

Método de localización estereotáxica del núcleo pedúnculo pontino en el ser humano

Alfonso Arellano-Reynoso

RESUMEN

El núcleo pedúnculo pontino (NPP) es una estructura heterogénea desde el punto de vista celular, bioquímico y funcional. Forma parte de la *región mesencefálica motora* de forma extensa y se ha demostrado a través de estudios en modelos animales su participación en iniciación y mantenimiento del movimiento. Desde el punto de vista terapéutico se ha encontrado que los modelos animales de enfermedad de Parkinson presentan mejoría con activación y empeoran con la inhibición de este núcleo. Recién se ha realizado las primeras intervenciones quirúrgicas sobre esta estructura en seres humanos, con ellas se ha obtenido información acerca del registro eléctrico y respuesta de los pacientes con la estimulación eléctrica. Para la localización de esta estructura se cuenta en la actualidad con apoyo de estudios de imagen, atlas de estereotaxia, uso de microrregistro transoperatorio, estimulación y valoración del paciente durante dicho procedimiento. Todos estos recursos de localización deben ser utilizados de manera conjunta para mejorar resultados y disminuir al mínimo los riesgos de este procedimiento. Ahora, la intervención sobre este núcleo se vislumbra como una posibilidad de tratamiento de síntomas axiales resistentes a L-dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, estereotaxia, núcleo pedúnculo pontino, estimulación cerebral profunda.

Stereotaxic method to locate the pedunculo pontine nucleus (PPN) in human beings

ABSTRACT

From the cellular, biochemical and functional point of view the pedunculo pontine nucleus (PPN) is an heterogeneous structure. The PPN is part of the *«mesencephalic motor region»* and it has been found to participate in initiating and maintaining movement. From the therapeutic point of view, it has been found that Parkinson's disease animal models show improvement with activation and worsening with inhibition of this nucleus. Only recently have some neurosurgical teams made the first surgical interventions on this structure on human beings, and with these interventions gathered information about registering and clinical response to electrical stimulation during surgery. To locate this structure, we have the aid of images, stereotaxic atlases, micro registering and clinical response of the patient during surgery. All of these tools must be used in a cooperative fashion in order to obtain the best clinical response and to reduce risk as much as possible. Today, the intervention on this nucleus is seen as a possible therapy for L-Dopa resistant axial symptoms in patients with Parkinson's disease and other parkinsonic syndromes.

Key words: Parkinson's disease, stereotaxy, pedunculo pontine nucleus, deep brain stimulation.

El núcleo pedúnculo pontino (NPP) es una estructura celular que se localiza en la parte caudal del mesencéfalo detrás de la sustancia negra al nivel del colículo

inferior. Desde la década de ochenta y noventa aparecieron múltiples reportes acerca de la estructura y función de éste núcleo. En la última década se han publicado diversos

artículos que contienen las primeras experiencias de estimulación del NPP y efectos en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (EPI).

El NPP a estado asociado a estabilidad postural e iniciación y mantenimiento de la marcha, así como de otros movimientos estereotipados. En modelos animales se ha demostrado su capacidad para provocar la iniciación de movimientos después de la estimulación eléctrica o química¹.

La importancia del conocimiento de la función del NPP y su papel regulador del movimiento (principalmente en la marcha y estabilidad postural) se ha vuelto más importante recientemente por limitación de diferentes tipos de tratamiento médico y quirúrgico para mejorar estos problemas, con frecuencia parte de la progresión de la enfermedad a pesar de todas las modalidades terapéuticas. En la actualidad, los pacientes con EPI bien seleccionados con las mejores respuestas y estimulación cerebral profunda (ECP) son obtenidas con el núcleo subtalámico (NST) como blanco estereotáctico^{2,3}. Existen estudios que han evaluado el efecto de la ECP del NST sobre marcha e inestabilidad postural de pacientes con EPI. Los resultados han mostrado una mejoría importante sobre problemas posturales, inestabilidad, marcha y cambios de posición (*ponerse de pie*) con calificaciones en la escala de UPDRS parte III que llegan de 76 hasta 77% (L-dopa off/estimulación on) y 88 a 96% (L-dopa on/ estimulación on) en aquellos pacientes con buena respuesta a la L-dopa en el preoperatorio (38 a 48% de respuesta)^{4,5}. La mejoría obtenida después de la estimulación de este blanco estereotáctico se presenta sobre todo a nivel de la acinesia, temblor y rigidez, sin ningún resultado significativo en signos axiales e inestabilidad postural resistente al tratamiento con L-dopa, los cuales de hecho, son criterios a considerar la ECP como alternativa terapéutica dada la posibilidad de no mejorar a estos pacientes con el procedimiento⁶.

Con la evidencia que se tiene hoy, la estimulación del NPP es una alternativa terapéutica que tiene el objetivo de mejorar síntomas posturales e inestabilidad en el momento de la marcha con reportes de mejoría entre el 50 y 60%. Sin embargo, el número de casos realizados hasta ahora no es suficiente para considerarlo como evidencia para ser comparada con la que ya existe sobre la estimulación de otros blancos mejor conocidos^{2,3}.

De la misma forma que con otros blancos terapéuticos, la localización del NPP debe ser hecha utilizando todos los elementos necesarios para asegurar una precisión que permite ofrecer al paciente mejores posibilidades de mejoría

con un mínimo de efectos secundarios.

