

# Sistema espinocerebeloso. Conceptos clásicos e implicancias neurofuncionales

## Apino-cerebeloso system. Clasical conceptions and future neuro-functional implies

Dr. Juan Carlos Andreani<sup>1,2</sup>

1. Director del Área Docente de la Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias.

2. Presidente de la Sociedad Argentina de Neuromodulación.

### RESUMEN

**Introducción:** Los haces espinocerebelosos son un eslabón propioceptivo de alta importancia funcional y del movimiento por su estrecha conexión entre la médula espinal, el cerebelo, los ganglios basales y la corteza cerebral motora. Su sistematización hace que las diferentes partes del soma corporal estén representados en diferentes estructuras, y su función esencial es la retroalimentación propioceptiva subconsciente para ajustar el movimiento.

**Discusión:** Desde los años '70 se ha intentado estimular eléctricamente el cerebelo para corregir condiciones como la parálisis cerebral espástica y la epilepsia con resultados inciertos y de diferente valoración según los autores, lo cual parece deberse a que la estimulación cerebelosa directa tiene efectos irregulares en la suma final, excitatoria e inhibitoria, tanto descendente en el huso muscular como ascendente a nivel central. Se ha intentado la estimulación del núcleo dentado y de los pedúnculos cerebelosos superiores con mejores resultados, pero estos métodos son más invasivos y no han ganado aceptación general. La estimulación de los haces espinocerebelosos podría servir para corregir estas condiciones mórbidas, con mayor eficacia y menor invasividad.

**Conclusión:** Su riqueza funcional y su situación superficial en la superficie del cordón lateral de la médula espinal los hace blancos ideales para proyección terapéutica futura por neuromodulación eléctrica, principalmente en espasticidad, epilepsia y movimientos anormales, máxime cuando por su sistematización somatotópica, podrían permitir

### ABSTRACT

**Introduction:** Spinocerebellar tracts are a proprioceptive link of high functional and motor importance because of their close connection between the spinal cord, cerebellum, basal ganglia and motor cortex. Its systematization makes the different parts of the body soma represented in different structures, and its essential function is the subconscious proprioceptive feedback, to adjust the movement.

**Discussion:** Since the 1970s, attempts have been made to stimulate the cerebellum electrically to correct conditions such as spastic cerebral palsy and epilepsy with uncertain results and different values, according to the authors, which seems to be due to the fact that direct cerebellar stimulation has irregular effects on the final sum, excitatory and inhibitory, both on descending in the muscular spindle, and ascending at the central level. Attempts have been made to stimulate the dentate nucleus and Upper Cerebellum Peduncle with better results, but these methods are more invasive and have not gained general acceptance. The stimulation of the spinocerebellar tracts could serve to correct these morbid conditions, with greater efficiency and less invasiveness.

**Conclusion:** Their functional richness and superficial situation in the lateral cord of the spinal cord make them ideal targets for future therapeutic projection by electrical neuromodulation, mainly in spasticity, epilepsy and abnormal movements, especially when by their somatotopic systematization could allow to set the stimulation adapted to the

tallar la estimulación adaptada a las características patológicas cada paciente.

**Palabras clave:** Cerebelo; Epilepsia; Espasticidad; Estimulación Eléctrica; Haces espinocerebelosos; Movimientos anormales; Neuromodulación; Síndrome cerebeloso.

pathological characteristics of each patient.

**Key words:** Cerebellum; Cerebellar Syndrome; Epilepsy; Electrical Stimulation; Spasticity; Spinocerebellar tracts.



## INTRODUCCIÓN

### Vías espinocerebelosas: descripción y fisiología

Clásicamente considerada como la vía del equilibrio, el control del tono muscular y la percepción de la sensibilidad músculoarticular inconsciente, conjunto denominado sistema paleocerebeloso o de la sensibilidad propioceptiva subconsciente<sup>1</sup>, este sistema integrado consta de conexiones médulares en tronco cerebral, cerebelo subcórtez y corteza cerebral, segmentado en diferentes estructuras que se esquematizan del siguiente modo: Tiene su primera neurona en el ganglio de la raíz posterior, desde donde reciben fibras nacidas principalmente en los husos musculares, los órganos tendinosos de Golgi y los receptores articulares, y la segunda neurona en el asta posterior de la médula espinal (ME). Estas células nerviosas conforman en conjunto la estructura anatómica conocida como columna de Clarke, que consisten en una subpoblación funcional específica de los haces espinocerebelosos (HEC)<sup>2</sup>. Desde allí emiten fibras que se desplazan hacia el cordón lateral de la ME, desde donde conforman dos haces denominados espino cerebelosos (HEC), topográficamente diferenciados, uno dorsal y directo, también denominado de Flechsig, cuya función está relacionada con la propiocepción inconsciente de los miembros inferiores (MMII), y otro ventral y cruzado (en realidad también es directo al cruzarse dos veces), denominado de Gowers, que transporta la sensibilidad propioceptiva inconsciente de los miembros superiores (MMSS).

Teniendo en cuenta la segmentación funcional de ambos tractos se puede discernir, además, que de acuerdo a experimentos publicados en los años 70, el HEC Dorsal fue interpretado como un relevo aferente sensorial periférico -en general, y durante los movimientos rítmicos- como la locomoción y el rascado<sup>3</sup>. Por el contrario, el HEC ventral fue interpretado como el portador de una retroalimentación constante que informa constantemente la salida de impulsos motores, lo que incluye aquellos formados rítmicamente a través de generador central de patrones (GCP, o CGP, “Central Pattern Generator” de la nomenclatura Anglosajona)<sup>4-5</sup>.

Más en detalle, las funciones inherentes a estos tractos pueden describirse así:

### Tracto espinocerebeloso posterior o dorsal (tracto de Flechsig)

Se origina en la descripta columna de Clarke y las neuronas del asta dorsal; termina, sobre todo, en el lado ipsilateral en el vermis, la pars intermedia y la parte lateral extrema del lóbulo anterior; y de forma bilateral, en la pirámide y los lóbulos adyacentes del hemisferio del lóbulo posterior. Transmite la información propioceptiva y estereoeceptiva del miembro inferior.

