



Núcleo pedúnculo pontino: Rol en la marcha y el equilibrio y su potencialidad en cirugía estereotáctica

Pontine peduncle nucleus: Role in gait and balance and its potential in stereotactic surgery



Ganador Premio "Horacio Alejandro Conesa 2016" al mejor trabajo de Neurociencias

Piedimonte, Fabián C.^{1,2,3}; Andreani, Juan C.¹; Acosta, Tania¹; Piedimonte, Leandro¹; Bendersky, Mariana^{1,3}; Etcheverry, José L.¹

Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias. Buenos Aires - Argentina

E-mail de autor: Fabián C. Piedimonte fabian@piedimonte.com.ar

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

²Instituto de Morfología J.J. Naón. Universidad de Buenos Aires (UBA).

³III Cátedra de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA)

Resumen

Introducción: En la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada y otras alteraciones del movimiento, los trastornos de la marcha, la inestabilidad postural y las caídas a repetición son refractarias al tratamiento farmacológico y no pueden ser explicadas exclusivamente por la disfunción en las vías dopaminérgicas nigroestriatales. Evidencia reciente sugiere que el Núcleo Pedúnculo Pontino (NPP) tiene un papel en estos déficits.

Materiales y Métodos: Se lleva a cabo una caracterización anatómica del NPP haciendo hincapié sobre sus características principales, localización, límites, topografía interna, conectividad, y detallando sus aferencias y eferencias que lo relacionan con las estructuras vecinas.

Se estudia y define la estrategia adecuada para su visualización en estudios de Resonancia Magnética (RM) y su caracterización neurofisiológica.

Finalmente se reporta el caso de un paciente portador de parálisis supranuclear progresiva (PSP) con severos trastornos de la marcha e inestabilidad postural sometido al implante de un electrodo cerebral profundo para estimulación crónica del NPP.

Resultados: Nuestros estudios nos indican que el NPP puede ser identificado correctamente en imágenes de RM por sus relaciones con los fascículos vecinos, y que esta ubicación anatómo-radiológica coincide con las coordenadas indirectas planteadas por otros autores.

Las imágenes de RM postoperatorias axiales fusionadas con el atlas anatómico del nivel correspondiente, confirmaron la correcta ubicación del electrodo en relación al blanco ideal buscado. Los cortes parasagitales a lo largo del trayecto del electrodo, permi-

tieron corroborar la adecuada profundidad del mismo. Desde el punto de vista terapéutico, en el caso intervenido y reportado en esta comunicación, se objetivó una dramática mejoría motora manifestada en la marcha y el equilibrio del paciente con la desaparición de los movimientos lentos y tiempos de preparación prolongados en relación a la marcha.

Discusión: Es ampliamente conocido el beneficio de los núcleos considerados blancos quirúrgicos clásicos para el control de diversos síntomas extrapiramidales como el temblor, rigidez, bradiquinesia y disquinesia. No obstante la estimulación crónica de estas estructuras no logra controlar efectivamente los síntomas relacionados con la marcha, la postura y el equilibrio. Sin embargo, los estudios anatómicos, fisiológicos y los hallazgos de las investigaciones con modelos experimentales han permitido atribuir al NPP un rol protagónico en el control de la estabilidad y la marcha.

Conclusiones: La identificación del NPP en los estudios por RM para el planeamiento quirúrgico estereotáctico, es factible conociendo sus características anatómicas y relaciones con las estructuras vecinas. Asimismo, la confirmación neurofisiológica intraoperatoria por medio de PESS es precisa y segura. Los resultados obtenidos permiten inferir que la estimulación crónica del NPP puede ser altamente efectiva para combatir una condición extremadamente invalidante, como es la inestabilidad extrema y el severo compromiso de la marcha, que habitualmente no mejoran e inclusive pueden empeorar con el abordaje a los blancos clásicos.

Palabras clave: núcleo pedúnculo pontino, anatomía, estimulación cerebral profunda, trastorno de la marcha, inestabilidad postural

Abstract

Introduction: In advanced Parkinson's disease (PD) and other movement disorders, abnormal gait, postural instability and repeated falls are refractory to pharmacological treatment and can not be explained exclusively by dysfunction nigrostriatal dopaminergic pathways. Recent evidence suggests that the Pedunculo-pontine Nucleus (PPN) has a main role in these deficits.

Materials and methods: An anatomical characterization of NPP was performed emphasizing on its main features, location, limits, internal topography, connectivity, detailing their afferents and efferents bundles that relate it with neighboring structures. MRI visualization techniques were studied and defined for targeting. Neurophysiological characterization of PPN was also reviewed. Finally a case of a patient with progressive supranuclear palsy

(PSP) with severe abnormal gait and postural instability – who was implanted with a deep brain electrode for NPP chronic stimulation – was reported.

Results: Our studies indicate that the PPN can be correctly identified correctly in Magnetic Resonance Image (MRI) for its relations with neighboring bundles, and this anatomical-radiological location overlaps with indirect coordinates raised by other authors.

The postoperative axial MRI fused with the anatomical atlas of the corresponding level, confirmed the correct location of the electrode in relation to the ideal target previously selected. The parasagittal images, along the electrode path allowed to corroborate its proper depth.

From a therapeutic point of view, a dramatic motor improvement manifested in gait and balance of the patient was observed, with the disappearance of slow movements and long preparation times related to the gait.

Discussion: It is widely known that the approach of several nuclei considered classic surgical targets, produce dramatic improvement of various extrapyramidal symptoms, as tremor, rigidity, bra-

dykinesia and dyskinesia. However chronic stimulation of these structures can not effectively control the symptoms related to gait, posture and balance. Nevertheless the anatomical and physiological studies, and research findings with experimental models have allowed to attribute a leading role to PPN in the control of stability and gait.

Conclusions: MRI identification of PPN for stereotactic surgical planning is feasible knowing its anatomical characteristics and relations with neighboring structures. Furthermore intraoperative neurophysiological confirmation by PESS is accurate and secure.

The obtained results allow us to infer that chronic stimulation of PPN can be highly effective against an extremely debilitating condition, such as the extreme instability and severe commitment of gait, which usually do not improve and may even worsen with the approach to the classic targets.

Keywords: pedunculopontine nucleus, anatomy, deep brain stimulation, abnormal gait, postural instability

Introducción

En la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada y otras alteraciones del movimiento como en la parálisis supranuclear progresiva (PSP), diversos signos y síntomas son refractarios al tratamiento farmacológico. Entre ellos se destacan principalmente los trastornos de la marcha, la inestabilidad postural y las caídas a repetición; estos trastornos no pueden ser explicados exclusivamente por la disfunción en las vías dopaminérgicas nigroestriatales observada y considerada el sustrato fisiopatológico de estas entidades extrapiramidales.

Una posible interpretación de este fenómeno es la existencia en paralelo a los circuitos córtico-tálamo-pálido-estriato-nigral, que regulan los movimientos voluntarios de vías recíprocas entre los ganglios basales, los núcleos del tronco encefálico y la médula espinal, que podrían modular al menos algunas de esas funciones.