OBJETIVO

Conjuntar la información de elementos de imagen y electrofisiología para hacer posible implantación de electrodos de estimulación cerebral profunda en el NPP como tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson con predominio de signos axiales y problemas de la marcha.

ANATOMÍA DEL NPP

Localización y división anatómica del NPP

El NPP es una estructura mesencefálica localizada desde la parte superior del colículo inferior, hasta la parte superior del puente y compuesta por dos partes. La *pars dissipata* (NPPd), constituida por una población neuronal con una baja densidad localizada a nivel intercolicular y que llega hasta la parte superior del puente. La *pars compacta* (NPPc), constituida por una población neuronal densa localizada caudo-dorsalmente al nivel del colículo inferior. Hay algunos atlas anatómicos, topográficos, estereotácticos e imagen en los cuales se puede identificar la región del NPP y sus relaciones con las estructuras mesencefálicas.

Una de las particularidades del NPP es su carácter colinérgico que hace de este núcleo la única estructura mesencefálica visible por medio de tinciones de inmunohistoquímica a base de acetilcolinesterasa. Las tinciones para mielina han sido necesarias para identificar sus relaciones con vías y otros núcleos a nivel del mesencéfalo y puente.

El NPP está limitado lateralmente por fibras del lemnisco medial, medialmente por fibras del pedúnculo cerebeloso superior, rostroventralmente por *sustancia negra* y dorsalmente por núcleos cuneiforme y subcuneiforme

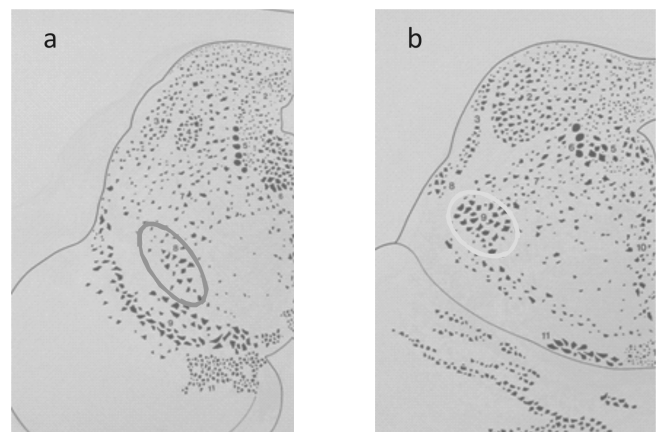


Figura 1. Esquema de cortes de tallo cerebral a nivel de la parte superior del colículo inferior **a** y a nivel de la parte superior del puente **b**. Los óvalos muestran representaciones de los grupos celulares correspondientes al NPP *pars dissipata* **a** y NPP *pars compacta* **b**. (Nieuwenhuys et al, 1988).

Recibido: 3 mayo 2010. Aceptado: 21 mayo 2010.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Alfonso Arellano-Reynoso. Servicio de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama 14269 México, D.F.

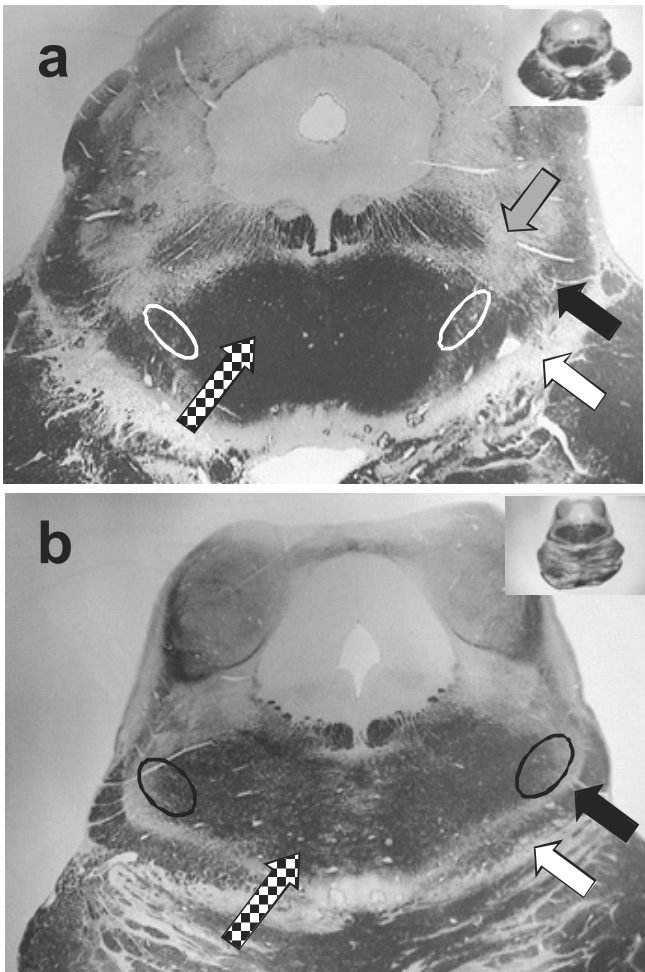


Figura 2. Cortes anatómicos del tallo cerebral a nivel del colículo inferior **a** y a nivel de la parte superior del puente **b**. Es posible la identificación de las estructuras que rodean el NPP. Pedúnculo cerebeloso superior y su decusación (flecha de cuadros), *substantia nigra* (flecha blanca), Lemnisco medial (flecha negra), núcleo cuneiforme (flecha gris). (Duane, 1997).

