

Conceptos Actuales sobre la Función de los Ganglios Basales y el papel del Núcleo Subtalámico (NST) en trastornos del movimiento

1 Dr. Eduardo Alvarez González, 2 Dr. Lázaro Alvarez González, 3 Dr. Raúl Macías González, 4 Dra. Nancy Pavón Fuentes.
Centro CIREN, La Habana, Cuba

RESUMEN

El circuito motor constituido por las áreas motoras precentrales, el putamen, porciones posterolateral y ventral de los segmentos palidales lateral y medial, el núcleo subtalámico y los núcleos talámicos ventral anterior y ventral lateral permite llevar a cabo la programación, iniciación y ejecución del movimiento. Sus alteraciones están directamente relacionadas con los síntomas y signos de los estados hiper e hipocinéticos, lo cual es muy relevante para la planeación del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson idiopática y otros trastornos del movimiento.

Palabras Clave: Ganglios basales, tálamo, circuito motor, enfermedad de Parkinson.

Revista mexicana de Neurociencia 2001;2(2): 77-85

ABSTRACT

The motor circuit is composed by the precentral motor areas, posterolateral and ventral portions of globus pallidus, the subthalamic nucleus and the thalamic anterior ventral and lateral ventral nuclei, permits to program, initiate and perform movement. Movement disorders are directly related to symptoms and signs of hyper and hypokinetic states, relevant for planning surgical treatment of Parkinson's disease and other movement disorders.

Key words. Basal ganglia, thalamus, motor circuit, Parkinson's disease.

Revista mexicana de Neurociencia 2001;2(2):77-85

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA FUNCION DE LOS GANGLIOS BASALES (GB).

Los Ganglios Basales son un grupo de núcleos grises situados en la base de los hemisferios cerebrales, constituidos por el Estriado (Caudado y Putamen), el Globus Pallidus (segmento lateral [GPI] y segmento medial [GPM]), el Núcleo Subtalámico [NST] y la Substantia Nigra (pars reticulata [SNr] y pars compacta [SNc]). Estos, conjuntamente con el Cerebelo, el Tálamo Motor y la Corteza Frontal, constituyen un complejo sistema que funciona de manera integral para garantizar la organización y ejecución de patrones normales de movimiento. Es común separar esta integración didácticamente para su análisis en circuitos motores relacionados al cerebelo y relacionados a los GB.

La concepción de la organización de los GB ha evolucionado gracias a una serie de resultados obtenidos, considerándose que:

- Las conexiones de los GB conciernen a las estructuras motrices, al cortex asociativo y al sistema límbico.
- La organización funcional de los GB obedece al principio de segregación, con una organización somatotópica en los componentes sensorimotrices, donde predomina más la organización de los movimientos sobre la representación de músculos o segmentos corporales.
- La disposición en paralelo de los GB, con respecto a la vía piramidal, supone una actividad regulatoria compleja de éstos sobre la actividad motora primaria, lo cual explica que las enfermedades que afectan a estas estructuras no provoquen trastornos de tipo paralítico.

Varios circuitos segregados: (corteza) - ganglios basales - tálamo - corteza, interactúan con regiones separadas del estriado, globo pálido y tálamo. Estos circuitos juegan un rol en las funciones es-

1 Especialista de I Grado en Neurología. Docente Principal de Neurología. Clínica de Atención a los Trastornos del Movimiento y Neurodegeneraciones, CIREN.

2 Especialista de I I Grado en Neurología. Jefe de la Clínica de Atención a los Trastornos del Movimiento y Neurodegeneraciones, Investigador Auxiliar, Docente Principal de Neurología CIREN.

3 Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Subdirector de Ciencia y Tecnología, Investigador Auxiliar, Profesor Auxiliar CIREN.

4 Especialista de I Grado en Inmunología, Investigadora Asistente, Subdirección de Ciencia y Tecnología, CIREN. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)

queletomotoras, óculomotoras y cognitivas y también en las funciones límbicas. Cada uno de ellos es el sustrato neural de funciones diferentes:

1. El circuito motor es esencial en la programación, iniciación y ejecución del movimiento.
2. El circuito óculomotor tiene un papel comparable para los movimientos oculares.
3. El circuito prefrontal-dorsolateral es un sistema cognitivo implicado en los procesos de la memoria espacial.
4. El circuito órbita - frontal lateral es un sistema cognitivo implicado en los procesos de la adaptación conductual.
5. El circuito límbico une el comportamiento motor a las influencias motivacionales, emocionales y afectivas.

La organización funcional de uno de estos circuitos, el circuito "motor", es altamente relevante para el tratamiento neuroquirúrgico de la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y otros trastornos del movimiento, se piensa que las alteraciones en la función de éste, están directamente relacionadas con los signos y síntomas de los estados hipo e hiperkinéticos.

El circuito motor se origina en las áreas motoras precentrales e incluye además: el putamen, las porciones posterolateral y ventral de los segmentos palidales lateral y medial, el núcleo subtalámico y los núcleos talámicos ventral anterior y ventral lateral. Algunos estudios han demostrado que al menos cinco áreas corticales precentrales proyectan sobre el estriado.

Por otro lado, estudios con técnicas histológicas, que permiten estudiar las conexiones entre las estructuras, y de registro electrofisiológico, han sugerido que el influjo desde los GB está dirigido (vía tálamo) directa o indirectamente hacia cada una de las siguientes áreas: la corteza premotora, el área motora suplementaria y el área cingulada dorsal. Estudios electrofisiológicos en animales han demostrado un alto grado de especificidad neuronal y organización somatotópica para el control de la preparación y ejecución de los movimientos en esas áreas y en cada sector de los GB.