Evidencia reciente sugiere que el Núcleo Pedúnculo Pontino (NPP) tiene un papel en estos déficits de la EP; además, y a partir que el control de la postura y la locomoción parecen depender más de la actividad sobre el tronco encefálico que del control cortical, se ha puesto atención a este núcleo del tronco, en particular su Región Locomotora Mesencefálica (RLM), como estructura participante.¹

Se piensa que en la EP, la actividad inhibitoria (gabaérgica) incrementada desde el Globo Pálido interno (GPI) inhibe al NPP.

Sus conexiones con las estructuras de los ganglios basales y la médula espinal sugieren que el NPP tendría un papel en los mecanismos que subyacen a los síntomas motores axiales de la EP.²

Diversos estudios en modelos animales de experimentación demostraron que el NPP está involucrado en la iniciación y modulación de la marcha y otros movimientos estereotipados.

Además, sabiendo que los pacientes con EP tienen una pérdida significativa de las neuronas del NPP y que lesiones experimentales en el NPP de monos normales resultan en aquinesia, se establece que la degeneración de las neuronas del NPP o su disfunción podría ser importante en la fisiopatología de los trastornos locomotores y posturales del parkinsonismo.

Más allá de que la bradiquinesia puede afectar todas las fases de la marcha, es la falla en la iniciación de la misma la que resulta particularmente incapacitante para el paciente.

La iniciación de la marcha involucra un patrón estereotipado de movimientos de los miembros y del tronco con cambios en la postura.

Hay dos dificultades que contribuyen a los problemas en la iniciación de la marcha de los pacientes parkinsonianos:

1. Movimientos lentos y tiempos de preparación prolongados, que llevan a un retraso en la ejecución de la secuencia de movimientos.
2. Alteración en la capacidad para armar la secuencia normal de movimientos que componen la iniciación de la marcha.

Los sustratos patológicos de los trastornos posturales y de la marcha en la EP no son ampliamente conocidos, sin

embargo, estudios recientes sugieren que la disfunción del NPP podría ser importante.

El tronco encefálico rostral contiene neuronas que controlan la musculatura axial y del segmento proximal de los miembros en el contexto de la marcha, a través de sus proyecciones hacia el tronco encefálico caudal y la médula espinal, mediante vías bilaterales, descendentes y ubicadas en la línea media.

Estos núcleos del tronco encefálico están bajo la influencia de aferencias descendentes provenientes de los ganglios basales: GPi, Núcleo Subtalámico (NST) y Sustancia Nigra, pars reticulata (SNr). Debido a que la función de dichas estructuras está marcadamente alterada en la EP, las áreas motoras del tronco encefálico, hacia las cuales estas estructuras proyectan y a las que controlan, también podrían ser disfuncionales.³

Materiales y métodos

Caracterización anatómica del NPP

a) Definición y características principales

La Región Locomotora Mesencefálica se encuentra constituida por el NPP y el núcleo cuneiforme; es heterogénea tanto neuroquímica como anatómicamente, estando compuesta por neuronas colinérgicas y no colinérgicas.⁽¹⁾

Definido por primera vez en humanos en el año 1982, el NPP es considerado parte del sistema reticular activador y, como una estructura reticular, se postula que no tiene límites claros.

A pesar de que inicialmente fue considerado un núcleo de relevo en cuanto a su función dentro del sistema reticular activador ascendente, evidencia creciente en la heterogeneidad del NPP y su organización sináptica local, sugiere que bajo su alto nivel de conectividad con sistemas neuronales funcionalmente diferentes subyace una función integradora más que el rol de un simple núcleo de relevo.

Un ejemplo de esta heterogénea conectividad es la manera en que el NPP está integrado a los circuitos de los ganglios basales: distintos tipos funcionales de neuronas en el NPP inervan los ganglios basales y, a la inversa, los ganglios basales proyectan recíprocamente al NPP e inervan diferentes poblaciones neuronales del mismo.⁴

b) Localización y límites

El NPP está localizado en el tronco encefálico superior y tiene una forma irregular, delimitada por los bordes de su población de neuronas colinérgicas.⁴

El extremo rostral del NPP comienza inmediatamente posterior y caudal a la SNc. Luego se extiende caudalmente entre las fibras del pedúnculo cerebeloso superior y el lemnisco medial, terminando hacia abajo adyacente al locus coeruleus.²

En el cerebro humano, el NPP está limitado en su cara lateral por fibras del lemnisco medial y, en su cara medial, por fibras del pedúnculo cerebeloso superior y su decusación. (**Fig. 1**)

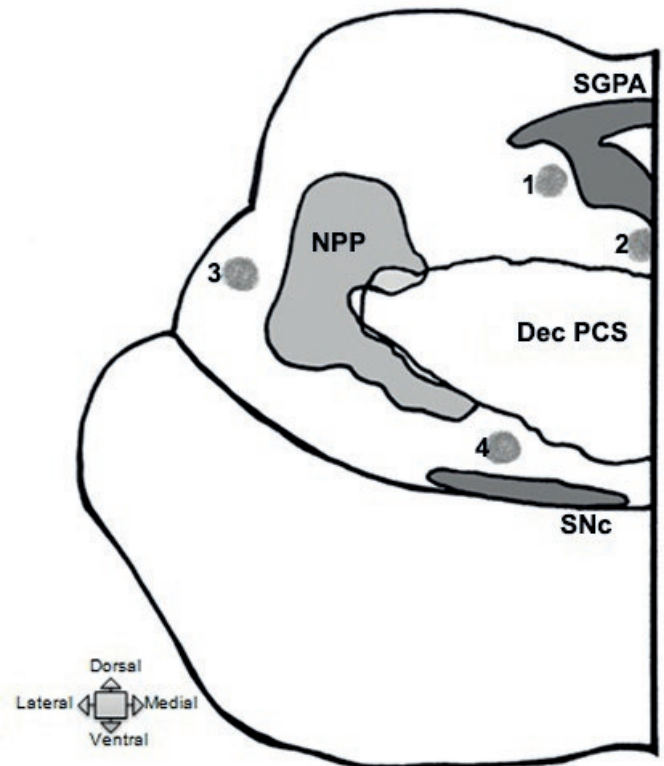


Fig. 1: Esquema de sección axial del NPP y estructuras circundantes a nivel del colículo inferior. Se enumera el aspecto funcional de cada estructura vecina al NPP.

1) Área del núcleo mesencefálico del nervio trigémino (movimiento de mandíbula) y Locus coeruleus (posibles cambios en el estado de alerta); 2) Fascículo longitudinal medial y núcleo troclear (desviación ocular, diplopía); 3) Área del lemnisco lateral (zumbidos), tracto espinotalámico (dolor y temperatura) y lemnisco medial (parestias); 4) Tracto retrobulbar (parpadeo); NPP) Núcleo Pedúnculo Pontino; Dec PCS) Decusación Pedúnculo Cerebeloso Superior; SNc) Sustancia Nigra pars compacta (posibles cambios en el humor); SGPA) Sustancia gris periacueductal

Rostralmente, la cara anterior del NPP contacta el aspecto dorsomedial de la sustancia nigra posterolateral, mientras que el campo retrorubral lo limita dorsolateralmente. (**Fig. 2**)

