

Estandarización del tamaño del diencefalo en la localización esterotáxica de las estructuras subcorticales del hombre

FRANCISCO VELASCO* Y

MARCOS VELASCO*

En 382 pacientes con movimientos involuntarios (317) y epilepsia de difícil control (65), se estudiaron los efectos de estimulación eléctrica y lesión, registros de actividad electroencefalográfica espontánea, evocada por estímulos propioceptivos, visuales y auditivos y actividad multiunitaria, a través de electrodos en la profundidad del diencefalo, para un total de 5,529 observaciones. Se estandarizó el tamaño de las radiografías, dividiendo la línea intercomisural (CA-CP) en décimos y usando las unidades resultantes para dividir las áreas por arriba y abajo de la línea, en la radiografía lateral, y a cada lado de la línea media en la radiografía anteroposterior. Estandarizados los casos, la localización de los electrodos a través de los cuales se hicieron observaciones semejantes mostró muy poca dispersión en el espacio. Si se aplican intervalos de confianza a las observaciones, a cada una de las dimensiones del espacio, se pueden tener volúmenes críticos para registrar determinada función o lesionar y obtener resultados permanentes. Por fin, el análisis vectorial de la localización de electrodos que resitieron o provocaron fenómenos semejantes, permite trazar vías con la misma función, para ser comparados con estructuras anatómicas y establecer una correlación anatomo-fisiológica.

CLAVES: Epilepsia, Estimulación eléctrica.

Summary

In patients with involuntary movements (317 cases) and uncontrollable seizures (65 cases) that underwent stereotaxic procedures for diagnostic or therapeutic purposes, a number of neurophysiological observations were performed through implanted depth electrodes: effects of electrical stimulation, spontaneous and evoked EEG and multiple unit activities and the effect of therapeutic lesions upon motor-sensory behavior for a total of 5,529 observations. The size of the diencephalon was standardized in all cases, taking

as reference the intercommisural (AC-PC) line seen in the radiograms and dividing it in tenths. The resulting units were squared to divide the areas above and below the AC-PC line in the lateral radiograms and at the side for the midline in the anteroposterior radiograms. Once the standardization was carried out, the location of the electrodes through which similar type of observations were made grouped together, covering small areas in the tridimensional space. Should one calculate confidence intervals i.e.: the area that included 99% of observations of each type of function, for each one of the dimensions of space (axis x, y and z), one may construct critical volumes of space in which that function is confined, that may

Trabajo de ingreso del doctor Francisco Velasco, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 21 de agosto de 1985.

* Académicos numerarios.

serve as guide to locate targets in future cases. Should one perform a vectorial analysis of the observations of the same type, using the method of polynomial regression, one may determine the tendency that such observation or function has in the space. By superimposing such observations on appropriate sections of the stereotaxic atlas one may construct anatomic pathways serving the same function.

Introducción

Horsley y Clark diseñaron un instrumento que permite localizar las estructuras subcorticales a través de un sistema de coordenadas cartesianas (estereotaxis), que toma como punto de referencia las estructuras craneales.¹ Este aparato ha sido usado desde entonces en experimentación animal.² La experiencia de usar el instrumento en varias especies animales demostró que las estructuras profundas guardan una posición relativamente constante con las referencias craneales en mamíferos inferiores (rata, conejo, etc.) y a medida que se asciende en la escala animal, esa relación es menos constante, de tal forma que en el primate la relación es extremadamente variable.³

Con el inicio de la estereotaxia para fines terapéuticos⁴ se hizo evidente que ninguna estructura craneal guardaba una relación constante con los núcleos diencefálicos o del tallo cerebral y por lo tanto no podrán servir de referencia para su localización estereotáxica. Se tuvo que recurrir a otros métodos para precisar la localización de las estructuras subcorticales, que en orden cronológico fueron: la radiografía constatada con aire para demostrar el sistema ventricular, alrededor del cual se encuentra la mayor parte de las metas estereotáxicas o "target";^{5,6} la estimulación eléctrica a través de electrodos colocados en el supuesto "target" y que pone de manifiesto la función de algunas estructuras motoras y sensoriales primarias;⁷ el registro electroencefalográfico con electrodos de profundidad,⁸ el registro de la actividad multiunitaria,^{7,9} los potenciales evocados por estimulación sensorial^{10,12} y la tomografía computada de cráneo.¹³

Con el uso combinado de estos métodos, la localización del "target" se ha hecho muy acuciosa y en algunos casos se puede definir la posición del electrodo con una precisión de hasta 500 micras.

Sin embargo, para fines terapéuticos, la mayoría de los "target" no se han correlacionado con una actividad electrofisiológica específica demostrada por los métodos de registro y estimulación eléctrica,^{7,14} asimismo, aunque la relación de los "target" con referencias internas (sistema ventricular) es mucho me-

jor que con las referencias externas, existe una variación individual en el tamaño del diencefalo y cerebro que hace imposible la localización del "target" por métodos solamente radiológicos.^{15, 16} Finalmente aun en casos donde se puede definir el sitio del "target" con toda precisión, es difícil calcular a partir de ese punto qué tanto volumen se puede lesionar para garantizar un resultado permanente, sin efectos colaterales indeseables.

Por otro lado, durante las operaciones estereotáxicas se tiene la oportunidad única de conocimiento neurofisiológico, ya que, para fines terapéuticos es necesario explorar funciones nerviosas con métodos electrofisiológicos precisos, a través de electrodos en la profundidad del cerebro, en pacientes despiertos y cooperativos. Un ejemplo de este tipo de estudios es el libro de "Epilepsy and the Functional Anatomy of the Brain" de Penfield y Jasper¹⁷ que describe las funciones de la corteza cerebral del hombre. Sin embargo, para las estructuras subcorticales, la correlación anatomofisiológica es mucho más difícil, ya que los pacientes rara vez fallecen por esta cirugía y por lo tanto la constatación del sitio anatómico donde se colocaron los electrodos de profundidad es excepcional.