(figuras 1 y 2). Sus límites rostral y caudal son la parte superior del colículo inferior (a la altura del IV nervio craneal) y la parte más alta del puente⁷⁻¹⁰.

Composición celular

El NPP es una estructura compuesta por población neuronal heterogénea desde el punto de vista neuroquímico y morfológico. Su composición celular está estimada entre 10,000 y 15,000 neuronas¹¹, se pueden encontrar tres tipos diferentes de células en el NPP humano de las cuales los tipos I y II son las más abundantes y conocidas (tabla 1).

Takakusaki, *et al*, observaron que los dos tipos principales de neuronas en el NPP tienen características que permiten identificarlas y comprender sus relaciones con otras estructuras y sistemas funcionales. Las neuronas *tipo I*

Tabla 1. Tipos de neuronas en el NPP.

	Morfología	Neurotransmisor	Localización	Patrón de actividad	Frecuencia	Duración del impulso	Función atribuida
Tipo I	Triangular/ tres a cinco dendritas	Glutamato	PPNd	Episódica	24Hz	0,7ms	Iniciación del movimiento
Tipo II	Poligonal/círculo o siete dendritas	Acetilcolina (50%)	PPNc	Regular	12Hz	2,0ms	Mantenimiento de la marcha

se encuentran en toda la extensión del NPP (75%) pero este es el tipo neuronal predominante en el NPPd. Estas neuronas son de forma triangular y de tres a cinco dendritas pueden ser identificadas. Su neurotransmisor principal es el glutamato, desde el punto de vista neurofisiológico su patrón de actividad se caracteriza por una actividad con descargas o episodios de actividad al momento de iniciación del movimiento. Los registros intra y extracelulares han permitido identificar sus características electrofisiológicas, con una duración de impulso (0.7 ms) y frecuencia de 24 Hz.

Las neuronas *tipo II*: son más localizadas en el NPPc, aglomeradas en la parte dorsolateral del pedúnculo cerebeloso superior a nivel del núcleo del IV nervio craneal. Histológicamente se ha mostrado una morfología poligonal y presentan de cinco a siete dendritas, ellas componen el 25% de las neuronas del total del NPP y su neurotransmisor principal es la acetilcolina (encontrada en el 50% de neuronas *tipo II*). La actividad electrofisiológica registrada se caracteriza por su regularidad a lo largo de ejecución de la marcha y por presencia de complejos anchos (2.0 ms) y de baja frecuencia (12 Hz). Esta actividad regular puede tener relaciones con la regulación de la velocidad de la marcha. En contraste, las neuronas *tipo I* con sus relaciones (aférentes con el *globus pallidus* interno y la *substantia nigra pars reticulata* y eférentes con la médula espinal) son responsables de la regulación e iniciación de la marcha por los núcleos de la base^{1,12-14}. La identificación y localización de la naturaleza bioquímica de los diferentes tipos celulares que conforman las dos partes del NPP son resultado de múltiples trabajos de tinciones de acetilcolinesterasa, mielina y marcadores anterógrados (leucina y leucoaglutinina del *phaseolus vulgaris*) y retrógrados (subunidad B de la toxina del cólera (CTb) y *fluorogold*)^{15,16}. La información obtenida de los registros del PPN en el humano han mostrado una actividad eléctrica caracterizada por presencia de complejos anchos (2.6 ms) con una frecuencia de 8 a 29 Hz (promedio de 14 Hz)¹⁷. Estos resultados corresponden a registros de PPN realizados en ratas y gatos de experimentación¹⁸.

Vías aferentes

El estudio de vías aferentes del NPP ha encontrado como reto la heterogeneidad bioquímica y una alta densidad de relaciones anatómicas y funcionales que guarda este núcleo en un volumen reducido. Las vías aferentes

identificadas en rata, gato y mono; provienen del GPi y de la SNr. Sus dos vías son GABAérgicas y terminan en neuronas *tipo I*, no colinérgicas del NPP *pars dissipata* y en una cierta cantidad de neuronas no colinérgicas del NPP *pars compacta*. Otras vías aferentes como las que provienen del NST, médula espinal, corteza cerebral, amígdala, hipotálamo, *zona incerta* y sistema reticular ascendente han sido descritas en ratas y gatos pero sin evidencia de su existencia en el primate no humano. Las conexiones del NST y NPP con otras estructuras como la SNc son parte de la teoría de excitotoxicidad de la hiperactividad del NST en pacientes con enfermedad de Parkinson¹⁹. Sin embargo de acuerdo con los resultados obtenidos por Mazzone, *et al*, y de acuerdo con el registro del NPP al momento de estimulación del NST no provoca ninguna modificación significativa de la actividad eléctrica del primero, dando evidencia a favor de la ausencia de una vía subtalamomesencefálica significativa hacia el NPP en el ser humano¹⁷.

Vías eferentes

Las vías eferentes del NPP pueden ser de tipo ascendente o descendente. La naturaleza química de las neuronas que dan origen a estas vías no está determinada con precisión y proporciones de fibras ascendentes o descendentes tampoco se conoce a fondo. En promedio el 40% de las fibras ascendentes presenta una decusación hacia los núcleos de la base contralaterales. Esta proporción ha sido determinada por estudios realizados en monos. Las vías ascendentes (de naturaleza colinérgica en su mayoría) llegan por medios de fascículos tegmentales ventral y dorsal hasta el conjunto de núcleos talámicos con predominio de núcleos de la parte medial y asociativa.

