

Fundamentos Neuroanatómicos y Neurofisiológicos de la Región Hipotalámica para su Tratamiento Neuroquirúrgico Estereotáctico. Su importancia para la terapéutica de la obesidad mórbida refractaria.

Neuroanatomical and Neurophysiological Foundations of the Hypothalamic Region for Stereotactic Neurosurgical Treatment. Its importance for the treatment of morbid refractory obesity

Dr. Guillermo A. Larrarte.

Médico Neurocirujano “Servicio de Neurocirugía Hospital Santa Lucía”. CABA. Médico Neurocirujano “Servicio de Neurocirugía Hospital Ramón carrillo. Ciudadela. Prov. Buenos Aires”. CABA. JTP 1^{era} Cátedra de Anatomía UBA.

Resumen

Introducción: El hipotálamo es de una riqueza anatómo – funcional destacable. Está dividido en dos grandes regiones, anterior y periventricular y presenta conexiones con la región temporal, la vía óptica, a la vez de conexiones privilegiadas con la hipófisis.

Discusión: Este núcleo juega un rol esencial en la memoria, la generación del sueño, los ciclos circadianos y principalmente en la homeostasis del peso corporal.

Conclusión: En este trabajo monográfico realizamos una descripción anatómica y funcional de esta estructura, con énfasis final en la descripción de su empleo para el tratamiento de la obesidad mórbida refractaria.

Palabras clave:

Diencefalo, estimulación cerebral profunda, glándulas endócrinas, hipotálamo, obesidad mórbida.

Summary

Introduction: The hypothalamus is of a remarkable anatomical – functional wealth. It is divided into two large anterior and periventricular regions, and presents connections with the temporal region, the optic pathway, as well as privileged connections with the pituitary gland.

Discussion: This nucleus plays an essential role with memory, sleep generation, circadian cycles and, mainly in homeostasis of body weight.

Conclusion: In this monographic work, we performed an anatomical and functional description of this structure, with a final emphasis on the description of its use for the treatment of morbid refractory obesity.

Key words.

Diencephalon, deep brain stimulation, endocrine glands, hypothalamus, morbid obesity.

Introducción

El hipotálamo es una estructura diencefálica filogenéticamente antigua del sistema nervioso, heterogénea y compleja. Constituye el 1% (0,7 cm³) de volumen cerebral. Sin embargo, a pesar de su pequeño tamaño, es considerado como un cerebro dentro de otro cerebro, por presentar funciones neuroendocrinas, neurovegetativas y límbicas.¹

El hipotálamo atrajo la atención de la neurocirugía estereotáctica desde el año 1953;² a partir de ese momento se realizaron numerosos procedimientos neuroquirúrgicos.

El fundamento del presente trabajo es describir la anatomía estructural y funcional del hipotálamo, señalar su importancia en la fisiología de la obesidad y analizar los fundamentos anatómo – quirúrgicos para los procedimientos quirúrgicos estereotácticos hipotalámicos por medio de la estimulación cerebral profunda (ECP), a la luz de la bibliografía internacional.

Anatomía Descriptiva y Topográfica de la Región Hipotalámica

El hipotálamo ocupa las paredes laterales y el piso del tercer ventrículo. Es una estructura bilateral par, y sus límites son: 1- superior: surco hipotalámico, que lo separa del tálamo; 2- Inferior: quiasma óptico, tuber cinereum y cuerpos mamilares; 3- Anterior: lámina terminal; 4- Posterior: tegmento mesencefálico; 5- Medial: tercer ventrículo; 6- Lateral: cápsula interna.³

Región Hipotalámica: Subdivisiones y Núcleos

La región hipotalámica puede ser dividida anatómicamente en un plano sagital y un plano coronal.

En el plano sagital, el hipotálamo suele dividirse en tres regiones:

1- Anterior preóptica y supraóptica (quiasmática),
2- Media o Intermedia (tuberal) y 3-Posterior (mamilar).

En el plano coronal el hipotálamo puede dividirse en tres zonas:

A- Zona Periventricular; B- Zona Medial y C-

Zona Lateral.

A- La Zona Periventricular comprende: a) la región anterior y b) región media.

a) La región anterior se subdivide en región preóptica y supraóptica.

La región preóptica comprende los núcleos preópticos y periventriculares.

La región supraóptica (quiasmática) comprende los núcleos supraquiasmáticos y periventriculares.

b) La región media se subdivide en región infundibular (tuberal) que comprende al núcleo arcuato.