El presente trabajo describe una serie de métodos empleados para establecer una correlación radiológica, fisiológica y anatómica que permitan estimar con un alto grado de probabilidad la localización estereotáxica y la extensión tridimensional de una serie de sitios "target", para el tratamiento de movimientos involuntarios y crisis convulsivas, así como una correlación anatomofuncional que permite estudiar la organización somatotópica de funciones específicas senso-motoras e inespecíficas, como el proceso de atención y vigilia.

Material y Método

Para la elaboración del presente trabajo se han considerado las observaciones clínicas y fisiológicas que resultaron de estimular eléctricamente, registrar actividad multiunitaria, electroencefalográfica espontánea y evocada por estímulos propioceptivos, auditivos y visuales, en diversas condiciones de atención selectiva y lesionar a través de electrodos colocados estereotáxicamente. Las observaciones se hicieron en 294 pacientes para tratamiento de movimientos involuntarios (23 para temblor y 71 para distonías) y pacientes con dolor por cáncer. En todos ellos se llevaron a cabo por lo menos observaciones del efecto de la estimulación eléctrica a la lesión. En 86 de estos casos se hizo registro de actividad multiunitaria para un total de 395 observaciones en sitios diferentes del diencefalo y en 54 pacientes se implantaron electrodos por periodos de una semana a un mes, para un total de 157 electrodos de 3 contactos cada uno, que exploraron 486 sitios diencefálicos en cuanto a su respuesta a la estimulación eléctrica y actividad electroencefa-

*Vocablo universalmente aceptado en estereotaxia para referirse al sitio donde se propone localizar el electrodo o sonda exploradora.

lográfica evocada por estimulación propioceptiva, auditiva y visual. Además, en 65 pacientes con crisis convulsivas rebeldes al tratamiento médico se implantaron un promedio de 5 electrodos de 4 contactos cada uno, a través de los cuales se exploraron las respuestas a la estimulación eléctrica y la actividad electroencefalográfica espontánea y evocada de aproximadamente 1300 sitios del diencéfalo y lóbulos frontales y temporales.

Para detalles de los métodos de estimulación eléctrica, registro multiunitario y de potenciales evocados véanse las referencias.^{7,14,18,22}

I. Método de estandarización del diencéfalo a partir de referencias radiológicas.

Si bien el tamaño del diencéfalo es variable de individuo a individuo cuando se mide en unidades absolutas (milímetros por ejemplo), este método considera la posibilidad de que el tamaño de las distintas estructuras guarde una proporción constante, que puede ser conocida si utilizamos medidas proporcionales a partir de las referencias radiológicas. Para estudiar esta posibilidad se tomó como base de la longitud de la línea intercomisural (línea CA-CP), que es la línea de referencia radiológica base y se dividió esa longitud en décimos, de tal forma que resultaron unidades o décimos de longitud proporcional para todos los casos. Así una línea CA-CP de 23 mm tuvo décimos de

2.3 mm cada uno, la de 25, 2.5 etc. Estos décimos se hicieron cuadrados para dividir las áreas por arriba y abajo de la línea CA-CP en la radiografía lateral, que corresponden a las áreas del tálamo y subtálamo y las áreas al lado de la línea medio ventricular (que divide el 3er. ventrículo en 2 mitades iguales) en la radiografía anteroposterior.

De esta forma se construyó un marco tridimensional (anterior posterior o "X", profundidad o "Y" vistas en la radiografía lateral, y la lateralidad "Z" vista en la radiografía anteroposterior), dentro del cual la posición del electrodo explorador podía ser insertado y comparado en base estándar. (Figura 1)

II. Valoración estadística del área donde se localiza una función.

Los electrodos se agruparon de acuerdo a la actividad eléctrica que registraron o a la respuesta que provocaron al ser usados para estimular eléctricamente, o el efecto que provocó la lesión a través de ellos, y su localización fue analizada estadísticamente para cada una de las dimensiones del espacio. De cada grupo se obtuvo un promedio y desviación estándar y con esto se determinó un intervalo de confianza para "X" "Y", "Z".

El intervalo de confianza es el área que incluye el 98 por ciento de las observaciones. Si el intervalo es pequeño significa que las observaciones se concentran en un espacio pequeño y su localización puede ser precisa. Por el contrario, si los intervalos son muy grandes indican una gran dispersión de las observaciones y por lo tanto poca predictibilidad del volumen donde se encuentra ese tipo de observación.

En el caso de lesiones estereotáxicas para tratar síntomas, es muy importante que el intervalo de confianza sea pequeño, pues una lesión circunscrita tendría buena posibilidad de destruir toda el área relacionada con esa función. Tal es el caso de las lesiones para el tratamiento del temblor.²⁰ (figura 2)

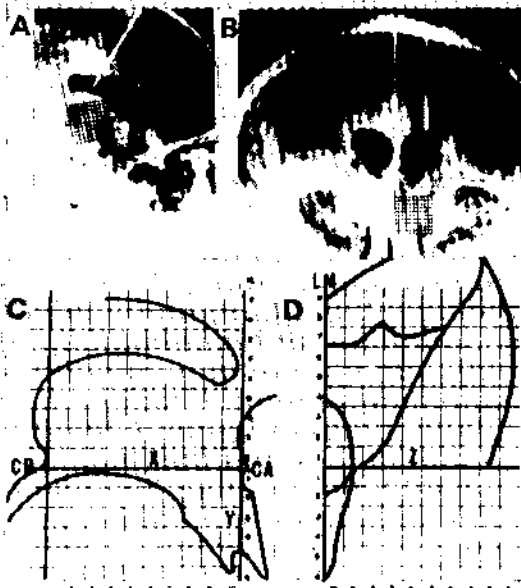


FIGURA 1: A y B radiografías de cráneo en posición lateral y anteroposterior respectivamente, tomadas durante un procedimiento estereotáxico. Nótese que el sistema ventricular ha sido llenado con aire (ventriculograma) y sobre él se han marcado las referencias radiológicas: la línea intercomisural (CA-CP) y 2 líneas perpendiculares que pasan a nivel de las comisuras anterior y posterior para la radiografía lateral; la línea que divide el 3er. ventrículo en 2 partes iguales o línea media (LM). C y D muestran diagramas del sistema ventricular dividido en décimos de la línea CA-CP en el eje anteroposterior o "X" y las mismas unidades se utilizan para el eje vertical o "Y" y sagital o "Z"