Hay otras estructuras hacia las cuales llegan las proyecciones del NPP, principalmente SNc, NST, GPi y estriado. Las eferencias ascendentes hacia la SNc son de naturaleza colinérgica y glutamatérgica y hacen sinapsis con neuronas dopaminérgicas. Estudios realizados en monos han mostrado una proporción del 40% de neuronas del NPP que proyectan hacia la SNc. Estas proyecciones así como las aferentes hacia el NPP forman parte de la teoría de la excitotoxicidad del NPP sobre la SNc y su participación en la degeneración de esta última estructura en el contexto de la enfermedad de Parkinson.

Las proyecciones hacia el NST y el GPi han sido demostradas pero menos definidas que aquellas hacia la SNc. La naturaleza química y origen neuronal del NPP no han sido establecidos con precisión en el primate no humano. Otras eferencias hacia el colículo superior, hipotálamo, *zona incerta*, amígdala y prosencéfalo han sido documentadas en especies menores; pero no en primates no humanos, como en el caso de las aferencias.

Las vías descendentes del NPP han sido documentadas a partir de neuronas no colinérgicas hacia diversas estructuras como formación reticular medular, núcleos cerebelosos profundos y médula espinal. Las eferencias hacia la médula espinal llegan hasta los niveles torácicos y cervicales haciendo sinapsis en las capas intermedias y sustancia gris respectivamente^{20, 21} figura 3.

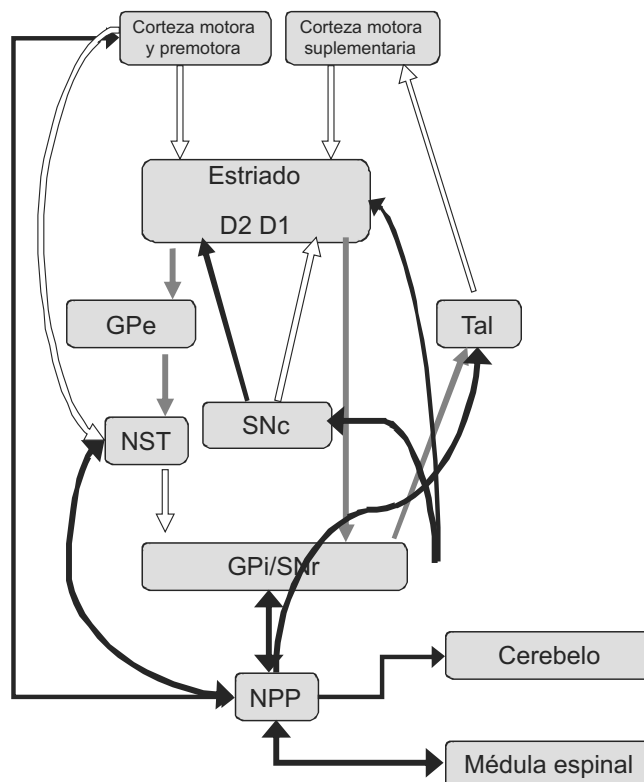


Figura 3. Esquema de relaciones entre núcleos de la base, sistema motor mesencefálico, médula espinal y cerebelo. El papel putativo del núcleo es la coordinación motriz y sensitiva entre médula espinal y sistema motor extrapiramidal al momento de iniciación y mantenimiento del movimiento. En gris se encuentran las vías inhibitoras, en blanco vías excitadoras y negro las vías aferentes y eferentes del NPP. Las flechas negras anchas indican las vías de las cuales se tiene mejor evidencia anatómica y funcional.

El NPP y enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos

En las dos últimas décadas la participación del NPP como elemento importante en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos como parálisis supranuclear progresiva (PSP) ha ganado gran importancia, sobre todo tras la experiencia de la dificultad que se ha tenido para mejorar los síntomas axiales, marcha y inestabilidad postural, cuando estos son resistentes al tratamiento con L-dopa y estimulación de los blancos estereotácticos conocidos hasta el momento. Hay múltiples trabajos que han puesto en evidencia la degeneración

neuronal colinérgica selectiva (Ch5) correspondiente al NPP en estudios histopatológicos que comparan especímenes obtenidos de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y PSP con especímenes obtenidos de pacientes sin ninguna afectación neurológica²². El proceso degenerativo neuronal implica disminución de la cantidad de células del NPP del 57% en especímenes parkinsonianos y hasta 79% en los especímenes que provienen de pacientes con PSP, respetando otras estructuras colinérgicas. Las técnicas utilizadas han demostrado este fenómeno tras las tinciones con inmunohistoquímica para acetilcolinesterasa y diaforasa NADPH. Jellinger ha confirmado estos resultados en un estudio morfométrico del NPP comparando la EPI, PSP y enfermedad de Alzheimer encontrando disminución significativa de la cuenta celular en las dos primeras patologías (53 y 60% respectivamente) con una disminución no significativa en la enfermedad de Alzheimer (29 a 33.8%)^{23,24}.