Los GB desempeñan un papel importante en el control de los movimientos. Se piensa que los circuitos motores dentro del complejo estriado - palidal facilitan el movimiento deseado, inhibiendo los movimientos involuntarios, mediante la influencia que ejercen a través del tálamo, principalmente sobre las regiones corticales referidas .

Marsden y cols. han sugerido que, bajo condiciones ordinarias, el funcionamiento de los circuitos motores de los GB permite y apoya la ejecución automática de los movimientos que se generan en las áreas motoras corticales. Sin embargo, si se pro-

ducen nuevos hechos que capturen su atención, los GB podrían modificar dichas operaciones motoras de rutina para adaptar el comportamiento motor cortical a las nuevas circunstancias. Estos elementos dieron lugar a la hipótesis de que la función principal de los GB es garantizar los cambios de las conductas motoras en contextos nuevos.

La interpretación de la función de los Ganglios Basales se basa en un paradigma hipotético, obtenido a partir de estudios anatómicos y funcionales, en diferentes modelos experimentales de lesión y en sujetos afectados por enfermedades o lesiones de esas estructuras. Este paradigma postula que en los GB el circuito motor está dividido en dos sistemas de proyección (vía *directa* y vía *indirecta*) que parten de subpoblaciones diferentes de neuronas estriatales y terminan ambos en GPM y SNr. La vía *directa* parte de las neuronas estriatales que proyectan directamente al GPM y a la SNr. La vía *indirecta* en cambio, termina en el GPM y en la SNr a través de una secuencia de conexiones que involucran al GPI y al NST.

El modelo, planteado originalmente por Alexander, sugiere que la activación cortical de la vía *directa* facilitaría los movimientos deseados, mientras que la estimulación glutamatérgica cortical de las neuronas putaminales de la vía *indirecta* provocaría una inhibición de los movimientos no deseados, potenciando por ambas vías la ejecución apropiada del plan motor elegido. (Figura 1)

La dopamina tiene un carácter dual sobre las neuronas estriatales (excitatorio sobre la vía *directa* e inhibitorio sobre la *indirecta*). Esto ha conducido a numerosos autores a adjudicarle una función tónica sobre las dos vías de los GB, manteniendo inhibidos sus núcleos de salida (GPM y SNr) y facilitando permanentemente la ejecución de planes motores corticales. Sería demasiado sencillo imaginarse que la simple hiper o hipoactividad de estas estructuras decide el patrón de conducta motora, por lo que al esquema anterior hay que superponer las modificaciones cualitativas por cambios en la frecuencia de descarga y en los patrones de actividad de las neuronas de esas estructuras. Los cambios en la frecuencia de descargas de las unidades constituyen un verdadero código de señales, que posibilitan un alto rango de procesamiento de información por estas estructuras. En los últimos años han aparecido en la literatura una gran cantidad de reportes que avalan el papel de los GB en la ejecución secuencial de los movimientos más que en la iniciación de los mismos. Estas consideraciones conducen a Marsden y Obeso a proponer la hipótesis de que los GB motores podrían operar en dos circunstancias: Primero, su actividad de rutina normal podría promover la ejecución automática

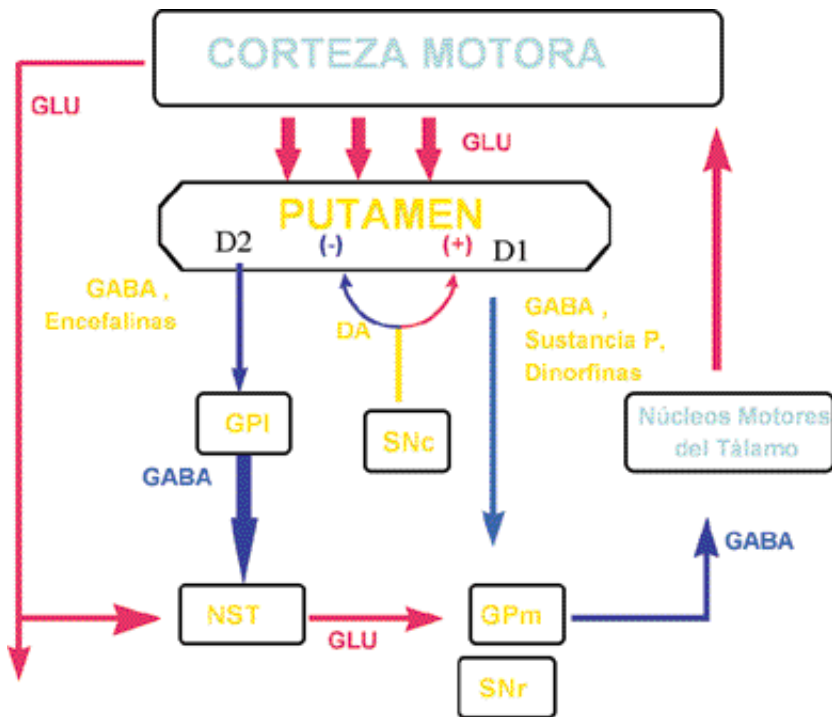


Figura No.1. Fisiopatología de los Ganglios Basales estado normal. Las flechas indican los circuitos fundamentales y su grosor el nivel de actividad, en cada caso se señalan los neurotransmisores más importantes. Glu: glutamato, GABA. Acido gamma amino butírico, DA: dopamina. D1 y D2: receptores dopaminérgicos. + efecto activador, - efecto inhibidor. Los nombres de los núcleos acorde al texto.

