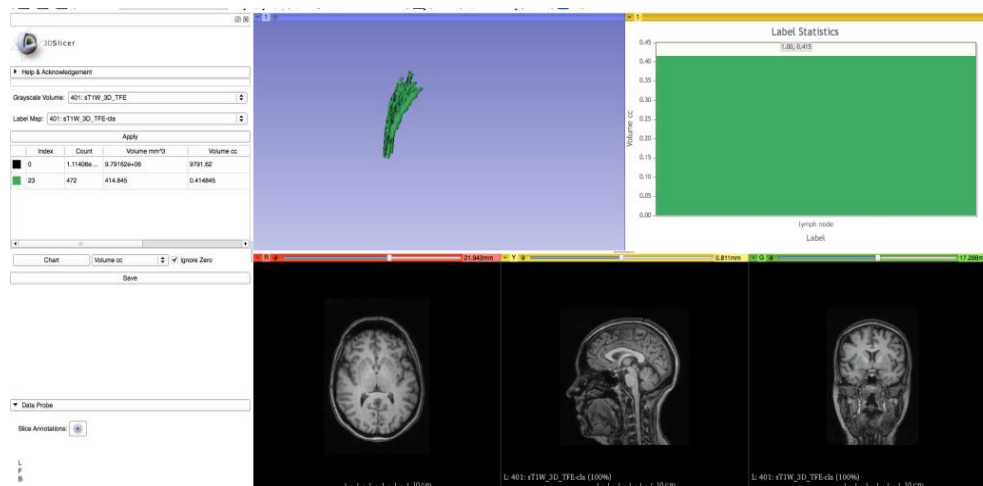


Fig 104. Cálculo de volumen del claustrum mediante el programa de reconstrucción y manipulación de imágenes 3D Slicer.

### 6.2.1.2. Estriado ventral

El núcleo ACCUMBENS (fig 105) se localiza en la parte más superior y anterior del hemisferio, coincidiendo con la zona donde el putamen se continúa con la cabeza del caudado, medial a parte de la sustancia perforada anterior.

Forma la mayor parte del estriado ventral.

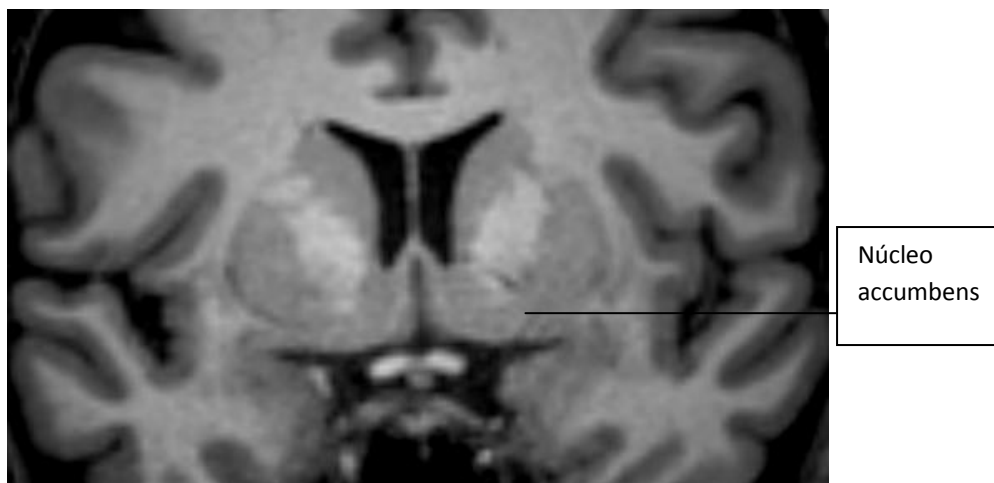


Fig 105. Núcleo accumbens.

Existen zonas del TUBÉRCULO OLFATORIO que se consideran parte del estriado ventral también por similitud en su composición celular y química.

### **6.2.2. Complejo palidal**

Compuesto por el *globo pálido* y el *pálido ventral*. Contiene fundamentalmente neuronas GABAérgicas con actividad espontánea que inhiben sus dianas de forma tónica.

#### **6.2.2.1. Globo pálido**

A pesar de que se encuentran separados anatómicamente por la lámina medular medial y, a pesar de poseer diferentes funciones, estos dos segmentos se encuentran conectados entre sí mediante fibras palidopalidales (figs 106 y 107).

Se divide en segmento medial y lateral, también denominados globo pálido interno (GPi) y externo (GPe) respectivamente (figs 108, 109 y 110).

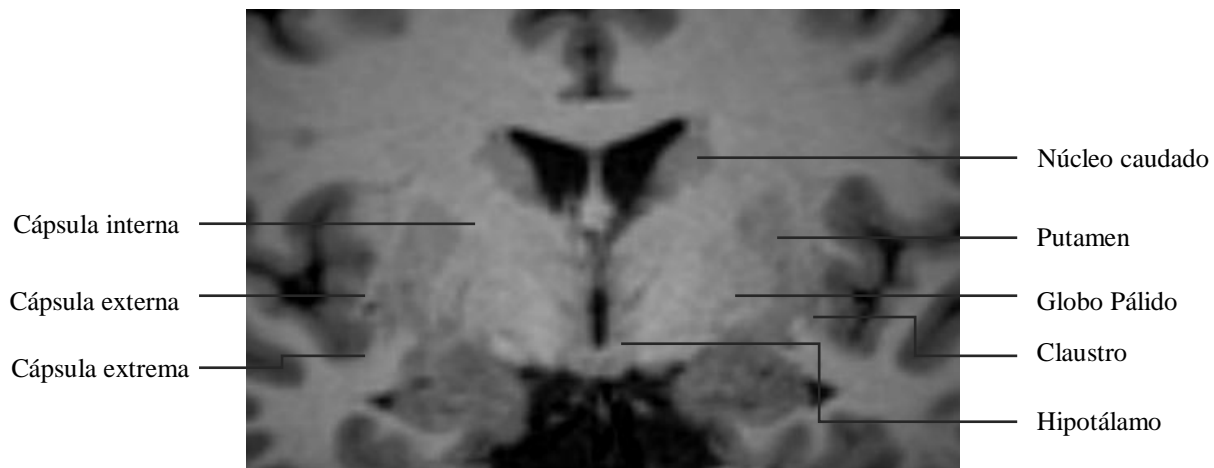


Fig 106. Imagen de RM, secuencia 3DFSPGR, plano coronal. Relación del globo pálido con putamen y núcleo caudado y con fibras de sustancia blanca.

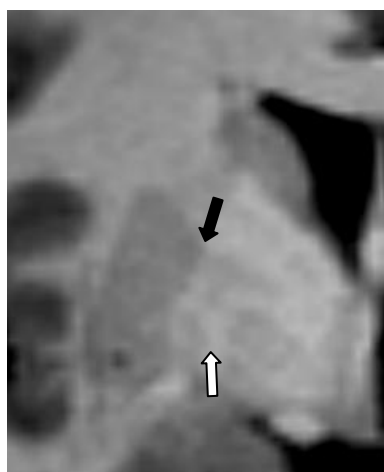


Fig 107. Globo pálido derecho, plano coronal, imagen de RM obtenida mediante secuencia 3DFSPGR. Se aprecian con mucha claridad las láminas medulares medial (flecha blanca) y lateral (flecha negra).

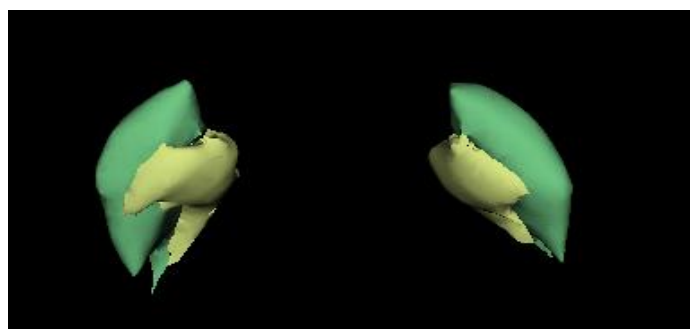


Fig 108. Reconstrucciones volumétricas de los segmentos externo (verde) e interno (amarillo) de sendos globos pálidos. Visión superior.

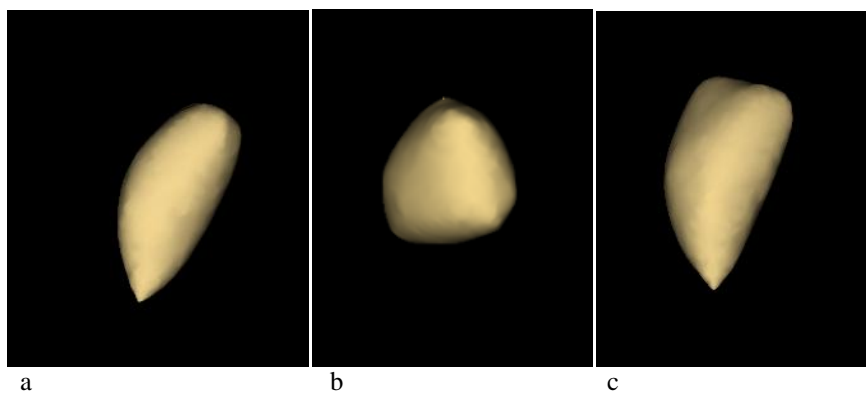


Fig 109. Reconstrucciones volumétricas del globo pálido, incluyendo tanto su componente medial como lateral. Visión superior (a), anterior (b) y lateral (c), respectivamente.

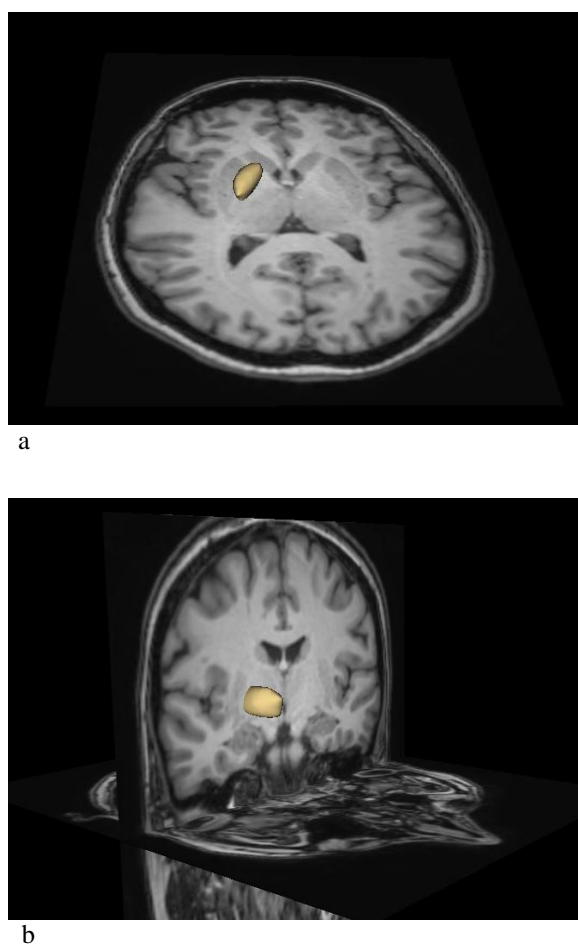
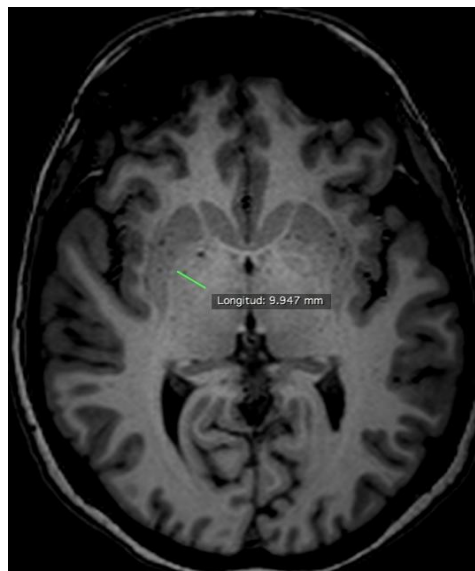
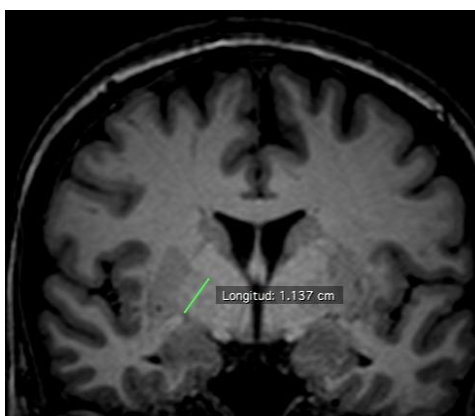


Fig 110. Reconstrucciones volumétricas superpuestas a plano axial (a) y oblívico coronal (b).

Se localiza inmediatamente medial al putamen, alcanza un espesor medio global de aproximadamente 10 mm y presenta un volumen medio de 1.8 cc (+/- 0.2) (figs 111 y 112).



a



b

Fig 111. Medida del eje transversal máximo y del eje craneocaudal del globo pálido en planos axial (a) y coronal (b) respectivamente.

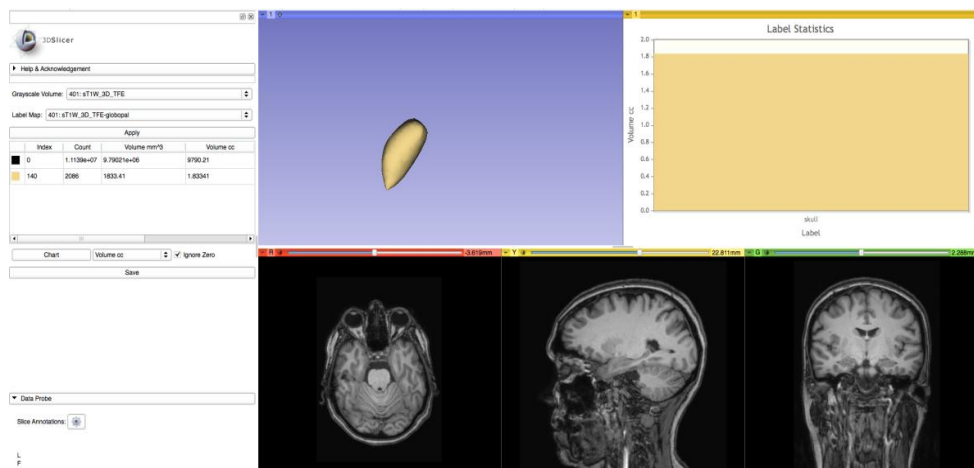


Fig 112. Cálculo de volumen del globo pálido a través del programa 3D Slicer.

El globo pálido se relaciona en sentido medial con el tálamo.

Los tálamos son núcleos voluminosos de sustancia gris que se sitúan a ambos lados de la cavidad del tercer ventrículo (figs 113 y 114).

Cada uno de ellos muestra morfología ovoide con una extremidad posterior gruesa, siendo su diámetro mayor discretamente oblicuo en sentido anteroposterior y lateromedial. Presenta cuatro caras y dos extremidades.

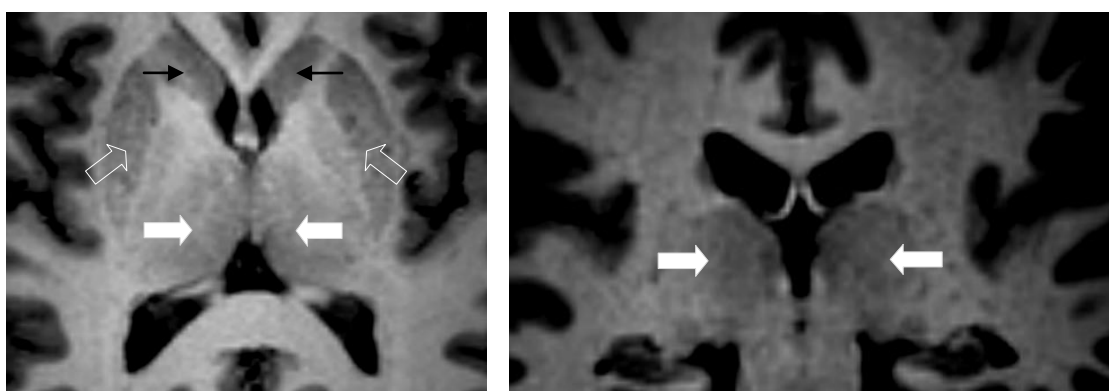


Fig 113. Imágenes de RM, secuencia 3D FSPGR, en planos axial y coronal. Se observan ambos tálamos (flechas blancas) como masas de sustancia gris, voluminosas, discretamente heterogéneas. Se pueden apreciar además en la figura de la izquierda ambos núcleos lenticulares (flechas blancas huecas) y la porción cefálica de de ambos núcleos caudados ( flechas negras simples).

La *cara superior*, denominada también cara óptica, muestra color blanco-grisáceo y morfología triangular de vértice anterior. Lateralmente está limitada por el surco tálamoestriado, que como ya se ha comentado anteriormente separa al núcleo caudado del tálamo, y medialmente por la habénula o pedúnculo anterior del cuerpo pineal. Esta cara se encuentra recorrida por el surco coroideo que la divide en dos segmentos, medial y lateral.

El segmento medial se relaciona con la tela coroidea del tercer ventrículo y con el fórnix. El segmento lateral de la cara superior forma parte del suelo del ventrículo lateral.



Fig 114. Relación de ambos núcleos caudados con estructuras adyacentes, obsérvese la proximidad entre ambos en línea media.

La *cara inferior* del tálamo se encuentra unida al segmento mesencefálico, que a este nivel se denomina región subtalámica.

La *cara medial* se relaciona posteriormente con los colículos.

En sus dos tercios anteriores es libre y forma parte de la pared lateral del tercer ventrículo (fig 114). En esta zona se limita superiormente por la habénula y en sentido inferior por el surco hipotalámico (de Monro) que se extiende describiendo una curva de concavidad superior desde el límite superior del acueducto del mesencéfalo hasta el agujero interventricular.

Este surco indica en la pared externa del tercer ventrículo, la separación entre el tálamo y la región subtalámica.

En el 60% de la población la cara interna del tálamo se une al tálamo contralateral por medio de una lámina de sustancia gris que recibe el nombre de comisura gris o adhesión intertalámica que contiene el núcleo reuniens, vegetativo (figs 113 y 114).

La *cara lateral* es convexa y se encuentra unida al núcleo caudado superiormente y al segmento posterior de la cápsula interna inferiormente.

La *extremidad anterior* es parcialmente libre y conforma el límite anterior del orificio interventricular, el cual separa el tálamo de la columna del fórnix.

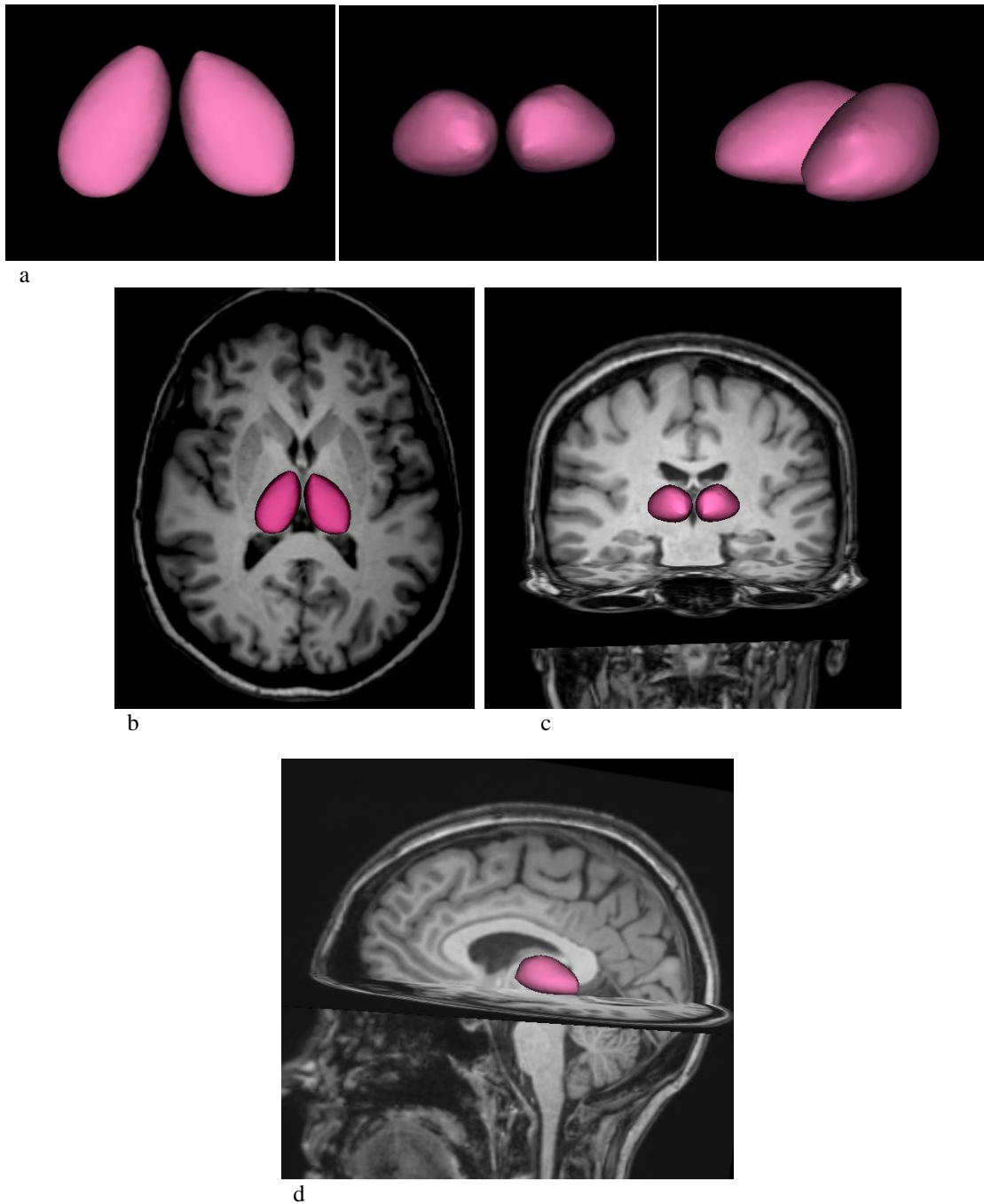


Fig 115. Reconstrucciones volumétricas de ambos tálamos, visión superior, anterior e inferior (a). Proyección sobre imágenes de RM, secuencia 3D FSPGR, en planos axial (b), coronal (c) y sagital (d).



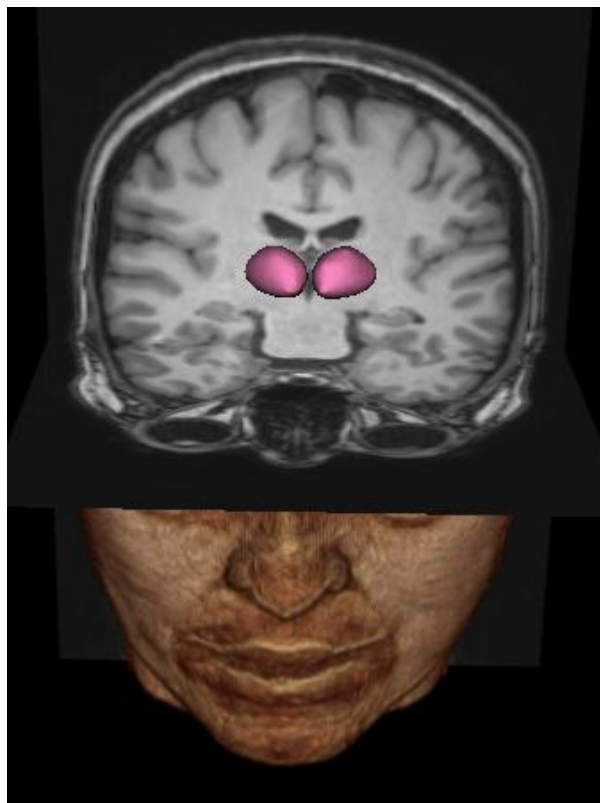


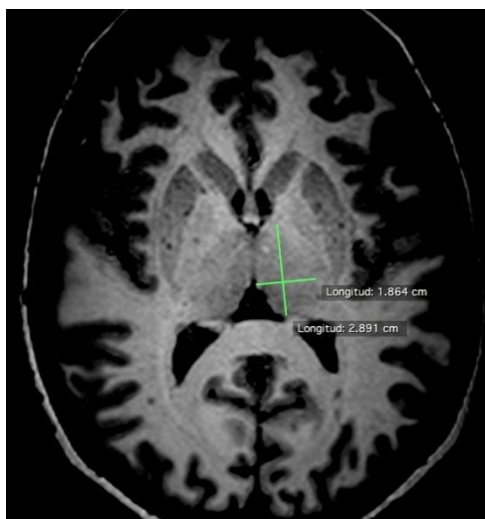
Fig 116. Representación volumétrica de ambos tálamos sobre un plano oblicuo coronal, tomando además como referencia el plano axial, a través de imágenes de RM reformateadas en *Volume Rendering*.

La *extremidad posterior* forma una protuberancia denominada pulvinar, sobre cuya cara inferior el tálamo presenta dos eminencias, los cuerpos geniculados medial y lateral, siendo este último superior al medial.

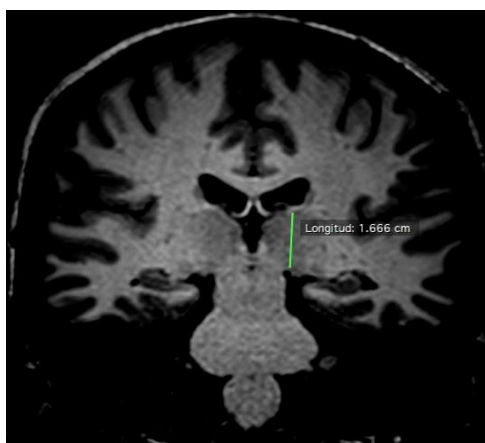
Sus dimensiones medias son unos 3 cm (+/- 0.3) de longitud, 1,8 cm (+/-0.1) de ancho y 1,7 cm de altura (+/- 0.2) (fig 117) y el volumen global medio obtenido en el estudio fue de aproximadamente 6.7 cc (+/- 0.5) (fig 118).

En cuanto a su configuración interna el tálamo es una masa de sustancia gris recubierta por una capa de sustancia blanca que recibe el nombre de estrato zonal, es por ello que la cara ventricular del tálamo es blancogrisácea.

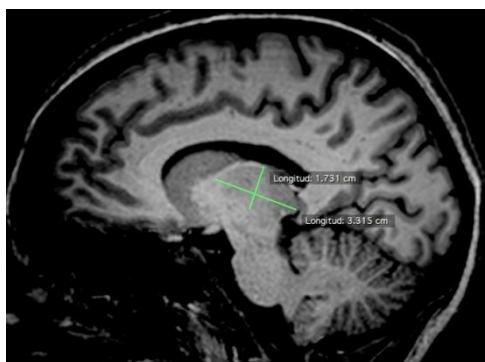
La masa de sustancia gris que constituye cada tálamo se divide en tres masas secundarias diferenciadas por delgadas láminas de sustancia blanca, las láminas medulares interna y externa. Estas masas secundarias son el núcleo anterior, el núcleo medial y el núcleo lateral.



a



b



c

Fig 117. Medidas del tálamo (ejes anteroposterior, transversal y craneocaudal) en el plano axial (a), plano coronal (b) y plano sagital (c).

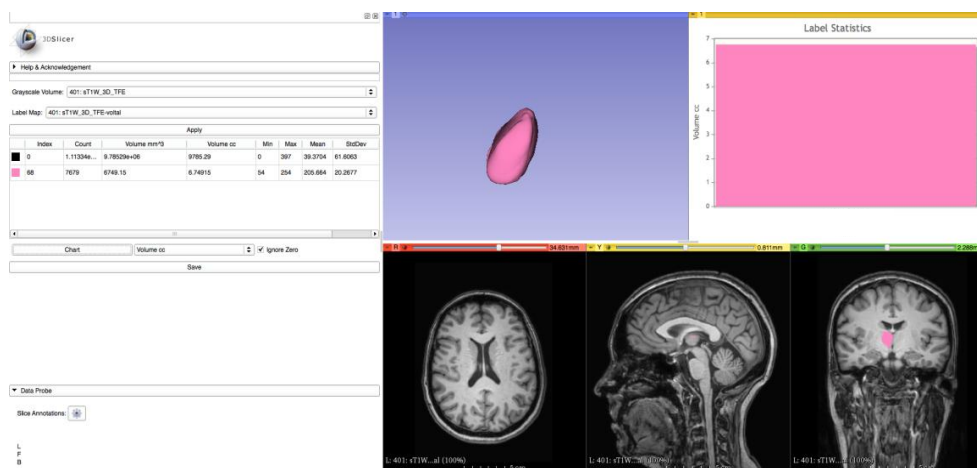


Fig 118. Cuantificación de volumen global del tálamo a través del *software* 3D Slicer.

Como las láminas de sustancia blanca sólo se observan en los tres cuartos anteriores del tálamo, restaría un cuarto núcleo posterior que recibe el nombre de pulvinar, donde se distinguen los cuerpos geniculados medial y lateral, que improntan sobre la extremidad posterior de los tálamos como ocurría con el núcleo de la habénula.