Múltiples trabajos en animales han confirmado presencia de relaciones funcionales y anatómicas entre el estado parkinsoniano y NPP en un espectro de características que van desde el aumento de actividad motriz al momento de la estimulación del NPP en el mono, hasta la mejoría del parkinsonismo inducido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en el mono tras la estimulación del NPP o inyección de agonistas GABA (bicuculina) en el NPP. Estos trabajos han puesto en evidencia el papel del NPP en el origen de los síntomas parkinsonianos (principalmente la akinesia) y también han permitido confirmar la actividad recíproca entre núcleos de la base y NPP^{25,26}.

Reportes precedentes de estimulación del NPP en el humano

Hoy existen tres publicaciones de la estimulación del NPP en el humano. El trabajo previo de Jenkinson en 2004; ha dado las bases de estimulación del NPP en el mono tratado con MPTP; que presentó un aumento importante en la generación de movimientos tras la estimulación²⁶. Este resultado ha sido uno de los argumentos para intentar la estimulación del NPP humano. En 2005; se publicaron simultáneamente dos reportes de estimulación del NPP en dos pacientes con enfermedad de Parkinson en cada uno de ellos^{17,27,28} tablas 2 y 3.

Los trabajos de los dos equipos tienen similitudes en relación a características clínicas de pacientes, así como resultados obtenidos. La selección de los pacientes ha sido hecha en base a una severidad importante de la enfermedad y un compromiso particular de la marcha y estabilidad postural. La duración de la enfermedad no ha sido menor de 11 años y la evaluación con la escala de UPDRS III ha sido superior a 60 en todos los casos. Los dos equipos han utilizado diferentes técnicas de localización del blanco y sólo Mazzone, *et al*, han realizado registro transoperatorio

Tabla 2. Características de trabajos de estimulación cerebral profunda del NPP.

	Mazzone, <i>et al</i>	Plaha, <i>et al</i>
Número de pacientes	2	2
Edad de los pacientes (años)	No especificada	60/60
Duración de la enfermedad (años)	12/11	30/12
UPDRS en off preoperatoria	76/82	60/75
Tipo de anestesia	Local	General
Técnica de localización	Ventriculografía	IRM
Registro transoperatorio	Sí	No
Estimulación y valoración clínica en transoperatorio	Sí	No
Observaciones	Estimulación del NST y registro simultáneo del NPP	IRM en transoperatorio para confirmar la posición de los electrodos

Tabla 3. Resultados de estimulación del NPP.

	Mazzone, <i>et al</i>	Plaha, <i>et al</i>
Localización del blanco	X=13mm Y=CP Z=12.513mm ^a	Relaciones anatómicas en la IRM
Implantación bilateral de los electrodos	Sí	Sí
Parámetros de estimulación	10Hz	20-25Hz
Resultados clínicos en posoperatorio (UPDRS) y mejoría (%)	No especificados	Off/off=56 / 68% Off/on=25 / 33% On/on=17 / 16% On/off=21 / 24%
Escalas de evaluación de la marcha	Sub-score UPDRS	Sub-scores UPDRS. Tinetti ^b
Disminución de dosis de L-dopa en posoperatorio	No especificado	47% et 18%

^a En relación a la línea CA-CP ; ^b Tinetti, 1986.²⁸

del NPP con estimulación simultánea del NST bajo anestesia local obteniendo el primer registro del NPP en el ser humano. En contraste, Plaha, *et al*, en ausencia de registro y estimulación, hicieron un control de RM en transoperatorio para verificar la posición de electrodos en pacientes intervenidos bajo anestesia general.

Los resultados obtenidos por los dos equipos son comparables en relación al beneficio obtenido con estimulación. Los detalles de la respuesta después de la estimulación con abordados de una forma más exhaustiva por Plaha, *et al*, con una evaluación de los subscores de UPDRS y escala de Tinetti²⁹. En este trabajo se especifica mejoría significativa de las escalas incluso más allá del beneficio obtenido con administración de L-dopa en casi todos parámetros en los dos pacientes estimulados, salvo temblor, ponerse de pie y postura en un paciente. Los parámetros que señalan una mejoría de la marcha y estabilidad fueron mejorados en los dos pacientes de forma significativa.

Un consenso de las dos publicaciones ha sido una mejor respuesta con estimulación a baja frecuencia (entre 10 y 25 Hz) y el efecto contrario con altas frecuencias, fenómeno ya descrito extensamente en varios trabajos de experimentación animal^{26,30}.

Localización del núcleo pedúnculo pontino

Para realizar la localización del NPP en el ser humano se deben utilizar los elementos necesarios para asegurar la precisión del procedimiento quirúrgico de manera que la posibilidad de éxito sea próxima al 100% y de fracaso o complicaciones disminuya al mínimo. Hasta ahora los diferentes métodos de localización estereotáctica consisten en:

1. Visualización directa del blanco en estudios de imagen (RM).
2. Localización indirecta de estructuras por medio de referencias anatómicas y su comparación con diferentes atlas de estereotaxia.
3. Registro en el transoperatorio descendiendo por la trayectoria, hasta el blanco definido previamente por exámenes de imagen.
4. Estimulación transoperatoria en paciente despierto para verificar efectos clínicos deseados y secundarios a la estimulación.