Las fibras aferentes del cuerno posterior (primera neurona) terminan en las células del núcleo dorsal de Clarke de su nivel (segunda neurona), donde este tracto se origina. Se extiende a lo largo del margen de la columna lateral del mismo lado hacia el cerebelo.

Esta estructura tiene a su cargo, prevalentemente, la transmisión de la información sensorial específica, principalmente impulsos propioceptivos de las articulaciones, los tendones y los husos musculares, y conduce la información propioceptiva y estereoeceptiva del miembro inferior<sup>6</sup>.

### Tracto espinocerebeloso anterior (tracto de Gowers)

Las células de origen se encuentran en el cuerno posterior. Sus fibras (segunda neurona) ascienden

ipsilateralmente, así como contralateralmente a lo largo del margen anterolateral de la médula espinal hacia el cerebelo. Transmite impulsos exteroceptivos y propioceptivo.

### **Tracto cérvicocerebeloso (espinocerebeloso cervical)**

Se origina del núcleo cervical central de la médula espinal cervical (porción superior). Este núcleo está situado en los segmentos cervicales superiores y recibe información de los propioceptores de los músculos del cuello. El haz se decusa dentro de la médula y se distribuye bilateralmente hasta la capa granular en el fondo de los surcos del lóbulo anterior, donde se superpone con las fibras musgosas vestibulocerebelosas primarias y secundarias. Esta estructura tiene a su cargo, prevalentemente, la transmisión de la información sensorial específica del territorio del cuello<sup>7-8</sup>.

### **Tracto espinocerebeloso rostral**

Es funcionalmente similar al tracto espinocerebeloso anterior o ventral. Procede de ambos lados de la zona intermedia de la médula espinal y puede proporcionar al cerebelo información desde las interneuronas localizadas en esa región. Tiene su origen en grupos celulares de la zona intermedia y el asta dorsal a nivel del engrosamiento cervical. La mayoría de sus fibras ascienden ipsilateralmente. Termina en posición dorsal a los haces espinocerebelosos dorsal y ventral en el culmen y el lóbulo simple y la parte dorsal de la pirámide y el lóbulo paramediano. Su distribución es sobretodo ipsilateral. Transmite la información del miembro superior.

### **Tracto cuneocerebeloso<sup>9</sup>**

Tiene información del tracto espinocerebeloso posterior. Transmite la información propioceptiva y estereoceptica del miembro superior (el origen de la primera yace en el núcleo cuneiforme externo, y el de la segunda en el núcleo cuneiforme interno). El componente que procede de los núcleos de la columna dorsal es predominantemente no cruzado y se dirige al culmen, el lóbulo simple y las partes dorsales de la pirámide y el lóbulo paramediano, donde se superpone con el haz espinocerebeloso rostral y con las fibras musgosas trigéminocerebelosas. Los componentes de fibras musgosas estereoceptivas y propioceptivas del haz cuneocerebeloso terminan de forma diferencial en las partes apical y basal de las circunvoluciones. El componente estereoceptico se superpone con las proyecciones de las fibras musgosas pontocerebelosas en los vértices de las circunvoluciones del lóbulo anterior.

### **Tracto espinocerebeloso anterior o ventral<sup>10</sup>**

Procede de ambos lados de la zona intermedia de la médula espinal y puede proporcionar al cerebelo información desde interneuronas localizadas en esa región. Constituye una vía compuesta que contiene componentes cruzados procedentes de los segmentos sacrococcígeos inferiores, las células del límite espinal lumbar y diferentes grupos celulares de la zona intermedia lumbar. El componente lumbar inferior y sacrococcígeo termina de forma preferente en la parte apical de la llingula y el lóbulo central del lóbulo anterior. Las terminaciones de las células del borde espinal son principalmente ipsilaterales a su origen (es decir, la fibras vuelven a cruzar la línea media en la comisura cerebelosa), y terminan de forma extensa por todo el lóbulo anterior. Transmite información sobre el estado de conjuntos de interneuronas de la médula lumbar y sacra. Si bien las denominadas columnas de Clarke parecen tener función esencial en este sistema, se ha comprobado que otras fibras no asociadas a ésta cumplen funciones suplementarias de relevante importancia funcional, para la performance motora automática<sup>11</sup>.

## **DEGENERACIONES ESPINOCEREBELOSAS**

Consisten en un grupo heterogéneo de procesos degenerativos de la médula espinal, el cerebelo, tronco cerebral y a veces otros órganos, que se acompañan de signos y síntomas de carácter espinal y cerebeloso, en diferentes áreas y con diferentes características de acuerdo al tipo, cuyo factor común

es la degeneración de los cordones laterales y las vías motoras junto a la herencia genética, autosómica dominante o recesiva según los tipos, de los cuales existen tres formas clásicas, pero se han descrito cerca de 20 diferentes manifestaciones hasta el presente<sup>12-13</sup>.

Las características clínicas de dichas condiciones ponen en evidencia, por defecto, algunos detalles fundamentales de la fisiología espinal y cerebelosa, cuyo conocimiento sirve de base también para su proyección terapéutica futura.

El hallazgo más descriptivo anatomopatológico es la pérdida neuronal en los ganglios de las raíces dorsales. Secundariamente, hay degeneración retrógrada de fibras nerviosas de los cordones posteriores, tracto espinocerebeloso y nervios periféricos, y en la mayoría de los casos asocia también degeneración de la vía piramidal corticoespinal<sup>14</sup>.

### **Ataxia de Friedreich<sup>15</sup> (AF)**

Es la atrofia cerebelosa genéticamente determinada más común a nivel mundial, afectando de 2 a 4 individuos cada 100.000 (Palau y Espinós; 2006). Es el tipo más frecuente de ataxia hereditaria. Se hereda de forma autosómica recesiva; el gen anómalo se localiza en el brazo corto del cromosoma 9, y se caracteriza por una combinación de síntomas sensoriales y del cerebelo.

