

Diferencias de volumen entre hombres y mujeres en el núcleo caudado.

Alumno/a: Jacqueline Montesdeoca González

Tutor/a: Niels Janssen

Trabajo Fin de Grado

Grado en Psicología

Curso Académico: 2017-2018



Abstract:

Parkinson Disease affects in an different way men and women. We have analyzed magnetic resonance imaging data of 60 people. We searched for differences in cortical volume of caudate nucleus related with people gender. Caudate nucleus is choose for the relation between this area and Parkinson Disease. We found differences in cerebral volume, being bigger in man. We suppose it might be a vulnerability to develop Parkinson Disease.

Keywords: caudate nucleus, magnetic resonance, gender.

Resumen:

La Enfermedad de Parkinson se ha encontrado una incidencia diferencial de la enfermedad entre hombres y mujeres. Por ello, en el presente trabajo se analiza los datos de Resonancia Magnética de 60 participantes, de una población normal, en busca de una relación entre el sexo de la persona y un determinado volumen en el núcleo caudado. Se escoge esta estructura en particular por su relación con la Enfermedad de Parkinson. Una vez analizamos los datos, se encuentran diferencias significativas en el volumen de esta área, siendo mayor en los hombres. Pudiendo esto suponer una vulnerabilidad a la hora de sufrir una mayor incidencia de la Enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: núcleo *caudado*, resonancia magnética, sexo.

1) INTRODUCCIÓN

Sistema motor:

Todos los días el ser humano interactúa con su entorno por medio de los movimientos del cuerpo. Estos movimientos, desde el más sencillo hasta el más complejo se coordina desde la corteza cerebral, el cerebelo y la médula entre otras estructuras.

El sistema motor central se organiza jerárquicamente en tres niveles. El más alto es el nivel de la estrategia, la finalidad del movimiento y cual es la mejor manera de realizarlo. En este nivel encontrando asociaciones entre las áreas del neocórtex y los ganglios basales.

El segundo nivel se ocupa de la táctica, secuenciación de las contracciones musculares para conseguir el objetivo.

El tercer nivel, lleva a cabo la ejecución del movimiento, activando las motoneuronas e interneuronas y generando así el movimiento y ajustando la postura de ser necesario. Las estructuras implicadas en este nivel son el tronco del encéfalo y la médula espinal (Bear 2008)

Además de los niveles anteriormente nombrados (médula espinal, tronco del encéfalo, cerebelo y corteza), en la planificación y realización del movimiento toman parte los ganglios basales, estos forman vías de retroalimentación que producen un efecto regulador sobre la corteza cerebral, vía tálamo, y, sobre los núcleos del tronco encefálico, ayudando en la ejecución de los movimientos y en la postura corporal.

A continuación describiremos las estructuras de interés en este trabajo, los Ganglios Basales (GB) y en especial el núcleo caudado: nombrando su participación en el control voluntario de los movimiento. Y señalaremos una de las enfermedades que más afecta a esta función, la Enfermedad de Parkinson (EP)

Ganglios basales:

No hay una definición clara del concepto “Ganglios Basales. La primera formulación, de carácter neuroanatómico, fue realizada por Thomas Willis en 1664, esta ha sido modificada en varias ocasiones con inclusión de nuevas estructuras, redefiniciones de otras o diferenciación de términos según el momento. Hasta la publicación del trabajo de Vicq d’Azyr en 1786, el Tálamo (Tm) formaba parte de los GB. En la actualidad existe un cierto consenso entre diversos modelos y taxonomías.

Los ganglios basales (GB), son estructuras subcorticales, localizadas en el mesencéfalo, prosencéfalo y diencefalo que están altamente interconectadas. Consta de un total de cinco núcleos subcorticales: la sustancia negra localizada en el mesencéfalo, el globo pálido junto con el cuerpo estriado localizados en los hemisferios cerebrales y por último el núcleo subtalámico (NST), localizado en el diencefalo. A su vez, el cuerpo estriado se dividen en núcleo putamen y caudado (Crossman y Neary, 2010). Hay una interconexión anatómica y funcional, dando lugar a vías hacia el tálamo y el tronco cerebral.