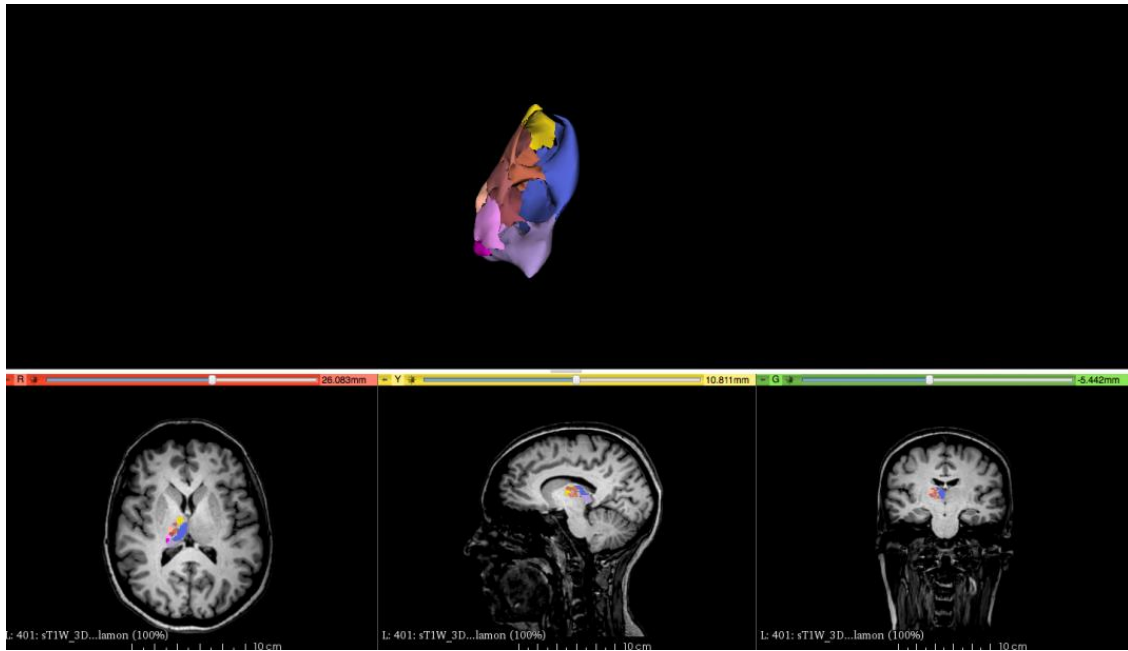
A su vez el núcleo lateral se subdivide en núcleo lateral dorsal (LD), núcleo lateral posterior (LP), núcleo ventral lateral (VL), ventral intermedio (VI) y ventral posterior (VP); éste último se subdivide en los núcleos ventral posteromedial (VPM) y ventral posterolateral (VPL) (fig 119).

El núcleo centromediano y los núcleos intralaminares se localizan en el seno de la lámina medular interna.

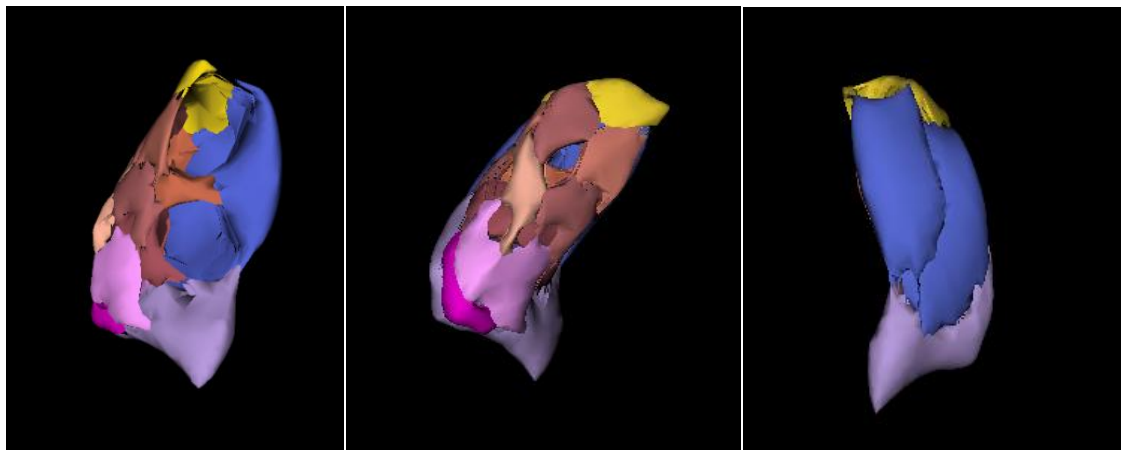
#### 6.2.2.2. Pálido ventral

Es prácticamente sinónimo de la *sustancia innominada* (fig 120), donde destaca el núcleo basal de Meynert, que posee grandes neuronas que contienen acetilcolina.

La sustancia innominada se localiza caudal a la comisura anterior e interna respecto a la sustancia perforada anterior.



a



b

Fig 119. Captura de pantalla de proceso de reconstrucción volumétrica de la estructura interna del tálamo (a), con representación de sus diversos núcleos (b). Código de colores: ■ núcleo anterior; ■ núcleos mediales; ■ núcleo lateral dorsal; ■ núcleo lateral posterior; ■ núcleo ventral anterior; ■ núcleo ventral lateral; ■ núcleo ventral intermedio; ■ núcleo ventral posteromedial; ■ núcleo ventral posterolateral; ■ pulvinar.

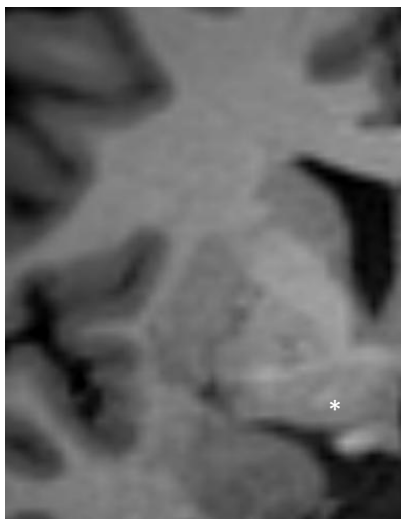


Fig 120. Sustancia innominada (asterisco), que equivale al *pálido ventral*, localizada inmediatamente superior al núcleo subtalámico y caudal a la comisura blanca anterior. Imagen de RM en plano coronal, secuencia 3D FSPGR.

### 6.2.3. Núcleo subtalámico

Constituye la mayor parte del tálamo ventral. Se localiza en situación inmediatamente inferior a la zona incerta (figs 121 y 122) y craneal a la sustancia negra.

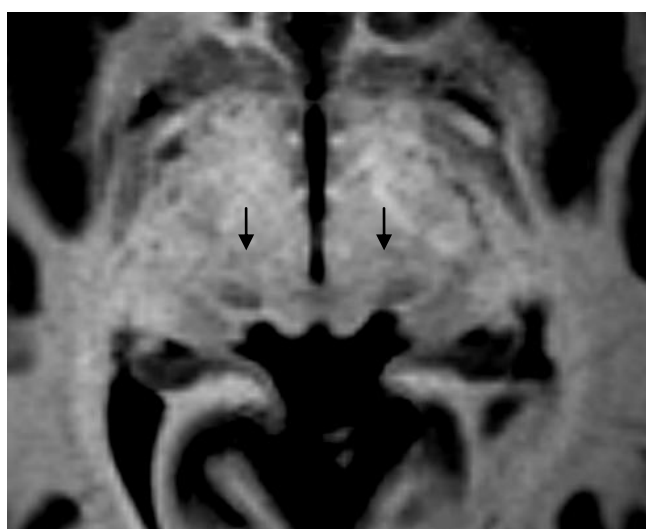


Fig 121. Estudio de RM, secuencia 3DFSPGR, plano axial, se identifican ambos núcleos subtalámicos (flechas) como masas de sustancia gris inmediatamente superiores a la sustancia negra.

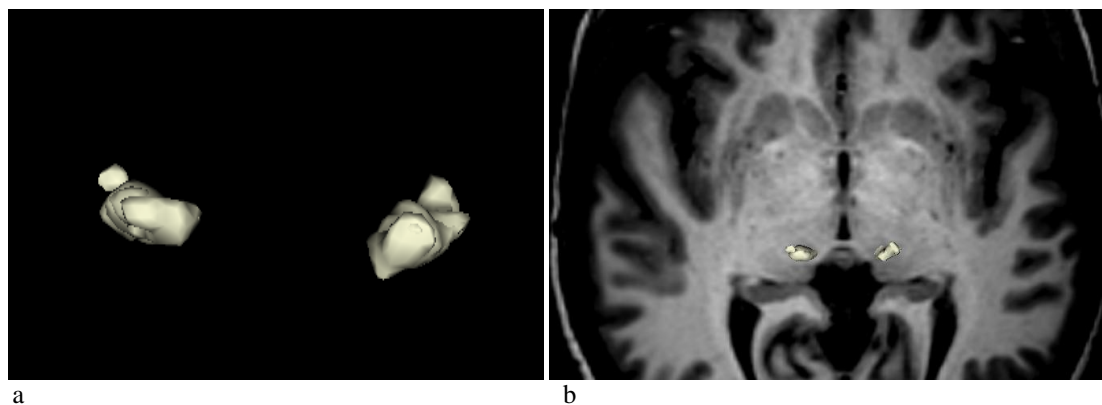


Fig 122. Reconstrucciones volumétricas de ambos núcleos subtalámicos (a) y localización en plano axial (b).

Se trata de un núcleo de muy pequeño tamaño con un espesor medio de 5.7 mm y cuyo volumen medio estimado es de 0.18 cc (+/- 0.2) (figs 123 y 124).

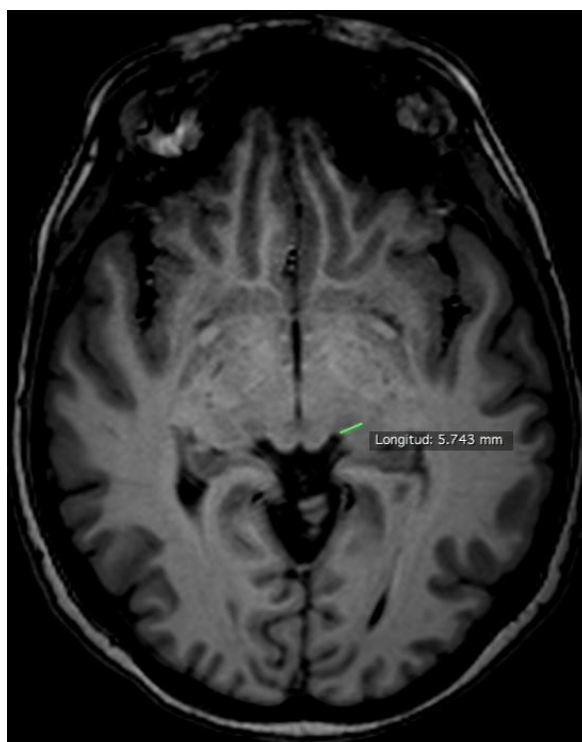


Fig 123. Núcleo subtalámico. Medida de su eje transversal en plano axial.

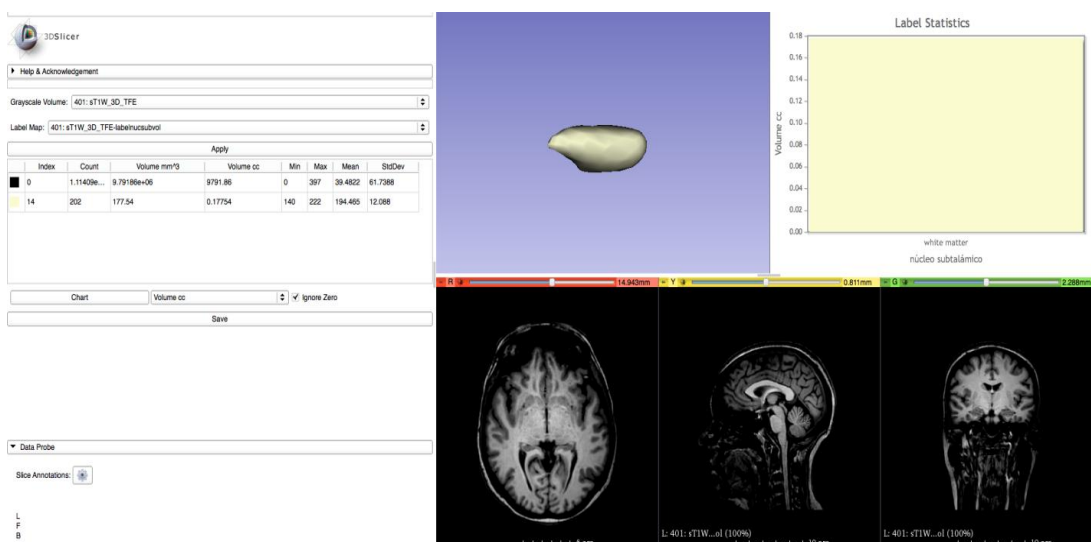


Fig 124. Volumen del núcleo subtalámico (de Luys) obtenido mediante el programa de reformato de imágenes 3D Slicer.

## 6.2.4. Complejo de la sustancia negra

Está configurado por la *sustancia negra* (SN) y el *área tegmental ventral*. La sustancia negra se divide en la pars o porción compacta, porción de gran densidad celular, y la pars o porción reticular (figs 125, 126 y 127).

### 6.2.4.1. Sustancia negra

La PARS COMPACTA y el área tegmental ventral poseen funciones similares y estructura parecida. La pars compacta contiene neuromelanina, de ahí su nombre, debido al color oscuro que le otorga.

La PARS RETICULAR presenta una estructura similar a la del globo pálido interno, como se comentó en el apartado “Introducción”.

Se localiza en el aspecto medial del pie peduncular conformado por fibras corticofugas descendentes.

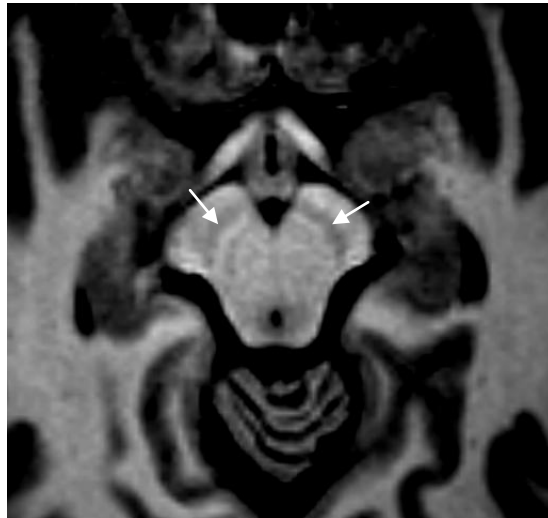
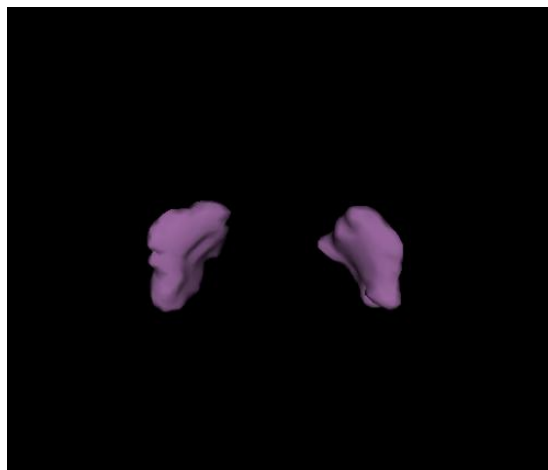
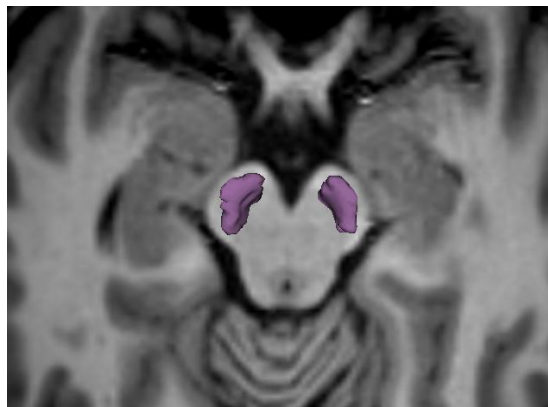


Fig 125. Sustancia negra, pars compacta y pars reticular (flechas). Sección axial, RM, secuencia 3D FSPGR.



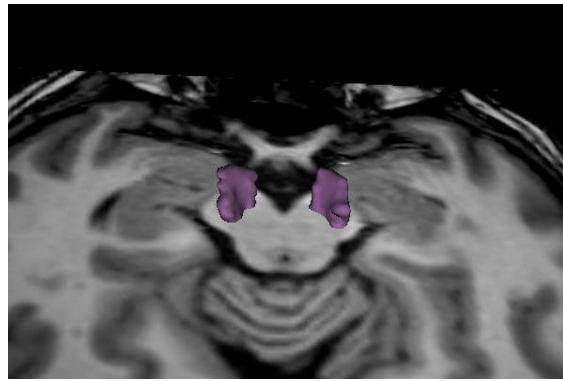
a



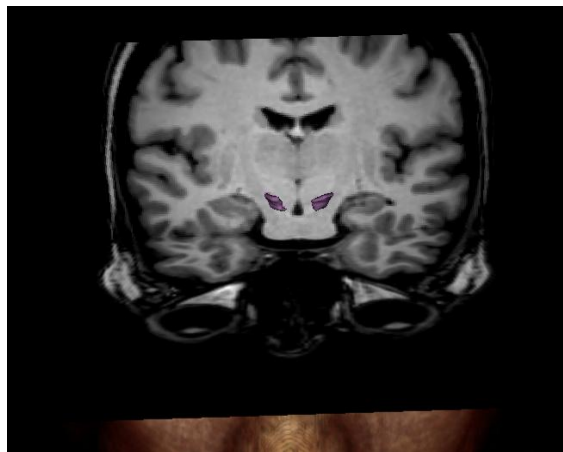
b

Fig 126. Reconstrucción volumétrica de ambos componentes de la sustancia negra (a) y su proyección sobre imagen de RM (secuencia 3D FSPGR), plano axial (b).





a



b

Fig 127. Reconstrucción volumétrica de ambos componentes de la sustancia negra y su proyección sobre imágenes de RM (secuencia 3D FSPGR), plano axial-oblicuo (a) y plano coronal en *Volume Rendering* (b).

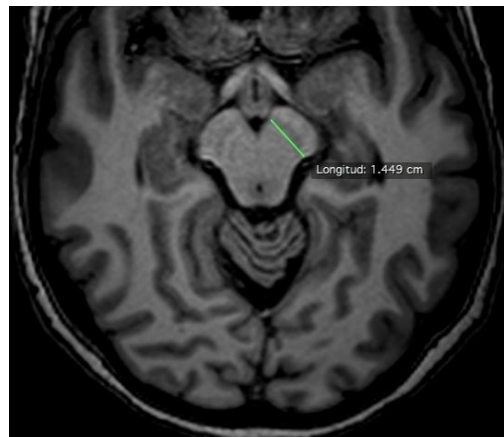


Fig 128. Medida del eje longitudinal máximo en plano axial de la sustancia negra.

En el plano axial alcanza un eje medio anteroposterior de 1.4 mm y en conjunto ambas porciones suponen un volumen medio similar al del núcleo subtalámico, de aproximadamente 0.2 cc (+/- 0.3) (figs 128 y 129).

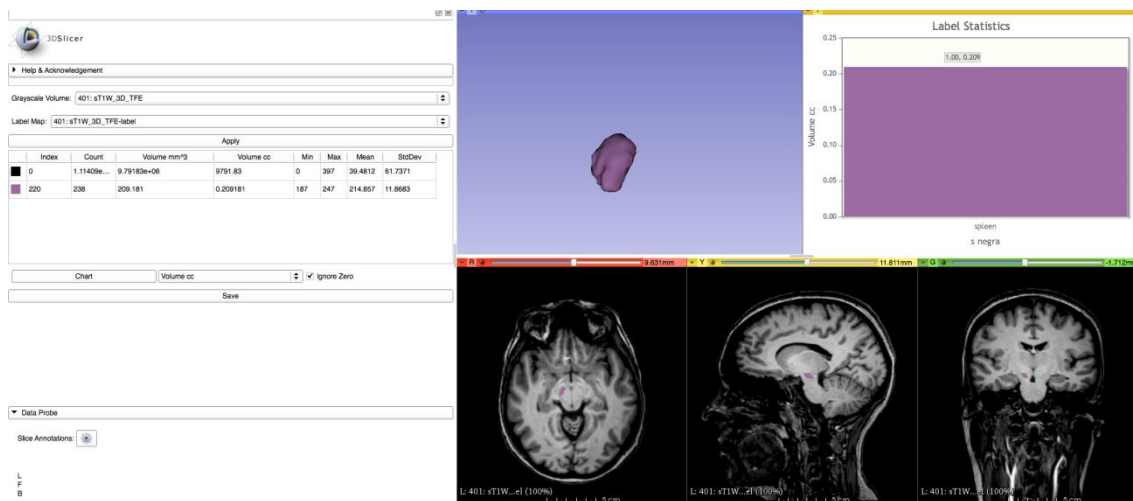


Fig 129. Reconstrucción volumétrica de la sustancia negra y cuantificación de su volumen a través de 3D Slicer.

### 6.2.4.2. Área tegmental ventral

El área tegmental ventral se localiza medial y posterior a la sustancia negra y en situación anterior al núcleo rojo (fig 130). Posee abundantes neuronas dopaminérgicas y conecta con el estriado ventral, con parte del sistema límbico y con la amígdala.

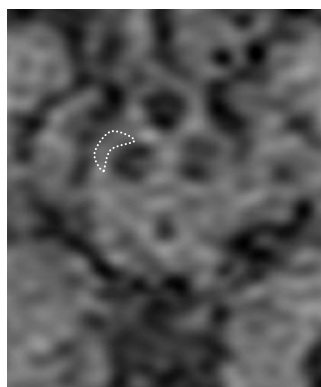


Fig 130. Secuencia potenciada en FLAIR, imagen de RM, plano axial. Área tegmental ventral representada por línea discontinua.

### 6.2.5. Núcleo rojo

Se trata de uno de los núcleos asociados que participa en la coordinación motriz.

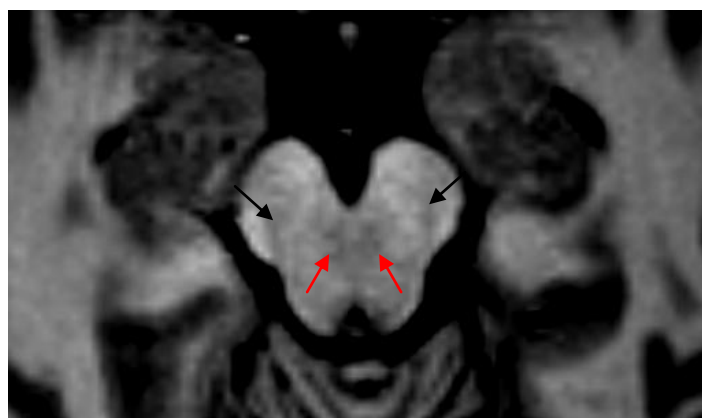


Fig 131. Imagen de RM en plano axial, secuencia 3D FSPGR, se aprecian ambos núcleos rojos (flechas rojas), posteriores a la sustancia negra (flechas negras).

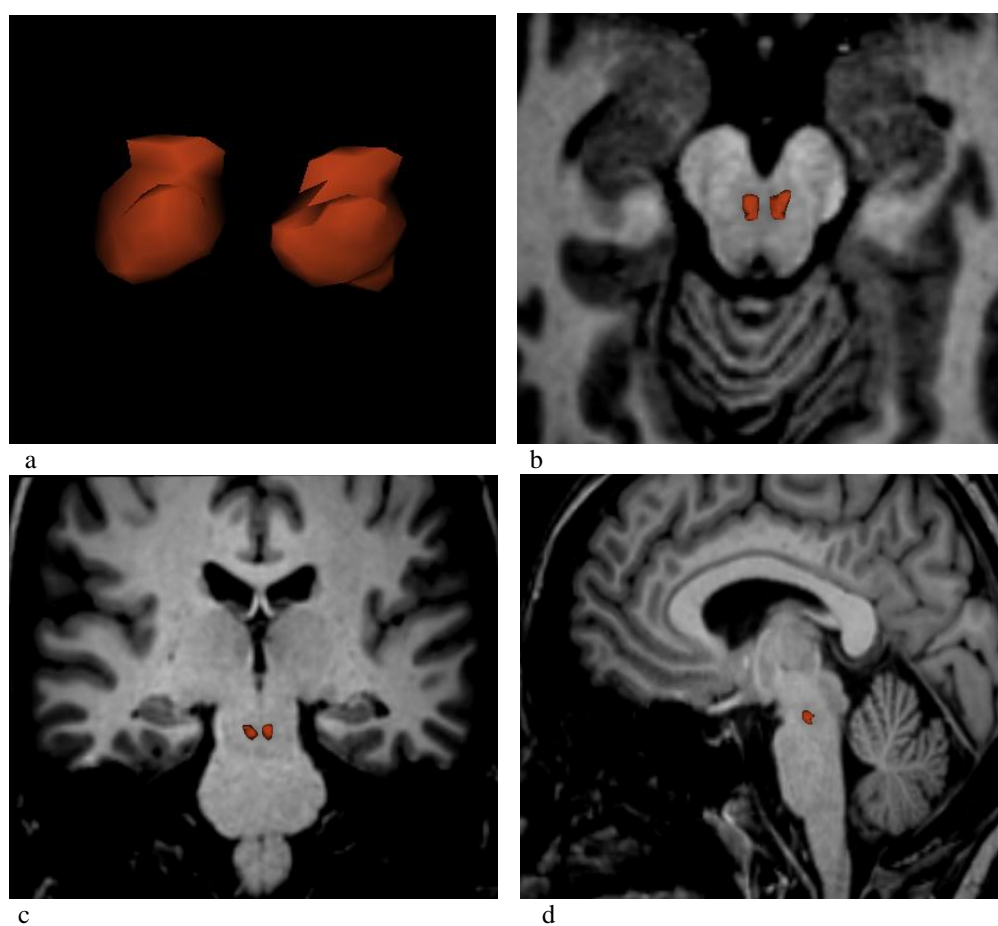


Fig 132. Reconstrucciones volumétricas de ambos núcleos rojos (a) y su proyección sobre imágenes de RM, secuencia 3D FSPGR, en los tres planos del espacio, axial (b), coronal (c) y sagital (d).

Posee un componente inferior o magnocelular y otro superior o parvocelular. Se denomina así por su apariencia rosada determinada por el pigmento férrico presente en sus células y por su abundante vascularización.

Se localiza en el mesencéfalo, en situación posterior a la sustancia negra (figs 131 y 132). Alcanza una longitud media (plano sagital) de 7.5 mm y posee un volumen promedio muy pequeño, el menor de los cuantificados en este trabajo, siendo de 0.03 cc (+/- 0.2) (figs 133 y 134).

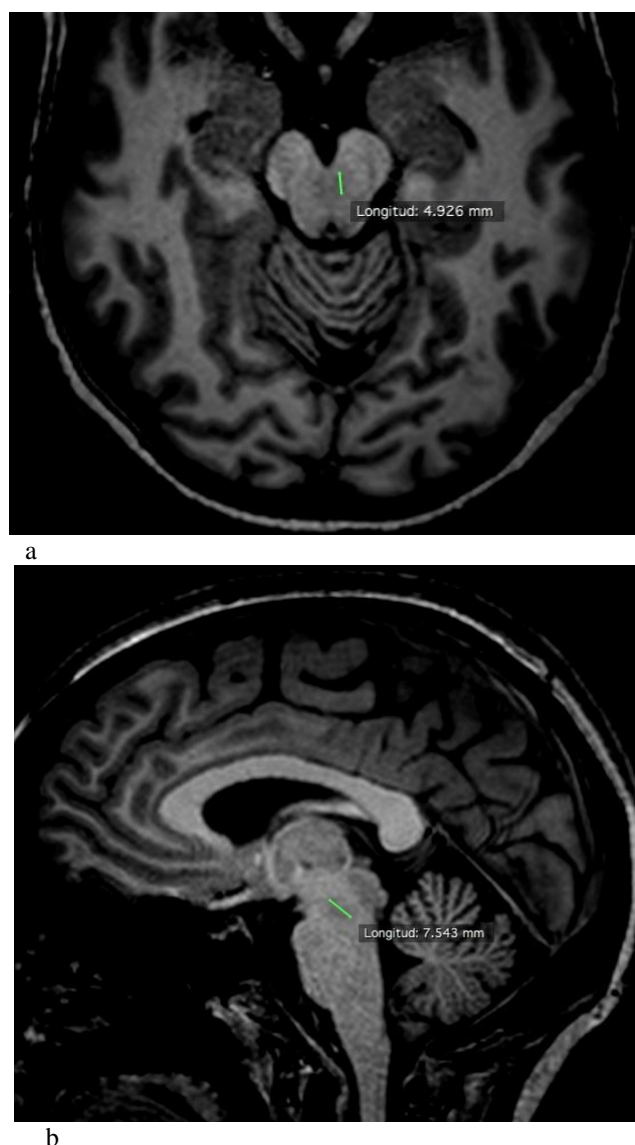


Fig 133. Medidas del núcleo rojo, eje anteroposterior en plano axial (a) y eje craneocaudal en el plano sagital (b).

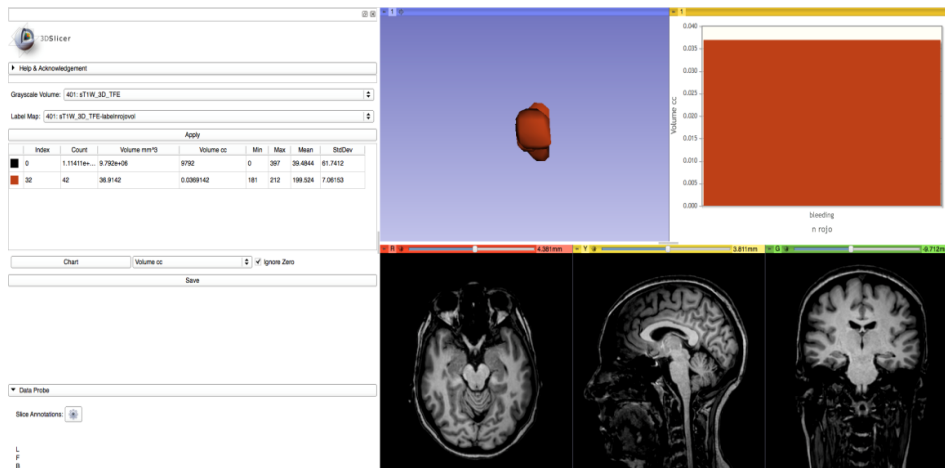


Fig 134. Reconstrucción volumétrica del núcleo rojo y cuantificación de su volumen, a través del programa 3D Slicer.