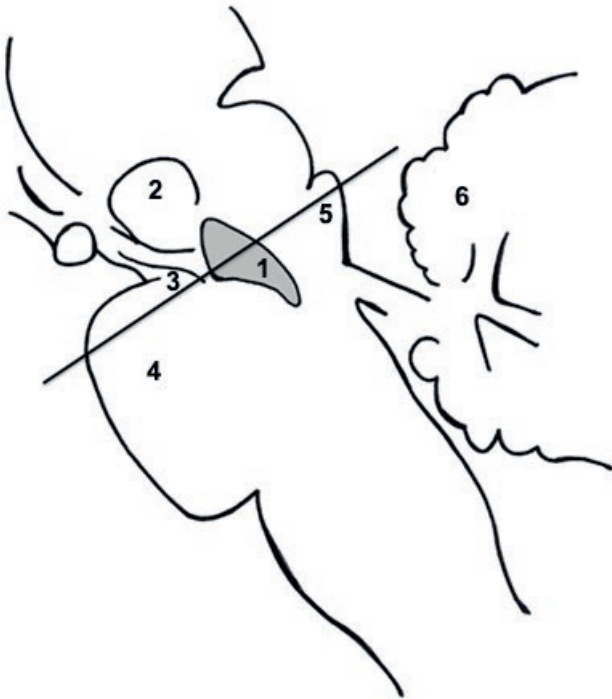


Fig. 2: Esquema sagital que muestra la posición del NPP y su relación con estructuras adyacentes. Se indica el nivel de sección correspondiente al esquema axial (Fig. 1), siendo uno de los más representativos para el estudio del núcleo: a nivel del colículo inferior.

1) Núcleo Pedúnculo Pontino; 2) Núcleo Rojo; 3) Sustancia Nigra; 4) Protuberancia; 5) Colículo inferior; 6) Cerebelo

La porción más dorsal del NPP está limitada caudalmente por los núcleos pontinos cuneiforme y subcuneiforme y, ventralmente, por la formación reticular pontina. El polo más caudal del NPP se encuentra adyacente a las neuronas del locus coeruleus.³

c) Topografía interna (pars compacta/pars dissipata)

Es ampliamente conocido que el NPP está compuesto por una población diversa de neuronas de diferentes tamaños, fenotipo neuroquímico y conectividad. Puede dividirse regionalmente en dos áreas basadas en la densidad celular y los diferentes perfiles de neurotransmisores. La pars compacta del NPP (NPPc) está situada caudal y dorsolateralmente, mientras que las neuronas de la pars dissipata del NPP (NPPd) están distribuidas de forma más espaciada, con una tendencia más rostral.

La NPPc consiste predominantemente en grupos de neuronas colinérgicas, con una menor proporción de neuronas no colinérgicas. La NPPd también incluye neuronas colinérgicas y no colinérgicas, no obstante muestra una variación regional superior y una mayor representación de estos dos grupos celulares en comparación con la NPPc.

Las neuronas no colinérgicas de la NPPc y NPPd son primariamente glutamatérgicas, pero un número menor son noradrenérgicas, dopaminérgicas y gabaérgicas. En los humanos, el número de neuronas colinérgicas en la región del NPP no disminuye consistentemente con la edad.²

La NPPc está localizada dentro de la mitad caudal del núcleo, en su cara dorsolateral. Las células de la NPPd están distribuidas de forma más espaciada dentro del pedúnculo cerebeloso superior y el tracto tegmental central. En el tronco encefálico humano, la población neuronal colinérgica del NPP constituye más del 90% de las neuronas del NPPc, y el 25-75% en la NPPd. La segunda población neuronal prominente contenida dentro del límite tradicional de la NPPd es de tipo glutamatérgico.³

Los diferentes tipos neuronales están heterogéneamente distribuidos en el NPP, no obstante, los territorios funcionales que delimitan (rostral y caudal) están determinados por una mayor densidad de axones gabaérgicos que surgen del NPP rostral en contraste con una mayor densidad de axones colinérgicos y glutamatérgicos que surgen del NPP caudal, produciendo así efectos contrastantes en sus estructuras blanco.

La noción de que el NPP no es heterogéneo en términos de su organización celular no es reciente; el NPP fue dividido originalmente en pars dissipata (rostral) y pars compacta (caudal) sobre la base de la densidad de neuronas colinérgicas, las cuales se pensaba no solo que eran las más representativas, sino el único tipo neuronal en el NPP.

Otras subdivisiones incluyen: tercios rostral, medio y caudal, y la inclusión de un área conocida como el área extrapiramidal mesencefálica, la cual recibe una densa inervación desde los ganglios basales, pero está fuera de los límites colinérgicos del NPP.

En la actualidad el concepto de división rostro-caudal es el más aceptado.

La idea de dos regiones funcionalmente diferentes del NPP está apoyada por la distribución de sus tipos celulares definidos sobre la base de la neuroquímica y la conectividad del NPP con otros sistemas neuronales.

Así, dos proyecciones neuroquímicamente diferentes que surgen desde el NPP rostral y caudal divergen, invadiendo diferentes estructuras, pero también convergiendo en otras. Esta dicotomía funcional parece estar localmente regulada, como así sugiere la evidencia de colaterales axonales de las neuronas del NPP, constituyendo una red sináptica local.

Es interesante que una gran proporción de neuronas de proyección del NPP presentan axones que surcan el NPP en dirección rostral-caudal, proveyendo inervación local que relaciona sinápticamente las porciones rostral y caudal. Esta evidencia de una red local de naturaleza neuroquímica heterogénea apoya el papel del NPP como un integrador entre los sistemas aferente y eferente.⁵

d) Conectividad

Se ha demostrado la existencia de tractos prominentes entre el NPP y el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso superior, y entre el NPP y la médula espinal. También conexiones del NPP con regiones subcorticales rostrales incluyendo el tálamo, el pálido y el NST. Regiones corticales conectan con el NPP a través de la cápsula interna, incluidas el área motora primaria, áreas premotoras y el lóbulo frontal.²

La información proveniente de los estudios sobre la conectividad del NPP demuestra que un número significativo de estructuras tiene una relación selectiva con distintas regiones dentro del NPP.

En el caso de las aferencias del NPP, dos sistemas neuronales importantes, los ganglios basales y la corteza, parecen contactar neuronas en distintas regiones del NPP. Así, las neuronas gabaérgicas eferentes de los ganglios basales, que surgen en la SNr (Sustancia Nigra pars reticulata) y el GPi, principalmente contactan neuronas localizadas en el NPP rostral. En contraste, las neuronas en la corteza y el rafe dorsal inervan preferencialmente neuronas del NPP caudal.

En relación a sus eferencias, el NPP rostral proyecta a la SNr, Sustancia Nigra pars compacta (SNc), GPi y el hipotálamo, mientras que el NPP caudal proyecta al NST, tálamo, área tegmental ventral y los colículos superiores e inferiores. Las diferencias en la conectividad sugieren que existe una reciprocidad funcional en diferentes áreas del NPP con respecto a sus aferencias y eferencias.⁴

d-1) Aferencias

Las aferencias mejor estudiadas del NPP provienen del GPi y de la SNr.²

Las proyecciones palidales hacia el NPP, descienden dorso-medialmente a lo largo del tracto palidotegmental. Una vez en el NPP, de estas proyecciones palidales emergen colaterales que inervan tanto la NPPc como la NPPd.

