

TESIS DE LA UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA

2024

286

Ruth Esteban Marín

Inervación del complejo
ligamentoso cráneo-cervical y del
complejo de los puentes
miodurales
VERSIÓN CORREGIDA

Director/es

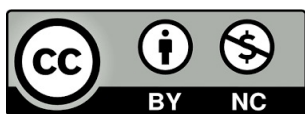
Vega Álvarez, José Antonio
Franco Sierra, María Ángeles
Herrero Gallego, Pablo

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

INERVACIÓN DEL COMPLEJO LIGAMENTOSO
CRÁNEO-CERVICAL Y DEL COMPLEJO DE LOS
PUENTES MIOURALES
VERSIÓN CORREGIDA

Autor

Ruth Esteban Marín

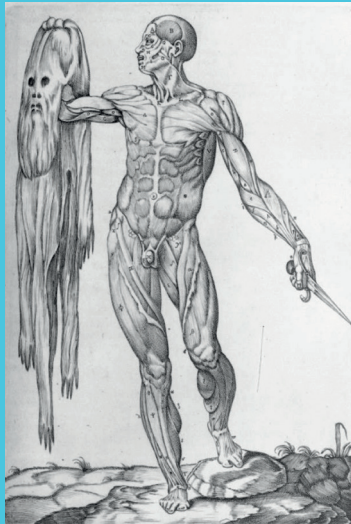
Director/es

Vega Álvarez, José Antonio
Franco Sierra, María Ángeles
Herrero Gallego, Pablo

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y del Deporte

2024



**PROGRAMA de
DOCTORADO en
CIENCIAS de la
SALUD**

**Inervación del
complejo ligamentoso
craneocervical y del
complejo de los
puentes miodurales**

Tesis Doctoral
Ruth Esteban Marín
Zaragoza 2024

Anatomia del corpo humano. Juan Valverde de Amusco. Rome, 1559. Grabado de Gaspar Becerra.



Universidad
Zaragoza

**PROGRAMA de
DOCTORADO en
CIENCIAS de la
SALUD**

**Inervación del
complejo ligamentoso
craneocervical y del
complejo de los
puentes midurales**

Tesis Doctoral
Ruth Esteban Marín
Zaragoza 2024

“Toda obra grande, en arte como en ciencia, es el resultado de una gran *pasión* puesta al *servicio* de una gran *idea*”. D. Santiago Ramón y Cajal.

A mi madre, que además de tanto..., inspiró mi curiosidad por el funcionamiento del cuerpo humano, me transmitió la admirable pasión con que vive para poder ponerla al servicio de esta pequeña idea y me mostró una valiosa y humana forma de ejercer la Medicina.

A Conchita, mi persona, por creer en mí, siempre...

por ser luz cada día.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a José Antonio Vega, mi director, por compartir su energía y brillantez, por dedicarme su tiempo, brindarme esta oportunidad y abrirme un camino en el complejo mundo de la investigación.

A Marian Franco y a Pablo Herrero, mis directores en la Universidad de Zaragoza, por su fe en mi propuesta de un proyecto diferente fuera de nuestro área y su disposición para ayudarme.

A Yolanda García-Mesa, por su meticuloso y generoso trabajo en el laboratorio del Grupo SINPOs de la Universidad de Oviedo.

A todas aquellas personas que, en el curso de este trabajo, han colaborado de una forma desinteresada, trabajando mano a mano, participando en procurarme “Una habitación propia” (Virginia Woolf) y siendo, además, aliento en momentos cruciales.

A Gerard Álvarez, por ser inspiración y brindar su pertinente punto de vista.

A Marina Núñez, quien siempre, desde el principio, me ayudó con sabiduría a poner la mira más lejos, a nunca rendirme, a mirar hacia este día.

A Adelaida Allo, por su inestimable y sabia guía.

A mis amigos, por su paciente escucha y respaldo, por acompañarme durante este proceso con sus actos.



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

INTERVENCIÓN DEL COMPLEJO LIGAMENTOSO CRANEOCERVICAL y DEL COMPLEJO DE LOS PUENTES MIODURALES

Ruth Esteban Marín

Director/es

Directores: Dr. José Antonio Vega Álvarez
Dra. María Ángeles Franco Sierra
Dr. Pablo Herrero Gallego

Facultad de Ciencias de la Salud
2024

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	16
---------------------	-----------

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	22
-----------------------------------	-----------

2.1. ANATOMÍA DE LAS ARTICULACIONES DE LA CABEZA CON EL RAQUIS: LA UNIÓN CÉFALO-CERVICAL	22
2.1.1. ARTICULACIONES DEL OCCIPITAL CON EL AXIS	24
2.1.2. ARTICULACIONES DEL ATLAS CON EL AXIS	26
2.1.3. SINDESMOSIS ENTRE EL OCCIPITAL Y EL AXIS (FIGURAS 2.3 Y 2.4)	26
2.1.4. OTROS LIGAMENTOS DEL UCC (FIGURA 2.6)	29
2.2. INERVACIÓN DE LAS ARTICULACIONES DEL COMPLEJO UCC	31
2.2.1. INERVACIÓN MACROSCÓPICA	31
2.2.2. INERVACIÓN MICROSCÓPICA	32
2.3. EL COMPLEJO ANATÓMICO DE LOS PUENTES MIODURALES	35
2.3.1. ANATOMÍA	35
2.3.2. ESTRUCTURA E INERVACIÓN	37
2.3.3. FISIOLOGÍA	37
2.4. EL SENTIDO DE LA PROPIOCEPCIÓN	38
2.4.1. CONCEPTOS BÁSICOS	38
2.4.2. PROPIOCEPTORES Y RECEPTORES PERIFÉRICOS DE LA PROPIOCEPCIÓN	39
2.4.3. ARTICULACIONES Y PROPIOCEPCIÓN	44
2.4.4. BASES MOLECULARES DE LA MECANOSENSIBILIDAD-PROPIOCEPCIÓN	45
2.5 IMPLICACIONES CLÍNICAS	47
2.5.1 SUSTRATO NEUROANATÓMICO	49
2.5.2 INTERVENCIONES CON TERAPIA MANUAL	51

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	56
------------------------------	-----------

MATERIAL Y TÉCNICAS	59
----------------------------	-----------

4.1 MATERIAL	59
4.1.1 MATERIAL DE CADÁVERES FRESCOS	59
4.1.2 MATERIAL DE CADÁVERES FIJADOS	59
4.1.3. MATERIAL EMBRIONARIO	61
4.1.4. MATERIAL RADIOLÓGICO	61
4.2. TÉCNICAS	61
4.2.1. TRICRÓMICO DE MASSON	61
4.2.2. INMUNOHISTOQUÍMICA INDIRECTA – MÉTODO PAP	61

RESULTADOS	66
-------------------	-----------

5.1 LIGAMENTOS DEL COMPLEJO UCC	67
5.2 COMPLEJO DE LOS PUENTES MIODURALES	71

5.2.1 ADULTOS	71
5.1.3 RESONANCIA MAGNÉTICA	72
5.1.3 EMBRIONES	74
5.1.4 INERVACIÓN	74
DISCUSIÓN	82
6.1. CONSIDERACIONES GENERALES	82
6.2. CONSIDERACIONES TÉCNICAS	83
6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	84
6.3.1. INERVACIÓN DE LAS ARTICULACIONES DEL COMPLEJO DE UNIÓN CÉFALO CERVICAL	84
6.3.1. LOS PUENTES MIODURALES – INERVACIÓN	85
6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS INVESTIGACIONES	87
CONCLUSIONES	92
BIBLIOGRAFÍA	95
ANEXO 1	109
AUTORIZACIÓN USO MATERIAL HUMANO	109
ANEXO 2	111
PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	111
CARTA DE ACEPTACIÓN DE TRABAJO PENDIENTE DE PUBLICACIÓN	112
TRABAJO PENDIENTE DE PUBLICACIÓN	113

INTRODUCCIÓN

La unión de la cabeza con el raquis, denominada unión craneocervical (UCC) o cefalorraquídea, se establece a través de un amplio conjunto de articulaciones y ligamentos. Los distintos elementos que forman el UCC intervienen en la mecánica y estática de la cabeza y el raquis. Sus disfunciones, sin considerar fracturas o patologías degenerativas, se han relacionado con algunas patologías como distintos tipos de cefaleas, vértigos y mareos, además de dolor de cuello. Todo ello requiere de la existencia de formaciones nerviosas sensitivas en las estructuras que constituyen el UCC.

Los impulsos sensitivos con origen en las cápsulas de las diartrosis y los ligamentos, especialmente de tipo mecánico y nociceptivo, requieren de un sistema nervioso aferente dentro estas estructuras para poder ser transmitidos al sistema nervioso central (SNC). La mayoría de los trabajos sobre el tema concluyen que son los propioceptores de los músculos cervicales, y no los que se originan en las cápsulas articulares y ligamentos, los implicados en alteraciones de control sensoriomotor (Richmond y Abrahams, 1979; Treleaven, 2008). Sin embargo, se han descrito corpúsculos de Ruffini y Pacini, y órganos tendinosos de Golgi en las cápsulas articulares de las articulaciones interfacetarias cervicales así como en los discos intervertebrales (Mendel et al., 1992; McLain, 1994; McLain y Pickar, 1998; Yang et al., 2017). En condiciones fisiológicas, la información mecánica/propioceptiva de los músculos cervicales

y las formaciones nerviosas sensitivas de los discos intervertebrales cervicales y las articulaciones facetarias, se integra y se transmite al SNC para controlar la orientación y posición de la cabeza; así como la postura de todo el cuerpo (Armstrong y McNair, 2008; Devaraja, 2018; Peng, 2018). Pero hasta donde nosotros conocemos no se han realizado estudios específicos sobre la inervación de la UCC.

En otro orden de cosas, pero en estrecha relación con la UCC se encuentran unas formaciones anatómicas que se extienden desde los ligamentos y musculatura suboccipital hasta la duramadre raquídea; son los denominados puentes midurales, que forman una estructura compleja mono o bilateral, con diferentes inserciones, por lo que es más acertado denominar al conjunto con el término “complejo de los puentes midurales” (CPMD) (Humphreys et al., 2003; Kahkeshani y Ward, 2011; Scali et al., 2011, 2015, 2022; Pontell et al., 2013a,b; Zheng et al., 2020). La función de estas formaciones se ha puesto en relación con la circulación del líquido cefalorraquídeo (Hallgren et al., 1997; Pontell et al., 2013b; Enix et al., 2014; Chen et al., 2015; Sillevs y Hogg, 2020) pero por su disposición y localización no se puede descartar que también desempeñen un papel en la mecanosensación/propiocepción de la UCC. Si esta suposición es cierta, también deben de contener un aparato nervioso aferente dentro de ellos.

En base a lo expuesto en los párrafos anteriores, el primer propósito del presente trabajo de tesis doctoral fue realizar un estudio exhaustivo sobre la inervación, y en particular sobre las formaciones nerviosas sensitivas, presentes en las distintas estructuras de la UCC. Además, se analizará en detalle la inervación del CPMD por si pudiera estar involucrado en algún sistema mecanosensitivo/propioceptivo, lo que implicaría su participación en arcos nerviosos que regulan la tensión de los mismos y, posiblemente, de las estructuras con las que tiene uniones.

El estudio se desarrollará sobre muestras de material humano fresco y de cadáveres fijados, y se emplearán técnicas estructurales y de

inmunohistoquímica. Se incluye, igualmente, en el trabajo un análisis del CPMD en fetos humanos y, en adultos, mediante resonancia magnética.

ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

En los párrafos que siguen se realiza una puesta al día sobre los aspectos básicos de esta tesis doctoral con la finalidad de poder realizar una correcta interpretación de los resultados y una discusión adecuada. Se abordará, de manera resumida la anatomía de la región objeto de estudio y los conocimientos actuales sobre la inervación de las articulaciones, especialmente de las diartrosis. Además, se llevará a cabo una revisión sobre la interpretación actual de la sensibilidad propioceptiva. Y, por último, una descripción de la anatomía, estructura y posible función de los puentes miodurales.

2.1. Anatomía de las articulaciones de la cabeza con el raquis: La unión céfalo-cervical

La unión de la cabeza con el raquis está representada por un complejo sistema de articulaciones y ligamentos que unen el hueso occipital y las dos primeras vértebras cervicales, y se denomina comúnmente como unión craneocervical (UCC) o cefalorraquídea (Cone et al., 1981; Mercer y Bogduk, 2001).

La UCC es un complejo osteoligamentoso único que combina máxima estabilidad y protección de estructuras nerviosas y vasculares con una gran movilidad (White y Panjabi, 1978; Tubbs et al., 2011; Fiester et al., 2021). Está integrado por diartrosis de diferentes tipos (articulaciones atlanooccipitales, articulación atlantoaxoidea media y articulaciones atlantoaxoideas laterales) y numerosas sindesmosis (membranas atlanooccipitales anterior y posterior,

ligamento occipitodontoideo medio, ligamentos occipitoatlantoideos laterales o ligamentos alares, ligamento transverso del atlas, ligamento occipito-transverso, ligamento transversoaxoideo, membrana occipito-axoidea o tectriz, membranas atlantoaxoideas anterior y posterior), así como por los segmentos más altos de los ligamentos vertebrales comunes anterior y posterior (**Figura 2.1**).

La descripción morfológica de todas esas estructuras se ha realizado en base a los tratados de anatomía humana de Testut y Latarjet (1975), Cunningham y Romanes (1987), Warwick y Williams (1992), Forseen y Borden (2018) y Fiester et al. (2021). Y en cuanto a los datos de biomecánica se han obtenido a partir de los textos de Steinmetz et al. (2010), Tubbs et al. (2011), López et al. (2015) y Fiester et al. (2021).

La denominación de las estructuras anatómicas en *Nomina Anatómica* es la que aparece en W. Dauber "*Feneis nomenclatura anatómica ilustrada*" (5ª ed.), Elsevier de 2007.

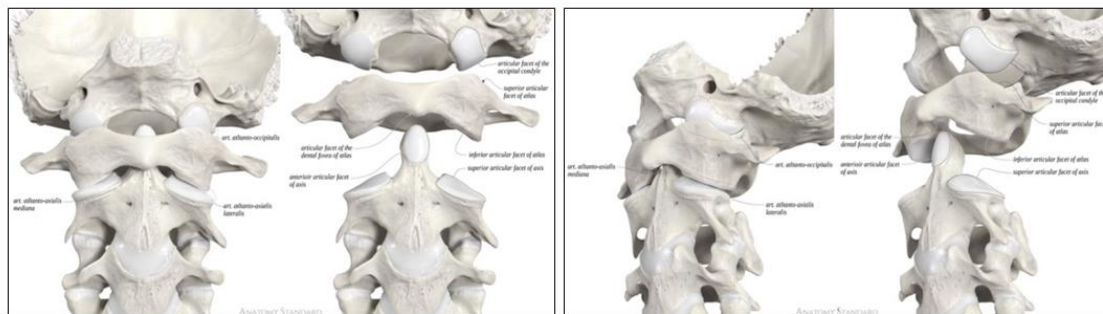


Figura 2.1.- Complejo craneocervical: vistas anterior y anterior-oblicua. Tomado de Janis Savlovskis (2022)

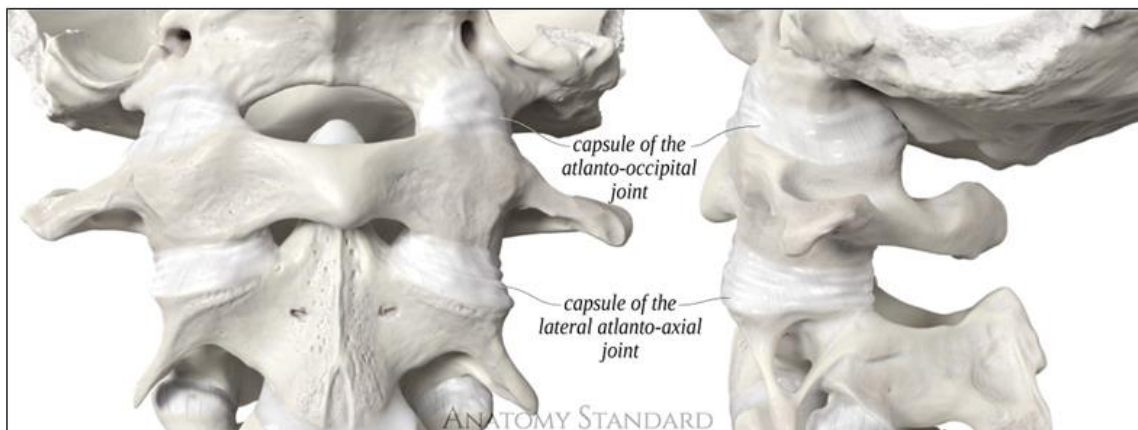
2.1.1. Articulaciones del occipital con el atlas

Articulaciones atlantooccipitales (*articulatio atlantooccipitalis*)

Es una diartrosis doble que se establece entre la superficie articular convexa de los cóndilos del occipital y las superficies articulares cóncavas de la cara superior de las masas laterales del atlas. Las capsulas articulares son fuertes, se fijan en los contornos de las superficies articulares y no tienen refuerzos ligamentos destacables. Desde un punto de vista biomecánico forman un cóndilo doble, de funcionamiento conjunto, que permite realizar, aproximadamente, 25° de flexión/extensión y 5° de rotación. La flexión está limitada por el choque de la apófisis odontoides contra el borde anterior del agujero occipital, y la extensión es restringida por la membrana tectoria. Además, la flexión lateral está fuertemente condicionada por el ligamento alar contralateral (**Figura 2.2, 2.4 y 2.5**).

24

Figura 2.2.- Ligamentos capsulares de las articulaciones atlantooccipitales y atlantoaxoideas laterales. Vistas anterior y lateral. Tomado de Janis Savlovskis (2022)

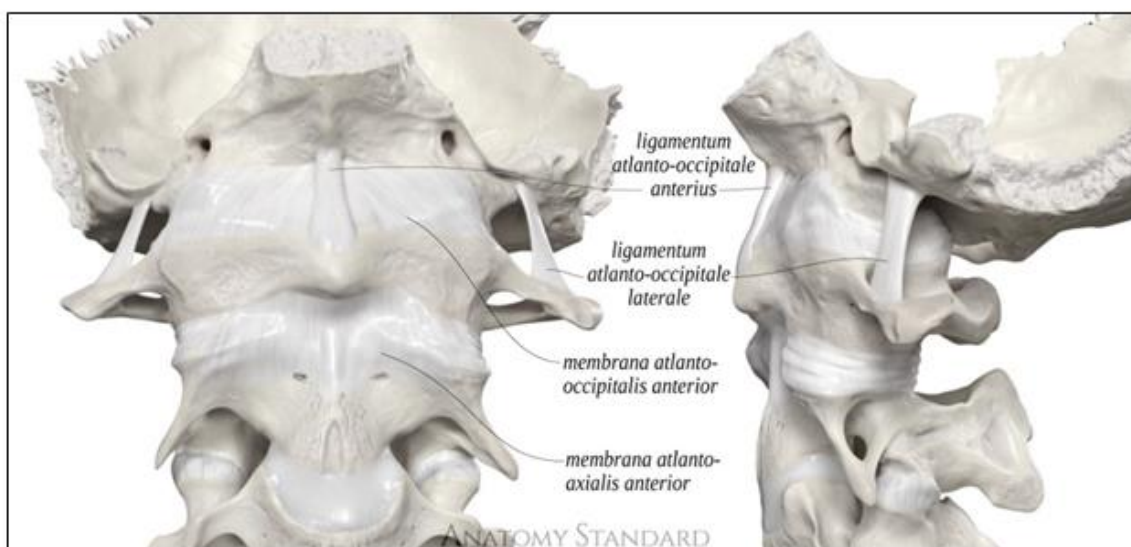


Sindesmosis

La membrana atlantooccipital anterior (*membrana atlantooccipitalis anterior*) es un ligamento ancho y denso que se extiende bilateralmente desde las proximidades de la cara externa de los bordes de agujero occipital hasta la cara superior del arco anterior del atlas. Biomecánicamente, ayuda a prevenir

la hiperextensión del UCC y se cree que interviene en su estabilidad (**Figura 2.3**).

Figura 2.3.- Membranas atlantooccipital y atlanto-axial. Vistas anterior y lateral. Tomado de Janis Savlovskis (2022)



La membrana atlantooccipital posterior (*membrana atlantooccipitalis posterior*) es un ligamento ancho que va entre el arco posterior del atlas y el margen posterior del agujero occipital. Se continúa con la membrana atlantoaxoidea posterior y el *ligamentum flavum*. Algunos estudios llevados a cabo en cadáveres sugieren que la extensión superior de la membrana se fusiona directamente con la duramadre occipital, lo mismo que la membrana tectoria (Tubbs et al., 2002, 2011; Nash et al., 2005). Por otro lado, trabajos realizados en material quirúrgico ponen en entredicho la existencia de las membranas atlantooccipital y atlantoaxoidea posteriores (Pimenta et al., 2014; Scali et al., 2011; Venne et al., 2017). En lugar de la membrana ligamentosa que conecta las estructuras óseas, describen la conexión fascial entre los músculos profundos del cuello (sobre todo el *m. rectus capitis posterior major y minor*) y el saco dural, el llamado puente miodural (Scali et al., 2015; Venne et al., 2017).

