

Núcleo Pedúnculo Pontino

Pedunculo Pontine Nucleus

Dres. Fabián Piedimonte¹, Tania Acosta².

1. Fundación Cenit para la Investigación en Neurociencias. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

2. Asistente de Comité Editorial de Revista Neurotarget.

En relación a algunos trastornos motores, principalmente la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada y la parálisis supranuclear progresiva, diversos signos y síntomas son refractarios al tratamiento farmacológico y a las estrategias quirúrgicas clásicas, como los trastornos de la marcha, la inestabilidad postural y las caídas a repetición.

Evidencia reciente sugiere que el Núcleo Pedúnculo Pontino (NPP), más ampliamente la “Región Locomotora Mesencefálica”, está involucrado en la génesis de dichos trastornos¹. Esta región del tronco encefálico está bajo la influencia de aferencias descendentes provenientes de los ganglios basales: Globo Pálido interno (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 disfuncionales². El extremo rostral del NPP comienza inmediatamente posterior y caudal a la Sustancia Nigra pars compacta (SNC), luego se extiende caudalmente entre las fibras del Pedúnculo Cerebeloso Superior (PCS) y el lemnisco medial, terminando hacia abajo adyacente al Locus Coeruleus². Está limitado en su cara lateral por fibras del lemnisco medial y, en su cara medial, por fibras del PCS y su decusación. Rostralmente, la cara anterior del NPP contacta el aspecto dorsomedial de la sustancia nigra posterolateral, mientras que el campo retrorrubral lo limita dorsolateralmente (**Figura 1**).

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 Coeruleus³.

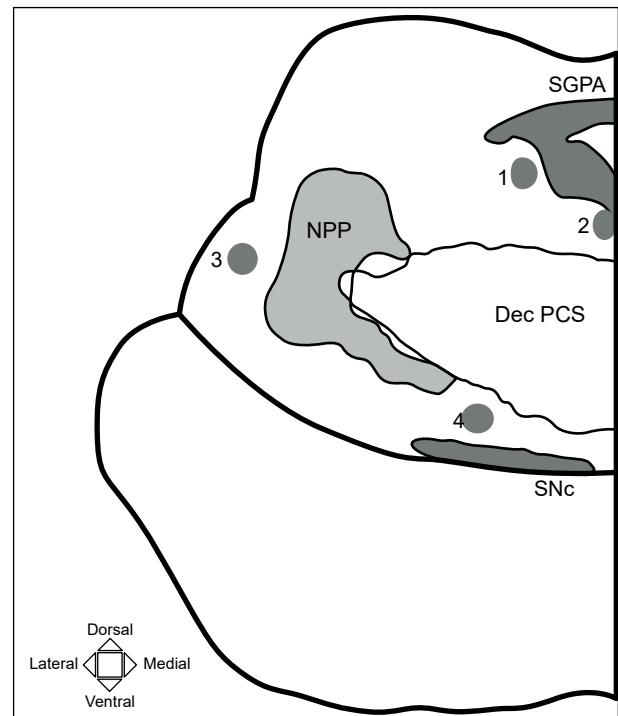


Figura 1: Esquema de sección axial del NPP y estructuras circundantes a nivel del colículo inferior. Se enumera el aspecto funcional de cada estructura vecina al NPP. 1) Área del núcleo mesencefálico del nervio trigémino (movimiento de mandíbula) y Locus coeruleus (posibles cambios en el estado de alerta); 2) Fascículo longitudinal medial y núcleo troclear (desviación ocular, diplopía); 3) Área del lemnisco lateral (zumbidos), tracto espinotalámico (dolor y temperatura) y lemnisco medial (parestesias); 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.

El NPP 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.

