

Neuroanatomía Funcional del Núcleo Subtalámico: Revisión exhaustiva sobre sus aplicaciones neuroquirúrgicas

Functional Neuroanatomy of the Subthalamic Nucleus: A Comprehensive Review for Neurosurgical Applications

Francisco Rivera¹  , Nelson Ernesto Quintanal Cordero¹, Fabián Piedimonte¹.

¹Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Autor para correspondencia: Fabian Piedimonte. Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: fpiedimonte@fundacioncenit.org.ar

Cómo citar: Rivera F, Quintanal Cordero NE, Piedimonte F. Neuroanatomía Funcional del Núcleo Subtalámico: Revisión exhaustiva sobre sus aplicaciones neuroquirúrgicas. NeuroTarget. 2025;19(1):55-62

Recibido: 21-11-2024

Revisado: 26-02-2025

Aceptado: 28-04-2025

Publicado: 06-05-2025

Editor: Dr. Sergio Sacchettoni. 

Resumen

Introducción: El núcleo subtalámico (NST) representa una estructura diencefálica fundamental en los circuitos de los ganglios basales y constituye uno de los principales blancos terapéuticos en el tratamiento neuroquirúrgico de los trastornos del movimiento. A pesar de su relevancia clínica, particularmente como blanco más utilizado para la estimulación cerebral profunda (DBS) en la enfermedad de Parkinson (EP), persisten importantes lagunas en nuestro conocimiento sobre la organización estructural y funcional del NST humano.

Métodos: Revisión exhaustiva de la literatura, analizando estudios morfológicos, patrones de conectividad (cortical, subcortical, nigrica, talámica y del tronco encefálico), organización citoarquitectónica y subdivisiones funcionales del NST. Se discuten las implicaciones clínicas para la neurocirugía estereotáctica.

Resultados: El NST es una estructura lenticular con volumen medio de 131.58-240 mm³ conteniendo 239.500-561.000 neuronas, mostrando atrofia relacionada con la edad. El núcleo exhibe extensa conectividad con circuitos motores, asociativos y límbicos, recibiendo proyecciones corticales directas (vía hiperdirecta) y manteniendo conexiones recíprocas con el globo pálido, sustancia negra y tálamo. La organización funcional tripartita incluye: región sensitivomotora dorsolateral, región asociativa ventromedial y región límbica medial. Estudios intraoperatorios revelan discrepancias promedio de 0.125 mm (X), 1.9 mm (Y) y 1.26 mm (Z) entre planificación anatómica por imágenes y blanco neurofisiológico definitivo.

Discusión: La subdivisión funcional tripartita del NST, respaldada

por patrones de conectividad, neuroimagen y estudios de distribución de hierro, proporciona un marco neuroanatómico esencial para comprender tanto síntomas motores como no motores en trastornos del movimiento. La distribución heterogénea del hierro se correlaciona con subdivisiones funcionales, presentando mayores concentraciones en regiones límbicas medial-inferiores y menores en áreas sensitivomotoras posterolaterales. Las discrepancias entre blancos anatómicos y neurofisiológicos evidencian la naturaleza funcional dinámica del NST, trascendiendo la mera caracterización espacial geométrica. La integración de precisión anatómica con funcionalidad neurofisiológica representa un avance crítico en planificación quirúrgica estereotáctica.

Conclusiones: La comprensión integral de la neuroanatomía funcional del NST es esencial para la focalización neuroquirúrgica óptima en procedimientos de DBS. La organización funcional tripartita proporciona un marco para planificación quirúrgica individualizada, mientras que las persistentes discrepancias entre blancos anatómicos y fisiológicos subrayan la importancia crítica de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria. Futuras investigaciones deben enfocarse en refinar la definición del blanco mediante integración de técnicas avanzadas de neuroimagen con datos neurofisiológicos en tiempo real.

Palabras clave: Núcleo subtalámico, neuroanatomía funcional, estimulación cerebral profunda, enfermedad de Parkinson, ganglios basales, neurocirugía estereotáctica.

Abstract

Background: The subthalamic nucleus (STN) represents a fundamental diencephalic structure within basal ganglia circuits and constitutes one of the primary therapeutic targets in neurosurgical treatment of movement disorders. Despite its clinical relevance, particularly as the most utilized surgical target for deep brain stimulation (DBS) in Parkinson's disease (PD), significant gaps persist in our understanding of human STN structural and functional organization.

Methods: Comprehensive literature review analyzing morphometric studies, connectivity patterns (cortical, subcortical, nigral, thalamic, and brainstem connections), cytoarchitectural organization, and functional subdivisions of the STN. Clinical implications for stereotactic neurosurgery are discussed.

