

REVISIÓN

El papel de la tractografía en la localización del núcleo *ventralis intermedius* del tálamo y el haz dentatorrubrotalámico en el tratamiento del temblor

O. Parras^a, P. Domínguez^b, A. Tomás-Biosca^a y J. Guridi^{a, 鼓}^a Servicio de Neurocirugía, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España^b Servicio de Neurorradiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 11 de abril de 2019; aceptado el 16 de septiembre de 2019

Accesible en línea el 6 enero 2020

PALABRAS CLAVE

Haz dentatorrubrotalámico;
Núcleo ventralis intermedius;
Tálamo;
Talamotomía;
Temblor esencial;
Tractografía

Resumen

Introducción: La diana habitual empleada para el tratamiento quirúrgico del temblor es el núcleo *ventralis intermedius* (Vim) del tálamo. Su localización es compleja, ya que no se puede visualizar con métodos de imagen convencionales, por lo que para el procedimiento quirúrgico se toman clásicamente medidas indirectas y se correlacionan con la clínica y neurofisiología intraoperatorias. Sin embargo, procedimientos ablativos actuales como la talamotomía por *gamma-knife* o por ultrasonidos (MRgFUS) hacen que sea preciso buscar otras alternativas para su localización. El objetivo del presente trabajo es comparar la localización indirecta del Vim mediante técnica esterotáctica con la realizada directamente por tractografía para el tratamiento del temblor.

Discusión: La definición citoarquitectónica más empleada del Vim es la del atlas de Schaltenbrand-Wahren. Existe un límite claro entre el tálamo motor y el sensitivo; las neuronas del Vim responden a movimientos pasivos articulares y su actividad es sincrónica con el temblor periférico. Las coordenadas estereotácticas del Vim más frecuentemente utilizadas se basan en mediciones indirectas respecto a la línea intercomisural y el III ventrículo, las cuales dependen de variaciones interindividuales. Estudios recientes han propuesto el haz dentatorrubrotalámico como una diana óptima para el control del temblor, postulando que se asocia a una mejoría clínica; sin embargo, esto no ha sido corroborado por otros autores.

Conclusiones: La visualización de la vía cerebelorubrotalámica por tractografía puede ayudar a definir la localización del Vim. Esta técnica tiene limitaciones inherentes y sería necesaria una estandarización del método para lograr resultados más precisos. La posible mayor utilidad de la diana por tractografía, directa, sobre la indirecta queda por demostrar a largo plazo en pacientes con temblor.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^鼓 Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jguridi@unav.es (J. Guridi).

KEYWORDS

Dentato-rubro-thalamic pathway;
Ventralis intermedius nucleus;
Thalamus;
Thalamotomy;
Essential tremor;
Tractography

The role of tractography in the localization of the Vim nucleus of the thalamus and the dentato-rubro-thalamic tract for the treatment of tremor

Abstract

Introduction: The ventralis intermedius (Vim) nucleus of the thalamus is the usual surgical target for tremor. However, locating the structure may be difficult as it is not visible with conventional imaging methods; therefore, surgical procedures typically use indirect calculations correlated with clinical and intraoperative neurophysiological findings. Current ablative surgical procedures such as Gamma-Knife thalamotomy and magnetic resonance-guided focused ultrasound require new alternatives for locating the Vim nucleus. In this review, we compare Vim nucleus location for the treatment of tremor using stereotactic procedures versus direct location by means of tractography.

Discussion: The most widely used cytoarchitectonic definition of the Vim nucleus is that established by Schaltenbrand and Wahren. There is a well-defined limit between the motor and the sensory thalamus; Vim neurons respond to passive joint movements and are synchronous with peripheral tremor. The most frequently used stereotactic coordinates for the Vim nucleus are based on indirect calculations referencing the mid-commissural line and third ventricle, which vary between patients. Recent studies suggest that the dentato-rubro-thalamic tract is an optimal target for controlling tremor, citing a clinical improvement; however, this has not yet been corroborated.

Conclusions: Visualisation of the cerebello-rubro-thalamic pathway by tractography may help in locating the Vim nucleus. The technique has several limitations, and the method requires standardisation to obtain more precise results. The utility of direct targeting by tractography over indirect targeting for patients with tremor remains to be demonstrated in the long-term.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El *ventralis intermedius* (Vim) del tálamo es el núcleo escogido habitualmente para el tratamiento quirúrgico del temblor, ya que tanto el temblor esencial como el parkinsoniano, así como otros tipos de temblor, mejoran de forma significativa abordando esta diana tanto con técnicas lesivas (como la talamotomía por radiofrecuencia) como con estimulación cerebral profunda (ECP). El Vim es una diana compleja, ya que en el tálamo hay muchos núcleos que no se pueden visualizar con las técnicas de imagen convencionales como la resonancia magnética (RM) de alto campo. La localización de la diana por procedimientos indirectos (como la clásica medición de la línea intercomisural) puede ser imprecisa en las nuevas técnicas no invasivas en cirugía funcional para el temblor refractario —como el *gamma-knife* o el MRgFUS (*magnetic resonance guided focused ultrasound*), debido a variaciones individuales. Hoy día, con la mejora de las técnicas de imagen, la posibilidad de localizar los tractos de sustancia blanca permite que la tractografía ayude a definir la diana talámica.

En la actualidad se desconoce si esta nueva tecnología es lo suficientemente exacta para localizar la diana elegida y si es la misma que tras un registro fisiológico. En el artículo se describe la localización del Vim por el procedimiento indirecto clásico (mediante la línea intercomisural) y por el método directo de tractografía. También se discute brevemente la diferencia entre ambos procedimientos.

Discusión

Tálamo motor

El tálamo motor se define como el territorio que recibe proyecciones subcorticales de los ganglios basales (nigrales y palidales) así como cerebelosas y las proyecta sobre el área motora primaria, área suplementaria y el córtex premotor. Está limitado medialmente por la lámina medular interna, posteriormente por aferencias somatosensitivas y lateralmente por la cápsula interna¹.

El tálamo motor está situado en el tercio lateral y ventral, mientras que la porción dorsal y lateral recibe fibras de asociación intratalámicas y no recibe otras aferencias que no sean del propio tálamo; por tanto, son núcleos considerados como de integración.