La inestabilidad en la marcha suele ser el primero en manifestarse. La disartria está también entre los primeros síntomas, dando lugar a un discurso casi incomprensible. Los reflejos tendinosos profundos están ausentes, pero el reflejo plantar extensor (signo de Babinski) suele estar presente. También presentan alteraciones en la motilidad ocular externa. La función cognitiva habitualmente se conserva. Alteraciones sistémicas, como la cardiomiopatía hipertrófica, defectos de la conducción cardíaca y la diabetes, pueden ocurrir. El pie cavo y la escoliosis están casi siempre presentes. La AF se manifiesta generalmente antes de la adolescencia, pudiendo ocurrir entre los 2 y los 25 años de edad, aunque existen formas de inicio tardío, habiéndose descrito casos de inicio en la séptima y octava décadas de la vida. Dada su evolución progresiva, pasados unos 10 a 15 años del inicio, los pacientes suelen precisar silla de ruedas. Aunque haya variaciones, la muerte generalmente secundaria a la cardiomiopatía progresiva, surge en media a los 38 años.

### **Paraplejia espástica familiar (Enfermedad de Strümpell-Lorraine)**

Su descripción data de 1880 por Strümpell<sup>16</sup> y de 1898 por Lorraine<sup>17</sup>, quienes categorizaron esta enfermedad nosológicamente. Muchos autores la consideran como una variante de la esclerosis lateral amiotrófica en la que las lesiones quedan limitadas a la neurona motora superior. Actualmente se la engloba dentro de la clasificación de las ataxias, aunque este síntoma no es constante. Su patogenia probablemente es secundaria a un trastorno mitocondrial. Según el tipo de herencia, se clasifica esta enfermedad en dos tipos principales<sup>18</sup>: el *tipo I*, con herencia autosómica dominante, y el *tipo II*, autosómica recesiva.

**Clínica:** En el tipo I, la sintomatología fundamental es la espasticidad, comenzando -generalmente- antes de los 35 años. Se trata del síndrome “puro” de paraplejia espástica. En el tipo II, la enfermedad se manifiesta alrededor de los 5 años, con progresión lenta de síntomas como: debilidad, pérdida sensorial e incontinencia de esfínteres (urgencia urinaria). En estos pacientes puede aparecer oftalmoplegia externa, sordera, ictiosis, oligofrenia, distonía y ataxia (por afectación espinocerebelosa, en particular de los cordones posteriores y espinocerebelosos); al final, incluso, puede padecer demencia en raros casos.

Desde un punto de vista genético, los casos autosómicos son de carácter heterogéneo (loci en cromosomas 2, 4, 14 y 15), salvo aquellos cuyo trastorno genético está ligado al cromosoma X.

Macroscópicamente no suele observarse nada llamativo a la inspección del cerebro, cerebelo y médula espinal, aunque algunos casos avanzados pueden evidenciar atrofia del giro precentral y una discoloración grisácea en los cordones posterolaterales medulares.

## Enfermedad de Machado-Joseph (MJ)

También llamada ataxia espinocerebelosa de *tipo III* (antiguamente, Ataxia de Pierre Marie)<sup>19</sup>, es una ataxia hereditaria rara que se caracteriza por torpeza y debilidad en los brazos y piernas, espasticidad, una marcha tambaleante fácilmente confundida con ebriedad, dificultad con el habla y la deglución, movimientos oculares involuntarios, visión doble y micción frecuente. Algunos pacientes tienen distonía (contracciones musculares sostenidas que causan torsión del cuerpo y los miembros, movimientos repetitivos, posturas anormales o rigidez), o síntomas similares a los de la enfermedad de Parkinson; otros tienen tics en la cara y la lengua, u ojos salientes peculiares.

Los tipos de MJ se distinguen por la edad al inicio y el rango de síntomas. El *tipo I* se caracteriza por el inicio entre los 10 y los 30 años de edad, evolución rápida, y distonía y rigidez graves. El *tipo II* de generalmente comienza entre los 20 y los 50 años de edad, tiene una evolución intermedia y causa síntomas que incluyen espasticidad (contracciones musculares continuas e incontrolables), marcha espástica y respuestas reflejas exageradas. El *tipo III* inicia entre los 40 y los 70 años de edad, es de evolución relativamente lenta, algunos tics musculares, atrofia muscular y sensaciones desagradables como entumecimiento, cosquilleo, calambres y dolor en las manos, los pies y los miembros. Casi todos los pacientes con MJ experimentan problemas de visión, inclusive visión doble (diplopía) o visión borrosa, pérdida de la capacidad de distinguir colores o contrastes, e incapacidad para controlar los movimientos oculares, mientras que algunos experimentan síntomas del tipo de Parkinson, como lentitud en los movimientos, rigidez de los miembros y el tronco, temblor de las manos, y equilibrio y coordinación dañados.

## Ataxia telangiectásica<sup>20</sup>

En esta enfermedad multisistémica la mutación anormal se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 y, en consecuencia, hay un defecto en los mecanismos de reparación del ADN, que conduce a una elevada frecuencia de roturas y translocaciones cromosómicas<sup>21</sup>.

Es una enfermedad que comienza en la infancia, con trastornos de la marcha y el equilibrio, asociada a teleangiectasias localizadas en la superficie nasal, pabellones auriculares y miembros.

Su anatomía patológica muestra una severa pérdida celular en el córtex cerebeloso, núcleos dentados y olivas inferiores, mientras que a nivel sistémico se destaca la hipoplasia del timo y ganglios linfáticos que se ha relacionado con la alteración inmunitaria presente en estos pacientes. Las células T periféricas están disminuidas.