Las proyecciones del GPi son gabaérgicas y terminan preferentemente en células no colinérgicas de la NPPd. Las pro-

yecciones desde la SNr también son gabaérgicas y también parecen finalizar principalmente, pero no exclusivamente, en las células no colinérgicas de la NPPd en ratas; esto no ha sido demostrado en primates. Se sugiere que el NPP podría ser el principal blanco de las eferencias palidales.

Se han descrito aferencias glutamatérgicas al NPP provenientes del NST en ratas pero no en primates. De forma similar, el núcleo accumbens provee aferencias significativas al NPP de la rata. Sin embargo, se conoce poco de la naturaleza de esta conexión en primates.

Se demostró la existencia de aferencias provenientes de los segmentos cervical y lumbar de la médula espinal hacia el NPP en la rata y el gato, pero no en primates. Estos estudios sugieren que las neuronas colinérgicas del NPP actúan como una estación de relevo para las aferencias sensitivas hacia el tálamo.³

Varias áreas corticales envían fibras al NPP, todas glutamatérgicas. El NPP dorsal recibe aferencias desde la corteza motora primaria. También existen aferencias provenientes del área motora suplementaria, así como también de las cortezas premotora dorsal y ventral.²

En términos generales las aferencias principales al NPP desde los ganglios basales y estructuras relacionadas, en primates, son:

- NPPd Glutamato/Acetilcolina: NST, GPi, SNr.
- NPP en forma general: corteza cerebral.
- NPPc Acetilcolina: Médula Espinal.(3)

d-2) Eferencias

Se encuentran diferenciadas en componentes ascendente y descendente, con neuronas colinérgicas y no colinérgicas que participan en ambos. A pesar de que en su mayoría las neuronas del NPP tienen proyecciones ascendentes y descendentes específicas, algunas emiten colaterales y proyectan en ambas direcciones. Las proyecciones ascendentes del NPP son mucho más prominentes que las proyecciones descendentes.

● Proyecciones ascendentes

Las eferencias ascendentes del NPP proyectan a través del tracto tegmental dorsal y ventral; el tracto tegmental dorsal porta la proyección colinérgica principal. Se piensa que la mayor parte de las neuronas colinérgicas ascendentes del NPP proyectan a todos los núcleos del tálamo en la rata, el

gato y el mono; pero especialmente a los núcleos talámicos asociativos y no específicos de la línea media. Se ha estimado en la rata que el 60% de las neuronas colinérgicas del NPP proyectan al tálamo y que el 90% de las aferencias del NPP hacia el tálamo son colinérgicas.

Las fibras ascendentes también proveen una innervación densa a las estructuras no talámicas de los ganglios basales a través del tracto tegmental ventral. Las neuronas localizadas en el centro o core del NPP son las que proveen la innervación más densa de los ganglios basales. Por lejos, la SNC y el NST son las estructuras más densamente innervadas de los ganglios basales por el NPP. Las eferencias del NPP alcanzan sus blancos en los ganglios basales ascendiendo a lo largo del fascículo lenticular y del ansa lenticularis, las cuales son las vías principales de proyección eferente del GPI.

• Proyecciones descendentes

Los blancos incluyen varias áreas mesencefálicas, pontinas y bulbares, incluyendo diversos núcleos de la formación reticular, núcleos cerebelosos profundos y la médula espinal. Se piensa que estas fibras descendentes proveen un amplio número de colaterales hacia estructuras caudales y hacia el tálamo.

La conexión directa desde el NPP hacia los segmentos cervical y torácico de la médula espinal es principalmente no colinérgica, no obstante un número pequeño de neuronas colinérgicas del NPP podrían proyectar hacia la médula espinal.

A modo de resumen las principales eferencias desde el NPP hacia los ganglios basales y estructuras relacionadas, en primates, pueden agruparse de la siguiente manera:

- NPPd Glutamato/Acetilcolina: NST, GPI, SNC y médula espinal.
- NPP en general: corteza cerebral.
- NPPc Acetilcolina: Caudado, Putamen, Tálamo y tronco encefálico.

En general, las fibras ascendentes y descendentes del NPP en primates son similares a las del gato y la rata.³

Caracterización imagenológica del NPP

La visualización neuroradiológica directa del NPP es más confiable que la ubicación obtenida indirectamente en los atlas neuroquirúrgicos disponibles. Trabajos previos han estudiado el NPP mediante protocolos especiales de RM en grupos pequeños de pacientes parkinsonianos, siendo el

NPP una isla de sustancia gris rodeada de haces de sustancia blanca que puede distinguirse en RM convencionales.⁵

Los cortes de RM más útiles para visualizar el NPP son cortes consecutivos que pasen a nivel del colículo inferior (CI) y por la unión pontomesencefálica. Se recomienda realizar cortes axiales finos (1 a 3 mm), paralelos a la línea bicomissural, y empleando secuencias que permitan buena diferenciación entre la sustancia gris y blanca (de mayor a menor utilidad: densidad protónica, FLAIR, T2).

Los haces de sustancia blanca que rodean la región del NPP se visualizan hiperintensos en T2 en los cortes axiales. La decusación del pedúnculo cerebeloso superior (PCS) puede identificarse claramente en el tegmento ventral, con el lemnisco medial rodeándolo desde su parte anterolateral y dirigiéndose con sentido posterolateral. El tracto tegmental central (TTC) se identifica por delante de la sustancia gris periacueductal (SGPA), más hiperintensa.

El NPP mesencefálico se observa como una región de señal intermedia delimitada anterolateralmente por el sistema lemniscal (SL), anteromedialmente por la decusación del PCS y posteromedialmente por el TTC y la sustancia gris periacueductal. (Fig. 3)

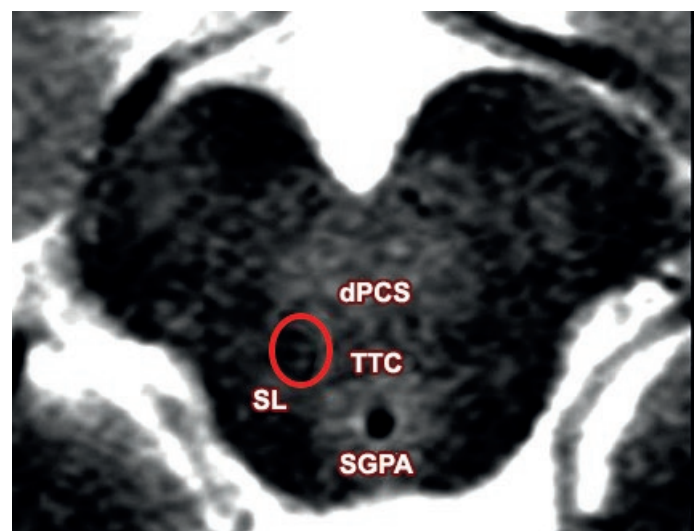


Fig. 3: Corte axial en T2 a nivel del colículo inferior del mesencéfalo. Dentro del círculo rojo se observa la región del NPP, con señal iso-hipointensa. SGPA) Sustancia gris periacueductal; SL) Sistema lemniscal; dPCS) Decusación del pedúnculo cerebeloso superior; TTC) Tracto tegmental central.

En la protuberancia, el NPP es la sustancia gris que se observa entre el codo de los lemniscos (lateral) y el PCS medialmente. No se identifica tan fácilmente como en el mesencéfalo.