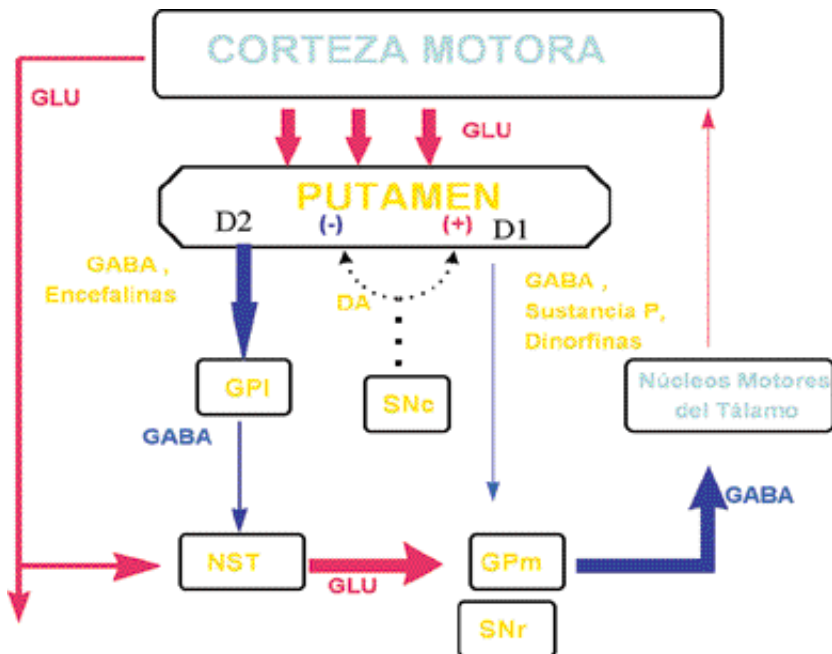


Figura No.2. Fisiopatología de los Ganglios Basales estado parkinsoniano. Las flechas indican los circuitos fundamentales y su grosor el nivel de actividad, en cada caso se señalan los neurotransmisores más importantes. Glu: glutamato, GABA. Acido gamma amino butírico, DA: dopamina. D1 y D2: receptores dopaminérgicos. + efecto activador, - efecto inhibidor. Los nombres de los núcleos acorde al texto.

de movimientos habituales, facilitando los movimientos deseados impulsados corticalmente y suprimiendo la actividad muscular indeseada. Segundo, podrían ser convocados a operar para interrumpir la acción que se está ejecutando, en circunstancias nuevas.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS MOTORES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

Desde que Hornykiewicks descubrió que el déficit de dopamina en el estriado y posteriormente la muerte de las neuronas dopaminérgicas nigrales

eran la explicación anatomopatológica de la EP, múltiples hipótesis fisiopatológicas han intentado asociar este desequilibrio en la neurotransmisión a nivel estriatal, a los síntomas de la enfermedad. Los estudios de actividad neuronal en los GB de primates tratados con la neurotoxina metil-penil-tetrahidro-piridasa, han mostrado un incremento en el promedio de descarga de las neuronas GABAérgicas del GPM y una disminución en el patrón de descarga de las neuronas del GPI.

Estos resultados junto a los de otros estudios electrofisiológicos, metabólicos e histoquímicos desarrollados en el mismo modelo muestran que la pérdida de estimulación por la DA afecta a las vías *directa* e *indirecta* entre el estriado y los núcleos eferentes de los GB (GPM y SNr) de forma diferente. La vía *directa* disminuye significativamente su actividad mientras que la proyección al GPI (primera porción de la vía *indirecta*) se encuentra hiperactiva, lo que provoca una disminución de la actividad inhibitoria del GPI sobre el GPM y el NST, y hace pensar que la dopamina facilita la transmisión glutamatérgica desde las áreas motoras precentrales, facilitando así el movimiento corticalmente iniciado. (Figura 2)

Los cambios en la vía *directa* y en los dos brazos de la vía *indirecta* resultan en una hiperactividad de los núcleos eferentes GPM y SNr y sus proyecciones inhibitorias hacia el Tálamo ventrolateral. De acuerdo con este modelo, la actividad neuronal del GPM en el parkinsonismo está aumentada, como consecuencia de una estimulación Glutamatérgica incrementada proveniente del núcleo subtalámico hiperactivo, de una disminución de la actividad inhibitoria que sobre él ejerce el GPI y de una disminución del efecto inhibitorio de la vía *directa*, proveniente del estriado.

Por otra parte, existen evidencias de una respuesta fásica exagerada a los estímulos propioceptivos en las neuronas del GPM. Después del tratamiento con MPTP las manipulaciones pasivas de las extremidades están asociadas tanto con un aumento en el número de neuronas que responden en el GPM, como con una respuesta exagerada de las mismas. Estos datos sugieren que en animales, con parkinsonismo inducido por MPTP, existe un aumento tónico de la salida del GPM y que los signos fásicos, asociados con la retroalimentación propioceptiva y los movimientos activos, están incrementados en magnitud y disminuidos en selectividad.

Los cambios en la actividad de los núcleos de salida de los GB observados en el parkinsonismo experimental pueden explicar los signos de la enfermedad por varios mecanismos. El incremento de la salida tónica desde el GPM reduce la actividad de las neuronas talamocorticales lo que disminuye la

respuesta de las áreas motoras precentrales que están relacionadas con el circuito motor. Además, la disminución de la selectividad dentro de los circuitos de los GB, puede perturbar el procesamiento normal de las aferencias fásicas asociadas con la información propioceptiva y el bloqueo de los movimientos indeseados dentro de los GB. Estos hallazgos parecen correlacionarse con el hecho de que, la reposición de los niveles estriatales de dopamina corrige predominantemente las alteraciones en la cinética de los movimientos y que en presencia de una gran denervación del estriado la L-DOPA induce discinesias. Los ensayos farmacológicos actuales sobre inhibición de receptores glutamatérgicos (AMPA) asocian la mejoría en los signos cardinales de la EP a una disminución de la actividad subtalámica sobre el GPM. Estos hechos apoyan la hipótesis de un sistema eferente del GPM, que a través de relevos talámicos, induce desconexión de programas motores no deseados en el área suplementaria (efecto inhibitorio) o la estimulación de la iniciación de programas adecuados en la corteza motora y premotora. Los síntomas y signos de la EP serían pues modulables, modificando el nivel de eferencia del GPM y suprimiendo sus patrones anormales de descarga.