La subdivisión del tálamo motor humano siempre ha sido compleja, ya que desde el punto de vista citoarquitectónico puede variar. Esto ha hecho que la nomenclatura de los diferentes núcleos y las aferencias no sea uniforme. El atlas más utilizado en cirugía es el de Schaltenbrand-Wahren² que sigue la nomenclatura de Hassler a partir de tinciones de mielina. De rostral a caudal para Hassler los núcleos más importantes del tálamo motor serían el *lateropolaris* (Lpo), que recibe aferencias nigrales; el *ventralis oralis anterior* (Voa), que recibe aferencias palidales (globo pálido interno); el *ventralis oralis posterior* (Vop), que recibe aferencias cerebelosas; el Vim, que recibe aferencias profundas de las articulaciones y, por último, el *ventro caudalis* (VC), que

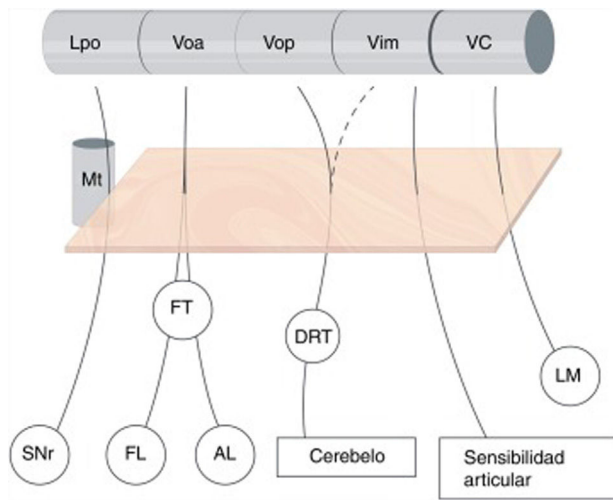


Figura 1 Subdivisión del tálamo motor y sus aferencias. Se ilustran las conexiones aferentes al tálamo ventral. Nótese que dichas proyecciones atraviesan el área subtalámica posterior – recuadro naranja-, y están íntimamente relacionadas con el haz mamilotalámico en su parte más anterior. No existe una clara división de las aferencias cerebelosas que lleguen a través del tracto dentato-rubro-talámico hacia Vop y Vim, mientras que la frontera entre tálamo motor y sensitivo (VC) está bien delimitada. AL: Ansa Lenticularis; DRT: Tracto Dentato-rubro-talámico; FL: Fasciculus Lenticularis; FT: Fasciculus Thalamicus; LM: Lemnisco Medial; Lpo: Lateropolaris; Mt: Haz mamilotalámico; SNr: Sustancia nigra pars reticulata; VC: Ventre Caudalis; Vim: Nucleus Ventralis intermedius; Voa: Ventralis oralis anterior; Vop: Ventralis oralis posterior.

recibe aferencias del lemnisco medial y trigeminal, así como haces espinotalámicos³ (fig. 1).

El Vim es la diana del temblor empleada habitualmente para pacientes refractarios a tratamientos médicos desde la era prelevodopa hasta la actualidad. Tiene una forma de estrecho paralelogramo, con una altura de 8-9 mm y una anchura de 3-3,5 mm rostrocaudal en su parte más lateral y de 2 mm en la porción medial. Presenta una clara somatotopía, con la cara y lengua en una localización medial, la extremidad superior más lateral y la inferior en el extremo lateral, próxima a la cápsula interna^{4,5}.

Para otros anatomistas como Hirai y Jones, basándose en tinciones histoquímicas de acetilcolinesterasa, el tálamo ventral estaría subdividido en ventral anterior, ventral lateral y ventral posterior. El ventral anterior se subdivide a su vez en porción magnocelular (aferencias nigrales) y parvocelular (palidales). El ventral lateral, a su vez, se subdivide en ventral lateral anterior, que recibe aferencias palidales desde el fascículo talámico y en ventral lateral posterior, que recibe proyecciones cerebelosas. La parte anterior del ventral posterior lateral recibe proyecciones lemniscales de la sensibilidad profunda y, la parte posterior, sensibilidad superficial de las fibras lemniscales^{6,7} (tabla 1).

Macchi y Jones relacionaron las diferentes nomenclaturas que existen entre los distintos autores y sus discrepancias. Así, para Jones, el Voa y el Vop de Hassler no serían núcleos independientes, ya que ambos recibirían aferencias palidales y cerebelosas sin una clara individualización, por lo que

Tabla 1 Nomenclatura del tálamo ventrolateral humano, según Hassler y Hirai y Jones

Hassler	Hirai y Jones	Aferencias
Lpo	VA mc pc ^a	SNr
Voa	VLa	Gpi ^a
Vop	VLp	Cerebelo
Vim	-	Sensibilidad de articulaciones
VC	VPLa VPLp	Lemnisco medial (sensibilidad profunda) Lemnisco medial (sensibilidad táctil)

Gpi: *globus pallidus internus*; Lpo: lateropolaris; mc: *pars magnocelularis*; pc: *pars parvocelularis*; SNr: *sustancia nigra pars reticulata*; VA: ventral anterior; VC: *ventro caudalis*; Vim: *ventralis intermedius*; VLa: ventral lateral anterior; VLp: ventral posterior; VOA: *ventralis oralis anterior*; Vop: *ventralis oralis posterior*; VPLa: ventral posterior lateral, parte anterior; VPLp: ventral posterior lateral, parte posterior.

^a La pars parvocelularis del VA también recibe aferencias del Gpi.

sendos núcleos formarían parte de uno único: el ventral lateral anterior. El Vim de Hassler, que incluye neuronas con respuesta a movimientos pasivos articulares contralaterales, sería parte del ventral lateral posterior de Hirai y Jones, que recibiría aferencias cerebelosas y no la información sensitiva de las articulaciones (*spindle afferents*), mientras que para Hassler las aferencias cerebelosas proyectan sobre el Vop⁷. También existirían diferencias entre ambos autores respecto a las terminaciones lemniscales con aferencias kinestésicas o sensibilidad profunda, ya que las primeras proyectarían sobre la parte anterior del ventral posterior lateral (aferencias lemnisco medial profundas) y la parte posterior del ventral posterior lateral recibiría inputs táctiles, mientras que para Hassler todo estaría incluido en el VC (tabla 1, fig. 2).