### 6.3. Vascularización de los núcleos de la base

Las regiones telencefálicas de los núcleos de la base se encuentran irrigadas por la arteria estriada medial, ramas lenticuloestriadas del segmento M1 de la arteria cerebral media y por la arteria coroidea anterior (fig 135). Las porciones diencefálica y mesencefálica están vascularizadas a través de ramas posteromediales del segmento P1 de la arteria cerebral posterior y de la arteria comunicante posterior (fig 136).

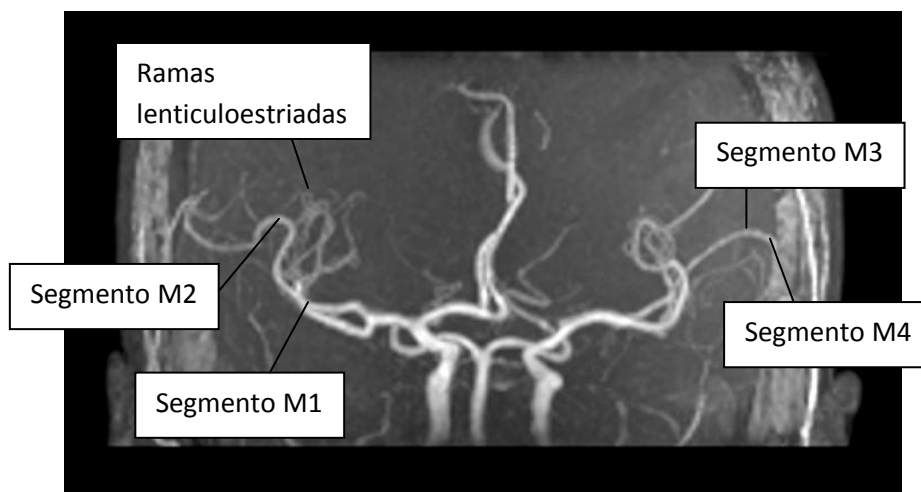


Fig 135. Reconstrucción en plano oblicuo-coronal, con máxima intensidad de pixel (MIP), de imágenes de RM, secuencia 3D TOF. Segmentos de la arteria cerebral media y ramas lenticuloestriadas.



Fig 136. Reconstrucción en plano oblicuo-axial, con máxima intensidad de pixel (MIP), de imágenes de RM, secuencia 3D TOF.

#### **6.4. Análisis espectroscópico de los núcleos de la base mediante ERM**

Tras una breve descripción de la anatomía y una vez conocida en profundidad la función de los núcleos grises profundos y de sus diferentes conexiones con el resto de elementos del SNC, a través de la participación de diversos metabolitos, como se explicó en el apartado de “Introducción”, se hace necesaria una valoración de la composición química de estas estructuras.

Dicho análisis se ha llevado a cabo en este trabajo de Tesis mediante la realización de múltiples estudios espectroscópicos de los núcleos basales empleando como medio la resonancia magnética (ERM), procedimiento explicado de modo detallado en los apartados de “Introducción” y “Material y métodos” .

##### **6.4.1. Metabolitos estudiados**

La concentración regional de los metabolitos varía a lo largo del parénquima, detectando diferencias entre cerebelo, cerebro, tronco del encefalo y estructuras grises profundas y por supuesto entre la sustancia gris y la sustancia blanca.

Existen incluso diferencias entre distintos individuos, por lo que en muchas ocasiones lo ideal es comparar el espectro del voxel de interés con otro de similar localización en parénquima normal.

También conviene destacar que la concentración de metabolitos cambia a lo largo del proceso de envejecimiento normal del cerebro, siendo más abundante la cantidad de mioinositol en los primeros años de vida, la colina en la edad adulta y el NAA en la tercera edad.

Como ya se indicó en la figura 44, en una gráfica de dominio de frecuencias, la posición de los diferentes picos en el eje X identifica el metabolito determinado, y el área bajo la curva es proporcional a la concentración del mismo, bien como valor absoluto, bien como medida *relativa* en el caso del uso de *ratios* o relación entre el área del pico de interés y el área del pico de Creatina, que es considerado el más constante.

La frecuencia de precesión de los protones no se representa como unidad de frecuencia (en Hz), sino en partes por millón (ppm). Los principales metabolitos estudiados y representados en la gráfica de espectroscopia son:

- Mioinositol (mI)
- Glicina (Gly)
- Colina (Cho)
- Creatina (Cr)
- Residuos N-acetilados (NAA)
- Complejo Glutamato-glutamina-GABA-aspartato (Glx)
- Alanina (Ala)
- Lactato (LA)
- Lípidos (Lipx)
- Taurina, scilloinositol, glucosa

### 6.4.1.1. Mioinositol (mI)

En la gráfica de dominio de frecuencias produce su señal predominante a 3.56 ppm, muy a la derecha de la gráfica (fig 137), por lo que se identifica en secuencias con TE corto (35ms).

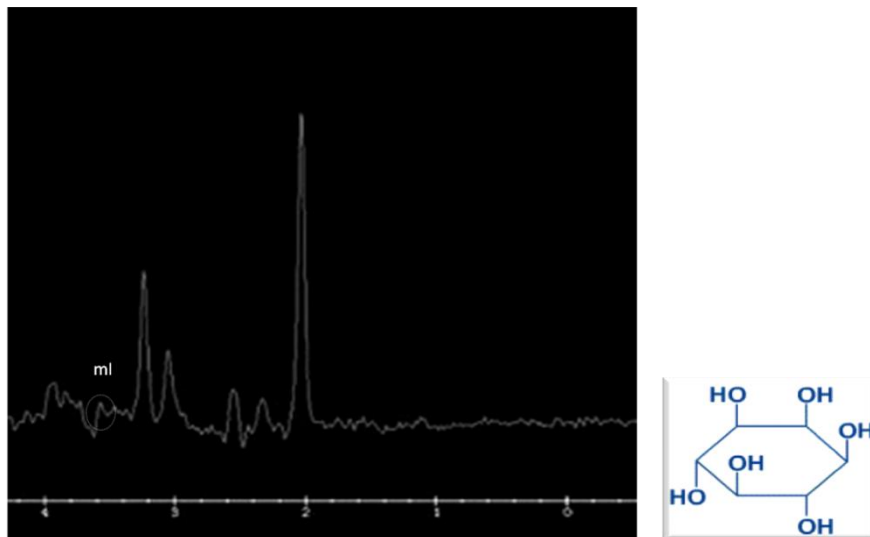


Fig 137. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de Mioinositol (mI) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Se localiza fundamentalmente en la glía.

Se trata de azúcar por lo que funciona como metabolito de reserva y crecimiento celular (almacenamiento de glucosa), además de poseer características de osmorregulador, detoxificante y “mensajero”.

Disminuye en patología tumoral (tumores de alto grado) y en la encefalopatía hepática y aumenta en la enfermedad de Alzheimer, en el complejo demencia-SIDA (CDS) y en otras enfermedades neurodegenerativas y/o daño cerebral, así como en situaciones de hiperosmolaridad.

Se identifican también altos niveles de mI en los recién nacidos.



### 6.4.1.2. Glicina (Gly)

Origina una señal en 3,55 ppm (fig 138) que se superpone a la señal del mioinositol, por lo que conviene valorar en secuencias con TE largo para diferenciarlo del anterior.

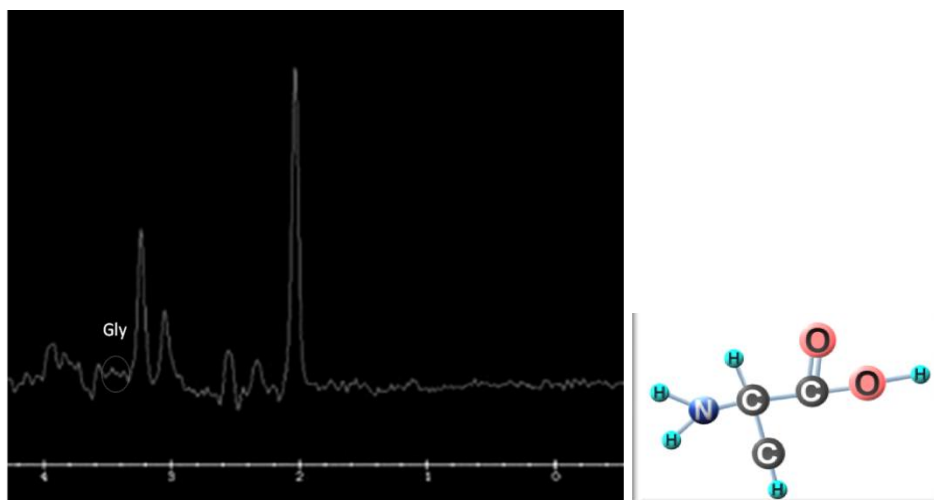


Fig 138. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de Glicina (Gly) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Es un metabolito inhibidor y antioxidante, que presenta niveles elevados en tumores (glioblastoma multiforme) e hiperglicinemia.

### 6.4.1.3. Colina (Cho)

Emite su frecuencia de resonancia a 3.02 ppm (fig 139).

Está implicada en la síntesis y destrucción de membranas celulares, por lo que se ve incrementada en en estados de hipercelularidad (neoplasias primarias y secundarias) y en patologías que cursan con alteraciones en recambio de membrana (esclerosis múltiple, leucodistrofias). También aumenta en el cerebro en desarrollo.

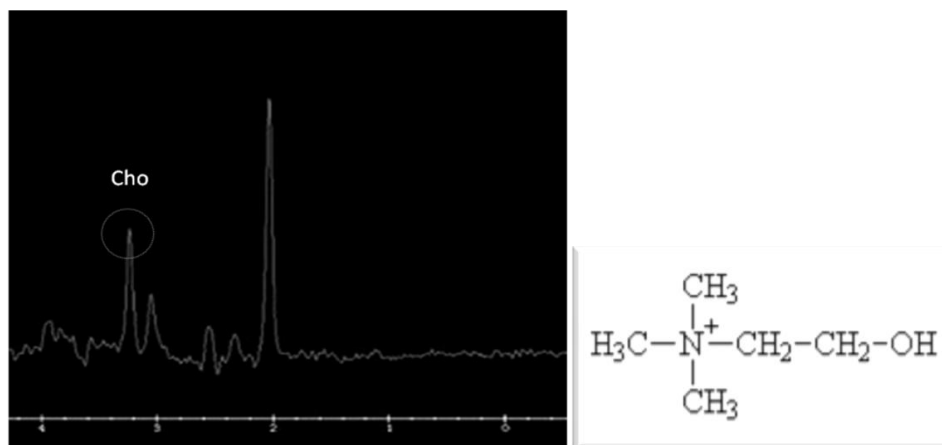


Fig 139. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de Colina (Cho) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Se encuentra disminuida en los eventos vasculares, la demencia y la enfermedad hepática. Recordar que se encuentra presente en las interneuronas del estriado según la descripción funcional en el apartado de “Introducción”, por lo que resulta un metabolito a destacar en esta Tesis Doctoral.

#### 6.4.1.4. Creatina (Cr)

Supone el pico más importante en la espectroscopia, localizando su señal predominante a 3.03 ppm (fig 140).

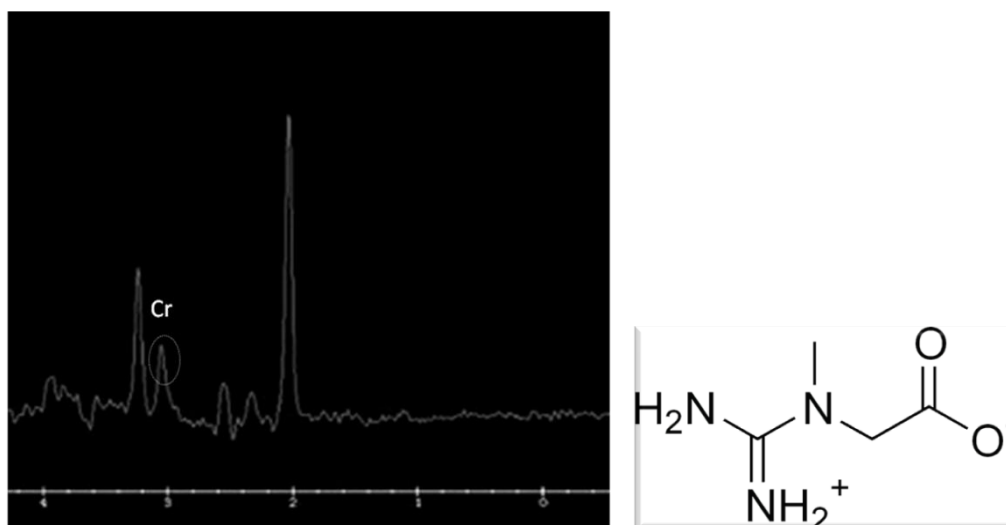


Fig 140. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de Creatina (Cr) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Al tratarse de un metabolito muy estable, se utiliza como referencia para establecer ratios o relaciones con el resto de los compuestos, fundamentalmente con la colina y con los residuos N- acetilados.

Actúa como marcador de sistemas “energía-dependientes”, ya que la fosfocreatina supone una reserva de adenosin-trifosfato (ATP), presente en cerebro, músculo, sangre, riñón e hígado.

Se encuentra a una concentración un 20% mayor en la sustancia gris que en la sustancia blanca, y se observan incrementos de sus niveles en ancianos, traumatismos craneoencefálicos (TCE) y estados hiperosmolares.

Debido a su estabilidad su concentración disminuye únicamente si existe gran destrucción tisular, como en las neoplasias con presencia de necrosis extensa, isquemia en accidentes cerebrovasculares (ACV) y en otros estados de hipoxia.

#### **6.4.1.5. Glutamato –glutamina-GABA-Aspartato (Glx)**

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC como se ha descrito en apartados previos, por lo que juega un papel fundamental en las vías de conexión de los núcleos basales en el caso concreto de este trabajo.

La glutamina es un precursor del glutamato. Ambos, glutamina glutamato, se consideran un complejo (Glx, complejo Glutamato, glutamina, GABA, aspartato) desde el punto de vista de señal en la espectroscopia, originando una serie de señales en las regiones 2,2-2,4 ppm (fig 141) y 3,6-3,8 ppm que se valoran mejor en TE corto, siendo dificultosa su individualización en equipos de RM con campo magnético de 1,5 T.

Diversos estudios sugieren que se considere a la glutamina- glutamato como marcador glial. Se localiza en los astrocitos. Un exceso de concentración de estos metabolitos supondría toxicidad y muerte neuronal dado su carácter excitador.

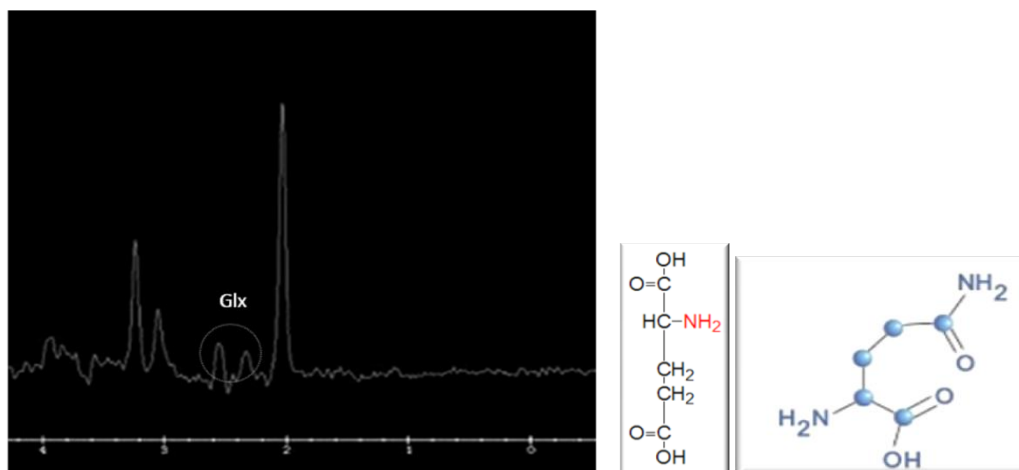


Fig 141. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico del complejo Glutamato-Glutamina, GABA-Aspartato (Glx) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmulas químicas del Glutamato y la Glutamina (izquierda).

Aumentan en estados de isquemia cerebral, en la encefalopatía hepática y en el Síndrome de Rett. La presencia de incremento del complejo Glx también es un hallazgo en los meningiomas.

Desde el punto de vista de este trabajo resultan los principales metabolitos de interés, teniendo en cuenta la extensa descripción previa de los compuestos presentes como neurotransmisores en las vías de conexión de los núcleos basales, es decir, GABA, Glutamato y dopamina, de cuyo equilibrio depende el funcionamiento integrado de los núcleos grises de la base.

La dopamina no es un metabolito de elección a valorar de forma rutinaria mediante secuencia espectroscópica de RM en los equipos convencionales, por lo que sus niveles no pudieron ser determinados mediante. Es necesario recurrir a otro tipo de técnicas (Medicina Nuclear) para una valoración adecuada de su actividad metabólica.

#### 6.4.1.6. Residuos N-acetilados: N-acetil aspartato (NAA)

Es un aminoácido libre sintetizado en la mitocondrias neuronales (a través de la enzima N-acetil-L-aspartato-transferasa). Corresponde al pico más prominente en la espectroscopia (2.02 ppm) (fig 142).

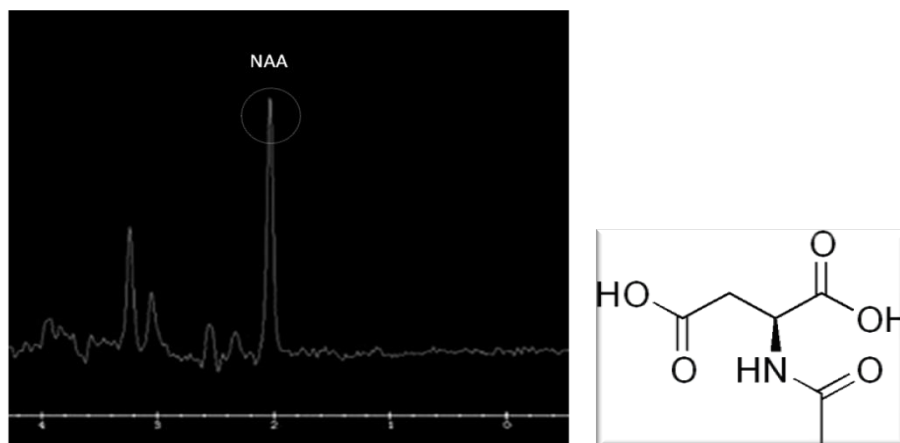


Fig 142. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del pico de N-acetil aspartato (NAA) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Supone la mayor concentración de cualquier molécula hidrosoluble.

Posee un metabolismo muy activo, con un recambio del 100% en aproximadamente 16 horas, lo que hace que se trate de un compuesto indispensable en el SNC, comportándose como un marcador de densidad y viabilidad neuronal.

Actúa como reserva de aspartato, precursor de otros elementos, mensajero y osmorregulador.

Su disminución implica daño neuronal, con una reducción de sus niveles en la mayoría de los casos inespecífica (isquemia, esclerosis múltiple, neoplasias, absceso, encefalitis...) siendo reversible en casos de hipoxia y en el SIDA y permanente en enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Pick, neurogliosis, etc).

#### 6.4.1.7. Alanina (Ala)

Aminoácido con señal predominante a 1.47 ppm (fig 143) en la curva espectral. Se aprecia en secuencias con TE largo dada su localización en la gráfica.

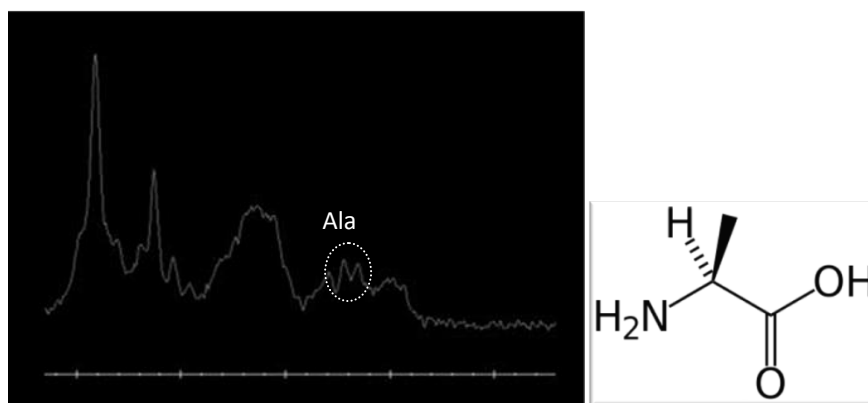


Fig 143. Curva de espectroscopia en paciente sano donde se muestra localización del teórico pico de Alanina (Ala) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Su pico se solapa con el del lactato y con el de los lípidos.

Se aprecia aumento de su concentración en algunos meningiomas.

#### 6.4.1.8. Lactato (Lac)

Su señal predominante se localiza a 1.32 ppm (fig 144) produciendo un doble pico en la gráfica de espectroscopia. Dada su localización cercana al extremo izquierdo de la misma, se identifica en secuencias con TE largo (>136ms), donde se invierte por debajo de la línea de base de la gráfica.

También posee una alta señal a 4.1 ppm, pero no se evalúa dado que generalmente queda suprimida por su cercanía al agua.

En condiciones normales sus niveles son indetectables puesto que se encuentra a una baja concentración en el cerebro adulto normal. Su presencia indica que la respiración oxidativa normal está alterada y que los carbohidratos están siendo catabolizados por la vía anaerobia.

Esta situación se da en lesiones altamente celulares y metabólicas que han crecido por encima de lo que su aporte vascular les permite.

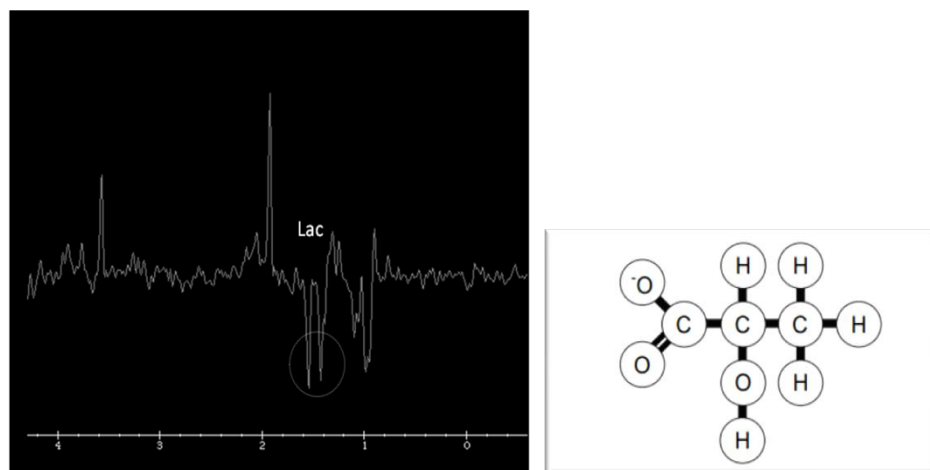


Fig 144. Curva de espectroscopia en paciente con enfermedad infecciosa donde se muestra localización del pico de Lactato (Lac) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Las situaciones de hipoxia originan, de manera prácticamente instantánea, incremento de lactato por activación de la vía anaerobia de degradación de la glucosa. También se encuentra en lesiones quísticas o necróticas.

Por tanto puede ser detectado en áreas de infarto, hipoxia, déficits nutricionales, patología neoplásica (su concentración se encuentra aumentada en lesiones de alto grado, pero su correlación con el grado tumoral o con el metabolismo tumoral valorado por tomografía de emisión de positrones no es óptima), enfermedad desmielinizante, hidrocefalia y errores congénitos del metabolismo/enfermedades mitocondriales. Es característica su identificación, en relación con la anaerobiosis citada, en el caso de patología infecciosa (abscesos).

Coincide con un incremento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en presencia de patología.

#### 6.4.1.9. Lípidos (Lipx)

Originan dos resonancias principales en 0,9 ppm (lipido 0,9) y 1,3 ppm (lípidos 1,3) relativamente anchas, que se deben a los grupos metil y metileno, respectivamente, de la cadena de ácidos grasos (fig 145). Por tanto se visualiza con TE largo. Pueden originar otras señales menores entre 2-2,5 y 5-6 ppm.

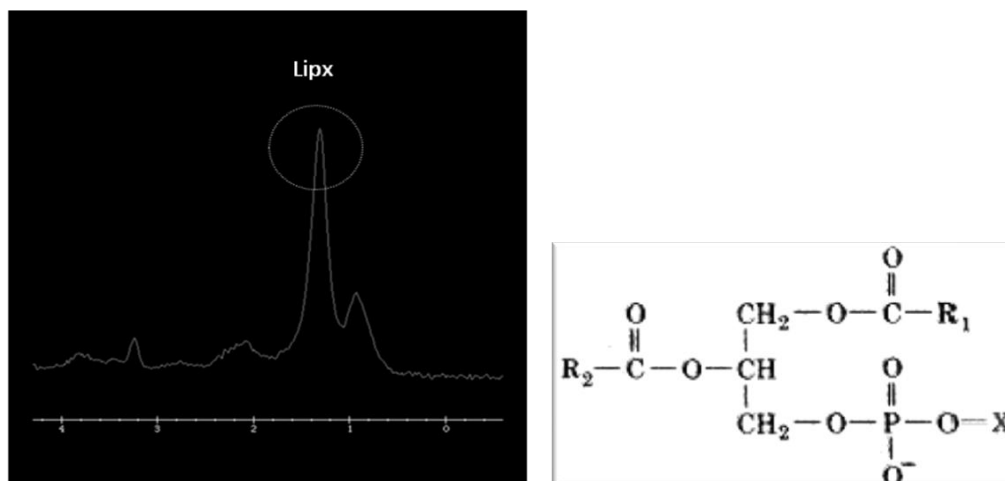


Fig 145. Curva de espectroscopia en paciente con patología tumoral donde se muestra localización del pico de Lípidos (Lipx) (imagen a la derecha de la pantalla). Fórmula química de este metabolito (izquierda).

Se ha de prestar atención en su evaluación puesto que se superponen al pico del Lactato.

También es importante tener en cuenta posible “contaminación” de su señal en presencia de tejido graso celular subcutáneo o de fenómenos de reemplazamiento graso en médula ósea adyacentes (de ahí la importancia de una adecuada técnica de supresión grasa) dado su componente lipídico.

Se encuentran aumentados en astrocitomas y meningiomas. Su identificación espectroscopia se ha relacionado con la presencia de necrosis y se proponen como criterio de malignidad.

La recidiva en tumores como el glioblastoma multiforme (GBM) es casi inevitable y por otra parte en la mayoría de pacientes que sobreviven cierto tiempo y han sido tratados con radioterapia existe necrosis por radiación; por este motivo es fundamental una adecuada valoración y diagnóstico diferencial entre recidiva tumoral con presencia de necrosis y fenómenos de radionecrosis en el contexto del tratamiento.



En los casos más severos de radionecrosis la lesión microvascular directa ocasiona infarto y necrosis, además de producir un daño sobre los oligodendrocitos, lo que lleva a desmielinización, gliosis y posteriormente a necrosis coagulativa.

La espectroscopia se hace en este caso fundamental, aportando información a la imagen morfológica (lesiones con realce, efecto masa y edema perilesional en ambos casos) detectando presencia de picos elevados de lípidos y lactato asociados a ausencia de señal de metabolitos normales (picos de NAA, Cr y sobre todo Cho), lo que sugiere intensa radionecrosis con baja probabilidad de tumor viable. Resulta también interesante en estos casos la correlación con imágenes de perfusión, pudiendo ser necesaria la realización de biopsia.

No obstante pueden existir perfiles metabólicos denominados "de baja agresividad" en los que destaca una discreta elevación de Cho y aumento de lípidos/lactato, con pico de NAA dentro de límites normales.

La elevación de Cho en radionecrosis se debe a estimulación de células inflamatorias, pero no es tan alta como la visible en recidivas tumorales.

Se pueden encontrar focos de radionecrosis alejados del foco tumoral primario, incluso en el hemisferio contralateral.

#### **6.4.1.10. Taurina, scilloinositol, glucosa.**

Estos metabolitos resuenan en el área comprendida entre 3,3 y 3,45 ppm, y su diferenciación resulta dificultosa.

La taurina es un aminoácido implicado en la neurotransmisión, el crecimiento y la regulación de la osmolaridad. Se ha detectado incremento de su concentración en el meduloblastoma.

El scilloinositol es un isómero del inositol. Su señal de resonancia presenta menor intensidad que el isómero más común (mioinositol).

La glucosa es una de las principales fuentes de energía del organismo como ya se sabe; hasta el momento, se le ha encontrado escasa utilidad a su estudio espectroscópico.

Se procede así a valorar, en un primer lugar, los metabolitos que se detectan de modo rutinario en la espectroscopia por RM, determinando su concentración en condiciones normales en los núcleos grises profundos con volumen de entidad suficiente para una adecuada detección de estos compuestos, esto es, neostriado, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra, como se detalla a continuación.