En conclusión, en ausencia de dopamina se produce un incremento de la actividad del GPM y de la inhibición talámica. La hiperactividad tónica de estas estructuras impiden los cambios de programas a tiempo en el área motora suplementaria, lo que produce dificultad para iniciar el movimiento o cambiar de actividad. Todo esto explica tanto la pobreza como la lentitud de los movimientos que caracterizan a la EP (hipo-bradicinesia). La lesión de la región sensorimotora del GPM puede, al menos teóricamente, solucionar ambos problemas: hipocinesia relacionada al déficit de dopamina y discinesia inducida por L-DOPA.

NUCLEO SUBTALAMICO

Se localiza en la superficie interna de la porción peduncular de la cápsula interna, inmediatamente por debajo de la región ventrolateral del tálamo, del que queda separado por la zona incerta y el fascículo lenticular. Está formado por una agrupación de neuronas de proyección de mediano tamaño, y escasas interneuronas pequeñas. Su forma es de lente biconvexa, con un eje máximo entre 10 y 15 mm en el humano. Como parte de los GB, tiene un importante papel en el control motor. La mayor aferencia de fibras que recibe el NST está formada por las neuronas GABAérgicas del GPI cuya región rostral proyecta principalmente sobre las regiones medial y central de los 2/3 rostrales del NST, mientras que la región central, lo hace sobre el tercio lateral del NST

(proyección pálido - subtalámica). Al igual que el estriado, recibe aferencias excitadoras glutamatérgicas de corteza ipsilateral, directas, monosinápticas y conexiones contralaterales de tipo oligosinápticas, topográficamente organizadas. Estas aferencias proceden del área precentral, premotora y prefrontal así como del área motora suplementaria y terminan en la región central y lateral del núcleo.

En esta distribución somatotópica de las aferencias, convergen en la misma región del NST, la información proveniente de la corteza motora y del GPI. Además el NST recibe aferencias directas desde el tálamo (complejo nuclear centromediano - parafascicular) y desde el NPP (proyecciones tegmento-subtalámica. Se han descrito aferencias menos importantes desde el núcleo dorsal del rafe, el locus ceruleus y la formación reticular (sistema dopaminérgico incerto - hipotalámico).

La principal eferencia del NST en humanos y primates va hacia el Gpm, atravesando la porción peduncular de la cápsula interna en dirección ventrolateral. Varios reportes indican que esta proyección, en la rata, emite colaterales hacia SNpr (proyecciones subtálamo - nigricas), mientras que en primates parece que existen diferentes poblaciones celulares que inervan al Gpm y a la SNpr. Las proyecciones hacia el Gpm parten de las regiones medial y los 2/3 laterales del NST.

Estudios por transporte retrógrado de doble marcaje con fluorescencia realizados en primates muestran que la mayor parte de las células de la porción medial del NST proyectan al Gpm y que muchas de las fibras provenientes de células localizadas en los 2/3 laterales del núcleo, pasan por la mitad caudal del Gpm y terminan en la mitad rostral del GPI. Las proyecciones al Gpm son unidireccionales terminando paralelamente a la lámina medular que separa ambas porciones del GP; mientras que las eferencias subtalámicas al GPI terminan en regiones de este núcleo que envían proyecciones recíprocas al subtálamo.

Esta organización somatotópica de las eferencias del NST tiene gran importancia funcional y es la base anatómica de la asociación de las áreas dorsolaterales del NST con el sistema motor y del tercio ventromedial con el sistema límbico y oculomotor. Se han descrito conexiones eferentes del NST que van hacia el núcleo dorsal del rafe, locus cerúteos, NPP, sustancia gris periacueductal y tálamo ventrolateral.

De estas otras conexiones del NST, la relación con el NPP adquiere particular importancia dada la vinculación de este núcleo con los segmentos espinales. El NPP no es considerado como parte de los GB, aunque tiene conexiones recíprocas con Gpm, SNpr, NST y envía eferencias a caudado, putamen, SNpc, tálamo. Se ha demostrado que a él llega una

aferencia proveniente de los núcleos profundos cerebelosos, por lo que se ha sugerido que este núcleo puede actuar como una interfase funcional entre los dos principales sistemas subcorticales involucrados en el control de la conducta motora. Estudios en roedores aseguran que el NPP envía proyecciones hacia el tallo cerebral y el cordón espinal directamente o indirectamente a través de la formación reticular, aunque aún no se ha demostrado este tipo de conexiones en primates.

Las interacciones de los diferentes núcleos de los GB con el NPP, permiten plantear la hipótesis de que el NPP actúa como estación de filtro y relevo de la información proveniente de los GB para los segmentos bulbo pontinos y medulares. Esta vía alternativa, que no incluye el retorno de la información motora a corteza tras su procesamiento en los GB, pudiera estar vinculada al control de la musculatura axial y los mecanismos subcorticales de la marcha.