## Ataxia cerebelosa autosómica dominante (ADCA) tipo I<sup>22</sup>

Comprende un grupo de ataxias espinocerebelosas de herencia autosómico dominante, caracterizado por ataxia junto con otros signos neurológicos, incluyendo trastornos óculomotores, déficits cognitivos, disfunción piramidal y extrapiramidal, y la afectación del sistema nervioso bulbar, espinal y periférico. Esta enfermedad afecta a 1 entre 33000 personas. La forma más común de ADCA tipo I es la SCA3, seguida de SCA2, SCA1 y SCA8, en orden decreciente. Efectos fundadores contribuyen, sin duda, a la variable prevalencia entre poblaciones. Su aparición se da por lo general en la edad adulta, pero se han descrito casos en los que se presentó en la infancia. Las características clínicas varían en función del subtipo de SCA, pero, por definición, incluyen ataxia asociada a otras manifestaciones neurológicas. El espectro clínico varía desde signos cerebelosos puros hasta constelaciones de signos que incluyen trastornos de la médula espinal y de los nervios periféricos, deterioro cognitivo, signos oftalmológicos cerebelosos o supranucleares, alteraciones psiquiátricas y convulsiones.

El hallazgo neuropatológico macroscópico fundamental es la atrofia de la protuberancia y del cerebelo (mayor en hemisferios que en vermis), con surcos muy prominentes que hacen muy visibles y separadas las laminillas. Puede verse también un manifiesto aplanamiento del bulbo raquídeo debido a la atrofia de los núcleos olivares inferiores y presentar despigmentación de sustancia negra y locus cerúleus.

Microscópicamente se observa que a nivel de la protuberancia hay pérdida neuronal en varios de sus núcleos, lo que condiciona la pérdida de volumen macroscópico. El haz tegmental central y los haces córticopontinos muestran rarefacción mielínica por pérdida de fibras, y en el bulbo raquídeo las olivas bulbares están disminuidas en tamaño con pérdida neuronal severa y gliosis.

En el cerebelo el número de células de Purkinje llega a estar gravemente reducido, con presencia a menudo de “torpedos” axonales y de “cestos vacíos o empty-baskets”, así como notoria gliosis de Bergmann. Las lesiones cerebelosas, aunque es clásico considerar que son más importantes en el neocerebelo, también se observan en el vermis. Como consecuencia de una degeneración transneuronal, el número de neuronas en el dentado está reducido (aunque esta reducción es muy variable caso a caso), con pérdida de fibras también en el hilio del mismo, así como de todo el álbum cerebeloso en general, por la pérdida de fibras olivocerebelosas y pontocerebelosas (desmielinización de los pedúnculos cerebelosos). La capa de los granos suele también estar adelgazada o algo rarefacta. Actualmente se considera que son primarias tanto las lesiones cerebelosas como las bulbares.

### Atrofia dentato-rúbrica<sup>23-24</sup>

La atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) es un subtipo poco común de ataxia cerebelosa autosómica dominante tipo I y se caracteriza por movimientos involuntarios, ataxia, epilepsia, trastornos mentales, declive cognitivo y anticipación prominente. Consiste en la pérdida progresiva neuronal, genéticamente determinada, y se considera una variante más rara de la atrofia descrita precedentemente. La enfermedad se da más frecuentemente en Japón, donde su prevalencia se estima que es de 1 cada 208000 ciudadanos entre 1 a 60 años de edad (media = 28,8 años). Los pacientes de inicio temprano (menores de 20 años) suelen presentar epilepsia mioclónica y déficit intelectual, mientras que aquellos de inicio tardío (por encima de los 40 años de edad) tienden a presentar ataxia cerebelosa, coreoatetosis y demencia. Las características clínicas y la edad de aparición tienen una correlación significativa con variaciones de genes anormales, pues ha sido demostrada una expansión inestable de repeticiones CAG en el gen ATN.

Las imágenes por resonancia magnética cerebral muestran atrofia del cerebelo, del tronco cerebral, del cerebro y una alta intensidad de señal en la sustancia blanca periventricular. Su pronóstico es desfavorable. La DRPLA progresa con bastante rapidez. La media de duración de la enfermedad es de 13 años. La muerte suele sobrevenir por convulsiones recurrentes y/o disfagia con aspiración frecuente de alimentos y fluidos que dan lugar a bronconeumonía.

### Temblor esencial

Es un tipo de movimiento tembloroso involuntario de carácter idiopático e involuntario. El temblor esencial es el tipo más común de temblor, cuyas características clínicas se refieren a un incremento de amplitud del temblor fisiológico que afecta a hombres y mujeres, y es más común en personas mayores de 65 años.

Si ocurre en más de un miembro de una familia se denomina *temblor familiar* y se transmite de padres a hijos (hereditario), lo cual sugiere que los genes cumplen una función en su causa. El temblor familiar suele ser un rasgo dominante y puede verse también en personas jóvenes<sup>25</sup>.

Algo primordial acerca del temblor esencial es hasta dónde está asociado a cambios estructurales del sistema nervioso central y en qué medida éstos están ligados a una región específica. A estos fines, se han realizado estudios cuya evidencia neuropatológica se orienta hacia el cerebelo e identificaron un amplio rango de cambios degenerativos a nivel de los compartimientos de las células de Purkinje, donde se observa un alto grado de hinchazón y edema de los cuerpos de estas neuronas cerebelosas, pérdida dendrítica, reducción de las fibras espinosas, gran cantidad de engrosamientos axonales, colaterales recurrentes y brotes de axones jóvenes, y un gran número de heterotopías en los cuerpos de las células de Purkinje<sup>26</sup>.

Estos elementos emergentes son la base de nuevas hipótesis de los mecanismos moleculares y

celulares de la patogenia de esta enfermedad<sup>27</sup>. La orientación de este circuito muestra que el efecto de estimulación en condiciones de funcionamiento normal podría servir de control a enfermedades y condiciones cuya manifestación son los movimientos anormales; de ellos, el más adecuado podría ser el temblor esencial.