En primer lugar se lleva a cabo la adquisición de secuencias localizadoras mediante imágenes potenciadas en T2 y posteriormente se realiza estudio espectroscópico como tal empleando secuencias univoxel y secuencia multivoxel (2DI), en diversos pacientes.

Posteriormente se describen las principales aplicaciones de la ERM en el estudio de la patología cerebral y más concretamente en estos núcleos grises centrales, reflejando por medio de abundante iconografía la alteración de los metabolitos mencionados bajo la influencia de las diversas noxas patológicas, en ocasiones incluso en ausencia de alteración morfológica en la RM convencional.

#### **6.4.2. ERM del neostriado**

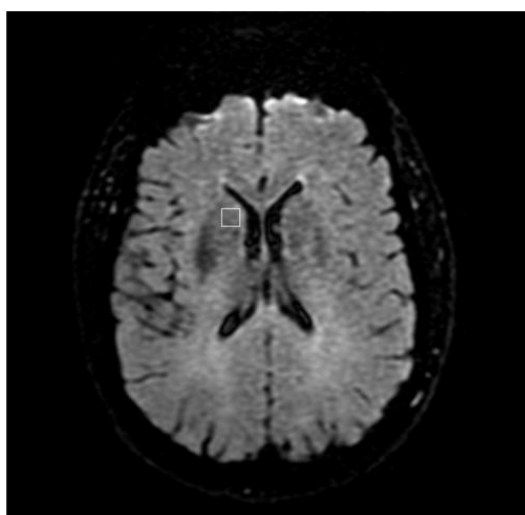
Las curvas de espectroscopia fueron obtenidas tanto a partir de secuencias univoxel como multivoxel con selección de muestras situadas en porción cefálica del núcleo caudado (figs 146 y 147) y en putamen (figs 148 y 149) de hemisferio derecho o izquierdo indistintamente, en sujetos libres de enfermedad.

Se puede objetivar una elevada concentración de Cho, más evidente empleando TE largos (144 ms), alcanzando hasta 2000 unidades de RM en el caso del putamen, con valores medios mayores que los registrados en el núcleo caudado (1200 unidades de RM), probablemente debido a una matriz más abundante en el

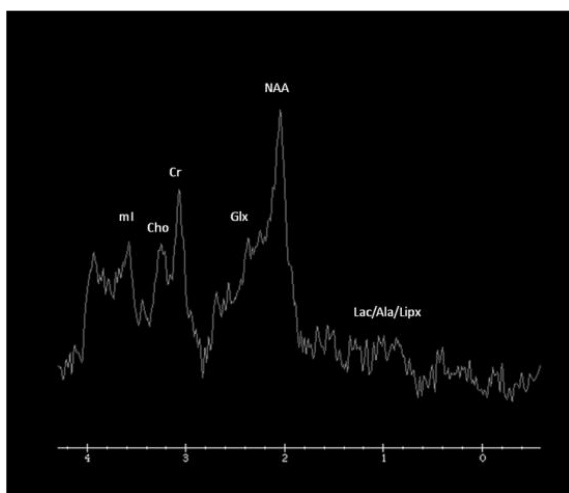
putamen, rica en este compuesto, frente a la presencia de abundantes estriomas en la porción cefálica del núcleo caudado.

Este metabolito es empleado por las interneuronas de los circuitos locales del neostriado.

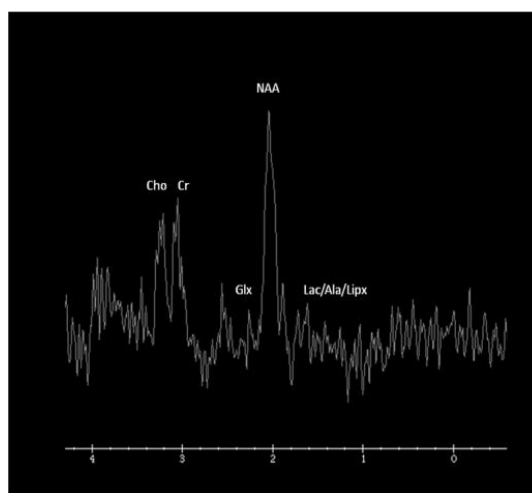
Otro de los metabolitos más abundantes a nivel neuronal, como en el resto del parénquima cerebral en el sujeto sano, es el NAA, como representante de los residuos N-acetilados, alcanzando las 2200 unidades de RM en el putamen probablemente en relación con su alta celularidad y las 1100 unidades en el caudado.



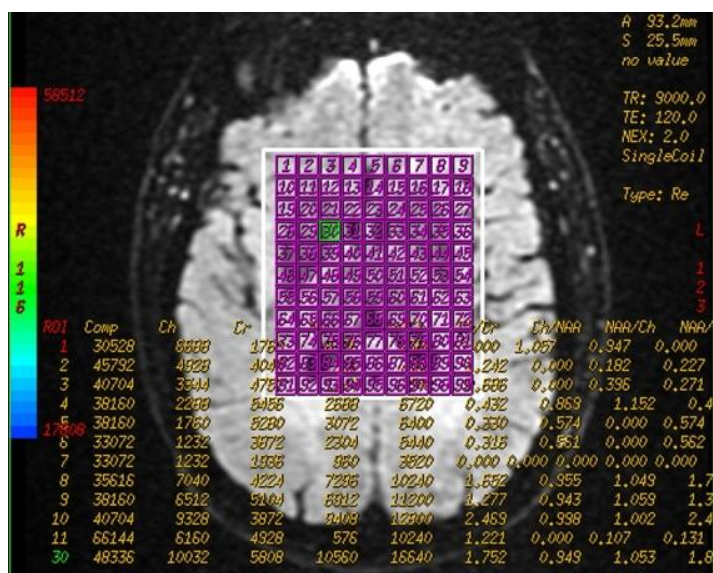
a



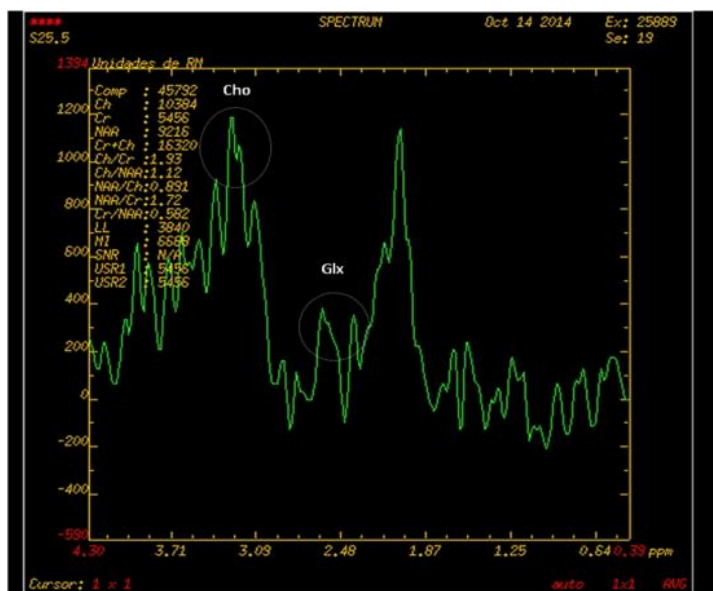
b



c

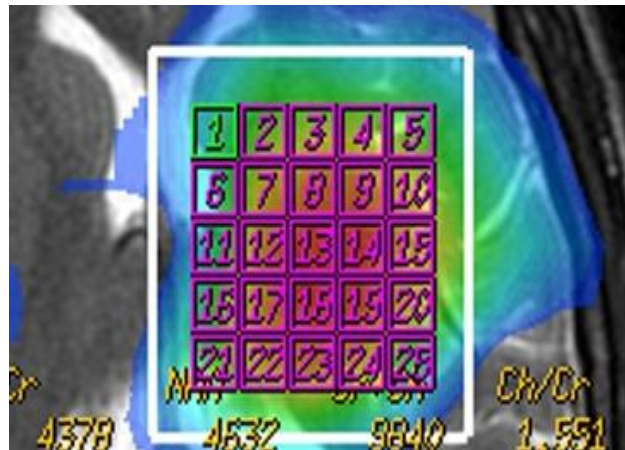


d

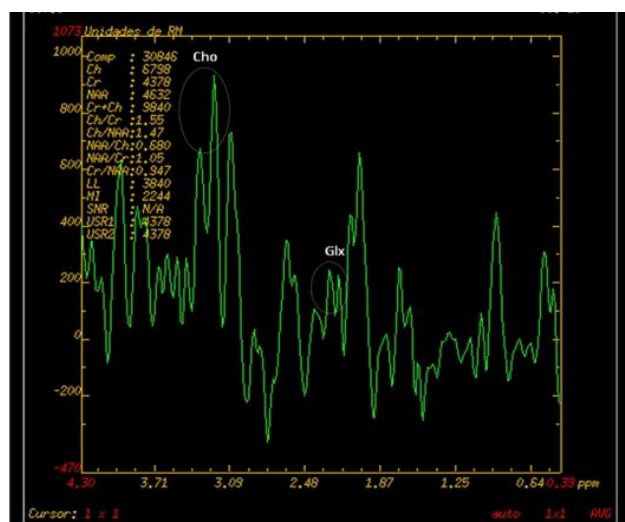


e

Fig 146 (a-e). a) Imagen de secuencia de localización para programar las secuencias espectroscópicas, con voxel situado en cabeza del núcleo caudado derecho. b y c) Imágenes obtenidas mediante secuencias espectroscópicas univoxel con tiempo de eco de 35 ms y 144 ms respectivamente. d y e) Reformateo en consola de trabajo de equipo de RM GE de las imágenes obtenidas mediante técnica multivoxel con rejilla de espectroscopia conteniendo múltiples voxeles que representan múltiples curvas de espectroscopia. En la imagen e) se obtienen los valores relativos de los diferentes compuestos, así como ratios, destacando los metabolitos Cho y Glx.



a



b

Fig 147. Curva espectroscópica obtenida a partir de imágenes 2DI . Se obtienen múltiples voxels (a) seleccionando uno de ellos localizado en la cabeza del núcleo caudado izquierdo (b).

Los valores medios del complejo Glx se sitúan en torno a las 1000 unidades de RM en el putamen y las 400 unidades en el caudado, dada la presencia de GABA en las neuronas espinosas medianas, predominantes, que utilizan este metabolito como neurotransmisor inhibitor (aunque también contienen péptidos activos como la encefalina y la sustancia P), generando escasos potenciales de acción de modo espontáneo, precisando ser activadas por sus proyecciones aferentes.

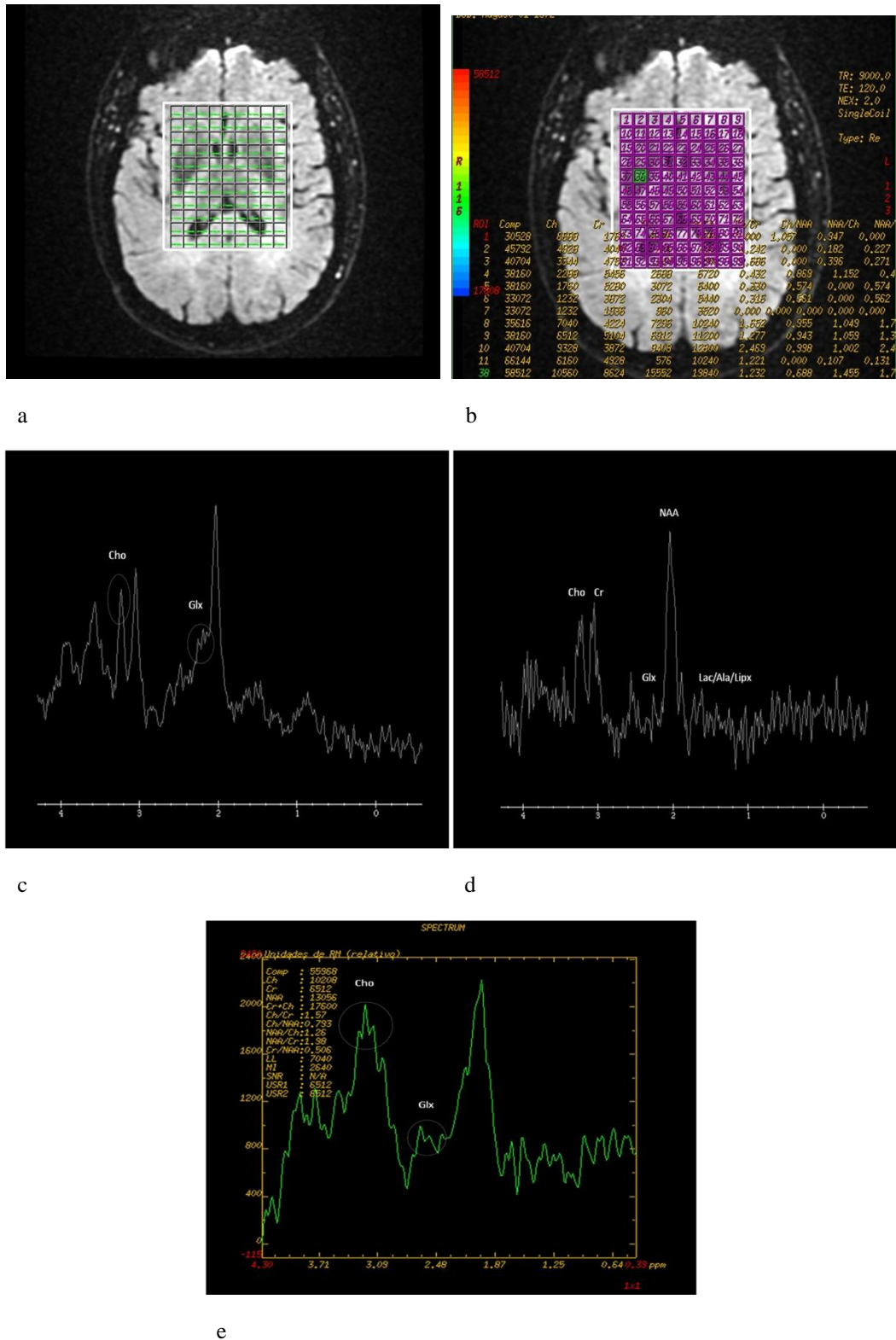
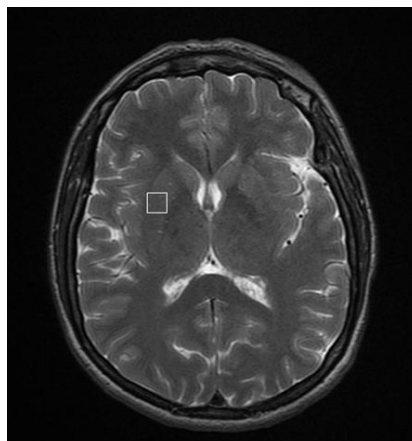
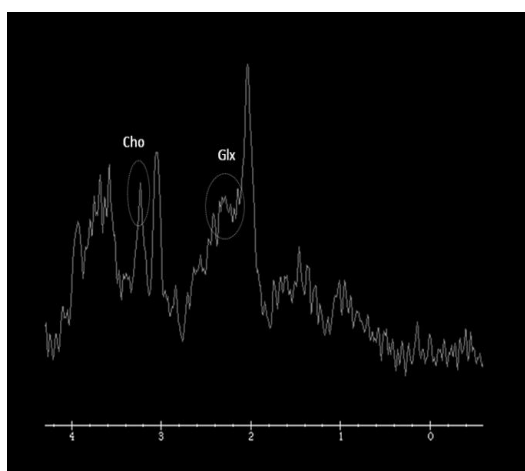


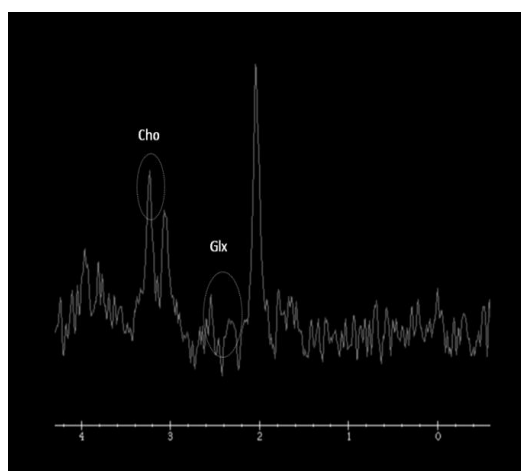
Fig 148 (a-e). Obtención de curvas espectrales a partir de secuencia multivoxel (a) centrada en los núcleos grises de la base con selección de voxel localizado en putamen derecho (b) y secuencias univoxel centradas en putamen derecho (TE 35 ms y TE 144 ms respectivamente) (c y d) y obtención de curva espectroscópica en esta localización (e).



a



b



c

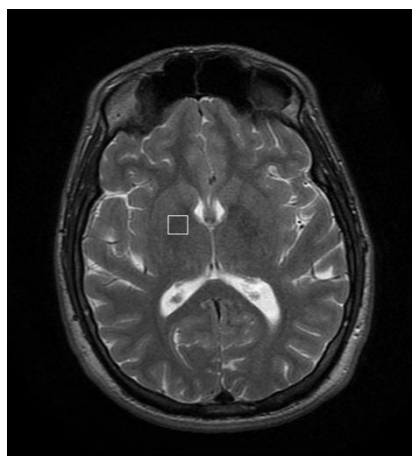
Fig 149 (a-c). Secuencia localizadora situando voxel en putamen derecho (a). Se obtienen gráficas con TE 35 ms (b) y 144 ms (c), destacando metabolitos Cho y complejo Glx.

Los niveles de mioinositol rondan las 1200 y las 600 unidades de RM en el putamen y región cefálica del núcleo caudado respectivamente.

El resto de metabolitos (Lac, Ala, Lipx) no son valorables dado que no se registran generalmente en condiciones normales.

#### 6.4.3. ERM del complejo palidal

En este caso destacan, fundamentalmente en secuencias con TE corto (35 ms) altos niveles del complejo Glx, debido a la presencia de neuronas GABAérgicas tanto en la división medial como en la división lateral del globo pálido (figs 150 y 151).



a

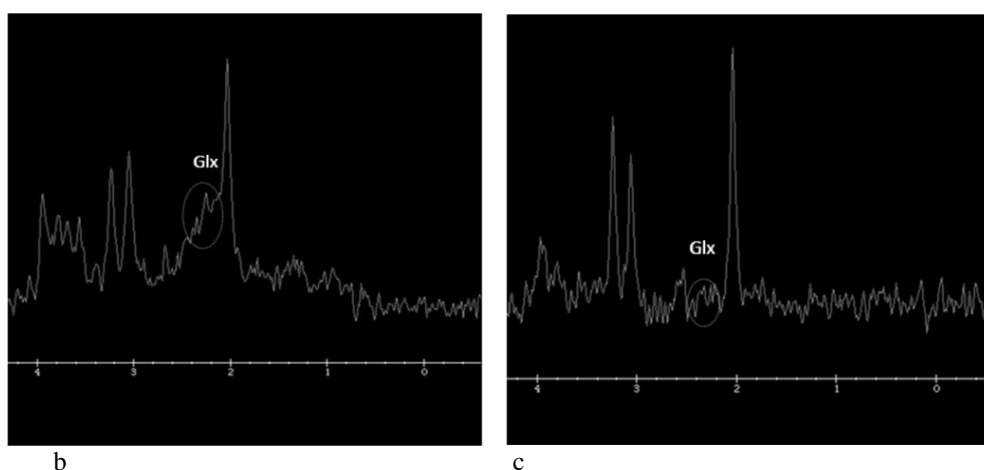


Fig 150 (a-c). Curvas de espectroscopia con secuencias single voxel situadas en globo pálido derecho según se aprecia en imagen de localizador (a). Se obtienen gráficas con TE a 35ms y 144 ms respectivamente.

La división medial del globo pálido comparte características químicas y citoarquitectónicas con la pars reticular de la sustancia negra, así como sistemas aferentes y eferentes similares, con neuronas GABAérgicas con alta tasa de descarga, de forma tónica, para inhibir sus objetivos.

De la división lateral del globo pálido emergen fibras pálido-subtalámicas GABAérgicas al núcleo subtalámico de Luys. Se pueden observar concentraciones del orden de 350 unidades de RM en secuencias con TE largo (144 ms) en el globo pálido.



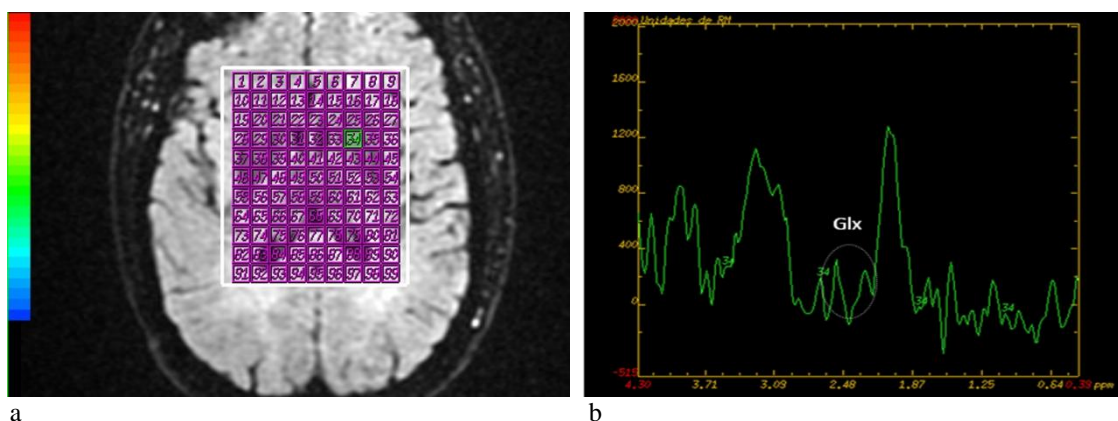


Fig 151 (a,b). Curva de espectroscopia obtenida a través de secuencia multivoxel centrada en núcleos de la base, con selección de voxel situado en globo pálido izquierdo, pálido ventral.

El pálido ventral equivale a la sustancia innominada y al núcleo basal de Meynert, con abundante Cho, como se aprecia en secuencia multivoxel, TE largo, alcanzando 1100 unidades de RM (fig 151).

Los niveles de mioinositol suponen un promedio de 800 unidades de RM, más elevados que en el núcleo caudado.

Los residuos N-acetilados presentan valores de hasta 1300 unidades de RM, menores que en el putamen, en relación con su menor densidad neuronal.

Fueron detectados niveles de Alanina alrededor de las 300 unidades de RM en las gráficas resultantes de las imágenes 2DI.

#### 6.4.4. ERM del núcleo subtalámico

Comparativamente con el resto de núcleos estudiados llama la atención la presencia de una elevada concentración del complejo Glx (figs 152 y 153).

Se explica por la alta cantidad de neurotransmisor glutamato, excitador, presente en las células del núcleo de Luys. Alcanza unos valores de 550 unidades de RM en secuencias multivoxel.

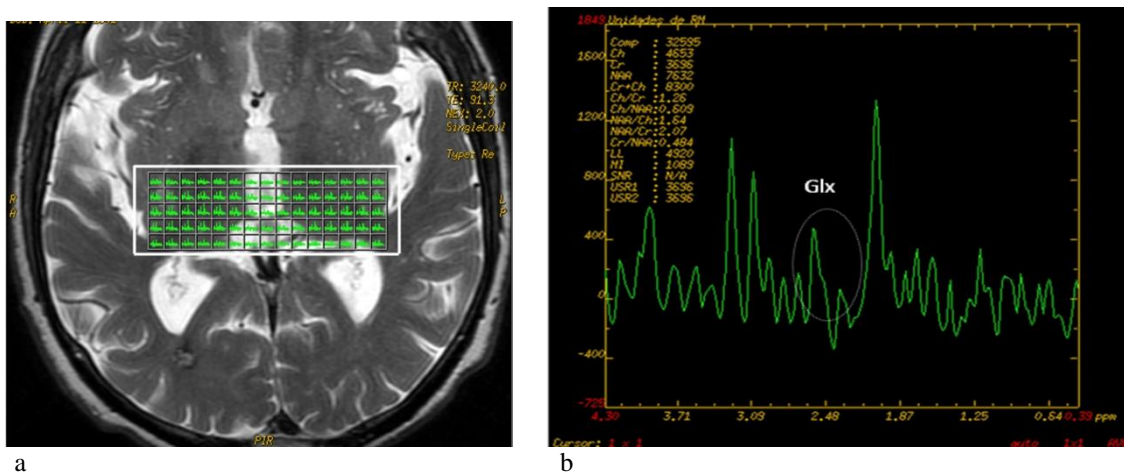


Fig 152. Secuencia multivoxel centrada en núcleos subtalámicos. Se obtienen múltiples gráficas para valoración de metabolitos en ambos núcleos subtalámicos.

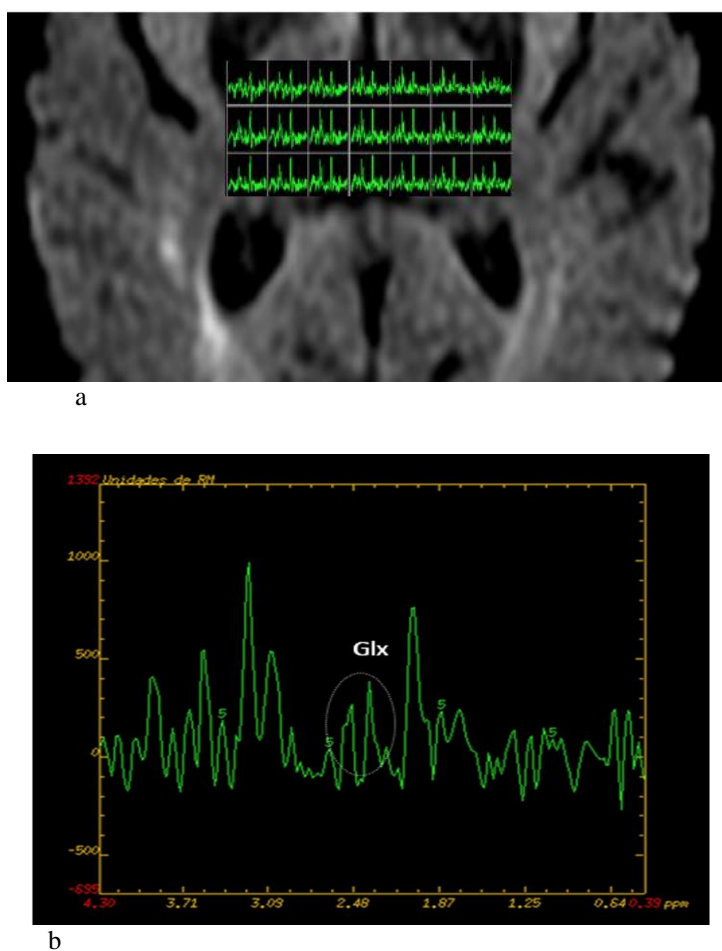


Fig 153 (a,b). Secuencia multivoxel centrada en ambos núcleos subtalámicos (a). Se destaca pico del complejo Glx (b).

La mayor parte del tiempo estas neuronas se encuentran en un estado de inhibición por la influencia del GPe pero si se bloquea, estas neuronas poseen

una gran actividad generando déficits motores característicos. Su actividad también se encuentra controlada por proyecciones corticosubtalámicas.

Los niveles de Cho son del orden de 1100 unidades de RM.

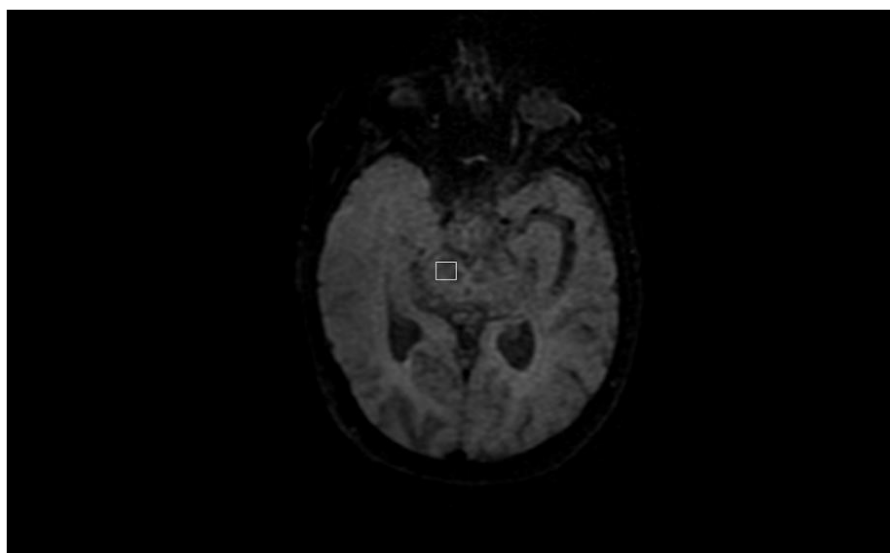
El mioinositol presenta valores más bajos que en neoestriado y en complejo palidal (600 unidades de RM).

El NAA supone aproximadamente 1300 unidades de RM, equivalente a los niveles detectados en el complejo palidal.

Los valores de Ala también pueden superponerse a los obtenidos en el complejo palidal (300 unidades de RM).