El SL y el PCS pueden presentarse como dos bandas hiper-

intensas en forma de arco, entre las cuales se observa en NPP con una señal iso-hipointensa.⁶ (Fig. 4)

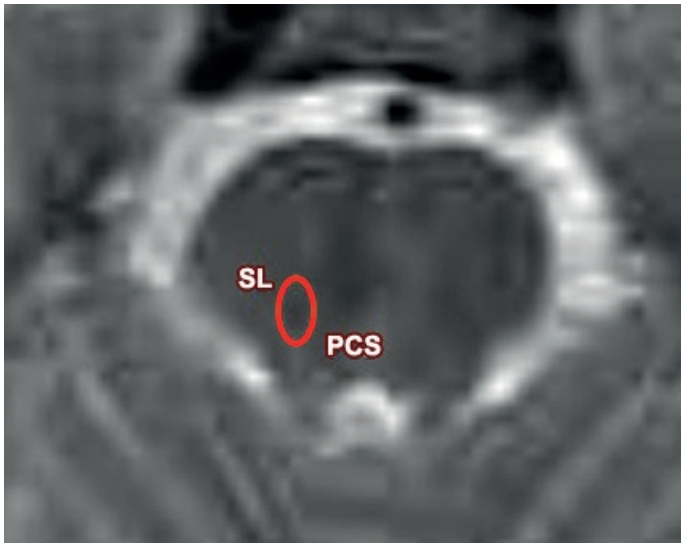


Fig. 4: Cortes axiales en T2 a nivel de la unión pontomesencefálica. El SL (sistema lemniscal) y el PCS (pedúnculo cerebeloso superior) se ven como dos bandas hiperintensas que encierran la región del NPP (óvalo rojo)

En los trabajos comparativos realizados en RM de individuos normales se ha podido determinar que la distancia media que separa al NPP del piso del IV ventrículo fue de $4,5 \pm 0,5$ mm, y la distancia media entre el centro del núcleo y el borde más prominente del CI fue de $4,4 \pm 0,8$ mm.⁷

El núcleo se observa con una señal intermedia y de bordes poco definidos, debido a su naturaleza reticular. El polo rostral del núcleo se observa mucho mejor en cortes de mesencéfalo (a nivel del colículo inferior).

El núcleo se extiende, según la literatura, aproximadamente 5 mm desde allí a lo largo del eje mayor del tronco, lo que da una idea aproximada de la extensión longitudinal. El conocimiento sobre la orientación elongada de este núcleo es importante para intentar que el electrodo de estimulación implantado tenga la mayor cantidad de contactos posibles en el interior del núcleo. En los cortes sagitales la visualización del núcleo es más difícil, puesto que no se distingue tan claramente de las fibras circundantes.⁸

Caracterización neurofisiológica del NPP

Los métodos fisiológicos, incluyendo microregistro y evaluación clínica, se utilizan generalmente para refinar la localización durante los procedimientos de neurocirugía funcional. La marca fisiológica específica del NPP aún no está definida, pero puede ser localizado indirectamente a través de las estructuras anatómicas vecinas.

Mediante microregistro, por ejemplo, se pueden observar, aproximadamente 2 mm caudal a esta área, descargas neuronales de alta frecuencia, aproximadamente a 70 Hz, características de la sustancia nigra.⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Una técnica que reduce el tiempo quirúrgico y es más placentera para los pacientes, ya que puede ser utilizada bajo anestesia general, es la localización mediante potenciales evocados somatosensitivos (PESS), aprovechando la vecindad del NPP con el sistema lemniscal.¹³

Los PESS se obtienen con la técnica habitual (estímulo eléctrico percutáneo en el mediano en el carpo, a 4.1 Hz), con registro en los contactos del electrodo implantado estereotácticamente para estimulación cerebral profunda (ECP) y un electrodo de referencia localizado en el scalp a nivel frontal. El electrodo de ECP registra un potencial P16 de gran amplitud y reproducibilidad, que refleja los impulsos que viajan a través del sistema lemniscal, que se observa inicialmente en el contacto localizado más inferiormente y luego en el más superior. Este potencial disminuye su amplitud al egresar del tronco, y vuelve a aumentar al ingresar al núcleo VPL del tálamo.¹³

Reporte del caso Clínico

a) Aspectos clínicos neurológicos

Reportamos el caso de un paciente de 75 años de edad, de sexo masculino, con diagnóstico confirmado de Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP). Se identificaron antecedentes de diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial controlada farmacológicamente, y cirugía para la exéresis de un meningioma frontal en el año 2002, con muy buena evolución posoperatoria.

En cuanto a los antecedentes familiares se destaca a su madre, ya fallecida, con una gran variedad de síntomas parkinsonianos.

La enfermedad actual se inició en el año 2007 manifestándose por la aparición de temblor asimétrico, bradicinesia generalizada (micrografía, disartria, hipofonía) y caídas frecuentes. A los pocos años los síntomas progresaron añadiéndose bloqueo de la marcha (freezing).

El examen neurológico constató amimia y cara de sorpresa (hipercontracción del músculo frontal), blefarospasmo, limitación vertical de los movimientos oculares, enlentecimiento de los movimientos oculares sacádicos horizontales, hipofonía, rigidez y bradicinesia simétrica, y la presencia de

los signos del cohetes y del aplauso.

En el momento del inicio de la marcha, o durante el intento de giro se presentó, casi en forma permanente, bloqueo severo de la marcha impidiendo continuar con la tarea.

Un número significativo de drogas específicas fueron ensayadas, en forma individual o combinada, alcanzando las dosis máximas tolerables sin obtener una respuesta eficaz en cuanto al control de los síntomas. Entre ellas se destacaron: levodopa, amantadina, donepezilo, rivastigmina, modafinilo, metilfenidato.

Considerando el severo impacto de los síntomas sobre su funcionalidad y ante el fracaso del tratamiento farmacológico se decidió, a la luz del conocimiento anatomofisiológico y experiencias previas reportadas, la resolución quirúrgica consistente en el implante estereotáctico de un electrodo cerebral profundo para la estimulación crónica del PPN.

b) Aspectos quirúrgicos

Luego de la asepsia, y bajo anestesia local, se realizó la fijación de marco estereotáctico Micromar® compatible con RMN, en cuatro puntos a nivel craneano, utilizando barras de extensión.

Se realizó una tomografía axial computada en condiciones estereotácticas. Los cortes, de 1mm de espesor, sin espacio entre ellos, obtenidos en formato Dicom se fusionaron con el estudio de resonancia magnética nuclear, realizado durante los días previos de acuerdo a un protocolo predeterminado para la mejor identificación del NPP y de las estructuras adyacentes.⁶

Las imágenes resultantes de la fusión fueron procesadas por medio de un programa computarizado Win-NEUS® permitiendo la superposición de atlas anatómicos preestablecidos adaptables a cada paciente en particular, de acuerdo a la distancia intercomisural (comisuras blanca anterior y posterior) y a otros parámetros.

La estrategia utilizada para abordar el NPP consistió en identificar la línea mesencéfalo-pontina y trazar una línea perpendicular a esta, 5 mm anterior al piso del IV ventrículo y 7 mm lateral a la línea media, de acuerdo a la distancia intercomisural.