En la actualidad el concepto de división rostrocaudal es el más aceptado. La idea de dos

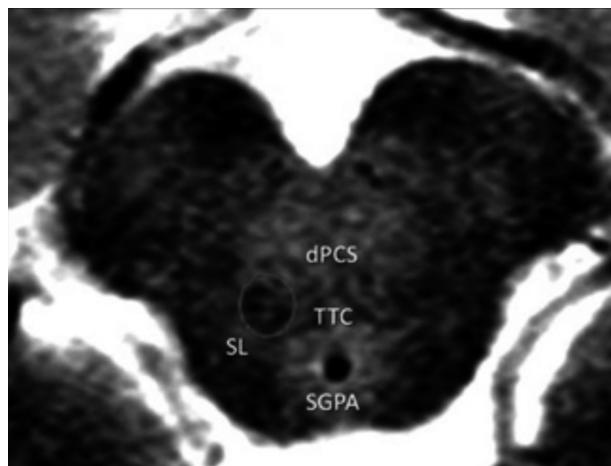


Figura 2. Esquema de sección axial del NPP y estructuras circundantes a nivel del colículo inferior. Se enumera el aspecto funcional de cada estructura vecina al NPP. 1) Área del núcleo mesencefálico del nervio trigémino (movimiento de mandíbula) y Locus coeruleus (posibles cambios en el estado de alerta); 2) Fascículo longitudinal medial y núcleo troclear (desviación ocular, diplopía); 3) Área del lemnisco lateral (zumbidos), tracto espinotalámico (dolor y temperatura) y lemnisco medial (parestesias); 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.

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.

En cuanto a la conectividad, se ha demostrado la existencia de tractos prominentes entre el NPP y el cerebelo a través del PCS, y entre el NPP y la médula espinal; además, conexiones del NPP con regiones subcorticales rostrales, incluyendo el tálamo, el Globo 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 frontal². En el caso de las aferencias del NPP, las neuronas gabaérgicas eferentes de los ganglios basales, que surgen en la SNr 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, 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.

En cuanto a su caracterización imagenológica, el NPP representa una isla de sustancia gris rodeada de haces de sustancia blanca que puede distinguirse en estudios de resonancia magnética (RM) convencional⁴.

Los cortes de RM más útiles para visualizar el NPP son cortes consecutivos a nivel del colículo inferior y la unión pontomesencefálica. Se recomienda realizar cortes axiales finos (1 a 3 mm), paralelos a la línea bicomisural, y empleando secuencias que permitan adecuada 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 PCS puede identificarse claramente en el tegmento ventral, con el lemnisco medial rodeándolo desde su porción 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 SGPA (**Figura 2**).

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

El SL y el PCS pueden presentarse como dos bandas hiperintensas en forma de arco, entre las cuales se observa el NPP con una señal isointensa⁵.

En cuanto a su caracterización neurofisiológica, el patrón específico del NPP aún no está claramente definido, no obstante mediante microregistro se pueden identificar multiunidades pequeñas y

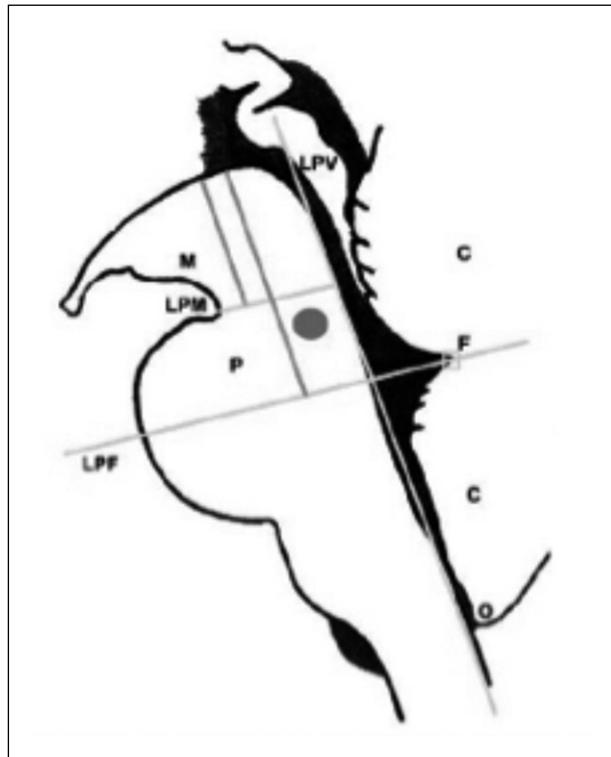


Figura 3. Diagrama de la ubicación teórica del PPN y representación de los principales límites del tronco del encéfalo. La línea vertical azul sobre la izquierda representa la altura del mesencéfalo. La línea vertical azul sobre la derecha representa la altura del LPF. El círculo rojo indica NPP teórico. LPV) Línea del Piso Ventricular; LPM) Línea PontoMesencefálica; LPF) Línea del Piso Fastígeo; F) Fastigium; M) Mesencéfalo; P) Protuberancia; C) Cerebelo; O) Obex.

amplias (230 μ V, 2.5 ms, 14.6 Hz). Caudal a esta área, se encontraron neuronas que disparan a una frecuencia mayor, aproximadamente 70 Hz, característica de las descargas neuronales nigrales; seguidas por 2 mm de células similares a las registradas en el área dorsal del NPP⁶.