#### **6.4.5. ERM de la sustancia negra**

Si bien la pars reticular está conformada por neuronas GABAérgicas similares a las del GPi, como ya se ha citado anteriormente, con proyecciones que se dirigen neoestriado (fibras nigroestriadas), el colículo superior (fibras nigrotectales), el tálamo (fibras nigrotalámicas) y la formación reticular, con inhibición continua de estas estructuras, en este trabajo se obtuvieron concentraciones inferiores de Glx en la sustancia negra (fig 154) frente a los visibles en el complejo palidal.



a

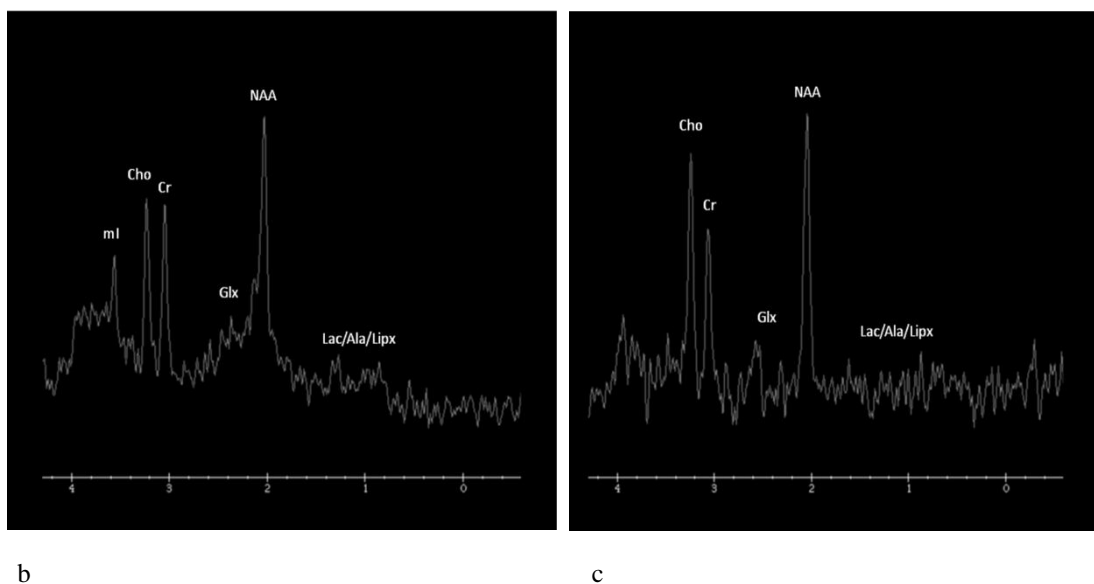


Fig 154. Localizador con voxel situado en mesencéfalo, sustancia negra (a). Curvas de espectroscopia obtenidas con TE de 35 ms (b) y TE 144 ms (c).

El resto de metabolitos mostró niveles similares a los detectados en otros núcleos grises profundos, con altos niveles de NAA.

Los niveles de dopamina presente en la pars compacta no son detectados mediante los estudios de ERM convencionales. Mediante otro tipo de técnicas pertenecientes al ámbito de la Medicina Nuclear, como el PET-TC (fig 155) con  $^{18}\text{F}$ -DOPA y  $^{18}\text{F}$ FDG, sí es posible evaluar la actividad de la vía nigroestriada en este aspecto.

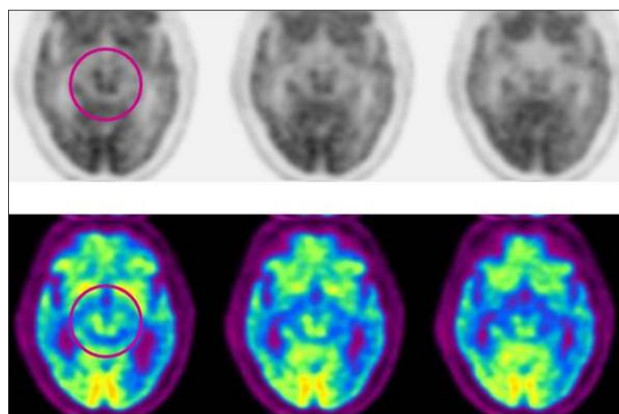


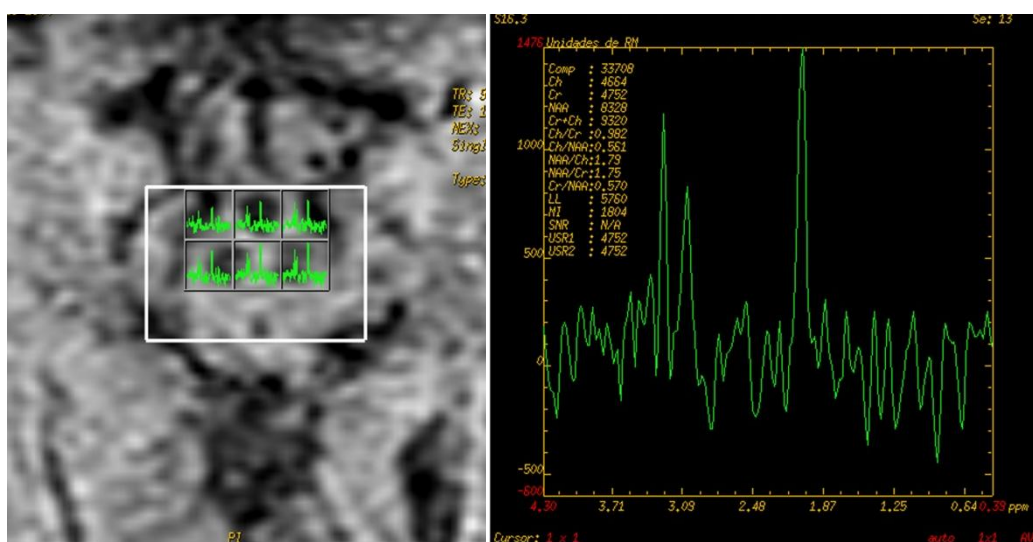
Fig 155. Imágenes de estudio de PET-TC a nivel de los núcleos de la base, que muestran actividad conservada. Se destaca la sustancia negra (círculo).

#### 6.4.6. ERM del núcleo rojo

Su estudio fue llevado a cabo mediante técnicas multivoxel (fig 156), analizando tanto su porción magnocelular como parvocelular.

Se determinaron altos niveles de residuos N-acetilados, alcanzando prácticamente las 1500 unidades de RM y, en menor medida, de Cho, superando las 1000 unidades.

El complejo Glx mostró valores de aproximadamente 300 unidades de RM y la Cr de 800 unidades.



a

b

Fig 156 (a,b). Secuencia de ERM, multivoxel, contrada en núcleos rojos (a), con obtención de curvas espectrales (b) que reflejan patrón metabólico habitual con altos niveles de NAA y niveles de Cho superiores a 1000 unidades de RM.

#### 6.5. Aspectos más relevantes de la patología de los núcleos basales.

##### Aplicaciones de ERM.

Se han reconocido tres tipos de aplicaciones de los estudios espectroscópicos mediante RM en el diagnóstico de patología cerebral.

Las APLICACIONES CLASE A son aquellas que han demostrado ser útiles en pacientes individuales. Se trata del estudio de las neoplasias y de los errores congénitos del metabolismo.

Las APLICACIONES CLASE B son aquellas que han demostrado ser ocasionalmente útiles en pacientes individuales. Engloban estados de isquemia/hipoxia y epilepsia.

Por último, las APLICACIONES CLASE C son aquellas útiles principalmente en determinados grupos de pacientes, por lo que se encuentran en investigación. Incluyen el neuro-SIDA e infecciones oportunistas, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y parkinsonismos, enfermedad de Huntington, ELA), Esclerosis Múltiple, encefalopatía hepática, traumatismo craneoencefálico (TCE) y la enfermedad psiquiátrica (esquizofrenia, trastorno bipolar, ansiedad, abuso de drogas).

### **6.5.1. Aplicaciones clase A**

#### **6.5.1.1. Neoplasias**

En primer lugar los estudios espectroscópicos mediante RM contribuyen a establecer el diagnóstico de patología neoplásica versus no neoplásica (por ejemplo esclerosis múltiple, EM).

Por otro lado orientan al Neurorradiólogo en el diagnóstico diferencial entre tumor primario y metástasis. La pendiente de la Cho o del ratio Cho/NAA ó Cho /Cr es más suave en tumores primarios, en la mayoría de gliomas, dado su carácter más infiltrante entre células normales, existiendo una interfase entre la masa y el parénquima normal, frente a la existencia de una pendiente abrupta en la enfermedad metastásica. De esta forma el ratio Cho/NAA > 1 en el tejido peritumoral orienta a infiltración, glioma.

Los diferentes componentes del tumor (necrosis, áreas de hemorragia, cambios inflamatorios asociados) generan distintos patrones de ERM en una misma

neoplasia. En términos generales se detectan incrementos de la concentración de Cho, generalmente mayor a mayor grado tumoral.

La ERM típica en el estudio de las neoplasias muestra en términos generales aumento de Cho, disminución de NAA y pequeños cambios en Cr (figs 157 y 158).

No obstante es importante hacer hincapié en que no hay que basarse únicamente en los valores de este metabolito, puesto que el volumen objeto de estudio puede ser escaso, con baja densidad celular, y por tanto obtener un pico de Cho menor de lo esperado que haga pensar en un tumor de bajo grado, que no lo es.

Así conviene atender al ratio o relación con las células sanas ( $\text{Cho/NAA} > 1,3$ ) o con el metabolito estable por excelencia, la creatina (ratio Cho/Cr).

En las técnicas multivoxel es posible y recomendable comparar con áreas sanas de similar localización a la región en que se sitúa el tumor (fig 159).

También resulta conveniente correlacionar con otras técnicas especiales como la difusión y perfusión, a través de los nuevos sistemas de procesamiento de imágenes que permiten la integración de todas ellas. Los tumores de alto grado presentan una mayor restricción en secuencia potenciada en difusión y mayor flujo en secuencia de perfusión, lógicamente.

En el caso concreto de los meningiomas se han determinado picos de Alanina como metabolito “marcador”.

También dentro de este apartado se encuentra una de las aplicaciones más imponentes y útiles de la ERM, la diferenciación de cambios por radionecrosis versus presencia de recidiva tumoral, resulta un diagnóstico diferencial complejo puesto que muchas veces se superponen.

Morfológicamente se puede apreciar en ambos casos una lesión con efecto masa, edema perilesional y realce tras la administración de contraste intravenoso adyacente a lecho quirúrgico.

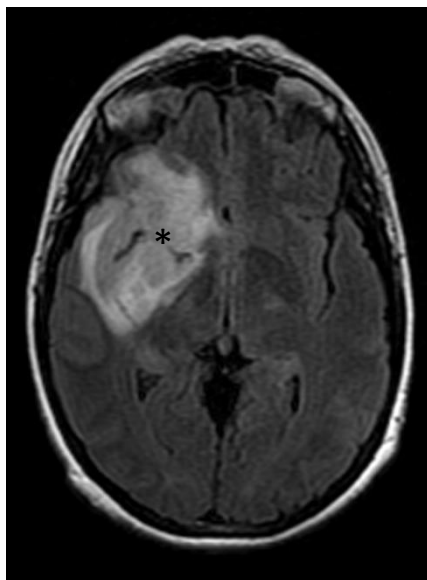
Teniendo en cuenta la frecuente recidiva en tumores como el glioblastoma multiforme (GBM) y que muchos pacientes han sido tratados con radiación, es necesaria una herramienta adicional a la imagen puramente anatómica para esclarecer los hallazgos.



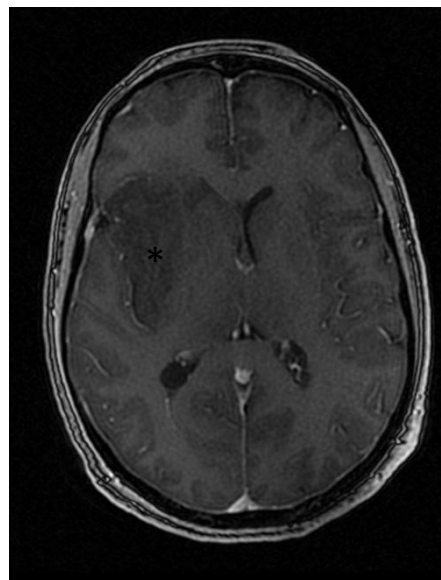
a



b



c



d



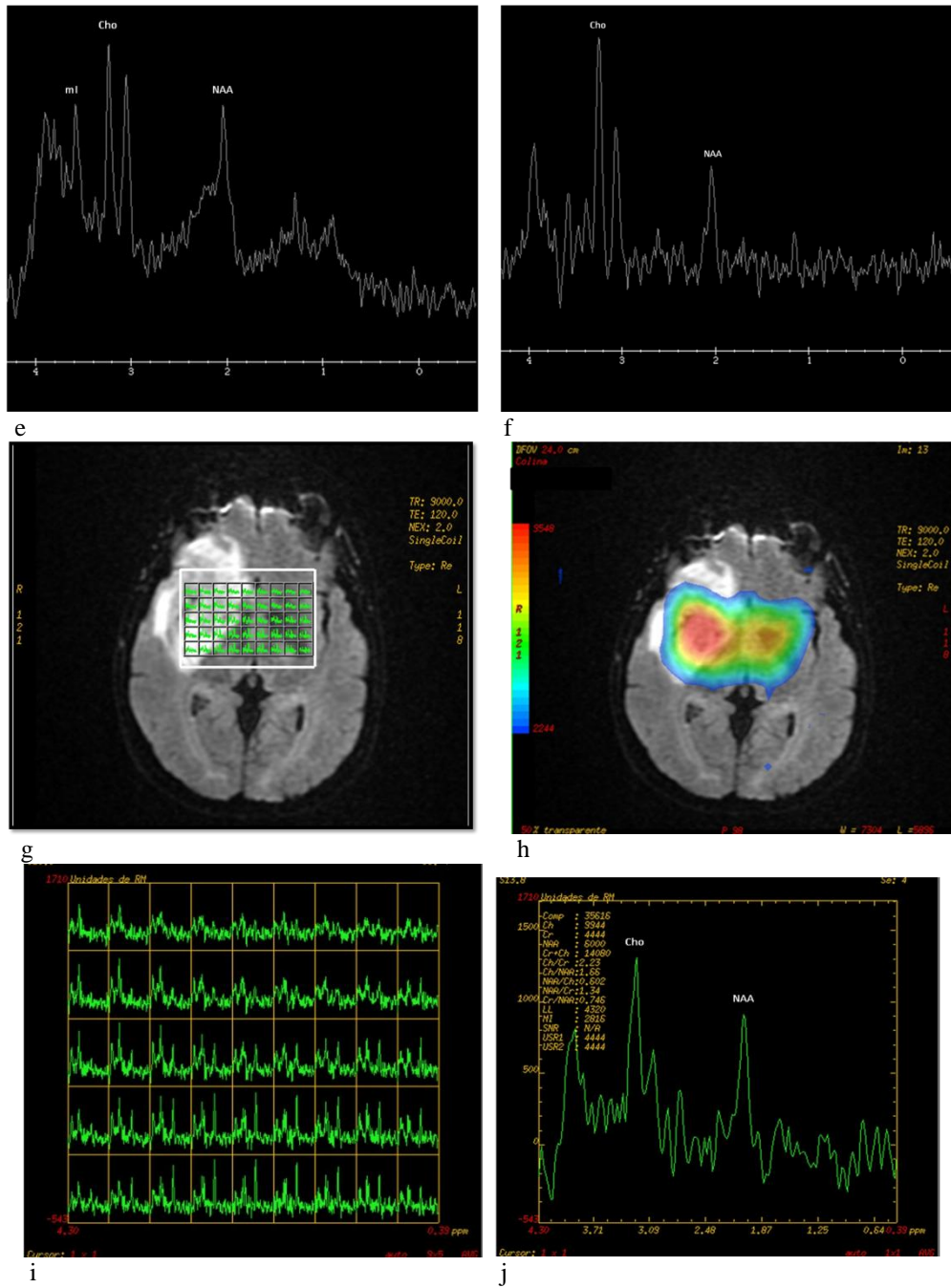


Fig 157 (a-j) Caso 1. Paciente que acude al Servicio de Urgencias del Hospital Virgen de la Concha de Zamora por crisis hipertónica y periodo postcrítico, habiendo sufrido además TCE. En estudio de TC urgente, sin (a) y tras administración de contraste iv (b), se aprecia lesión ocupante de espacio(\*) en hemisferio derecho, compatible con proceso neoplásico. En RM lesión (\*) en fosa temporal, región silviana y opercular derechas, con extensión a núcleos de la base (c) y lóbulo frontal derecho, que presenta moderado efecto masa, sin realce evidente (d). En espectroscopia univoxel con TE 35ms se aprecia aumento de mI (e) y tanto en secuencia univoxel con TE largo, 144 ms, (f) como en imágenes procesadas de secuencia multivoxel (g-j) se objetiva elevación Cho y reducción de NAA. Ratio Cho/Cr aumentado y descenso ratio NAA/Cho (j). Sugiere glioma de bajo grado. Se confirma en Anatomía Patológica oligoastrocitoma de bajo grado insular derecho.

Además no es infrecuente encontrar focos de radionecrosis alejados del foco tumoral primario. Por otro lado es conocido el efecto potenciador de la neurotoxicidad de la radioterapia cuando se asocia con quimioterapia, principalmente en niños.

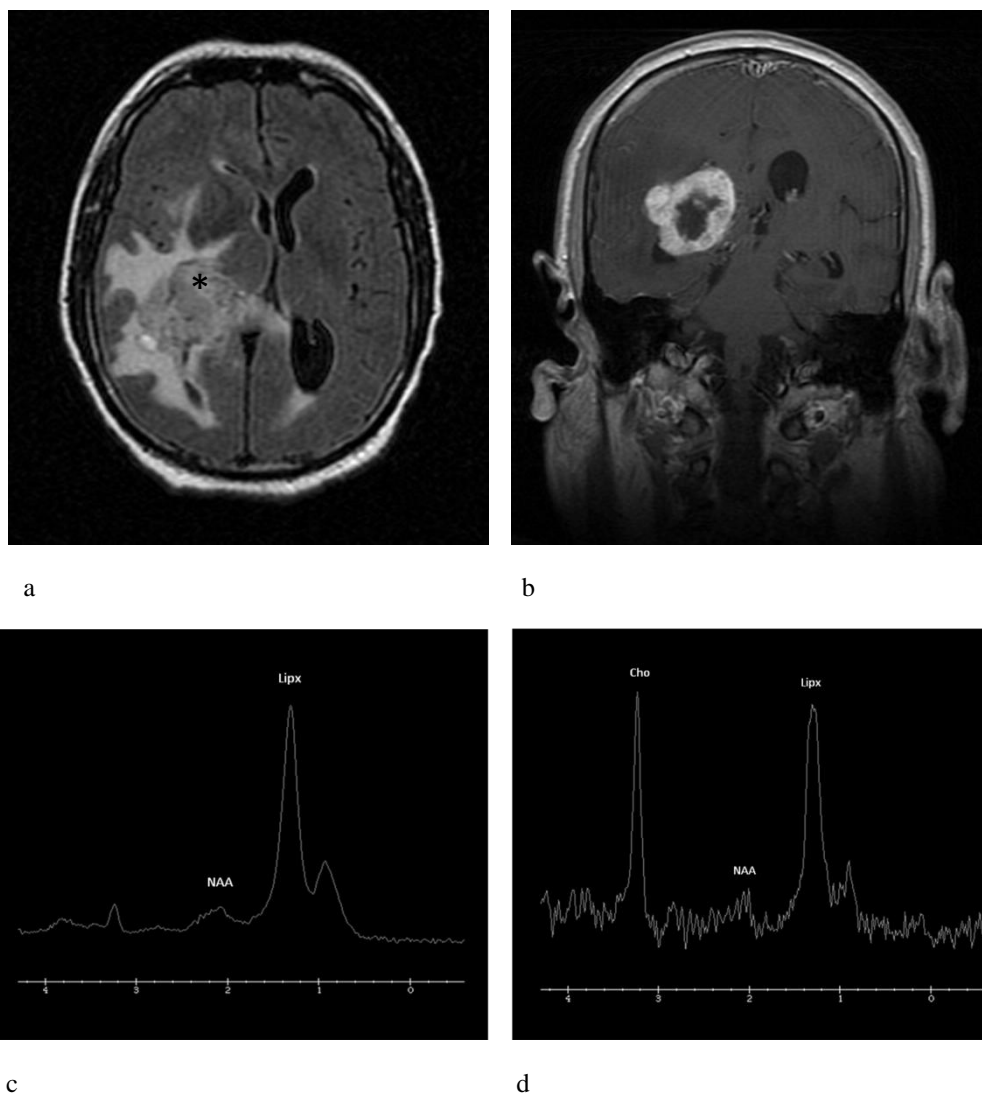
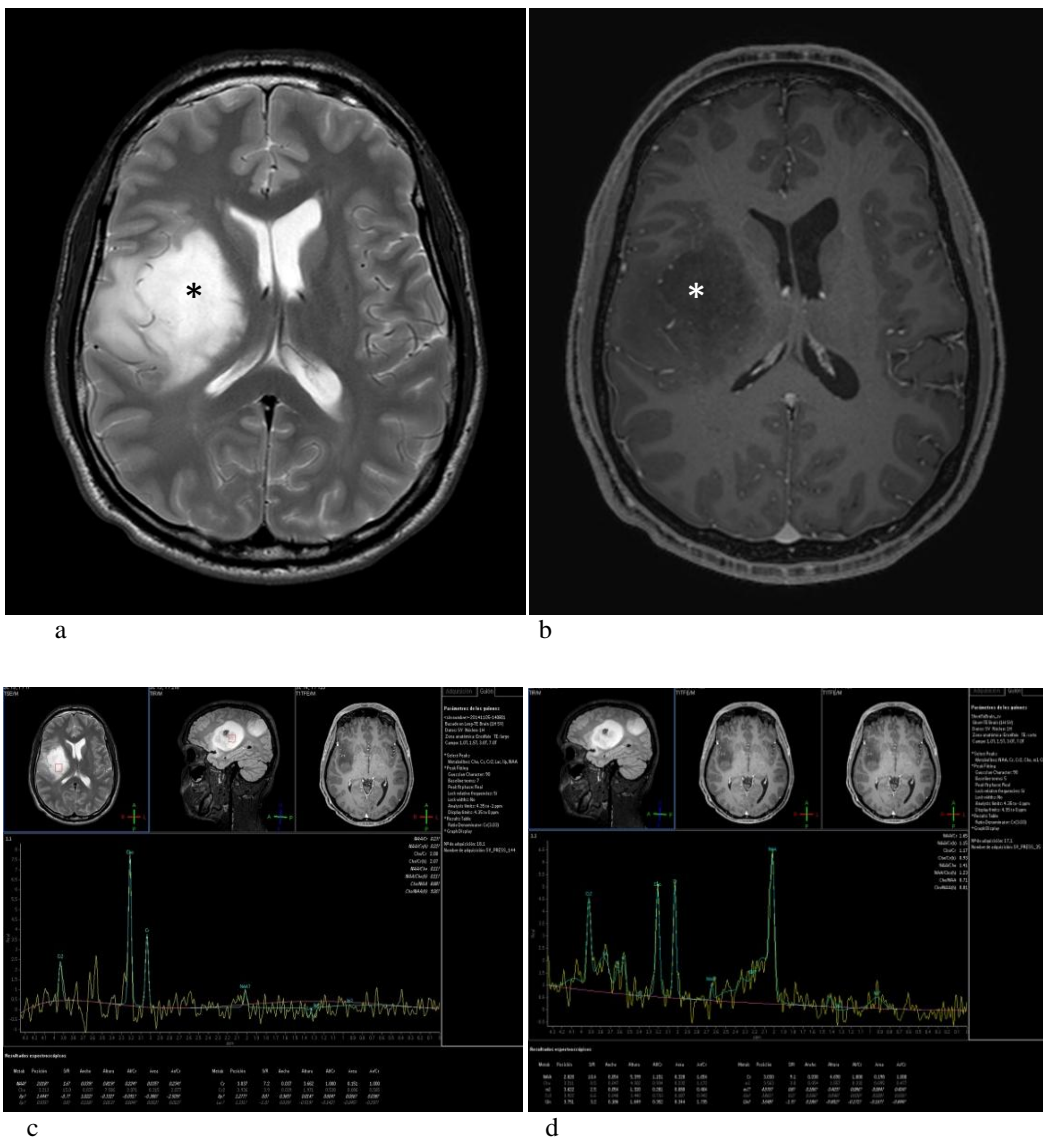


Fig 158 (a-d). Caso 2. Paciente con antecedentes de carcinoma de próstata (2010) y nefrectomía por carcinoma de células claras (2007), con metástasis pulmonares y óseas, en tratamiento con quimioterapia. Ingreso actual por clínica compatible con posible metástasis cerebral vs tumor primario cerebral (glioblastoma multiforme, GBM). En RM, en secuencia potenciada en FLAIR T2, plano axial (a), se aprecia dilatación de astas temporales con asimetría por efecto masa debido a edema perilesional en lóbulo temporal y parietal derechos con extensión profunda a tálamo (\*) y centro semioval derechos, secundario a neoformación con necrosis central. Desviación de línea media y herniación subfalcial. Muestra intenso realce periférico (flecha). Por su aspecto y localización sugiere GBM en imágenes de RM convencional, pero la espectroscopia con TE 35 (c) y TE 144 (d), a través de secuencias univoxel resulta altamente sugestiva de metástasis, debido a la marcada reducción de NAA y Cr (casi imperceptible) en ambas secuencias, elevadísimo pico Cho (d) y grandes cantidades lípidos, tanto en TE corto como en TE largo (c y d). Estos hallazgos pueden llegar a objetivarse también en astrocitomas muy necróticos. El resultado anatomopatológico fue de metástasis de carcinoma renal.

Como ya se explicó previamente en la descripción de los diversos metabolitos, la lesión microvascular directa de la radiación de alta energía puede ocasionar infarto y necrosis, con gliosis reactiva y posteriormente necrosis coagulativa.

En la ERM el perfil metabólico de la radionecrosis se manifiesta como pérdida o ausencia de señal de metabolitos normales, aumento de la concentración de lípidos / lactato, no presentes en condiciones normales y ligera elevación de Cho y de ratios respecto al cerebro normal.



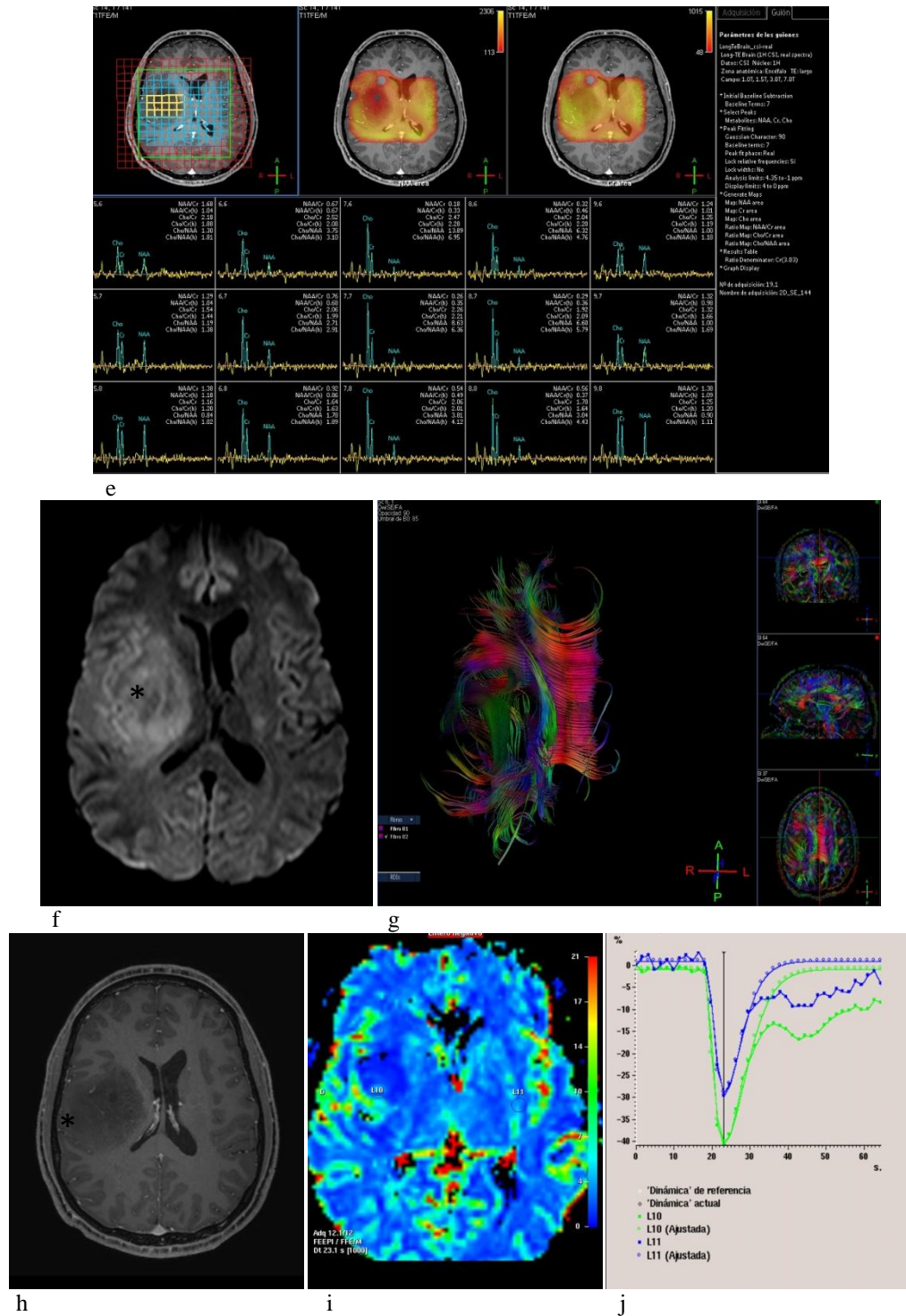


Fig 159 (a-j). Caso 3. Paciente con trastorno del comportamiento que acude a Urgencias. En el estudio de RM al ingreso se aprecia en secuencia potenciada en T2 en plano axial lesión ocupante de espacio (asteriscos) hiperintensa (a) que tras la administración de contraste no presenta realce significativo (b). Imágenes de espectroscopia, secuencia multivoxel, comparativa entre lado patológico (c) y lado sano (d) y gráficas individuales de los múltiples metabolitos estudiados (e). Tensor de difusión (f) con tractografía del hemisferio afectado con especial afectación de la vía cortioespinal (g). Correlación con estudio de perfusión que muestra leve aumento de volumen sanguíneo parenquimatoso relativo en la lesión (h,i,j). Oligoastrocitoma.