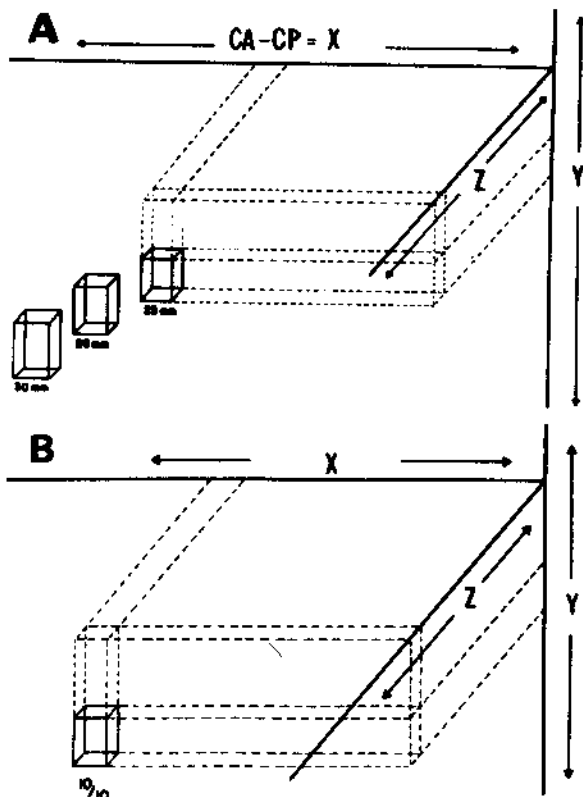


FIGURA 2: Intervalos de confianza para suprimir el temblor. Tomados de 123 casos donde la simple introducción del electrodo suprimió el temblor, sin provocar otros efectos colaterales. Los intervalos se han calculado para cada una de las dimensiones del espacio ("X", "Y", "Z") y se han reconstruido gráficamente. A: Cuando los intervalos de confianza se establecen para casos con diferente longitud de línea CA-CP, la resultante es un pequeño intervalo para ser usado en casos con esa longitud de línea, pero no para casos con otras longitudes, ya que los intervalos de confianza son diferentes. B: Si se usan intervalos de confianza después de estandarizar el tamaño de la línea CA-CP en todos los casos (véase figura 1), el resultado es un solo intervalo de confianza que puede aplicarse a todos los casos.

Con los intervalos de confianza se pueden establecer volúmenes críticos, para orientar los electrodos a una región determinada con un alto grado de probabilidad en casos futuros.

III. Análisis vectorial de las funciones.

A través de los intervalos de confianza obtenemos volúmenes de forma de cubos o paralelepípedos, esto representa el área donde con mayor probabilidad encontraremos una determinada función, sin embargo, ningún área anatómica tiene forma cúbica y en caso de que se trate de áreas funcionalmente relacionadas

que se extienden en un sentido, sólo conoceremos que en ese sentido el intervalo de confianza es mayor. Por esta razón se usó un análisis vectorial de grupos de electrodos que registraron o provocaron un fenómeno semejante, con la expectativa de trazar tendencias o vías.

Para el análisis vectorial se usó el método de regresión polinómica, que es un procedimiento matemático que establece un vector a partir de un número de observaciones semejantes.²³ Este vector es la línea que muestra la mínima discrepancia con todas y cada una de las observaciones individuales. Para su cálculo se usó una computadora IBM 1130 que estableció la regresión polinómica de cada grupo de observaciones para las tres dimensiones del espacio. (figura 3)

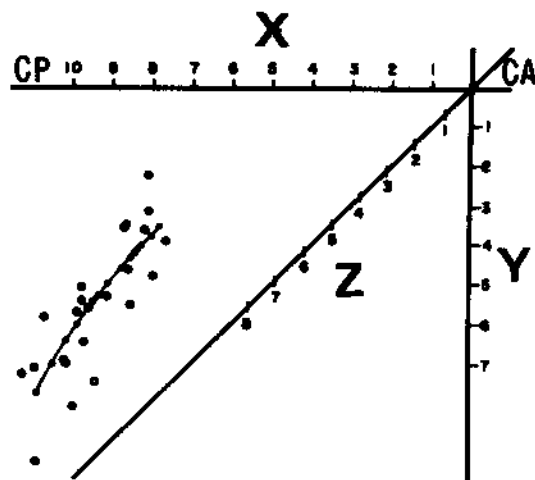


FIGURA 3: Se ha hecho el análisis vectorial de las observaciones de las puntas de los electrodos que suprimieron el temblor en relación a los ejes "X", "Y", "Z". La línea resultante muestra la mínima discrepancia con cada una de las observaciones y puede compararse con vectores de otras funciones y áreas anatómicas.

El vector establece el trayecto de fibras o núcleos con una misma función. Como prueba de que el procedimiento podría ser útil, se consideró una función cuyas vías nerviosas están bien establecidas por otros métodos, como es el caso de la sensibilidad propioceptiva y táctil en relación al lemnisco medio y el tálamo.^{24,25,26} Se hizo un solo vector de las siguientes funciones: a) Casos donde la estimulación eléctrica menor de 200 micro Amps, 60 cps, 1 msec, provocaron disestesia o parestesia de un segmento corporal. b) Casos donde la estimulación táctil o de movimiento de un segmento corporal provocó una aceleración de la actividad multiunitaria registrada en el diencéfalo, en relación precisa con la estimulación periféri-

ca. c) La deflexión del electroencefalograma registrado en el electrodo de profundidad y provocada por la estimulación propioceptiva (potencial evocado).¹² El vector resultante se superpuso a las estructuras cerebrales de los cortes frontales y sagitales del atlas de Schaltenbrand y Bailey,⁶ haciendo coincidir la línea CA-CP y la línea media del atlas y del análisis vectorial. (figura 4)

IV. Correlaciones anatomofuncionales.

El método de estandarización del tamaño del diencefalo, dividiendo la línea CA-CP en décimos, se aplicó a los cortes anatómicos del atlas de Schaltenbrand y Bailey. De esta manera el resultado de los estudios fisiológicos pudo ser insertado en un marco de referencia anatómico, para establecer una correlación anatomofisiológica, que va desde una observación individual de un fenómeno fisiológico, al área anatómica que debe ser lesionada para obtener tal o cual efecto a través de la sobreposición de los intervalos de confianza, o bien determinar qué áreas anatómicas se encuentran funcionalmente relacionadas a través de la superposición del análisis vectorial de los cortes anatómicos.¹²

Finalmente, el análisis vectorial de ciertas áreas anatómicas puede ser determinado por el método de regresión polinómica semejante al empleado para analizar las funciones. Para tal propósito se consideran puntos en el perímetro del área anatómica en cuestión que se obtienen en cortes sagitales, frontales y horizontales y este valor referido en relación a la posición de la línea CA-CP y la línea media y estandarizados en décimos se usan para alimentar a la computadora. El vector resultante puede correlacionarse con vectores de diversas funciones.