Una de las estrategias utilizadas para abordar estereotácticamente el NPP consiste en identificar la línea mesencéfalopontina y trazar una línea perpendicular a esta, 5 mm anterior al piso del IV ventrículo y 7 mm lateral a la línea media. Con respecto a la profundidad del implante, el extremo del electrodo debe quedar posicionado 5 mm caudal a la línea mesencéfalopontina (**Figura 3**). El blanco resultante de dicha programación indirecta debería coincidir con el área identificada como diana anatómica directa en la RM.

Las coordenadas obtenidas con este método para la identificación inicial del blanco en relación a

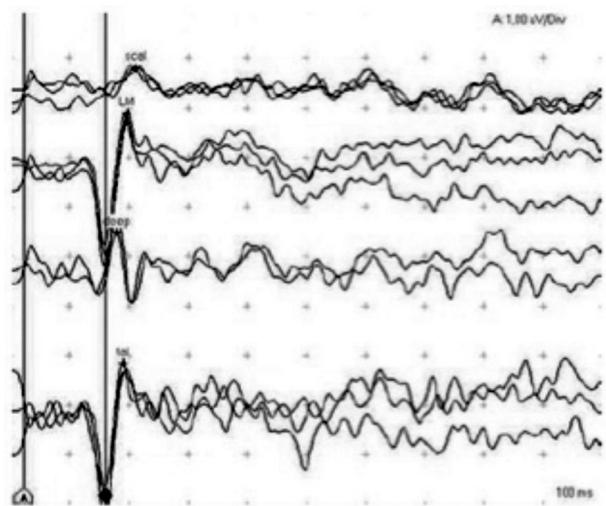


Figura 4. Trazados de monitoreo neurofisiológico por PESS obtenidos para localizar el NPP. El trazo superior muestra la N20 con registro en scalp, a nivel parietal, a 20 mseg. Luego los registros obtenidos con los contactos del electrodo: P16 del lemnisco medial (LM), la salida del tronco, con menor amplitud (Deep), y por último, el registro en el tálamo (tal).

la línea bicomisural, suelen ser las siguientes:

- X (lateralidad): 8 mm.
- Y (anteroposterioridad): 13 mm posterior al punto mediocomisural (por lo general coincidente con la comisura posterior).
- Z (profundidad): 12 mm por debajo de la línea bicomisural.

La confirmación de la correcta ubicación estereotáctica del electrodo implantado, de acuerdo a las coordenadas preestablecidas, puede realizarse mediante radioscopía intraoperatoria en incidencia lateral.

A esta altura se puede llevar a cabo el monitoreo neurofisiológico para la confirmación espacial del NPP por medio de potenciales evocados somatosensitivos, aprovechando la vecindad del núcleo con el sistema lemniscal.

Los PESS se obtienen con la técnica habitual (estímulo eléctrico percutáneo del nervio 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 a nivel del scalp frontal. El electrodo de ECP registra un potencial P16 de gran amplitud y reproducibilidad, que refleja los impulsos que viajan a través del SL, que se observa inicialmente en el contacto localizado más