Results: The STN is a lens-shaped structure with mean volume of 131.58-240 mm³ containing 239.500-561.000 neurons, showing age-related atrophy. The nucleus exhibits extensive connectivity with motor, associative, and limbic circuits through direct cortical projections (hyperdirect pathway) and reciprocal connections with the globus pallidus, substantia nigra, and thalamus. Functional tripartite organization includes: dorsolateral sensorimotor, ventromedial associative, and medial limbic regions. Intraoperative studies reveal mean discrepancies of 0.125 mm (X), 1.9 mm (Y), and 1.26 mm (Z) between anatomical imaging and definitive neurophysiological targets.

Discussion: The functional tripartite subdivision of the STN, supported by connectivity patterns, neuroimaging, and iron distribution studies, provides a neuroanatomical framework essential for understanding both motor and non-motor symptoms in movement disorders. The heterogeneous iron distribution correlates with functional subdivisions, with highest concentrations in medial-inferior limbic regions and lowest in posterolateral sensorimotor areas. Discrepancies between anatomical and neurophysiological targets highlight the dynamic functional nature of the STN, transcending purely geometric spatial characterization. Integration of anatomical precision with neurophysiological functionality represents a critical advancement in stereotactic surgical planning.

Conclusions: Comprehensive understanding of STN functional neuroanatomy is essential for optimal neurosurgical targeting in DBS procedures. The functional tripartite organization provides a framework for individualized surgical planning, while persistent anatomical-physiological target discrepancies underscore the critical importance of intraoperative neurophysiological monitoring. Future research should focus on refining target definition by integrating advanced neuroimaging techniques with real-time neurophysiological data

Keywords: Subthalamic nucleus, functional neuroanatomy, deep brain stimulation, Parkinson's disease, basal ganglia, stereotactic neurosurgery

Introducción

El núcleo subtalámico (NST), también conocido como corpus de Luys, representa una estructura diencefálica fundamental en los circuitos de los ganglios basales y constituye uno de los principales blancos terapéuticos en el tratamiento neuroquirúrgico de los trastornos del movimiento.¹ Descrito por primera vez por Jules Bernard Luys en 1865, el NST permaneció como una estructura enigmática hasta que Martin, en 1927 reportó el primer caso de hemiparesia secundaria a una lesión del NST, estableciendo así su relevancia funcional en el control motor.² La importancia clínica del NST se ha incrementado exponencialmente desde la introducción de la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) como tratamiento para la enfermedad de Parkinson (EP). La modulación de los patrones de descarga del NST mediante DBS ha demostrado mejorar significativamente las manifestaciones motoras de la EP, convirtiéndose en el blanco quirúrgico más utilizado a nivel mundial.³

Además de su papel en los trastornos del movimiento, el NST ha emergido como un blanco prometedor para el tratamiento de la epilepsia refractaria y ha sido sugerido sobre otros blancos dentro de los ganglios basales debido a que es una estructura compacta y distintiva que se adapta mejor a la estimulación mediante un electrodo.⁴ Sin embargo, a pesar de

su relevancia clínica, gran parte de la evidencia anatómica disponible deriva de estudios en primates no humanos, existiendo aún importantes lagunas en nuestro conocimiento sobre la organización estructural y funcional del NST humano.

Anatomía Topográfica del Núcleo Subtalámico

Localización y Relaciones Anatómicas

El NST es una estructura ovoide con forma de lente biconvexa localizada ventralmente al tálamo en la región subtalámica.⁵ Es un núcleo lenticular pequeño, densamente poblado y altamente vascularizado, localizado en la superficie interna de la porción peduncular de la cápsula interna y debajo del núcleo oral del tálamo del que queda separado por la zona incerta y el fascículo lenticular. Está encapsulado por axones mielinizados excepto en su borde más medial en el que se prolonga con la región hipotalámica. Queda limitado externamente por la cápsula interna, medialmente por el campo de Forel con el ansa lenticular, caudalmente por la sustancia negra (SN), dorsalmente por la zona incerta y ventralmente por la sustancia negra.⁶ Desde una perspectiva topográfica, el NST mantiene relaciones anatómicas precisas con estructuras circundantes que son críticas para su identificación durante procedimientos estereotácticos. El subtálamo está orientado oblicuamente en los tres ejes anatómicos. Relativo a las

comisuras, su eje mayor en dirección anteroposterior forma un ángulo de 45 grados con el plano sagital medial, aproximadamente 30 a 35 grados con el plano axial que contiene las comisuras observado en un corte sagital. Su eje mayor en dirección lateromedial forma un ángulo de aproximadamente 45 grados con el plano sagital que contiene las comisuras, observado en un corte coronal.⁷ Dorsalmente, el NST limita con la zona incerta (ZI), siendo el campo H2 de Forel, particularmente el fascículo lenticular, el que define su margen dorsolateral. El campo H1 de Forel, constituido principalmente por el fascículo talámico, delinea parte de su margen dorsomedial.⁷ El margen ventromedial del NST está delimitado por el asa lenticular, un haz de sustancia blanca que se origina del aspecto ventral del núcleo lenticular y posteriormente se une al fascículo lenticular para formar el fascículo talámico.