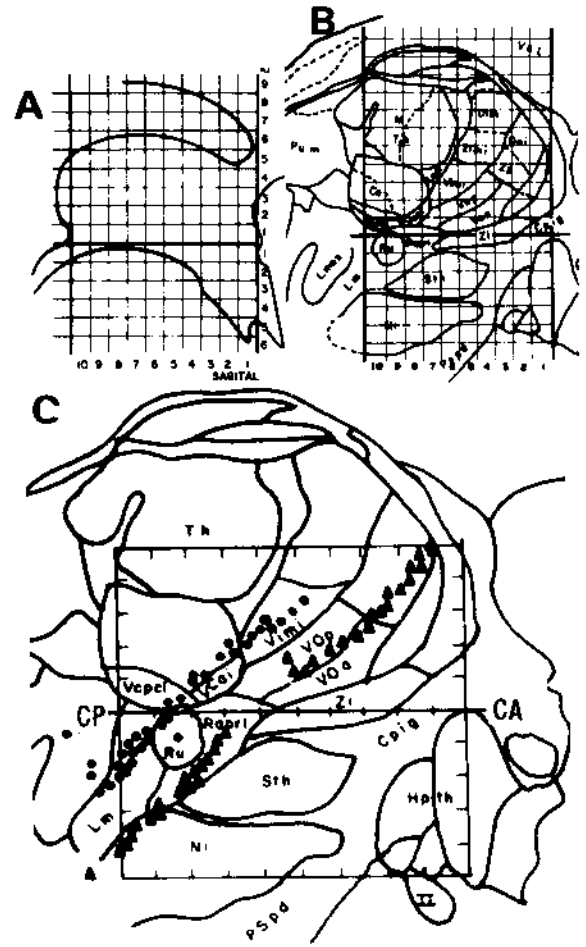


FIGURA 4: Correlaciones anatomofisiológicas.- A: La imagen ventricular en la radiografía lateral estandarizada de acuerdo a nuestro método. B: El mismo sistema de estandarización se usa para los cortes del atlas anatómico, eligiendo el tipo de corte de acuerdo a la localización del electrodo en la coordenada "Z". C: El análisis vectorial se ha hecho para 2 funciones: sensoriales (círculos) o sea parestesias y disestesias provocadas por estimulación eléctrica, componentes tempranos de los potenciales evocados por estimulación táctil o de movimiento; motores (triángulos) o sea el sitio donde la localización del electrodo suprimió el temblor y donde se encontró una actividad multiunitaria rítmica sincrónica con el temblor, pero que podía presentarse aún sin temblor. Nótese la correlación estrecha entre funciones sensoriales y lemnisco medio en el subtálamo y núcleos ventrales caudales (Vcpcl y Vcai) e intermedios (Vimi). En cambio las funciones motoras tienen relación con sustancia nigra (Ni), radiaciones prelemniscuales (Raprl) y núcleos talámicos ventrales orales anterior (Voa) y posterior (Vop). Otras abreviaturas: Cpig = cápsula interna, Hpth = hipotálamo, Pspd = pedúnculo cerebral, Ru = núcleo rojo, Th = tálamo, Sth = núcleo subtalámico y Zi = zona incerta. S 19,0 significa que el corte sagital estuvo a 9 mm de la línea media.

Resultados

Hasta ahora el método de estandarización del tamaño del diencefalo se ha usado para resolver los siguientes problemas:

1. Localización del "target" óptimo para suprimir el temblor. Se define como el sitio donde el impacto de un electrodo que mide 1.5 mm de diámetro es suficiente para suprimir el temblor de las extremidades contralaterales, sin asociarse a otros trastornos motores o sensitivos. El efecto ocurrió en 167 de 223 casos operados, en todos ellos la punta del electrodo se encontraba por abajo de la línea CA-CP (subtálamo) en un espacio comprendiendo entre 7.32 y 9.27 décimos en dirección anteroposterior, de 1.13 a 3.39 décimos en sentido vertical y de 4.85 a 5.50 décimos laterales a la línea media. Es notable que ninguno de los electro-

dos que no provocaron ese fenómeno, se encontraban dentro de estas coordenadas. Para fines prácticos nosotros consideramos que los electrodos de lesión para el tratamiento del temblor deben ser orientados a 8/10 posteriores a la comisura CA-CP, 2.0 décimos abajo de la línea CA-CP y 5/10 laterales a la línea media.

2. *El tamaño de la lesión para suprimir el temblor.* Basados en el análisis de los intervalos de confianza del sitio óptimo para suprimir el temblor, hemos construido un paralelepípedo que representa el volumen crítico que debe ser destruido para obtener un efecto perdurable. Utilizando esta guía hemos obtenido efectos permanentes de disminución del temblor que van del 66 al 100 por ciento.