Con respecto a la profundidad del implante, se diagramó la posición del extremo del electrodo 5 mm caudal a la línea mesencéfalo-pontina. (Fig. 5)

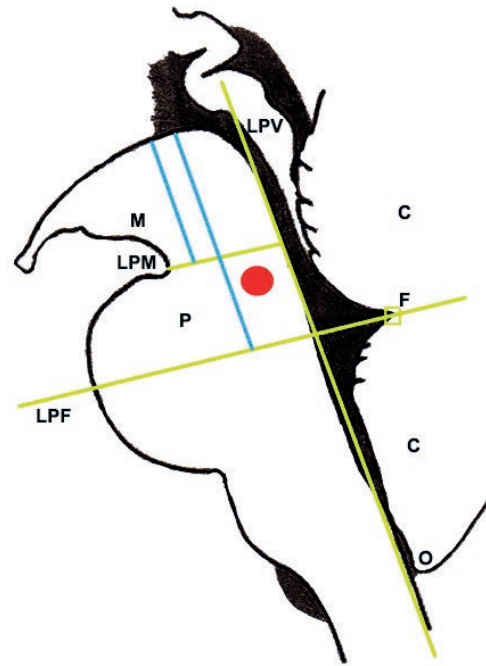


Fig. 5: Diagrama de la ubicación teórica del PPN y representación de los principales límites del tronco del encéfalo. La línea vertical azul sobre la izquierda representa la altura del mesencéfalo. La línea vertical azul sobre la derecha representa la altura del LPF. El círculo rojo indica NPP teórico. LPV) Línea del Piso Ventricular; LPM) Línea Ponto-Mesencefálica; LPF) Línea del Piso Fastígeo; F) Fastigium; M) Mesencéfalo; P) Protuberancia; C) Cerebelo; O) Obex

El blanco resultante de dicha programación indirecta coincidió con el área identificada en las RMN como nuestra diana anatómica.

Las coordenadas obtenidas con este método para la identificación inicial del blanco fueron, en relación a la línea intercomisural, las siguientes:

- X (lateralidad): 8 mm.
- Y (anteroposterioridad): 13 mm por detrás del punto intercomisural (coincidente con la comisura posterior).
- Z (profundidad): 12 mm por debajo de la línea intercomisural.

Luego de la asepsia y colocación de campos, bajo neuroleptoanalgesia, se efectuó un único orificio de trépano del lado derecho guiado de acuerdo a las coordenadas obtenidas y se procedió al descenso y fijación del electrodo octopolar modelo DB220130 (Boston Scientific®).

La confirmación de la correcta ubicación estereotáctica del electrodo implantado de acuerdo a las coordenadas preestablecidas se efectuó mediante radioscopia intraoperatoria en incidencia lateral.

A esta altura se llevó a cabo el monitoreo neurofisiológico por medio de potenciales evocados somatosensitivos con registro a nivel de scalp parietal y luego a partir de cada uno de los contactos del electrodo. (Fig. 6)

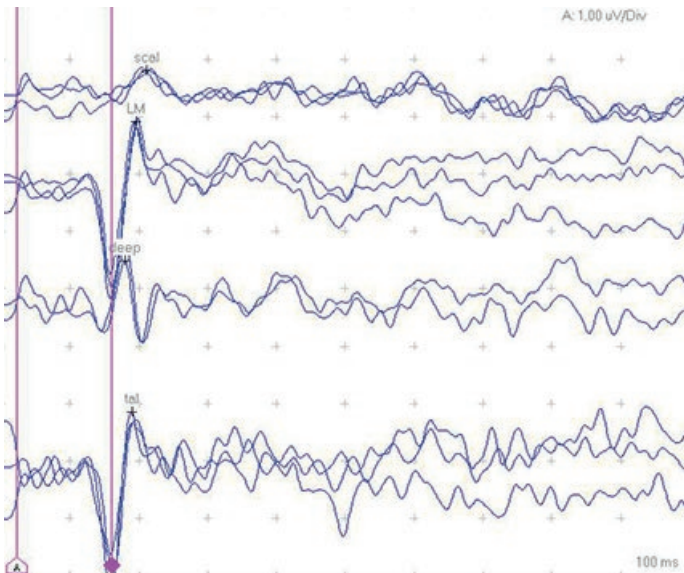


Fig. 6: Trazados de monitoreo neurofisiológico por PESS obtenidos para localizar el NPP. El trazado superior muestra la N20 con registro en scalp, a nivel parietal, a 20 mseg. Luego los registros obtenidos con los contactos del electrodo: P16 del lemnisco medial (LM), la salida del tronco, con menor amplitud (Deep), y por último, el registro en el tálamo (tal).

Posteriormente se procedió a realizar una prueba de estimulación intraoperatoria a través de cada uno de los ocho contactos del electrodo implantado, utilizando un generador externo, en modo monopolar, 90 microsegundos de ancho de pulso, 130 Hz de frecuencia, incrementando progresivamente la intensidad hasta 5 volts o hasta el momento de aparición de efectos no deseados, generados por el reclutamiento de las estructuras vecinas.

Conforme con la ubicación final, el electrodo fue fijado a nivel del orificio de trépano craneano con un sistema de seguridad diseñado a tal fin.

Seguidamente se implantó el generador programable Vericise PC (Boston Scientific®) conectado mediante extensores tunelizados desde el área craneana hasta el bolsillo subcutáneo e infraclavicular del mismo lado.

Los estudios por imágenes de resonancia de control permitieron descartar complicaciones inherentes al procedimiento y la correcta ubicación en el área de interés. (Figs. 7, 8 y 9)

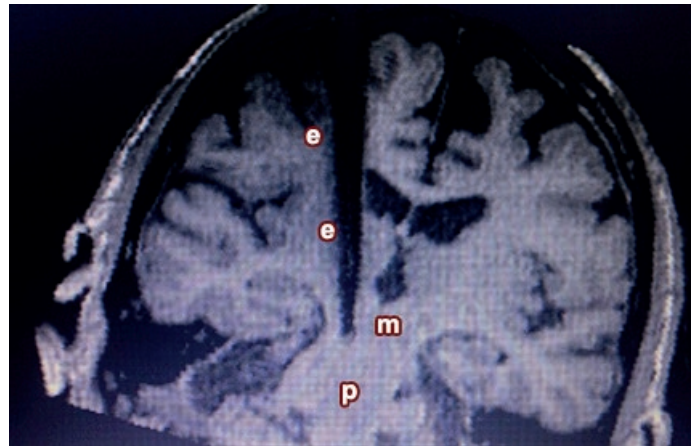


Fig. 7: RMN de control posoperatoria, corte coronal a nivel de la trayectoria del electrodo (e) evidenciando el artefacto que produce el mismo en la imagen de RMN. Mesencéfalo (m), protuberancia (p)