Ventralmente, las regiones rostrales del NST confinan con el aspecto dorsomedial de la cápsula interna en su continuación hacia la base del pedúnculo cerebral, mientras que la porción más caudal del NST se sitúa sobre la extensión rostral de la sustancia negra, particularmente el aspecto dorsolateral de la pars reticularis.⁸ El NST se encuentra medial y lateralmente encapsulado por fascículos de fibras principales, tales como el fascículo prosencefálico medial y la cápsula interna, respectivamente.⁶

Características Morfométricas

Los estudios morfométricos del NST han revelado variabilidad considerable en sus dimensiones. Según lo postulado por Zwirner et al.,⁹ el volumen medio del NST es de $131.58 \pm 19.83 \text{ mm}^3$, con una población neuronal estimada de $431 \pm 72 \times 10^3$ neuronas. Sin embargo, Hardman et al.,¹⁰ reportaron valores ligeramente superiores, con un volumen de $240 \pm 23 \text{ mm}^3$ y $561 \pm 30 \times 10^3$ neuronas, mientras que Levesque et al.¹¹ encontraron valores intermedios de $174.5 \pm 20.4 \text{ mm}^3$ y $239.5 \pm 31.9 \times 10^3$ neuronas respectivamente.¹¹

Los estudios morfométricos adicionales han proporcionado datos complementarios sobre las dimensiones del NST comparando las dimensiones en imágenes y en preparados anatómicos. En el nivel $Z = -4$, la longitud del NST fue de 7.7 mm en las imágenes por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y de 8.1 mm en las muestras anatómicas. Su ancho fue de 6 mm en RMN y de 6.3 mm en muestras anatómicas y la dimensión máxima del NST fue de 8.5 mm.¹² También existe una diferencia relacionada con la edad en las dimensiones del NST. Los individuos menores de 60 años presentan un NST significativamente más ancho ($6.49 \pm 1.41 \text{ mm}$ vs $5.45 \pm 1.34 \text{ mm}$) y más largo ($8.18 \pm 1.56 \text{ mm}$ vs $7.25 \pm 1.45 \text{ mm}$) que aquellos mayores de 60 años, sugiriendo una atrofia relacionada con el envejecimiento.¹²

La densidad neuronal del NST muestra un gradiente característico, disminuyendo del aspecto posterior al anterior y aumentando del dorsal al ventral. Levesque et al.¹¹ documentaron que el aspecto ventral, particularmente los tercios medial y posterior del núcleo, presenta la mayor densidad neuronal

de toda la estructura, lo cual es consistente con la subdivisión tripartita del NST y refleja la compleja actividad integrativa de las regiones asociativas/límbicas.

Vascularización

El suministro vascular del NST deriva principalmente de las ramas perforantes de la arteria coroidea anterior y la arteria comunicante posterior, originadas de la arteria carótida interna, así como de las arterias coroideas posteromediales derivadas de la arteria cerebelosa superior y por ende, de la circulación vertebrobasilar.^{12,13} Esta vascularización proveniente del sistema anterior y posterior proporciona una perfusión robusta al núcleo, pero también implica consideraciones importantes durante la planificación quirúrgica para evitar complicaciones hemorrágicas.

Conectividad del Núcleo Subtalámico

Conexiones Cortico-Subtalámicas

El NST presenta un patrón de conectividad cortical organizado según sus tres regiones funcionales. Sus conexiones corticales ipsilaterales se establecen con el giro precentral, las regiones frontal medial y frontal superior, áreas donde residen las cortezas motora y premotora, y con la porción posterior de la ínsula. La región asociativa del NST presenta un patrón de conectividad que comparte características con diversas redes tanto límbicas como motoras.

Con respecto a las proyecciones de la corteza motora primaria (M1), existe una organización somatotópica bien definida: las representaciones de la pierna, el brazo y estructuras orofaciales se localizan en las porciones medial, lateral y dorsolateral del NST respectivamente, asemejando el homúnculo cerebral de la corteza motora.¹⁴ El NST también recibe aferencia cortical directa, también conocida como la vía hiperdirecta.⁶ A través de la RMN, evidenciaron conexiones entre las áreas motoras de la corteza (motora primaria, suplementaria y premotora) y el aspecto dorsolateral posterior del NST, las áreas asociativas de la corteza y la región central del NST, y las áreas límbicas de la corteza con el aspecto ventromedial anterior del NST.¹⁵