A pesar de la existencia de evidencia de la interconexión entre los núcleo de los GB, no hay un consenso sobre como ocurre esta conectividad (Parent y Cicchetti, 1998). El mayor acuerdo señala que el cuerpo estriado (caudado y putamen) es la principal vía de entrada de información a los GB. Estas aferencias proceden en parte de otros núcleos de los ganglios basales, otra fuente de procedencia es la corteza cerebral, los núcleos talámicos y, en parte, de los núcleos del tronco encefálico, siendo la aferencia de la corteza cerebral la principal. Es en el estriado donde se producen las interconexiones entre los núcleos de los GB más. Las eferencias más importantes de los ganglios basales se originan en el globo pálido y van al núcleo

ventral anterior del tálamo desde donde se proyectan a las áreas premotora y motora. Por otro lado, el cuerpo estriado además realiza una eferencia importante a través del segmento interno del globo pálido y la parte reticular de la sustancia negra, llegando sus proyecciones principalmente a la corteza, vía tálamo, y al troncoencéfalo.

La implicación de los ganglios basales en la iniciación y programación del movimiento voluntario se desarrolla gracias a estas aferencias, interconexiones y eferencias que se producen entre las diferentes estructuras y dentro de las que se da una relación circular. En condiciones normales, las neuronas del globo pálido se encuentran activadas e inhibiendo la actividad del núcleo ventrolateral del tálamo. El deseo o la intención de realizar un movimiento como consecuencia de aferencias sensoriales, activa a la corteza cerebral que excita las neuronas del putamen para que inhiban a las del globo pálido, permitiendo así que las neuronas del núcleo ventrolateral se activen e incrementen la actividad del área motora suplementaria. Este circuito, llamado cortico-estriatal, actúa como un filtro inconsciente que selecciona los movimientos a realizar y ayudan a controlar la postura y a coordinar los movimientos finos y más precisos de las extremidades.

Los GB no forman parte sólo del sistema motor, sino que interaccionan con toda la corteza frontal y el sistema límbica, interviniendo así en las funciones cognitivas del sistema asociativo o cognitivo y en la función emocional del sistema límbico. En resumen, las funciones principales de los ganglios basales son: marcar el inicio y el final del movimiento, planificar secuencias y corregirlas si es necesario. Además de intervenir en el aprendizaje procedimental, y tener implicaciones tanto en las funciones ejecutivas como en la conducta emocional y motivacional. Todo esto hace que sea necesario que todas las estructuras, aunque sean susceptibles de ser estudiadas por separado, estén intactas para que se produzcan movimientos

voluntarios normales ya que, como dijimos antes, la transmisión de información para que se produzca un movimiento sucede de forma jerárquica y en paralelo.

Dentro de este entramado, la pérdida del control ejercido por la sustancia negra en el estriado o por el estriado y el núcleo subtalámico sobre el globo pálido producirán anomalías que derivarán en disfunciones asociadas a los ganglios basales y, por tanto, a la producción del movimiento voluntario. Estas anomalías pueden manifestarse por un lado, con movimientos que la persona quiere ejecutar y no puede, observándose una hipocinesia visible a través de vacilaciones en el inicio de los movimientos y lentitud en el transcurso del mismo. Por otro lado, podemos encontrar que la persona no es capaz de impedir voluntariamente una acción que no quiere realizar, de manera que observamos hipercinesia manifestada a través de hipertonía, observándose cierta rigidez o incluso temblor como consecuencia de la resistencia al estiramiento pasivo. Se podría dar también disinecia en forma de tics, balismo, atetosis y corea. En definitiva, las enfermedades de los ganglios basales pueden producir temblor y otros movimientos involuntarios, cambios en la postura y el tono muscular, pobreza y lentitud del movimiento sin parálisis y, por último, trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos conductuales.

La característica fundamental que distingue las alteraciones de los ganglios basales de otras alteraciones con consecuencias motoras es que varias formas de disidencia se dan cuando no se pretende ejecutar un movimiento voluntario, es decir, en reposo. Una segunda característica es que no producen parálisis.

Enfermedad de Parkinson:

Las enfermedades de los ganglios basales producen a menudo una combinación de trastornos del movimiento, afectivos y cognitivos. La enfermedad más

estudiada y mejor descrita de los ganglios basales es la Enfermedad de Parkinson (EP). Ésta nace, tal y como es conocida actualmente, en 1817, cuando el cirujano británico James Parkinson agrupa, en su monografía “An essay on the shacking palsy”, un conjunto de manifestaciones, que hasta entonces se consideraban independientes, en un único trastorno: la Enfermedad de Parkinson. Años después, el neurólogo francés Charcot enriqueció la descripción de los aspectos clínicos.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo, de presentación heterogénea y de distribución universal, que aparece en la edad adulta. Se trata de una enfermedad crónica, progresiva e incurable, que afecta a millones de personas en todo el mundo, siendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, por detrás de la demencia tipo Alzheimer (Lau y Breteler, 2006).