B- La Zona Medial comprende la región anterior, media y posterior.

La región anterior, en su porción preóptica, comprende al n. preóptico medial y en su porción supraóptica (quiasmática) comprende a los n. hipotalámicos anteriores, n. paraventricular y n. supraóptico.

La región media (región infundibular o quiasmática) comprende a los n. dorsomedial y ventromedial.

La región posterior (región mamilar) comprende los n. mamilares y el n. hipotalámico posterior.

C- La Zona Lateral comprende la región anterior, media y posterior.

La región anterior comprende el n. preóptico lateral correspondiente a la región preóptica. Los n. hipotalámicos laterales correspondientes a la región supraóptica (quiasmática).

La región media (n. infundibular o tuberal) comprende los núcleos tuberal lateral y los n. hipotalámicos laterales.

La región posterior (región mamilar) comprende los n. hipotalámicos laterales.⁴

Aferencias Hipotalámicas.⁵

Fornix, Pedúnculo Mamilar, Estría terminalis (fibras amigdalohipotalámicas), tracto Tálamo-Hipotalámico, Tracto Amigdalohipotalámico Ventral (t. Amigdalofugal), Tracto Retinosupraquiasmático, fibras Espinohipotalámicas, fibras desde la Formación Reticular.

Eferencias Hipotalámicas.⁵

Fascículo Mamilar Principal, Tracto Mamilo-interpeduncular, Tracto Supraóptico-hipofisario, Fibras Periventriculares, Tracto Tuberohipofisario, Fascículo Longitudinal Dorsal, Tracto Hipotálamo Espinal.

Tractos Bidireccionales.⁵

Fascículo Prosencefálico Medial, Estria Medular Talámica.

**Área Hipotalámica Ventromedial. (AHVM)
Fundamentos Neuroanatómicos.**

El AHVM se la ubica posterior al nervio óptico, anterior a los cuerpos mamilares e inferior a la comisura anterior,⁶ y está constituido por neuronas que presentan abundantes receptores a la leptina.⁷

La leptina y la insulina son importantes señales biológicas para desarrollar la adiposidad.⁸ Si los niveles de dichas hormonas son altos, el organismo reduce el consumo de alimentos. Estas hormonas se encuentran además, en el n. arcuato (ARC).^{7,9} En este último núcleo, estas hormonas modulan la actividad de poblaciones celulares que expresan el neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada con el gen agutí (AGRP) y cocaína y anfetamina transcripción-relacionada (CART)/pro-opiomelanocortin (POMC).^{7,9}

En general estados de déficits energéticos incrementan la actividad del ARC NPY/AGRP favoreciendo el consumo de alimentos.^{7,10}

**Área Hipotalámica Lateral. (AHL)
Fundamentos Neuroanatómicos.**

El área hipotalámica lateral (AHL) se extiende en casi toda su totalidad en el eje anteroposterior.¹¹ Se ubica inferior al fornix, posterosuperior al nervio óptico y al quiasma.¹² (Figura 1)

Está compuesto por una población difusa de neuronas entremezcladas con fibras, especialmente con las pertenecientes al “Fascículo Prosencefálico Medial”. Subpoblaciones del AHL expresan diferentes péptidos y hormonas, incluyendo orexinas y hormona concentradora de melanina. Ambas tienen efectos orexígenos y

tienden a incrementar el consumo de alimentos.^{7,11}

El AHL es denominada clásicamente como “El centro de la Alimentación” en base a numerosos estudios lesionales experimentales en el siglo pasado.¹² Estos estudios demostraron que lesiones bilaterales en AHL en ratas produjeron una menor ingesta de alimentos, pérdida de peso y disminución en la búsqueda de alimentos.^{8,13, 14}

Neurocirugía Estereotáctica Funcional de la Obesidad.

La Obesidad emerge como un problema mayor en la salud en los países industrializados. A pesar del sustancial progreso en entender la neurobiología homeostática energética del ser humano, poco se conoce de como el Sistema Nervioso promueve una estabilidad fisiológica entre la ingesta alimenticia, su transformación en energía vital para la supervivencia y el potencial desarrollo del incremento de peso que conlleva a la “Obesidad”. El Hipotálamo es el centro principal de las funciones homeostáticas (homos = semejante; stasis = estabilidad), especialmente en el equilibrio alimenticio.