## PATOLOGÍA CEREBELOSA

Al igual que las patologías precedentemente descriptas, las manifestaciones neurológicas de las lesiones cerebelosas, más específicamente las relacionadas con el síndrome clínico conocido como *síndrome paleocerebeloso*, -aunque es rara su presentación aislada- pone de manifiesto la funcionalidad alterada de las vías espinocerebelosas, sirviendo esta fisiopatología como punto de referencia para proyectar hipótesis terapéuticas<sup>28</sup>.

Este cuadro, poco frecuente en estado puro debido a la intrincada e interconectada fisiología cerebelosa, se caracteriza por alteraciones en la actividad del uso muscular y, consecuentemente, en el tono de los músculos, revela la disfunción de la actividad subcortical cerebelosa enlazada a la función de los haces espinocerebelosos que retroalimentan de modo continuo la información<sup>29</sup> (por ejemplo, la localización subcortical en los núcleos globoso y emboliforme) y están relacionados con el cerebelo anterior desde un punto de vista de la localización en la corteza cerebelosa.

Los síndromes cuya afectación esencial es el neocerebelo, situado en los lóbulos cerebelosos, están relacionados a nivel subcortical cerebeloso con los núcleos dentados, y en la corteza de ese órgano con las regiones hemisféricas laterales. Suelen manifestarse con alteración en la coordinación de los movimientos segmentarios en forma de adiadococinesia, dismetría y ataxia. Existen cuadros mixtos, y cualquiera de ellos puede ser causado por patologías tumorales, infecciosas, hemorrágicas, circulatorias, medicamentosas, endocrinas, tóxicas etc.

Los cuadros cerebelosos se clasifican -de acuerdo a su afectación prevalente- en *Archicerebelosos*, que son los que afectan el sistema del cerebelo medial y posterior con enlace en los núcleos del techo o de fastigio, y que tienen localización cerebelosa anatómica a nivel de vermis cerebeloso. Sus signos están relacionados con la disfunción del vestibular y el equilibrio -tales como ataxia estática, trastornos de la marcha, diplopía-, junto a náuseas y vómitos ocasionales. Su principal característica es la irregularidad o fragmentación de las secuencias motoras normales por estimulación insuficiente o excesiva del órgano “destinatario” el huso muscular, lo que produce defectos de la velocidad, ángulo y fuerza de movimiento, prolongando así el intervalo entre la orden para realizar una acción y el comienzo del movimiento, y conlleva a la perturbación de la sucesión motora trifásica antagonista-agonista. Suelen asociarse a la ataxia de movimientos voluntarios: temblor de “intención” o *temblor atáxico*; trastornos del equilibrio y la marcha, y disminución del tono muscular, sobre todo en las lesiones agudas. Otras manifestaciones son el vértigo, la cefalea y vómitos de tipo central.

## RESUMEN FISIOLÓGICO FINAL

La sensibilidad propioceptiva subconsciente, íntimamente ligada a la función cerebelosa, es esencial para la correcta ejecución de los movimientos coordinados, o sea para la puesta en marcha y acción del plan motor normal en individuos sanos, necesitando para ello la retroalimentación de la información de posición segmentaria somática para la correcta adaptación del movimiento en las diferentes fases de su ejecución<sup>3</sup>. Este mecanismo parece estar mediado por las estructuras grises intramedulares y sus fibras aferentes al punto de partida a nivel del asta posterior, denominadas *columnas de Clarke*, que están integradas por dos tipos diferentes de neuronas, las centrales y las del borde, siendo estas últimas las que envían al cerebelo la información pertinente al estado motor somático<sup>30</sup>.

Por todo lo expuesto, es de destacar, finalmente, que el conjunto de este sistema se nos presenta como relativamente aislado y autónomo, y no parece tener conexión fisiológica importante con la vía propioceptiva consciente principalmente conducida por la vía de las columnas dorsales medulares<sup>31</sup>, lo cual sirve de fundamento al autor para establecer una vía terapéutica nueva para diferentes

condiciones, de las cuales la espasticidad, la epilepsia y los trastornos motores aparecen en primer término, como se describe a continuación.

## DISCUSIÓN

### Implicancias y proyecciones terapéuticas

Ya hace algunos años que el cerebelo viene siendo estudiado como posible blanco para tratamiento funcional y de neuromodulación por el razonamiento inverso que aquellas funciones, alteradas por daño a sus circuitos, podrían producir efecto corrector beneficioso sobre algunos cuadros determinados, como la espasticidad y la epilepsia, si estando sanas se estimulasen.

Desde los trabajos pioneros de Cooper<sup>32-33</sup>, se intentó la estimulación eléctrica directa del cerebelo por medio de electrodos colocados quirúrgicamente en la superficie paramediana del vermis cerebeloso, con el objeto de corregir la espasticidad asociada a la parálisis cerebral y la epilepsia. Sin embargo, los resultados terapéuticos de estas cirugías de implante no estuvieron a la altura de las expectativas, posiblemente debido a que la intrincada red cortical cerebelosa, al ser estimulada, produce una mezcla de impulsos excitadores e inhibitorios cuyo balance es azaroso (**Figura 1**), quizás con diferentes efectos y/o pérdida de acción a lo largo del tiempo. Sumado a todos estos inconvenientes, el efecto de la atrofia de la corteza cerebelosa por estimulación directa ha sido un inconveniente mayor en muchos de los casos tratados<sup>34</sup>, inconvenientes pese a los cuales algunos autores continúan empleándolo con algunos ajustes técnicos para minimizarlos<sup>35</sup>. Dados estos problemas, se ha estudiado la posibilidad de realizar una estimulación cerebelosa directa a través del núcleo dentado<sup>36</sup>, incluso su destrucción controlada<sup>37</sup>, o la estimulación eléctrica del pedúnculo cerebeloso superior<sup>38</sup>; se obtuvieron mejores resultados, pero con técnicas quirúrgicas invasivas y, por ende, más riesgosas que la técnica original que aplicaba los electrodos sobre la superficie cerebelosa, sin penetrarlo. Aún así, ninguna de estas técnicas ha ganado apoyo extendido.