La frecuencia de aparición de la EP varía según los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. La prevalencia se estima en 0,3% de la población, siendo aproximadamente el 1% en mayores de 60 años. La incidencia anual estimada es de 8 a 18 por cada 100.000 habitantes (Lau y Breteler, 2006). Por otro lado, casi todos los estudios epidemiológicos evidencian que tanto la incidencia como la prevalencia de la EP es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo que puede deberse a un posible efecto protector de los estrógenos (Haaxma, Bloem, Borm, Oyen, Leenders, et al., 2007)

La EP posee una etiología desconocida, generalmente asociada a una combinación de factores genéticos junto con la exposición a factores ambientales. La mayoría de los casos de EP son esporádicos, siendo el envejecimiento el principal

factor de riesgo. No obstante, algunas formas de EP, sobre todo las de inicio temprano, están causadas por una mutación genética específica. La mutación más común es la del gen que codifica proteínas como la parkina o la alfa-sinucleína. Ambas mutaciones favorecen la formación de poros en las vesículas sinápticas, que permiten una mayor salida de dopamina al citoplasma e inhiben el reciclado de éstas vesículas, aumentando así la acumulación de dopamina libre en el citoplasma. Esto afecta el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal, provocando su muerte. En los pacientes sin clara carga genética, los mecanismos patogénicos son difíciles de determinar ya que están relacionados con una multitud de factores, como las toxinas ambientales, el estrés oxidativo o la disfunción mitocondrial, no obstante, el fin común de estos mecanismos patógenos es provocar la muerte de las neuronas del SN. Respecto a los factores ambientales, la exposición a pesticidas o traumatismos cráneo-encefálicos repetidos se han asociado a un aumento de riesgo.

Su diagnóstico se basa en la valoración clínica y la respuesta a tratamientos que aumentan la dopamina. Sin embargo, su manifestación clínica es similar a la de otras enfermedades, lo que conlleva un alto porcentaje de errores diagnósticos. Por otro lado, posee un pronóstico variable, aunque, generalmente, el diagnóstico tardío y la presentación en forma rígido-acinética (la otra forma es tremórica), predicen una progresión más rápida. Aunque no existen fármacos que enlentezca la progresión de la enfermedad, las terapias existentes para el control sintomático en cada una de las fases de la EP han mejorado la comorbilidad y alargado la supervivencia, aunque la mortalidad sigue siendo ligeramente mayor que la de la población general (Driver, Kurth, Buring, Gaziano y Logroscino, 2008). Por todo esto, es importante realizar un

diagnóstico preciso y un correcto manejo de fármacos que permitan la mejor calidad de vida para estos pacientes.

La EP se caracteriza fundamentalmente por alteraciones motoras debidas a la pérdida de inervación dopaminérgica en el núcleo estriado. Clínicamente se dan una combinación de síntomas cardinales típicos y variables de la tríada motora: bradicinesia o lentitud de movimiento tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios; temblor de reposo grosero y de gran amplitud; y rigidez característicamente en rueda dentada, además de inestabilidad postural progresiva que provoca una alteración característica de la marcha y la postura. En las últimas décadas ha aumentado el reconocimiento de manifestaciones no motoras como la apatía, el deterioro cognitivo, la depresión, alteraciones del sueño, etc. La aparición de estos síntomas se ha relacionado con la distribución de los cuerpos de Lewy en el sistema nervioso y su prevalencia se incrementa con el progreso de la enfermedad, produciendo un peor impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares, que puede ser mayor que el de las manifestaciones motoras.

En los últimos años ha habido un incremento en el uso de técnicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas en fases tempranas dada la complicación de diagnóstico estas. (Arbizu, 2014).

La resonancia magnética es una técnica de neuroimagen que utiliza fuertes campos magnéticos y ondas de radio para obtener una imagen del cerebro. Al no utilizar tintes ni radiación es una técnica no invasiva cuyo mayor inconveniente es la presencia de elementos metálicos en el cuerpo de la persona.