Conexiones subcorticales

Al ser el único núcleo glutamatérgico excitatorio dentro de los ganglios basales, el NST proyecta fibras principalmente al Globo Pálido (GP), putamen, sustancia negra y tálamo. La conectividad subcortical del NST anterior involucra al Globo Pálido interno (GPi) posteromedial y al Globo Pálido externo (GPe) medio como parte de la red límbica, mientras que la red posterior presenta conexiones importantes con el tercio posterior del GPe como parte del circuito motor.⁸ La conectividad subcortical del NST se organiza en dos redes diferenciadas: una red anterior de predominio límbico que incluye conexiones con el núcleo basolateral de la amígdala, el hipocampo anterior, el globo pálido interno posteromedial,

el globo pálido externo medio y el grupo nuclear talámico anterior; y una red posterior de características motoras que conecta con el tercio posterior del putamen y del globo pálido externo, la porción media de la cola del núcleo caudado, el extremo posterior del hipocampo y los núcleos ventrolaterales del tálamo.

Las proyecciones entre el núcleo subtalámico y el globo pálido (tanto interno como externo) presentan una organización topográfica específica que refleja la división funcional tripartita del NST. Las proyecciones eferentes subtálamo-palidales muestran una organización topográfica inversa dorsoventral característica, donde el tercio medial de los dos tercios rostrales del NST proyecta principalmente al globo pálido externo (GPe) rostral (circuito asociativo), al pálido ventral (circuito límbico) y al globo pálido interno (GPi) rostral-ventromedial (circuitos asociativo y límbico).⁸ Por otro lado, los dos tercios laterales de los tercios rostrales del NST proyectan principalmente al GPe y GPi central y caudal; mientras que el NST caudal proyecta principalmente al GPe y GPi ventrolateral (circuito motor), excepto una pequeña porción ventromedial que proyecta hacia el circuito asociativo.⁸

Las proyecciones aferentes pálido-subtalámicas se originan exclusivamente del GPe, estableciendo conexiones donde el GPe motor se conecta con las regiones posterior y dorsal del NST, el GPe asociativo con el NST central anterior y ventrolateral posterior, y el GPe límbico con el NST medioventral anterior. A través del GP ventral, el circuito límbico se cierra por la vía glutamatérgica tálamo-cortical. El GP ventral recibe proyecciones desde el estriado ventral (EV), el cual consiste en las porciones ventromediales del núcleo caudado, Nucleo Accumbens (NAc) y la zona de células medianas del tubérculo olfatorio.¹⁶ Esto conecta indirectamente el NST con el NAc. El EV recibe proyecciones excitatorias de la formación hipocámpal, la amígdala y las cortezas límbica y paralímbica.

Conexiones con la Sustancia Negra

La sustancia negra representa uno de los principales centros de conexión del NST.¹⁷ Las proyecciones subtálamo-nígricas establecen sus conexiones con la sustancia nigra pars reticulata mediante fibras que transcurren predominantemente a través del pedúnculo cerebral, donde experimentan una extensa arborización a lo largo de la región basal de la porción reticulata, constituyendo múltiples plexos terminales morfológicamente diferenciados. Si bien la densidad principal de las terminaciones axónicas se localiza en la pars reticulata, un subconjunto de estas fibras presenta un trayecto ascendente que transcurre en paralelo a las columnas neuronales dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta, estableciendo contactos sinápticos tanto con poblaciones neuronales dopaminérgicas como con elementos celulares no dopaminérgicos, lo que sugiere una modulación compleja de los circuitos nigroestriales.^{17,18}

A su vez, existen proyecciones extensas desde las áreas do-

paminérgicas mesencefálicas A8 y A9 de la sustancia negra hacia el núcleo subtalámico. Los axones marcados que se originan en la porción mediodorsal del área A9 establecen proyecciones hacia la región anteromedial del NST, mientras que las fibras procedentes del área A8 presentan una distribución más amplia, proyectando hacia la totalidad de la extensión rostrocaudal del núcleo subtalámico.¹⁹

Conexiones Talámicas

La vía tálamo-subtalámica se origina principalmente del núcleo parafascicular y núcleos centromedianos del tálamo.²⁰ El núcleo centromediano proyecta principalmente a la división motora del NST, particularmente a las regiones dorsolaterales del núcleo y el núcleo parafascicular proyecta principalmente las regiones medial y rostral del NST, constituyendo los territorios límbico/asociativos del NST.²¹

Conexiones con el tronco encefálico y cerebelosas

El NST mantiene conexiones con varios núcleos del tronco encefálico, incluyendo el núcleo tegmental pedunculopontino (PPT), el área tegmental ventral del mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y el núcleo dorsal del rafe.^{22,23} El PPT proyecta de manera conspicua a toda la extensión del NST, representando la principal entrada colinérgica al núcleo.²³ Recientemente se han identificado conexiones indirectas entre el NST y el cerebelo. Bostan et al.²⁴ identificaron una vía disináptica que conecta el NST con los núcleos pontinos, que a su vez proyectan hacia la corteza cerebelosa contralateral.