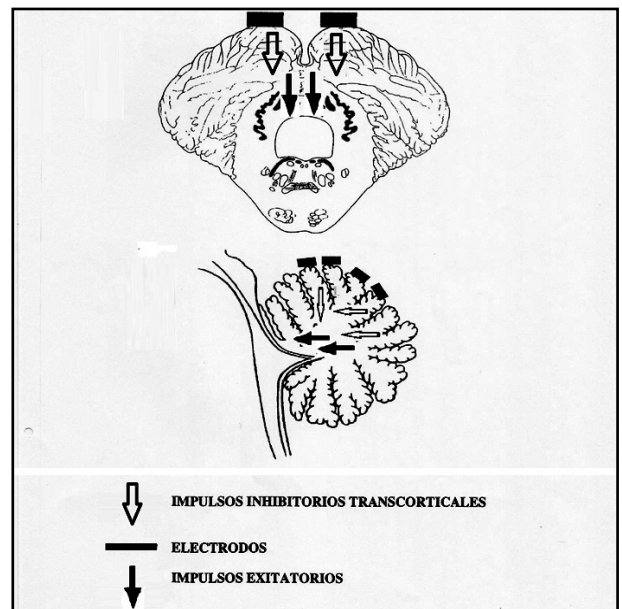


Figura 1

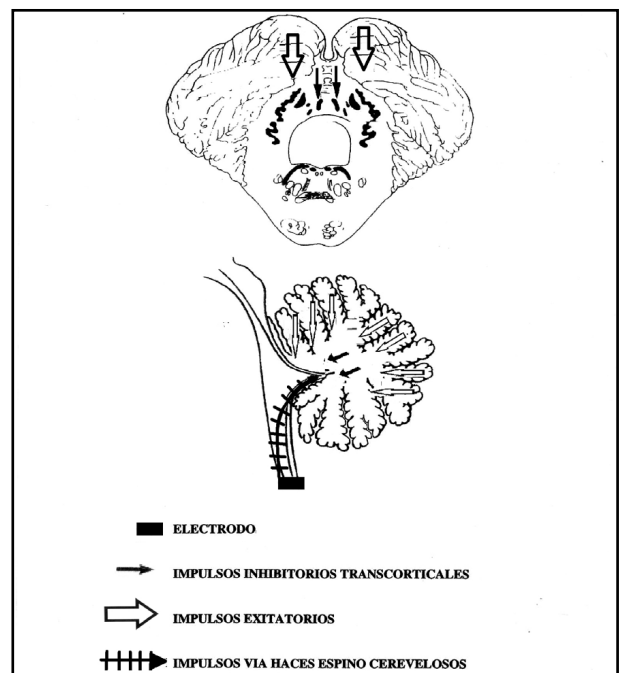


Figura 2

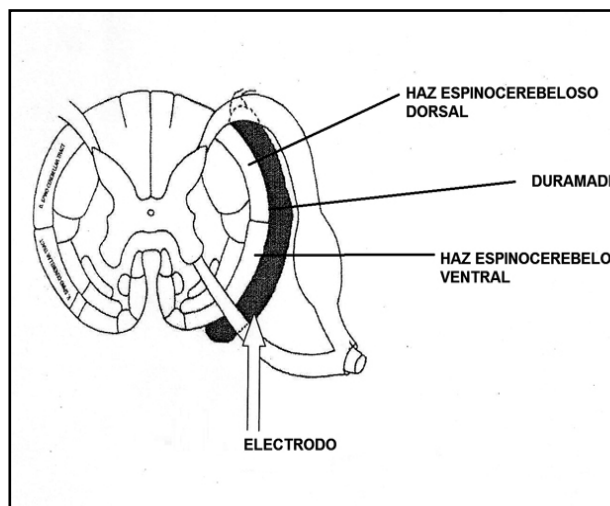


Como vía de estimulación indirecta del cerebelo, y por haberse demostrado su efecto antiespasmogénico en un modelo animal en cerdos<sup>39-40</sup>, cuya interpretación apriorística es la mayor acción inhibitoria por acción selectiva sobre el cerebelo desde los haces espinocerebelosos (**Figura 2**), es que se ha creado un proyecto de prueba clínica para evaluar su efecto antiespástico, teóricamente posible y experimentalmente demostrado<sup>41-42</sup>, a través de un estudio controlado. Ésta sería una opción para aportar un método más seguro, menos invasivo que los precedentes y con posibilidades teóricas demostradas de eficacia, debido a que la posición superficial de los haces espinocerebelosos hace que éstos sean fácilmente estimulables a través de la duramadre (**Figura 3**).

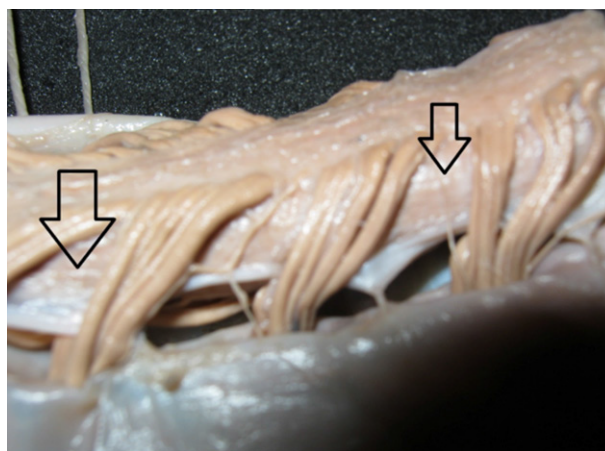
Más recientemente, en un estudio experimental en ratas, se demostró el efecto antiepiléptico de la estimulación dorsal posterior<sup>43</sup>, con el hallazgo que sólo las altas frecuencias de estimulación, a 130 y 180 Herzios, producían efecto de reducción del fenómeno irritativo experimental estudiado. Este hecho ha llevado a proponer la interpretación que dicho efecto anticonvulsivo podría deberse al efecto de desparramado de corriente sobre el cordón lateral medular del modelo, pese a haberse usado un sistema con electrodos negativos centrales para minimizar la corriente, dado el pequeño tamaño de la superficie medular en esos animales<sup>44</sup>, más aún teniendo en cuenta que los efectos de una frecuencia menor de 80 herzios fueron neutros, y los de bajo voltaje, paradójicamente, aumentaron el umbral convulsivo.