La presencia de picos elevados de lípidos y lactato asociado a la ausencia de picos de NAA, Cr y sobre todo Cho sugieren radionecrosis con ausencia de tumor viable. No obstante, en ocasiones se detectan perfiles metabólicos "de baja agresividad" en los que se aprecia una discreta elevación de los niveles de Cho y lípidos/lactato con normalidad del pico de NAA.

El aumento de la concentración de Cho en la radionecrosis se debe a la estimulación de las células inflamatorias, pero no es tan elevada como la visible en la recidiva neoplásica, con altos niveles de Cho ó ratios (Cho/NAA >1,17; Cho/Cr > 1,11).

De todas formas, a veces es necesaria una correlación con otras técnicas especiales como la perfusión, cuyo incremento sugiere progresión mientras que la detección de niveles medios o bajos oriente a radionecrosis.

A pesar de toda esta información en ocasiones no queda más remedio que recurrir a la biopsia para un diagnóstico diferencial definitivo.

#### **6.5.1.2. Errores congénitos del metabolismo**

La segunda aplicación más relevante de los estudios de ERM es su papel en el diagnóstico de leucodistrofias, enfermedades mitocondriales y defectos enzimáticos. Se pueden detectar alteraciones del perfil metabólico con aumento o disminución de determinados metabolitos que orientan hacia una u otra enfermedad.

De este modo, en la enfermedad de Canavan, leucodistrofia por mutación en el gen de la aspartoclasa, se observa un acúmulo anormal de los niveles de residuos N-acetilados; en la enfermedad de Leigh se puede apreciar un aumento de Lac y Cho con disminución de NAA; en el síndrome de MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like events) se objetiva reducción o ausencia de NAA y aumento del pico de Lact; y aumento de mI, Cho y Lact con disminución de la concentración de NAA en la enfermedad de Alexander. También se pueden detectar alteraciones de los niveles de otros

metabolitos específicos, como el incremento de fenilalanina (7.3 ppm) en la fenilcetonuria.

## **6.5.2. Aplicaciones Clase B**

### **6.5.2.1. Isquemia / hipoxia**

La ERM no se realiza de modo rutinario en pacientes con enfermedad isquémica de los núcleos basales (Fig 160, caso 4). No obstante, en función de tamaño del vaso afecto y del grado de flujo colateral, los cambios pueden registrarse inmediatamente después del evento en áreas de parénquima adyacente a la arteria ocluida. Si es un vaso principal como la arteria cerebral media, el tejido inmediatamente circundante progresa rápidamente a infarto. Si hay buen flujo colateral existe un área viable denominada penumbra isquémica.

La ERM puede establecer la extensión de la verdadera zona infartada, incluso antes de que se identifiquen alteraciones en las imágenes FLAIR. Se observa descenso de NAA, más evidente en el centro del área isquémica, y aumento de Lac, puesto que en ausencia de oxígeno la glucosa no se metaboliza a través de la vía del ciclo de ácidos tricarbóxicos, por lo que se emplea una vía menos eficiente que da lugar a piruvato y lactato.

En caso de tratarse de patología reversible, se aprecia en sucesivos controles recuperación de patrón del perfil metabólico normal. En enfermedad crónica también puede apreciarse un incremento de los niveles de Lac. La ERM ayuda además a establecer extensión de área de penumbra, donde se aprecia un patrón conservado de los habituales compuestos.

La Cr se suele mantener estable. La Cho se ve incrementada en caso de presencia de gliosis y disminuída si existe necrosis y/ó edema. La concentración de lípidos se encuentra incrementada en casos de infarto subagudo y crónico, secundario a alteración de la membrana celular.

Suele existir una correlación entre la difusión, la perfusión y la espectroscopia.

Hay que tener en cuenta que la administración de oxígeno puede interferir en los valores de los diversos metabolitos.



Fig 160. Caso 4. Paciente al que se encuentra desplomado en el suelo, inconsciente. TC urgente mostrando hipodensidad de los núcleos basales izquierdos (\*), con afectación de núcleo lenticular y cabeza del núcleo caudado. No se dispone de estudio de RM posterior; la ERM no se realiza de modo rutinario en esta patología.

En el caso de paro cardiaco e hipoxia cerebral, la afectación que se produce es variable según la susceptibilidad de las diferentes áreas del cerebro.

La ERM puede reflejar alteración metabólica, como elevación de Lac, incluso tras la recuperación completa de flujo cerebral.

En el síndrome de “casi-ahogamiento” la espectroscopia es útil para aportar información pronóstica, puesto que si el ratio NAA/Cr está dentro de límites normales o mínimamente reducido supone un buen pronóstico.

En el caso de hipoxia / isquemia en neonatos añade información a la secuencia de difusión, que es la de elección en estos casos, pudiendo detectar en las gráficas espectroscópicas disminución NAA y aumento Lac. El pronóstico es pobre si persisten niveles de Lac elevados a pesar de existir una recuperación evidente en estudios de perfusión.

### **6.5.2.2. Epilepsia**

Debido al aumento de la demanda de oxígeno y nutrientes durante una crisis epiléptica, la espectroscopia mediante RM puede poner de manifiesto un incremento de los niveles de Lac (incluso visibles en períodos interictales), disminución de NAA, aumento de la concentración de Cho y de Glx y reducción de GABA.

En la epilepsia resulta muy útil realizar secuencias multivoxel con el fin de recoger información de un gran volumen que abarque ambos hemisferios y poder establecer así estudios comparativos entre la posible zona afectada y la región equivalente en el hemisferio contralateral.

En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se aprecia afectación de la región medial temporal de modo bilateral. La ERM se emplea principalmente para la valoración quirúrgica, puesto que en la ELT se revierte patrón metabólico anómalo en el hemisferio sano una vez llevada a cabo la resección.

El uso de la ERM es cuestionable en la displasia cortical.

### **6.5.3. Aplicaciones Clase C**

#### **6.5.3.1. Neuro-SIDA e infecciones oportunistas**

La afectación cerebral por VIH se manifiesta de dos modos, como infecciones oportunistas y linfoma por inmunodeficiencia y complejo demencia sida por encefalitis por el virus.

El complejo demencia sida es sinónimo de neuroSIDA, donde los monocitos infectados acaban diferenciándose en macrófagos y células gigantes multinucleadas y produciendo toxinas, citocinas y proteínas virales, con activación de la neuroglia y ocasionando muerte neuronal.

Se han detectado en los estudios espectroscópicos niveles reducidos de NAA, que generalmente son precedidos de elevación de Cho, mI (debido al proceso inflamatorio previo a la pérdida neuronal) y a veces Cr, en estadios iniciales.

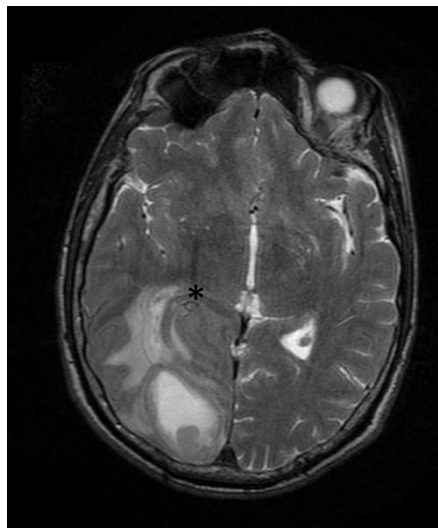


Los niveles de Cho son menores en la toxoplasmosis que en el linfoma.

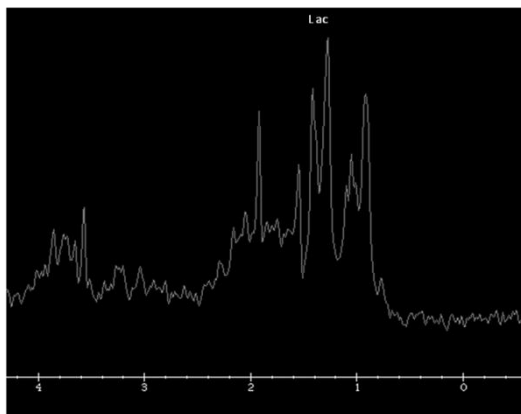
Los hallazgos plantean diagnóstico diferencial con el absceso piógeno.

Pueden ser necesarias otras técnicas como la difusión o estudios de SPECT/ PET.

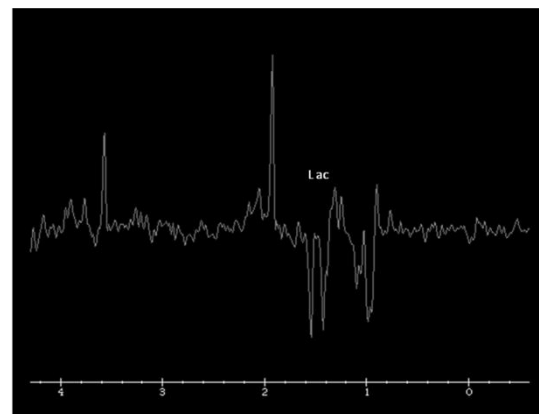
En términos generales en la patología infecciosa se detecta elevación de Cho y disminución o ausencia de NAA y aparecen metabolitos que en condiciones normales se encuentran a muy baja concentración en el SNC, como el Lac (Fig 161, caso 5).



a



b



c

Fig 161 (a-c). Caso 5. Paciente con trastorno del comportamiento repentino. Lesión ocupante de espacio occipital derecha con edema perilesional visible en secuencia potenciada en T2 en plano axial (a) que alcanza las inmediaciones de tálamo derecho (\*). Gráficas de estudio espectroscópico mediante secuencias univoxel con TE 35 ms (b) y TE 144 ms (c) centradas en la lesión y el edema. Destacan picos de lípidos, lactato y acetato, con inversión en secuencia con TE largo (c). Absceso cerebral.

### 6.5.3.2. Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades degenerativas condicionan daño cerebral con pérdida neuronal y gliosis.

Existen diversos tipos y localizaciones, si bien en términos generales condicionan reducción de los niveles de NAA (más significativa a mayor tiempo de evolución) y aumento de Cho y mI (Figs 162 y 163, casos 6 y 7).

La ERM juega un papel relevante sobre todo en la monitorización de los diversos tratamientos.

#### Enfermedad de Alzheimer (EA)

Se trata de la enfermedad neurodegenerativa más frecuente.

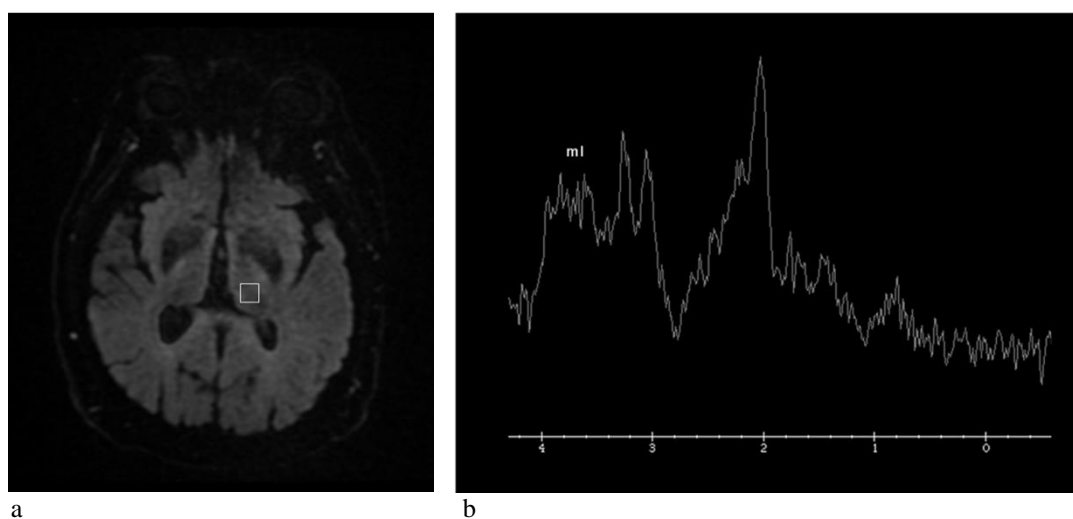


Fig 162 (a,b). Caso 6. Estudio de RM de paciente con sospecha de enfermedad degenerativa. Técnica univoxel con muestra centrada en tálamo izquierdo en secuencia localizadora (a). En la gráfica (TE 35 ms) se observa aumento del pico de mioinositol con resto de metabolitos dentro de límites normales, hallazgos que podrían estar en relación con enfermedad neurodegenerativa incipiente.

En estadios iniciales la espectroscopia permite identificar descenso de los niveles de NAA y aumento de Cho y mI, este último empleado como marcador específico.

### Enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismos

En la enfermedad de Parkinson se pueden detectar cambios en el seno de la sustancia negra, a pesar de ser un sustrato de escaso volumen lo que limita la valoración mediante esta técnica como ya se indicaba anteriormente, observando disminución del ratio NAA/Cho.

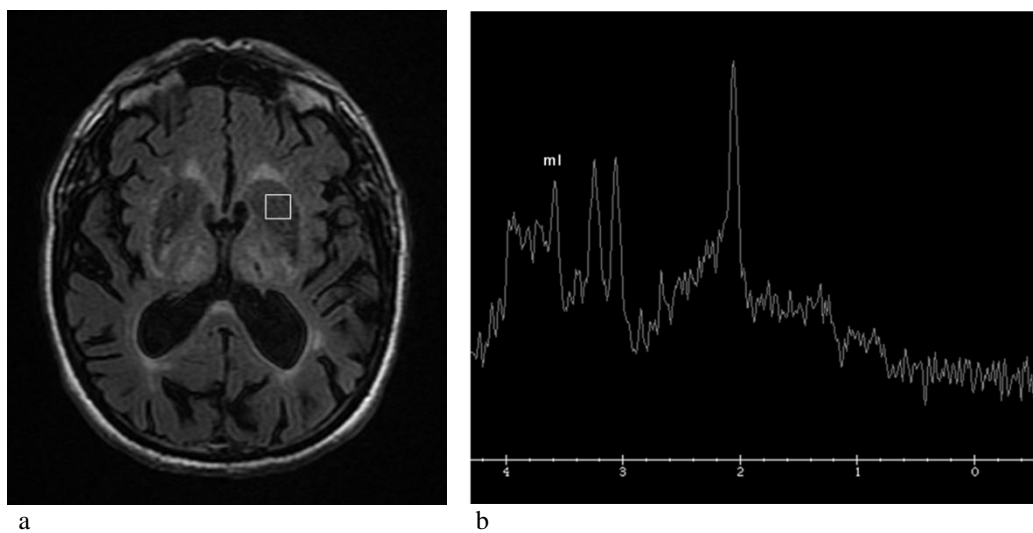


Fig 163 (a,b). Caso 7. Estudio de RM de paciente con sospecha de enfermedad degenerativa. Técnica univoxel con muestra centrada en putamen izquierdo en secuencia localizadora (a). En la gráfica (TE 35 ms) se observa aumento del pico de mioinositol con resto de metabolitos dentro de límites normales, hallazgos que podrían estar en relación con enfermedad neurodegenerativa incipiente.

Los cambios en la gráfica resultan más fáciles de objetivar y más evidentes en parkinsonismos, con disminución de NAA en lenticular y estriado (atrofia multistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración córtico-basal).

### Corea de Huntington (EH)

Se debe a la expansión anómala de un triplete citosina-adenosina-guanina (CAG) en un gen (HTT), localizado en el cromosoma 4 (locus 4p16.39) el cual codifica la proteína *huntingtina* (HTT). Dichas repeticiones CAG se transcriben como residuos de glutamina que alteran las propiedades estructurales y bioquímicas de esta proteína.

El conocimiento de la vía indirecta descrita en el apartado de Introducción ayuda a explicar las anomalías motoras que se observan en la EH. En los pacientes con esta enfermedad, se produce una degeneración de las neuronas espinosas medianas del estriado que se proyectan hasta el segmento externo del globo pálido, las cuales se vuelven anormalmente activas, actividad que reduce las eferencias excitadoras del núcleo subtalámico hacia el globo pálido interno, con disminución secundaria de las eferencias inhibitorias de los núcleos basales. Sin la influencia limitante de los mismos, las neuronas motoras superiores pueden ser activadas por señales inapropiadas, lo que conduce a presencia de movimientos balísticos y de tipo coreico que caracterizan esta enfermedad.

Mediante ERM es posible determinar reducción de la concentración de NAA por lesión neuronal y aumento de los niveles de Cho tanto en los núcleos de la base como en el córtex. Si bien existen mayores niveles de Gln/Glu, también se produce disminución de GABA por lo que la concentración de Glx quedaría “compensada” (Fig 164, caso 8). Se puede detectar además aumento de Lac en determinadas regiones.

#### Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

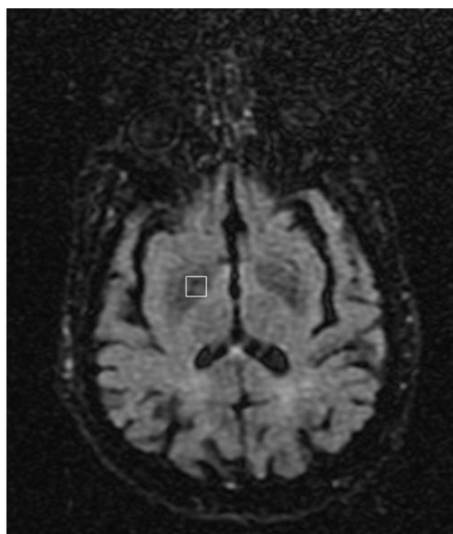
Caracterizada por degeneración de motoneuronas, apreciando reducción de los niveles de NAA cortical.

#### **6.5.3.3. Esclerosis múltiple (EM)**

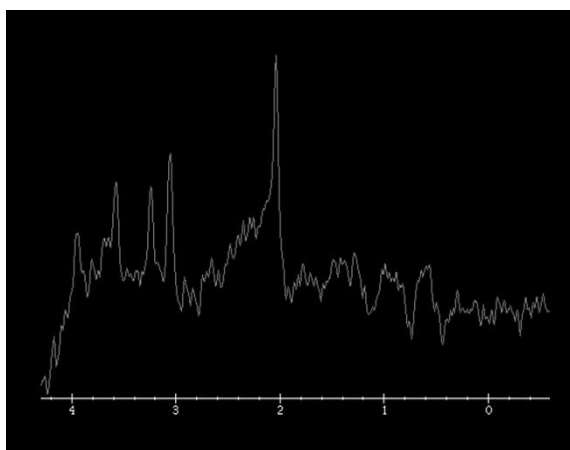
Se trata de la enfermedad desmielinizante más frecuente. La ERM es capaz de localizar zonas de afectación previo a alteración morfológica, en relación con desmielinización y lesión axonal microscópica.

Si bien la afectación de la sustancia gris es mucho menos frecuente que la afectación de la sustancia blanca en esta enfermedad, puede estar presente, tanto en sustancia gris cortical como profunda, incluyendo por tanto núcleos de la base. Probablemente se deba a la presencia de depósitos de hierro asociados a

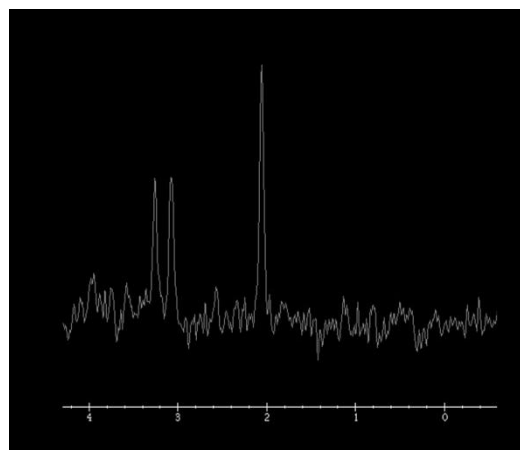
neurodegeneración. Aparecen asimismo como lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 (Fig 165, caso 9).



a



b



c

Fig 164 (a-c). Caso 8. Paciente diagnosticado de Corea de Hungtinton sin llegar a objetivar alteraciones metabólicas en estudio espectroscópico, con secuencias univoxel centradas en lenticular derecho, con niveles mantenidos de NAA, Cho y Glx dentro de límites normales tanto en secuencia con TE corto como con TE largo. Tampoco se objetivaron alteraciones en estudio convencional.

En las placas agudas se observa disminución de cociente NAA/Cr, en función de la severidad del cuadro y de la evolución, resultando incluso más fiable que RM morfológica. La destrucción de membranas celulares condiciona aumento de

Cho, mI, Lac y lípidos. El incremento de los niveles de Gly se ha empleado como marcador en la EM.

En el caso de tratarse de lesiones crónicas se aprecia normalización de los niveles de estos metabolitos, salvo el NAA, cuyo descenso se puede observar incluso en el parénquima adyacente. Si existen fenómenos de gliosis asociada se puede identificar elevación de Cho. En pacientes susceptibles al tratamiento puede resultar útil también la valoración de la concentración de NAA con el fin de evaluar la respuesta al mismo.

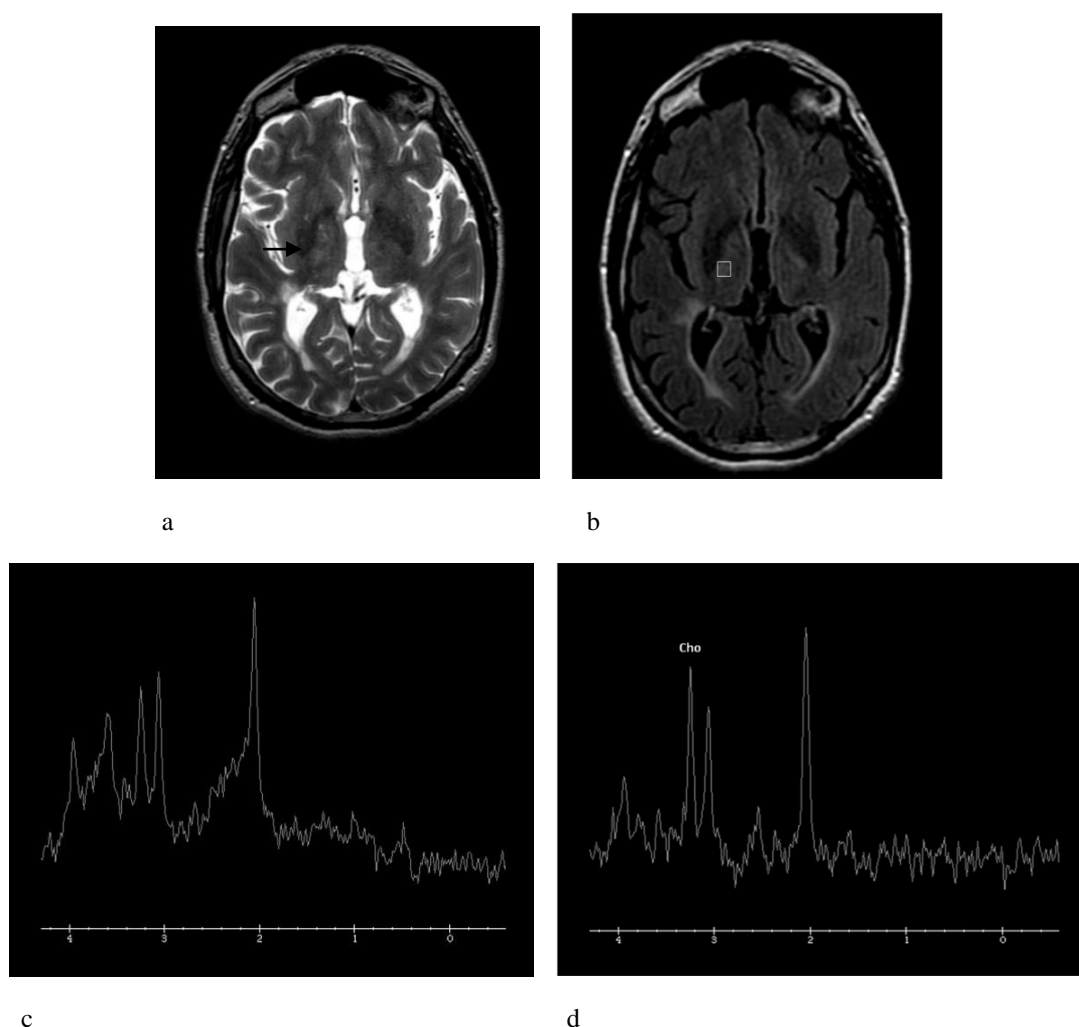


Fig 165 (a-d).Caso 9. RM de control en paciente en seguimiento por Esclerosis Múltiple. En el estudio de RM convencional las lesiones paermanecían estables salvo en regiones parietales. Se aprecia lesión hiperintensa (flecha) en secuencia potenciada en T2, plano axial (a) e imagen FLAIR (b) con voxel situado a este nivel con el fin de realizar estudio espectroscópico complementario, con TE 35 ms (c) y 144 ms (d). No se evidencian alteraciones llamativas en la concentración metabólica salvo leve aumento Cho en secuencia con TE largo (d).

#### **6.5.3.4. Encefalopatía hepática**

La ERM útil sobre todo en la encefalopatía hepática subclínica, siendo posible registrar niveles reducidos de Cho y ml y aumento del complejo Glx, más evidentes a mayor severidad.

También se ha empleado en la valoración de la respuesta al tratamiento de la hepatopatía.

#### **6.5.3.5. Traumatismo craneoencefálico (TCE)**

La espectroscopia no se realiza de forma rutinaria en pacientes con TCE, si bien puede reflejar el grado de afectación neuronal (p ej. en casos de daño axonal difuso) con el fin de orientar un pronóstico, principalmente en áreas de aspecto normal en estudios convencionales.

Ha resultado útil la valoración del cociente NAA/Cr y la cuantificación de descenso NAA global; se han observado casos de pacientes con mayores niveles de Cho en sustancia gris que han presentando peor pronóstico (debido a cambios inflamatorios activos).

El Lac supone un marcador pronóstico en traumatismos cerrados pediátricos.

#### **6.5.3.6. Patología Psiquiátrica**

La ERM en estas enfermedades se basa lógicamente en la detección de los niveles de los diferentes neurotransmisores implicados (Glutamato, Glutamina, GABA, etc). También puede evaluar los niveles de psicotrópicos (ej Litio) y drogas.

- Esquizofrenia: aumento de Glx, Cho y Cr. Aumento de NAA en pacientes bajo tratamiento.
- Trastornos del ánimo: aumento / disminución Cho en la depresión mayor; marcada reducción de GABA y disminución de glutamato en cíngulo

anterior. Disminución de NAA/Cr en sujetos bipolares, aumento NAA en pacientes bajo tratamiento con Litio y aumento de GABA en pacientes con depresión en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

- Ansiedad: disminución de NAA en córtex frontal e hipocampo, presencia de lactato.
- Crisis de pánico: reducción de GABA, asimetría de Cr en lóbulos frontales.
- Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC): aumento de Cho en tálamo.
- Autismo: disminución NAA y Glx.
- Estrés postraumático: reducción de NAA.
- Abuso de drogas: disminución de NAA. Puede revertir tras la desintoxicación.

De este modo, todas las alteraciones descritas anteriormente suponen, por tanto, un sustrato patológico sobre el que podrían desarrollarse trastornos del movimiento de modo secundario.



# DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

El importante desarrollo tecnológico global y concretamente la evolución de las técnicas de diagnóstico por imagen en las últimas décadas permite un estudio detallado y pormenorizado del conjunto de órgano- sistemas del ser humano.

En el ámbito de la neuroimagen, su actualización constante ofrece al neurorradiólogo un amplio abanico de exploraciones a su alcance para llevar a cabo una valoración detallada, incluso a nivel molecular, de la anatomía y fisiología humanas, cuyo conocimiento en profundidad le capacita para detectar alteraciones, incluso sutiles, que orienten a una determinada patología.

La adecuada interpretación de la voluminosa información obtenida mediante las distintas técnicas radiológicas es un elemento clave para el buen funcionamiento del proceso diagnóstico integrado y multidisciplinar, permitiendo al radiólogo transmitir toda esta información al resto de especialistas implicados, disponiendo así de herramientas de diagnóstico y tratamiento potentes y en continua renovación que en última instancia posibiliten la mejor atención del paciente.

De este modo la imagen posee un papel crucial tanto en el acto diagnóstico, con un protagonismo en auge en el día a día del facultativo (Borras C, 2006), como en el ámbito de la investigación (Bucsko JK, 2004; Rinck PA, 2006).

Los núcleos de la base estudiados en este trabajo no son una mera estación de relevo entre la corteza y otras regiones del SNC sino que, como se ha destacado, se trata de estructuras con capacidad de procesamiento de información (Graybiel AM, 1990; Percheron G. et al, 1991; Gerfen CR,1992; Marsden, 1994; Parent A et al, 1995; Parent, 1998; Lanciego JL et al, 2012; Avanzino L. et al, 2015).

Por este motivo es fundamental no sólo el conocimiento puramente anatómico de estas estructuras, sino también el conocimiento de su fisiología, a través de múltiples circuitos que globalmente integran y redistribuyen la información

recibida (Gerfen C.R, 1992; Parent A, Hazrati LN, 1995; Lanciego JL et al, 2012; Haines DE, 2014; Hasson U. et al, 2014; Jarbo K, Verstynen T.D, 2015).