Es muy usada en la medición del daño cerebral provocado por las enfermedades neurodegenerativas dado su “inocuidad” ante múltiples pases de esta prueba. Se ha intentado determinar con este tipo de pruebas de neuroimagen el avance o progresión de la muerte neuronal para poder evaluar el potencial terapéutico de determinados compuestos que detengan o enlentezcan esta progresión. Además, se trabaja con ella para la detección de las manifestaciones clínicas que aparecen antes de los síntomas clásicos en determinadas enfermedades (Brooks, 1991 y Stoessl, 2011) y así, poder realizar un diagnóstico más temprano y establecer terapias capaces de modificar su evolución. Entonces, los objetivos fundamentales del uso de la neuroimagen en la EP son, por un lado contribuir al diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos y demostrar la utilidad de potenciales terapias, y por otro, permitir el diagnóstico presintomático en los sujetos de riesgo y predecir la aparición de complicaciones motoras y no motoras (Juri y Wanner, 2016).

Puesto que una de las estructuras dañadas en la enfermedad de Parkinson es el núcleo caudado, queremos examinar si existen diferencias en el volumen cortical del mismo caudado debidas a la diferencias de género.

Estudios previos han encontrado que en población normal, los hombres presentan un mayor volumen en el núcleo caudado frente a las mujeres (Abedelahi, Hasanzadeh, Hadizadeh, Joghataie. 2013)

Se han encontrado que déficits dopaminérgicos en el caudado son un predictor en el desarrollo de un una duración de sueño diaria excesiva, síntoma no motor de la EP (Yousaf, Pagano, Nicollini, Politis, 2018)

En este estudio nos centraremos en si las diferencias de volumen en el núcleo caudado siguen el mismo patrón que el visto en estudios previos y como puede esto relacionarse con lo encontrado en la EP. Siendo nuestra hipótesis que los hombres presentarán un mayor volumen en el núcleo caudado.

2) METODOLOGÍA

a) Participantes:

La muestra total estuvo compuesta por 60 participantes residentes en S/C de Tenerife, procedentes tanto de población clínica como de voluntarios a experimentos. Se trataba, en concreto, de 30 hombres y 30 mujeres, que, a su vez, se subdividían en 15 jóvenes y 15 mayores (tabla 1). El rango de edad en ambos grupos comprendía entre los 19 y los 60 años (Figura 1).

Tabla 1. *Distribución por sexo y por factor edad.*

FACTOR EDAD			
SEXO	Joven	Mayor	Total
Mujer	15	15	30
Hombre	15	15	30
Total	30	30	

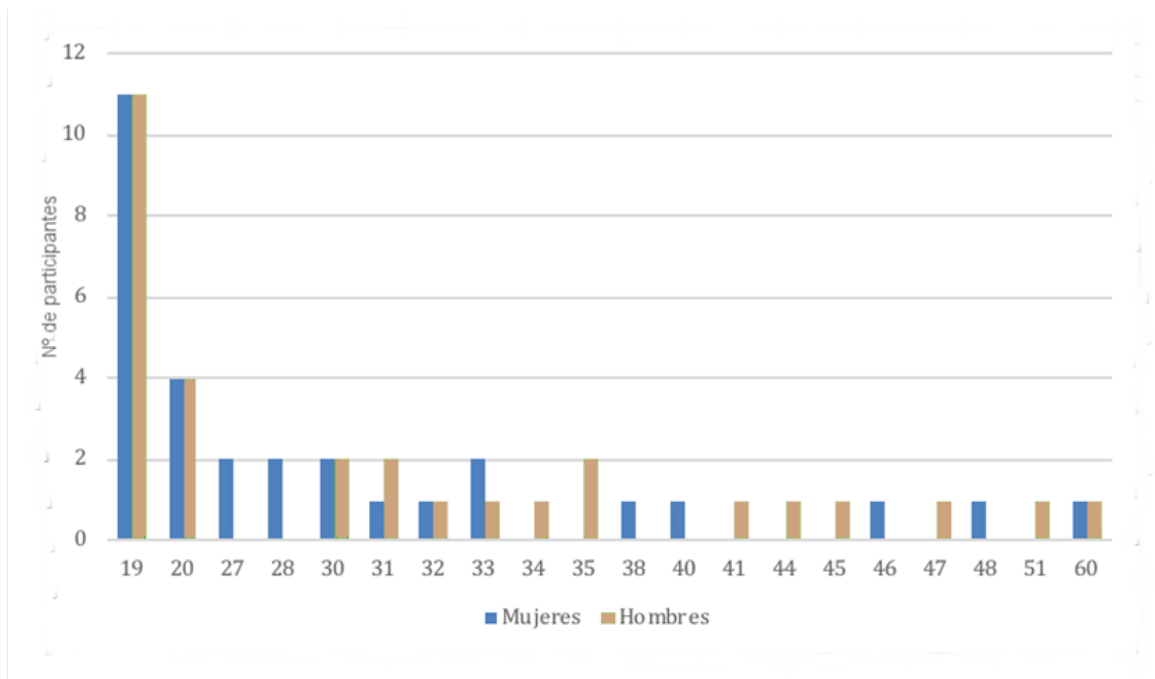


Figura 1. *Histograma por sexo y edad*

La media de edad por género fue 27,33 años para las mujeres y de 28,

93 para los hombres, lo que supone una desviación típica de 10,52 para las mujeres y de 11,67 para los hombres (Tabla 2). Además, la lateralidad es derecha salvo en uno de los casos en los que resultó ambigua.