2.1.2. Articulaciones del atlas con el axis

La articulación atlantoaxoidea media o atlantoodontoidea (*articulatio atlantoaxialis mediana*) se establece entre la apófisis odontoides del axis y el arco anterior del atlas. El atlas carece de cuerpo vertebral y es sustituido por una protuberancia ósea que se origina de la cara superior del cuerpo del axis; es la apófisis odontoides. La apófisis odontoides presenta dos facetas en sus caras anterior y posterior que le permiten articularse con una carilla articular presente en la cara posterior del arco anterior del atlas, por delante, y con el ligamento transversal del atlas, por detrás. El movimiento principal en esta articulación es la rotación axial, con un valor angular de entre 25 y 40°. La flexión y la extensión en ella oscilan entre 10° y 25° y están limitadas por el ligamento transversal y la membrana tectoria, respectivamente.

26

El atlas también se relaciona inferiormente con el axis por medio de dos facetas articulares horizontales que forman las articulaciones atlantoaxoideas laterales (*articulatio atlantoaxialis lateralis*). Son dos artrodias que contribuyen de forma poco efectiva a la mecánica del raquis cervical y del complejo UCC (**Figura 2.2**).

Entre el arco anterior del atlas y el borde superior de la cara anterior del cuerpo del axis se extiende la membrana atlantoaxoidea anterior, y entre el borde inferior del arco posterior del atlas y el borde superior de las láminas del axis se dispone la membrana atlantoaxoidea posterior, que abajo se continúa con el *ligamentum flavum*.

2.1.3. Sindesmosis entre el occipital y el axis (Figuras 2.3 y 2.4)

Entre el vértice y caras laterales del diente del axis y los bordes del agujero occipital se disponen los ligamentos del ápice del diente u occipitoodontoideo medio (*lig. Apicis dentis*) y los ligamentos alares u occipitoodontoideos laterales (*lig. alaria*). El primero es un ligamento fino y corto situado en la línea media que conecta la punta de la apófisis odontoides con el margen anterior del *foramen occipitale magnum*, situado entre la

membrana atlantooccipital anterior y la membrana tectriz. Su importancia biomecánica es escasa, y puede estar ausente en el 20% de los sujetos. Se cree que representa un vestigio de la notocorda, análogo a un núcleo pulposo rudimentario (Lawson y Brian 2015).

Los ligamentos alares, por su parte, unen la de la cara posterolateral de la apófisis odontoides a los bordes del agujero occipital y a la zona de la base del cráneo próxima a él, pudiendo alcanzar, según algunos autores la cara medial de los cóndilos occipitales (**Figs. 2.3, 2.4 y 2.5**). Los ligamentos alares funcionan como estructuras estabilizadoras de la articulación atlantoaxoidea y limitan la rotación axial (aproximadamente 90°) y la flexión lateral en el lado contralateral. Son los únicos ligamentos, junto con el ligamento transverso del atlas, lo suficientemente fuertes como para estabilizar el complejo UCC y evitar desplazamiento anterior del atlas; si el ligamento transverso se rompe, los ligamentos alares se encargan de evitar la subluxación del atlas (Tubbs et al., 2011).

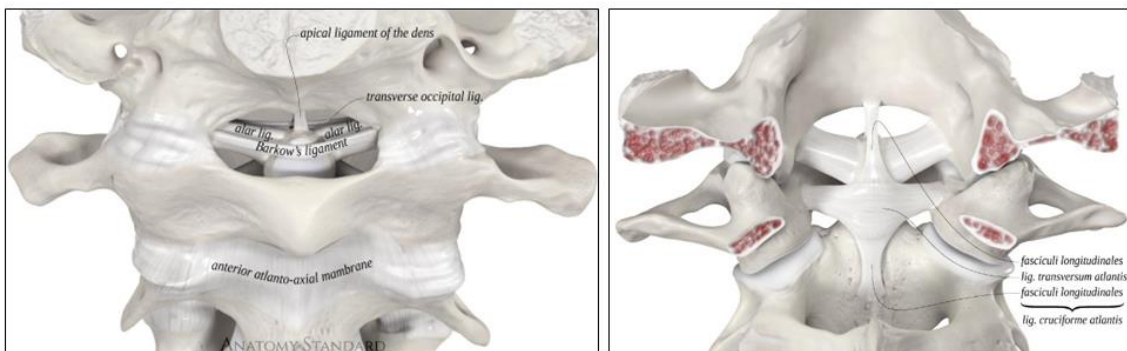


Figura 2.4.- Ligamento cruciforme del atlas y ligamentos alares. Vistas anterior y posterior. Tomado de Janis Savlovskis (2022)



Figura 2.5.- Ligamento cruciforme del atlas y ligamentos alares. Vista oblicua lateral. Tomado de Janis Savlovskis (2022)

Un apartado especial merece el ligamento transversal del atlas (*lig. transversum atlantis*) que no pertenece *sensu stricto* a ninguna de las articulaciones del complejo UCC pero que desempeña un papel clave dentro de él. El ligamento transversal del atlas es, en opinión de Offiah y Day (2017) el más importante del cuerpo y es el mayor estabilizador de la articulación atlantoaxoidea media. Se extiende entre los dos tubérculos del borde posterior de las masas laterales del atlas y se “articula” con la cara posterior de la apófisis odontoides contribuyendo a su adaptación a la cara posterior del arco anterior del atlas. En esencia, el ligamento transversal permite la rotación del atlas, mientras que los ligamentos alares la impiden.

Por otro lado, al conjunto del ligamento transversal y las dos expansiones superior (hacia el occipital: ligamento occipito-transverso) e inferior (hacia la cara posterior del cuerpo del axis: ligamento transversal axoideo) se lo denomina comúnmente como ligamento cruciforme del atlas (*lig. cruciforme atlantis*).

La membrana tectoria (*membrana tectoria*) es una estructura ligamentosa amplia que corresponde con la extensión craneal del ligamento longitudinal posterior o vertebral común posterior (**Figura 2.6**). Se extiende desde la cara posterior del cuerpo del axis hasta la mitad ventral del agujero occipital (Osmotherly y Rivett, 2020).

2.1.4. Otros ligamentos del UCC (Figura 2.6)

Estudios recientes en cadáveres han demostrado que existen ligamentos craneocervicales pequeños inconstantes, como el ligamento atlantodental anterior (que se extiende entre la cara anterior de la apófisis odontoides hasta el margen posterior del arco anterior del atlas (Tubbs et al 2012); el ligamento occipital transverso es un pequeño ligamento que se extiende entre ambos cóndilos occipitales por detrás de los ligamentos alares. La prevalencia comunicada de este ligamento varía significativamente, aunque es en torno al 50% (Tubbs et al. 2010, 2011).

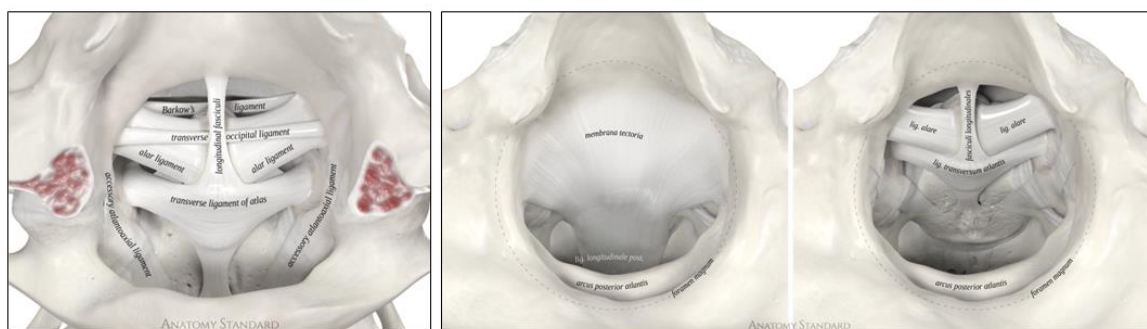


Figura 2.6.- Imagen izquierda. Ligamentos del complejo UCC no están incluidos en la lista de Terminología Anatómica. Vista dorsal de la unión craneocervical. Imágenes central y derecha. Membrana Tectoria y ligamentos cubiertos por ella. Tomado de Janis Savlovskis (2022)

Para la parte del trabajo relacionada con el complejo de los puentes midurales, es necesario considerar otros elemento del complejo de unión de la cabeza con el raquis cervical pero que no guarda relación con las articulaciones y sindesmosis descritas en los párrafos anteriores: el ligamento nuchal (*ligamentum nuchae*). Es una formación conjuntiva de forma triangular que se inserta en las apófisis espinosas de las vértebras cervicales (C2 a C7) y el tubérculo posterior del arco posterior del atlas) y en la cresta y protuberancia occipitales externas; su borde posterior no tiene inserciones óseas (**Figura 2.7**).

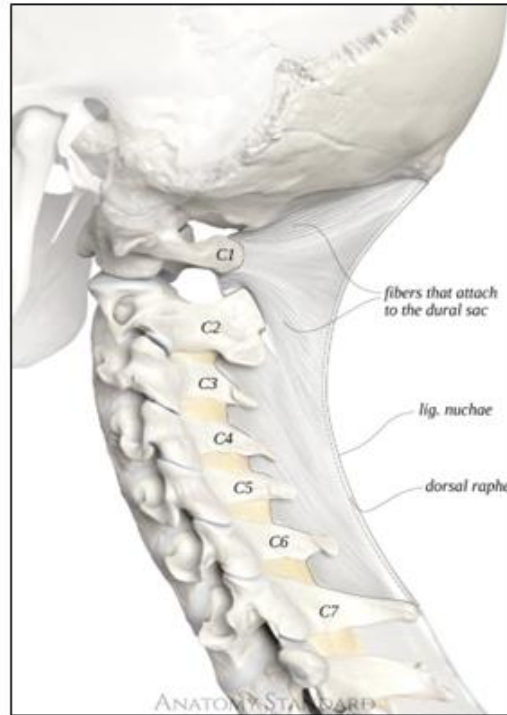


Figura 2.7.- La columna cervical con el ligamento nuchal. Vista lateral. Tomado de Janis Savlovskis (2022)

El ligamento nuchal está formado por las aponeurosis de los músculos trapecio, esplenio de la cabeza, romboides menores y serrato posterior superior. La porción más fuerte del ligamento -el llamado rafe dorsal- es el cordón fibroso que se extiende desde la apófisis espinosa de C7 hasta la protuberancia occipital externa. Por otro lado, cada vez hay más evidencias de que las fibras del ligamento nuchal y las fibras de los músculos del cuello se unen a la duramadre cervical a través de los espacios intermedios atlantooccipitales y atlantoaxiales (Dean et al., 2002; Zheng et al., 2014; Humphrey et al.; 2003. Ver más adelante).

2.2. Inervación de las articulaciones del complejo UCC

2.2.1. Inervación macroscópica

La información sobre la inervación de la columna cervical, especialmente de las articulaciones y ligamentos, es muy escasa y se limita a algunos estudios anatómicos y de inmunohistoquímica (Youssef et al., 2016).

La descripción más detallada de inervación macroscópica de la región del raquis cervical incluida en el presente estudio es la llevada a cabo por Yang et al. (2022). Estos autores observaron, de manera regular, un delicado plexo nervioso que recubre la unión anterolateral C1-C2 formado por fibras procedentes de los nervios vago, hipogloso, las ramas ventrales C1 y C2 y el tronco simpático, al que denominan plexo atlantooccipital cervical anterolateral. De él se desprenden los ramos destinados al musculo recto lateral de la cabeza, el recto anterior de la cabeza y las articulaciones atlantooccipital lateral atlantoaxial, así como las membranas atlantooccipital anterior y atlantoaxoidea anterior.

Según otros autores, la inervación del raquis cervical, en su parte anterior, proviene principalmente de dos plexos, superficial y profundo, asociados con el ligamento longitudinal anterior, que incluyen fibras del tronco simpático, ramos comunicantes simpáticos, ramo meníngeo recurrente (nervio sinuvertebral) y plexos perivasculares (Groen et al., 1990). Este plexo inerva principalmente los ligamentos longitudinales, cuerpos vertebrales, discos intervertebrales y segmentos ventrales de las cápsulas articulares, así como las caras laterales de las articulaciones atlantooccipital y atlantoaxial (Yin et al., 2008).

Las articulaciones atlantooccipitales reciben inervación del nervio suboccipital (C1) (Testut et al., 1974; Lazorthes y Gaubert, 1956) y las atlantoaxoideas laterales de ramas ventrales de C2 o de anastomosis que unen C1-C2 (Lazorthes y Gaubert, 1956).

La articulación atlantoaxoidea medial y sus ligamentos están inervados por el ramo meníngeo recurrente o nervio sinuvertebral de C1, C2 y C3, que también inervan periostio, duramadre y vasos espinales (Kimmel, 1959; Testut et al., 1974)

En cuanto a la parte dorsal de la columna cervical, clásicamente se ha considerado que el suministro nervioso proviene de las ramas mediales de los ramos posteriores de los nervios espinales correspondientes (Bogduk, 1982; Testut et al., 1974), que dan inervación a las articulaciones cigapofisarias, ligamento nugal, ligamento amarillo y parte de la duramadre.

Las carillas articulares también están ricamente inervadas por estos ramos, recibiendo inervación multisegmentaria proveniente de al menos dos niveles (Bogduk, 1982; Franco, 2009), y de ramas directas de la raíz dorsal del nervio espinal (Büsken et al., 2022).

2.2.2. Inervación microscópica

La inervación de las articulaciones y ligamentos del raquis es un tema que ha sido ampliamente estudiado si bien la mayoría de los trabajos se centran en el raquis lumbar por la especial relevancia que tiene en el dolor lumbo-sacro (Viseux et al., 2021). Por lo tanto, en la investigación que se llevó a cabo sobre la inervación de las articulaciones de la cabeza con el raquis cervical, se han tenidos en consideración las descripciones clásicas sobre la inervación de las articulaciones que utilizan técnicas de impregnación auro-argéntica (Freeman y Wyke, 1967; Zimny, 1988) (**Figura 2.8**), e inmunohistoquímica con marcadores específicos de antígenos de axones y células de Schwann (ver Martínez-Gago et al., 2023).

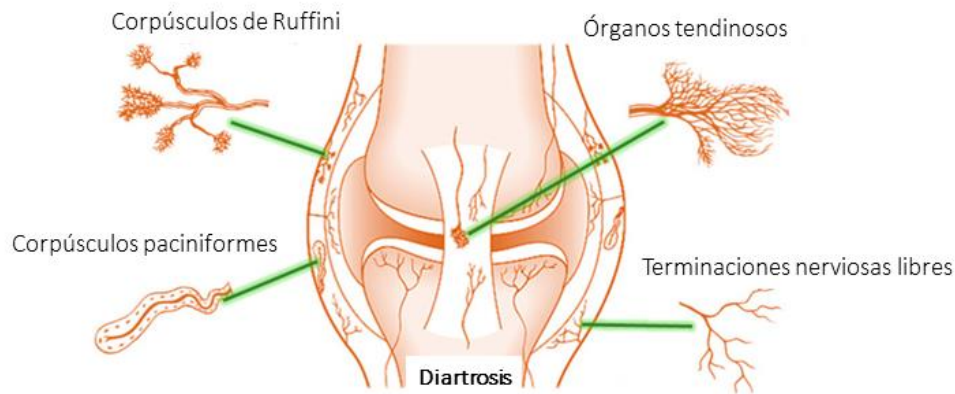


Figura 2.8.- Representación esquemática de la posible localización de los cuatro mecanorreceptores articulares (terminaciones nerviosas libres, terminaciones de Ruffini, corpúsculos de Pacini, órganos tendinosos de Golgi). Adaptado de Freeman et al. (1967). Tomada de Salamanna et al. (2023).

Las articulaciones de los vertebrados, incluido el hombre, sólo tienen inervación sensitiva y simpática, ya que, obviamente no tienen inervación motriz. El mismo tipo de inervación se encuentra en las estructuras sinoviales y los tendones de los músculos periarticulares.

En las cápsulas articulares, los extremos periféricos de las fibras nerviosas sensitivas se organizan formando terminaciones libres y órganos sensitivos más o menos complejos llamados corpúsculos sensitivos o formaciones nerviosas sensitivas (Zelenà, 1994; Malinovsky, 1996). Estas formaciones sensitivas se asocian con la nocicepción y la mecanocepción, especialmente la propiocepción (Hogervorst y Brand, 1998). Estructuralmente, las fibras que forman las terminaciones nerviosas libres son de axón fino y amielínicas o poco mielinizadas (fibras C y A δ), mientras que las que forman corpúsculos sensitivos son de axón grueso y bien mielinizadas (fibras A β) (Cobo et al., 2021; Handler y Ginty, 2021).

Existe gran disparidad de criterios respecto a las formaciones nerviosas sensitivas presentes en las cápsulas y articulares y ligamentos de las diartrosis. Ello se debe a que se ha tratado de identificar la morfología y función de los corpúsculos sensitivos articulares con los cutáneos. Además, las formaciones nerviosas sensitivas de las articulaciones se han clasificado de forma arbitraria sobre la base de estudios morfológicos de articulaciones no humanas. Algunos autores llegan a describir, por ejemplo, husos neuromusculares en las capsulas articulares, algo que es

conceptualmente imposible. No faltan trabajos que interpretan de manera completamente errónea las imágenes que los ilustran identificando como corpúsculos sensitivos secciones oblicuas de los nervios articulares.

Los corpúsculos sensitivos de las articulaciones, aunque están formados por los mismos elementos celulares que los cutáneos (mismos componentes celulares, pero distinta morfología), tienen funciones diferentes; a saber, informar sobre la posición de los huesos, y su alineación, y determinar la tensión que los músculos periarticulares ejercen sobre ella (Zimny, 1988). Ambos aspectos guardan relación directa con la propiocepción.

Según Freeman y Wyke (1967), revisado por Zimny (1988), en las cápsulas y ligamentos de las diartrosis, y en los tejidos periarticulares, existen 4 tipos de formaciones nerviosas sensitivas, cuyas características estructurales y funcionales se recogen en la **Tabla 2.1**.

Tipo	I	II	III	IV
Nombre	Corpúsculos de Ruffini	Corpúsculos de Pacini y paciniformes	Corpúsculos tipo Golgi-Mazzoni	Terminaciones libres

Morfología	Globular, cápsula delgada mielinizada (1-2 planos), nervio terminal arboriforme	Cilíndrico, cápsula gruesa mielinizada (10-12 planos), nervio terminal único	Fusiforme, cápsula delgada mielinizada (1-3 planos), nervio terminal arboriforme	No mielinizadas, nervio terminal irregular
Dimensión Fibra	100 x 40 μm 5 -8 μm (mielinizada fina)	280 x 120 μm 8 -12 μm (mielinizada media)	600 x 100 μm 13 -17 μm (mielinizada gruesa)	0.5 a 1.5 μm <2 (no mielinizada) 2 -5 μm (mielinizada fina)
Localización	Cápsula fibrosa (plano superficial), ligamentos extrínsecos, tendones, periostio	Cápsula fibrosa (plano profundo), grasa, proximidad vasos	Ligamentos intrínsecos y extrínsecos, tendones	Cápsula, ligamentos, grasa, adventicia, subsinovial, periostio, tendones
Función	Mecanorreceptor, bajo umbral, adaptación lenta	Mecanorreceptor, bajo umbral, adaptación rápida	Mecanorreceptor, alto umbral, adaptación muy lenta	Nociceptor, no adaptativo

Tabla 2.1. Clasificación de las formaciones nerviosas sensitivas en las diartrosis de los vertebrados (Freeman y Wyke, 1967; Zimny 1988).

2.3. El complejo anatómico de los puentes miodurales

2.3.1. Anatomía

En 1995 Hack et al. describieron en el hombre una densa banda bilateral de tejido conectivo que conectaba la duramadre espinal con la musculatura suboccipital (principalmente el músculo recto posterior menor, pero también los músculos recto posterior mayor y oblicuo inferior de la cabeza) y el ligamento nual pasando a través de las membranas atlantooccipital posterior y atlantoaxoidea posterior (ver Humphreys et al., 2003). En conjunto, estas estructuras se conocen actualmente como complejo de puentes miodurales (MDBC: miodural bridge complex) (Humphreys et al., 2003; Kahkeshani y Ward, 2011; Scali et al., 2011, 2015, 2022; Pontell et al., 2013a,b; Zheng et al., 2020). Después de la descripción seminal de Hack et al. (1995), se han llevado a cabo numerosos estudios en humanos para establecer en detalle la anatomía del MDBC (ver Scali *et al.*, 2015). Utilizando técnicas de imagen, Humphreys et al. (2003) compararon la resonancia magnética con imágenes de disecciones

anatómicas e informaron que el MDBC aparecía como una pequeña banda de baja intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1. Más tarde, Scali et al. (2013b) examinaron la anatomía del espacio atlantoaxoidea posterior utilizando imágenes de RM ponderadas en T2 e identificaron el MDBC como fibras oblicuas hipointensas (véase para una revisión Sun et al., 2020).