Como se ha comentado, el grado de *overlapping* entre las aferencias es controvertido, ya que no existiría ninguno entre cerebelo y el lemnisco medial, pero entre aferencias palidales y cerebelosas puede existir cierta interdigitación, como ocurre en el ventral lateral anterior⁸.

Por lo expuesto, es difícil concluir la localización del Vim en el humano. Invariablemente estaría localizado anterior a la región que recibe la sensibilidad táctil, pero en este contexto se puede contemplar como una estructura del VC, ya que recibiría sensibilidad profunda de las articulaciones y, por tanto, podría ser un núcleo sensitivo. O bien podría relacionarse como la aferencia más caudal del Vop, en donde se recibe esta sensibilidad de las articulaciones contralaterales, que estaría localizada en la porción posterior de la aferencia cerebelosa^{7,9,10}.

El borde entre el Vim y el VC es una referencia capital entre el tálamo motor y sensitivo en la cirugía talámica y únicamente se diferencia con registro neurofisiológico.

Dianas para el temblor en cirugía funcional

La palidotomía era la cirugía de elección para pacientes con enfermedad de Parkinson durante los años 50 del siglo

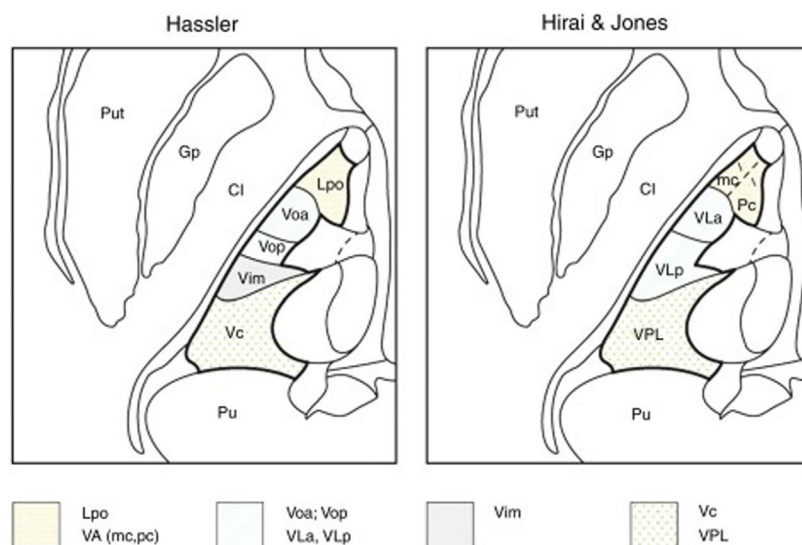


Figura 2 Representación de las nomenclaturas del tálamo motor. Se ilustra la nomenclatura según Hassler (izquierda) y Hirai & Jones (derecha) en el plano axial. Nótese cómo difiere la denominación de los núcleos dentro de una misma región anatómica: Lpo y VA (punteado); Voa, Vop, VLa y VLP (rayas); Vim (gris); Vc y VPL (cruces). Gp: Globus pallidus; Lpo: Lateropolaris; VA: Ventral anterior (mc: pars magnocelularis; pc: pars parvocelularis); Vc: Vento Caudalis; Vim: Ventralis intermedius; VLa: Ventral Lateral anterior; VLP: Ventral Lateral posterior; Voa: Ventralis oralis anterior; Vop: Ventralis oralis posterior; VPL: Ventral Posterior Lateral.

pasado, tanto tremóricos como rigidoacinéuticos¹¹. Hassler fue el primer autor que realizó una talamotomía sobre las aferencias palidales en el tálamo, desplazando la diana desde el globo pálido interno, pero los pacientes no mejoraron significativamente¹². La mayoría de los neurocirujanos realizaron lesiones localizadas más caudales en el tálamo, ya que los resultados eran mejores respecto al temblor y, sobre todo, desde que en los años 60 se comenzó con el registro fisiológico^{13,14}. Se comprobó que las neuronas tremóricas (neuronas que descargan con la misma frecuencia que el temblor de las extremidades contralaterales) se encontraban donde llegaban las proyecciones cerebelosas, Vop y Vim. Desde entonces, el Vim ha sido considerado como la mejor diana para tratamiento del temblor de distintas enfermedades^{15,16}. En el Vim se inició también la estimulación cerebral profunda (ECP) para pacientes con temblor tanto por enfermedad de Parkinson como temblor esencial¹⁷. Los resultados de los estudios mostraron un gran beneficio clínico en las escalas de evaluación del temblor, así como una reducción de efectos adversos con las técnicas de estimulación sobre las de lesión¹⁸.

Otros autores, como alternativa a la diana del Vim, seleccionaron la zona incerta y el área subtalámica posterior, realizando lesiones que se conocieron como campotomías^{19,20}, aunque el riesgo de inducir una disquinesia era más alto que con la cirugía talámica. Recientemente la zona incerta y el área subtalámica posterior se han propuesto como dianas para ECP, como una alternativa al Vim del tálamo, con buenos resultados clínicos tanto para temblor esencial como parkinsoniano. La diana del área subtalámica posterior se puede visualizar en la RM en T2; no así el Vim, que obliga a registrar la actividad para conocer la diana específica²¹⁻²⁴. Las principales proyecciones o fascículos que atraviesan el área subtalámica posterior son la zona incerta, las radiaciones prelemniscas (fibras desde la formación reticular que proyectan al tálamo y el haz cere-

belorrubrotalámico, que va desde el núcleo dentado hasta el Vop), el fascículo lenticular y el fascículo talámico, con proyecciones desde el globo pálido interno hasta el Voa, pasando mediales y dorsales al núcleo subtalámico y anteriores al núcleo rojo^{3,24-26}.