Tabla 2. *Estadísticos descriptivos de la edad de los participantes.*

Sexo	Media	DT	n
Mujer	27,33	10,52	30
Hombre	28,93	11,67	30

b) Análisis de datos

Los datos de los participantes con los que hemos trabajado han sido proporcionados por el tutor de TFG. Fueron extraídos de otra investigación que éste estaba realizando y en la que se practicó a los sujetos una RMI a partir de cuya imagen se calculó el volumen de las diferentes estructuras cerebrales mediante un programa informático.

La herramienta utilizada por el profesor para procesar las imágenes fue el programa FreeSurfer versión 6.0. Un software de código abierto que analiza RMI cerebrales y con el que se puede obtener, entre otros resultados, la segmentación cortical y subcortical, la reconstrucción de la superficie cortical, una estimación del espesor cortical, el procesamiento longitudinal, una tractografía y un etiquetado de las distintas regiones cerebrales. Para lograr esto, el programa utiliza una técnica de extracción de cráneo que combina algoritmos y modelos de superficies deformables. El algoritmo de cuencas proporciona una estimación inicial robusta del volumen del cerebro que se adapta a una superficie lisa alrededor mismo, haciendo una estimación de los voxels que hay de sustancia blanca y de sustancia gris y delimitando ambas zonas. Para validar y corregir estos datos, utiliza un atlas estadístico (biblioteca de plantillas).

En la figuras 2 y 3 se han señalado los ganglios basales, los núcleos subtalámicos y la sustancia negra partir de una imagen extraída de la RMI de uno de los participantes.

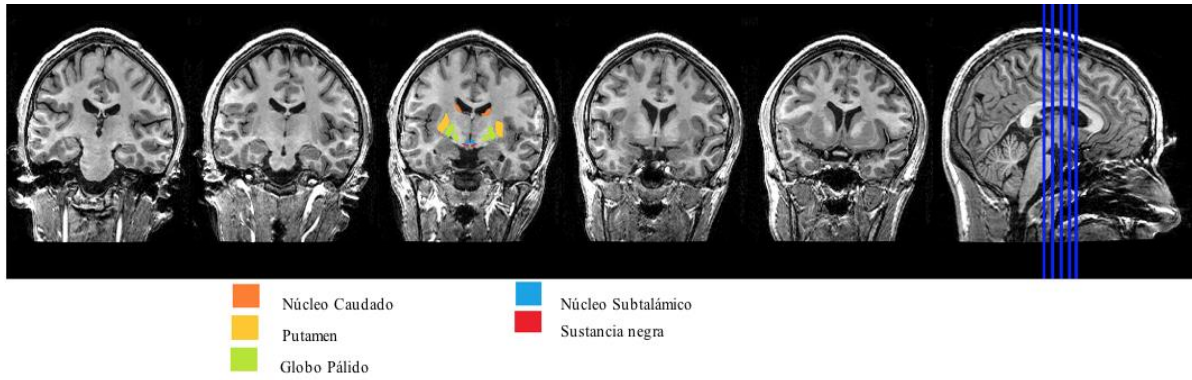


Figura 2: *Imagen de RMI, corte coronal de los ganglios basales, más sagital donde señala el lugar en el que se realizan los cortes anteriores.*