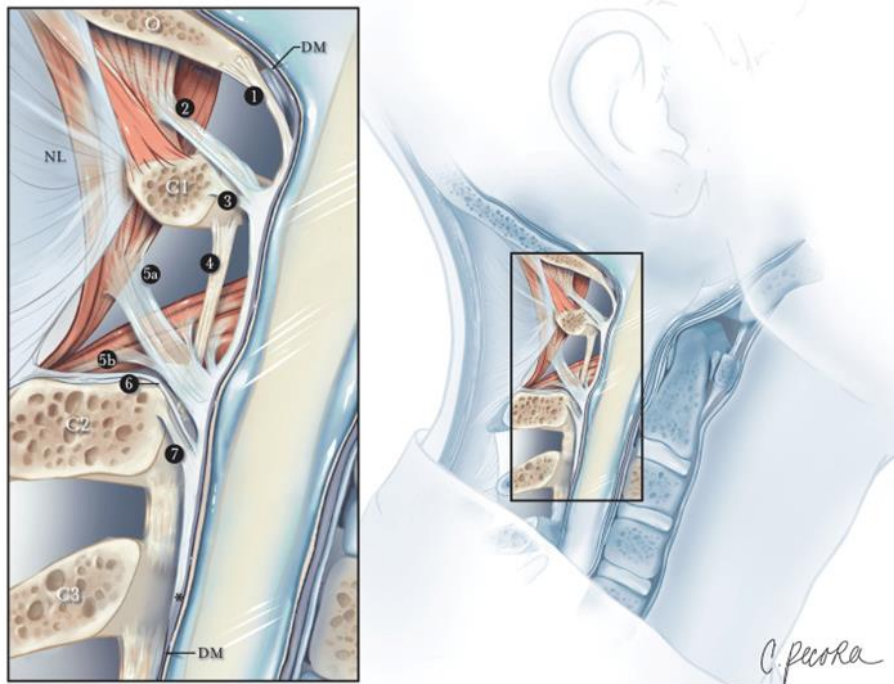


Figura 2.8.- Esquema representativo de las inserciones cervicales superiores y las inserciones ligamentosas en la mitad izquierda de la sección. La membrana atlantooccipitalposterior (1) se extiende desde el occipucio y se fusiona con la duramadre en la unión cerebroespinal. El puente midural superior (2) se fusiona con el ligamento vertebral superior (3) del atlas y se fusiona con la PAOM a nivel del interespacio atlantooccipital. El puente midural inferior compuesto por el recto de la cabeza posterior de la fascia mayor (5a) y la fascia oblicua inferior de la cabeza (5b) se extiende entre el ligamento flavum atlantoaxial (4) como haces de fibras densas. Tomado de Scali et al. 2022.

El MDBC se considera una estructura anatómica universal conservada evolutivamente presente en la mayoría de especies de vertebrados (Zheng et al., 2018), incluidos los caballos (McElroy et al., 2019), las ratas (Lai et al., 2021; Son et al., 2023), mamíferos marinos (Liu et al., 2017, 2018; Zhang et al., 2021), reptiliano (Zhang et al., 2016; Zhao et al., 2019; Grondel et al., 2022), y aves (Okoye et al., et al., 2018; Okoye et al., 2018; Dou et al., 2019; Chen et al., 2021). Ver para una revisión y referencias Enix et al. (2014), Palomeque del Cerro et al. (2017) y Zheng et al. (2018).

Recientemente Song et al. (2023) han estudiado el desarrollo de MDBC en embriones humanos. Ya a las 12 semana del desarrollo se apreciaron uniones entre la duramadre y la atlantoaxoidea posterior que va aumentando en complejidad incorporando miofibrillas de las fibras musculares; a partir de las 21 semanas de gestación el MDBC ya aparecen como fibroblastos que atraviesan el espacio interaxial atlantoaxial y se unen a la duramadre.

2.3.2. Estructura e inervación

Estructuralmente, el MDBC consiste en tejido conectivo que contiene vasos y nervios muy escasos (Pontell et al., 2013; Scali et al., 2013a). No hemos encontrado en ninguna base de datos referencias a la inervación detallada de estas estructuras.

2.3.3. Fisiología

Funcionalmente, se cree que el MDBC estabiliza la duramadre durante la extensión de la cabeza y el cuello, sirviendo así como monitores de tensión dural, evitando la compresión de la duramadre durante el movimiento de la columna vertebral y el plegamiento de la duramadre y la interrupción del flujo de líquido cefalorraquídeo (Hallgren et al., 1997; Pontell et al., 2013; Enix et al., 2014; Chen et al., 2015; Sillevs y Hogg, 2020). Considerando el MDBC, los músculos suboccipitales y la duramadre cervical como una unidad, cada vez que se activan los músculos suboccipitales, el MDBC transmite las fuerzas de tensión, generadas por la musculatura suboccipital, a la duramadre cervical. Después, el MDBC tira de la duramadre, cambiando la presión dentro del espacio subaracnoideo, lo que lleva a cambios de presión en varias cavidades del sistema nervioso central y, en última instancia, afecta la dinámica de la circulación del líquido cefalorraquídeo. Un estudio realizado en perros, ha puesto en evidencia que la resistencia a la tracción de las fibras colágenas que pasan a través de los espacios dorsales atlantooccipital y atlantoaxial es de $0,16 \pm 0,04$ MPa y de $0,82 \pm 0,57$ MPa, respectivamente. El movimiento pasivo

de la cabeza, incluida la flexión lateral, la rotación y la flexión-extensión, aumentaron significativamente la presión de líquido cefalorraquídeo (Ma et al., 2021).

2.4. El sentido de la propiocepción

2.4.1. Conceptos básicos

La propiocepción es una cualidad de la somatosensibilidad que puede definirse como la información inconsciente que llega al sistema nervioso central sobre el estiramiento y la tensión de músculos, tendones, articulaciones y piel, para informarlo sobre la estática y la dinámica de los músculos y las articulaciones (Dijkerman y de Haan, 2007; Proske y Gandevia, 2009, 2012, 2018; Butler et al., 2016; Blecher et al., 2018; Kröger, 2018; Proske, 2019; Kröger y Watkins, 2021).

La sensibilidad mecánica, y la propiocepción no deja de ser una parte de ella, requiere que las fuerzas actúen sobre un sensor. Las vías nerviosas que conducen propiocepción al sistema nervioso central se inician en órganos sensitivos especializados dotados de axones de neuronas mecanosensibles especializadas localizadas en los ganglios sensitivos raquídeos y de los pares craneales denominadas **propioceptores** (Proske y Gandevia, 2012; Bewick y Banks, 2015; Proske, 2015). La información codificada por esos órganos sensitivos y los propioceptores da origen a sensaciones inconscientes y conscientes necesarias para la mayoría de las funciones motoras básicas (Akay et al., 2014).

La propiocepción incluye la posición y el movimiento de las partes del cuerpo así como la fuerza y el esfuerzo asociados con la contracción y el movimiento muscular. Pero, con propiedad, el término propiocepción se aplica a la información sensitiva que contribuye al sentido de la posición, mientras que la cinestesia se refiere al sentido del movimiento. La primera es considerada como una función automática e inconsciente en contraste con la segunda

considerada como consciente. En palabras de Kröger y Watkins (2021) "*La información propioceptiva nos informa sobre el estado contráctil y el movimiento de los músculos, sobre la fuerza muscular, la pesadez, la rigidez, la viscosidad y el esfuerzo y, por lo tanto, es necesaria para cualquier movimiento coordinado, marcha normal y el mantenimiento de una postura estable*".

Según Proske y Gandevia (2009, 2012), el sentido de "propiocepción se logra a través de una suma de información sensorial periférica que describe el grado y los cambios en la longitud y la tensión muscular, el ángulo de la articulación y el estiramiento de la piel". De hecho, la definición original de propiocepción acuñada por Sherrington en 1906 ("En la receptividad muscular vemos que el propio cuerpo actúa como un estímulo para sus propios receptores, los propioceptores") sugiere que el cuerpo contiene diferentes tipos de propioceptores.

2.4.2. Propioceptores y receptores periféricos de la propiocepción

La propiocepción se origina por la activación periférica de los **propioceptores**, un subconjunto de neuronas mecanosensitivas que proporcionan inervación aferente a órganos sensoriales especializados ubicados dentro de los músculos y tendones, pero probablemente también en las cápsulas y ligamentos articulares, y en la piel.

Las neuronas propioceptivas representan una pequeña población (alrededor del 7-10%) de las neuronas sensitivas primarias de los ganglios raquídeos y se corresponden con las que poseen los cuerpos celulares más grandes y forman las fibras sensitivas de mayor calibre, tienen la vaina de mielina más espesa y mayor velocidad de conducción (Marmigère y Ernfors, 2007). Se han clasificado y diferenciado de otras neuronas de los ganglios raquídeos utilizando el análisis del transcriptoma de una sola célula (Oliver et al., 2021), y utilizando como criterios la expresión de algunos receptores para factores

tróficos y proteínas ligantes del calcio (Hippenmeyer et al., 2005; Poliak et al., 2016).

La prolongación periférica de los axones de las neuronas pseudounipolares propioceptivas forma fibras $A\alpha$ y $A\beta$ de gran calibre y mielinizadas mientras que la prolongación central establece sinapsis en la médula espinal o asciende a través de las columnas dorsales de la médula espinal para llegar a los núcleos grácil y cuneado de la parte baja del bulbo raquídeo. Desde un punto de vista funcional, los propioceptores son mecanorreceptores de bajo umbral y adaptación lenta (ver Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2020) que inervan los órganos periféricos de la propiocepción: los husos neuromusculares y los órganos tendinosos de Golgi.

Los receptores periféricos de la propiocepción se encuentran en las cápsulas articulares y los tejidos periarticulares, incluida la piel, los músculos, los tendones, las fascias y los ligamentos (Grigg, 1994) que contienen diferentes morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas o corpúsculos sensitivos como se expuso en los párrafos anteriores. Actualmente se piensa que la propiocepción no es generada por un solo receptor, sino por múltiples receptores. En cualquier caso, la propiocepción se ha relacionado con receptores sensoriales localizados en los músculos, mientras que la cinestesia se ha asociado más con receptores articulares y cutáneos (Burke et al., 1988; Collins y Prochazka, 1996; Frith, 2005).

Las formaciones nerviosas sensitivas de las articulaciones son corpúsculos de Ruffini y Pacini que detectan el movimiento de las articulaciones, pero no la dirección del movimiento o la posición de la articulación (Grigg, 1994). En cuanto a los receptores cutáneos, en la piel glabra hay cuatro morfotipos de formaciones nerviosas sensitivas que se activan por estímulos mecánicos (Johansson et al., 2009; Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2021). Hasta el momento no se ha podido establecer definitivamente el papel de los corpúsculos sensitivos cutáneos como propioceptores (Gandevia et al., 1986; Edin, 2004; Izumizaki et al., 2010), aunque es posible una convergencia entre las aferencias cutáneas y musculares a nivel medular y talámico.

Pero independientemente de la contribución de los mecanorreceptores cutáneos y articulares a la propiocepción, los principales receptores sensibles al estiramiento son los husos musculares que se encuentran en la mayoría, pero no en todos, los músculos esqueléticos. Por otro lado, los principales receptores sensibles a la tensión son los órganos tendinosos de Golgi, ubicados en los extremos de las fibras musculares (Jami, 1992; Proske, 1997). Estos dos órganos sensoriales, husos neuromusculares y órganos tendinosos, responden a cambios en las condiciones mecánicas, es decir, en la longitud del músculo (husos musculares) o en la fuerza generada activamente (órganos del tendón de Golgi), pero ambos son receptores de contracción.

Los **husos neuromusculares** de los vertebrados son órganos sensoriales complejos, dispuestos en paralelo a las fibras musculares de los músculos que los alojan y que poseen inervación sensitiva y motora. Cada huso muscular recibe al menos una fibra sensitiva que inerva fibras musculares especializadas denominadas fibras intrafusales, las cuales también reciben inervación motora por γ -motoneuronas (Banks, 2005, 2015). Estructuralmente, son mecanorreceptores encapsulados, y funcionalmente son mecanorreceptores de bajo umbral y adaptación lenta (Proske y Gandevia, 2012). Dentro de la cápsula conectiva que delimita cada huso muscular se encuentran las fibras intrafusales (fibras musculares estriadas) y un espacio periaxial que contiene componentes de la matriz extracelular y líquido. Desde un punto de vista topográfico, en el huso muscular se pueden diferenciar tres zonas: la zona central o ecuatorial, la zona yuxtaecuatorial y la zona terminal o polar; pequeños segmentos de las fibras intrafusales se pueden encontrar fuera de los polos del músculo (**Figura 2.8**).

Los husos neuromusculares de los mamíferos contienen tres tipos de fibras musculares intrafusales que, según su morfología y la disposición de los núcleos en la zona ecuatorial, se dividen en dos categorías principales: fibras en saco nuclear y fibras de cadena nuclear. Ambos tipos difieren en estructura, perfil histoquímico (Liu et al., 2003) y propiedades funcionales. Las fibras en saco nuclear tienen mayores diámetro y longitud que las fibras en cadena

nuclear, se extienden fuera de la cápsula y se pueden subdividir en saco nuclear 1 (bag1) y saco nuclear 2 (bag2; ver para una revisión Thornell et al., 2015). Los músculos humanos contienen de 8 a 20 fibras intrafusales y puede carecer de fibras bag1 o bag2 (Liu et al., 2003).

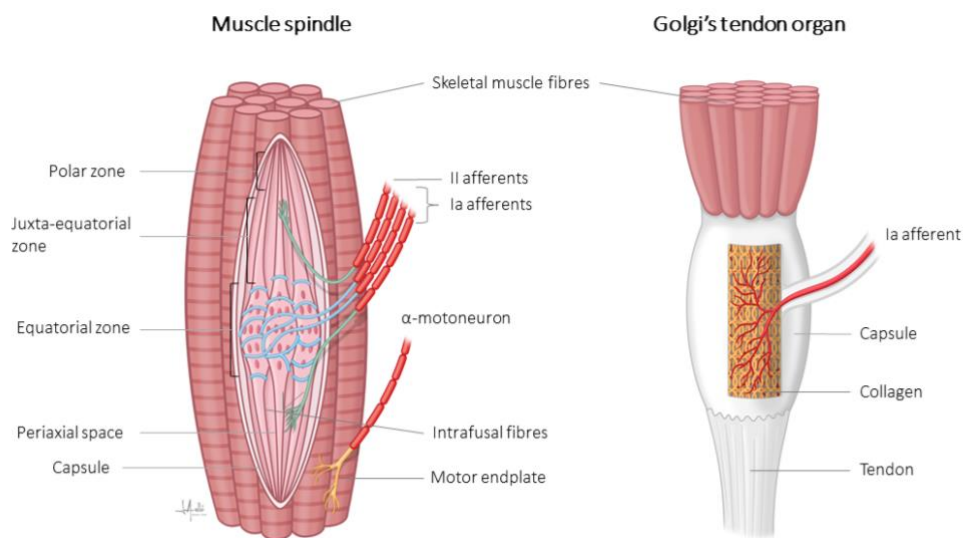


Figura 2.9.- Representación esquemática de un huso neuromuscular y un órgano tendinoso de Golgi. Los husos neuromusculares son receptores sensitivos encapsulados formados por fibras musculares intrafusales (en saco nuclear tipos 1 y 2 y en cadena nuclear), un espacio periaxial lleno de líquido y una cápsula conectiva. Son inervados por aferentes Ia (azul) y II (verde) y por γ -motoneuronas. Los órganos tendinosos de Golgi son formaciones sensitivas encapsulados formadas por haces de fibras de colágeno y aferentes de tipo Ia (rojo). Tomado de Vega y Cobo (2021).

Hay dos tipos de aferencias que inervan las fibras intrafusales: las terminaciones primarias (tipo Ia) y secundarias (tipo II) que difieren en su velocidad de conducción (Banks, 2015). Cada huso muscular recibe solo una fibra aferente Ia que rodea como un muelle la zona ecuatorial de todas las fibras intrafusales (terminaciones espirales o terminaciones anularespirales) (**Figura 2.9**). Cuando las terminaciones en espiral se deforman, detectan cambios en la longitud del músculo. Las aferencias primarias son sensibles al estiramiento dinámico, tienen una descarga irregular espontánea o mantenida volitivamente, y exhiben una respuesta negativa en el punto de relajación (es decir, estiramiento muscular) seguida de una contracción isométrica lenta en rampa; se apagan durante la contracción voluntaria rápida (Banks, 2015). El

número de terminaciones aferentes de tipo II en un huso neuromuscular varía de cero a cinco, y suministran unas fibras colaterales que inervan las fibras en cadena nuclear. Las terminaciones de las aferencias secundarias son espirales que terminan en los extremos polares de las fibras intrafusales (Figura 2.9). Las aferencias secundarias tienen una descarga tónica regular y no muestran una respuesta negativa al final de una contracción voluntaria de rampa y retención (Edin y Vallbo, 1990; Proske, 1997).

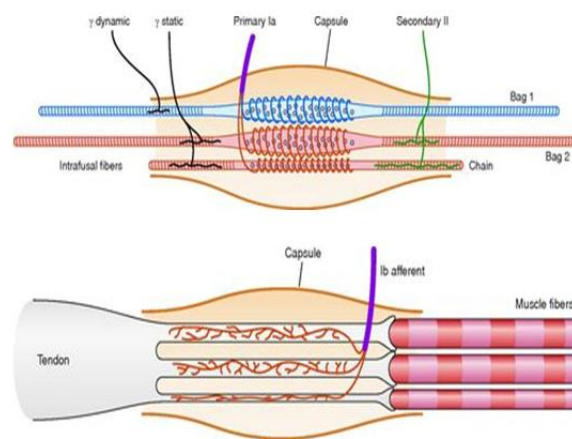


Figura 2.2.- Esquema de la inervación de los husos neuromusculares (superior; tomada de Proske, 1997) y de los órganos tendinosos de Golgi (inferior; tomada de Proske et al., 1981).

Las fibras musculares intrafusales también están inervadas por motoneuronas eferentes (inervación fusimotora). Los axones de las motoneuronas entran en el huso neuromuscular junto con las fibras sensitivas e inervan las fibras intrafusales en las regiones polares formando placas terminales motoras. La inervación motora se origina a partir de γ -motoneuronas mielinizadas (diámetro de 4 a 8 μm), también conocidas como **motoneuronas fusimotoras**, que se han diferenciado en estáticas y dinámicas. Los axones dinámicos tienen un efecto débil en el disparo aferente primario, mientras que los estáticos tienen una gran influencia en las aferencias primarias y secundarias (ver Proske, 1997). Las placas terminales de las γ -motoneuronas difieren estructuralmente de las formadas por las α -motoneuronas en las musculares esqueléticas, pero ambas son sinapsis colinérgicas con muchas características en común,

incluidos los pliegues de unión y una lámina basal que llena la hendidura sináptica (Edin y Vallbo, 1990; Banks, 1994; Proske, 1997; Manuel y Zytnicki, 2011; Bewick y Banks, 2015).

La estimulación de las γ -motoneuronas da lugar a la excitación de las aferencias Ia y II del huso neuromuscular. Por otro lado, la estimulación de las α -motoneuronas que inervan las fibras musculares extrafusales, origina la coactivación de las γ -motoneuronas, lo que a su vez provoca la contracción de los extremos polares de las fibras intrafusales, restaurando la tensión y la sensibilidad del huso muscular para estirarse (Bewick y Banks, 2015).

El **órgano tendinoso de Golgi** o huso tendinoso se localiza en los orígenes e inserción de los tendones, o raramente dentro del tendón. Es una formación nerviosa sensitiva que informa sobre la tensión muscular a través de un aferente Ib (**Figuras 2.8 y 2.9**).

44

Estructuralmente consiste en una cápsula y dentro de ella fibras de colágeno y fibras musculares (3-50). Entre estos elementos hay un único axón aferente Ia que se ramifica para inervar las partes distal y proximal del órgano (Jami, 1992; Proske, 1981). Con respecto a las fibras del músculo esquelético, el órgano tendinoso de Golgi se encuentra en serie entre el músculo y el tendón. El modelo del tendón de Golgi reacciona a *"las respuestas estáticas y dinámicas a la activación de unidades motoras individuales cuyas fibras musculares se insertan en el órgano del tendón de Golgi, la adaptación propia y cruzada, la suma no lineal cuando múltiples unidades motoras están activas en el músculo y la relación proporcional entre la adaptación cruzada y la suma registrada para varios pares de unidades motoras"* (Proske, 1981; Mileusnic y Loeb, 2006).

2.4.3. Articulaciones y propiocepción

Las formaciones nerviosas sensitivas de las diartrosis desempeñan un papel central en la propiocepción, ya que son receptores sensoriales que detectan estímulos mecánicos, como presión, estiramiento y vibración, en varios tejidos, incluidos ligamentos y articulaciones (Skendzel et al., 2011; Zhang et al., 2012).

Cómo se indicó en las páginas anteriores, hay varios tipos de mecanorreceptores articulares. Estas estructuras sensitivas intervienen en la mecanosensibilidad. Sin embargo, hasta la fecha su papel no ha sido establecido completamente (ver Salamanna et al., 2023).

2.4.4. Bases moleculares de la mecanosensibilidad-propiocepción

Según la definición de propiocepción que se hizo en las páginas anteriores, los sensores-receptores moleculares de la misma tienen que ser deformables (acortarse y elongarse) lo que hace que el número de moléculas capaces de intervenir en la mecanotransducción se reduzca mucho ya que deben poder cambiar su estructura ante una fuerza. Los canales iónicos pueden comportarse como tales; en particular los canales iónicos mecanosensitivos pueden definirse como aquellos cuyo rango dinámico es accesible con fuerzas fisiológicas (Meng y Sachs 2011, 2012; Verma et al., 2012).