Citoarquitectura y Organización Neuronal

Poblaciones Neuronales

El NST está compuesto predominantemente por neuronas glutamatérgicas excitatorias (Tipo I o neuronas grises), aunque se ha identificado una pequeña población de interneuronas GABAérgicas (Tipo II o neuronas grises). El NST es el único glutamatérgico en los ganglios basales.⁶ Las neuronas del NST están estrechamente unidas entre sí, sin membranas gliales intermedias. Las dendritas se extienden a una parte relativamente pequeña del NST.⁶

En roedores, Kita et al.²⁵ identificaron dos subpoblaciones morfológicamente distintas de neuronas de proyección. Neuronas Tipo I: Caracterizadas por colaterales axónicas que contactan neuronas del NST a nivel local y arborizaciones dendríticas densas y las Neuronas Tipo II que no poseen colaterales axónicas a nivel local y presentan menor cantidad de dendritas proximales. Ambos tipos neuronales comparten una característica fundamental: un axón principal que se divide en dos ramas orientadas en direcciones opuestas. La primera rama asciende hacia el núcleo lenticular, contactando principalmente el globo pálido, mientras que la segunda desciende hacia el mesencéfalo, estableciendo conexiones con la sustancia nigra pars compacta y pars reticulata.^{25,26} Así, el NST permite la conexión de diversos núcleos del diencefalo

con áreas críticas para el comienzo y la coordinación de movimientos.

Levesque et al.¹¹ estudiaron las características morfológicas de las interneuronas GABAérgicas del NST humano, identificándolas por su inmunoreactividad para la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Estas interneuronas presentan somas más pequeños que las neuronas de proyección (12 vs 24 μ m) con dendritas más delgadas y menos numerosas. A su vez, durante el registro intraoperatorio electrofisiológico, el NST es la estructura más activa en términos eléctricos. Las células del NST tienen una tasa de disparos y un patrón de disparo irregular.²⁷ Por último, la actividad beta podría considerarse la firma electrofisiológica de la función sensoriomotora dentro del NST dorsolateral.¹⁴

El Rol Funcional del Núcleo Subtalámico

En el cerebro saludable, el NST estimula el segmento interno del globo pálido, llevando a una inhibición aumentada del tálamo ventrolateral y así a una inhibición motora aumentada (conocida como vía indirecta). Esta vía es descrita como complementaria a la influencia del putamen y del núcleo caudado sobre el globo pálido interno y el tálamo ventrolateral, induciendo facilitación motora (vía directa). Tanto el NST y el putamen, así como también el núcleo caudado, reciben aferencias excitatorias a través de la vía hiperdirecta, que se origina a partir de la corteza somatosensitiva primaria (S1), corteza motora primaria (M1) y áreas corticales premotoras (CPM). Las funciones principales del NST, con respecto a la función motora, incluyen control de umbrales de respuesta, detención de la actividad motora en curso e inhibición de respuesta durante un conflicto. Se cree que la vía hiperdirecta proporciona a la corteza sensoriomotora un control monosináptico sobre los umbrales de respuesta y otras funciones conductuales del NST.²⁸

El papel del NST en el comportamiento

El NST tiene un lugar central en una red neuronal compleja en la cual las vías directa e indirecta se unen. De acuerdo con modelos computacionales actuales, el NST actúa mediante la convergencia de una variedad de información proveniente de varias regiones corticales y mediante el establecimiento de un umbral de decisión para evaluar la cantidad de información necesaria para la expresión del comportamiento durante situaciones que involucran conflicto. Múltiples líneas de evidencia han demostrado consistentemente una inhibición de la respuesta alterada durante situaciones de conflicto, evaluadas por diferentes paradigmas que requieren la retención o inhibición de una respuesta motora prepotente. Además, los estudios de imagen y electrofisiológicos sugieren que el NST está involucrado tanto en la inhibición reactiva como en la proactiva, lo cual está asociado con cambios en la actividad de la banda beta (13-35 Hz).⁶

Los efectos adversos no motores observados después de la DBS del NST en pacientes con enfermedad de Parkinson, tales como trastornos del control de impulsos, hipomanía y depresión aguda, pero también mejoría en síntomas neuropsiquiátricos posteriores a la DBS del NST, indicaron que el NST no es una estructura puramente motora, sino que también está involucrada en el funcionamiento cognitivo y emocional. El NST parece ser esencial en los procesos de toma de decisiones y selección de acciones, mediante su habilidad de detener o inhibir eferencias de respuestas automáticas e indeseadas. A su vez, no solo está involucrado en categorías específicas o subprocesos de diferentes emociones, sino que desempeña un papel coordinador más general. Parece que, a través de su posición central en la que los circuitos motor, asociativo y límbico se unen, el NST reúne diferentes tipos de información sobre el medio ambiente para determinar la cantidad requerida de información para que se exprese cualquier programa de comportamiento.⁶