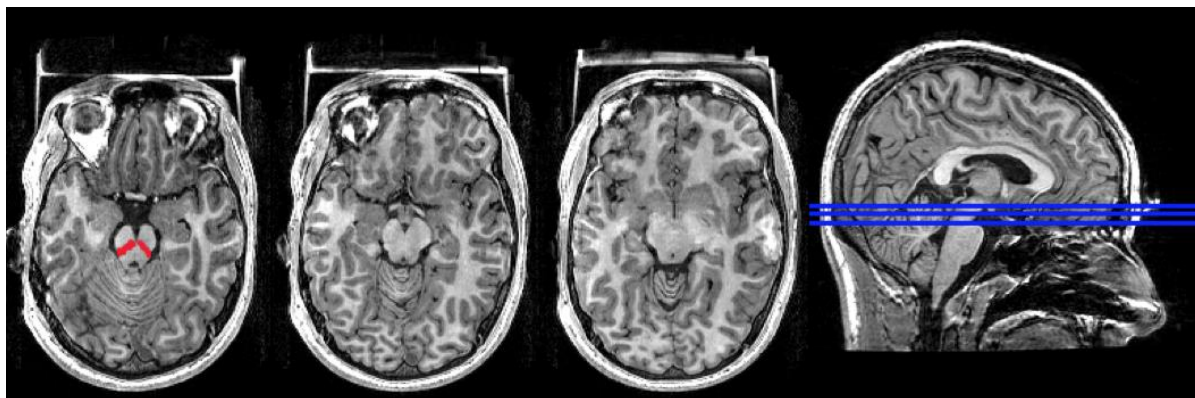


Figura 3: *Imagen RMI, corte axial de la sustancia negra más corte sagital señalando los cortes anteriores.*

Como resultado se obtuvieron los datos volumétricos por separado del Hemisferio Derecho y del Hemisferio Izquierdo. Se nos facilitaron además datos de los sujetos relativos a su sexo y edad. Para poder hacer el análisis estadístico de las áreas concretas, hubo que unificar la información de ambos hemisferios, unirla con

las variables demográficas disponibles de los participantes y por último, filtrar la información de manera que el resultado fuera una tabla que relacionara el volumen del área objeto de estudio con los datos de los sujetos. Para este proceso se utilizó el programa RStudio diseñado para la computación estadística, más concretamente los comandos integrados en la librería “reshape2”, que permite fundir, remodelar y transponer tablas de datos y así prepararlos para trabajar con ellos de una manera más sencilla.

Por último, para estudiar si hay variación en el volumen del caudado en función del sexo, se llevó a cabo un Modelo de Regresión Simple. (`mod = lm (value ~ sexo, data = caud)`). Siendo la variable dependiente el volumen del núcleo caudado y la variable independiente el sexo.

Para comprobar que la edad no fuera la causa de las diferencias en volumen encontradas, se realizó un Modelo de Regresión Simple entre el volumen y la edad. (`mod = lm (value ~ edadFac, data = caud)`). En este caso, la variable dependiente se mantiene pero la independiente es la edad del participante.

3) RESULTADOS:

Utilizamos un análisis de Regresión Simple para comprobar la posible existencia de relación entre la variable independiente sexo y la variable dependiente volumen cortical, en concreto, del núcleo caudado. Los resultados obtenidos fueron $t(58) = 2.728$, $p < 0.01$.

De la tabla resumen ANOVA extraemos que, con una $F(58) = 7.4396$; $p < 0$. Esta probabilidad nos conduce a aceptar la hipótesis nula que declara la igualdad entre las, es decir que se encuentran diferencias significativas entre las dos categorías sexuales en el volumen cortical de la estructura objeto de estudio.