El sustrato anatómico-funcional subcortical de la marcha incluye un generador de pasos central ubicado en la médula espinal ventral, participación de las vías descendentes ventrales de la médula espinal (haces rubroespinal, vestíbulo espinal y retículo espinal) y un control suprasegmentario por dos sistemas motores paralelos: uno relacionado al cerebelo y otro a núcleos meso-diencefálicos. El cerebelo media la ritmicidad de la locomoción y la coordinación fásica interextremidades asociada a la marcha a través de las vías rubro, retículo y vestíbulo espinal. Las vías originadas en la región mesodiencefálica están responsabilizadas con la iniciación de la marcha y el control del tono y los reflejos posturales. Uno de sus componentes, la región locomotora mesocefálica del NPP, está relacionada ipsilateralmente con los ganglios basales. Posee inervación recíproca con la SNpr y el Gpm y recibe inervación excitatorio glutamatérgica, desde el subtálamo y la corteza motora. Además recibe aferencias colinérgicas contralaterales de su región homóloga. La activación del NPP, facilita la locomoción activando el área tegmental ventral e inhibiendo el área dorsal, lo que en su conjunto activa el generador de pasos y facilita la locomoción. En condición parkinsoniana la hiperactividad del NST hiperexcita a la SNpr y al Gpm, quienes bloquean al NPP e impiden que este facilite la locomoción.

De lo anteriormente expuesto, es posible concluir que el NST ocupa una ubicación estratégica dentro de la organización funcional de los GB por varias razones. En primer lugar, es el único núcleo dentro de los GB formado por neuronas excitatorias glutamatérgicas, lo cual hace que la influencia de sus eferencias, sea cualitativamente diferente a la del resto de los núcleos de los GB. En segundo lugar, recibe de la corteza cerebral una aferencia mo-

nosináptica glutamatérgica ipsilateral y aferencias contralaterales oligosinápticas. Finalmente, este núcleo influye tanto sobre las vías tálamo corticales (ascendentes) como sobre estructuras del tallo cerebral relacionadas con el control de la musculatura axial y de la marcha (descendentes), lo que le confiere la propiedad de modificar simultáneamente la actividad cortical y segmentaria.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA LESIÓN DEL NST EN SUJETOS NO PARKINSONIANOS.

La lesión del NST tanto en humanos como en monos produce un movimiento involuntario en las extremidades contralaterales conocido como hemibalismo. Este término se usaba en el siglo pasado para designar una forma particular de la corea. Jakob en 1923 fue el primero en caracterizar este cuadro clínico y anatomopatológicamente utilizando por primera vez el término de hemibalismo para designar el desorden del movimiento ocurrido por lesión del NST.

El término hemibalismo, desde el punto de vista clínico es la aparición brusca de un movimiento incoordinado e involuntario de gran amplitud, con abducción y adducción, anteropulsión y retropulsión del brazo, unido a un movimiento de rotación interna del mismo con flexo-extensión del codo. Los movimientos de la extremidad superior suelen ser mas bruscos que los de la extremidad inferior. En esta última los movimientos suelen ser más de rotación interna y flexo-extensión de la pierna. Ambas extremidades suelen estar afectadas aunque la superior generalmente domina el cuadro clínico. También pueden verse movimientos cervico faciales e incluso con componente de la musculatura del tronco. Los movimientos desaparecen durante el sueño pero perturban la actividad espontánea interfiriendo los actos motores. El stress y la ansiedad los empeoran y pueden desaparecer durante el sueño.

La etiología más frecuente del hemibalismo en humanos es la lesión vascular, isquémica o hemorrágica a nivel del NST. Es interesante comentar el trabajo de revisión de Dierssen y cols (1961) sobre 117 pacientes con hemibalismo publicados hasta entonces. Los autores encontraron un 63% de los casos debido a hemorragias y un 18% a patología isquémica. Comentan también que la lesión del NST no produce obligatoriamente el cuadro clínico sino que puede permanecer asintomático. Por otro lado no todos los casos de hemibalismo se produjeron exclusivamente por lesión del NST contralateral sino que además podrían estar lesionadas otras áreas como tálamo, núcleo rojo, corteza, etc. (exclusivamente en el NST existían un 12% de lesiones y un 52% unida a lesiones en otros lugares). Por último puede existir hemibalismo sin lesión del

NST. Estas observaciones han sido ratificadas posteriormente por otros autores.

Además de los cuadros vasculares en la literatura se han descrito hemibalismos secundarios a tuberculomas, tumores metastásicos, sífilis, trauma de cráneo, LES, EM, SIDA, HSA, y recientemente con relación a un quiste epitelial. También se han descrito hemibalismos tras cirugía estereotáxica, si bien la incidencia ha sido variable, desde un 0.3% (Gillingham y cols 1964) hasta un 9% (Rand y cols 1942). Cooper (1958) en 1000 quimotalamotomías encontró un 3%, no hallando ningún hemibalismo por encima de los 55 años.

Bravo y cols en 1966 encontraron que existía una relación entre la duración del cuadro parkinsoniano y la edad para determinar la aparición del hemibalismo. Así la incidencia de Hemibalismo se limitó a los pacientes menores de 40 años y con más de 10 años de enfermedad, pero ningún paciente con menos de 10 años de enfermedad y más de 50 años de edad presentó esta complicación.

El hemibalismo no solo ocurre en relación con la talamotomía, sino también tras palidotomía o tras lesiones en la región subtalámica. Dierssen y cols en 1961 describieron en detalle un paciente con EP que presentó un hemibalismo tras un intento de talamotomía; se le practicó una segunda intervención tratando de mejorar su cuadro pero este empeoró.

En el estudio anatomopatológico se determinó que la lesión se encontraba en la zona incerta, fascículo talámico y núcleo ventrolateral del tálamo, sin afectación de NST. La segunda lesión se encontraba a nivel del núcleo rojo. En 8 informes extraídos de la literatura, existen 33 casos con trastornos del movimiento asociados a lesiones restringidas de la región subtalámica; de ellos 20 casos tenían lesiones talámicas que se extendían dentro de la región subtalámica y/o cerebro medio y 13 casos tenían lesiones subtalámicas o una lesión subtalámica que se extendía al cerebro medio. De ese total de 33 casos, 17 presentaron balismo/corea y 16 otros tipos de disquinesias (59%).