Un sello distintivo de los pacientes que padecen EP es que el NST presenta actividad electrofisiológica alterada, debido a las influencias inhibitorias atenuadas provenientes de neuronas degeneradas en la sustancia negra. Como consecuencia, el NST es el blanco de los abordajes terapéuticos actuales utilizando la estimulación cerebral profunda para suprimir la actividad patológica del NST en pacientes con EP.²⁸

Subdivisión Funcional del Núcleo Subtalámico

Hipótesis Tripartita Clásica

La organización somatotópica del área sensitivomotora del NST fue demostrada fisiológicamente en el primate a mediados de los años 80 por el grupo de DeLong²⁹ a través del incremento de las descargas neuronales en respuesta a la manipulación pasiva o movimientos activos de las diferentes partes del cuerpo. La región sensitivomotora del núcleo coincide claramente con la zona rostradorsal. Dentro de la región rostradorsal, la zona lateral contiene neuronas que se corresponden con los movimientos del brazo y la zona medial con los de la pierna. La zona correspondiente a la cara se sitúa en la porción más dorsal y rostral.

A su vez, la subdivisión funcional del NST se basa en el modelo de organización paralela de los ganglios basales propuesto por Alexander et al.³⁰ Esta organización da lugar a una tripartición funcional de la estructura que ha sido la base para investigaciones sobre la subdivisión funcional y conectividad del NST en humanos. Diversos estudios han permitido subdividir el NST en tres áreas diferentes, que según el modelo de los circuitos paralelos de los ganglios basales corresponderían a tres territorios funcionalmente diferentes.³¹

1. Las neuronas subtalámicas que proyectan al putamen y al GPe se localizan en los dos tercios dorsolaterales del núcleo. Constituyen el área sensitivomotora del NST y forman parte del circuito motor.

2. El tercio ventromedial contiene las neuronas que proyectan

al núcleo caudado, al GPi y la SNr. Es el área asociativa del núcleo perteneciente al circuito prefrontal.

3. Las neuronas que proyectan al globo pálido ventral están localizadas fundamentalmente en la punta medial del núcleo. Es el territorio límbico del NST perteneciente al circuito límbico.

El NST participa en los circuitos córtico-basales-tálamo-corticales que median el funcionamiento motor, cognitivo y emocional. La idea actual es que estos circuitos están parcialmente segregados e integrados. De acuerdo con esto, el NST puede dividirse en tres regiones funcionales: una región dorsolateral motora, una región asociativa ventromedial y la región rostral, límbica o punta medial.⁶

Evidencia de Neuroimagen

Lambert et al. fueron los primeros en emplear métodos basados en datos con Diffusion Weighted Imaging (DWI) en sujetos humanos vivos, evidenciando tres grupos distintos dentro del NST basados en perfiles de conectividad cerebral, correspondiendo en gran medida a la tripartición funcional hipotetizada en primates no humanos:³²

1. El aspecto posterior del NST fue identificado como la región motora, mostrando conexiones con la ínsula posterior, putamen posterior y GPe, caudado medio y núcleos talámicos ventro-laterales.

2. El NST anterior fue definido como la región límbica, conectada con la amígdala basolateral, putamen medio-inferior, GPe medio y tálamo ventral-anterior.

3. El NST asociativo fue definido como una región con conexiones tanto a circuitos límbicos como motores, representando más un gradiente funcional entre territorios motores y límbicos que una subregión distinta.

En la Figura 1 se puede evidenciar un ejemplo de visualización del NST en neuroimagen.

Evidencia sobre Distribución del Hierro

Interesantemente, estudios histológicos han revelado una distribución heterogénea del hierro dentro del NST, lo cual ha sido relacionado con subdivisiones dentro del núcleo. En un estudio, se investigó la distribución espacial del hierro dentro del NST en mayor detalle utilizando un mapeo cuantitativo de susceptibilidad (MCS), un novedoso mecanismo de contraste con RMN. Se evaluaron 12 participantes humanos y 7 muestras de cerebro postmortem, utilizando RMN de alta resolución. Se encontró que las concentraciones de hierro son mayores en la porción medial-inferior del NST. Este incremento del hierro hacia la zona medial-inferior resultó ser gradual, lo cual pondría de manifiesto la existencia de zonas de transición entre las áreas funcionales del núcleo, sin límites netos entre las mismas.³³ La distribución heterogénea del hierro podría estar relacionada a las subdivisiones del NST, de acuerdo con el modelo tripartito de las redes motora, asociativa y límbica dentro de los ganglios basales. La parte medial-inferior del NST rica en hierro estaría relacionada con el