Recientemente un estudio clínico ha comparado pacientes tratados con estimulación en ambas dianas, Vim o el área subtalámica posterior, con un seguimiento de 4 años. Los resultados mostraron beneficios para ambos grupos de pacientes ($p < 0,05$). Las mejorías en el temblor en ambas dianas entre los 6 meses y los 2 años eran estadísticamente similares, pero a los 3-4 años post-ECP, el seguimiento mostró mejorías para el grupo de pacientes tratados con el Vim ($p < 0,01$)²⁷.

Definición electrofisiológica del núcleo *ventralis intermedius*

Desde el punto de vista anatómico, el Vim no se define bien en la RM porque no se llega a visualizar²⁸⁻³⁰, pero mediante la neurofisiología su localización es más clara. Las neuronas que responden principalmente a movimientos voluntarios o activos de las articulaciones contralaterales corresponderían al Vop, mientras que las neuronas del Vim están localizadas más posteriores, responden a movimientos pasivos (realizados por el explorador) y están localizadas a unos 2 mm anteriores a las neuronas sensitivas táctiles^{5,31-35}. Estas neuronas tienen una actividad espontánea de gran amplitud con descargas tónicas o fásicas en respuesta a los movimientos de las articulaciones, así como a la presión sobre los músculos contralaterales, sin respuesta a estímulos táctiles. Las neuronas que reciben las aferencias de las articulaciones se conocen como neuronas kinestésicas y están probablemente localizadas en el Vim, aunque esto nunca se ha comprobado en humanos. Para algunos autores existiría

un *overlapping* entre las neuronas que responden a movimientos voluntarios y las que lo hacen a los pasivos (neuronas kinestésicas) sobre todo en el Vop/Vim³⁶, pero no así entre las kinestésicas y las táctiles, que muestran 2 territorios muy compartimentalizados: el motor y el sensitivo bien definidos. En el Vim existe también una somatotopía con las neuronas de la cara medial y de las extremidades lateralmente, aunque según Tasker la somatotopía sería menos exquisita que en la zona sensitiva táctil correspondiente al VC³⁷.

En pacientes con temblor, las neuronas kinestésicas se disparan sincrónicamente al mismo ritmo del temblor periférico contralateral y se conocen como neuronas tremóricas. Estas neuronas se registran en el Vim, aunque también pueden registrarse en menor grado en el Vop y en el VC. Podría tratarse de las mismas unidades, ya que, al hacer un movimiento voluntario, la actividad tremórica desaparece y el temblor, también^{5,32}. Esta localización fisiológica es anterior a las neuronas cutáneas con respuesta, nos indica la localización del Vim y predice una buena respuesta en la supresión del temblor, tanto por técnicas ablativas como por estimulación³³.

La incidencia del registro de neuronas tremóricas es variable con relación a la fisiopatología de temblor. Así, en pacientes con temblor de reposo en la enfermedad de Parkinson, el número de neuronas tremóricas registradas es 3 veces mayor que en pacientes con temblor esencial y 5 veces más que en pacientes con temblor en el contexto de una esclerosis múltiple o de temblores de tipo cerebeloso. Sin embargo, la localización anatómica de las neuronas es en la misma región fisiológica, entre 1-2 mm anterior al borde táctil³⁸. Para Lenz et al. las neuronas tremóricas estarían como un clúster, rostrales a la sensibilidad táctil y a unos 3,5 mm por encima de la línea intercomisural³⁹. Esto no ha sido ratificado por otros autores, que encontraron con registro de potencial de campo (*local field potential*) grupos tremóricos específicos y diferentes topográficamente para pacientes con Parkinson o con temblor esencial en el Vop⁴⁰.

Coordenadas estereotácticas del núcleo *ventralis intermedius*

Clásicamente la localización del Vim se realiza por métodos indirectos mediante el cálculo de sus coordenadas estereotácticas. La dificultad para visualizar el Vim con las técnicas de imagen convencionales puede deberse a la falta de láminas entre los distintos núcleos del tálamo⁴¹, lo cual puede llevar a una falta de precisión en su localización. Los núcleos del tálamo están muy relacionados con las estructuras mediales, como el III ventrículo y la línea intercomisural, aunque la longitud de la línea o bien la anchura del III ventrículo pueden hacer variar su posición⁴².

Las coordenadas más frecuentemente utilizadas y que podemos considerar como indirectas serían: la coordenada medio-lateral (X) a 14-15 mm desde la línea media o bien a 11-11,5 mm desde la pared del III ventrículo; la coordenada anteroposterior (Y), que varía entre 3 y 7 mm anterior a la comisura posterior (CP) o bien 3-4 mm posterior al MCP (punto medio de la línea intercomisural), y la coordenada dorso-ventral (Z), generalmente en la línea intercomisural. Una medición frecuente es la derivada de

las ventriculografías por Guiot et al., quienes dividieron la línea intercomisural (AC-PC) en 12 partes y consideran el Vim localizado 3/12 anterior a la CP^{43,44}. Esta localización anatómica del Vim sigue vigente en neurocirugía funcional para la mayoría de los autores (tabla 2).

Diferentes autores eligen otras coordenadas⁴⁵⁻⁵² basados en variaciones individuales y en su experiencia personal (tabla 2). El registro fisiológico, como hemos visto previamente, puede ayudar en la localización del Vim, pero en técnicas como el *gamma-knife* o bien MRgFUS, que actúan exclusivamente por imagen, esto implica una mayor dificultad, ya que la variedad anatómica de los sujetos hace que la diana elegida por imagen en el tálamo pueda ser insuficiente. Existe una correlación entre la anchura del III ventrículo y la posición de la cápsula interna; así en pacientes con un III ventrículo menor de 5 mm de anchura, el borde medial de la cápsula interna estaría situado entre 16 y 20 mm desde la línea media, mientras que pacientes con una anchura superior a 6 mm, el borde lateral del tálamo estaría localizado entre 19 y 23 mm de la línea⁵³.

Por último, otros autores, comparando la diana clásica (medición indirecta) con la determinada por el atlas deformable individualmente en la RM (valorando la longitud AC-PC y el III ventrículo de cada paciente) encontraron discrepancias de, por lo menos, 2 mm, fundamentalmente en la lateralidad, por lo que la coordenada medio-lateral (X) podría estar sobrestimada⁵⁴. Recientemente, King et al. han reportado una nueva determinación indirecta del Vim por imagen basándose en la ubicación del fórnix⁵².