3. *La organización somatotópica de algunas funciones específicas.* Analizando respuestas electrofisiológicas de estimulación eléctrica bipolar (60 cps, 1 mseg, menor de 500 u Amp) o monopolar (mismos parámetros excepto intensidad menor de 300 u Amp), así como componentes tempranos de los potenciales evocados al tacto y la estimulación propioceptiva, se ha obtenido un análisis topográfico de la organización del lemnisco medio, núcleo VPL (ventral posterolateral) del tálamo y brazo posterior de la cápsula interna, que corroboran lo encontrado por otros autores^{24,27} y extienden el conocimiento a la organización sensorial en el mesencéfalo alto. (figura 5)

4. *Determinación de áreas anatómicas relacionadas al proceso de atención selectiva.* Analizando la localización de las lesiones que se asocian al síndrome de inatención (neglect), mediante la transposición de la silueta del leucotomo visto en las radiografías a cortes del atlas estereotáxico de Schaltenbrand y Bailey, estandarizados por el mismo procedimiento que los radiogramas. Por este análisis se ha determinado que existen áreas subtalámicas y talámicas que intervienen en el proceso de atención selectiva hemiespacial en el hombre. Este análisis se ha extendido al estudio de componentes tardíos del potencial evocado por estimulación periférica, que se modifican en su amplitud y latencia de acuerdo a las condiciones de atención al estímulo que los evoca y que son registrados en la profundidad del cerebro. Combinando estas observaciones y haciendo un análisis vectorial, hemos podido determinar la existencia de un sistema retículo talámico que participa en el proceso de atención selectiva en el hombre.¹²

5. *Reconocimiento de fuentes de generación de potenciales relacionados a eventos.* El análisis de más de 1050 respuestas evocadas por estimulación propioceptiva, visual y auditiva, registrados de regiones subcorticales que van desde el mesencéfalo hasta la corteza orbitofron-

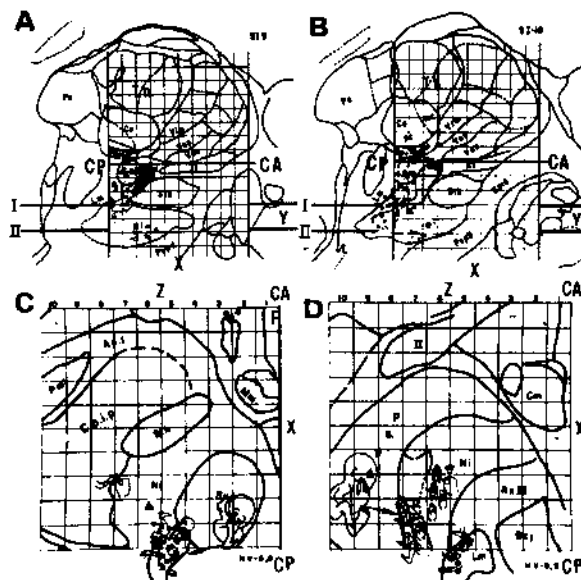


FIGURA 5: Se ha insertado el resultado de las observaciones de estimulación eléctrica en más de 60 casos sobre mapas del atlas de Schaltenbrand y Bailey. Los símbolos alrededor del punto que indica la localización del electrodo, significa que el paciente refirió la parestesia a un segmento localizado del cuerpo (brazo, pierna, cara, etc.). A y B, cortes sagitales a 9 y 10 mm de la línea media; en ellos se marcan los ejes "X", "Y". Los números I y II indican el nivel donde se tomaron los cortes para el análisis en cortes horizontales. C y D, cortes horizontales donde se indica la posición de la línea CA-CP y los ejes "X" y "Z". Se superpusieron las respuestas subtalámicas en "C" (6.0 mm por abajo de la línea CA-CP) y las mesencéfalicas en "D" (9.5 mm por abajo de la línea CA-CP). Es notable la regularidad de las respuestas que permiten incluso elaborar un homúnculo. Las abreviaciones son semejantes que en la figura 4, además: Bej = brachium conjunctivum, Ce = núcleo centro mediano del tálamo, Cm = cuerpo mamilar, Lm = lemnisco medio, Pmi = pallidus medial. Pu = pulvinar. II y III = 2o. y 3er. par craneal.

tal, hipocampo, amígdala, tálamo, estriado y globus pallidus, permite determinar áreas cerebrales donde se generan componentes tardíos del potencial evocado (P200, N250, P300, N350, etc.)^{10,11,21,22} Este análisis preliminar ha dado base para establecer hipótesis de trabajo que permitirá determinar cómo maneja el sistema nervioso la información sensorial hasta llevarla al plano de la conciencia, memoria y generación de movimiento.²⁹

6. *Organización subcortical de funciones nerviosas superiores.* Recientemente hemos diseñado una serie de pruebas que permiten aislar hasta donde es posible funciones superiores del sistema nervioso, tales como discriminación y memoria,^{30,32} y aplicando estas pruebas a los pacientes con electrodos crónicamente implantados, con la idea de identificar aquellas áreas subcorticales

involucradas en funciones más elaboradas. El análisis de dichos resultados es aún incompleto para poder derivar conclusiones definitivas.

Discusión

En general se acepta que la variación individual en el tamaño del diencéfalo humano es una limitante para determinar la localización espacial de las estructuras subcorticales en los casos de cirugía estereotáxica. Cambiar esta creencia por el concepto de que existe una proporción constante del tamaño de las estructuras subcorticales, ha encontrado gran escepticismo entre los cirujanos estereotáxicos. Sin embargo, hay antecedentes que apoyan la afirmación hecha en este trabajo de que, las estructuras subcorticales guardan una proporción constante en su tamaño y organización funcional:

Talairach y cols.,⁵ en estudios de cortes de cerebro que sirvieron para la elaboración de su atlas estereotáxico, mostraron que, dividiendo la línea CA-CP en tercios y la altura del tálamo también en tercios, formaban una cuadrícula, dentro de la cual los diferentes núcleos del tálamo guardaban una posición constante. Ese es un método de estandarización semejante al nuestro, sólo que Talairach y cols. no consideraron la estandarización en el sentido lateral a la línea media (eje "Z" de las coordenadas cartesianas).