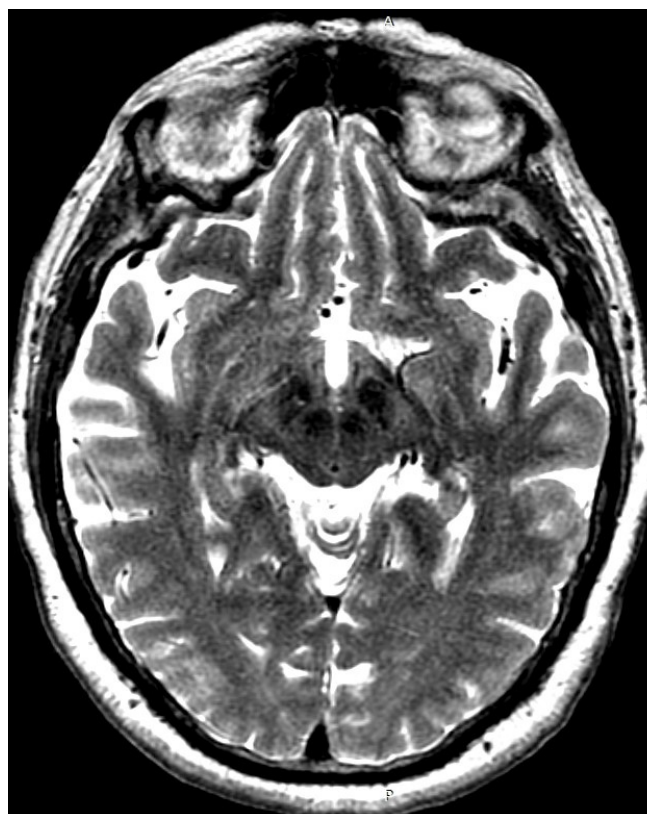


Figura 1. Imagen de resonancia magnética nuclear en secuencia ponderada en T2, corte axial. Núcleo subtalámico derecho/izquierdo con morfología y señal normales, sin evidencia de lesión estructural.

círculo límbico, un nivel intermedio de hierro correspondería a la red asociativa y la parte posterolateral sensoriomotora muestra la concentración más baja de hierro. Sin embargo, todavía no queda claro cuán extensas son esas áreas funcionales y las zonas transicionales entre dichas áreas.³³

Implicaciones Clínicas y Neuroquirúrgicas

La identificación precisa del NST durante procedimientos estereotácticos es crítica para el éxito de la DBS. Estudios comparativos han demostrado discrepancias entre la localización anatómica por imágenes y el blanco neurofisiológico definitivo identificado mediante registro intraoperatorio. Nuestro equipo identificó y publicó una variación promedio de 0.125 mm en la coordenada X, 1.9 mm en la coordenada Y, y 1.262 mm en la coordenada Z entre la programación anatómica inicial y el blanco neurofisiológico definitivo en 20 NST de 10 pacientes con EP.³⁶ Esta discrepancia evidencia la relevancia crítica de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria en la optimización de la localización del objetivo terapéutico, trascendiendo las limitaciones inherentes a la orientación exclusivamente imagenológica. El NST es una entidad funcionalmente dinámica, cuya actividad electrofisiológica constituye un parámetro fundamental que trasciende la mera caracterización anatómica geoespacial, consolidando así un

abordaje integral que incorpora tanto la precisión morfológica como la funcionalidad neurofisiológica en la planificación quirúrgica estereotáctica.

En la Figura 2 se puede evidenciar un ejemplo de aplicación neuroquirúrgica de ablación del NST en un paciente con Enfermedad de Parkinson.