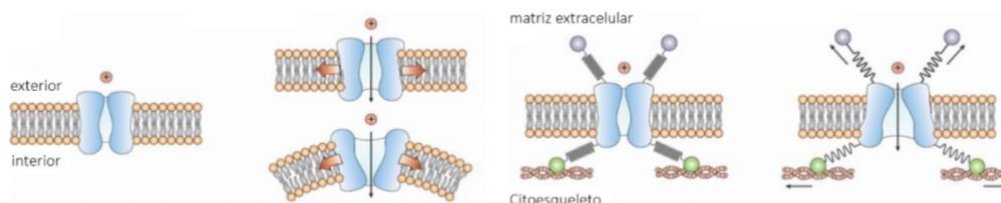


Figura 2.10.- Tipos básicos de canales mecanosensitivos. Modificado de Ridone et al. (2019).

Con carácter general, puede afirmarse que hay dos tipos básicos de canales mecanosensitivos: los que se abren-cierran por la tensión-deformación de las proteínas de la membrana celular (Moe y Blount, 2005; Martinac et al., 2014) y los que abren-cierran por la tensión de las proteínas estructurales unidas a ellos (es decir, de la matriz extracelular y del citoesqueleto; Meng y Sachs, 2011; Suchyna y Sachs, 2007; Huang et al., 2013; Martinac, 2014) (**Figura 2.3**).

Aunque ya se han identificado varios canales con funciones mecanosensitivas (ver Del Valle et al., 2012), hasta la fecha, en los husos neuromusculares, se han

identificado proteínas de la familia Degenerina-ENa⁺C (*degenerin epithelial sodium channels*) (Simon et al., 2010). También se ha postulado la participación en la propiocepción de los canales iónicos de la familia ASIC (*acid-sensing ion channels*) que se expresan en los aferentes musculares y detectan acidosis extracelular y otros metabolitos liberados durante la isquemia y el ejercicio (Simon et al., 2010; Gautam y Benson, 2013). La evidencia científica ha demostrado que los ASIC están involucrados en la mecanotransducción (Chen y Wong, 2013; Cheng et al., 2018) incluida la propiocepción. En cuanto a los husos neuromusculares hay algunas evidencias a favor de un papel de ASIC2 como mecanotransductor primario en ellos (Althaus et al., 2007; Chen y Wong, 2009; Simon et al., 2010; Lee y Chen, 2018). Las neuronas sensitivas propioceptoras expresan ASIC1, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b y ASIC3 (Chiu et al., 2014; Lin et al., 2015; Oliver et al., 2021; Wu et al., 2021).

Pero los canales iónicos mejores candidatos para a mecanotransducción son los de la familia Piezo que se han detectado tanto en propioceptores como en los terminales aferentes de los husos neuromusculares (Woo et al., 2015). Funcionalmente, Piezo1 es un sensor más polimodal para las fuerzas mecánicas que detectan un mayor número de estímulos, mientras que Piezo2 está más adaptado para detectar específicamente el tacto mecánico (Bagriantsev y Gracheva, 2014; Wu et al., 2017).

En la década transcurrida desde su descubrimiento, se ha demostrado que los canales PIEZO son canales iónicos activados por la fuerza conservados evolutivamente y se expresan en una amplia gama de tejidos. En estos tejidos se sospecha que, al menos Piezo1, participa en procesos biológicos asociados a la mecánica, como la detección de la tensión por cizallamiento en los vasos sanguíneos, la regulación del flujo de orina y la distensión vesical, el desarrollo celular, el volumen migración celular, proliferación y elongación (Bagriantsev y Gracheva, 2014; Honore et al., 2015; Anderson et al., 2017; Wu et al., 2017). Además, estudios recientes lo relacionan con diferentes tipos de sensibilidad mecánica (Cuendias et al., 2023; García-Mesa et al., 2023).

Piezo2, por su parte, se encuentra muy distribuido en el sistema nervioso periférico de los vertebrados. En los ganglios raquídeos PIEZO2 es detectable en todos los tipos conocidos de mecanorreceptores de bajo umbral (LTMR), lo que es coherente con un amplio papel en el tacto (Szczoł et al., 2017; Nguyen et al., 2017; Zheng et al., 2019; Sharma et al., 2020; von Buchholtz et al., 2020). Pero además, Piezo2 se encuentra ampliamente distribuido en células no nerviosas como condrocitos (Lee et al., 2014), odontoblastos (Khatibi Shahidi et al., 2015), células endoteliales (Ferrari et al., 2015), y células enterocromafines del intestino (Wang et al., 2017). En los vertebrados, PIEZO2 tiene un papel sensorial muy especializado. Los estudios knock out en ratones (Ranade et al., 2014; Woo et al., 2015; Murthy et al., 2018; Szczoł et al., 2018; Zeng et al., 2018) y el estudio de individuos humanos con mutaciones raras de pérdida de función (Chesler et al., 2016; Szczoł et al., 2018) han revelado que PIEZO2 es un mecanotransductor esencial para el tacto, la propiocepción y la interocepción. De acuerdo con las funciones que se le atribuyen, los animales deficientes en Piezo2 carecen de tacto fino y propiocepción sin que se afecten otras funciones somatosensoriales (Ranade et al., 2014; Woo et al., 2015). Las mutaciones en el gen que codifica para Piezo2 en humanos se manifiestan clínicamente por una pérdida selectiva de la percepción del tacto y disminución de la propiocepción, así como síndromes complejos que implican articulaciones, músculos oculares y desarrollo óseo (McMillin et al., 2014; Alisch et al., 2016; Chesler et al., 2016; Mahmud et al., 2016; Alper et al., 2017; Haliloglu et al., 2017).

En cuanto a los propioceptores tanto los somas de las neuronas como las proyecciones periféricas a los husos neuromusculares y órganos tendinosos expresan PIEZO2 (Woo et al., 2014, 2015).

2.5 Implicaciones Clínicas

Las dos cefaleas primarias más prevalentes, cefalea tensional y migraña, suelen concurrir con dolor de cuello (Al-Khazali et al., 2022; R. Castien & De Hertogh, 2019).

Las guías clínicas recogen una amplia variedad de tratamientos, entre ellas: estrategias de automanejo, intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. A pesar de que la evidencia de la fisioterapia en cefaleas es limitada, a terapia manual es frecuentemente utilizada (R. Castien & De Hertogh, 2019). En la práctica clínica los tratamientos multimodales se han mostrado eficientes. Éstos incluyen intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (educación, ejercicio y terapia manual) (R. Castien & De Hertogh, 2019; Gaul et al., 2016; Luedtke et al., 2016; Martelletti et al., 2023; Varatharajan et al., 2016)

Los pacientes con dolor cervical son entre 2 a 10 veces más susceptibles a sufrir cefaleas (Côté et al., 2000) que la población general. La International Headache Society en su Clasificación Internacional de Cefaleas (Olesen, 2018) recoge tres tipos de cefaleas asociadas con dolor cervical: cervicogénicas, tensionales y migraña. Las intervenciones de terapia manual son fundamentalmente dirigidas a la columna cervical, sin embargo, sus mecanismos neurofisiológicos siguen sin quedar claros.

Estructuras diana

Las intervenciones de terapia manual para cefaleas y cervicalgias van dirigidas a estructuras articulares y miofasciales (músculos, ligamentos, fascias y aponeurosis) inervadas por fibras aferentes nociceptivas de los tres primeros segmentos cervicales C1-C3 (Bogduk & Govind, 2009; R. Castien & De Hertogh, 2019). Estas estructuras son las implicadas en la convergencia trigeminocervical que se considera determinante del dolor referido en la cabeza proveniente de estructuras anatómicas del raquis cervical alto y viceversa.

El objetivo de estas estrategias de intervención de terapia manual es reducir las aferencias nociceptivas provenientes de estos tejidos y de este modo evitar su contribución a una sensibilización central y producir una neuromodulación

(Arribas-Romano et al., 2020; Bialosky et al., 2018) en las neuronas de segundo orden del Complejo trigeminocervical. (Bialosky et al., 2009, 2018a; R. Castien & De Hertogh, 2019; De Hertogh et al., 2022)

Castien y De Hertogh citan varios estudios tanto en animales como en humanos que muestran que la estimulación de fibras miofasciales A δ y C mediante presión manual puede activar el sistema inhibitorio descendente supraespinal, y modular la nocicepción del complejo trigeminocervical.

Por otro lado, la alta densidad de husos neuromusculares de los músculos profundos del cuello (Liu et al., 2003) podría estar relacionada con un fenómeno de "gate control" que, por medio de aferencias propioceptivas no dolorosas, podría neuromodular las aferencias nociceptivas A δ y C del núcleo del trigeminocervical (R. Castien & De Hertogh, 2019). Este mecanismo neuroanatómico fisiológico podría explicar la eficacia de las intervenciones con ejercicios propioceptivos en la región cervical alta en pacientes con cefaleas.

2.5.1 Sustrato neuroanatómico

Convergencia Trigeminocervical

La frecuente concurrencia de cefalea y dolor cervical presente en los tres tipos de cefaleas de objeto de estudio (R. Castien & De Hertogh, 2019), es atribuida a un proceso de convergencia. El mecanismo subyacente al dolor implica la convergencia entre aferentes nociceptivos A δ y C, cervicales y trigeminales, en el núcleo trigeminocervical. Cuando aferencias primarias de dos regiones topográficas diferentes del cuerpo convergen en las mismas neuronas de segundo orden en la médula, la actividad nociceptiva procedente de una de las aferencias puede ser percibida en el territorio topográfico de las otras aferentes (Bogduk & Govind, 2009; Bogduk & Yoganandan, 2001). Esta convergencia de fibras nociceptivas es la base neuroanatómica del dolor referido que explicaría la concurrencia de ambas algias. Dolor con origen cervical alto y percibido en la cabeza (Bogduk & Yoganandan, 2001; R. Castien

& De Hertogh, 2019; Edvinsson et al., 2020). Aferencias nociceptivas prolongadas pueden generar una sensibilización periférica y/o central con manifestación clínica de alodinia similar a la presente en migrañas (Al Khalili & Murphy, 2018).

Inervación extracraneal

Ha sido demostrada tanto en ratones como en humanos una red de conexiones colaterales entre aferencias trigeminales extra e intracraneales. Éstos axones atraviesan la calota por las suturas craneales (Burstein et al., 2017; Schueler et al., 2013). Schueler sugiere además, basándose en estos hallazgos, un origen extracraneal de la nocicepción meníngea.

50

Este hallazgo podría suponer un cambio de visión respecto a la migraña cuyo origen se ha considerado clásicamente exclusivamente intracraneal. La cefalea que acompaña a la migraña podría originarse en los propios nervios extracraneales o en los tejidos que inervan "periostio, músculos pericraneales, fascia perineural". La irritación de nociceptores extracraneales por traumatismos y alodinia crónica, o niveles alterados de sustancias proinflamatorias podría activar nociceptores intracraneales duros e influir sus funciones y generar cefalea (Schueler et al., 2013).

Este hallazgo de conexión de estructuras extra e intracraneales coincide con la relación anatómica y funcional (Palomeque-Del-cerro et al., 2017; Venne et al., 2017) entre la duramadre y los músculos suboccipitales a través del complejo de puentes miodurales.

Burstein, sugirió una diferente fisiopatología, y una diferente respuesta a bloqueos anestésicos, de cefaleas referida por los pacientes como explosiva y la cefalea implosiva en función del origen en aferentes nociceptivas extra o intracraneal.

La correcta identificación de las aferencias nociceptivas primarias y el conocimiento detallado de la neuroanatomía de los tejidos implicados en

complejo trigeminocervical, son fundamentales para la correcta comprensión de esta entidad y para un correcto razonamiento clínico que permita diseñar estrategias de intervención específicas para cada paciente (R. Castien & De Hertogh, 2019; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2020).

2.5.2 Intervenciones con terapia manual

El conocimiento actual de los mecanismos de acción de la terapia manual es insuficiente. Se requieren estudios de investigación básica para abordar la neurofisiología de estos mecanismos y responder a esta pregunta esencial. Esta comprensión es crucial (Bialosky et al., 2018) para diseñar de manera óptima estudios que respalden con evidencia los resultados clínicos.

Intervenciones con terapia manual (Ver tabla 2.2)

Dirigidas a articulaciones

Existe una marcada discrepancia en la evidencia científica respecto a las intervenciones dirigidas a las articulaciones para el tratamiento de la cefalea, con resultados altamente contradictorios en ambos sentidos (Fernández-De-Las-Peñas et al., 2020). Esto puede deberse a que no todos los tipos de cefalea responden a todas intervenciones de terapia manual. Habiendo presentado estas técnicas mayor eficacia para migraña, cefalea cervicogénica y cefalea tensional crónica.

Dirigidas a tejidos blandos

Programas de terapia manual dirigida a puntos gatillo se han mostrado eficaces en migraña a corto plazo pero no hay datos de los efectos a largo plazo.

Un programa de intervención dirigido principalmente en tejidos blandos resultó más eficaz que la práctica general para el tratamiento de la cefalea tensional crónica (R. F. Castien et al., 2011). Sin embargo, parece que enfoques de múltiples modalidades son más eficaces para aliviar el dolor en la cefalea

tensional episódica (TTH) (Jiang et al., 2019) y la cefalea cervicogénica (CeH) (Fernández-De-Las-Peñas & Cuadrado, 2014).

Técnicas dirigidas a fascias y tejidos conectivos han mostrado efectos clínicos beneficiosas en relación al dolor y la circulación periférica, sin embargo son necesarios estudios con mayor calidad metodológica. En general son necesarios estudios a largo plazo y de mayor calidad metodológica para todas las técnicas.

Ejercicio terapéutico

Los enfoques multimodales incluyendo terapia manual, ejercicio terapéutico y educación se han mostrado más eficaces en el manejo de dolor crónico (Arribas-Romano et al., 2020) y cefaleas. Estos enfoques son recomendados en las guías clínicas para el manejo de éstas, y por Matelletti para cumplir con los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030 (Martelletti et al., 2023) sin embargo no existen datos a largo plazo.

Definición de Intervenciones no invasivas más relevantes en el manejo de cefaleas

Intervención	Definición	Efectos según tipo de cefalea (Férrnandes de-las-Peñas, 2020)		
		Cefalea Tensional	Migraña	Cefalea Cervicogénica
Terapia Manual	La terapia manual se define como cualquier técnica administrada manualmente por un profesional capacitado con fines terapéuticos (Carnes et al, 2010).			
Manipulación articular con impulso (Joint thrust manipulation)	Consiste en movimientos de de alta velocidad y baja amplitud aplicadas cerca del final del rango articular pasivo. HVLA (Rubistein et al, 2012; Mintken et al, 2008).	-	+/-	+
Mobilzation articular	Consiste en movimientos oscilatorios rítmicos de baja velocidad con amplitudes variables (modradas-altas) aplicados al final del rango articular restringido (Rubistein et al, 2012; Mintken, 2008; Maitland et al 2005)	-	+/-	+
Terapia de tejido blando	Enfoque mecánico en el cual las estructuras de los tejidos blandos son sometidas a fuerzas de compresión o tracción de intensidades diversas pasivamente (Abenhaim et al, 2000). Incluye una amplia variedad de estrategias dirigidas a los tejidos musculares y fasciales, que incluyen intervenciones de presión, masaje, fricción, tracción o liberación miofascial (Fernández-de-las-Peñas et al, 2007).	+	+/-	?
Manipulación Fascial Connective Tissue Masage	Terapia manual de tejidos blandos que se centra en estimular las capas fasciales y parece tener como mecanismo de acción un efecto reflejo en el sistema nervioso autónomo (Liz et al 2014 as cited in Toprak Celanay et al, 2023)			
Inhibición suboccipital				
Intervenciones con punción				
Acupuntura		+	+	?
Punción Seca		?	?	?
Ejercicio	Ejercicio terapéutico engloba movimientos prescritos con el fin de restablecer la función muscular y esquelética, y/o mantener un estado de bienestar (Bielecki JE, 2022). Engloba entrenamiento de resistencia (es decir, ejercicios de resistencia de baja carga), entrenamiento de fuerza (ejercicios isotónicos, isométricos e isocinéticos), entrenamiento de flexibilidad (ejercicios de movilidad			
Local		+	?	+
Aeróbico		+	+	?
Educación y automanejo	La educación del paciente implica capacitar a individuos para tomar decisiones informadas sobre su salud (Bellamy R, 2004). Las intervenciones deben ser estructuradas y específicas para la condición. Abarca conocimientos sobre la fisiopatología de la migraña, habilidades para manejar los desencadenantes, cambios de estilo de vida, ejercicio, dolor, habilidades para enfrentar el estrés y ergonomía. (Varatharajan et al, 2016; Kindelan-Calvo 2014, as cited in Toprak Celanay et al, 2023)			
Educación en neurociencia del dolor		?	+	?
Intervenciones cognitivas		+	+	?

Tabla 2.2. Intervenciones de terapia manual en el manejo del paciente con cefalea.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La **hipótesis** del estudio es que las cápsulas articulares y los ligamentos de las diartrosis y sindesmosis, respectivamente, de la unión céfalo cervical, así como el complejo de los puentes midurales, tienen inervación mecanoceptiva-propioceptiva y nociceptiva que participa en la regulación de la postura y mecánica del cuello.

Objetivo general: contribuir al conocimiento de la inervación de las articulaciones y sindesmosis humanas y de las uniones entre la duramadre cervical y los ligamentos y músculos suboccipitales.

Objetivos específicos:

- 1.- Contribuir al conocimiento de la inervación de las cápsulas articulares de las articulaciones del complejo de unión céfalo-cervical.
- 2.- Contribuir al conocimiento de la inervación de los ligamentos que forman las distintas sindesmosis del complejo de unión céfalo-cervical.
- 3.- Contribuir al conocimiento de la inervación del complejo del puente midural.

MATERIAL Y TÉCNICAS

4.1 Material

4.1.1 Material de cadáveres frescos

59

En el Centro de Donación de Cuerpos y Salas de Disección de la Universidad Complutense de Madrid, España, se obtuvieron tres cabezas de cadáveres frescos correspondientes a tres sujetos diferentes. Los cadáveres se congelaron en el intervalo de 48h postmortem a -20°C. No se aplicó ningún otro procedimiento de conservación adicional. Estos materiales se obtuvieron de acuerdo con el Reglamento de Policía sanitaria mortuoria y la legislación española (RD 2263/1974, RD 124/1997 y RD 9/2020; RD 1301/2006; Ley 14/2007; RD 1716/2011; Orden ECC/1404/2013). Posteriormente, se identificaron los CPMD (movilizando las uniones cefalocervicales y observando la tensión de las bandas conectivas dispuestas entre la duramadre, la membrana atlantooccipital o los músculos suboccipitales) y se diseccionaron para la obtención de las muestras. (Ver **Tabla 4.1**)

4.1.2 Material de cadáveres fijados

En el Área de Anatomía del Departamento de Morfología y Biología Celular de la Universidad de Oviedo, España, se obtuvieron cinco hemicabezas fijadas en formol correspondientes a 5 sujetos diferentes, 3 hombres y dos mujeres.

Estos materiales se obtuvieron de acuerdo con la legislación española (RD 1301/2006; Ley 14/2007; RD 1716/2011; Orden ECC/1404/2013). Los complejos miodurales se identificaron movilizand o uniones cefalocervicales y observando la tensión de las bandas conectivas dispuestas entre la duramadre, la membrana atlantooccipital o los músculos suboccipitales. (Ver **Tabla 4.1**).

Estructura	Cadáver fijado	Cadáver fresco	Total
<i>Ligamentum Apicis Dentis</i>	1	3	4
<i>Ligamenta Alaria</i>	2	No identificados en este abordaje	2
<i>Ligamentum Transversum Atlantis</i>	2	3 Incluida bolsa sinovial y LCVP	5
<i>Membrana Tectoria</i>	3	3	6
<i>Membrana Atlantooccipitalis Anterior (MAOA)</i>	2	Incluida en APICIS DENTIS	2
<i>Membrana Atlantooccipitalis Posterior (MOAP)</i>	1	Incluida en PMD SUP	1
<i>Membrana Atlantoaxialis Anterior (MAAA)</i>	1	Incluida en LCVP	1
<i>Membrana Atlantoaxialis Posterior (MAAP)</i>		Incluida en PMI	0
<i>Ligamentum Longitudinale Posterius</i>		3	3
<i>Ligamentum Longitudinale Anterius</i>		3	3
<i>Ligamentum Nuchae</i>		3	3
<i>Pons Myoduralis Superior</i>	3	3	6
<i>Pons Myoduralis Inferior</i>	3	3	6

Tabla 4.1.- Relación de muestras.