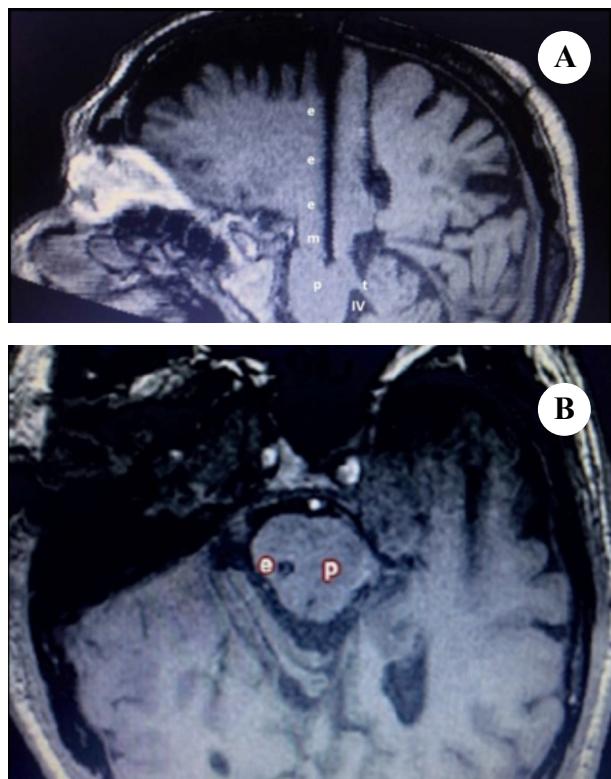


Figura 3. A) RMN de control posoperatoria, corte parasagital a nivel de la trayectoria del electrodo (e). Mesencéfalo (m), Protuberancia (p), IV ventrículo (IV), techo del IV ventrículo (t). B) RMN de control posoperatoria, corte axial a nivel de la protuberancia (p) identificándose del lado derecho el extremo del electrodo (e).

inferiormente y luego en el más superior. Este potencial disminuye su amplitud al egresar del tronco, y vuelve a aumentar al ingresar al núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo⁷ (**Figura 4**).

La prueba de estimulación intraoperatoria a través de cada uno de los 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 del estímulo, permite determinar la presencia de efectos no deseados generados por el reclutamiento de las estructuras vecinas y definir, de esta manera, la ventana terapéutica de la terapia.

Los estudios por imágenes de resonancia de control permiten descartar complicaciones inherentes al procedimiento y la correcta ubicación en el área de interés (**Figura 5 A y B**). En cuanto a los resultados reportados de la ECP del NPP, podemos destacar una ostensible

mejoría motora manifestada en la marcha y el equilibrio con la reducción de los movimientos lentos y tiempos de preparación prolongados que suelen impedir a estos pacientes incorporarse por sus propios medios e iniciar la marcha. Muchos de ellos logran recuperar, prácticamente en forma completa, la capacidad 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. Los resultados comunicados 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 respectivamente⁸. ♦

REFERENCIAS

1. Morita, H.; Hass, C.; Moro, E.; Sudhyadhom, A.; Kumar, R.; Okun M. Pedunculo pontine nucleus stimulation: where are we now and what needs to be done to move the field forward? *Frontiers in Neurology*. 2014; 5: 1-13.
2. Lozano, A.M.; Gildenberg, P.L.; Tasker, R.R. PPN Stimulation for Parkinson's Disease. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Springer. Verlag Berlin/ Heidelberg. 2009. 1649-63.
3. Martínez-González, C.; Bolam, J.P.; Mena-Segovia, J. Topographical organization of the pedúnculo pontine nucleus. *Frontiers in Neuroanatomy*. Vol 5. Abr 2011.
4. Zrinzo, L.; Zrinzo, L.V.; Tisch, S.; Limousin, P.D.; Yousry, T.A.; Afshar, F. et al. Stereotactic localization of the human pedúnculo pontine nucleus: atlas-based coordinates and validation of a magnetic resonance imaging protocol for direct localization. *Brain*. 2008; 131:1588-98.
5. Bendersky, M.; Gómez, C. Anatomía por resonancia magnética del núcleo pedúnculo pontino en sujetos normales. *Neurotarget* 2016
6. Mazzone, P.; Lozano, A.; Stanzione, P.; Galati, S.; Scarnati, E.; Peppe, A.; Stefani, A. Implantation of human pedúnculo pontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005; 16:1877-83.
7. Insola, A.; Valeriani, M.; Mazzone, P. Targeting the pedúnculo 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*. 2012; 71 (1 Suppl Operative): 96-103.
8. Piedimonte, Fabián C.; Andreani, Juan C.; Acosta, Tania; Piedimonte, Leandro; Bendersky, Mariana; Etcheverry, José L. Núcleo pedúnculo pontino: Rol en la marcha y el equilibrio y su potencialidad en cirugía estereotáctica. *Revista Argentina Anatomía Online* 2016; 7(4): 151-6.