En las lesiones que respetaban el tálamo pero incluían a la región subtalámica (13) se observó balismo o corea en 12 de los pacientes (92%). Los 12 casos presentaron hemibalismo/hemicorea contralateral del lado de la lesión. Ninguno tenía antecedentes de hemiplejía inicial. Seis de los casos se debían a enfermedad vascular (5 infartos, 1 hemorragia), 5 tumoraciones (2 tumores metastásicos, 1 glioma, 1 tuberculoma, 1 absceso toxoplasmático) y otro caso se atribuyó a la esclerosis múltiple.

De los 5 casos con hemibalismo vascular, en los que se mencionó la evolución, 3 se recuperaron gradualmente, pero 2 murieron. Uno tuvo hemiba-

lismo persistente hasta su muerte 18 días después. Otro tuvo hemibalismo transitorio durante 4 días, muriendo 13 días después de la remisión espontánea. En el paciente con esclerosis múltiple, el hemibalismo se presentó repentinamente, pero mejoró gradualmente a lo largo de 2 semanas de tratamiento con esteroides.

En cuatro casos asociados con lesiones masivas en las que se describió la forma de iniciación, todos tuvieron un comienzo gradual y un curso progresivo. Uno de estos casos debido a un glioma quístico que comprometía la región subtalámica y el cerebro medio, gradualmente desarrolló un temblor adicional intencional y en reposo de 5-7 Hz.

Martin (1975) informó de un paciente que había desarrollado hemicorea/hemibalismo tres meses después de la aparición de la hemiplejía. El estudio patológico mostró una obstrucción en la arteria cerebral posterior, en la porción postero-lateral al cerebro medio. Había un extenso infarto quístico en la parte posterior del núcleo talámico posterior y pulvinar y una pequeña lesión quística en el área posterior de la región subtalámica.

El examen microscópico evidenció una extensa degeneración de la fibras que conectan el núcleo subtalámico posterior y el globus pallidus (fascículo subtalámico) en su pasaje hacia la cápsula interna y de la fibras de la parte postero-lateral de la región subtalámica (posiblemente el fascículo lenticular en el campo H2 de Forel). Sin embargo, las demás estructuras de la región subtalámica más anteriores, tales como el núcleo subtalámico y ansa lenticularis, permanecían intactas.

El consenso general es que las lesiones del NST mismo, o sus aferentes al GP y a la SNpr, podrían provocar hemibalismo/hemicorea. Sin embargo, hay otros casos con hemibalismo/hemicorea asociados con lesiones fuera del núcleo subtalámico y sus rutas, como en la cabeza del núcleo caudado o el putamen.

El pronóstico del hemibalismo ha sido motivo de controversia. En 5 de los 10 casos asociados con enfermedad vascular bajo estudio se mencionó el pronóstico; en 3 casos, el hemibalismo se resolvió; en 2 persistió hasta la muerte. En un caso asociado con esclerosis múltiple los movimientos involuntarios mejoraron al cabo de 2 semanas de comenzar el tratamiento con esteroides. En 3 de los 5 casos con tumoraciones en los que se mencionó el pronóstico, todos presentaban movimientos involuntarios persistentes y progresivos hasta la muerte.

EXPERIENCIAS EN MODELOS ANIMALES CON LESIÓN DEL NST.

En 1940 Kapus y Kreidl implantaron electrodos en la región subtalámica provocando movimientos

de torsión y rotación hacia el lado opuesto, mientras que en 1949 Whittier y Mettler provocaron un cuadro de "hipercinesia coreica" en primates tras lesionar por coagulación el NST contralateral. De 27 animales intervenidos, 24 presentaban lesión en el NST contralateral, mientras que tres no presentaban lesión del NST.

Los autores refirieron que debía de existir un volumen mínimo de lesión, alrededor del 20% para producirse el cuadro clínico, y éste a su vez más o menos florido (coreico-bálico) dependiendo del volumen de la lesión. No establecieron ninguna relación entre la corea en las extremidades superiores e inferiores y la topografía intranuclear. También se ha descrito corea tras lesión del ansa lenticular, fascículo talámico e incluso Globo Pálido.

Un año más tarde, Carpenters y Mettler en un estudio de 31 primates con hipercinesias coreicas tras lesión del NST contralateral, ratificaron la lesión mínima del núcleo como de un 20%, pero no encontraron relación entre la severidad, persistencia de los síntomas y volumen de lesión. Cuadros clínicos de corea también pueden existir si las lesiones del NST inferiores al 20% se asocian a lesión del fascículo talámico. Por último, refirieron la reducción o desaparición del cuadro hipercinético tras lesión del GPi contralateral. La primera relación entre lesión del NST y la distribución somatotópica de las discinesias fue reportada por Carpenters en 1951. Tras analizar varios animales sugirieron que la representación del brazo era caudal a la de la pierna. No se ha conseguido lesionar el NST y producir una corea balismo de la extremidad superior selectivamente, sino que cualquier lesión del NST produce una afectación de la extremidad inferior o un cuadro hemicorporal.

Esto es debido a la organización del mismo ya que la distribución del brazo se extiende rostro-caudalmente a través del núcleo, rodeando el área de la pierna que está situada dorsalmente. El área de la cara a su vez se encuentra en situación ventromedial. DeLong refiere que Hammond fue el primero en lesionar el NST con ácido Kaínico consiguiendo un hemibalismo al tercer día tras la inyección. El ácido Kaínico produce una lenta destrucción celular sin lesionar las fibras.

Crossman y su grupo inyectando un antagonista GABA la bicuculina en el NST, produjeron corea-balismo contralateral. La corea-balismo obtenida experimentalmente tampoco es específica de lesiones del NST, pues con inyecciones de bicuculina en GPe y Putamen, se obtienen experimentalmente coreas indistinguibles de las producidas por lesiones experimentales del NST. La lesión que más frecuentemente provoca hemicorea es al nivel de la lámina medular lateral, además la inyección de bi-

cuculina en GPi no produce corea .