La obesidad es definida como el incremento del índice de masa corporal (IMC) mayor a 30Kg/m². Los parámetros en un sujeto normal oscilan entre 18.5–24.9 kg/m² (Flegal KM - Ogden CL). Utilizando esta definición, la WHO estima que aproximadamente 600 millones de personas en el mundo son obesos. En los Estados Unidos la prevalencia de obesidad en adultos se ha incrementado cercana al 50% en las últimas dos décadas. En niños se incrementó un 300%, en adolescentes un 17% y el 44% de esos adolescentes presentaron un síndrome metabólico.^{15, 16}

**Fundamentos Neuroquirúrgicos
Estereotácticos.**

En 2008, Hamani y colegas¹⁷ realizaron una Estimulación Cerebral profunda (ECP) bilateralmente del núcleo Ventromedial hipotalámico (VMh) en un paciente de 50 años con “Obesidad Mórbida” (Peso Corporal = 190,5 kg; Índice de Masa Corporal = 55,1 kg/m²) sin previo by pass

gástrico. La reconstrucción postoperatoria de la localización del electrodo demostró que el mismo estaba localizado cerca del fornix. No se observaron cambios respecto al peso corporal cuando se lo estimulaba con parámetros de alta frecuencia (130 Hz). Cuando el paciente fue estimulado a 3 - 4 V, 210 microsegundos y 50 Hz de frecuencia, el paciente perdió 12 kilos en 5 meses. No hubo cambios dietarios pero si hubo cambios en la ansiedad y compulsión del acto alimenticio (craving). El paciente presentó los siguientes efectos adversos que variaron de acuerdo a los parámetros de estimulación: fenómeno de deja vu, se sintió más joven, reconoció a una antigua novia y no se sintió parte de la escena la cual era en color, presencia de flash visuales. A intensidades altas de 5 V o más presentó sentimientos de displacer generalizado caracterizado por una hiperemia facial. Además presentó una incapacidad para poder dormirse, razón por lo cual se apagó el neuroestimulador durante la noche. A partir de ese momento comenzó a ganar peso que había perdido previamente. Con respecto a la memoria hubo una mejoría de la misma.

Wilent y colaboradores¹⁸ reportaron que la ECP del AHVM inducía a ataques de pánico y otros efectos psicógenos.

Fundamentos Neuroanatómicos del Hipotálamo.

Hetherington y Ranson¹⁹ en 1940 descubrieron que el hipotálamo era el centro homeostático de la energía corporal, cuando demostraron que lesiones hipotálamicas producían un incremento de los adipocitos en ratas.

Los cuatro núcleos hipotálamicos involucrados en el control del apetito y las conductas alimenticias son: VMH, LHA, DMH, PVN y ARC.^{1,20} Estos núcleos son de sumo interés para la neuromodulación.

Fundamentos Neuroquirúrgicos.

En el plano experimental Sani y col,²¹ reportaron en el 2007 sobre el uso de estimulación cerebral profunda bilateralmente en el área lateral

hipotalámica en 16 ratas que resultaron en una pérdida de peso de 2,3% comparado con un grupo control no estimulado, el cual gano peso en un 13%.

El primer estudio aprobado por la FDA fue realizado por Whiting y col,²² quienes estimularon bilateralmente en el área AHL en tres personas con obesidad mórbida, a las cuales se les había realizado y fallado el by-pass gástrico. El seguimiento inicial fue a los 9 y 11 meses, reportando una pérdida de peso de 12,3% y 16,4% en dos pacientes, y 0,9% de pérdida de peso en el tercer paciente a los 16 meses de la intervención neuroquirúrgica.

Como efectos adversos se describen: nauseas transitorias, ansiedad y sensación en los cambios de temperatura; estos duraron menos de cinco minutos. Los parámetros de estimulación fueron variando. Se utilizó una frecuencia de 185 Hz y un ancho de pulso de 90 μ sec. Aunque el fundamento del estudio fue centralizado sobre los cambios de peso corporal, se modificaron varios parámetros.²³

Talakoub y colaboradores²⁴ intervinieron quirúrgicamente un paciente con hiperfagia y Síndrome de Prader Willi. Utilizaron como blanco estereotáctico el área hipotalámica lateral. No se publicaron resultados.