Por otro lado Guiot y cols.^{28,35} hicieron una observación que confirma la proporcionalidad en la organización funcional del tálamo. En la técnica de Guiot el electrodo se introduce por vía occipital para alcanzar el tálamo desde sus porciones más posteriores (pulvinar) a las más anteriores (núcleo ventro lateral). Siguiendo esta trayectoria, registraron la actividad evocada por la estimulación táctil del hemicuerpo contralateral. Se estableció a lo largo de muchas observaciones que, si la actividad registrada por el electrodo es evocada por la estimulación táctil de los dedos pulgar o índice, el electrodo al ser avanzado se encontraba invariablemente en el núcleo ventrolateral del tálamo, donde la lesión producía un efecto óptimo en aliviar el temblor. Por el contrario, si los potenciales se evocaban por la estimulación del dedo anular o meñique, el electrodo se encontraba ligeramente desviado en sentido lateral y si el electrodo registraba la actividad evocada por estimulación del brazo o antebrazo, el electrodo encontraría al ser avanzado la cápsula interna. Tales observaciones no pueden ser explicadas si no existieran una relación constante en el tamaño y la organización funcional de esos núcleos talámicos.

Finalmente, una regla en cirugía estereotáxica de aceptación general es que, la mejor referencia radiológica para la estereotaxia es aquella que se encuentra más cerca del "target". De esta forma Van Beuren¹⁶ ha analizado numerosos cortes de cerebro alineados a partir de su comisura anterior y ha deter-

minado que aquellas estructuras inmediatas a la comisura anterior muestran muy poca dispersión en su localización y, a medida que se alejan de la comisura anterior y se aproximan a la posterior la dispersión va siendo mayor. Si los mismos cortes se alínean por su comisura posterior ocurre el fenómeno contrario. Es de suponer que si la distancia intercomisural se mantuviera estándar todas las estructuras a lo largo de la línea guardarían una proporción constante. Tal ha sido el principio usado en algunos análisis por computadora²⁷ que, a nuestra forma de ver, representan una complicación innecesaria y costosa del concepto expresado en este trabajo. En realidad el único instrumento que se necesita para hacer una estandarización de los radiogramas y atlas anatómicos es una serie de escalas que dividan las líneas CA-CP de diferente longitud en 10 partes iguales y hagan cuadradas las unidades resultantes.

A lo largo de 15 años de usar el método de estandarización del tamaño del diencéfalo humano, hemos podido constatar la validez del método para determinar la localización de estructuras subcorticales en base a referencias radiológicas solamente.

Además de la implicación práctica en la localización y lesión de "targets" estereotáxicas, la trascendencia del método creemos que radica en permitir una correlación anatomofisiológica, sin recurrir a la observación directa del sitio de registro o lesión que excepcionalmente se tiene en casos de cirugía estereotáxica. En los resultados se han mostrado ejemplos de aplicación a estas correlaciones en el entendimiento de fenómenos electrofisiológicos. Actualmente se estudia el efecto de tareas mentales específicas como discriminación, memoria, atención selectiva, etc. en la actividad eléctrica de estructuras subcorticales, o bien los cambios producidos por la estimulación eléctrica de áreas subcorticales en la realización de diferentes tareas mentales, a través de la aplicación de pruebas psicométricas a pacientes con electrodos crónicamente implantados.^{30,32}

Estos estudios parecen prometedores para entender la fisiología de fenómenos psicológicos originados o regulados por el diencéfalo, ya que al igual que Walker, estamos convencidos de que "el tálamo y los ganglios basales guardan muchos de los secretos de las funciones de la corteza cerebral".³⁴

RECONOCIMIENTO:

Al doctor Pedro Solís-Cámara de la Unidad de Investigación Biomédica del I.M.S.S. por su valiosa colaboración en el análisis estadístico y matemático que incluye este trabajo. A la señorita Margarita Vergel por su ayuda en la elaboración y corrección del manuscrito, y al Sr. Francisco Estrada-Villanueva por su valiosa ayuda en la preparación del material gráfico.