Todas las muestras, tanto las procedentes de cadáveres fijados (6 horas) como frescos (24 horas), se fijaron en una solución de formaldehído al 10% PBS 1M (pH 7,6) durante 24h, y procesadas para su inclusión rutinaria en parafina que se realizó de la siguiente manera: las piezas se deshidrataron en una batería de etanoles de gradación creciente (70%: 24horas; 80%: 1h; 90%: 1 hora; 96%: 1h; 100%: 30 min x3), se diafanizaron en xilol (100%: 1h x 2) y se pasaron por parafinas blanda (30 min a 55°C) y dura (2 horas a 60°C). Los bloques se cortaron de forma seriada a un grosor de 10 µ con un micrótomo convencional (Microm[®]). Las secciones obtenidas fueron recogidas sobre portaobjetos gelatinizados y secadas en estufa a 37°C 24h como mínimo antes de ser utilizadas. Se procedió a la desparafinización mediante dos pases en xilol (20 min x2) y la hidratación se realizó pasando los cortes por una batería de alcoholes de gradación decreciente (15 min cada uno), para terminar con hidratación de los cortes con agua corriente (15 min).

4.1.3. Material embrionario

Se estudiaron tres fetos humanos de 90 días de edad gestacional estimada, procedentes de la colección del Instituto de Embriología de la Universidad Complutense de Madrid. Los especímenes se obtuvieron de embarazos ectópicos o abortos espontáneos. Los especímenes se fijaron en formol al 10% y se incluyeron en parafina de manera rutinaria.

4.1.4. Material radiológico

Se incluyeron en el trabajo los estudios de resonancia magnética de 5 sujetos (4 hombres y una mujer) realizados sobre la región anatómica de interés. El material se obtuvo del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Central de Asturias y la identificación de las estructuras se llevó a cabo por 2 médicos especialista en radiología.

4.2. Técnicas

4.2.1. Tricrómico de Masson

En la técnica del tricrómico de Masson las secciones hidratadas se pasan por hematoxilina de Weigert (5 min), después se lavan con agua corriente (10 min), seguido de tinción en fucsina de Ponceau (5 min), ácido fosfomolibdico (5 min) y luz verde (5-7 min). Mediante esta técnica el tejido conectivo aparece de color verde, el tejido epitelial del color rojo y el muscular pardo.

4.2.2. Inmunohistoquímica indirecta - Método PAP

Las secciones desparafinadas y rehidratadas se procesaron para la detección inmunohistoquímica de la proteína S100 (S100P) para marcar las células de Schwann y las células gliales terminales en las formaciones de los nervios sensoriales, las proteínas de neurofilamentos (NFP) que seleccionan los axones

Y los antígenos de endoneuro CD34 y perineuro Glut-1 (ver Vega et al., 2009; Cobo et al., 2021). Se utilizó el kit de detección de complejos de anticuerpos EnVision (Dako, Glostrup, Dinamarca) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, se inhibió la actividad de la peroxidasa endógena (3% de H₂O₂ durante 15 minutos) y se bloqueó la unión inespecífica (10% de albúmina sérica bovina durante 20 minutos). A continuación, las secciones se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpos primarios contra S100P (Dako; policlonal criado en conejo utilizado diluido 1:5000), contra NFP (Dako; clon 2F11, anticuerpo monoclonal desarrollado en ratón, utilizado diluido 1:100), contra CD34 (Master Diagnóstica™; clon QB- END/10, anticuerpo monoclonal, desarrollado en ratón, prediluido) y contra Glut-1 (Master Diagnóstica™; anticuerpo monoclonal, desarrollado en ratón, prediluido) (**Tabla 4.1**). Después de la incubación con los anticuerpos primarios, las secciones se lavaron en solución salina tamponada con tris-fosfato (PBS-T) durante 15 minutos y se incubaron a temperatura ambiente con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa correspondiente durante 90 minutos (IgG anti-conejo o IgG anti-ratón marcadas con polímero-HRP marcadas con Dako EnVision). Después del lavado en PBS-T, la inmunorreacción se reveló con una solución de 3-3'diaminobencidina (Leica Bond™ Polymer Refine Detection Kit, Leica Biosystems™). Las secciones se contrastaron con hematoxilina, se lavaron en agua, se deshidrataron con alcoholes de concentración creciente, se diafanizaron en xilol y se montaron con Entellan®. Los portaobjetos procesados fueron revisados y fotografiados en un microscopio óptico Nikon Eclipse® 80i acoplado a una cámara Nokia® DS-5M.

Antígeno	Origen	Dilución	Fabricante
Células de Schwann			
Proteína S100	conejo	1:1000	Dako ^a
Axón			
NFP (clone 2F11)	ratón	1:1000	Biocare Medical ^b
Marcadores de antígenos endoneural/ perineural			
CD34 (clone QB-END/10)	ratón	prediluido	Master Diagnostica ^c

Glut 1 (monoclonal)	ratón	prediluido	Master Diagnostica ^c
---------------------	-------	------------	---------------------------------

NFP, neurofilament protein. ^a Glostrup, Denmark; ^b Concord, CA, USA; ^c Granada, Spain; ^d

Tabla 4.1.- Anticuerpos primarios utilizados en el estudio inmunohistoquímico

Para fines de control, algunas secciones se procesaron de la misma manera descrita anteriormente, pero utilizando suero de ratón o conejo en lugar del anticuerpo primario, u omitiendo la incubación con anticuerpos secundarios, para obtener una inmunorreacción negativa (no mostrada). Por otro lado, los troncos y fibras nerviosas de las mismas secciones sirvieron como controles internos positivos para los antígenos investigados (Vega et al., 2009).

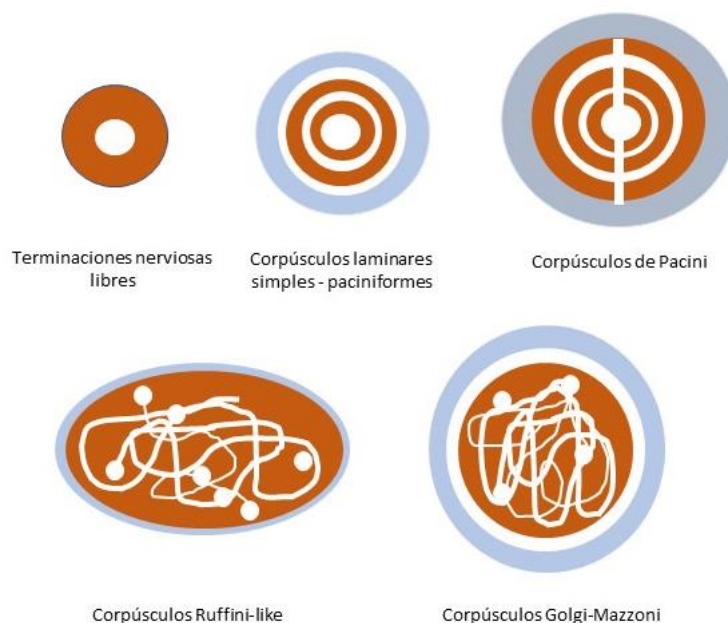
RESULTADOS

En el estudio sobre la inervación de la UCC y del CPMD es previsible que se localicen formaciones nerviosas sensitivas (o corpúsculos sensitivos), las descritas en las diartrosis y ligamentos, y algún otro morfotipo no tipificado.

66

El esquema que aparece a continuación, corresponde a una idealización de los principales tipos de formaciones nerviosas sensitivos presentes en la capsula articular de las diartrosis y ligamentos, y es el que se utiliza habitualmente por el Grupo de Investigación acreditado SINPOS (Universidad de Oviedo).

Según el criterio de este grupo, en las cápsulas articulares, ligamentos y



sin-desmosis humanas existen: terminaciones nerviosas libres: se trata de

axones cubiertos de células gliales no mielinizantes que terminan de forma individual o ramificada; formaciones de Ruffini-like: los axones y las células gliales terminales forman ovillos más o menos complejos rodeados por una cápsula más o menor diferenciada; formaciones corpusculares simples: formadas por un axón rodeado de células de glía terminal y bien delimitados por un espacio corpuscular y una cápsula; y corpúsculos paciniformes, con la disposición característica de las células gliales en "capas de cebolla" en torno al axón, además de otros morfotipos estructuralmente bien delimitados pero de difícil adscripción.

5.1 Ligamentos del complejo UCC

En el ligamento occipitoaxoideo medio, se han observado formaciones nerviosas sensitivas pequeñas, con capsulación poco evidente y morfología redondeada u ovalada dispuestas en las proximidades de los vasos sanguíneos. Pueden ser identificadas como de tipo Ruffini (**Figura 5.1**).

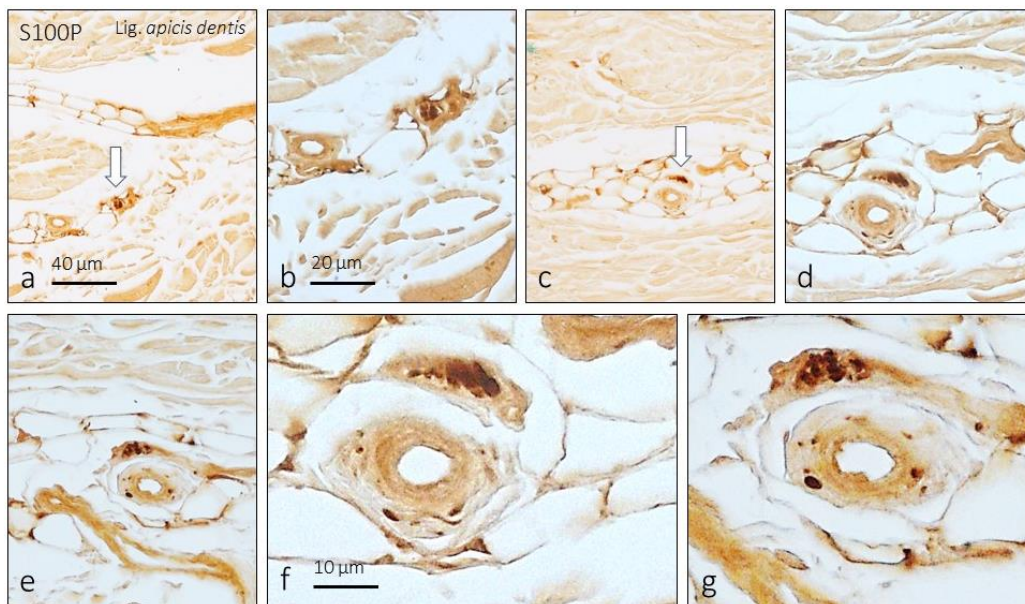


Figura 5.1.- Formaciones nerviosas sensitivas en el ligamentum apicis dentis.

A nivel de los ligamentos alares se han encontrado fascículos nerviosos formados por un número elevado de fibras (**Figura 5.2c, d**) y de manera muy rara formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini con una cápsula poco

diferenciada (Figuras 5.2a, b y 5.2e, f). Ocasionalmente puede observarse fibras nerviosas libres.

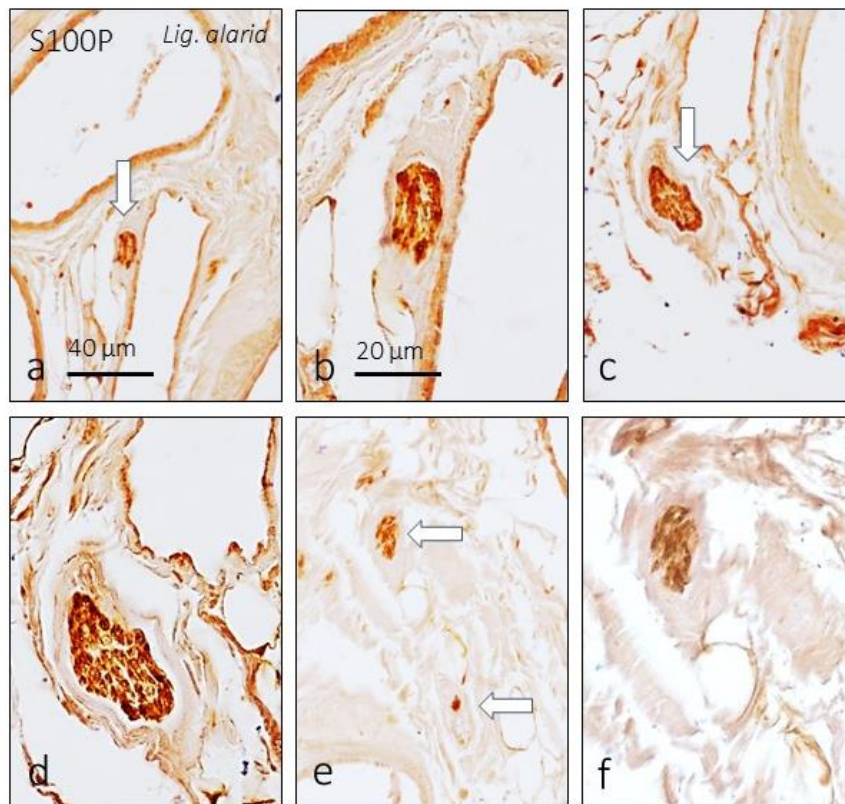


Figura 5.2.- Formaciones nerviosas sensitivas y nervios en el ligamento alar.

El ligamento transverso es la estructura de la UCC estudiada que tiene una inervación más densa. Contiene pequeños fascículos nerviosos (**Figura 5.4e** y **5.4g**) y en él se han observado terminaciones nerviosas libres (**Figura 5.3a**; **Figura 5.4c**), terminaciones nerviosas simples (**Figura 5.3b**), corpúsculos de tipo Ruffini-like (**Figuras 5.3 e, f; g, h; Figuras 5.4a, b**) y corpúsculo de tipo paciniforme (**Figura 5.4c, d; f**).

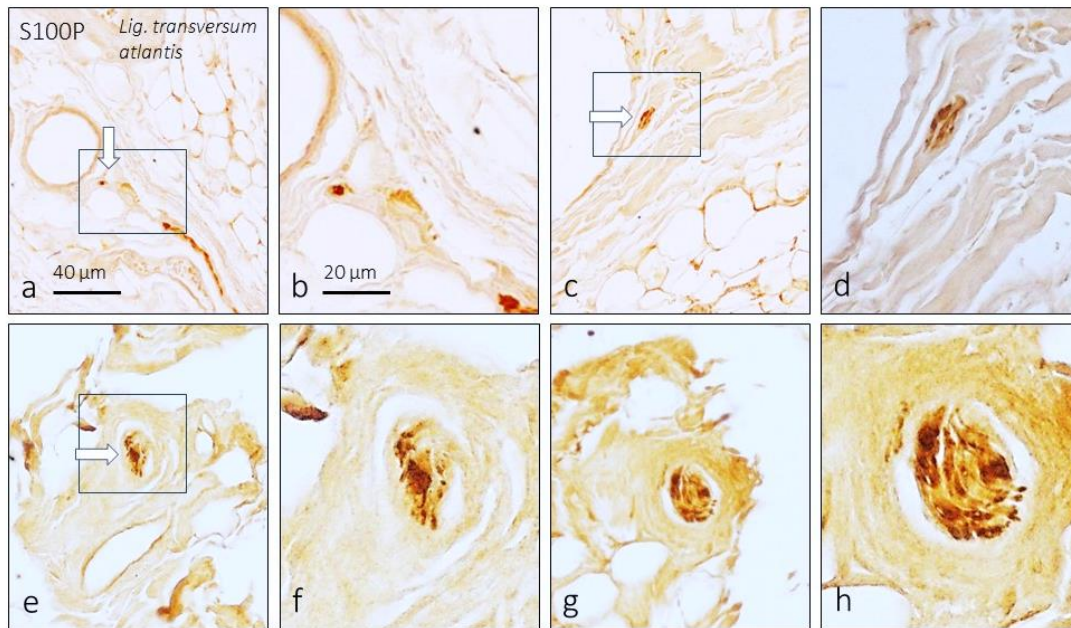


Figura 5.3.- Formaciones nerviosas sensitivas en el ligamento transverso del atlas.

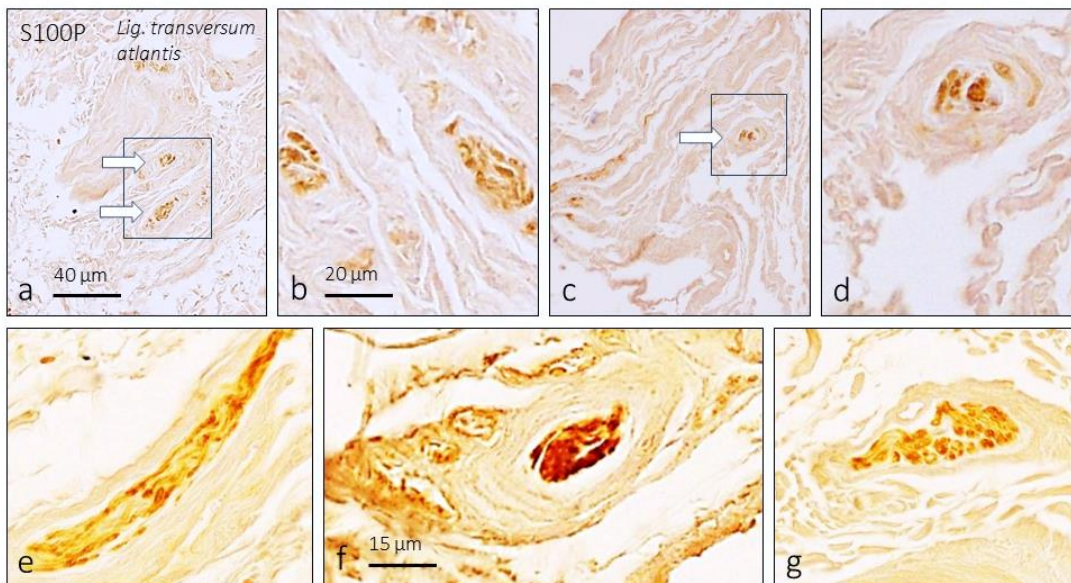


Figura 5.4.- Formaciones nerviosas sensitivas en el ligamento transverso del atlas. Los únicos elementos nerviosos encontrados en la membrana tectoria fueron pequeños fascículos nerviosos y raramente formaciones nerviosas equiparables a grupos de corpúsculos lamelares simples (**Figura 5.5**).

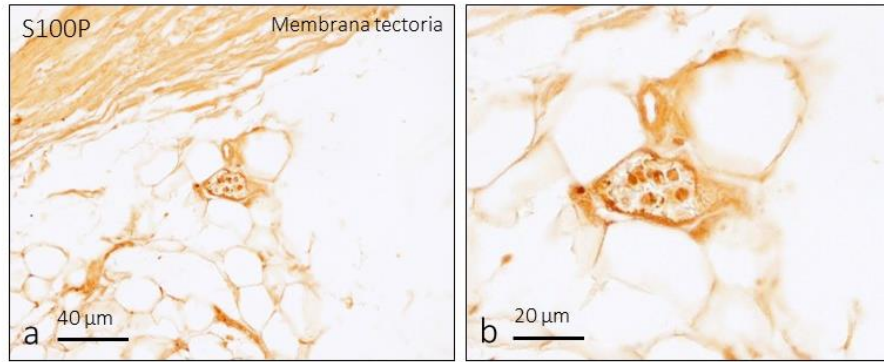


Figura 5.5.- Formaciones nerviosas sensitivas en la membrana tectoria.

Por lo que respecta a las sindesmosis occipitoatlantoideas, la inervación era poco densa, apreciándose pequeños nervios (**Figura 5.6.a ; Figura 5.7a**). También contienen corpúsculos sensitivos tipo Ruffini-like (**Figura 5.6b-d; Figura 5.7c**). En un caso se encontró una formación nerviosa sensitiva polifibrilar, alargada y bien capsulada, de difícil filiación morfológica (**Figura 5.7d**).

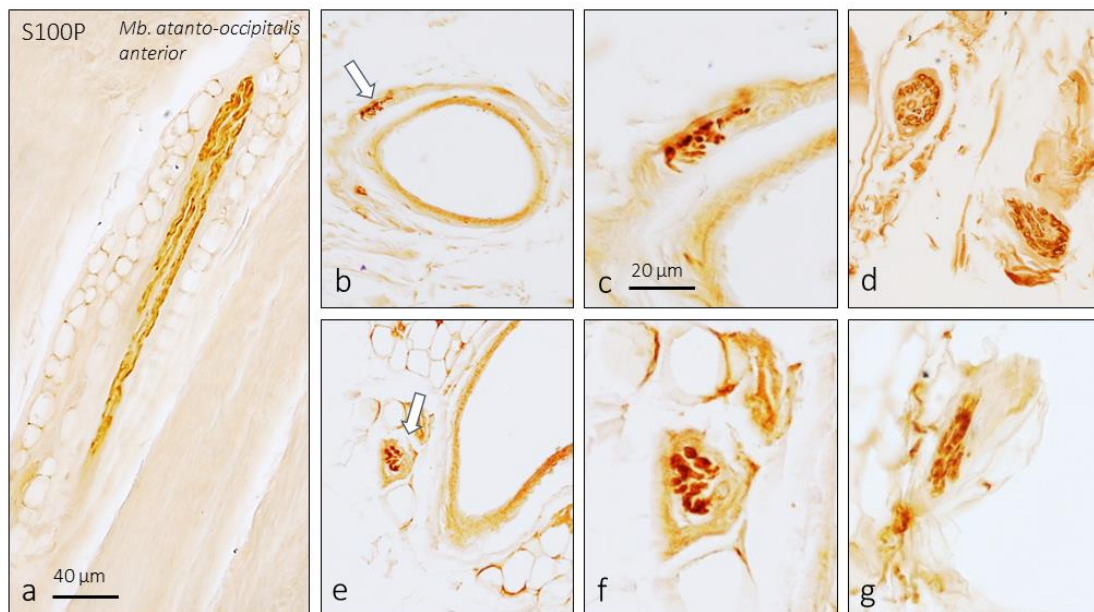


Figura 5.6.- Formaciones nerviosas sensitivas en la membrana atlantooccipital anterior.