Visualización en estudios de imagen

De acuerdo a datos anatómicos obtenidos de tinciones para mielina y acetilcolinesterasa en especímenes obtenidos de sujetos normales, con enfermedad de Parkinson y PSP, el NPP puede ser localizado en cortes axiales de la secuencia T2 de RM en alta definición a nivel del mesencéfalo con los siguientes límites:

1. Ventralmente: *substantia nigra pars compacta* y lemnisco medial (hipointensidad entre tegmento y pedúnculo cerebral)
2. Dorsalmente: núcleo cuneiforme (no visible en la RM)
3. Rostralmente: la parte superior del colículo inferior
4. Caudalmente: límite entre colículo inferior y puente

La visualización de todas estas referencias en RM no es posible, por lo que la ayuda de atlas de anatomía y estereotaxia es necesaria. La visualización de otras secuencias como el STIR (inversión-recuperación) pueden ser utilizadas para localizar *substantia nigra* y pedúnculo cerebeloso superior y su decusación figura 4.

Localización con ayuda de atlas de estereotaxia

Uno de los atlas de estereotaxia más utilizado y validado es el de Schaltenbrand y Warren de 1977. Ahora existen versiones digitalizadas de éste las cuales pueden ser utilizadas al momento de procedimientos de localización de blancos estereotácticos, ayudando al neurocirujano a comparar la anatomía visualizada por medio de RM con la superposición de la división estructural de cortes corres-

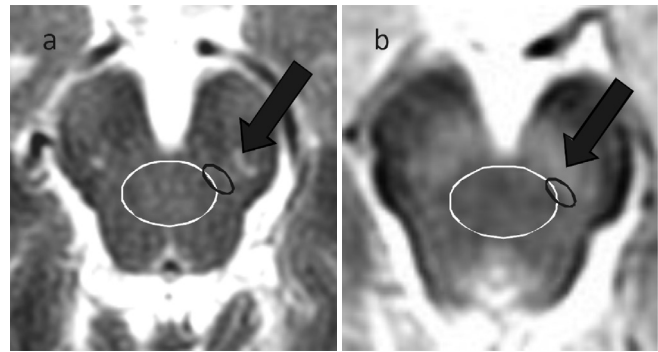


Figura 4. Secuencia T2 (a) y STIR (b) de RM de mesencéfalo a nivel del colículo inferior. Con la ayuda de atlas de anatomía la localización probable del NPP puede ser determinada con la visualización de la *substantia nigra* (flecha) y el pedúnculo cerebeloso superior y su decusación (óvalo blanco). El óvalo negro muestra la localización aproximada del NPP en relación a la SN y al pedúnculo cerebeloso superior.

pondientes. Al momento de operaciones realizadas por Plaha, *et al*, las coordenadas utilizadas para la localización del NPP fueron:

X= 13mm a cada lado de línea media

Y= CP

Z= 12 a 13 mm por debajo de CP

Estas coordenadas han dado buena correspondencia con efectos clínicos esperados durante la estimulación del NPP en transoperatorio y posoperatorio. Con la utilización del atlas de Schaltenbrand se puede encontrar el NPP desde 10 a 17 mm a cada lado de la línea media, 12 mm por debajo de la comisura posterior. La mejor visualización del NPP es encontrada entre 13 y 16 mm a cada lado en relación estrecha con la *substantia nigra* figura 5.

Localización por medio de registro transoperatorio

Hasta ahora la única evidencia de microregistro del NPP es la publicación de Mazzone, *et al*, en el año 2005. En una trayectoria de 76 a 80° sobre el plano coronal encontraron una zona sin actividad de 4 a 5 mm, seguida de una longitud de registro de 7.1 a 9.7 mm. Esta actividad comienza con una frecuencia de 8 a 29Hz (mediana de 14, obtenida de 27 trayectorias), una amplitud de $224\mu V \pm 60$ con una franca fase positiva (figura 6) y complejos de $2.6ms \pm 810 \mu s$. La primera parte del trayecto de 3mm ha sido seguida de una actividad típica de la *sustancia negra* de 4 a 5mm, finalmente una tercera parte de 1 a 2mm de trayecto con las mismas características de la primera parte del trayecto (actividad presumida del NPP). Con esta información se puede identificar la actividad eléctrica del NPP en concordancia con la localización del blanco por técnicas de imagen. Ninguna modificación en el registro ha sido encontrada al momento de la estimulación simultánea del NST o al momento de la realización de movimientos pasivos de articulaciones o con estímulos auditivos.



Figura 5. Imagen del atlas de Schaltenbrand correspondiente a un corte sagital a 13 mm de la línea media. La proyección de la comisura anterior (CA) y de la comisura posterior (CP) sobre las estructuras sirve para visualizar mejor las relaciones entre la línea CA-CP y el NPP. La línea verde muestra la posición del NPP justo por debajo de la CP.



Figura 6. Registro de actividad eléctrica del NPP, caracterizada por una amplitud baja, fase positiva predominante y presencia de complejos anchos (Mazzone, et al, 2005).

Tabla 4. Elementos prácticos para la localización estere del NPP.