Mitchell en 1985 dosificó la actividad metabólica regional por autorradiografía con 2-Desoxiglucosa (2-DG), encontrando que la hemicorea-hemibalismo se asocia con una disminución de la actividad sináptica de las vías NST-GPi, NST-SNpr y GPi-tálamo, contralateral a la discinesia.

Recientemente en modelos MPTP, se ha demostrado un incremento de 2-DG en el GPe, tálamo ventral anterior y ventral lateral, y una disminución en el NST. Los datos observados por estos autores refieren también una actividad incrementada a nivel Putamino-GPe y NST-GPi, así como GPi-tálamo, que confirma la hipótesis anteriormente descrita . Por otro lado, estudios electrofisiológicos han demostrado que en el modelo MPTP, la frecuencia de descarga registrada en el GPi aumenta en un 22% respecto a los animales control. Del mismo modo la actividad del GPe disminuye un 33% respecto a los controles.

Se ha podido comprobar que tras la inactivación del NST en primates no humanos control y producción de discinesias, existe una disminución de las descargas del GPi. Esta observación explica que un antagonista glutamatérgico inyectado en GPi provoque discinesias y que la inyección bilateral de Ácido Kinurínico (antagonista de aminoácidos excitatorios) en el GPi del modelo MPTP mejore el parkinsonismo durante 60 minutos sin la aparición de discinesias. Todos estos experimentos ratifican el papel que la reducción de la actividad NST-GPi juegan en el origen de la hemicorea-balismo.

Estos estudios metabólicos y neurofisiológicos en el parkinsonismo experimental, han puesto de manifiesto que la hiperactividad de la vía NST-GPi tiene una importancia capital en la fisiopatología del síndrome parkinsoniano. En teoría la reducción de la actividad excitatoria de esta vía, bien actuando al nivel de la vía NST-GPi o bien aumentando las aferencias GABAérgicas y por tanto inhibitorias al NST o el GPi deberían de mejorar el cuadro clínico parkinsoniano. Estudios preliminares de Bergman y cols. en 1990, describen una clara mejoría contralateral tras lesionar en 2 macacos parkinsonianos el NST mediante la inyección de Ácido Iboténico. Durante las primeras semanas los 2 macacos presentaron discinesias coreicas que en ningún momento interfirieron con la realización de movimientos voluntarios de precisión.

Azis y cols. han realizado termolesión del NST en 6 macacos parkinsonianos. La lesión fue unilateral en 4 animales y bilateral en 2. En los 6 existía una mejoría llamativa de la acinesia bilateralmente, mientras que el temblor y la rigidez mejoraron contralateralmente al sitio de lesión. Solamente uno de los animales realizó movimientos involun-

tarios coreicos que persistieron de forma indefinida. J.A. Obeso y J. Guridi en 1994 demostraron una mejoría en la acinesia, bradicinesia y congelamientos bilateralmente, como efecto secundario se observó hemicoreabalismo en algunos animales. En conjunto estos datos avalan la suposición teórica según la cual el NST tiene una mayor capacidad de influir sobre la conducta motora que cualquier otra estructura eferente de los GB, por lo que queda demostrado que la cirugía estereotáxica de NST para el tratamiento sintomático de la EP es la estrategia quirúrgica con mayor base experimental de todas las existentes, y aunque tiene como riesgo potencial el balismo, las experiencias inducen que no es una complicación forzosa o inevitable.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS DEL ABORDAJE QUIRÚRGICO DEL NST EN EP

La estimulación bilateral del NST en 15 pacientes demostró reducciones del 60-70% de los valores de la UPDRS para condición neurológica y capacidad motora y una reducción drástica de las necesidades de L-DOPA (80%). La técnica de estimulación cerebral profunda (DBS, del inglés Deep Brain Stimulation) fue introducida por Benabid y colaboradores en 1987. Este procedimiento supuestamente provoca un bloqueo por despolarización de la actividad eléctrica neuronal al someter un área determinada a estímulos eléctricos de alta frecuencia (130 - 300 Hz), de tal forma que induciría una reducción reversible de las descargas neuronales en el sector de la estructura donde se ha implantado un electrodo. Esta hipótesis aún no ha sido demostrada por lo que el mecanismo de acción continúa en estudio. El electrodo original tiene un diámetro de 1.2 mm y un largo de (1 cm y su punta contiene 4 puntas de contacto separadas 1.5 mm). Estas dimensiones resultan algo grandes para el NST, por lo que se ha hecho necesario diseñar un nuevo electrodo que no supere un campo de estimulación bipolar de 3 mm.

Los primeros reportes de estimulación subtalámica entre 1994 y 1995 demostraron que tanto la estimulación aguda como mantenida mejoraban todos los signos cardinales y que sólo cuando se sobrepasa cierto umbral aparecían discinesias. Este efecto es corroborado posteriormente por el mismo grupo de Grenoble en 15 pacientes y reportado en Lancet.

En 1997 Pollak describe el efecto de la estimulación bilateral del subtálamo en 19 pacientes seguidos por más de 1 año y concluye que la técnica reduce en más de un 52% las limitaciones motoras e incrementa en un 66% la capacidad funcional medidas por la subescala correspondiente del instrumento UPDRS. Las disquinesias no resultaron im-

portantes con un régimen de estimulación similar al utilizado previamente (130 Hz, pulsos de 60 microseg, 0.9 - 3 voltios), pero fue necesario reducir la estimulación dopaminérgica. Obeso y colaboradores utilizaron el procedimiento en 13 pacientes (11 bilaterales y 2 unilaterales) y encontraron, evaluando a ciegas, una mejoría superior al 70%, escasas discinesias y una reducción del 34% de las necesidades de L-DOPA un año después de los implantes. Otras dos series, con implantes subtalámicos han resultado también exitosas y no han inducido discinesias irreversibles o severas. Hammerstad y colaboradores compararon la eficacia de las técnicas de estimulación en Globus Pallidus y NST, reportando en 6 pacientes, que fueron previamente aleatorizadas y evaluados a ciegas, una mejoría promedio del 50% para los tres pacientes con estimulación subtalámica y 37% para los del pálido, sin poder diferenciar por las discinesias, dónde estaba implantado el electrodo.