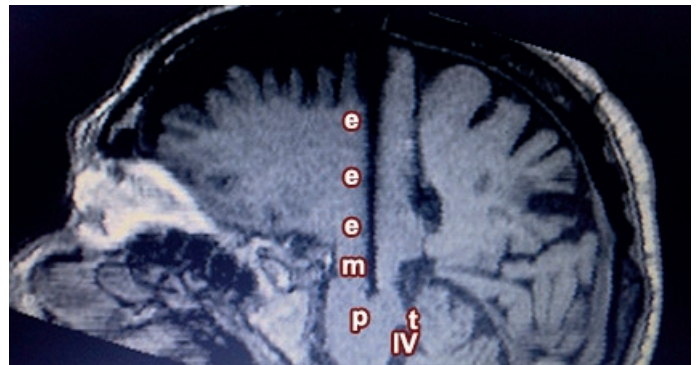


Fig. 8: RMN de control posoperatoria, corte parasagital a nivel de la trayectoria del electrodo (e). Mesencefalo (m), Protuberancia (p), IV ventrículo (IV), techo del IV ventrículo (t)

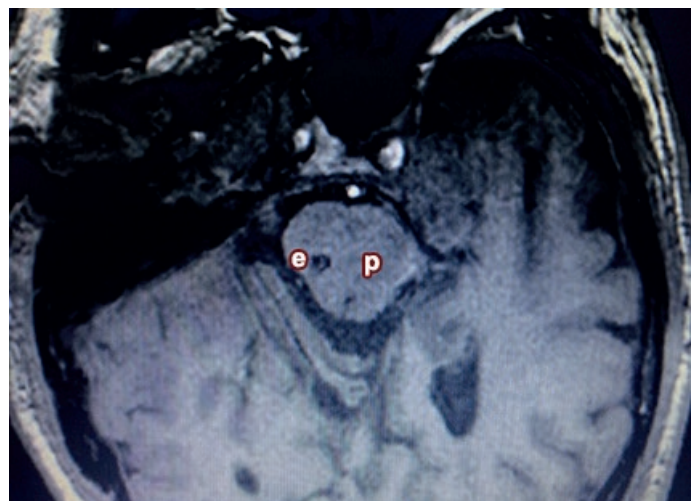


Fig. 9: RMN de control posoperatoria, corte axial a nivel de la protuberancia (p) identificándose del lado derecho el extremo del electrodo (e)

Luego de un período de 21 días, comenzaron las sesiones de programación del dispositivo para obtener el paradigma de estimulación óptimo para el control de los síntomas, el cual quedó configurado de la siguiente manera:

-Triple estimulación monopolar con contactos 3, 4 y 5 negativos y batería positiva, con distribución equitativa de energía (33%, 34% y 35 % respectivamente).

- Amplitud 6 mA.
- Ancho de pulso 70 us.
- Frecuencia 45 Hz.

El paciente fue evaluado previamente a la cirugía, en el período post operatorio inmediato y posteriormente una vez al mes, mediante la subescala III (motora) de la UPDRS, registro gráfico de postura y marcha y consumo de fármacos.

Resultados

La información obtenida de la bibliografía es controversial tanto en el aspecto relacionado a la anatomía y localización del NPP, así como en las indicaciones y efectividad sobre el control de los síntomas.

Nuestros estudios nos indican que el NPP puede ser identificado correctamente en imágenes de RM por sus relaciones con los fascículos vecinos, y que esta ubicación anátomo-radiológica coincide con las coordenadas indirectas planteadas por otros autores.

Los PESS intraoperatorios son una estrategia útil y efectiva para confirmar la ubicación final del electrodo mediante el registro obtenido por las estructuras circundantes.

Adicionalmente reduce significativamente el riesgo de complicaciones por no ser una técnica invasiva intracraneana como el microregistro cerebral, pasible de generar hematoma por lesión vascular.

Las imágenes de RM postoperatorias axiales, fusionadas con el atlas anatómico del nivel correspondiente, confirmaron la correcta ubicación del electrodo en relación al blanco ideal buscado. (Fig. 10)

Los cortes parasagitales de la RM de control, a lo largo del trayecto del electrodo, permitieron corroborar la adecuada profundidad del mismo. (Fig. 11)

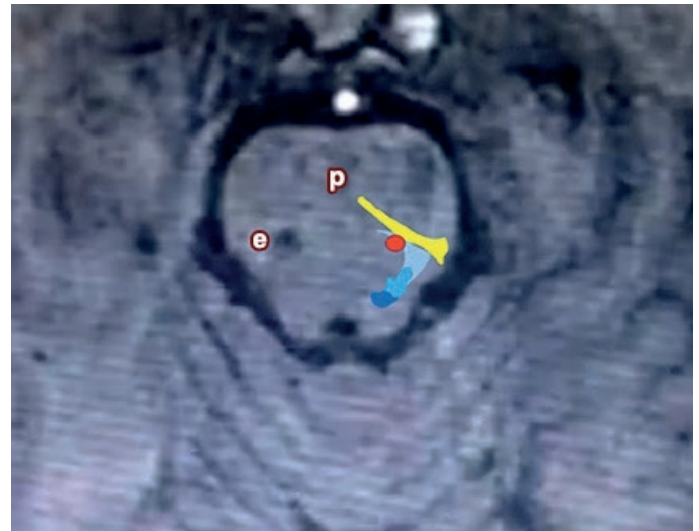


Fig. 10: Reconstrucción axial de la RMN de control posoperatoria fusionada, en el lado opuesto al implante, con el atlas anatómico en el plano de corte correspondiente. Extremo del electrodo (e), Protuberancia (p), simulación contralateral de la ubicación del electrodo (círculo rojo), localizado posterior y medial al Lemnisco medio (en amarillo)

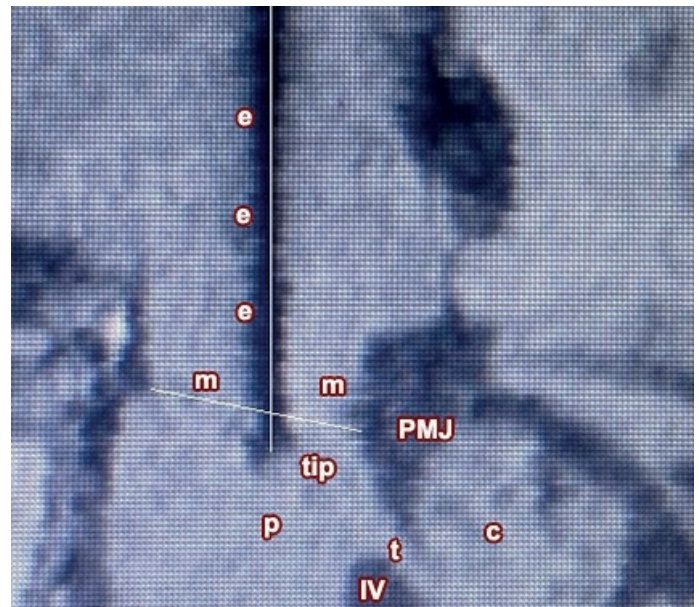


Fig. 11: Magnificación de RMN de control posoperatoria, corte parasagital a nivel de la trayectoria del electrodo (e). Confirmación del extremo del electrodo (tip) a nivel protuberancial, inferior a la línea de unión ponto-mesencefálica (PMJ) mesencéfalo (m), protuberancia (p), IV ventrículo (IV), techo del IV ventrículo (t).

Desde el punto de vista terapéutico, en el caso intervenido y reportado en esta comunicación, se objetivó una dramática mejoría motora manifestada en la marcha y el equilibrio del paciente con la desaparición de los movimientos lentos y tiempos de preparación prolongados, que le impedían incorporarse por sus propios medios e iniciar la marcha.