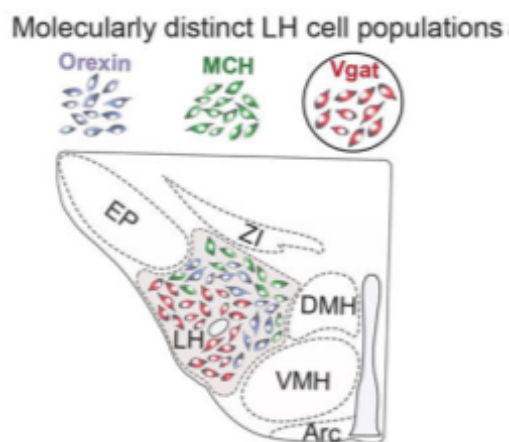


Figura 1: Corte coronal Hipotalámico a nivel del tercer ventrículo. (LH)= Área Hipotalámica Lateral; VMH= Hipotálamo Vento Medial; DMH= Hipotálamo Dorso Medial; Arc= Arcuato; ZI= Zona Incerta; EP= Globo Pálido Medial; Orexin= Orexina; MCH= Hormona

Concentradora de Melanina; Vgat= Transportadora de GABA vesicular.

(De Stuber G. Lateral Hypothalamic Circuits for Feeding and Reward. *Nat Neurosci.* 2016 February; 19(2): 198–205.)

Discusión.

Existe una elección mayor hacia el núcleo hipotalámico lateral, porque es el centro de actividad para todos los circuitos involucrados en el manejo de la alimentación.^{16, 25} Presenta importantes conexiones entre el ALH y el sistema límbico.²² Además existe una vía de aminoácidos sensoriales que comunican al estómago con el núcleo ALH concomitantemente con el descubrimiento del gen relacionado con la obesidad en el ALH.²⁶ Los patrones de estimulación de estas dos estructuras anatómicas son diferentes.

Otro problema a tener en cuenta es la estimulación de los blancos descriptos y la difusión del estímulo eléctrico a núcleos vecinos, por ejemplo el fascículo prosencefálico medial, el cual se relaciona con 50 estructuras anatómicas.

Los trabajos publicados comprenden casos aislados, por lo tanto, estamos en un punto de partida, en una etapa ensayo-error que nos permite, por ejemplo, sacar conclusiones parciales sobre el tratamiento de la obesidad y descubrir otras indicaciones de las metodologías estereotácticas, como es la estimulación del complejo hipotálamo-fornix para mejorar la memoria en la enfermedad de Alzheimer.²⁷

La regulación de la ingesta de alimentos comprende mecanismos homeostáticos y no homeostáticos. Los primeros comprenden los requerimientos nutricionales y el establecimiento del balance energético que pueden ser modificados por factores no homeostáticos, mientras que la iniciación de la alimentación comprende una complejidad de factores extrínsecos e intrínsecos. La terminación del proceso alimenticio depende de mecanismos fisiológicos. Si bien existen distintos tratamientos, ninguno es determinante en la curación de esta enfermedad. La neurocirugía estereotáctica plantea una

metodología quirúrgica para su potencial curación. Distintos blancos fueron seleccionados jerarquizándose el núcleo hipotalámico medial y el núcleo hipotalámico lateral. Ambos difieren en sus características neurofisiológicas, las cuales fueron descriptas. Existen posiciones opuestas acerca de cuál de los dos núcleos hay que elegir como blanco.

La estimulación hipotalámica sería capaz de regular los aspectos fisiológicos de la ingesta de alimentos (ej. sensación de plenitud) pero no el fenómeno de recompensa (reward) que lleva a la necesidad subjetiva urgente y patológica del consumo de los mismos (craving) que conduce al deseo y placer.²⁴

Clásicamente se clasificaban las enfermedades como inflamatorias y degenerativas. En la actualidad hay un concepto que debemos utilizar con frecuencia y es el de NEUROINFLAMACIÓN. El mismo se desarrolla a partir de cualquier episodio inflamatorio en cualquier parte del organismo, el cual libera citoquinas proinflamatorias las cuales actúan a distintos niveles del sistema Nervioso y generan una sintomatología polimorfa (ej. estados depresivos, etc.).

La “NEUROINFLAMACIÓN” genera una desregulación hipotalámica a nivel glial, producida por las dietas ricas en grasas, resultando en un incremento en los marcadores del estrés oxidativo, defectos autográficos y cambios en la regeneración neuronal y la apoptosis.²⁷

Por último, previo a cualquier procedimiento es necesario determinar la personalidad del paciente a tratar y tratarla con un equipo multidisciplinario. La neuroanatomía y neurofisiología nos permite y permitirá tratar de resolver esta problemática sanitaria que cada día tiene un mayor protagonismo.