Por dichos fundamentos, es lícito especular que la estimulación de los haces espinocerebelosos, por vía del cordón lateral medular, podría ser también un medio de tratamiento de los fenómenos convulsivos. Asimismo, la moderna concepción de la fisiopatogenia del temblor esencial, que -como se ha descrito más arriba- sitúa el trastorno a nivel de las estructuras corticales cerebelosas relacionadas con la función de las células de Purkinje, hace posible proyectar la hipótesis de una estimulación cerebelosa cortical como tratamiento, lo cual dado su carácter indirecto, sitúa a los haces espinocerebelosos a través del cordón lateral como un blanco teórico de preferencia para esta enfermedad por la estrecha conexión que conservan con esta función cerebelosa.

Desde un punto de vista técnico, la estimulación cordonal lateral tiene en el humano el inconveniente del riesgo de la estimulación parásita en las raíces posteriores, lo que podría llevar a sensaciones de distesias y/o movimientos musculares. Dicho inconveniente puede resolverse técnicamente colocando electrodos estimuladores multicontacto, o aquellos que permiten seleccionar los parámetros y superficies de estimulación más adecuados, aprovechando los desarrollos técnicos que hasta el presente se vienen manifestando<sup>45-47</sup> a modo de tallar la estimulación más adecuada, y colocando el electrodo sobre la superficie adyacente a la zona libre de raíces que en la médula



**Figura 3**



**Figura 4.** Estrategia quirúrgica. Zona libre de raíces (flechas).



**Figura 5.** Falso electrodo sobre la superficie lateral medular (5º segmento cervical), en un preparado cadavérico.

humana adulta tiene una superficie que permite este procedimiento<sup>48</sup> (**Figura 4**), y utilizando una técnica quirúrgica clásica, adaptada a este procedimiento, técnicamente factible y sencilla para cirujanos entrenados<sup>49</sup> (**Figura 5**).

## CONCLUSIÓN

Este sistema aún nunca considerado como blanco para tratamiento funcional y de neuromodulación, y tomando como referencia que su acción neuromodulativa está basada en el contraste negativo de las manifestaciones clínicas de su lesión, puede ser un nuevo objetivo terapéutico para la espasticidad, la epilepsia y, al menos teóricamente, para la disartria y los movimientos anormales. ♦

## REFERENCIAS

1. Delmas A. Voies et Centres Nerveux. Ed Masson. 10eme édition 1981, pp 60-3.
2. Mann MD. Clarke's column and the dorsal spinocerebellar tract: a review. Brain Behav Evol. 1973;7:34-83.
3. Arshavsky YI, Berkinblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. Recordings of neurons of the dorsal spinocerebellar tract during evoked locomotion. Brain Res. 1972; 43:272-5.
4. Aoyama M, Hongo T, Kudo N. An uncrossed ascending tract originating from below Clarke's column and conveying group I impulses from the hindlimb muscles in the cat. Brain Res. 1973; 62:237-41
5. Arshavskii II, Berkinblit MV, Gel'fand IM, Orlovskii GN, Fukson OI. Activity of neurons of the dorsal spinocerebellar tract during locomotion. Biofizika. 1972;17:487-94. (translated in Biophysics 417:508-14)
6. Delmas A. Voies et Centres Nerveux. Ed Masson. 10eme Édition 1981, pp 150.
7. Delmas A. Voies et Centres Nerveux. Ed Masson. 10eme Édition 1981, pp 149.
8. Lundberg A, Weight F. Functional organization of connexions to the ventral spinocerebellar tract. Exp Brain Res. 1971
9. Mann MD. Axons of dorsal spinocerebellar tract which respond to activity in cutaneous receptors. J Neurophysiol. 1971; 34(6):1035-50
10. Bosco G, Poppele RE. Reference frames for spinal proprioception: kinematics based or kinetics based? J Neurophysiol. 2000 May; 83(5):2946-55.
11. Yuengert, Hori, RK, Kibodeaux EE, et al. Origin of a non-Clarke's column division of the dorsal spinocerebellar tract and the role of caudal proprioceptive neurons in motor function. Cell Rep. 2015

Nov 10; 13(6):1258-71.