Tractografía del haz dentatorrubrolamíneo

Estudios recientes seleccionan la diana talámica con base en el haz dentatorrubrolamíneo (DRT), que proyecta sobre el tálamo en la línea intercomisural. El tracto parte del núcleo dentado, globoso y emboliforme del cerebelo, ascendiendo hacia el pedúnculo cerebeloso superior. Se decusa en gran porcentaje contralateralmente en el colículo inferior, proyectando sobre el núcleo rojo o bien bordeándolo, y asciende verticalmente hacia el Vim y Vop contralaterales^{55,56}. Existe también un haz ipsilateral que no decusa. Desde el tálamo proyecta sobre el área motora primaria⁵⁶ y, en menor medida, sobre el área motora suplementaria. El tracto DRT tiene relación con el control del movimiento, por lo que lesiones en él pueden inducir ataxia, temblor o distonía⁵⁷.

La imagen del tensor de difusión o tractografía es una técnica no invasiva que permite visualizar vías de sustancia blanca en el cerebro mediante la identificación de la principal dirección de las fibras en cada vóxel de la imagen del tensor de difusión de la RM⁵⁸. Yamada et al. delimitaron el tracto cerebelorubrolamíneo con esta técnica, seleccionando regiones de interés (ROI) en el núcleo rojo y la corteza motora primaria ipsilaterales y considerando el Vim como el punto de intersección entre dicho haz y el tálamo en la línea intercomisural⁵⁹. Otros autores han localizado dianas para ECP con tractografía probabilística parcelando el tálamo, con base en estudios de conectividad, predefiniendo regiones del córtex que proyectan sobre el tálamo⁶⁰ (fig. 3).

Tabla 2 Coordenadas para la localización indirecta del Vim según diferentes autores

Autor	Coordenada X	Coordenada Y	Coordenada Z	Procedimiento
Benabid	15 mm	¼ AC-PC anterior a PC	0	ECP
Ohye	2 mm al borde de CI	7-8 mm anterior a PC	3-4 sobre AC-PC	GK
Brodkey	15/11 mm	3-5 mm anterior a PC	0	ECP
Koller	11, 5 + ½ IIIV	AC-PC/12 × 2,5 desde PC	0	ECP
Pilitsis	11-12 + ½ IIIV	4 mm anterior a PC	0	ECP
Witjas	11 mm	7, 3 mm anterior a PC	2,5 sobre AC-PC	GK
Krauss	12-14 mm	3-4 posterior a MCP	1,0 sobre AC-PC	ECP
Hyam	13 mm	4 posterior a MCP	0	ECP
Kondziolka	25% IIIV + 11 mm	25% AC-PC + 1 mm anterior a PC	2,5 sobre AC-PC	GK
King	4 mm medial al borde talámico	Fx-PC: ½ anterior a PC	0	ECP

AC-PC: línea intercomisural; AC: comisura anterior; CI: cápsula interna; Coordenada X: coordenada mediolateral; Coordenada Y: coordenada anteroposterior; Coordenada Z: coordenada dorsoventral; ECP: estimulación cerebral profunda; GK: *gamma knife*; IIIV: tercer ventrículo; MCP: *midcommisural point* (punto medio intercomisural); PC: comisura posterior.

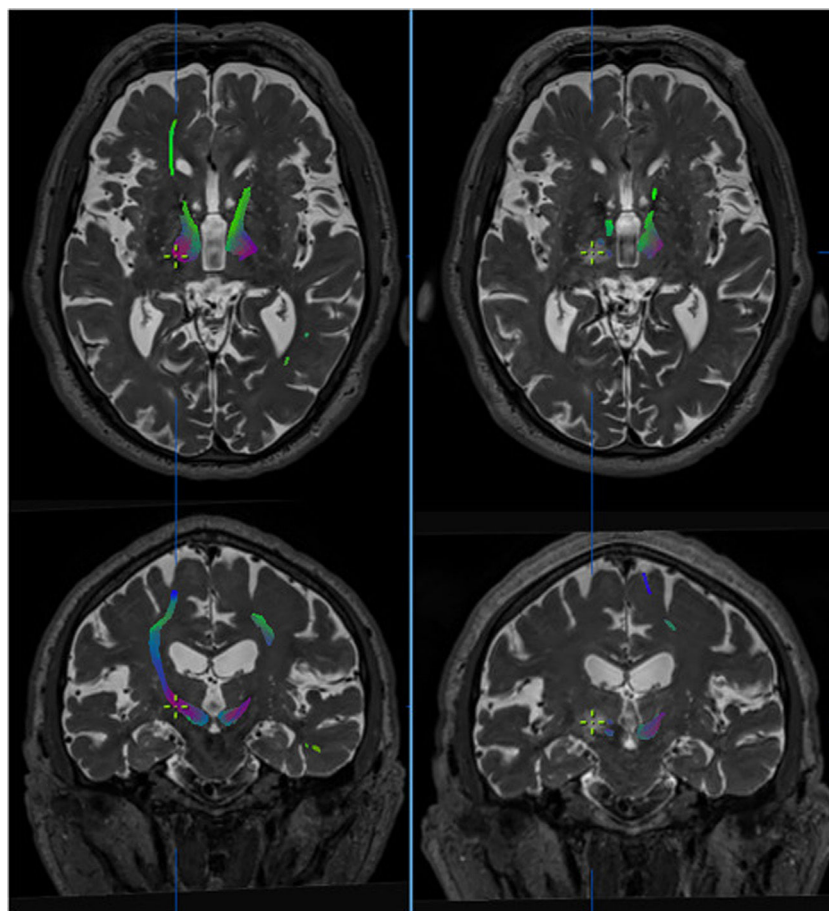


Figura 3 Efecto de la talamotomía por ultrasonidos (MRgFUS) sobre el haz dentato-rubro-talámico (DRT). Imágenes de la tractografía del haz DRT procedentes de secuencias DTI en resonancia magnética de alto campo (Skyra, 3T, Siemens) pre-tratamiento (izquierda) y post-tratamiento (derecha). El haz DRT se observa en el tálamo a nivel del plano intercomisural. En los cortes axiales y coronales se aprecia la práctica desaparición del haz en las secuencias post-tratamiento, persistiendo el haz contralateral. La cruz indica la localización de la lesión. Imágenes extraídas de software de planificación Iplannet de Brainlab.