	Elementos	Observaciones
RM	NPP justo por detrás de la sustancia negra (hipointensidad) y justo al lado del pedúnculo cerebeloso superior (ligera hiperintensidad)	Secuencia T2, cortes axiales finos a nivel del colículo inferior
Atlas	X=13mm Y=CP Z=12-13mm au-dessous CP	De acuerdo al atlas de Schaltenbrand y Warren.
Microregistro	Frecuencia de 8 a 29Hz Amplitud de 224µV± 60 Complejos anchos de 2.6ms ± 810 µs	Fase positiva predominante. Actividad presente desde 9 mm sobre el blanco estereotáctico. Posible interposición de actividad de la sustancia negra en una parte importante del trayecto
Estimulación transoperatoria	Mejoría de bradicinesia con frecuencias de estimulación baja (<25Hz).	Los beneficios de estimulación posoperatoria en marcha e inestabilidad son más importantes que aquellos obtenidos en la bradicinesia y rigidez en transoperatorio.

Estimulación transoperatoria del NPP

Los trabajos de Jenkinson, et al, en 2004 demostraron en el mono parkinsoniano que la estimulación de baja frecuencia del NPP producía mejoría de la acinesia con aumento de la actividad motora medida por el número de

movimientos por día y por el contrario con estimulación a alta frecuencia produce agravación de los síntomas. En el ser humano la única experiencia publicada es la de Mazzone, et al, quienes encontraron una ligera pero significativa mejoría de la acinesia en transoperatorio con estimulación a 2 y 10 Hz y una agravación a 80Hz.

DISCUSIÓN

Hoy en día la estimulación del NST ha mostrado sus efectos benéficos en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática; corroborados por una larga experiencia proveniente del trabajo de múltiples centros neuroquirúrgicos en el mundo desde los noventa. Ahora se han identificado formas clínicas de la enfermedad de Parkinson más benéficas con estimulación cerebral profunda (ECP) del NST y otros blancos, así como efectos secundarios del procedimiento^{2,3}. El conocimiento de la ECP del NST no ha terminado y nuevas indicaciones aparecen después de la identificación de efectos a nivel asociativo y límbico. Incluso en la enfermedad de Parkinson idiopática, el tratamiento temprano por medio de la ECP del NST puede tener como resultado un cambio en la evolución de la enfermedad, de acuerdo a la teoría de la excitotoxicidad del NST sobre la *substantia nigra pars compacta*¹⁹. A pesar de esta evidencia positiva y el futuro de la estimulación del NST, sus limitaciones y complicaciones son también, bien conocidas. Los efectos sobre el estado de ánimo del paciente y el riesgo de descompensación cognitiva no son despreciables, llevando a algunos equipos neurológicos y neuroquirúrgicos a reforzar acerca de la observación cuidadosa de criterios de selección de pacientes en los que se indica la ESC del NST⁶. Como resultado, esta experiencia ha concluido que una de las limitaciones de la ECP como tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática es la presencia de síntomas axiales resistentes a tratamiento con L-dopa, incluyendo problemas de marcha e inestabilidad postural^{4,5}.

El NPP como elemento determinante de la región motriz mesencefálica (RMM) ha mostrado en modelos de experimentación su papel en la regulación del tono muscular y promotor de la marcha, estos resultados fueron obtenidos en trabajos en gato descerebrado y bajo estimulación eléctrica y química. Las relaciones anatómicas y funcionales del NPP con núcleos de base y médula espinal han llevado a la conclusión de considerar a esta estructura como un centro de integración de información entre estas estructuras, permitiendo ejecución de la marcha^{1,14}. En el ser humano, los estudios comparativos entre el preoperatorio y posoperatorio han llevado a la conclusión de la participación del NPP como una de las explicaciones de la mejoría de la marcha con la ECP, misma aún más que las obtenidas con el mejor efecto de la L-dopa. Las razones que explican este fenómeno son las relaciones inhibitoras entre el complejo

funcional NST-GPi-SNr y el NPP^{31,32}. La posibilidad de la estimulación eléctrica o química del NPP como una alternativa para mejorar los problemas de marcha e inestabilidad postural en los pacientes parkinsonianos ha impulsado los estudios de esta nueva opción en modelos experimentales como rata, gato y mono, con resultados positivos en relación a las modificaciones en la bradicinesia secundaria al parkinsonismo inducido por MPTP^{30,33}. Después de los resultados obtenidos por Jenkinson, *et al*³⁴, el interés por intentar la ECP del NPP en el ser humano ha producido las primeras experiencias en pacientes operados en Italia e Inglaterra por los equipos de Mazzone y Plaha respectivamente. A pesar de diferentes técnicas y de la exhaustividad de la evaluación de los pacientes operados, los resultados han mostrado una mejoría significativa de la marcha e inestabilidad postural incluso mayor que el beneficio obtenido por la L-dopa y sin efectos secundarios. Las bajas frecuencias de estimulación (10-25Hz) que han permitido una mejoría clínica y las altas frecuencias (80 Hz) que han provocado una agravación de los síntomas correspondientes a los parámetros efectivos en los modelos animales de experimentación, nos permiten confirmar el efecto estimulador del NPP en sus aferencias en los núcleos de la base. En contraste, la ausencia de respuesta del NPP secundaria a la estimulación transoperatoria del NST por Mazzone, *et al*, despierta la incógnita de la importancia de la vía subtálamo-mesencefálica en el ser humano a pesar de los datos obtenidos de estudios realizados en animales de experimentación.