REFERENCIAS

1. HORSLEY, V. y CLARK, R. H.: *The structure and functions of the cerebellum examined by a new method*. Brain. 1908; 31: 45.
2. SNIDER, R. S. y NIEMER, W. T.: *A stereotaxic atlas of the cat brain*. Chicago, The University of Chicago Press. 1961 pag. 168.
3. SNIDER, R. S. y LEE, J. C.: *A stereotaxic atlas of the monkey brain (maccaca mulatta)*. Chicago, The University of Chicago Press 1961, pag. 150.
4. SPIEGEL, E. A.; WYCIS, H. T.; MARKS, M. y LEE, A. J.: *Stereotaxic apparatus for operations on the human brain*. Science. 1947; 106: 349.
5. TALAIRACH, J.; DAVID, M. y TOURNOUX, P.: *Atlas d'anatomie stereotaxique. Reperage radiologique indirect des noyaux gris centraux des regions mesencephalo sous optique et hypothalamique de l'homme*. Paris, Masson et Cie. 1957.
6. SCHALTENBRAND, G. y BAILEY, P.: *Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain*. Stuttgart, George Thieme Verlag, Vol. 3. 1959.
7. BERTRAND, C.; MARTINEZ, S. N.; HARDY, J.; MOLINA-NEGRO P. y VELASCO, F.: *Stereotaxic surgery for Parkinsonism*. En: Krayenbuhl H., Maspes P. E., Sweet, W. H. (Ed) S. Karger (Pub.) Vol. 5, 1973; p. 79- 112.
8. WALKER, A. E. y MARSHALL, C.: *contributions of depth recordings to clinical medicine*. Electroencephalogr. clin. Neurophysiol. 1964; 16: 88.
9. GUIOT, G.; HARDY, J. y ALBE-FESSARD, D.: *Delimitation precise des structures sous-corticales et identification des noyaux thalamiques chez l'homme par l'electrophysiologie stereotaxique*. Neuro-Chir. (Paris) 1962, 5: 1.
10. VELASCO, M.; VELASCO, F.; ALMANZA, X. y COATS, A. C.: *Subcortical correlates of the auditory brain stem potentials in man. Referential EEG responses*. Int. J. Neuroscience. 1981; 15: 241.
11. VELASCO, M.; VELASCO, F.; ALMANZA, X. y COATS, A. C.: *Subcortical correlates of the auditory brain stem potentials in man. Bipolar EEG and multiple unit activity and electrical stimulation*. Electroencephalogr. clin. Neurophysiol. 1982; 53: 133.
12. VELASCO, F. y VELASCO, M.: *A reticulo-thalamic system mediating proprioceptive attention and tremor in man*. Neurosurgery. 1979; 4: 30.
13. GONZÁLEZ, C. F.; GROSSMAN, C. B. y PALACIOS, E.: *Computed brain and orbital tomography*. Nueva York, Wiley & Sons, 1976, pag. 276.
14. VELASCO, F.; MOLINA-NEGRO, P. y VELASCO, M.: *La estimulación eléctrica del subtálamo humano*. Arch. Invest. Med. (Mex.) 1972; 3: 11.
15. BRIERLEY, J. B. y BECK, E.: *The significance in human stereotaxic brain surgery of individual variations in the diencephalon and globus pallidus*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1959; 22: 287.
16. VAN BEUREN, J. M. y MACCUBBIN, D. A.: *An outline atlas of the human basal ganglia with estimation of anatomical variants*. 1962; 19: 811.
17. PENFIELD, W. y JASPER, H.: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston. Little Brown and Co. 1954, pag. 896.
18. VELASCO, F.; MOLINA-NEGRO, P.; BERTRAND, C. y HARDY, J.: *Further definition of the subthalamic target for ghr arrest of tremor*. J. Neurosurg. 1972; 36: 184.
19. VELASCO, F. y MOLINA-NEGRO, P.: *Electrophysiological topography of the human diencephalon*. J. Neurosurgery. 1973; 34: 204.
20. VELASCO, F.; VELASCO, M. y MACHADO, J. P.: *A statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor*. Appl. Neurophysiol. 1975; 38: 38.
21. VELASCO, M.; VELASCO, F.; MALDONADO, H. y MACHADO, J.: *Differential effect of thalamic and subthalamic lesions on early and late components of somatic evoked potentials in man*. Electroencephalogr. clin. Neurophysiol. 1975; 39: 163.
22. VELASCO, F.; VELASCO, M.; CEPEDA, C. y MUÑOZ, H.: *Wakefulness-sleep modulation of early and late components of cortical and subcortical evoked potentials in man*. Electroencephalogr. clin. Neurophysiol. 1980; 48: 64.
23. CRAING, A. T. y HOGG, R. V.: *Introduction to mathematical statistics*. 3a. Edición. Londres, Collier-MacMillan, 1970, pag. 190.
24. TASKER, R. R. y EMMERS, R.: *The human somesthetic thalamus*. Raven Press, 1975, pag. 96.
25. BERTRAND, G.; JASPER, H. Y WONG, A.: *Microelectrode recording of the human thalamus: functional organization of the ventro-basal complex*. Confin. Neurol. 1967; 29: 81.
26. MARTÍNEZ, N.; BERTRAND, C. y BOTANA-LÓPEZ, C.: *Motor fiber distribution within the cerebral peduncle*. Confin. Neurol. 1967; 29: 117.
27. BERTRAND, G.; BLUNDELL, J. y MUSELLA, R.: *Electrical exploration of the internal capsule and neighbouring structures during stereotaxic procedures*. J. Neurosurg. 1965; 22: 333.
28. GUIOT, G.; ALBE-FESSARD, D.; ARFEL, G. y DEROME, P.: *Representation et organization de la somesthésie dans le noyau ventral postérieur de l'homme*. Rev. Neurol. 1963; 109: 465.
29. VELASCO, M. y VELASCO, F.: *Atención selectiva y temblor. Un estudio electrofisiológico utilizando electrodos de profundidad en el cerebro humano*. Gac. Méd. Mex. 1983; 119: 29.
30. OGARRIO, C.; VELASCO, F.; VELASCO, M. y ALMANZA, X.: *Prueba psicométrica de atención y discriminación visual para el estudio de potenciales evocados relacionados a eventos*. Rev. Mex. Psicol. 1984; 1: 150.
31. VELASCO, F.; VELASCO, M.; OGARRIO, C. y OLVEIRA, A.: *Neglect after thalamotomy in man, A quantitative appraisal of the motor and sensory deficits*. Neurosurgery (En prensa) 1985.
32. OGARRIO, C.; VELASCO, F. y VELASCO, M.: *Prueba para evaluación de memoria durante estudios electrofisiológicos en humanos*. (En preparación) 1985.
33. GUIOT, G.; ARFEL, M G.; DEROME, P. y KAHN, A.: *Procedés de controle neurophysiologique pour la thalamotomie stereotaxique*. Neuro-Chir. (Paris) 1968; 14: 553.
34. WALKER, A. E.: *The primate thalamus*. Chicago, University of Chicago Press, 1938, pag. 326.

COMENTARIO OFICIAL

JOSÉ HUMBERTO MATEOS*

Tal como lo informa el doctor Velasco en este su trabajo de ingreso, los problemas técnicos para emplear las técnicas esterotáxicas en el ser humano son muy complejos y por ello aunque este tipo de instrumentos se principiaron a emplear a inicios de siglo, en 1908, en la cirugía experimental, debieron de pasar cuarenta años para lograr producir una máquina suficientemente refinada para usarse en el ser humano, el que a diferencia de los gatos y conejos y aun los monos tiene gran variación en el tamaño y forma del cráneo y por ende, en las relaciones entre estas estructuras óseas y las distintas porciones anatómicas del cerebro, sobre todo de los núcleos grises centrales en donde se deben de producir las lesiones. Más aún el cerebro enfermo sufre alteraciones morfológicas que causan atrofia y dilatación consecutiva del sistema ventricular lo que a su vez modifica la posición de las estructuras que se encuentren junto a estas cavidades, por lo cual pueden fallar los procedimientos de radiología de contraste usados para este objeto.

La idea del autor respecto a proporcionalidad de la distorsión me parece adecuada siempre y cuando exista simetría en los cambios, de otra manera deben de hacerse los ajustes necesarios para corregir esta posible desviación.

Esto se logra en forma satisfactoria al parecer no usando cuadrados sino cubos como sitios a explorar y posiblemente lesionar puesto que si existe una distorsión en sentido lineal horizontal ésta no necesariamente debe ser también antero posterior puesto que se habrá comprimido el tejido y alargado tal vez en un sentido sin cambiar totalmente de posición.