El término núcleos de la base incluye numerosas estructuras profundas, existiendo gran controversia y diversidad de opiniones entre diferentes autores a la hora de incluir o no determinadas estructuras bajo esta denominación. En este trabajo se ha decidido incluir como tales los núcleos reconocidos por la Sociedad Internacional de los Ganglios Basales, IBAGS, y los añadidos posteriormente a la luz de nuevas investigaciones (Carpenter MB, 1982; Smith Y, Parent A, 1986; Albin RL et al, 1990; Graybiel AM, 1990; García de Yébenes J et al, 1991; Kitajima M. et al, 2008; Guyton AC. Hall JE, 2011; Haines DE, 2014).

La técnica de elección para reflejar las características morfoestructurales de los núcleos basales ha sido la RM (Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002; Cerezal L. et al, 2004; Liney G, 2005; Schneider G. et al, 2005; Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Oleaga L, Lafuente J, 2007; Atlas S.W, 2008; Fraga P. et al, 2008; Del Cura J.L. et al, 2010).

Esta técnica que permite una mejor diferenciación de los diversos componentes de los distintos núcleos (véase segmentos del globo pálido, segmentación talámica) y adquisición en los diferentes planos del espacio con un mayor volumen de información y mejor calidad en el postprocesado que las imágenes de TC, relegadas a una visión más grosera de estos elementos (Hosten N, Liebig T, 2002; Hofer M, 2005; Grossman R.I, Yousem D.M, 2007; Pedrosa C.S, 2009; Del Cura J.L. et al, 2010; Osborn A.G, 2010; Haaga J.R et al, 2011) si bien es cierto que la valoración de la vascularización de los núcleos grises de la base puede ser evaluada con una gran exactitud mediante angio-TC.

Debido a localización y dimensiones de varias de estas agrupaciones celulares cabe destacar que en muchos casos la representación de la anatomía y características morfométricas de los núcleos basales incluidos ha requerido un importante esfuerzo, mediante la realización de varias adquisiciones en los

equipos disponibles y de múltiples reconstrucciones tanto en las diferentes estaciones de trabajo de nuestro centro como a través de diversos programas de manipulación de la imagen (Arenson R.K. et al, 2000; Rosset A. et al, 2004; Tatar I, 2008; Mahmoudi S.E. et al, 2010; Ruisoto P. et al, 2012), para su posterior estudio comparativo con los resultados de publicaciones actuales (Kim J. et al, 2014; .

Se ha realizado tanto un estudio global de los diversos componentes como una evaluación pormenorizada de cada uno de ellos y de sus relaciones con estructuras adyacentes, incluyendo tractos de sustancia blanca representados globalmente mediante tractografía (Basser P.J et al, 2000; Gillard JH et al, 2005).

El neostriado destaca como núcleo gris profundo de mayor volumen, conformado por el núcleo caudado y el putamen, valorado de modo global por la mayoría de los autores (Schröder K.F. et al, 1975; Kawaguchi Y. et al, 1995; Rouvière H, Delmas A, 1999; Amat P, Smith-Agreda J.M, 2007).

El globo pálido se ha valorado conjuntamente desde el punto de vista anatómico pero no así desde el punto de vista funcional, separándolo en sus dos divisiones, interna y externa, dada la similitud de la composición química de cada uno de ellos, a su vez, con la pars reticular y pars compacta de la sustancia negra.

Las dimensiones medias de los núcleos de la base obtenidas en sujetos libres de enfermedad concuerdan en términos generales con las referidas en la literatura en el caso de los núcleos de mayor volumen. Así el volumen del medio obtenido del núcleo caudado supone 4.7cc (+/- 0.7cc), el del putamen 4.8cc (+/- 0.6) y el del globo pálido (ambos segmentos) de 1.8 cc (+/- 0.2) frente a unos valores en las publicaciones revisadas de 4,03cc (+/-0.7) para el núcleo caudado, 4.6 cc (+/- 0.6) para el putamen y 1.2 cc (+/-0.2) para el pálido (Ros Mendoza L.H. et al, 2009; Raz N. et al, 2003). De este modo la valoración de volumen de estas estructuras supone una herramienta útil para el diagnóstico dado que permite la

cuantificación de los cambios experimentados en la patología de los núcleos grises profundos, tanto de modo global como incluso entre ambos hemisferios (Barber R. et al, 2002; Fischl B. et al, 2002; Bradley P. et al, 2003; Cousins D.A. et al, 2003; Sullivan E.V. et al, 2005; Barkataki I. et al, 2006; Sako W. et al, 2014).

No obstante la valoración cuantitativa de la región subtalámica ha supuesto mayor dificultad dado el pequeño tamaño de sus componentes, obteniendo pequeños valores morfométricos y volumétricos tanto de sustancia negra como del núcleo rojo y del núcleo subtalámico.

Por este motivo conviene ser cautelosos en el caso del análisis de estos componentes, puesto que la cuantificación de su volumen resulta menos exacta por su menor tamaño y debido a su distribución parcialmente reticular, más que como grupo celular aislado, en el caso de la sustancia negra, factores que pueden infravalorar sus dimensiones (Di Lorenzo Alho A.T. et al, 2015).

La obtención de datos volumétricos se realizó a través de distintos programas de manipulación de imágenes, si bien se hizo hincapié fundamentalmente en el programa *3D Slicer*, con una curva de aprendizaje lenta dados sus numerosos módulos de herramientas, pero que ofrece una amplia gama de posibilidades en el tratamiento de imágenes, permitiendo un estudio exhaustivo de los núcleos de la base, tanto bidimensional como tridimensional, siendo posible reflejar sus características anatómicas y su relación con estructuras colindantes con gran exactitud (Egger J. et al, 2012; Pinter C. et al, 2012; Egger J. et al, 2013; Lin N. et al, 2013; Velázquez E.R. et al, 2013; Oyama R. et al, 2013; Revannasiddaiah S. et al, 2013; Fritz J. et al, 2014; Li Y. et al, 2014; Parmar C. et al, 2014; Veeraraghavan H, Miller J.V, 2014; Yeniaras E. et al, 2014; Coutinho J. et al, 2015; Valeri G. et al, 2015).

Por otra parte, la composición molecular de los núcleos grises profundos, los neurotransmisores y neuromoduladores implicados en las vías directa, indirecta y

circuitos paralelos, determina su función (Graybiel AM, 1990; Kawaguchi Y. et al, 1995; Nambu A. et al, 2002; Lanciego J.I. et al, 2012; Haines DE, 2014).

Este es el punto principal, de mayor relevancia, a valorar en este trabajo. Para llevar a cabo dicho análisis molecular se ha empleado la técnica de ESPECTROSCOPIA POR RM (ERM), detectando la concentración de los metabolitos de interés médico habitualmente estudiados (Levine S.R et al, 1992; Gili J, Alonso J, 2000; Schirmer T, Auer D.P, 2000; Ross B, Bluml S, 2001; Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002; Frydman L. et al, 2003; Gillard J.H. et al, 2005; Shapira B, Frydman L, 2006; Rosen Y, Lenkinski R.E, 2007; Atlas S. W, 2008; Currie S. et al, 2013; Gu M. et al, 2013; Scheidegger O. et al, 2013; Ding X.Q, Lanfermann H, 2015; Song K.H. et al, 2015).

Esta técnica no se emplea de modo rutinario en la práctica diaria por lo que las publicaciones acerca de la misma, y más concretamente respecto a su aplicación en la valoración de los núcleos grises profundos no son muy abundantes. Por tanto este trabajo supone una nueva aportación en este ámbito.

Los metabolitos de interés especial a valorar en nuestro estudio, en ausencia de patología, son aquellos que se encuentran como componentes principales en las agrupaciones neuronales evaluadas y los que actúan neurotransmisores / neuromoduladores en las vías descritas, es decir, el NAA como principal marcador neuronal, la acetilcolina (Ach), el glutamato como metabolito excitador (Glu) y el ácido gamma-amino-butírico (GABA) como inhibidor, estos últimos agrupados en el complejo Glx, siendo por tanto más dificultosa su individualización (Lanciego J.L. et al, 2012; Haines DE, 2014).

El metabolito más abundante en condiciones normales, el NAA (residuos N-acetilados) (Grossman E.J. et al, 2015), demostró mayores concentraciones en el putamen y en el núcleo caudado, en relación con la mayor celularidad de estas estructuras puesto que se trata de un marcador neuronal, alcanzando las 2200 unidades de RM en el putamen. También se registraron valores altos de NAA en

la sustancia negra, a tener en cuenta en la monitorización del tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Los mayores niveles de Ach se detectaron en el neostriado, metabolito empleado por las interneuronas de sus circuitos locales. Estas neuronas poseen actividad constante y son también conocidas como neuronas tónicamente activas (TANs) en la literatura (Lanciego J.L. et al, 2012; Haines D.E, 2014).

Resultan más abundantes en el putamen que en la porción cefálica del núcleo caudado, debido a la existencia de una matriz rica en este compuesto predominante en el primero. Los valores máximos se situaron entorno a 2000 unidades de RM, más evidentes a mayor TE (144 ms).

La sustancia innominada, sinónimo de pálido ventral, supuso la otra fuente principal de altos valores de Ach detectados, acorde con las publicaciones existentes. (Beckstead R.M, Cruz C.J, 1986; Lanciego J.L. et al, 2012; Haines D.E, 2014).

El complejo Glx presentó altos niveles tanto en la división medial como en la división lateral del globo pálido, debido a la presencia de neuronas GABAérgicas inhibitoras (Hazrati L.N. et al, 1990; Parent A, Hazrati L.N, 1995; Lanciego J.L. et al, 2012; Haines D.E, 2014), si bien la concentración este complejo resultó aún más manifiesta en el núcleo subtalámico respecto al resto de agrupaciones grises profundas, compatible con la elevada presencia del neurotransmisor glutamato, excitador, en sus células (Parent A et al, 2000; Nambu A. et al, 2002; Haines D.E, 2014). Los valores medios del complejo Glx en el neostriado se situaron en torno a las 1000 unidades de RM en el putamen y las 400 unidades en el caudado, en relación con la presencia de GABA en las neuronas de proyección, inhibitorias, predominantes.

La pars reticular de la sustancia negra contiene neuronas GABAérgicas similares a las del GPi, si bien en este estudio se obtuvieron concentraciones inferiores de complejo Glx en esta porción frente a los detectados en el complejo palidial.



La cuantificación de niveles de dopamina en sustancia negra y en el núcleo caudado supone una limitación de los estudios de ERM y por tanto de este trabajo, puesto que sus valores no son registrados de modo habitual en las curvas espectroscópicas (Lanciego J.L. et al, 2012).

Para solventar este problema sería necesario recurrir a otro tipo de exploraciones pertenecientes al ámbito de la Medicina Nuclear, que permitan la cuantificación de este tipo de metabolitos a través de radioligandos como la  $^{18}\text{F}$ -DOPA, con información funcional (integridad de la vía nigroestriatal) y molecular (distribución y concentración de dopa-descarboxilasa, transportadores, receptores) contenida en las imágenes de PET y SPECT, combinando sus resultados con información anatómica del estriado y la sustancia negra mediante el empleo de imágenes de fusión PET/TC, PET/RM, SPECT/RM (Shih M.C. et al, 2006; Broski S.M. et al, 2014; Arbizu J. et al, 2014; Gleich T. et al, 2015; Huang S.H. et al, 2015).

La valoración del metabolismo del núcleo rojo mediante espectroscopia tiene que ser evaluada con prudencia, puesto que a pesar del empleo de técnicas multivoxel en su estudio, su pequeño volumen hace que los hallazgos no sean totalmente concluyentes ya que se incluye volumen parcial de áreas circundantes que pueden infraestimar o sobreestimar los niveles de sus diferentes compuestos. También en este caso la utilización de técnicas de Medicina Nuclear combinadas con técnicas radiológicas sería más adecuada (Hirata K. et al, 2015).

La localización y heterogeneidad de la formación reticular, núcleo tegmental pedúnculo pontino y área tegmental ventral hacen que los medios tecnológicos empleados no sean suficientes evaluar con detalle y de forma adecuada estas estructuras, tanto a nivel anatómico como en cuanto a su composición metabólica (Fournier-Gosselin M.P. et al, 2013; Barrot M, 2014; MacLaren D.A. et al, 2014; Baker S.N. et al, 2015; Hao Y. et al, 2015; Pauli W.M. et al, 2015; Yazdi F. et al, 2015).

En la segunda parte del apartado de “Resultados” se han recogido las alteraciones espectroscópicas que pueden generar las diferentes noxas patológicas al actuar sobre los núcleos de la base, con modificación de los niveles de metabolitos habituales registrados, e incluso ausencia de los mismos, que en definitiva se traduce en los diversos trastornos del movimiento conocidos.

La patología detectada por ERM en los núcleos de la base engloba la etiología tumoral, isquémica, enfermedad mitocondrial, enfermedad desmielinizante con fenómenos de gliosis asociados, patología degenerativa, metabólica, traumatismos, etiología infecciosa y enfermedad psiquiátrica (Hsu et al, 2001; Bernasconi A. et al, 2003; Majós C, 2005; Montoya A. et al, 2006; Kullnat M.W. Morse R.P. 2008; Rovira A. et al, 2008; Tchoyoson C.L. et al, 2009; Namekawa et al, 2010; Rasalkar D.R. et al, 2010; Hegde et al, 2011; Kondo D.G. et al, 2014).

Cabe resaltar que la ERM posibilita la detección de alteraciones metabólicas incluso antes de que la noxa patológica origine alteraciones morfológicas susceptibles de ser detectadas en los estudios de imagen clásicos, punto importante a tener en cuenta principalmente en el caso de procesos neoformativos.

Destaca su papel en el diagnóstico diferencial de recidiva de neoplasias frente a necrosis inducida por radioterapia, aparte del empleo de otras técnicas conocidas como el tensor de difusión o estudios de Medicina Nuclear, punto clave en el seguimiento de pacientes oncológicos (Rock J.P. et al, 2002; Langleben D.D, Segall G.M, 2004; Majós C, 2005; Weybright P. et al, 2005; Sundgren P.C. et al, 2006; Smith E.A. et al, 2009; Sundgren P.C, 2009; Rasalkar D.R. et al, 2010; Kozić D. et al, 2012; Zhang H. et al, 2014; Anbarloui M.R. et al, 2015).

En cuanto a los trastornos de movimiento que nos ocupan la espectroscopia permite detectar cambios neuroquímicos en las agrupaciones celulares de sustancia gris objeto de estudio de este trabajo.

Así, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson puede apreciarse disminución del ratio NAA/Cho en la sustancia negra, a pesar de su escaso volumen. En la enfermedad de Huntington es posible determinar reducción de la concentración de NAA y GABA y aumento de niveles de Cho tanto en los núcleos de la base como en el córtex (Unschuld P.G. et al, 2012; Van den Bogaard S. et al, 2012; Mazuel L. et al, 2015; Ramli N. et al, 2015).

Se ha empleado como herramienta para monitorización de respuesta a tratamientos o bien para valorar el pronóstico de un paciente, en base a modificaciones del perfil metabólico que traduzcan la existencia de cambios, a pesar de la ausencia de los mismos en la imagen convencional (Cieurleo R. et al, 2014; Deviers A. et al, 2015; Mazuel L. et al, 2015).

Permite comparar los niveles de los distintos metabolitos presentes en las células de los núcleos grises profundos, principalmente de NAA como marcador de viabilidad neuronal, con los niveles al momento de diagnóstico, siendo una técnica a destacar en la valoración de respuesta a tratamiento de la enfermedad de Parkinson, Corea de Huntington, etc. (Kullnat M.W, Morse R.P, 2008; Cieurleo R. et al, 2014; Cieurleo R. et al, 2015; Mazuel L. et al, 2015; Padowski J.M. et al, 2015; Seraji-Bozorgzad N. et al, 2015; Sturrok A. et al, 2015).

Bien es cierto, por otro lado, que la espectroscopia no se realiza de modo rutinario en muchas de estas situaciones, principalmente atendiendo al mayor tiempo de estudio en pacientes con condiciones limitadas, a pesar de ser secuencias de moderada duración.

Se considera necesaria una actualización constante del radiólogo en el conocimiento y empleo de esta técnica de neuroimagen que permite la obtención de valiosa información a escala molecular (Gili J, Alonso J, 2000;

Ross B, Bluml S, 2001; Gupta R.K, Lufkin R.B, 2002; Baslow M.H, 2003; Gillard J.H. et al, 2005; Shapira B, Frydman L, 2006; Mansson S. et al, 2012; Rao P.J. et al, 2013; Scheidegger O. et al, 2013; Ding X.Q, Lanfermann H, 2015; Mabray M.C. et al, 2015; Song K.H. et al, 2015).

Esta información, sumada a las imágenes clásicas disponibles, supone una buena herramienta diagnóstica, aportando información adicional que mejora la capacidad diagnóstica y facilita la toma de decisiones del equipo interdisciplinar.

Confiamos que, en los próximos años, gracias al rápido avance tecnológico, podamos disponer de nuevos medios de diagnóstico por imagen que permitan identificar, con alta resolución, la totalidad de los núcleos grises profundos.

# CONCLUSIONES



Tras los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral después del análisis anatómico-radiológico de los diferentes núcleos de la base con distintas técnicas de imagen se ha llegado a las siguientes conclusiones:

**1<sup>a</sup>.**- La exploración radiológica de elección para su estudio anatómico fue la Resonancia Magnética, principalmente mediante el empleo de secuencias eco de gradiente rápidas con adquisición volumétrica, que muestran con detalle las características morfológicas de los núcleos de la base y su relación con estructuras circundantes y permiten reconstrucciones de mayor calidad. Las imágenes de Tomografía Computarizada ofrecen una visión más grosera de estos núcleos, siendo sólo útiles como primera aproximación a su localización.

**2<sup>a</sup>.**- La realización de reconstrucciones volumétricas tridimensionales a través de diversos *softwares* de tratamiento de imágenes médicas junto con las imágenes 2D convencionales, permitió un análisis detallado de los núcleos basales y su cuantificación.

**3<sup>a</sup>.** - La resolución de los equipos de imagen actuales, empleados en nuestro trabajo, por el momento no permiten la óptima valoración anatómica de agrupaciones de sustancia gris de escaso volumen inmersas en la profundidad del mesencéfalo.

**4<sup>a</sup>.**- El empleo de la resonancia magnética por tensor de difusión permitió representar las fibras de sustancia blanca que se localizan entorno a estas masas de sustancia gris, pudiendo reflejarlas por medio de tractografía.

**5<sup>a</sup>.**- La técnica de Espectroscopia por Resonancia Magnética destacó en la valoración del funcionamiento de los núcleos de la base, puesto que permitió detectar y cuantificar “in vivo” el conjunto de metabolitos presentes en los mismos y analizar sus variaciones en las diferentes patologías. Aportó información independiente y complementaria a la imagen por Resonancia Magnética convencional. En ocasiones fue el único marcador de patología, detectando alteraciones que cursaron con estudio morfológico normal.

**6<sup>a</sup>.- y última.** No fue posible valorar la concentración de dopamina en los núcleos basales mediante Espectroscopia por Resonancia Magnética, para lo que se recurrió a otro tipo de exploraciones, como son las técnicas de Medicina Nuclear (Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía computarizada por emisión de fotón único), que complementaron el análisis funcional de las vías dopaminérgicas de los núcleos grises profundos.



# **BIBLIOGRAFÍA**



- Akasaka K. High Pressure NMR Spectroscopy. *Subcell Biochem.* 2015;72:707-21.
- Alberico S.L, Cassell M.D, Narayanan N.S. The vulnerable Ventral Tegmental Area in Parkinson's Disease. *Basal Ganglia.* 2015 Aug 1;5(2-3):51-5.
- Albin R.L. Young A.B, Penney J.B. The functional Anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989.12: 366-75.
- Albin R.L, Reiner A, Anderson KD, Penney JB, Young AB. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol.* 1990 Apr; 27(4):357-65.
- Alexander G.E, DeLong M.R, Strick P. L. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience.* 1986.Vol. 9: 357-81
- Allen G. I, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems *Physiological Reviews* Published 1 October 1974 Vol. 54 no. 4, 957-1006.
- Amat P, Smith-Agreda J.M. Escolar. *Anatomía Humana Funcional y Aplicativa.* 5ª Ed. Publicaciones Medicas Espaxs, 2007.
- Anbarloui M.R, Ghodsi S.M, Khoshnevisan A, Khadivi M, Abdollahzadeh S, Aoude A, Naderi S, Najafi Z, Faghieh-Jouibari M. Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiationnecrosis and recurrence of brain tumors. *Iran J Neurol.* 2015 Jan 5;14(1):29-34.
- Andrew E.R. Nuclear magnetic resonance and the brain. *Brain Topogr.* 1992 Winter ;5 (2):129-33.
- Arbizu J, Luquin M.R, Abella J, de la Fuente-Fernández R, Fernandez-Torrón R, García-Solís D, Garrastachu P, Jiménez-Hoyuela J.M, Llana M, Lomeña F, Lorenzo-Bosquet C, Martí M.J, Martínez-Castrillo J.C, Mir P, Mitjavila M, Ruiz-Martínez J, Vela L. Neuroimagen funcional en el diagnóstico de pacientes con síndrome parkinsoniano: actualización y recomendaciones para el uso clínico. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.* 2014; 33 (4): 215-26.
- Arenson, R.K, Andriole, K.P, Avrin, D.E, Gould, R.G. Computers in imaging and health care: now and in the future. *J Digit Imaging.* 2000;13(4): 145-56.

- Atlas S.W. Magnetic resonance Imaging of Brain and Spine. 2008. Lippincott Williams & Wilkins.
- Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia*. 2015 Jul 8. pii: S0028-3932(15)30093-2.
- Baert A.L. Clinical Functional MRI. Presurgical Functional Neuroimaging. 2007. Springer.
- Baker S.N, Zaaami B, Fisher K.M, Edgley S.A, Soteropoulos D.S. Pathways mediating functional recovery. *Prog Brain Res*. 2015;218:389-412.
- Barber R, McKeith I, Ballard C, O'Brien J. Volumetric MRI study of the caudate nucleus in patients with dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular demencia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:406-7.
- Barkataki I, Kumari V, Das M, Taylor P, Sharma T. Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behavioural Brain Research* 2006;169:230-47.
- Barker P.B. N-Acetyl aspartate: a neuronal marker? *Ann Neurol* 2001;49:423- 4.
- Barrio-Arranz G, de Luis-García R, Tristán-Vega A, Martín-Fernández M, Aja-Fernández S. Impact of MR Acquisition Parameters on DTI Scalar Indexes: A Tractography Based Approach. *PLoS One*. 2015 Oct 12;10 (10):e0137905.
- Barrot M. The ventral tegmentum and dopamine: A new wave of diversity. *Neuroscience*. 2014 Oct 20;282C:243-247.
- Baslow M.H. N-Acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function. *Neurochem Res* 2003; 28:941–53.
- Basser P.J, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2000, 44:625–32.

- Beckstead R.M, Cruz C.J. Striatal Axons to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra come mainly from separated cell populations in the cat. *Neuroscience*. 1986. 19:147-158
- Bernasconi A. Bernasconi N, Natsume J, Antel S.B, Andermann F, Arnold D.L. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* (2003), 126, 2447-54.
- Bhattacharyya K. B. Eminent Neuroscientists Their Lives and Works. 2012. Academic Publishers.
- Bloch F. Nuclear induction. *Phys Rev*. 1946. 70: 460–74
- Borrás C. El papel de la radiología diagnóstica y terapéutica en el campo de la salud pública. *Rev Panam Salud*. 2006. 2:81-83.
- Bradley P, Prakash T, Michael K et al. Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:415-24.
- Broski S.M, Hunt C.H, Johnson G.B, Morreale R.F, Lowe V.J, Peller P.J. Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes. *Radiographics*. 2014 Sep-Oct;34(5):1273-92.
- Brown M.A. Time-domain combination of MR spectroscopy data acquired using phased-array coils. *Magn Reson Med* 2004; 52: 1207–13.
- Bucsko J.K. SPECT/CT The future is clear. *Radiology Today*. 2004; 5: 30.
- Cacace A.T, Tasciyan T, Cousins J.P. Principles of functional magnetic resonance imaging: application to auditory neuroscience. *J Am Acad Audiol*. 2000 May;11(5):239-72.
- Calabrese E, Badea A, Coe C.L, Lubach G.R, Shi Y, Styner M.A, Johnson G.A. A diffusion tensor MRI atlas of the postmortem rhesus macaque brain. *Neuroimage*. 2015 Aug 15;117:408-16.
- Carli M, Invernizzi R.W. Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task. *Front Neural Circuits*. 2014 Jun 11;8:58.

- Carpenter M.B. Interconnections and interactions between corpus striatum, the subthalamic nucleus and the substantia nigra. *Rinsho Shinkeigaku*. 1982 Dec;22(12):1075-8.
- Castle M, Aymerich M.S, Sanchez-Escobar C, Gonzalo N, Obeso J.A, Lanciego J.L. Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: ipsi and contralateral projections. *J Comp Neurol*. 2005.483(2):143-53.
- Cazorla M, Kang U.J, Kellendonk C. Balancing the basal ganglia circuitry: a possible new role for dopamine D2 receptors in health and disease. *Mov Disord*. 2015 Jun;30(7):895-903.
- Cerezal L, García-Valtuille R, Abascal F, Carral J.F. Resonancia Magnética del Sistema Musculoesquelético. 2004. SERAM.
- Chard D.T, McLean M.A, Parker G.J, MacManus D.G, Miller D.H. Reproducibility of in vivo metabolite quantification with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:219 – 25.
- Ciurleo R, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S. Magnetic resonance spectroscopy: an in vivo molecular imaging biomarker for Parkinson's disease? *Biomed Res Int*. 2014;2014:519816.
- Ciurleo R, Bonanno L, Di Lorenzo G, Bramanti P, Marino S. Metabolic changes in de novo Parkinson's disease after dopaminergic therapy: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett*. 2015 Jul 10;599:55-60.
- Cools A.R. Chemical and electrical stimulation of the caudate nucleus in freely moving cats: the role of dopamine. *Brain Res*. 1973 Aug 30;58(2):437-51.
- Cools A.R, Coolen J.M, Smit J.C, Ellenbroek B.A. The striato-nigro-collicular pathway and explosive running behaviour: functional interaction between neostriatal dopamine and collicular GABA. *Eur J Pharmacol*. 1984 Apr 13;100(1):71-7.
- Cools A.R, Jongen-Relo A.L. Role of neostriatum and nucleus accumbens in stepping induced by apomorphine and dexamphetamine. *Brain Res Bull*. 1991 Jun;26(6):909-17.

- Cousins D.A, Burton E.J, Burn D, Gholkar A, McKeith I.G, O'Brien J.T. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61:1191-5.
- Coutinho J, Ramos A.F, Maia L, Castro L, Conceição E, Geliebter A, Machado P.P, Gonçalves Ó, Sampaio A. Volumetric alterations in the nucleus accumbens and caudate nucleus in bulimia nervosa: a structural magnetic resonance imaging study. *Int J Eat Disord.* 2015 Mar;48(2):206-14.
- Cormack J, McAlister J. Digital techniques and displays in brain scanning. *Neuroradiology.* 1972 Oct; 4(3):171-8.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Craven I.J, Wilkinson I.D, Griffiths P.D, Hoggard N. Magnetic resonance spectroscopy of the brain. *Postgrad Med J.* 2013 Feb;89(1048):94-106.
- Da Cunha C, Gomez-A. A, Blaha C.D. The role of the basal ganglia in motivated behavior. *Rev Neurosci.* 2012;23 (5-6):747-67.
- Dahlström A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia.* 1964.20:398-9
- Deans S.R. IEEE Hough transform from the radon transform. *Trans Pattern Anal Mach Intell.* 1981 Feb;3 (2):185-8.
- Del Cura J.L, Pedraza S, Gayete A. *Radiología Esencial.* 2010. Ed. Médica Panamericana.
- DeLong M.R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 1990 Jul; 13(7):281-5.
- DeLong M.R, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015 Sep 26:1-7.
- Deng Y, Lanciego J, Goff LK, Coulon P, Salin P, Kachidian P, Lei W, Del Mar N, Reiner A. Differential organization of cortical inputs to striatal projection neurons of the matrix compartment in rats. *Front Syst Neurosci.* 2015 Apr 14;9:51.
- Deviers A, Ken S, Filleron T, Rowland B, Laruelo A, Catalaa I, Lubrano V, Celsis P, Berry I, Mogicato G, Cohen-Jonathan Moyal E, Laprie A. Evaluation of the lactate-to-N-acetyl-aspartate ratio defined with magnetic resonance spectroscopic imaging before radiation therapy as a new

- predictive marker of the site of relapse in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Oct 1;90(2):385-93.
- Ding X.Q, Lanfermann H. Whole Brain (1) H-Spectroscopy: A Developing Technique for Advanced Analysis of Cerebral Metabolism. *Clin Neuroradiol*. 2015 Oct; 25 Suppl 2:245-50.
  - Di Lorenzo Alho A.T, Suemoto C.K, Polichiso L, Tampellini E, de Oliveira K.C, Molina M, Santos G.A, Nascimento C, Leite R.E, de Lucena Ferreti-Rebustini R.E, da Silva A.V, Nitrini R, Pasqualucci C.A, Jacob-Filho W, Heinsen H, Grinberg L.T. Three-dimensional and stereological characterization of the human substantia nigra during aging. *Brain Struct Funct*. 2015, Sep 19.
  - Doyle F.H, Gore J.C, Pennock J.M, Bydder G.M, Orr J.S, Steiner R.E, Young I.R, Burl M, Clow H, Gilderdale D.J, Bailes D.R, Walters P.E. Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. *Lancet*. 1981 Jul 11;2(8237):53-7.
  - Dunovan K, Lynch B, Molesworth T, Verstynen T. Competing basal-ganglia pathways determine the difference between stopping and deciding not to go. *Elife*. 2015 Sep 24;4.
  - Egger J, Kapur T, Nimsky C, Kikinis R. Pituitary adenoma volumetry with 3D Slicer. *PLoS One*. 2012;7(12):e51788.
  - Egger J, Kapur T, Fedorov A, Pieper S, Miller JV, Veeraraghavan H, Freisleben B, Golby A.J, Nimsky C, Kikinis R. GBM volumetry using the 3D Slicer medical image computing platform. *Sci Rep*. 2013;3:1364.
  - Ena S, de Kerchove d'Exaerde A, Schiffmann S.N. Unraveling the differential functions and regulation of striatal neuron sub-populations in motor control, reward, and motivational processes. *Front Behav Neurosci*. 2011 Jul 28;5:47.
  - Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale A.M. Whole Brain Segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-55.