Conclusiones

El Hipotálamo es una estructura cuya riqueza funcional no guarda relación con su pequeño tamaño, representa un eslabón de las funciones endócrinas, mnésicas, neurovegetativas, del sueño, y sobre todo de la homeostasis ponderal,

por lo que se está utilizando para tratamiento de la obesidad mórbida refractaria, a la vez que evaluando otras posibles futuras aplicaciones.

Bibliografía

- Barbosa DAN, De Oliveira-Souza R, Monte Santo F, De Oliveira Faria AC, Gorgulho A A and De Salles AAF. The hypothalamus at the crossroads of psychopathology and neurosurgery. *Neurosurg. Focus.* 2017; 43:E15.
- Spiegel EA, Wycis HT, et al. Thalamotomy and hypothalamotomy for treatment of psychosis: psychiatric treatment. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1953; 31:379 - 391.
- Patestas MA and Gartner LP. A Textbook of NEUROANATOMY. Chapter 21 Hypothalamus Pag. 361 – 362, 368-370. Blackwell Publishing Ltd, 2006.
- Barr ML, Kierman, JA. El Sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico. 4ta Edición. Ed Harla (México) 1983, pp 214 -9.
- Barr ML, Kierman JA. El Sistema nervioso humano. Un punto de vista anatómico. 4ta Edición. Ed Harla (México) 1983, pp 211-4.
- Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler R: Atlas for stereotaxy of the human brain, in: Atlas for Stereotaxy of the Human Brain, ed 2. Stuttgart: Thieme, 1977, p 84.
- Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: Different circuits, different purposes. *Physiol. Behav.* 2001; 74: 683–701.
- Elmqvist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron.* 1999; 22:221–232
- Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53:120–128
- Franco R, Fonoff ET, Alvarenga P, Lopes AC, Miguel EC, Teixeira MJ, Damiani D and Hamani C. DBS for Obesity. *Brain Sciences.* 2016; 6(21):1-9
- Stuber GD, Wise RA. Lateral hypothalamic circuits for feeding and reward. *Nat. Neurosci.* 2016; 19:198–205
- Taghva A, Corrigan JD, Rezai AR: Obesity and brain addiction circuitry: implications for deep brain stimulation. *Neurosurgery.* 2012; 71:224–238
- Anand BK, Brobeck JR: Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951; 77:323–324
- Montemurro DG, Stevenson JA: The localization of hypothalamic structures in the rat influencing water consumption. *Yale J Biol Med.* 1955; 28:396–403
- Messiah SE, Lipshultz SE, Natale RA, Miller TL: The imperative to prevent and treat childhood obesity: why the world cannot afford to wait. *Clin Obes.* 2013; 3:163–171
- Dupré DA, Tomycz N, Oh M Y and Whiting D. deep brain stimulation for obesity: past, present, and future targets. *Neurosurgical Focus.* 2015; 38(6):1-9
- Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, et al: Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol.* 2008; 63:119–123
- Wilent WB, Oh MY, Bueteifisch CM, Bailes JE, Cantella D, Angle C, et al: Induction of panic attack by stimulation of the ventromedial hypothalamus. *J Neurosurg.* 2010; 112:1295–1298
- Hetherington, AW and Ranson SW. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec. Banner.* 1940; 78:149-72
- Lemaire JJ, Nezzar H, Sakka L, Boirie Y, Fontaine D, Coste A, et al. Maps of the adult human hypothalamus. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4: S156–S163
- Sani S, Jobe K, Smith A, Kordower JH, Bakay RA: Deep brain stimulation for treatment of obesity in rats. *J Neurosurg.* 2007; 107:809–813

22. Whiting AC, Tomycz ND, Bailes J, de Jonge L, Lecoultre V, Wilent B, et al: Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *J Neurosurg.* 2013; 119:56–63
23. Whiting AC, Oh MY and Whiting DM. Deep brain stimulation for appetite disorders: a review. *Neurosurg Focus.* 2018; 45(2):1-6
24. Talakoub O, Paiva RR, Milosevic M, et al. Lateral hypothalamic activity indicates hunger and satiety states in humans. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017; 4(12):897-901
25. Sakurai T: Roles of orexins in the regulation of body weight homeostasis. *Obes Res Clin Pract.* 2014; 8:e414 - e420
26. Wheeler DS, Wan S, Miller A, Angeli N, Adileh B, Hu W, et al. Role of lateral hypothalamus in two aspects of attention in associative learning. *Eur J Neurosci.* 2014; 40:2359–2377
27. Cavadas C, Aveleira CA, Souza GF, and Velloso IA. The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus from obesity to ageing. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12 723-733