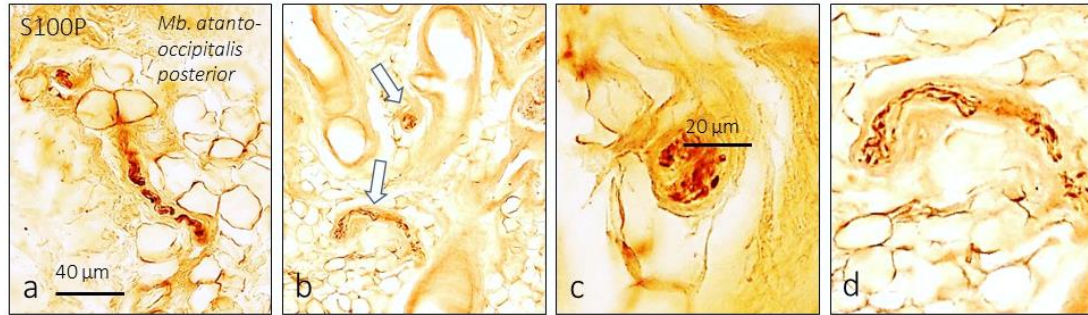


Figura 5.7.- Formaciones nerviosas sensitivas en la membrana atlantooccipital posterior.

Finalmente, en la membrana atlantoaxoidea anterior contiene pequeños nervios y corpúsculos sensitivo de tipo Ruffini (**Figura 5.8**).

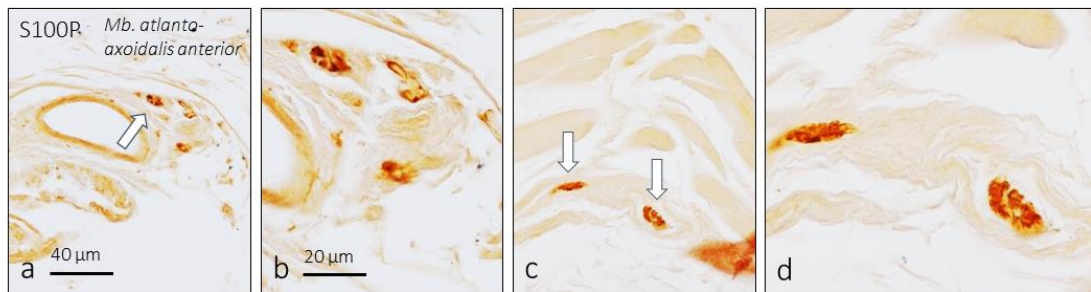


Figura 5.8.- Formaciones nerviosas sensitivas en la membrana atlantoaxoidea anterior.

5.2 Complejo de los puentes miodurales

5.2.1 Adultos

Uno de los aspectos abordados en esta investigación fue la inervación de los elementos del CPMD. Antes de realizar esta parte de la investigación, a la vez que se obtenían las muestras para el estudio histológico, se procedió a confirmar la existencia de estas estructuras. En los 5 cadáveres fijados, se localizaron con regularidad haces de tejido conjuntivo que se extendían entre la duramadre hasta los músculos suboccipitales atravesando la membrana atlantoaxoidea anterior como la posterior (**Figura 5.9**). Estas formaciones también se encontraron con regularidad en los cadáveres no fijados (datos no mostrados). La identificación del CPMD se realizó mediante tracción y

movilización de la cabeza sobre el raquis y la apreciación de tensión en estructuras anatómicas suboccipitales y/o de la duramadre. Existen distintos videos realizados durante la extracción de las piezas que confirman estos hallazgos y que se observarán en la exposición del trabajo

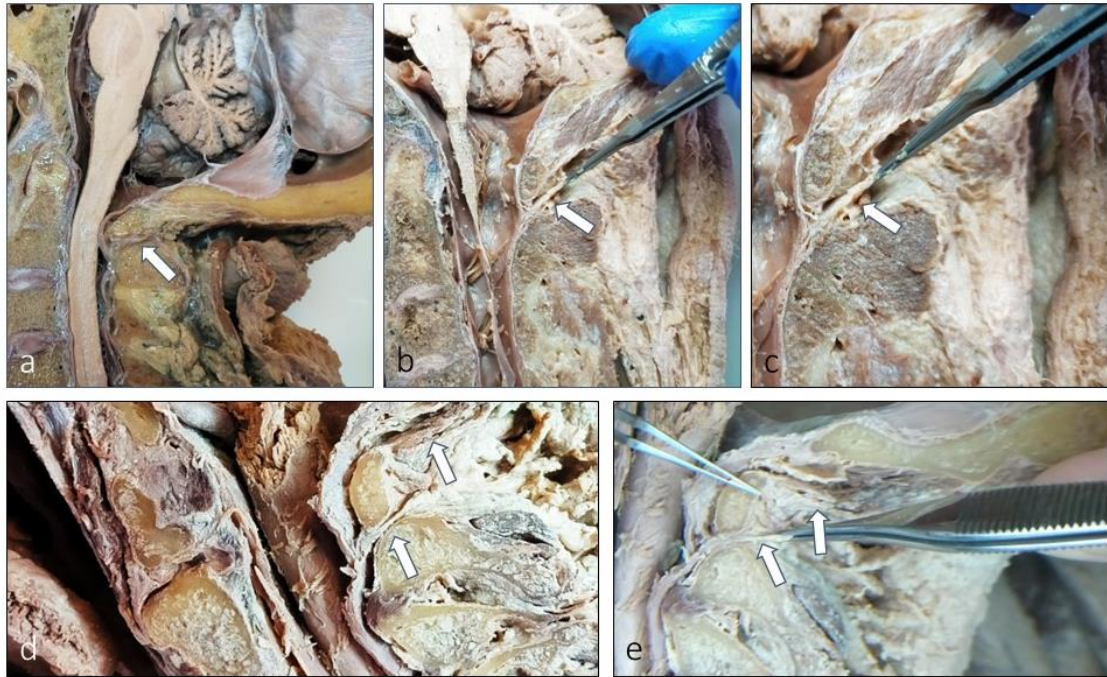


Figura 5.9.- Complejo de puentes midurales (flechas) en los cinco especímenes fijados examinados.

5.1.3 Resonancia magnética

Con la intención de confirmar la existencia del CPMD en sujetos vivos, se estudiaron imágenes de resonancia magnética que fueron interpretados por especialistas (**Figuras 5.10 y 5.11**).

Solo en las secciones se encontraron imágenes compatibles con la presencia de uniones midurales (**Figura 5.11**) y su presencia se encontró en todos los casos analizados

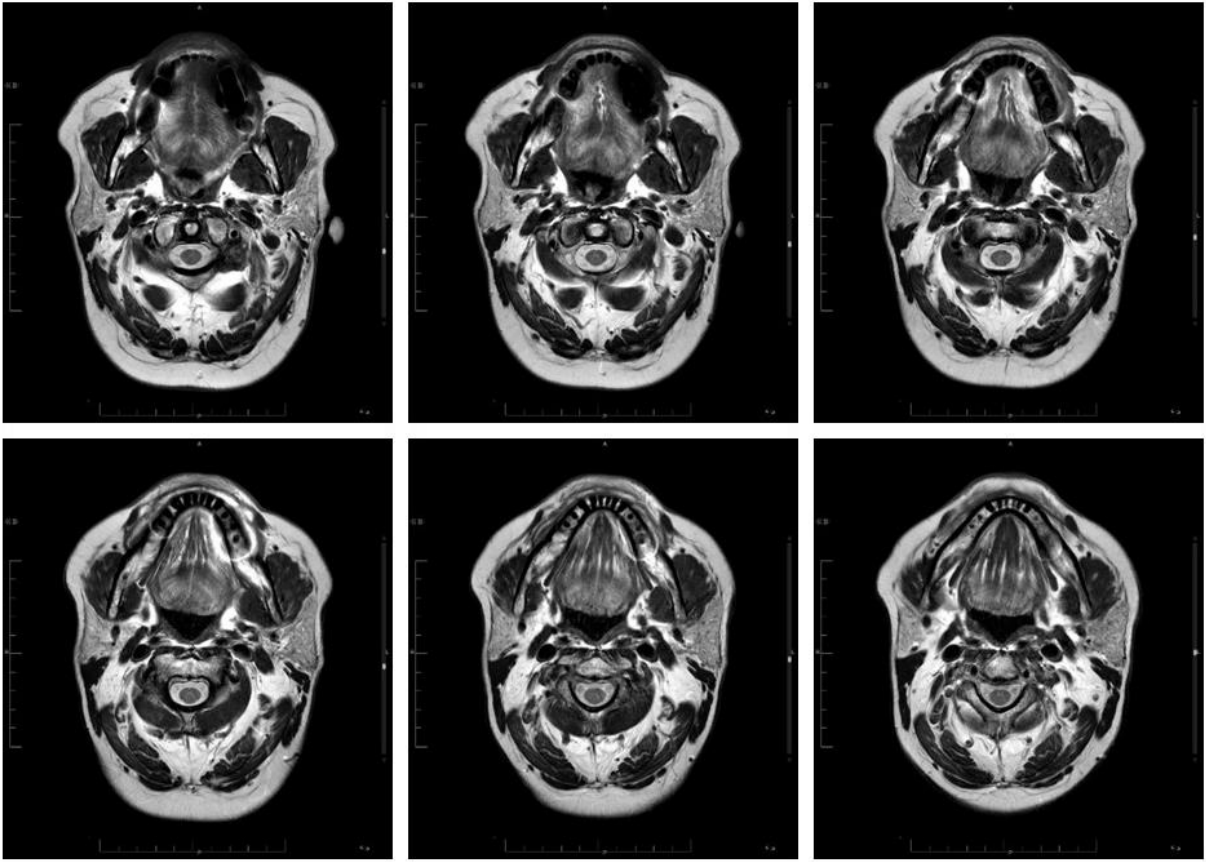


Figura 5.10.- Secciones horizontales de la UCC.

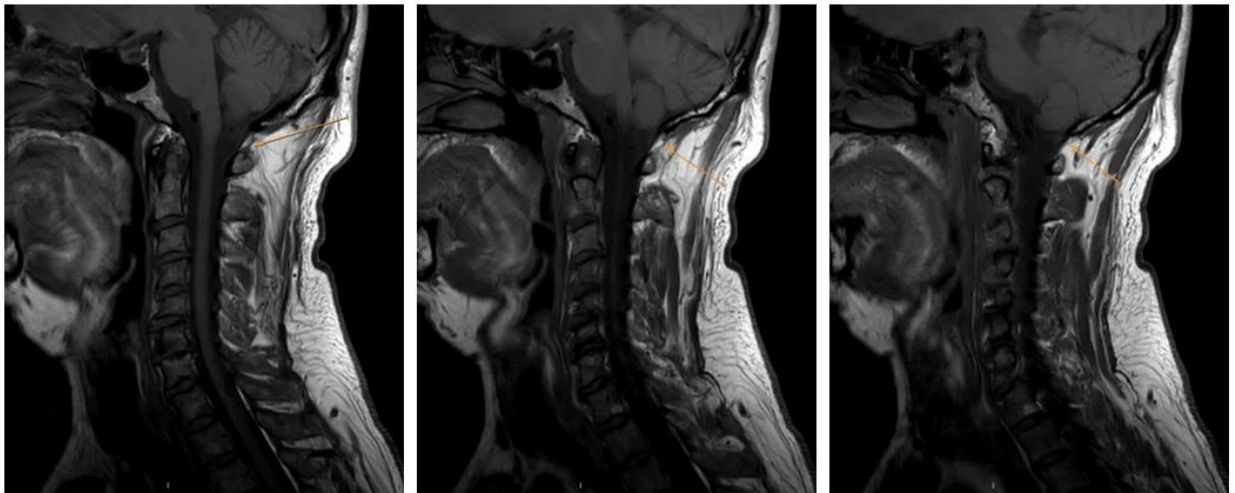


Figura 5.11.- Secciones sagitales de la UCC.

5.1.3 Embriones

Para conocer si el CPMD existe durante el periodo embrionario, se realizaron tinciones con la técnica del tricrómico de Masson. En 2/3 de las secciones estudiadas se observaron formaciones conectivas que ponen en contacto la duramadre con formaciones del arco neural posterior raquídeo. Teniendo en cuenta la oblicuidad de las secciones no se puede precisar que formaciones suboccipitales conectan (**Figura 5.12**).

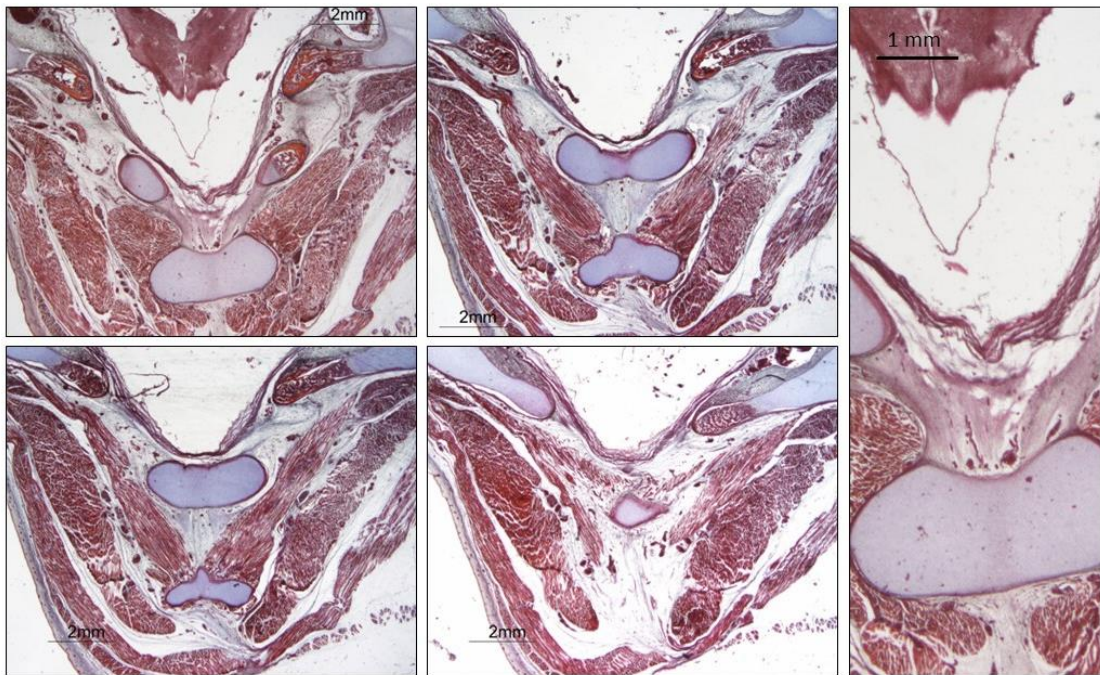


Figura 5.12.- Secciones oblicuas de un feto humano de 90 días. Tricrómico de Masson.

5.1.4 Inervación

En el espesor de los CPMD de todos los especímenes estudiados, tanto en el CPMD superior como en el CPMD inferior, se han encontrado perfiles de fibras nerviosas aisladas o formando pequeños nervios, con inmunorreacción positiva tanto para NFP como para S100P. En general la inervación fue poco densa y la mayoría de las fibras, aparentemente, mielínicas (**Figura 5.13**).

Ocasionalmente se ha encontrado en los puentes midurales formaciones nerviosas sensitivas de tipo Ruffini (**Figura 5.14a, b; e-f**). Este tipo de

corpúsculos tiende a confundirse (y así aparece en numerosos artículos) con secciones transversales de pequeños troncos nerviosos (**Figura 5.14c-d**).

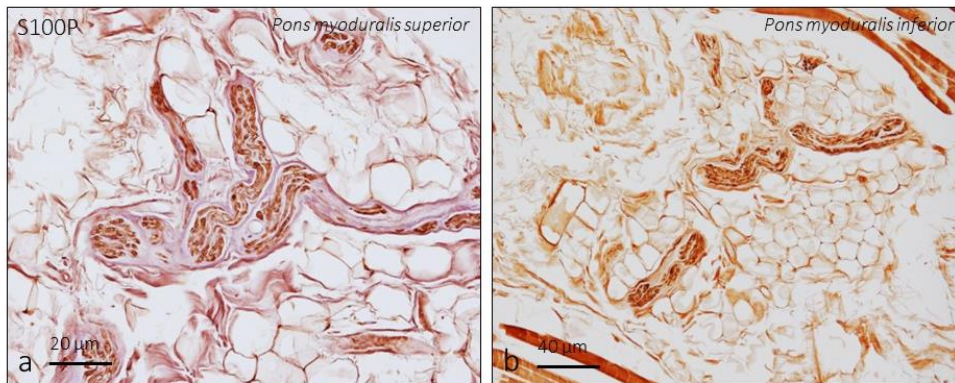


Figura 5.13.- Perfiles nerviosos inmunorreactivos para S100P en puentes midurales superior e inferior.

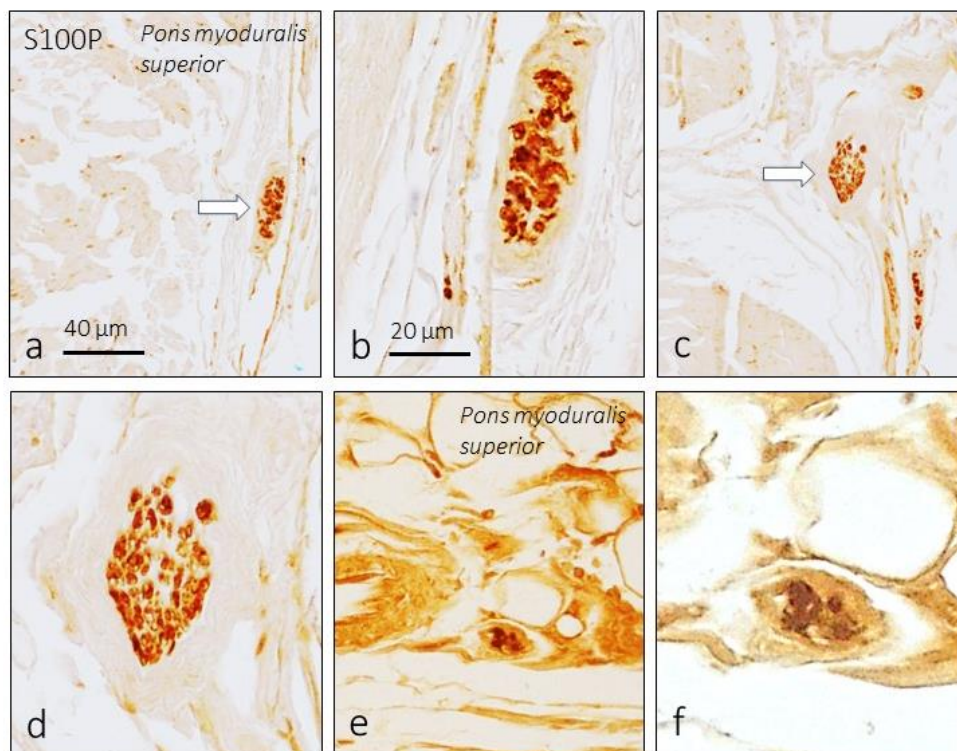


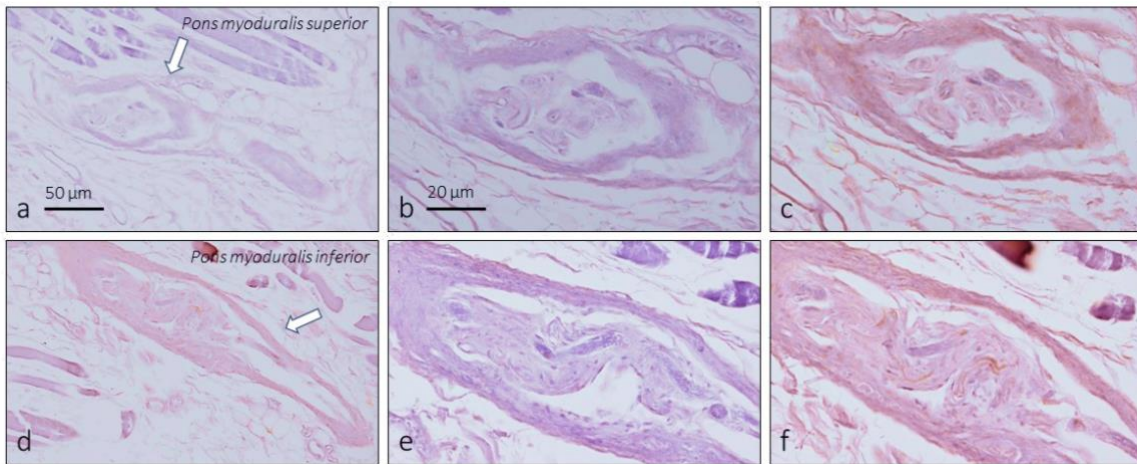
Figura 5.14.- Formaciones nerviosas sensitivas en un puente midural superior (a-b) y en el inferior (e-f)

Pero el hecho más llamativo de nuestra investigación sobre el CPMD se observó en un caso (1/5), a nivel de unión de una banda de tejido conectivo del puente midural superior (PMD) con el músculo recto menor posterior de

la cabeza. En estas localizaciones se encontraron formaciones elipsoides de gran tamaño, con una cápsula bien desarrollada cuya naturaleza es imposible de identificar mediante técnicas estructurales (**Figura 5.15**), pero que en ningún caso pueden compararse con husos neuromusculares u óranos tendinosos.