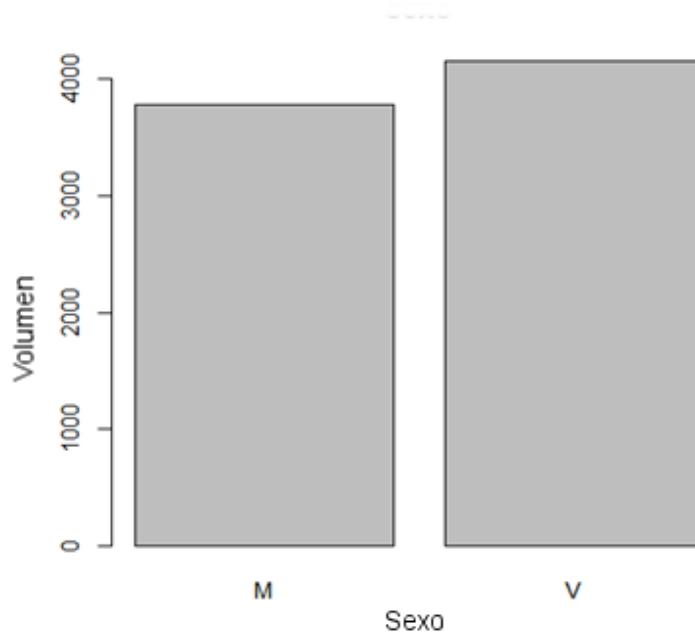


Figura 2: *Volumen del Núcleo Caudado por sexo*

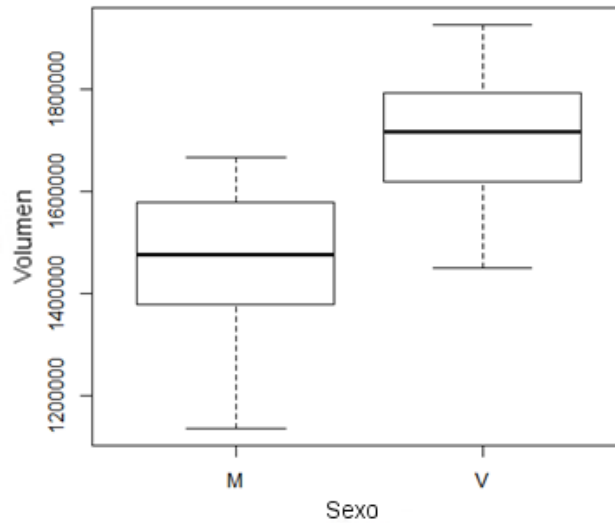


Figura 3: *Medias y desviación típica del volumen del Núcleo Caudado por sexo*

En esta figura (Figura 3) se muestra la media del volumen del núcleo caudado según e sexo, siendo las líneas, la ilustración de la desviación típica de las puntuaciones dentro de cada grupo.

En el análisis de la regresión con la variable de edad, en el ANOVA realizado se obtuvo una $F(58)= 3.3677$; $p=0.07162$. Por lo que se demuestra que no hay variación del volumen en relación a la edad. En la Figura 4 se muestra la dispersión de las puntuaciones en volumen según la edad.

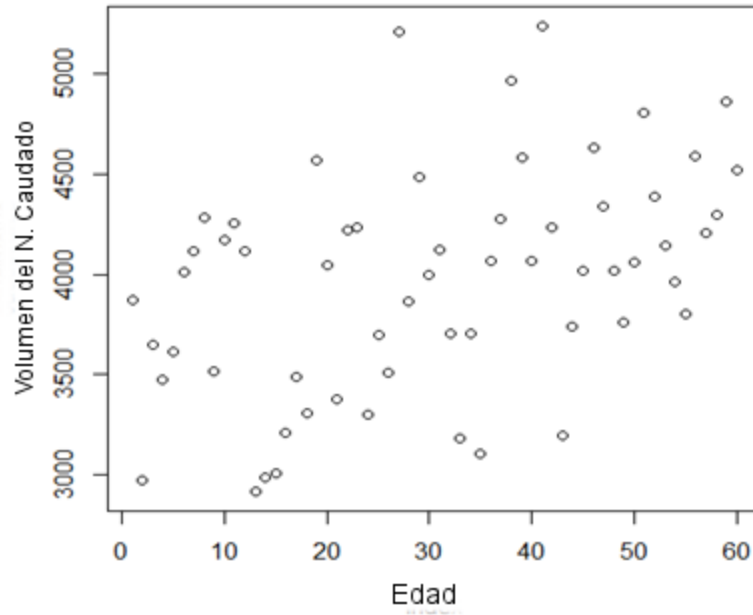


Figura 4: *Diagrama de dispersión del volumen del Núcleo Caudado*

4) DISCUSIÓN:

En nuestro estudio tratábamos de encontrar diferencias en el volumen del caudado dependiendo del sexo, para ello hemos utilizado los datos de resonancia magnética, de los cuales hemos obtenido el volumen de dicha área. Tras un cribado de los datos, realizamos una regresión simple entre las variables sexo de los participantes y volumen de nuestra área de interés. Encontramos una diferencia significativa ($p < 0.01$) en el volumen del caudado en hombres y mujeres, presentando los hombres mayor volumen. También hemos descartado que esta diferencia de volumen se deba a la edad de los participantes, encontrándose en la regresión una probabilidad asociada mayor a 0.05 ($p = 0.072$). Esto va en concordancia con nuestra hipótesis de que el volumen de esta área es mayor en hombres que en mujeres.

Teniendo en cuenta esto, la hipótesis planteada se confirma, encontrando que las mujeres presentan menor volumen. Esto va acorde con investigaciones anteriores (Abedelahi, Hasanzadeh, Hadizadeh, Joghataie. 2013) donde encuentran que los hombres presentan un mayor volumen que las mujeres.