12. Embirucu EK1, Martyn ML, Schlesinger D, Kok F. Autosomal recessive ataxias: 20 types, and counting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1143-56.
13. Berciano J, Pascual J, Oterino A. Degeneraciones cerebelosas y espinocerebelosas. En: *Neuropatología Diagnóstica y Clínica*, F.F Cruz-Sánchez, EDIMSA, Madrid 2000. pp 651-61
14. Yuengert R, Hori K1, Kibodeaux EE1, McClellan JX2 et al. Origin of a Non-Clarke's Column Division of the Dorsal Spinocerebellar Tract and the Role of Caudal Proprioceptive Neurons in Motor Function. *Cell Rep*. 2015 Nov 10;13(6):1258-71.
15. Pandolfo M. Friedreich Ataxia. *Arch Neurol* 2008; 65:1296-303.
16. Brown AG, Martin HF 3rd. Activation of descending control of the spinocervical tract by impulses ascending the dorsal columns and relaying through the dorsal column nuclei. *J Physiol*. 1973 Dec; 235(2):535-50.
17. Bosco G, Poppele RE. Proprioception from a spinocerebellar perspective. *Physiol Rev*. 2001 Apr; 81(2):539-68.
18. Shrestha SS, Bannatyne BA, Jankowska E, Hammar I, Nilsson E, Maxwell DJ. Excitatory inputs to four types of spinocerebellar tract neurons in the cat and the rat thoraco-lumbar spinal cord. *J Physiol*. 2012 Apr 1;590 (7):1737-55.
19. Uchihara T1, Duyckaerts C, Iwabuchi K, et al. Was the ataxia of Pierre Marie Machado-Joseph disease?: A reappraisal based on the last autopsy case from la Salpêtrière Hospital. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):784-90.
20. Gungor T, Buhring I, Cremer R, Gartenschlager M, Zielen S. Pathogenesis, diagnosis, clinical and therapeutic aspects of ataxia telangiectasia. *Clin Pediatr* 1997;209(5):32-5
21. Mey MS. Ataxia telangiectasia, cancer and the pathobiology of the ATM gene. *Clin Genet* 1999;55(5):289-304
22. Mathis S1, Paquis V, Mesnage V, et al. Wolfram's syndrome presenting as a cerebellar ataxia.[Article in French] *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Feb;163(2):197-204.
23. Kanazawa I (June 1999). "Molecular pathology of dentatorubralpallidoluysian atrophy". *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 354 (1386): 1069–74..
24. Jump Licht D, Lynch D (2002). Juvenile Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy: New Clinical Features. *Pediatr Neurol*. 26 (1): 51–4.
25. Jankovic J. Parkinson disease and other movement disorders. In: Daroff RB, Jankovic J, Maziotta JC, Pomeroy SL, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 96
- 26) Louis ED. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neuropathological Evidence. *Cerebellum*. 2016 Jun;15(3):235-42.
27. Louis ED. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Neuropathological Evidence. *Cerebellum*. 2016 Jun;15(3):235-42.
28. Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, et al. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*. 2007 Mar 25;45(6):1331-41.
29. Poppele RE1, Bosco G, Rankin AM. J Independent representations of limb axis length and orientation in spinocerebellar response components. *J Neurophysiol*. 2002 Jan;87(1):409-22.
30. Stecina K1, Fedirchuk B, Hultborn H. Information to cerebellum on spinal motor networks mediated by the dorsal spinocerebellar tract. *J Physiol*. 2013 Nov 15;591(22):5433-43.

31. Fedirchuk B, Stecina K, Kristensen KK *Neurophysiol.* 2013 Jan;109(2):375-88. Rhythmic activity of feline dorsal and ventral spinocerebellar tract neurons during fictive motor actions. *Neurophysiol.* 2013 Jan;109(2):375-88.
32. Cooper IS. Effect of stimulation of posterior cerebellum on neurological disease. *Lancet.* 1973 Jun 9;1(7815):1321.
33. Cooper IS, Upton AR. Effects of cerebellar stimulation on epilepsy, the EEG and cerebral palsy in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1978;(34):349-54.
34. Cooper IS. Twenty-five years of experience with physiological neurosurgery. *Neurosurgery.* 1981 Aug;9 (2):190-200.
35. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia.* 2005 Jul;46(7):1071-81.
36. Teixeira MJ, Cury RG, Galhardoni R. Deep brain stimulation of the dentate nucleus improves cerebellar ataxia after cerebellar stroke. *Neurology.* 2015 Dec 8;85(23):2075-6.
37. Teixeira MJ1, Schroeder HK1, Lepski GBr J *Neurosurg.* Evaluating cerebellar dentatotomy for the treatment of spasticity with or without dystonia. *Br J Neurosurg.* 2015;29(6):772-7.
38. Galanda M, Hovath S. Different effects of chronic electrical stimulation and motor disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; ??:69–116.
39. Surgically Brain Damaged Pig as a model to investigate FES's applications on spasticity of cerebral and related diseases. *Proceedings of the 10th Conference of the International Federation of Electrical Stimulation (IFESS) Montreal-Canada, July 4-8th 2005.* pp 156-8
40. Andreani JCM, Guma C. New animal model to mimic spastic cerebral palsy: the brain damaged pig preparation. *Neuromodulation Vol 11 N3 ;* pp 196-201.
41. Lateral Cord Stimulation (LCS) to relieve spasticity experimental protocol and results. *Proceedings of the 10th Conference of the International Federation of Electrical Stimulation (IFESS) Montreal-Canada, July 4-8th 2005.* pp 153-5.
42. Andreani JCM, Guma C. Lateral cord stimulation decreases spastic electromyographic spreading. Responses in a brain-damaged pig preparation. *Neuromodulation Vol 11 N3;* pp 202-207.
43. Jiao J, Jensen W, Harreby KR, Sevcencu C. 2016. The effect of Spinal Cord Stimulation on Epileptic Seizures. *Neuromodulation* 2016, 19. 154 – 160.
44. Are Spinocerebellar Tracts Responsible for Epileptogenic Activity Control ?. Carta al Editor (Letter to the Editor). *Neuromodulation.* Vol 16. Pp 901 – 902. Dic 2016.
45. Dali M, Rossel O, Guiraud D. Collection 2016.Fast Simulation and Optimization Tool to Explore Selective Neural Stimulation. *Eur J Transl Myol.* 2016 Jun 13;26(3):6060.
46. Zariffa J1, Popovic MR. Localization of active pathways in peripheral nerves: a simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2009 Feb;17(1):53-62.
47. North RB1, Kidd DH, Olin J,et al. Spinal cord stimulation with interleaved pulses: a randomized, controlled trial. *Neuromodulation.* 2007 Oct;10(4):349-57.
48. Andreani JCM, Azar Schreiner D, Conesa, H Rootless free area of the Lateral Cervical Spinal Cord is a target for Lateral Cord Stimulatrion. *Proceedings of the 10th World Metting of the International Neuromodulation Society (INS).* London 2011.
49. Hemilaminectomia cervical modificada para implante de electrodo en la médula espinal (Poster). XLVII Jornadas Anuales de la Sociedad de Neurocirugía de la Provincia de Buenos Aires (Neuropinamar 2005) 8 al 10 diciembre 2005