A los pocos días de iniciada la estimulación recuperó, prácticamente en forma completa, la capacidad para armar la secuencia normal de movimientos para la iniciación de la

marcha traduciéndose en una bipedestación y deambulación casi normal, que se mantiene hasta el último control a los 10 meses de la cirugía.

Adicionalmente se constató una mayor facilidad en la apertura palpebral espontánea y voluntaria así como un incremento del estado de alerta y de la intensidad del volumen de la voz, sugiriendo la posible activación simultánea de la sustancia reticular, durante la estimulación, por la cercanía al NPP.

Discusión

El NPP es una estructura íntimamente ligada al complejo sistema extrapiramidal. Las conexiones descritas con los diferentes relevos que integran el loop ganglios basales-tálamo-cortical fortalecen esta hipótesis. Es ampliamente conocido el beneficio de los núcleos considerados blancos quirúrgicos clásicos para el control de diversos síntomas extrapiramidales y de los efectos indeseados de la medicación.

De esta manera el temblor, la disquinesias y la rigidez-bradiquinesia se reducen significativamente, preferentemente con la estimulación crónica de los núcleos tálamo, GPi, y NST respectivamente.¹⁴

No obstante la estimulación crónica de estas estructuras no logra controlar efectivamente los síntomas axiales, fundamentalmente los relacionados con la marcha, la postura y el equilibrio. Por el contrario la estimulación del NST podría profundizar el deterioro en este grupo de síntomas.¹⁵

Sin embargo, los estudios anatómicos, fisiológicos y los hallazgos de las investigaciones con modelos experimentales han permitido atribuir al NPP un rol protagónico en el control de la estabilidad y la marcha.

Por este motivo esta estructura ha generado tanta atención como probable blanco en la terapia de ECP en aquellos pacientes en los cuales el congelamiento de la marcha y la inestabilidad, que genera caídas a repetición, son los síntomas preponderantes.

De esta manera surge la necesidad de conocer más profundamente su estructura íntima, conexiones, caracterización en imágenes de RM y comportamiento neurofisiológico para alcanzar la máxima precisión en el momento del implante estereotáctico del electrodo.

En el caso clínico presentado en este trabajo se priorizó la identificación anatómica y neurofisiológica del NPP con el fin de lograr el mayor beneficio en el control de la sintomatología.

Los controles de imágenes posoperatorios permitieron corroborar la adecuada ubicación anatómica del electrodo realizando la fusión con atlas preestablecidos.

Conclusiones

El NPP es una estructura anatómica compleja, estrechamente ligada a los trastornos motores presentes en ciertas enfermedades extrapiramidales, principalmente aquellos relacionados con la alteración de la marcha y del equilibrio.

Su identificación en los estudios por RM, para el planeamiento quirúrgico estereotáctico es factible conociendo sus características anatómicas y relaciones con las estructuras vecinas. Así mismo, la confirmación neurofisiológica intraoperatoria por medio de PESS es precisa y segura.

Los resultados obtenidos en el seguimiento a 10 meses permiten inferir que la estimulación crónica del NPP puede ser altamente efectiva para combatir una condición extremadamente invalidante, como es la inestabilidad extrema y el severo compromiso de la marcha, que habitualmente no mejoran e inclusive pueden empeorar con la ECP del GPi y el NST respectivamente.

Es necesario un estudio prospectivo, en el cual se homogenicen la selección del paciente, la localización del blanco y la estrategia quirúrgica para lograr determinar la efectividad y seguridad de esta novel propuesta terapéutica.

Referencias

1. Morita, H.; Hass, C. ; Moro, E.; Sudhyadhom, A.; Kumar, R.; Okun M. Pedunculopontine nucleus stimulation: where are we now and what needs to be done to move the field forward? *Frontiers in Neurology*. Vol 5. 1-13 Dic 2014.
2. Lozano, A.M.; Gildenberg, P.L.; Tasker, R.R. PPN Stimulation for Parkinson's Disease. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Springer. VerlagBerlin/Heidelberg. 2009. 1649 – 1663.
3. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 123. 1767 – 1783. 2000.
4. Martínez-González, C, Bolam, J.P.; Mena-Segovia, J. Topographical organization of the pedunculo pontine nucleus. *Frontiers in Neuroanatomy*. Vol 5. Abr 2011.
5. Zrinzo, L.; Zrinzo, L.V.; Tisch, S.; Limousin, P.D.; Yousry, T.A.; Afshar, F. et al. Stereotactic localization of the human pedunculo pontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain*. Jun 131. 1588-1598. 2008.
6. Bendersky, M.; Gómez, C. Anatomía por resonancia magnética del nucleo pedúnculo pontino en sujetos normales. *Neurotarget* 2016 (en prensa)
7. Zrinzo, L.; Zrinzo, L.V.; Hariz, M. The pedunculo pontine and peripeduncular nuclei: a tale of two structures. *Brain*; 130: e73. 2007.
8. Zrinzo, L.; Zrinzo, L.V.; Massey, L.A. ; Thornton, J.; Parkes, H.G, et al. Targeting of the pedunculo pontine nucleus by an MRI-guided approach: a cadaver study. *J Neural Transm*. Oct;118 (10):1487-1495. 2011.
9. Garcia Rill, E.; Hyde, J.; Kezunovic, N. et al. The physiology of the pedunculo pontine nucleus: implications for deep brain stimulation. *J Neural Transm (Vienna)*. Feb;122 (2):225-35. 2015.
10. Mazzone, P.; Sposato, S.; Insola, A.; Scarnati, E. The deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus: towards a new stereotactic neurosurgery. *J Neural Transm (Vienna)*. Oct; 118(10):1431-51. 2011.
11. Mazzone, P.; Lozano, A.; Stanzione, P.; Galati, S.; Scarnati, E.; Peppe, A.; Stefani, A. Implantation of human pedunculopontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 16:1877–1883. 2005.
12. Mazzone, P.; Sposato, S.; Insola, A.; Dilazzaro, V.; Scarnati, E. Stereotaxic surgery of the nucleus tegmenti pedúnculo pontinus. *Br J Neurosurg*. 22:S33–S40. 2008.
13. Insola, A.; Valeriani, M.; Mazzone, P. Targeting the pedunculo pontine nucleus: a new neurophysiological method based on somatosensory evoked potentials to calculate the distance of the deep brain stimulation lead from the Obex. *Neurosurgery*. Sep;71 (1 Suppl Operative):96-103. 2012
14. Piedimonte, F.C.; Larrarte, G.; Andreani, J.C.; Llorente, J.; Acosta, T.; Piedimonte, L. Optimización de la Identificación Anátomo-Espacial del Núcleo Subtalámico como Blanco Quirúrgico para el Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. *Rev. Arg. Anat. Onl*. 5(1): 6–12. 2014.
15. Odekerken, V.J.; van Laar, T.; Staal, M.J.; Mosch, A.; Hoffmann, C.F.; Nijssen, P.C.; Beute, G.N.; van Vugt, J.P.; Lenders, M.W.; Contarino, M.F.; Mink, M.S.; Bour, L.J. ; van den Munkhof, P.; Schmand, B.A.; de Haan, R.J.; Schuurman, P.R.; de Bie, R.M. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Jan;12(1):37-44