Dado que el aspecto morfológico asemejaba a la de algún morfotipo de formación nerviosa sensitiva no conocida, se realizó un estudio inmunohistoquímico utilizando marcadores para los diferentes constituyentes de las mismas. El análisis reveló que se trataba de formaciones sensitivas complejas que contienen en su interior elementos nerviosos, dispuestas y agrupadas de forma variable en una cápsula común. Cada unidad presente en dichas formaciones contiene axones positivos para NFP y células gliales terminales o relacionadas con Schwann positivas para S100P (**Figura 5.16**).

Figura 5.15.- Formaciones ovaladas de gran tamaño, capsuladas, presentes en los puentes



miodurales. b y c son detalles de a; e y f son detalles de d. En las figuras c y f se parecía inmunorreacción para NFP en una fibra nerviosa.

Estas formaciones nerviosas sensoriales están inmersas en un tejido conectivo amorfo y en ningún caso se encontraron fibras musculares en su interior; por lo tanto, hay que descartar que se trate de husos musculares.

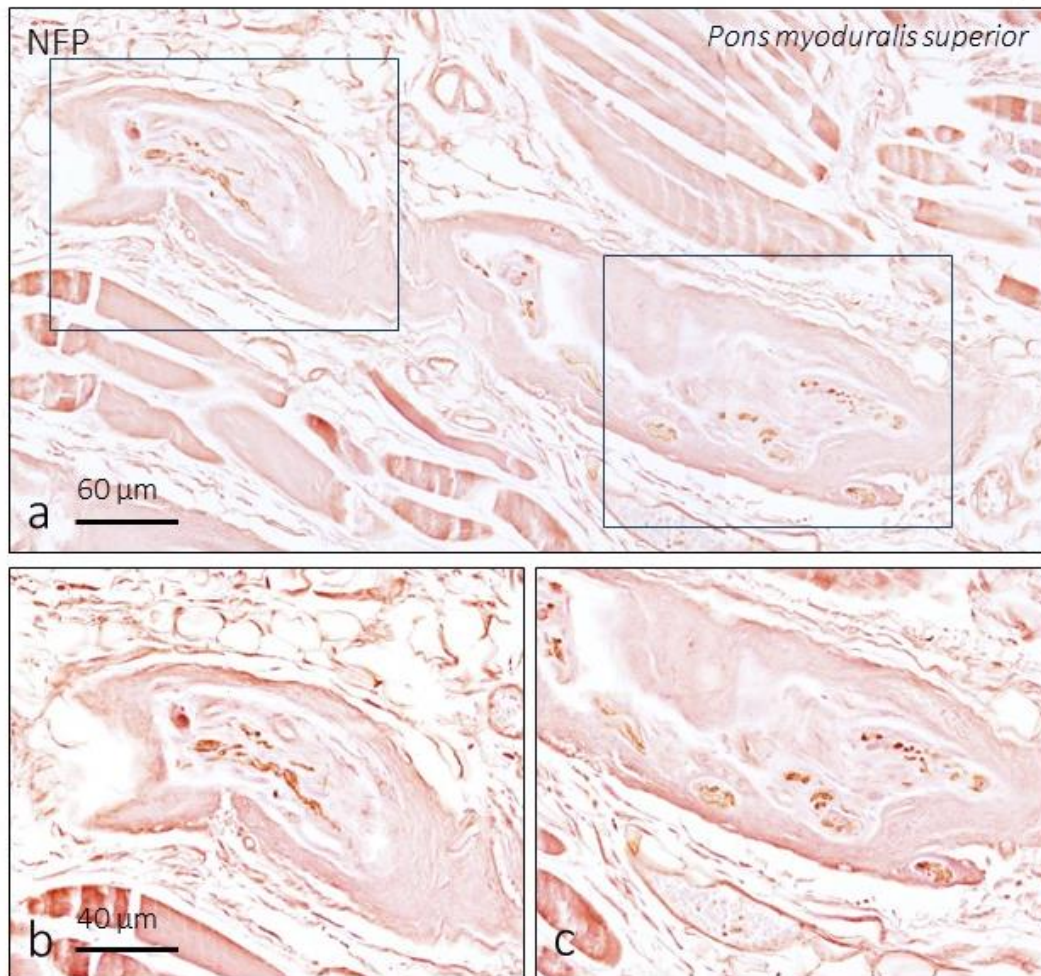


Figura 5.16.- Formación nerviosa sensitiva capsulada y compleja que contiene en su interior varios complejos nerviosos independientes.

La comparación de secciones procesadas para el marcaje de los axones, las células de Schwann y el endoneuro, demuestra sin ningún género de dudas que se trata de complejos de formaciones nerviosas sensitivas (**Figuras 5.17, 5.18 y 5.19**).

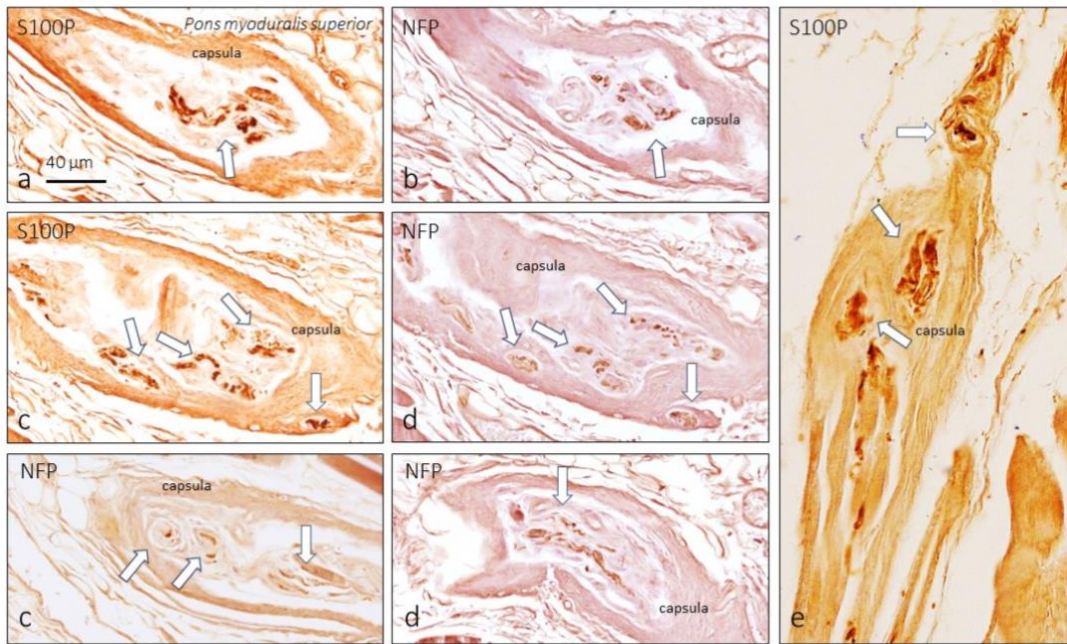


Figura 5.17.- Formaciones nerviosas sensitivas capsuladas y complejas que contiene en su interior varios complejos nerviosos independientes, con inmunorreacción para marcadores axónicos y de células de Schwann.

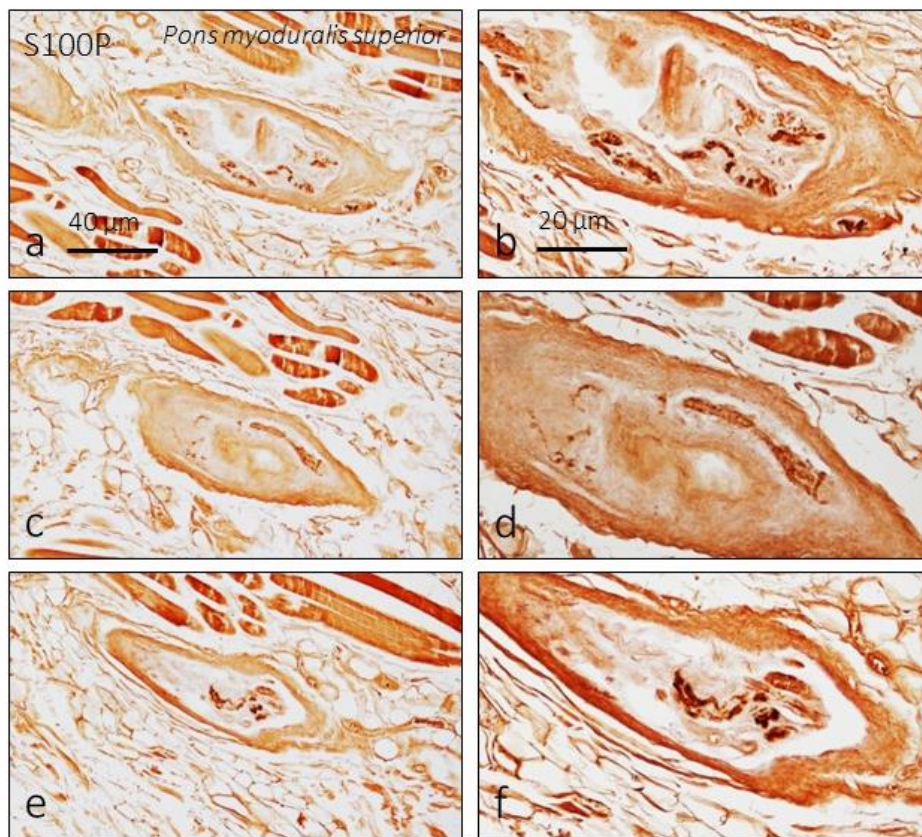


Figura 5.18.- Distintas formaciones nerviosas sensitivas mostrando la morfología general y detalle.

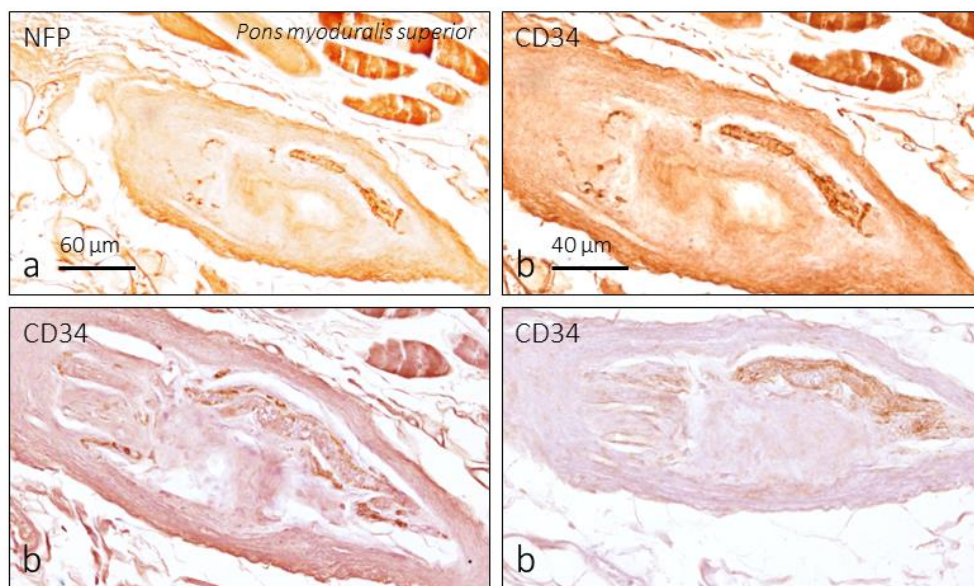


Figura 5.19.- Cortes seriados de una formación nerviosa sensitiva y formaciones nerviosas sensitivas mostrando la morfología general y detalle.

Un resumen de los resultados del estudio se recoge en la Tabla 5.1. En las formaciones anatómicas en las que no se especifica la presencia de nervios y/o de formaciones nerviosas sensitivas, la inmunorreacción para los antígenos investigados fue negativa, y deben interpretarse como ausencia de inervación.

Estructura	FNS	FNF	Otros
<i>Ligamentum apicis dentis</i>	C. Ruffini like	-	-
<i>Ligamenta alaria</i>	C. Ruffini like	Muy escasas	-
<i>Ligamentum transversum atlantis</i>	C. simples C. Ruffini like C. paciniforme	Muy escasas	-
<i>Membrana tectoria</i>	C. simples	-	-
<i>Membrana atlantooccipitalis anterior (MAOA)</i>	C. Ruffini	-	Formación polifibrilar
<i>Membrana atlantooccipitalis posterior (MOAP)</i>	-	-	-
<i>Membrana atlantoaxialis anterior (MAAA)</i>	C. Ruffini	-	-
<i>Membrana atlantoaxialis posterior (MAAP)</i>	-	-	-
<i>Ligamentum flavum</i>	-	-	-
<i>Ligamentum longitudinale posterius</i>	-	-	-
<i>Ligamentum longitudinale anterius</i>	-	-	-
<i>Ligamentum nuchae</i>	-	-	-
<i>Pons Myoduralis Superior</i>	C. Ruffini like	-	FNSC
<i>Pons Myoduralis Inferior</i>	C. Ruffini like	-	FNSC

FNF: fibras nerviosas libres; FNS: formaciones nerviosas sensitivas; FNSC: formaciones nerviosas sensitivas compuestas.

Tabla 5.1. Resumen de los resultados

DISCUSIÓN

6.1. Consideraciones generales

El presente trabajo de investigación se diseñó para estudiar la innervación, especialmente la sensitiva, del complejo de unión de las articulaciones craneocervicales y del complejo de los puentes midurales, debido a la importancia de las primeras en el mantenimiento de la estabilidad de la cabeza y el raquis cervical y de la hipótesis planteada de que el segundo podría tener una función mecanosensora/propioceptora. En ambos casos, los datos sobre su innervación son muy limitados y casi inexistente.

Las diartrosis de los vertebrados, incluidas las del hombre, envían al sistema nervioso central, por medio de los nervios que las inervan, información de dos tipos: mecánica, incluyendo la propiocepción, y nociceptiva. Hasta donde se conoce, los nervios de las cápsulas articulares y los ligamentos no detectan ningún otro tipo de somatosensibilidad. En el presente trabajo se ha prestado especial atención a la localización y mapeo de las terminaciones nerviosas libres (receptores del dolor) y de formaciones nerviosas sensitivas organizadas (también denominadas corpúsculos sensitivos y relacionadas con la mecanocepción. No obstante, a pesar de esta dicotomía funcional, los corpúsculos sensitivos participan en la nocicepción de múltiples patologías (Konttinen et al., 2006).

En los estudios sobre innervación de las articulaciones uno de los problemas más importantes es el de la clasificación de las formaciones nerviosas

sensitivas. En las articulaciones humanas la clasificación de Zimny (1988) es la más difundida, a su vez basada en la de Freeman y Wyke (1967). Dicha clasificación se fundamenta en los morfotipos encontrados en la articulación de la rodilla del gato y los divide de manera arbitraria en tipo I, II, III y IV. En este contexto, numerosos estudios sobre inervación capsular y ligamentosa utilizan clasificaciones por semejanza con los corpúsculos sensitivos de la piel, al igual que se viene haciendo para las formaciones nerviosas sensitivas de las fascias y/o aponeurosis (García-Martínez et al., 2022).

Para el presente estudio se han dividido las formaciones nerviosas sensitivas en los siguientes morfotipos: terminaciones nerviosas libres (extremo periférico de un axón sensitivo cubierto de células terminales gliales no mielinizantes), corpúsculos laminares simples (extremo periférico de un axón sensitivo cubierto por más de una capa de células terminales gliales no mielinizantes, con cápsula y espacio intracorpúscular bien delimitados), corpúsculos paciniformes (extremo periférico de un axón sensitivo cubierto por varias capas concéntricas de células terminales gliales no mielinizantes y bien capsulados), corpúsculos Ruffini-like (extremo periférico de un axón sensitivo arborizado cubierto de células terminales gliales no mielinizantes dispuestas de forma irregular con una cápsula más o menos diferenciada), y finalmente otros (entre los que se incluyen algunos morfotipos clásicos, como los Golgi-Mazzoni) (ver esquema del capítulo de Resultados).

6.2. Consideraciones técnicas

Todas las piezas fueron procesadas de manera idónea, a pesar de ello, los resultados en la inmunohistoquímica no fueron los esperados. El proyecto original incluía una batería de anticuerpos dirigidos a los diferentes componentes de las formaciones nerviosas sensitivas: axón, células gliales terminales, derivados endoneurales y perineurales (Cobo et al., 2021; Vega et al., 2009); pero también a la detección de canales iónicos relacionados con la mecanotransducción (PIEZO2, TRPV4, ASIC2) y el dolor (TRPV1) (Cobo et al., 2020). Sin embargo, los únicos resultados congruentes se obtuvieron con la

detección de la proteína S100, un marcador específico de las células gliales periféricas, que incluye la glía terminal de las formaciones nerviosas sensitivas. Por tanto, la interpretación de las imágenes se realizó en base, exclusivamente, al inmunomarcaje de las células terminales gliales, inmunorreactivas para la proteína S100 cuando están en contacto con un axón (ver Suazo et al., 2022). En el caso de las formaciones nerviosas sensitivas identificadas en el complejo de los puentes midurales también se detectó inmunorreacción positiva para las proteínas de los neurofilamentos y el marcador endoneural CD34.

En cuanto a los resultados negativos obtenidos para el resto de los antígenos, no pueden atribuirse a los anticuerpos ni al proceso de detección de los antígenos, pues en las muestras de piel utilizadas como control se marcaron las estructuras corpusculares con el patrón esperado.

6.3. Discusión de los resultados

6.3.1. Inervación de las articulaciones del complejo de unión céfalo cervical

Hasta donde nosotros conocemos, no existe literatura específica sobre la inervación microscópica de las articulaciones de la UCC. Por ello, la breve discusión que se pueda realizar sobre nuestros hallazgos es, necesariamente, con la generalidad de la inervación de las diartrosis.

En el presente trabajo se ha observado que en las articulaciones de la UCC existen muy escasas terminaciones libres y formaciones nerviosas sensitivas entre las que predominan los corpúsculos de tipo Ruffini; ocasionalmente se han observado también corpúsculos laminares simples y algún corpúsculo paciniforme. Los corpúsculos tipo Ruffini están conectados a mecanorreceptores de bajo umbral y adaptación lenta; los laminares simples y paciniformes están suplidos por mecanorreceptores de bajo umbral de adaptación rápida, y las terminaciones nerviosas libres pueden funcionar como detectores de estímulos mecánicos de bajo umbral y adaptación lenta,

pero sobre todo se los considera nociceptores (Zimmerman et al., 2014; Cobo et al., 2021). Las fibras nerviosas, escasas, que se pueden encontrar alrededor de los vasos deben ser consideradas como postganglionares simpáticas.

Por tanto, y ante la ausencia de datos concretos sobre la inervación de la UCC puede afirmarse que algunos de los ligamentos que entran a formar parte de la misma, están inervados principalmente por mecanorreceptores de adaptación lenta y en mucha menor medida por mecanorreceptores de adaptación rápida y nociceptores. De cualquier forma, estos resultados deben de ser tomados con precaución porque sólo hemos encontrado inervación evidente en parte de los elementos anatómicos de la UCC, y algunos otros no han sido siquiera estudiados.

Por tanto, en los ligamentos de la UCC se originan estímulos mecánicos que son conducidos al sistema nervioso central y que se puede hipotetizar que informan sobre la posición de las articulaciones y su biomecánica. Con los datos disponibles no se puede conjeturar ni en qué tipo de circuitos nerviosos intervienen ni en qué medida lo hacen. Son necesarios más estudios que incluyan la totalidad de las formaciones de la UCC, incluidos los músculos suboccipitales, para poder tener una visión global del tema. No obstante se puede arriesgar la hipótesis de que participen como receptores periféricos en el sistema propioceptivo.

6.3.1. Los puentes midurales - Inervación

Un caso especial dentro del complejo de unión estudiado, lo representan los puentes midurales o mejor el CPMD. Nuestro estudio ha permitido confirmar que durante el desarrollo embrionario ya existen evidencias morfológicas de formaciones equivalentes al CPMD (Song et al., 2023), que pueden ser identificados mediante técnicas de imagen en individuos vivos (Sun et al., 2020; Feng et al., 2024) y que están presentes, y son identificables, en la mayoría de las preparaciones cadavéricas humanas tal como han demostrado

numerosos estudios (Kahkeshani y Ward, 2011; Scali et al., 2011, 2015; Pontell et al., 2013a,b; Zheng et al., 2020).

En los últimos años, la región suboccipital ha recibido una atención cada vez mayor, ya que la investigación ha revelado múltiples conexiones de tejidos blandos que se extienden desde las estructuras suboccipitales hasta la duramadre cervical a través de los espacios intervertebrales posteriores; estas formaciones se denominaron CPMD (Kahkeshani y Ward, 2011; Scali et al., 2011, 2015; Pontell et al., 2013a, b; Zheng et al., 2020).