Desde el punto de vista económico, las bajas frecuencias de la ECP del NPP tienen como consecuencia agregada un ahorro por aumento de la vida de la batería del estimulador^{17,27}. Por último, si ha futuro la ECP del NPP puede demostrar sus efectos terapéuticos en problemas de la marcha e inestabilidad postural resistentes al tratamiento con la ECP de otros blancos estereotácticos (NST, el *estándar de oro*) y sus combinaciones con L-dopa se podrá confirmar la naturaleza no dopaminérgica de su efecto en el ser humano. En este caso y con las evidencias que se tienen en relación a la degeneración del NPP en los pacientes parkinsonianos y con PSP, un intento de ECP del NPP podrá ser vislumbrado en el segundo grupo de pacientes esperando una mejoría transitoria de síntomas y por ende calidad de vida²⁷.

Con este trabajo se muestran todos los elementos publicados hasta hoy para realizar la localización del NPP. Se tienen las ventajas de la localización en relación a los atlas de estereotaxia hecha por Mazzone, *et al*, y de localización anatómica, no invasiva de Plaha, entre las técnicas de imagen de RM. El trabajo de Mazzone, *et al*, a dado la riqueza del registro transoperatorio y el de Plaha, *et al*, su extraordinario análisis del estado clínico en pacientes antes y después de la operación, con y sin los efectos de la L-dopa y estimulación.

CONCLUSIONES

La estimulación cerebral profunda del núcleo pedúnculo pontino ha demostrado sin duda alguna sus beneficios en modelos animales de la enfermedad de Parkinson y recién en pacientes parkinsonianos. Sin embargo, la cantidad de pacientes operados no permite tener el nivel de evidencia necesario para obtener conclusiones sólidas. Es necesario aumentar la cantidad de pacientes estimulados para tener resultados que puedan ser analizados y comparados con aquellos obtenidos por estimulación del NST, el actual *"estándar de oro"*.

REFERENCIAS

1. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia Efferents to the Brainstem centers controlling Postural Muscle Tone and Locomotion: A New concept for understanding Motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003;119:293-308.
2. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Dowsey-Limousin P, Benazzouz A, Le Bas JF, Benabid AL, Pollak P. Five years Follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
3. Rodríguez-Oroz MC, Zamarbide I, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind and open label evaluation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004;75(10):1382-5.
4. Yokoyama, T, Sugiyama, K, Nishizawa, S, Yokota, N, Ohta, S, Uemura, K. Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1999;45(1):41-7;discussion 47-9.
5. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, Papadopoulos S, Demeret S, Bonnet AM, Cornu P, Damier P and Agid Y. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:595-600.
6. Welter ML, Houeto JL, Montcel T, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125, 575-83.
7. Delmas A, Pertuiset B. Topométrie Cranio-encéphalique chez l'homme. Masson 1959.
8. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. The human central nervous system. A synopsis and atlas. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
9. Duvernoy H. The Human brain stem and cerebellum. Surface structure, vascularization and three-dimensional sectional anatomy with MRI. Springer-Verlag Wien New York, 1995.
10. Duane E. Neuroanatomy. An atlas of structures, sections and systems. 5th ed. Lippincott-Williams and Wilkins, 1997.
11. Garcia-Rill E, Biedermann JA, Chambers T, Skinner RD, Mrak RE, Husain M, Karson, C N. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1995;66: 321-35.
12. Takakusaki K, Shiroyama T, Kitai ST. Two types of cholinergic neurons in the rat tegmental pedunculopontine nucleus: electrophysiological and morphological characterization. *Neuroscience* 1997;79: 1089-109.
13. Takakusaki K, Shiroyama T, Yamamoto T, Kitai ST. Cholinergic and noncholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *J Comp Neurol* 1996;371:345-61.

14. Takakusaki K, Oohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Progress in Brain Research* 2004;143:231-7.
15. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 1994;344:210-31.
16. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1994;344: 190-209.
17. 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* 2005;16(17):1877-81.
18. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; Vol. 123,(9):1767-83.
19. Rodríguez MC, Obeso JA, Olanow CW. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 1998;44(3 Suppl 1):S175-88.
20. Futami T, Takakusaki K, Kitai ST. Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neuroscience Research* 1995;21(4):331-42.
21. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *J Comp Neurol* 1994; 344: 232-41.
22. Hirsch E, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Neurobiology* 1987;84:5976-80.
23. Jellinger K The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosur Psychi* 1988;51(4):540-3.
24. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26(1):41-6.
25. Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain* 2002;125: 2418-30.
26. Jenkinson N, Nandi D, Miall R, Chris, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport* 2004;15(17): 2621-4.
27. Plaha, Puneet; Gill, Steven S. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;28:16(17):1883-7.
28. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007;130(Pt 6):1596-607.
29. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986;34(2):119-26.
30. Nandi D, Liu X, Winter JL, Aziz TZ, Stein JF. Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate. *J Clin Neurosc* 2002;9(2):170-4.
31. Allert, N. Volkmann, J. Dotse, S. Heftner, H. Sturm, V. Freund, H. J. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2001;16(6):1076-85.
32. Munro-Davies L E, Winter J, Aziz T Z, Stein J F. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Experimental Brain Research* 1999;129(4):511-7.
33. Jenkinson N, Nandi D, Aziz TZ, Stein JF. Pedunculopontine nucleus: a new target for deep brain stimulation for akinesia. *Neuroreport* 2005;28;16(17):1875-6.
34. Shink E, Sidibé M, Smith Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *J Comp Neurol* 1997;382:348-63.