Esto se ajusta a lo esperado en nuestras hipótesis de encontrar diferencias en función del sexo. Atendiendo a otras investigaciones, se encuentra que la incidencia de la EP es mayor en hombres frente a mujeres y que su inicio es más temprano (Haaxma, Bloem, Borm, Oyen, Leenders, et al., 2007). Esto puede indicar que el mayor volumen, que se ve gravemente reducido al padecer la enfermedad, puede suponer una vulnerabilidad a la hora de sufrir la EP.

En base a esto, para próximos estudios proponemos la comparativa del volumen de las áreas afectadas por la EP de la población normal frente a población con EP, para comprobar si se establecen diferencias de deterioro entre hombres y

mujeres y establecer si un mayor volumen en estas áreas puede verse como un factor de riesgo. Este estudio presenta las limitaciones propias de un estudio transversal, siendo recomendable realizar un seguimiento de los participantes para analizar si estas diferencias se mantienen con el paso del tiempo y poder recabar más datos de los participantes tales como el estilo de vida para ver si anomalías en el núcleo caudado junto con determinadas acciones diarias como el dormir demasiado (Yousaf, T. Pagano, G. Nicollini, F. Politis, M. 2018). Además de realizarlo con población con EP y no solo en población normal.

En conclusión, nuestro trabajo de análisis de imágenes de resonancia magnética cerebral en población normal ha presentados resultados siguiendo lo esperado en estudios anteriores y abre nuevas vías para continuar con el análisis de esta área cerebral como un posible predictor de riesgo de presentar la Enfermedad de Parkinson.

5) REFERENCIAS

- Abedelahi, A., Hasanzadeh, H., Hadizadeh, H., Joghataie, M.T., (2013) Morphometric and volumetric study of caudate and putamen nuclei in normal individuals by MRI: Effect of normal aging, gender and hemispheric differences. *Polish Journal of radiology*. 78 (3), 7-14.
- Arbizu, J., Luquin, M.R., Abella, J., De la Fuente-Fernández, R., Fernández-Torrón, R., García-Solís, D., ... Vela, L., (2014) Functional neuroimaging in the diagnosis of patients with parkinsonism: Update and recommendations for clinical use. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 33, 215-226
- Avila, A., Nava, A., (Enero-Marzo, 2014). Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. 3 (1), 19-24. Recuperado de www.medigraphic.org.mx
- Bear, M. (2008) *Neurociencia, la exploración del cerebro*. España. Wolters Kluwer Lippicott Williams & Wilkins.
- Brooks D.J.(1991). Detection of preclinical Parkinson's disease with PET. *Geriatrics*, 46 (1991), pp. 25-30.
- Carlos Juri C., Vivian Wanner E. (2016). Neuroimágenes en enfermedad de parkinson: rol de la resonancia magnética, el spect y el pet. *Revista Médica Clínica Las Condes*; 27:380-91
- Crossman, A., Neary, D., (2010). *Neuroanatomy*. London, England. Churchill Livingstone

- Driver, J. A., Kurth, T., Buring, J.E., Gaziano, JM., Logroscino, G., (2008, 14 abril) Enfermedad de Parkinson y Riesgo de Mortalidad, 70. Recuperado de <http://n.neurology.org>
- Greenstein, B., Greenstein, A., (2000). *Color Atlas of Neuroscience. Neuroanatomy and neurophysiology*. New York: Thieme
- Haaxma, C.A., Bloem, B.R., Borm, G.F., Oyen, W.J.G., Leenders, K. L., Eshuis, S., Horstink, M.W. (2007). Diferencias de género en la enfermedad de Parkinson *Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*; 78: 819-824. Recuperado de <http://journals.bmj.com>
- Jankovic, J., Tolosa, E., (2007), *Enfermedad de parkinson y trastornos del movimiento*. 5th ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España, S.A.
- Lau, L. M., Breteler, M. M. B. (2006, junio). Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. *The Lancet Neurology*, 5 (6), pp. 525-535. Recuperado de www.sciencedirect.com
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., Van Huijzen, C., (2008), *El Sistema Nervioso Central Humano*. 4th ed. Madrid: Edirotrial Médica Panamericana S.A.
- Parent, A., Cicchetti, F., (1998). The Current Model of Basal Ganglia Organization Under Scrutiny. *Movement Disorders*. 13. (2). 199-202
- Stoessl A.J. (2011). Neuroimaging in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 8 (2011), pp. 72-81.
- Yousaf, T., Pagano, G., Niccolini, F., Politis, M., (2018) Excessive daytime sleepiness may be associated with caudate denervation in Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 387. 220-227