Entonces, la estimulación del NST unilateral o bilateral ha sido eficaz para reducir las manifestaciones cardinales de la enfermedad y para mejorar la capacidad motora y funcional, sin determinar discinesias invalidantes o permanentes en los 6 reportes analizados, que incluyen más de 50 pacientes operados por esta técnica. Entre 1995 y Octubre del 2000 nuestro grupo de trabajo (CIREN) ha realizado 56 lesiones del núcleo subtalámico en 38 pacientes (16 unilaterales y 20 bilaterales) observándose una mejoría de la conducta motora superior al 60 % y una baja incidencia de discinesias permanentes, lo que corrobora la idea de que la manipulación quirúrgica de este núcleo en condición parkinsoniana no induce necesariamente discinesias, quizás en relación al elevado umbral para discinesias que induce la deprivación dopaminérgica sobre los circuitos estriato-palidales.

Simultáneamente, hemos notado un marcado efecto sobre los trastornos axiales y sobre los bloqueos de marcha, situación que apoya la idea del efecto del NST sobre las vías descendentes y una marcada reducción de las necesidades diarias de L-DOPA (suspensión en 5 pacientes), efectos que se mantienen en su esencia al menos por dos años después de la cirugía. Una estricta y amplia evaluación de la cognición, el lenguaje y la conducta permitió demostrar en esta serie la indemnidad de las funciones mentales aun en los 12 casos en que la cirugía se realizó en un solo tiempo quirúrgico (Lesión Bilateral Simultánea). En conclusión el, núcleo subtalámico es una estructura crucial en la función de los ganglios basales y un excelente plano quirúrgico para el tratamiento de los trastornos motores en la Enfermedad de Parkinson, dado su carácter nodal en la fisiopatología de la condición parkinsoniana.

REFERENCIAS

1. Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA: *The Subthalamic Nucleus: A possible target for stereotaxic surgery in Parkinson's Disease*. *Mov Disord* 1993; 8(4):421-429.
2. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: *Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus*. *Science* 1990; 249:1436-1438.
3. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AE: *Lesion of subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl; 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced parkinsonism in the primate*. *Mov Disord* 1991; 6:288-293.
4. Sellal F, Hirsch E, Lisovski F, et al: *Contralateral disappearance of parkinsonian signs after subthalamic hematoma*. *Neurology* 1992; 42(1):255-6.
5. Benabid AI, Pollak P, Gross C et al: *Stimulation of subthalamic nucleus acutely changes clinical status in Parkinson's disease*. *Society for Neuroscience Abstracts* 1993; 19:1052.
6. Limousin P et al. *Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients*. *Mov Disord* 1996; 11(3):231-235.
7. Limousin P, Pollak P, Benazouzz A et al. *Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation*. *The Lancet* 1995; 345:91-93.
8. P Heywood et al. *Bilateral Dorsolateral Subthalamotomy for advances Parkinsons Disease*. *The Lancet* 1997; 350:1224.
9. 22. Alexander GE, Crutcher MD: *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*. *Trends Neurosci* 1990; 13:266-271.
10. Hoover JE, Strick PL: *Multiple output channels in the basal ganglia*. *Science* 1993; 259:819-821.
11. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP: *Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: Functional organization*. *J Neurophysiol*. 1985; 53:530-543.
12. Marsden CD and Obeso JA. *The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease*. *Brain*. 1994; 117:877-897.
13. Parent A, Smith Y: *Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkeys as revealed by retrograde labeling methods*. *Brain Res* 1987; 436:296-310.
14. Kita H, Kitai ST: *Efferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: Light and electron microscopic analysis with the PHA-L method*. *J Comp Neurol* 1987; 260:435-452.
15. Robledo P, Feger J: *Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to the substantia nigra pars reticulata and the pallidum complex: Electrophysiological data*. *Brain Res* 1990; 518:47-54.
16. Hallanger AE, Wainer BH: *Ascending projections from the pedunculopontine tegmental nucleus and the adjacent mesopontine tegmentum in the rat*. *J Comp Neurol* 1988; 274:483-518.
17. Lee HJ, Rye DB, Hallanger AE, et al: *Cholinergic v/s noncholinergic efferents from the mesopontine tegmentum to the extrapyramidal motor system nuclei*. *J Comp Neurol* 1988; 275:469-492.
18. Ibin RL, Young AB, Penney JB: *The functional anatomy of ganglia disorders*. *Trends Neurosci* 1989; 12:366-375.
19. Burnett L, Jankovic J. *Subthalamotomy and Parkinson's disease*. *Mov Disord* 1992; 7 (suppl 1):160.
20. Hamada I, DeLong MR. *Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limb*. *J Neurophysiol* 1992; 68:1850-1858.
21. Andy OJ, Jurko MF, Sias F. *Subthalamotomy in treatment of parkinsonian tremor*. *J Neurosurg* 1963; 20:860-870.
22. Martin JP. *Hemichorea (hemiballismus) without lesions in the corpus Luysii*. *Brain*. 1957; 80:1-12.
23. Carpenter MB, Whittier JR, Mettler FA: *Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey: Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys*. *J Comp Neurol* 1950; 92:293.
24. Crossman AR. *Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders*. *Neuroscience* 1987; 21:1-40.