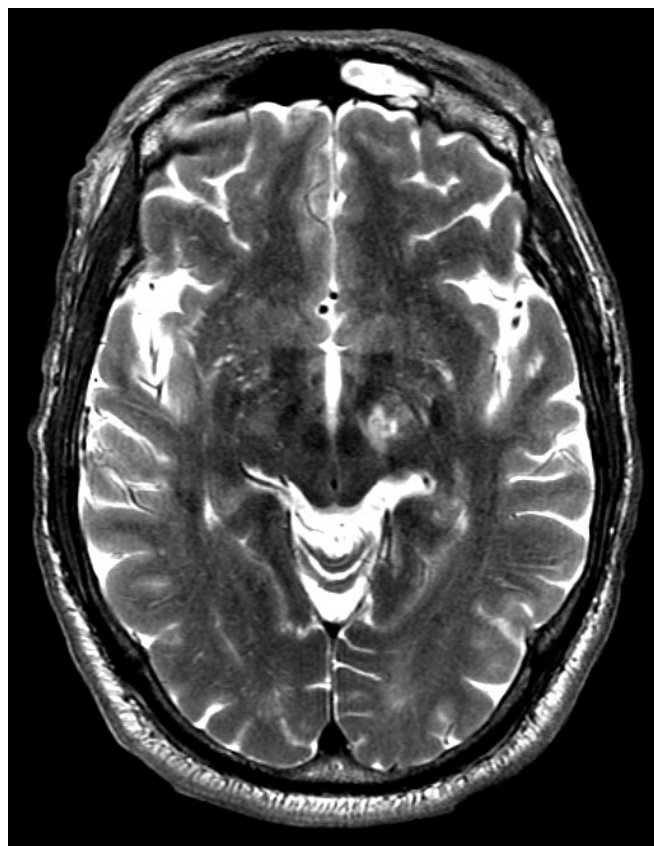


Figura 2. Imagen de resonancia magnética nuclear en secuencia ponderada en T2, corte axial. Lesión focal en el núcleo subtalámico izquierdo luego de ablación mediante ultrasonido focalizado de alta intensidad guiado por resonancia magnética (MRgFUS, por sus siglas en inglés).

Bibliografía

1. Benabid AL, Pollak P, Gross C, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1994;62(1-4):76-84.
2. Luys J, Lévillé JB. Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies: 40 planches dessinées d'après nature par J. Luys, et lithographiées par Lévillé. Atlas.; 1865.
3. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord.* 2019;34(12):1795-1810.
4. Klinger NV, Mittal S. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;140:11-25.
5. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(Pt 1):4-20.
6. Mulders AEP, Plantinga BR, Schruers K, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(12):1909-1919.
7. López-Flores G, Miguel-Morales J, Teijeiro-Amador J, et al. Anatomic and neurophysiological methods for the targeting and lesioning of the subthalamic nucleus: Cuban experience and review. *Neurosurgery.* 2003;52(4):817-830; discussion 831.
8. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;20(1):128-154.
9. Zwirner J, Möbius D, Bechmann I, et al. Subthalamic nucleus volumes are highly consistent but decrease age-dependently-a combined magnetic resonance imaging and stereology approach in humans. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(2):909-922.
10. Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, Horne MK, Paxinos G, Halliday GM. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J Comp Neurol.* 2002;445(3):238-255.
11. Lévesque JC, Parent A. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord.* 2005;20(5):574-584.
12. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Anatomy of the human subthalamic nucleus: a combined morphometric study. *Anat Res Int.* 2013;2013:319710.
13. Website. Basinger H, Joseph J. Neuroanatomy, Subthalamic Nucleus. [Updated 2022 Oct 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559002/>
14. Accolla EA, Herrojo Ruiz M, Horn A, et al. Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Brain.* 2016;139(Pt 9):2503-2515.
15. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci.* 1996;16(8):2671-2683.
16. Emmi A, Antonini A, Macchi V, Porzionato A, De Caro R. Anatomy and Connectivity of the Subthalamic Nucleus in Humans and Non-human Primates. *Front Neuroanat.* 2020;14:13.
17. Plantinga BR, Temel Y, Duchin Y, et al. Individuali-

- zed parcellation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease with 7T MRI. *Neuroimage*. 2018;168:403-411.
18. Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol*. 1990;294(2):306-323.
19. Shink E, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience*. 1996;73(2):335-357.
20. François C, Savy C, Jan C, Tande D, Hirsch EC, Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol*. 2000;425(1):121-129.
21. Sadikot AF, Parent A, François C. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a PHA-L study of subcortical projections. *J Comp Neurol*. 1992;315(2):137-159.
22. Tandé D, Féger J, Hirsch EC, François C. Parafascicular nucleus projection to the extrastriatal basal ganglia in monkeys. *Neuroreport*. 2006;17(3):277-280.
23. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol*. 1994;344(2):210-231.
24. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(18):8452-8456.
25. Kita H, Chang HT, Kitai ST. The morphology of intracellularly labeled rat subthalamic neurons: a light microscopic analysis. *J Comp Neurol*. 1983;215(3):245-257.
26. Kita H, Kitai ST. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: light and electron microscopic analysis with the PHA-L method. *J Comp Neurol*. 1987;260(3):435-452.
27. Rabie A, Verhagen Metman L, Slavin KV. Using "Functional" Target Coordinates of the Subthalamic Nucleus to Assess the Indirect and Direct Methods of the Preoperative Planning: Do the Anatomical and Functional Targets Coincide? *Brain Sciences*. 2016;6(4):65.
28. Mathys C, Caspers J, Langner R, et al. Functional Connectivity Differences of the Subthalamic Nucleus Related to Parkinson's Disease. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(3):1235-1253.
29. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol*. 1985;53(2):530-543.
30. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-381.
31. Monakow KH, Akert K, Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res*. 1978;33(3-4):395-403.
32. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, et al. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? Response to Alkemade and Forstmann. *Neuroimage*. 2015;110:1-2.
33. de Hollander G, Keuken MC, Bazin PL, et al. A gradual increase of iron toward the medial-inferior tip of the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(9):4440-4449.