El usar la estimulación y el análisis vectorial ciertamente permite localizar áreas con funciones predominantes; sabemos que el cerebro humano funciona de esta manera o sea que una área puede suplir a otra ocasionalmente y la diferencia está en el umbral de estimulación y la duración del estímulo.

Este tipo de plasticidad se ha estudiado más en la corteza cerebral y probablemente sea menor en los ganglios basales pero de esta manera hay una posibilidad que debe considerarse y estudiarse más a fondo.

El análisis de los resultados presentados en el trabajo es satisfactorio ya que vemos que el temblor que es un síntoma sumamente incapacitante puede abolirse en algunos casos o disminuirse importantemente en otros. Debemos enfatizar que todos estos pacientes son aquellos en los que el tratamiento médico no ha dado ningún resultado.

El estudiar la integración de las funciones sensoriales y de la atención es de suma importancia para poder mejorar aquellos procedimientos tendientes a aliviar el dolor, fenómeno perceptivo por excelencia, resultado de estas dos funciones, cuyo control ha sido siempre un objetivo primordial de la medicina.

Así mismo el estudio de los potenciales evocados y su significado como elementos de información e integración de conocimientos, ofrece posibles bases para entender cómo se produce la ordenación funcional del sistema nervioso y desde luego para buscar como detener la desintegración de estas funciones producida por la enfermedad, así como para entender mejor el proceso de aprendizaje y los posibles medios para corregir los defectos del mismo.

Es fácil decir quince años de trabajo pero tener la paciencia y la perseverancia para a través de ellos continuar en una ardua línea de investigación es tan difícil como localizar un punto, de unas cuantas micras, en el centro del cerebro y cubierto por las estructuras del cráneo y la piel.

El doctor Francisco Velasco, ha logrado ambas cosas, por lo cual su trabajo ha recibido el reconocimiento nacional e internacional que merece. Hace muchos años que tengo el gusto de conocerlo tanto a él como a su apreciable familia, he podido seguir de cerca su trayectoria como neurocirujano y hoy tengo el honor y el gusto de darle la bienvenida a la Academia Nacional de Medicina con la seguridad de que en los años venideros, ésta sea un foro propicio para que exponga sus ideas y el resultado de sus investigaciones.

*Académico Titular

EL HORIZONTE DE LA NUEVA TERAPÉUTICA DEL CÁNCER.

La oncología terapéutica en su honesto y loable empeño de ayudar al canceroso, extirpa, bombardea, envenena la célula cancerosa en una motivación bélica de destrucción. En este momento ocupa una meseta de la cual trabajosamente intenta despegar: La cirugía "ve" su porvenir en los trasplantes, mercadotecnia de lo desechable; la radioterapia se arruina al igual que los países, aumentando la energía de sus proyectiles y ensaya ritmos para sorprender la célula neoplásica en sus momentos de mayor vulnerabilidad; la quimioterapia persigue "descuidos" en el ciclo de replicación. Todas tres intentan el despegue desde su plataforma de modesta suficiencia.

Al cabo de no menos de 30 años, las tasas de curabilidad permanecen tercamente en sus mismos valores, excepción hecha de la quimioterapia de las malignidades hematopoyéticas.

Los tratamientos multidisciplinarios y la inmunoterapia en su forma actual son balbuceos de superación.

¿En que consiste el nuevo horizonte del tratamiento del cáncer?. Su punto de partida es la "parsimonia" del proceso de cancerización celular. Sus tres pasos actualmente considerados son: iniciación; promoción; progresión. Separados entre sí por periodos de duración desconocida.

La iniciación tiene lugar en los onco-genes, genes milenarios involucrados en los mecanismos de crecimiento y diferenciación y que integran un conjunto de 20 identificados actualmente, asociados a malignidades humanas.

El segundo paso es el de promoción: desplazamientos cromosómicos (translocación, por ejemplo), implantación de retrovirus, mutaciones puntiformes, conducen a su expresión oncogénica. El estudio de la fenomenología de promoción es objeto preferente de la investigación oncológica. Nutrición, y hormonas son promotores de una cancerigenicidad ya iniciada. La oncología preventiva va a encontrar aquí su sede y alojamiento.

¿Cuál es ahora el nuevo horizonte del tratamiento del cáncer ya constituido?. La célula estaminal (stem cell), al entrar en el ciclo evolutivo puede emprender dos rutas: la normal de diferenciación que la conduce al tejido para el cual está programada y cuya vida es

finita; otra, la de autoreplicación (proceso autocrino) en el cual la célula se autoestimula y entra en un carrusel sin límite: *Se immortaliza. Ello es cáncer. La célula cancerosa es inmortal aunque en su anarquía antisocial conduce al huésped a la muerte.*

El nuevo horizonte terapéutico pretende intervenir en la ruta que la célula toma.

La inmunoterapia actual exige salvo en su modalidad activa e inespecífica, antigenicidad suficiente en la célula cancerosa. Esta no existe con frecuencia y el penoso caminar emprendido en la actualidad es el de los anticuerpos monoclonales específicos para el antígeno investigado.

El nuevo camino, objeto de esta carta, es el de la intervención de un ejército del huésped, más versátil y frívolo y menos exigente, constituido por: las células asesino-naturales (N.K.), por los macrófagos, capaces de reconocer células neoplásicas independientemente de su diversidad fenotípica y proporcionando resistencia al huésped frente a las metástasis espontáneas y por las células T inmunes que quizás representan el último paso de enlace entre el laboratorio y la clínica de la malignidad.

Este ejército constituye la moderna inmunobiología. El nuevo horizonte del tratamiento del cáncer consiste más que en vencer y destruir la célula cancerosa en "convencer" a la célula estaminal en su modalidad rebelde y anárquica a que no renuncie al camino de diferenciación y sacrificio, de longevidad finita pero socialmente constructiva.

Quizás estaría indicado que la Academia Nacional de Medicina, proa del conocimiento y máxima jerarquía de la medicina del País programara en la forma que juzgue más conveniente la intervención de los Académicos que conocen este asunto, no privativo de la oncología sino entraña de la biología celular.

Dr. Germán García