La primera vez que esta técnica se realizó para delimitar el tracto DRT fue en 41 voluntarios, según Kwon et al. con tractografía probabilística y, como ROI, se tomaron el dentado del cerebelo, el pedúnculo cerebeloso contralaterales y el núcleo rojo ipsilateral. De esta manera se identificó y

se pudo localizar el haz DRT que terminaba en el ventral lateral del tálamo⁶¹.

La primera cirugía en pacientes con temblor planificando la diana con tractografía fue publicada por Coenen (2011)⁶². La colocación del electrodo con base en esta nueva técnica,

definiendo el tracto DRT de manera determinística y localizando el contacto más eficaz del electrodo directamente dentro del tracto, fue descrita en un paciente con temblor esencial, al que se le suprimió el temblor. Para los autores la exactitud de la técnica es de unos 3 mm^{62,63}.

Anthofer et al. encontraron discrepancias entre la localización de la diana tomada por métodos convencionales indirectos y la tomada mediante tractografía. Los autores describieron una importante diversidad, ya que la diana tomada por métodos indirectos estaba dentro del haz DRT en un 64% de los casos, en un 11% estaba medial al tracto y en un 23,5% lateral a él⁶⁴ en el eje de coordenadas medio-lateral (X). El mismo grupo, colocando electrodos basados en la vía DRT como diana en 5 pacientes con temblor esencial, concluyó que no había evidencia suficiente para definir el tracto como diana del temblor, ya que los resultados de la estimulación no fueron convincentes⁶⁵.

Sammartino et al. propusieron en 2016 un método novedoso basado en la tractografía determinística para la localización del Vim, partiendo de las relaciones anatómicas de este núcleo respecto a la cápsula interna y el lemnisco medial. Situaron el ROI para la definición del DRT dentro del área delimitada lateralmente por el tracto piramidal y posteriormente por el lemnisco medial, dejando un margen de seguridad de 3 mm respecto a dichas estructuras elo-cuentes. El haz DRT obtenido estaba situado 1 mm lateral y 1,8 mm más anterior que la diana convencional indirecta (tomado clásicamente como ¼ anterior a la PC en el plano intercomisural). Los autores también encontraron una gran correspondencia entre la localización de los tractos por imagen y su localización intraoperatoria mediante la evaluación de efectos clínicos y neurofisiológicos⁶⁶. El mismo grupo ha encontrado que, en el registro de pacientes con temblor, tanto las neuronas kinestésicas como las tremóricas en el Vim se correspondían con la diana definida previamente por tractografía⁶⁷. Resultados similares han sido referidos por otros autores que han relacionado la tractografía con la supresión del temblor⁶⁸.

Además, se ha publicado un estudio que correlaciona tractografía con talamotomía por ultrasonidos guiados por RM (MRgFUS) y refiere que la distancia final entre la localización de la lesión por ultrasonidos y la diana tomada por imagen directa mostraba una discrepancia de 2,5 mm⁶⁹. Esta variación puede atribuirse a la idiosincrasia del procedimiento, lo que resulta en modificaciones de la energía de los ultrasonidos y, por tanto, en diferente respuesta del parénquima a la lesión (fig. 3).

Finalmente, Fenoy y Schiess compararon la diferencia en el control del temblor entre 2 cohortes de pacientes al año de la cirugía. Encontraron que la diana directa tomada con la tractografía controla el temblor de manera similar a la diana indirecta del Vim del tálamo en 20 pacientes por grupo. En ambas cohortes de pacientes los parámetros de estimulación fueron similares⁷⁰.

Conclusiones

Tras la revisión de la literatura podemos concluir que la definición del tracto DRT puede ayudar a localizar de manera directa el Vim. Por otro lado, habría que preguntarse si

la metodología de la tractografía determinística es válida y reproducible y si es superior a la localización anatómica indirecta clásica^{62,66}. Existen limitaciones en la técnica, con relación al *software* empleado, a la longitud de las fibras, fracción de anisotropía, a las regiones de interés (ROI) o al número de direcciones seleccionado, y esto hace que no todos los autores obtengan los mismos resultados y con la misma fiabilidad. En este sentido, debería ser necesaria una estandarización del método en la RM. La posible mayor utilidad del método directo de localización de la diana por tractografía sobre el indirecto mediante coordenadas este-reotáticas queda pendiente de demostración a largo plazo en pacientes con temblor.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial ni entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K. Motor thalamic circuits in primates with emphasis on the area targeted in treatment of movement disorders. *Mov Disord.* 2002;17(Suppl 3):S9–14, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10137>.
2. Schaltenbrand G, Wahren W. *Atlas for stereotaxy of the human brain.* Stuttgart: Thieme; 1977.
3. Hassler R. *Architectonic organization of the thalamic nuclei.* En: Schaltenbrand G, Walker AE, editores. *Atlas for stereotaxy of the human brain: Anatomical, physiological and clinical applications.* Nueva York: Georg Thieme Verlag; 1982. p. 140–80.
4. Hirai T, Ohye C, Nagaseki Y, Matsumura M. Cytometric analysis of the thalamic ventralis intermedialis nucleus in humans. *J Neurophysiol.* 1989;61:478–87, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.1989.61.3.478>.
5. Tasker RR, Kiss ZH. The role of the thalamus in functional neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1995;6:73–104, [http://dx.doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30478-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30478-9).
6. Hirai T, Jones EG. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Rev.* 1989;14:1–34, [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0173\(89\)90007-6](http://dx.doi.org/10.1016/0165-0173(89)90007-6).
7. Macchi G, Jones EG. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg.* 1997;86:670–85, <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.1.0077>.
8. Ilinsky IA, Tourtellotte WG, Kultas-Ilinsky K. Anatomical distinctions between the two basal ganglia afferent territories in the primate motor thalamus. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1993;60:62–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000100590>.
9. Jones EG. *The thalamus.* 2ª edición Nueva York: American University Press; 2007.
10. Hirai T, Jones EG. Comparative anatomical study of ventrolateral thalamic mass in humans and monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1993;60:6–16, <http://dx.doi.org/10.1159/000100585>.

11. Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery*. 1997;41:1169–83, <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-199711000-00029>.
12. Hassler R, Riechert T. Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt*. 1954;25:441–7, http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-25077-8_45.
13. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G, Derome P, Gulbaud G. Thalamic unit activity in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1967;25:132–41.
14. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G, Derome P, DelaHerran., Korn H, et al. Activités caractéristiques de quelques structures cérébrales chez l'homme. *Ann Chir*. 1963;17:1185–214.
15. Burchiel KJ. Thalamotomy for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 1995;6:55–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S1042-3680\(18\)30477-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1042-3680(18)30477-7).
16. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential and other types of tremor. *Neurosurgery*. 1995;37:680–7, <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199510000-00011>.
17. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991;337:403–6, [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91175-T](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91175-T).
18. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, Bonsel GJ, van Someren EJW, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000;342:461–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200002173420703>.
19. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, Adams DJ, Flanagan M, Baird HW. Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J Neurosurg*. 1963;20:871–84, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1963.20.10.0871>.
20. Andy OJ, Jurko MF, Sias FR. Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor. *J Neurosurg*. 1960;20:860–70, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1963.20.10.0860>.
21. Velasco F, Jimenez F, Perez M, Carrillo-Ruiz JD, Velasco AL, Ceballos J, et al. Electrical stimulation of the prelemniscal radiation in the treatment of Parkinson's disease: An old target revised with new techniques. *Neurosurgery*. 2001;49:293–306, <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200108000-00009>.
22. Blomstedt P, Fytagoridis A, Astrom M, Linder J, Forsgren L, Hariz MI. Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:1062–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.05.024>.
23. Blomstedt P, Sandvik U, Tisch S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25:1350–6, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22758>.
24. Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S. The Posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: Past, present, and future. *Neurosurgery*. 2009;64:1029–42, <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000345643.69486.BC>.
25. Neudorfer C, Maarouf M. Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Struct Funct*. 2018;223:17–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-017-1570-4>.
26. Morel A. Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia. Londres: Informa Healthcare; 2007.
27. Eisinger R, Wong J, Almeida L, Ramirez-Zamora A, Cagle JN, Giugni JC, et al. Ventralis intermedius nucleus versus zona incerta region deep brain stimulation in essential tremor. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5:75–82, <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.12565>.
28. Spiegelmann R, Nissim O, Daniels D, Ocherashvili A, Mardor Y. Stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus by direct visualization with high-field MRI. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2006;84:19–23, <http://dx.doi.org/10.1159/000092683>.
29. Vassal F, Coste J, Derost P, Mendes V, Gabrillargues J, Nuti C, et al. Direct stereotactic targeting of the ventrointermediate nucleus of the thalamus based on anatomic 1.5-T MRI mapping with a white matter attenuated inversion recovery (WAIR) sequence. *Brain Stimul*. 2012;5:625–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.007>.
30. Mercado R, Mandat T, Moore W, Li D, MacKay A, Honey CR. Three-tesla magnetic resonance imaging on the ventrolateral thalamus: A correlative anatomical description. *J Neurosurg*. 2006;105:279–83, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2006.105.2.279>.
31. Ohye C, Shibasaki T, Hirai T, Wada H, Hirato M, Kawashima Y. Further physiological observations on the ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurophysiol*. 1989;61:488–500, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.1989.61.3.488>.
32. Ohye C, Narabayashi H. Physiological study of presumed ventralis intermedius neurons in the human thalamus. *J Neurosurg*. 1979;50:290–7, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1979.50.3.0290>.
33. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schider S, Known R, Dostrovsky JO, et al. Selection of the optimal lesion site for the relief of parkinsonian tremor on the basis of spectral analysis of neuronal firing patterns. *Appl Neurophysiol*. 1987;50:338–43, <http://dx.doi.org/10.1159/000100737>.
34. Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group Tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain*. 1994;117:531–43, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/117.3.531>.
35. Vitek JL, Ashe J, DeLong MR, Kaneoke Y. Microstimulation of primate motor thalamus Somatotopic organization of the primate motor thalamus. *J Neurophysiol*. 1994;71:1498–513, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.1996.75.6.2486>.
36. Molnar GF, Pilliar A, Lozano AM, Dostrovsky JO. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of the thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain. *J Neurophysiol*. 2005;93:3094–101, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00881.2004>.
37. Tasker RR, Davis K, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Subcortical and thalamic mapping in functional neurosurgery. En: Gildenberg PL, Tasker RR, editores. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Nueva York: McGraw-Hill; 1996. p. 883–909.
38. Brodkey JA, Tasker RR, Hamani C, MacAndrews MP, Dostrovsky JO, Lozano AM. Tremor cells in the human thalamus: Differences among neurological disorders. *J Neurosurg*. 2004;101:43–7, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2004.101.1.0043>.
39. Lenz FA, Normand SL, Kwan HC, Anderson D, Rowland LH, Jones MW, et al. Statistical prediction of the optimal site for thalamotomy in parkinsonian tremor. *Mov Disord*. 1995;10:318–28, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870100315>.
40. Pedrosa D, Reck C, Flovin E, Pauls A, Maarouf M, Wojtecki L, et al. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct «tremor clusters» in the ventral thalamus. *Exp Neurol*. 2012;237:435–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.07.002>.
41. Hirai T, Nagaseki Y, Wada H, Shibasaki K, Matsumura M, Ohye C. Cell sparse zones in the ventrolateral thalamic mass in humans, monkeys and cats: Their special reference to kinesthetic neurons. *Appl Neurophysiol*. 1985;48(1-6):316–23, <http://dx.doi.org/10.1159/000101151>.
42. Bierley JB, Beck IL. The significance in human stereotactic brain surgery of individual variations in the diencephalons and glo-