- Fisher S.D, Reynolds J.N. The intralaminar thalamus-an expressway linking visual stimuli to circuits determining agency and action selection. *Front Behav Neurosci.* 2014 Apr 2;8:115.
- Fournier-Gosselin M.P, Lipsman N, Saint-Cyr JA, Hamani C, Lozano A.M. Regional anatomy of the pedunculopontine nucleus: relevance for deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2013 Sep;28(10):1330-6.
- Floyer-Lea A, Matthews P.M. Changing brain networks for visuomotor control with increased movement automaticity. *J Neurophysiol.* 2004 Oct;92(4):2405-12.
- Fraga P, del Pozo G, del Cura J.L. *Radiología Vascul ar No Invasiva y del Cuerpo entero. Actualizaciones SERAM. Ed. Médica Panamericana.* 2008.
- Friedland G.W, Thurber B.D. The birth of CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Dec;167(6):1365-70.
- Friedman A, Homma D, Gibb L.G, Amemori K, Rubin SJ, Hood A.S, Riad M.H, Graybiel A.M. A Corticostriatal Path Targeting Striosomes Controls Decision-Making under Conflict. *Cell.* 2015 Jun 4;161(6):1320-33.
- Fritz J, U-Thainual P, Ungi T, Flammang A.J, Kathuria S, Fichtinger G, Iordachita I, Carrino J.A. MR-Guided Vertebroplasty With Augmented Reality Image Overlay Navigation. *Cardiovasc Intervent Radiol,* 2014 Dec: 37(6):1589-96.
- Frydman L, Lupulescu A, Scherf T. Principles and features of single-scan two-dimensional NMR spectroscopy. *J Am Chem Soc* 2003;125: 9204 – 17.
- García de Yébenes J, Mena M, Astarloa R. Physiopathology of dystonia. *Arch Neurobiol.* 1991; 54 Suppl 3:24-31.
- Gerfen C.R, Staines W. A, Arbuthnott G.W, Fibiger H.C. Crossed connections of the substantia nigra in the rat. *J Comp Neurol.* 1982.207:283-303.
- Gerfen C.R. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.*1992.15:133-9.
- Gili J, Alonso J. Introducción biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen. 2000:1- 34.

- Gillard J.H, Waldman A, Barker P. Clinical MR Neuroimaging, Diffusion, Perfusion and Spectroscopy. 2005. Cambridge University Press.
- Gleich T, Deserno L, Lorenz R.C, Boehme R, Pankow A, Buchert R, Kühn S, Heinz A, Schlagenhaut F, Gallinat J. Prefrontal and Striatal Glutamate Differently Relate to Striatal Dopamine: Potential Regulatory Mechanisms of Striatal Presynaptic Dopamine Function?. J Neurosci. 2015 Jul 1;35(26):9615-21.
- Gonzalo N et al. The parafascicular thalamic complex and basal ganglia circuitry: Further complexity to the basal ganglia model. Thal Rel Sys 2002.1:341-8.
- Graybiel A.M. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. Trends Neurosci. 1990 Jul;13 (7):244-54.
- Grossman R.I, Yousem D.M. Neurorradiología. 2007. Marbán.
- Grossman E.J, Kirov I.I, Gonen O, Novikov D.S, Davitz M.S, Lui Y.W, Grossman R.I, Inglese M, Fieremans E. N-acetyl-aspartate levels correlate with intra-axonal compartment parameters from diffusion MRI. Neuroimage. 2015 Sep;118:334-43.
- Gu M, Zahr N.M, Spielman D.M, Sullivan E.V, Pfefferbaum A, Mayer D. Quantification of glutamate and glutamine using constant-time point-resolved spectroscopy at 3 T. NMR Biomed. 2013 Feb;26(2):164-72.
- Gupta R.K, Lufkin R.B. MR Imaging and Spectroscopy of Central Nervous System Infection. 2002. Kluwer Academic Publishers.
- Gutowsky H.S, McCall D.W, Slichter C.P. Phys Rev 195184: 589.
- Guyton A.C. Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 12ª edición 2011. Elsevier.
- Haaga J.R, Dogra V.S, Forsting M, Gilkeson R.C, Ha k.H, Sundaram M. CT and MR imaging of the whole body. 2011. Elsevier.
- Haines D.E, Neuroanatomía, Atlas de Estructura, Secciones y Sistemas, 2011. Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Health.
- Haines D.E, Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4ª ed. 2014. Elsevier España SL.

- Hasson U, Llano D.A, Miceli G, Dick A.S. Does it talk the talk? On the role of basal ganglia in emotive speech processing. *Behav Brain Sci.* 2014 Dec;37(6):556-7.
- Hao Y, Tian X.B, Liu T.T, Liu C, Xiang H.B, Zhang J.G. MC4R expression in pedunclopontine nucleus involved in the modulation of midbrain dopamine system. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Feb 1;8(2):2039-43.
- Hazrati L.N, Parent A, Mitchell S, Haber S.N. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res.* 1990 Nov 12;533(1):171-5.
- Hegde A.N, Mohan S, Lath N, Lim C.C. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics.* 2011 Jan-Feb;31(1):5-30.
- Hirata K, Hattori N, Takeuchi W, Shiga T, Morimoto Y, Umegaki K, Kobayashi K, Manabe O, Okamoto S, Tamaki N. Metabolic Activity of Red Nucleus and Its Correlation with Cerebral Cortex and Cerebellum: A Study Using a High-Resolution Semiconductor PET System. *J Nucl Med.* 2015 Aug; 56 (8): 1206-11.
- Hofer M. *CT Teaching Manual. A Systematic Approach to CT Reading.* 2<sup>nd</sup> edition. 2005. Thieme.
- Holdorff B. J. Founding years of clinical neurology in Berlin until 1933. *Hist Neurosci.* 2004 Sep;13(3):223-38.
- Hosten N, Liebig T. *TC of the Head and Spine.* 2002. Thieme.
- Huang S.H, Chang C.C, Lui C.C, Chen N.C, Lee C.C, Wang P.W, Jiang C.F. Cortical metabolic and nigrostriatal abnormalities associated with clinical stage-specific dementia with Lewy bodies. *Clin Nucl Med.* 2015 Jan;40(1):26-31.
- Hsu Y.Y, Du A.T, Schuff N, Weiner M.W. Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in Dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001; 14(3): 145–66.
- Hughes, J.T. Thomas Willis 1621-1675: His life and work. *New England Journal of Medicine.* 1993; 328:816-7.

- Jarbo K, Verstynen T.D. Converging structural and functional connectivity of orbitofrontal, dorsolateral prefrontal, and posterior parietal cortex in the human striatum. *J Neurosci*. 2015 Mar 4;35(9):3865-78.
- Kawaguchi Y, Wilson C.J, Augood S.J, Emson P.C. Striatal Interneurons: Chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci*. 1995. 18:527-35.
- Kim S.G, Rostrup E, Larsson H.B, Ogawa S, Paulson O.B. Simultaneous measurements of CBF and CMRO<sub>2</sub> changes by fMRI: Significant increase of Oxygen consumption rate during visual stimulation. *Magn Reson Med*. 1999.41:1152–61.
- Kim J, Lenglet C, Duchin Y, Sapiro G, Harel N. Semiautomatic segmentation of brain subcortical structures from high-field MRI. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2014 Sep;18(5):1678-95.
- Kitajima M, Korogi Y, Kakeda S, Moriya J, Ohnari N, Sato T, Hayashida Y, Hirai T, Okuda T, Yamashita Y. Human subthalamic nucleus: evaluation with high-resolution MR imaging at 3.0 T. *Neuroradiology*. 2008 Aug; 50(8):675-81.
- Koelliker A. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*. Vol 2: Nervensystem des Menschen und der Thiere. 6<sup>th</sup>ed, 1896.
- Kondo D.G. et al. A Review of MR Spectroscopy Studies of Pediatric Bipolar Disorder. *AJNR Am J Neuroradiol* . 2014.35:S64.
- Kozić D, Ostojić J, Bjelan M, Koprivšek K. The role of MR spectroscopy in neurooncology. *Prilozi*. 2012 Jul;33(1):425-33.
- Kullnat M.W, Morse R.P. Involvement on MRI Choreoathetosis After Herpes Simplex Encephalitis With Basal Ganglia. *Pediatrics*. April 2008. Volume 121, Number 4.
- Lanciego J.L, Luquin N, Obeso J.A. Funcional Neuroanatomy of the Basal Ganglia, *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a009621.
- Lanciego J.L. et al. The search for a role of the caudal intralaminar nuclei in the pathophysiology of Parkinson´s disease. *Brain Res Bull*.2009.78:55-59.
- Langleben D.D, Segall G.M. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000;41:1861–7.

- Lazar M, Alexander A.L, Thottakara P.J, Badie B, Field A.S. White matter reorganization after surgical resection of brain tumors and vascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Jun-Jul;27(6):1258-71.
- Lazar M. Mapping brain anatomical connectivity using white matter tractography. *NMR Biomed.* 2010 Aug;23(7):821-35.
- Leblond M, Sukharnikova T, Yu C, Rossi M.A, Yin H.H. The role of pedunculo pontine nucleus in choice behavior under risk. *Eur J Neurosci.* 2014 May;39(10):1664-70.
- Lee D.H, Lee D.W, Han B.S. Topographic organization of motor fibre tracts in the human brain: findings in multiple locations using magnetic resonance diffusion tensor tractography. *Eur Radiol.* 2015 Sep 24.
- Leuret F, Gratiolet P. Anatomie comparée de système nerveux considérée dans ses rapports avec l'intelligence. 2<sup>nd</sup> volume, 1857, Gratiolet P. Paris: JB Baillière et Fils.
- Levine S.R, Helpert J.A, Welch K.M, Vande Linde A.M, Sawaya K.L, Brown E.E, Ramadan N.M, Deveshwar R.K, Ordidge R.J. Human focal cerebral ischemia: evaluation of brain pH and energy metabolism with P-31 NMR spectroscopy. *Radiology* 1992 185: 537-44.
- Lin N, Ho A, Charoenvimolphan N, Frerichs KU, Day AL, Du R. Analysis of morphological parameters to differentiate rupture status in anterior communicating artery aneurysms. *PLoS One.* 2013 Nov 13;8(11):e79635.
- Liney G. MRI from A to Z. A definitive Guide for medical professionals . 2005. Cambridge University Press.
- Liu A.K, Chang R.C, Pearce R.K, Gentleman S.M. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Acta Neuropathol.* 2015 Apr; 129(4): 527-40.
- Loewenstein E.V. The history and current status of fourier transform spectroscopy. *Appl Opt.* 1966 May 1;5(5):845-54.
- Mabray M.C, Barajas R.F, Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015 Apr;3(1):8-23.
- MacLaren D.A, Markovic T, Clark S.D. Assessment of sensorimotor gating following selective lesions of cholinergic pedunculo pontine neurons. *Eur J Neurosci.* 2014 Nov;40(10):3526-37.

- Mahmoudi, S.E, Akhondi-Asl, A, Rahmani, R, Faghieh- Roohi, S, Taimouri, V, Sbouir, A, Sotanian-Zadeh, H. Web-based Interactive 2D/3D medical image processing visualization software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2010; 98(2): 172-182.
- Majós C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales *Radiología* 2005;47 (1):1-12 20.
- Månsson S, Peterson P, Johansson E. Quantification of low fat contents: a comparison of MR imaging and spectroscopy methods at 1.5 and 3 T. *Magn Reson Imaging*. 2012 Dec;30(10):1461-7.
- Marchand W.R, Lee J.N, Suchy Y, Garn C, Chelune G, Johnson S, Wood N. Functional architecture of the cortico-basal ganglia circuitry during motor task execution: correlations of strength of functional connectivity with neuropsychological task performance among female subjects. *Hum Brain Mapp*. 2013 May;34 (5):1194-207.
- Matsuda Y.T, Ueno K, Cheng K, Konishi Y, Mazuka R, Okanoya K. Auditory observation of infant-directed speech by mothers: experience-dependent interaction between language and emotion in the basal ganglia. *Front Hum Neurosci*. 2014 Nov 10;8:907.
- Mazuel L, Chassain C, Jean B, Pereira B, Cladière A, Speziale C, Durif F. Proton MR Spectroscopy for Diagnosis and Evaluation of Treatment Efficacy in Parkinson Disease. *Radiology*. 2015 Aug 4:142764.
- Medina L, Reiner A. Neurotransmitter organization and connectivity of the basal ganglia in vertebrates: implications for the evolution of basal ganglia. *Brain Behav Evol*. 1995;46(4-5):235-58.
- Mena-Segovia J, Bolam J.P, Magill P.J. Pedunculo-pontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends Neurosci*. 2004 Oct; 27(10):585-8.
- Meyer F, Latour J, Cools AR, Verheij MM. Noradrenaline-induced release of newly-synthesized accumbal dopamine: differential role of alpha- and beta-adrenoceptors. *Front Cell Neurosci*. 2014 Aug 21;8:243
- Michael N, Gosling M, Reutemann M, Kersting A, Heindel W, Arolt V, Pfleiderer B. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton

- magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003;17:2462–8.
- Mishra V, Guo X, Delgado MR, Huang H. Toward tract-specific fractional anisotropy (TSFA) at crossing-fiber regions with clinical diffusion MRI. *Magn Reson Med*. 2014 Dec 1.
  - Montoya A, Price B.H, Menear M, Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(1):21-9.
  - Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-palidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res* 2002.43:111-7.
  - Namekawa M, Takiyama Y, Honda J, Shimazaki H, Sakoe K, Nakano I. Adult-onset Alexander disease with typical “tadpole” brainstem atrophy and unusual bilateral basal ganglia involvement: a case report and review of the literature. *BMC Neurology* 2010, 10:21.
  - Netter FH, Craig JA, Perkins J, Hansen JT, Koepfen BM. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations, 2002, Icon Custom Communications.
  - Obeso J.A, Rodríguez-Oroz M.C, Benitez-Temino B, Blesa F.J, Guridi J, Marin C, Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23. Suppl 3:S548-59.
  - Ogawa S, Menon R.S, Tank D.W, Kim S.G, Merkle H, Ellermann J.M, Ugurbil K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. *Biophys J*. 1993;64: 803–12.
  - Ogawa S, Tank D.W, Menon R. Ellermann J.M, Kim S.G, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:5951–5.
  - Oldenburg I.A, Sabatini B.L. Antagonistic but Not Symmetric Regulation of Primary Motor Cortex by Basal Ganglia Direct and Indirect Pathways. *Neuron*. 2015 Jun 3;86(5):1174-81.
  - Oleaga L, Lafuente J. Aprendiendo los Fundamentos de la Resonancia Magnética. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). 2007. Editorial Médica Panamericana.

- Osborn A.G. *Angiografía cerebral*. 2010. Marbán.
- Oyama R, Jakab M, Kikuchi A, Sugiyama T, Kikinis R, Pujol S. Towards improved ultrasound-based analysis and 3D visualization of the fetal brain using the 3D Slicer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Nov;42(5):609-10.
- Padowski J.M, Weaver K.E, Richards T.L, Laurino M.Y, Samii A, Aylward E.H, Conley K.E. Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2014 Mar;29(3):327-35.
- Papp D. *Historia de la Física*. 1945. Espasa Calpe.
- Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Lévesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci* 2000.23:S20-7.
- Parent A, Côté P.Y, Lavoie B. Chemical anatomy of primate basal ganglia. *Prog Neurobiol* 1995; 46:131-97.
- Parent A, Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico- basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995a;20:91-127.
- Parent A, Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev*. 1995b; 20:128-54.
- Parent A, Parent M, Leroux-Hugon V. Jules Bernard Luys: A Singular Figure of 19th Century Neurology.. *Can. J. Neurol. Sci*. 2002; 29: 282-8.
- Parent A. Félix Vicq d'Azyr: Anatomy, Medicine and Revolution. *Can. J. Neurol. Sci*. 2007; 34: 30-37.
- Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci*. 1990 Jul;13 (7):254-8.
- Parent A. The History of the Basal Ganglia: The Contribution of Karl Friedrich Burdach. *Neuroscience & Medicine*, 2012, 3, 374-9.
- Parmar C, Rios E, Leijenaar R , Jermoumi M, Carvalho S, Mak R.H, Mitra S, B, Shankar B.U, Kikinis R, Haibe-Kains B, Lambin P, Aerts H, Woloschak G.E. Robust Radiomics Feature Quantification Using Semiautomatic Volumetric Segmentation. *PLoS One*. 2014; 9(7): e102107.



- Pauli W.M, Larsen T, Collette S, Tyszka J.M, Seymour B, O'Doherty J.P. Distinct Contributions of Ventromedial and Dorsolateral Subregions of the Human Substantia Nigra to Appetitive and Aversive Learning. *J Neurosci*. 2015 Oct 21;35(42):14220-33.
- Paydar A, Fieremans E, Nwankwo J.I, Lazar M, Sheth H.D, Adisetiyo V, Helpen J.A, Jensen J.H, Milla S.S. Diffusional kurtosis imaging of the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Apr;35(4):808-14.
- Pedrosa C.S. Diagnóstico por Imagen. 2009. Marbán.
- Percheron G, Filion M. Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci* 1991;14: 55-6.
- Pinter C, Lasso A, Wang A, Jaffray D, Fichtinger G. SlicerRT: radiation therapy research toolkit for 3D Slicer. *Med Phys*. 2012 Oct;39(10):6332-8.
- Proctor W.G, Yu F.C. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *PhysRev* 1950. 77: 717.
- Pujol S, Wells W, Pierpaoli C, Brun C, Gee J, Cheng G, Vemuri B, Commowick O, Prima S, Stamm A, Goubran M, Khan A, Peters T, Neher P, Maier-Hein KH, Shi Y, Tristan-Vega A, Veni G, Whitaker R, Styner M, Westin CF, Gouttard S, Norton I, Chauvin L, Mamata H, Gerig G, Nabavi A, Golby A, Kikinis R. The DTI Challenge: Toward Standardized Evaluation of Diffusion Tensor Imaging Tractography for Neurosurgery. *J Neuroimaging*. 2015 Nov;25(6):875-82.
- Purcell E.U, Torrey H.C, Pound R.V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946. 69: 37-8.
- Radda G.K. The use of NMR spectroscopy for the understanding of disease. *Science* 1986.233: 640-55.
- Ragsdale C.W, Graybiel A.M. Fibers from the basolateral nucleus of the amygdala selectively innervate striosomes in the caudate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1988. 269:506-22.
- Ramli N, Nair S.R, Ramli N.M, Lim S.Y. Differentiating multiple-system atrophy from Parkinson's disease. *Clin Radiol*. 2015 May;70(5):555-64.

- Rao P.J, Jyoti R, Mews P.J, Desmond P, Khurana V.G. Preoperative magnetic resonance spectroscopy improves diagnostic accuracy in a series of neurosurgical dilemmas. *Br J Neurosurg.* 2013 Oct;27(5):646-53.
- Rasalkar D.D. Chu W.C, Cheng F.W, Paunipagar B.K, Shing M.K, Li C.K. Atypical location of germinoma in basal ganglia in adolescents: radiological features and treatment outcomes. *Br J Radiol,* 2010 Mar;83(987):261-7.
- Raz N, Rodrigue K.M, Kennedy K.M, Head D, Gunning- Dixon F, Acker J.D. Differential aging of the human striatum: Longitudinal Evidence. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1849-56.
- Reil J.C. Untersuchungen über den Bau des grossen Gehirn im Menschen. *Archive für die Physiologie* 1809;9 :136-208
- Reinius B, Blunder M, Brett FM, Eriksson A, Patra K, Jonsson J, Jazin E, Kullander K. Conditional targeting of medium spiny neurons in the striatal matrix. *Front Behav Neurosci.* 2015 Mar 27;9:71.
- Revannasiddaiah S, Susheela SP, Madhusudhan N, Mallarajapatna GJ. Three-dimensional volumetric rendition of cannon ball pulmonary metastases by the use of 3D Slicer, an open source free software package. *BMJ Case Rep.* 2013 Feb 4;2013.
- Rinck PA. Radiology, research and the future. *Radiología* 2006; 48 (1):8-13.
- Rock J.P, Hearshen D, Scarpace L, Croteau D, Gutierrez J, Fisher J.L, Rosenblum M.L, Mikkelsen T. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 2002;51:912-9.
- Ros L.H, Martín J, Abril E, Olmos S. Estudio anátomo-radiológico mediante segmentación de los núcleos cerebrales caudado, putamen y pálido. *RAR,* 2009; 73 (4): 457-64.
- Rosen Y, Lenkinski R.E. Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy. *Neurotherapeutics.* 2007 Jul;4(3):330-45.
- Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001; 265:54 – 84.

- Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging*, 2004;17(3): 205-16.
- Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana, descriptiva, topográfica y funcional. 1999. Masson.
- Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008. 29:1612–21.
- Ruisoto, P, Juanes, J.A, Contador, I, Mayoral, P, Prats A. Experimental evidence for improved neuroimaging interpretation using three-dimensional graphic models. *Anat. Sci. Educ*, 2012;5(3): 132-7.
- Sadler T.W. Langman. Embriología Médica. 11ª ed. 2012. Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Health.
- Sako W, Murakami N, Izumi Y, Kaji R. MRI can detect nigral volume loss in patients with Parkinson's disease: evidence from a meta-analysis. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(3):405-11
- Shapira B, Frydman L. Spatially encoded pulse sequences for the acquisition of high resolution NMR spectra in inhomogeneous fields. *J Magn Reson* 2006;182:12–21.
- Scheidegger O, Wingeier K, Stefan D, Graveron-Demilly D, van Ormondt D, Wiest R, Slotboom J. Optimized quantitative magnetic resonance spectroscopy for clinical routine. *Magn Reson Med*. 2013 Jul;70(1):25-32.
- Schirmer T, Auer D.P. On the reliability of quantitative clinical magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed* 2000;13:28 – 36.
- Schneider G, Prince M.R, Meaney J.F, Ho V.B. Magnetic Resonance Angiography. Techniques, Indications and Practical Applications. 2005. Springer.
- Schröder K.F, Hopf A, Lange H, Thörner G. Strukturalisen des Striatum, Pallidum and Nucleus Subthalamicus beim Menschen. I. Striatum. 1975. *J Hirnforschung* 16:333-50.
- Scott H.F. Functional MRI. Basic principles and Clinical Applications. 2006. Springer.

- Seitelberger F. Meynert's basal nucleus. In: Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce JMS (editors). *Neurological Eponyms*. Oxford: Oxford University Press; 2000: 29-36.
- Seraji-Bozorgzad N, Bao F, George E, Krstevska S, Gorden V, Chorostecki J, Santiago C, Zak I, Caon C, Khan O. Longitudinal study of the substantia nigra in Parkinson disease: A high-field (1) H-MR spectroscopy imaging study. *Mov Disord*. 2015 Sep;30(10):1400-4.
- Shih M.C, Hoexter M.Q, Andrade L.A, Bressan R.A. Parkinson's disease and dopamine transporter neuroimaging: a critical review. *Sao Paulo Med J*. 2006 May 4;124(3):168-75.
- Smith Y, Parent A. Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience*. 1986 Jun;18(2):347-71.
- Smith E.A, Carlos R.C, Junck L.R Tsien CI, Elias A, Sundgren P.C. Developing a clinical decision model: use of MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast enhancing lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:W45-52.
- Snell R.S, *Neuroanatomía Clínica*, 5ª ed, 2001. Lippincott Williams and Wilkins.
- Song K.H, Kim S.Y, Lee D.W, Jung J.Y, Lee J.H, Baek H.M, Choe B.Y. Design of a fused phantom for quantitative evaluation of brain metabolites and enhanced quality assurance testing for magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Neurosci Methods*. 2015 Nov 30;255:75-84.
- Sugimoto T, Hattori T, Mizuno N, Itoh K, Sato M. Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *J Comp Neurol*. 1983 Feb 20;214(2):209-16.
- Sullivan E.V, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom M.J, Pfefferbaum A. Striatal and forebrain nuclei volumes: contribution to motor function and working memory deficits in alcoholism. *Biol Psychiatry* 2005;1:768-76.
- Sundgren P.C, Fan X, Weybright P. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast enhancing lesions. *Magn Reson Imaging* 2006;24:1131-42.

- Sundgren P.C. MR spectroscopy in radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Sep;30(8):1469-76.
- Sturrock A, Laule C, Wyper K, Milner R.A, Decolongon J, Dar Santos R, Coleman A.J, Carter K, Creighton S, Bechtel N, Bohlen S, Reilmann R, Johnson H.J, Hayden M.R, Tabrizi S.J, Mackay A.L, Leavitt B.R. A longitudinal study of magnetic resonance spectroscopy Huntington's disease biomarkers. *Mov Disord.* 2015 Mar;30(3):393-401
- Tatar, I. OsiriX: is it really a suitable software for 3D visualization of neuroanatomical structures acquired from DICOM images? *Neuroanatomy*, 2008; 7, 20-21.
- Tchoyoson C.L. MRI Findings in Bilateral Basal Ganglia Lesions. *Annals Academy of Medicine.* 2009, Vol. 38 No. 9.
- Truong G.W, Anstie J.D, May E.F, Stace T.M, Luiten A.N. Accurate lineshape spectroscopy and the Boltzmann constant. *Nat Commun.* 2015 Oct 14;6:8345.
- Tuinstra T, Cools A.R. Newly synthesized dopamine in the nucleus accumbens is regulated by beta-adrenergic, but not alpha-adrenergic, receptors. *Neuroscience.* 2000;98(4):743-7.
- Turner D.A. Nuclear magnetic resonance in oncology. *Semin Nucl Med.* 1985 Apr;15(2):210-23.
- UCLA Brain Research Institute. IN MEMORIAM Nathaniel A. Buchwald, *Neuroscience news*, Fall, 2006; 15(3).
- Unschuld P.G, Edden R.A, Carass A, Liu X, Shanahan M, Wang X, Oishi K, Brandt J, Bassett S.S, Redgrave G.W, Margolis R.L, van Zijl P.C, Barker P.B, Ross C.A. Brain metabolite alterations and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Mov Disord.* 2012 Jun;27(7):895-902.
- Van den Bogaard S, Dumas E, van der Grond J, van Buchem M, Roos R. MRI biomarkers in Huntington's disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012 Jan 1;4:1910-25.

- Valeri G, Mazza F.A, Maggi S, Aramini D, La Riccia L, Mazzoni G, Giovagnoni A. Open source software in a practical approach for post processing of radiologic images. *Radiol Med.* 2015 Mar;120(3):309-23.
- Veeraraghavan H, Miller J.V. Faceted visualization of three dimensional neuroanatomy by combining ontology with faceted search. *Neuroinformatics.* 2014 Apr;12(2):245-59.
- Velazquez E.R, Parmar C, Jermoumi M, Mak R.H, van Baardwijk A, Fennessy F.M, Lewis J.H, De Ruyscher D, Kikinis R, Lambin P, Aerts H.J. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-Slicer. *Sci Rep.* 2013 Dec 18;3:3529.
- Verheij M.M, Cools A.R. Differential contribution of storage pools to the extracellular amount of accumbal dopamine in high and low responders to novelty: effects of reserpine. *J Neurochem.* 2007 Feb;100(3):810-21.
- Walker L, Chang L.C, Nayak A, Irfanoglu M.O, Botteron K.N, McCracken J, McKinstry R.C, Rivkin M.J, Wang D.J, Rumsey J, Pierpaoli C; Brain Development Cooperative Group. The diffusion tensor imaging (DTI) component of the NIH MRI study of normal brain development (PedsDTI). *Neuroimage.* 2015 Jun 3. S1053-8119(15)00473-5.
- Wang K.S, McClure J.P, Alselehdar S.K, Kanta V. Direct and indirect pathways of the basal ganglia: opponents or collaborators? *Front Neuroanat.* 2015, Mar 2;9:20.
- Watson G.D, Smith J.B, Alloway K.D. The Zona Incerta Regulates Communication between the Superior Colliculus and the Posteromedial Thalamus: Implications for Thalamic Interactions with the Dorsolateral Striatum. *J Neurosci.* 2015 Jun 24; 35 (25):9463-76.
- Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan D.G, Nan B, Rohrer S, Junck L. Differentiation between brain tumour recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1471–6.
- Yazdi F, Jahangirvand M, Pirasteh A.H, Moradi M, Haghparast A. Functional interaction between OX2 and CB1 receptors in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in response to place preference induced by chemical stimulation of the lateral hypothalamus. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Oct 19;139(Pt A):39-46.

- Yeniaras E, Fuentes D.T, Fahrenholtz S.J, Weinberg J.S, Maier F, Hazle J.D, Stafford R.J. Design and initial evaluation of a treatment planning software system for MRI-guided laser ablation in the brain. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2014 Jul;9(4):659-67.
- Yin X, Li L, Zhang X, Yang Y, Chai Y, Han X, Feng Z. Development of neural stem cells at different sites of fetus brain of different gestational age. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Nov 15; 6 (12):2757-64.
- Zhang H, Ma L, Wang Q, Zheng X, Wu C, Xu B.N. Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2014 Dec;83(12):2181-9.