- bus pallidus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1959;22:287–98, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.22.4.287>.
43. Taren J, Guiot G, Derome P, Trigo JC. Hazards of stereotaxic thalamectomy. Added safety factor in corroborating X-ray target localization with neurophysiologic methods. *J Neurosurg*. 1968;29:173–82, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1968.29.2.0173>.
 44. Kelly PJ, Derome P, Guiot G. Thalamic spatial variability and the surgical results of lesions placed with neurophysiologic control. *Surg Neurol*. 1978;9:307–15.
 45. Ohye C, Shibasaki T, Ishihara J, Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonism and other tremors. Survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg*. 2000;93:120–7, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2000.93.supplement>.
 46. Kondziolka D, Ong JG, Lee JY, Moore RY, Flickinger JC, Lunsford D. Gamma knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg*. 2008;108:111–7, <http://dx.doi.org/10.3171/JNS/2008/108/01/0111>.
 47. Hyam JA, Owen SL, Kringelbach MC, Jenkinson N, Stein JF, Green AL, et al. Contrasting connectivity of the ventralis intermedius and ventralis oralis posterior nuclei of the motor thalamus demonstrated by probabilistic tractography. *Neurosurgery*. 2012;70:162–9, <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182262c9a>.
 48. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, et al. High frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1997;42:292–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420304>.
 49. Piliitsis JG, Metman LV, Toleikis JR, Hughes LE, Sani SB, Bakay RA. Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor. *J Neurosurg*. 2008;109:640–6, <http://dx.doi.org/10.3171/JNS/2008/109/10/0640>.
 50. Krauss JK, Simpson RK, Ondo WG, Pohle T, Burgunder JM, Jankovic J. Concepts and methods in chronic thalamic stimulation for treatment of tremor: Technique and application. *Neurosurgery*. 2001;48:535–43, <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200103000-00015>.
 51. Witjas T, Carron R, Krack P, Eusebio A, Vaugoyeau M, Hariz M, et al. A prospective single blind study of gamma-knife thalamotomy for tremor. *Neurology*. 2015;85:1562–8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002087>.
 52. King NK, Krishna V, Sammartino F, Bari A, Reddy GD, Hodaie M, et al. Anatomic targeting of the optimal location for thalamic deep brain stimulation in patients with essential tremor. *World Neurosurg*. 2017;107:168–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.136>.
 53. Hawrylyshyn PA, Tasker RR, Organ LW. Third ventricular width and the thalamocapsular border. *Appl Neurophysiol*. 1976-1977;39:34–42, <http://dx.doi.org/10.1159/000102473>.
 54. Bardin E, Belaid H, Grabli D, Welter ML, Galanaud D, Derrey S, et al. Thalamic stimulation for tremor: Can target determination be improved? *Mov Disord*. 2011;26:307–11, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23448>.
 55. Walberg F, Dietrichs E, Nordby T. The origin and termination of the dentatorubral fibers in the cat as studied with retrograde and anterograde transport of peroxidase labelled lectin. *Exp Brain Res*. 1986;63:294–300, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00236846>.
 56. Hassler R, Mundinger F, Riechert T. *Stereotaxis in Parkinson syndrome*. Berlin Heidelberg Nueva York: Springer-Verlag; 1979.
 57. Lehericy S, Grand S, Pollak P, Poupon F, Le Bas JF, Limousin P, et al. Clinical characteristics and topography of lesions in movement disorders due to thalamic lesions. *Neurology*. 2001;57:1055–66, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.6.1055>.
 58. Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. 2003;6:750–7, <http://dx.doi.org/10.1038/nn1075>.
 59. Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, et al. MR imaging of ventral thalamic nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:732–5, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1870>.
 60. Middlebrooks EH, Holanda VM, Tuna TS, Deshpande HD, Bredel M, Almeida L, et al. A method for pre-operative single-subject thalamic segmentation base on probabilistic tractography for essential tremor deep brain stimulation. *Neuroradiology*. 2018;60:303–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-017-1972-2>.
 61. Kwon HG, Hong JH, Hong CP, Lee DH, Ahn SH, Jang SH. Dentatorubrothalamic tract in human brain: Diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology*. 2011;53:787–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-011-0878-7>.
 62. Coenen VA, Allert N, Mädler A. Role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of dentate-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:1579–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-011-1036-z>.
 63. Coenen VA, Mädler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N. Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: A concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery*. 2011;68:1069–75, <http://dx.doi.org/10.1227/NEU.0b013e318201a20>.
 64. Anthofer J, Steib K, Fellner C, Lange M, Brawanski A, Schlaier J. The variability of atlas based targets in relation to surrounding major fiber tracts in thalamic deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156:1497–504, <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-014-2103-z>.
 65. Schlaier J, Anthofer J, Steib K, Fellner C, Rothenfusser E, Brawanski A, et al. Deep brain stimulation for essential tremor: Targeting the dentato-rubro-thalamic tract? *Neuromodulation*. 2015;18:105–12, <http://dx.doi.org/10.1111/ner.12238>.
 66. Sammartino F, Krishna V, King NK, Lozano AM, Schwartz ML, Huang Y, et al. Tractography-based ventral intermediate nucleus targeting: Novel methodology and intraoperative validation. *Mov Disord*. 2016;31:1217–25, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26633>.
 67. King NK, Krishna V, Basha D, Elias G, Sammartino F, Hodaie M, et al. Microelectrode recording findings within the tractography-defined ventral intermediate nucleus. *J Neurosurg*. 2017;126:1669–75, <http://dx.doi.org/10.3171/2016.3.JNS151992>.
 68. Sasada S, Agari T, Sasaki T, Kondo A, Shinko A, Wakamori T, et al. Efficacy of fiber tractography in the stereotactic surgery of the thalamus for patients with essential tremor. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57:392–401, <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.2016-0277>.
 69. Krishna V, Sammartino F, Agrawal P, Changizi BK, Bourekas E, Knopp MV, et al. Prospective tractography-based targeting for improved safety of focused ultrasound thalamotomy. *Neurosurgery*. 2019;84:160–8, <http://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy020>.
 70. Fenoy AJ, Schiess MC. Comparison of tractography-assisted to atlas-based targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *Mov Disord*. 2018;33:1895–901, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27463>.