Para la mayoría de los autores el CPMD es un elemento pasivo que sirve como mecanismo de tracción sobre la duramadre por los músculos suboccipitales por lo que se acepta que sirven como monitores de la tensión dural y, consecuentemente, regulan la circulación del líquido cefalorraquídeo (Hallgren et al., 1997; Pontell et al., 2013; Enix et al., 2014; Scali et al., 2013; Chen et al., 2015; Sillevs y Hogg, 2020).

De todos los trabajos consultados solo Scali et al. (2013a) han comunicado la presencia de nervios en 1/11 especímenes humanos examinados. Nuestros hallazgos sobre la presencia de fibras nerviosas aisladas y pequeños nervios en el CPMD coinciden con el de estos autores. Pero nosotros también hemos encontrado corpúsculos tipo Ruffini, pequeños y en escaso número y en 1/5 de los casos de piezas anatómicas fijadas hemos observado terminaciones sensitivas complejas, de gran tamaño y perfectamente delimitadas por una cápsula. Dentro de estas estructuras se encuentran formaciones nerviosas sensitivas independientes o al menos aisladas. Estas formaciones nerviosas no se pueden clasificar dentro de las formaciones nerviosas típicas (ver Cobo et al., 2021; Martín-Aguacil et al., 2022) pero presumiblemente representan órganos mecanorreceptores/propioceptores, diferentes a los husos musculares o a los órganos tendinosos. Dada la inesperada aparición de los hallazgos y la pequeña muestra analizada, se necesitan más estudios para profundizar en el estudio de la inervación del CPMD y extraer conclusiones definitivas sobre su función. No obstante, en base a su localización y morfología nos atrevemos a plantear la hipótesis de que se trata de receptores

periféricos de vías propioceptivas y, por lo tanto, están involucrados en la regulación de la posición y los movimientos de la columna cervical que, a su vez, informan al sistema nervioso central sobre la tensión de la duramadre espinal. Para desarrollar esta función, el CPMD posee un aparato nervioso que no había sido estudiado previamente. Pero teniendo en cuenta la baja frecuencia en que se encuentran estas estructuras, son necesarios ulteriores estudios para poder aclarar su posible significación funcional.

6.4. Limitaciones del estudio y futuras investigaciones

87

Aunque con carácter general se han logrado los objetivos propuestos, el desarrollo completo de los mismos se ha visto limitado por una serie de factores que conviene tener en consideración para futuros trabajos.

En primer lugar, no se encontraron perfiles nerviosos ni formaciones nerviosas sensitivas en algunas de las formaciones anatómicas del complejo de UCC; nos atrevemos a afirmar que no están inervadas, simplemente que con las técnicas utilizadas nosotros no lo hemos conseguido.

Otro factor limitante ha sido la falta de funcionamiento de la mayoría de los anticuerpos previstos sobre el material disponible. En algunos casos se trataba de proteínas de canales iónicos, no de proteínas estructurales o de citosol, que requieren procedimientos técnicos especiales. Por tanto, es deseable poder disponer de material adecuado para poder detectar en las formaciones nerviosas sensitivas identificadas canales iónicos relacionados directamente con la mecanorrecepción y mecanotransducción, incluida la propiocepción.

En cuanto a la continuación del trabajo, pretendemos realizar un nuevo estudio sobre las estructuras en las que no se detectó aparato nervioso para confirmar

si realmente carecen de él, y sería importante incluir en el estudio las cápsulas articulares relacionadas con las facetas articulares del complejo UCC ya que suelen ser las articulaciones las que presentan patologías con mayor frecuencia.

Y por último consideramos de interés realizar un estudio sistemático de un número elevado de individuos mediante técnicas de imagen para valorar las variaciones anatómicas de los puentes miodurales.

CONCLUSIONES

Tras un estudio pormenorizado y detallado de los resultados y tras la oportuna discusión de los mismos, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1.- La mayoría de los ligamentos incluidos en el complejo de unión craneocervical contiene un aparato nervioso aferente. No se ha podido demostrar su existencia en la *membrana atlantoaxialis posterior*, *ligamenta flava*, *ligamentum longitudinale anterior y posterior* ni en el *ligamentum nuchae*.

2.- Solo se han encontrado terminaciones nerviosas libres en los *ligamenta alaria* y en *ligamentum apicis dentis*.

3.- Las formaciones nerviosas sensitivas (corpúsculos sensitivos) presentes en la totalidad de las formaciones anatómicas analizadas fueron de tipo Ruffini (asociados a mecanorreceptores de bajo umbral y adaptación lenta) y solo ocasionalmente se encontraron corpúsculos simples (*ligamentum transversum atlantis* y *membrana tectoria*) y de tipo paciniforme (*ligamentum transversum atlantis*).

4.- La existencia de complejos de puentes midurales en humanos se ha confirmado mediante disección, técnicas de imagen y el estudio de fetos de 90 días de edad de gestación estimada. Se trata de fascículos de tejido conectivo que unen la porción cervical de la duramadre raquídea con músculos y ligamentos suboccipitales.

5.- Los complejos de los puentes midurales poseen inervación aferente representada por corpúsculos de tipo Ruffini.

6.- En uno de los ejemplares estudiados (1/5) se observaron formaciones sensitivas de gran tamaño, encapsuladas, formadas por conglomerados de formaciones nerviosas sensitivas que expresan todos los marcadores típicos de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Akay T., Tourtellotte W. G., Arber S., Jessell T. M. (2014). Degradation of mouse locomotor pattern in the absence of proprioceptive sensory feedback. *PNAS USA*, 111, 16877-16882.
- Al Khalili, Y., & Murphy, P. B. (2018). Headache, Cervicogenic. In *StatPearls*. StatPearls
- Al-Khazali, H. M., Younis, S., Al-Sayegh, Z., Ashina, S., Ashina, M., & Schytz, H. W. (2022). Prevalence of neck pain in migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 42, 663–673.
- Alisch F., Weichert A., Kalache K., Paradiso V., Longardt A. C., Dame C., Hoffmann K., Horn D. (2017). Familial Gordon syndrome associated with a PIEZO2 mutation. *Am J Med Genet A*, 173, 254-259.
- Arribas-Romano, A., Fernández-Carnero, J., Molina-Rueda, F., Angulo-Díaz-Parreño, S., & Navarro-Santana, M. J. (2020). Efficacy of physical therapy on nociceptive pain processing alterations in patients with chronic musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. In *Pain Medicine (United States)*, 21, 2502–2517.
- Armstrong B., McNair P., Taylor D. (2008). Head and neck position sense. *Sports Med*, 38, 101–117.
- Anderson E. O., Schneider E. R., Bagriantsev S.N. (2017). Piezo2 in Cutaneous and Proprioceptive Mechanotransduction in Vertebrates. *Curr Top Membr*, 79, 197-217.
- Alper S. L. (2017). Genetic Diseases of PIEZO1 and PIEZO2 Dysfunction. *Curr Top Membr*, 79, 97-134.
- Althaus M., Bogdan R., Clauss W. G., Fronius M. (2007). Mechano-sensitivity of epithelial sodium channels (ENaCs): laminar shear stress increases ion channel open probability. *FASEB J*, 21, 2389-2399.
- Bagriantsev S. N., Gracheva E. O., Gallagher P. G. (2014). Piezo proteins: regulators of mechanosensation and other cellular processes. *J Bio. Chem*, 289, 31673-31681.
- Banks R. W. (1994). The motor innervation of mammalian muscle-spindles. *Prog Neurobiol*, 43, 323-362.
- Banks R. W. (2005). The muscle spindle. In: Dyck P. J., Thomas P. K., editors. *Peripheral neuropathy*. 4. Philadelphia: WB Saunders, 131–150.
- Banks R. W. (2015). The innervation of the muscle spindle: a personal history. *J Anat*, 227, 115-135.
- Bewick G. S., Banks R. W. (2015). Mechanotransduction in the muscle spindle. *Pflugers Arch*, 467, 175-190.

Bialosky, J. E., Beneciuk, J. M., Bishop, M. D., Coronado, R. A., Penza, C. W., Simon, C. B., & George, S. Z. (2018). Unraveling the mechanisms of manual therapy: Modeling an approach. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 48, 8–18.

Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D., Robinson, M. E., & George, S. Z. (2009). The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: A comprehensive model. *Manual Therapy*, 14, 531–538.

Blecher, R., Heinemann-Yerushalmi, L., Assaraf, E., Konstantin, N., Chapman, J. R., Cope, T. C., Bewick, G. S., Banks, R. W., & Zelzer, E. (2018). New functions for the proprioceptive system in skeletal biology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 373.

Bogduk, N. (1982). The clinical anatomy of the cervical dorsal rami. *Spine*, 7, 319–330.

Bogduk, N., & Yoganandan, N. (2001). Biomechanics of the cervical spine Part 3: Minor injuries. *Clinical Biomechanics*, 1, 6267–275.

Bogduk, N., & Govind, J. (2009). Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *The Lancet Neurology*, 8, 959–968.

Burke D., Gandevia S. C., Macefield G. (1988). Responses to passive movement of receptors in joint, skin and muscle of the human hand. *J Physiol*, 402, 347-361.

Burstein, R., Blake, P., Schain, A., & Perry, C. (2017). Extracranial origin of headache. *Current Opinion in Neurology*, 30, 263–271.

Büsken F., Lataster A., & Herrler A. (2022). The innervation of the cervical facet joints-an anatomical and histological approach. *Clinic Anat*, 35, 780–788.

Butler A. A., Héroux M. E., Gandevia S. C. (2016). Body ownership and a new proprioceptive role for muscle spindles. *Acta Physiol (Oxf)*, 220, 19-27.

Castien, R., & De Hertogh, W. (2019). A Neuroscience Perspective of Physical Treatment of Headache and Neck Pain. *Frontiers in Neurology*, 10, 1–7.

Castien, R. F., Van Der Windt, D. A. W. M., Grooten, A., & Dekker, J. (2011). Effectiveness of manual therapy for chronic tension-type headache: A pragmatic, randomised, clinical trial. *Cephalgia*, 31, 133–143.

Chen C., Yu S. B., Chi Y. Y., Tan G. Y., Yan B. C., Zheng N., Sui H. J. (2021). Existence and features of the myodural bridge in Gentoo penguins: A morphological study. *PLoS One*, 16, e0244774.

Chen C. C., Wong C. W. (2013). Neurosensory mechanotransduction through acid-sensing ion channels. *J Cell Mol Med*, 17, 337-349.

Chen R., Shi B., Zheng X., Zhou Z., Jin A., Ding Z., Lv H., Zhang H. (2015). Anatomic study and clinical significance of the dorsal meningovertebral ligaments of the thoracic dura mater. *Spine*, 40, 692-698.

Cheng Y. R., Jiang B. Y., Chen C. C. (2018). Acid-sensing ion channels: dual function proteins for chemo-sensing and mechano-sensing. *J Biomed Sci*, 25, 46.

Chesler A. T., Szczot M., Bharucha-Goebel D., Ćeko M., Donkervoort S., Laubacher C., Hayes L. H., Alter K., Zampieri C., Stanley C., Innes A. M., Mah J. K., Grosman C. M., Bradley N., Nguyen D., Foley A. R., Le Pichon C. E., Bönnemann C. G. (2016). The role of *PIEZO2* in human mechanosensation. *N Engl J Med*, 375, 1355-1364.

Chiu I. M., Barrett L. B., Williams E. K., Strohlic D. E., Lee S., Weyer A. D., Lou S., Bryman G. S., Roberson D. P., Ghasemlou N., Piccoli C., Ahat E., Wang V., Cobos E. J., Stucky C. L., Ma Q., Liberles S. D., Woolf C. J. (2014). Transcriptional profiling at whole population and single cell levels reveals somatosensory neuron molecular diversity. *Elife*, 3, e04660.

Cobo R., García-Piqueras J., García-Mesa Y., Feito J., García-Suárez O., Vega J. A. (2020). Peripheral Mechanobiology of Touch-Studies on Vertebrate Cutaneous Sensory Corpuscles. *Int J Mol Sci*, 21.

Cobo R., García-Piqueras J., Cobo J., Vega J. A. (2021) The Human Cutaneous Sensory Corpuscles: An Update. *J Clin Med*, 10, 227.

Collins D. F., Prochazka A. (1996). Movement illusions evoked by ensemble cutaneous input from the dorsum of the human hand. *J Physiol*, 496, 857-871.

Cone, R. O., Flournoy, J., MacPherson, R. I. (1981). The craniocervical junction. *RadioGraphics*, 1, 1–37.

Côté, P., Cassidy, J. D., & Carroll, L. (2000). The factors associated with neck pain and its related disability in the Saskatchewan population. *Spine*, 25, 1109–1117.

Cuendias P., del Rio R., García-Suárez O., Cobo R., Aragona M., Feito J., Martín-Biedma B., Vega J. A., García-Mesa Y. (2023). Differences between finger and toe Meissner corpuscles: Searching for the optimal place to analyze Meissner corpuscles in cutaneous biopsy. *Transl Res Anat*, 30.

Cunningham D. J., Romanes G.J. (1987). Tratado de anatomía. Madrid: Mc Graw-Hill.

Dean N., Mitchell B. (2002). Anatomic relation between the nuchal ligament (ligamentum nuchae) and the spinal dura mater in the craniocervical region. *Clin Anat*, 15, 182-185.

De Hertogh, W., Amons, A., Van daele, L., Vanbaelen, E., & Castien, R. (2022). Modulation of Central Nociceptive Transmission by Manual Pressure Techniques in Patients with Migraine: An Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 21.

Del Valle M. E., Cobo T., Cobo J. L., Vega J. A. (2012). Mechanosensory neurons, cutaneous mechanoreceptors, and putative mechanoproteins. *Microsc Res Tech*, 75, 1033-1043.

Devaraja K. (2018). Approach to cervicogenic dizziness: a comprehensive review of its aetiopathology and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275, 2421–2433.

Dijkerman H. C., de Haan E. H. (2007). Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav Brain Sci*, 30, 189-201.

Dou Y. R., Zheng N., Gong J., Tang W., Chukwuemeka S. O, Zhang Y. et al. (2019). Existence and features of the myodural bridge in *Gallus domesticus*: indication of its important physiological function. *Anat Sci Int*, 94, 184-191.

Edin B. B., Vallbo A. B. (1990). Dynamic response of human muscle spindle afferents to stretch. *J Neurophysiol*, 63, 1297-1306.

Edin B. B. (2004). Quantitative analyses of dynamic strain sensitivity in human skin mechanoreceptors. *J Neurophysiol*, 92, 3233-3243.

Edvinsson, J. C. A., Viganò, A., Alekseeva, A., Alieva, E., Arruda, R., & De, C. (2020). *The fifth cranial nerve in headaches A. Haanes 1 and On behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS)*. 11, 1–17.

Enix D. E., Scali F., Pontell M. E. (2014). The cervical myodural bridge, a review of literature and clinical implications. *J Can Chiropr Assoc*, 58, 184-192.

Fernández-De-Las-Peñas, C., & Cuadrado, M. L. (2014). Therapeutic options for cervicogenic headache. In *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14, 39–49.

Fernández-De-Las-Peñas, C., Florencio, L. L., Plaza-manzano, G., & Arias-burúa, J. L. (2020). Clinical reasoning behind non-pharmacological interventions for the management of headaches: A narrative literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 1–16.

Ferrari L. F., Bogen O., Green P., Levine J. D. (2015). Contribution of Piezo2 to endothelium-dependent pain. *Mol Pain*, 11, 65.

Fiester P., Rao D., Soule E., Orallo P., Rahmathulla G. (2021). Anatomic, functional, and radiographic review of the ligaments of the craniocervical junction. *J Craniovertebr Junction Spine*, 12, 4-9.

Forseen, S. E., Borden, N. M. (2018). The Craniocervical Junction. In *Imaging Anatomy of the Human Spine*. Springer Publishing Company.

Franco, M. L. (2009). Bloqueos diagnóstico-terapéuticos de carillas articulares cervicales. *Rev de la Soc Espanola del Dolor*, 16, 116–121.

Freeman, M. A., Wyke, B. (1967). The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *J Anat*, 101, 505–532.

Frith C. (2005). The self in action: lessons from delusions of control. *Conscious Cogn*, 14, 752-770.

Gaite J. J., Solé-Magdalena A., García-Mesa Y., Cuendias P., Martín-Cruces J., García-Suárez O., Cobo T., Vega J. A., Martín-Biedma B. (2023). Immunolocalization of the mechanogated ion channels PIEZO1 and PIEZO2 in human and mouse dental pulp and periodontal ligament. *Anat Rec*.

Gandevia S. C., Miller S., Aniss A. M. (1986). Burke D. Reflex influences on muscle spindle activity in relaxed human leg muscles. *J Neurophysiol*, 56, 159 -170.

García-Martínez I., García-Mesa Y., García-Piqueras J., Martínez-Pubil A., Cobo J. L., Feito J., García-Suárez O., Vega J. A. (2022). Sensory innervation of the human palmar aponeurosis in healthy individuals and patients with palmar fibromatosis. *J Anat*, 240, 972-984.

García-Mesa Y., Cuendias P., Alonso-Guervós M., García-Piqueras J., Martín-Biedma B., Cobo T., García-Suárez O., Vega J. A. (2023). Immunohistochemical detection of PIEZO1 and PIEZO2 in human digital Meissner's corpuscles. *Ann Anat*, 17.

García-Martínez I., García-Mesa Y., García-Piqueras J., Martínez-Pubil A., Cobo J. L., Feito J., García-Suárez O., Vega J. A. (2022). Sensory innervation of the human palmar aponeurosis in healthy individuals and patients with palmar fibromatosis. *J Anat*, 240, 972-984.

Gaul, C., Liesering-Latta, E., Schäfer, B., Fritsche, G., & Holle, D. (2016). Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia*, 36, 1181–1191

Gautam M., Benson C. J. (2013). Acid-sensing ion channels (ASICs) in mouse skeletal muscle afferents are heteromers composed of ASIC1a, ASIC2, and ASIC3 subunits. *FASEB J*, 27, 793-802.

Grigg P. (1994). Peripheral neural mechanisms in proprioception. *J Sport Rehab*, 3, 2-17.

Groen G. J., Baljet B., Drukker J. (1990). Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. *Am J Anat*, 188, 282–296.

Grondel B., Cramberg M., Greer S., Young B. A. (2022). The morphology of the suboccipital region in snakes, and the anatomical and functional diversity of the myodural bridge. *J Morphol*, 283, 123-133.

Hack G. D., Koritzer R. T., Robinson W. L., Hallgren R. C., Greenman P. E. (1995). Anatomic relation between the rectus capitis posterior minor and the dura mater. *Spine*, 20, 2484-2486.

Haliloglu G., Becker K., Temucin C., Talim B., Küçükşahin N., Pergande M., Motameny S., Nürnberg P., Aydınoğlu U., Topaloglu H., Cirak S. (2017). Recessive PIEZO2 stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *J Hum Genet*, 62, 597-501.

Hallgren R. C., Hack G. D., Lipton J. A. (1997). Clinical implications of a cervical myodural bridge. *AAOJ*, 7, 30-34.

Hippenmeyer S., Vrieseling E., Sigrist M., Portmann T., Laengle C., Ladle D. R., Arber S. A. (2005). Developmental Switch in the Response of DRG Neurons to ETS Transcription Factor Signaling. *Plos Biol*, 3, e159.

Honore E., Martins J. R., Penton D., Patel A., Demolombe S. (2015). The piezo mechanosensitive ion channels: May the force be with you! *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol*, 169, 25-41.

Huang H., Bae C., Sachs F., Suchyna T. M. (2013). Caveolae regulation of mechanosensitive channel function in myotubes. *PLoS One*, 8, e72894.

Hogervorst T., Brand R. A. (1998). Mechanoreceptors in joint function. *J Bone Joint Surg Am*, 80, 1365-1378.

Humphreys B. K., Kenin S., Hubbard B. B., Cramer G. D. (2003). Investigation of connective tissue attachments to the cervical spinal dura mater. *Clin Anat*, 16, 152-159.

Izumizaki M., Tsuge M., Akai L., Proske U., Homma I. (2010). The illusion of changed position and movement from vibrating one arm is altered by vision or movement of the other arm. *J Physiol*, 588, 2789-2800.

Jami L. (1992). Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions. *Physiol Rev*, 72, 623-666.

Janis Savlovskis, K. (2022). *The Ligaments of the Craniocervical Junction*. Anatomystandard.com. Retrieved 23 March 2022, from https://www.anatomystandard.com/Columna_Vertebralis/Juncturae/Artt_C0-C2.html

Johansson R. S., Flanagan J. R. (2009). Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci*, 10, 345-359.

Jiang, W., Li, Z., Wei, N., Chang, W., Chen, W., & Sui, H. J. (2019). Effectiveness of physical therapy on the suboccipital area of patients with tension-type headache: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 98, 19.

Karthik Arumugam, Karvannan Harikesavan, Effectiveness of fascial manipulation on pain and disability in musculoskeletal conditions. 2021A systematic review, *J Bodyw Mov Ther*, 25, 230-239.

Kahkeshani K, Ward P. J. (2011). Connection between the spinal dura mater and the suboccipital musculature: evidence for the myodural bridge and a route for its dissection - a review. *Clin Anat*, 25, 415-422.

Khatibi Shahidi M., Krivanek J., Kaukua N., Ernfors P., Hladik L., Kostal V., Masich S., Hampl A., Chubanov V., Gudermann T., Romanov R. A., Harkany T., Adameyko I., Fried K. (2015). *Three-dimensional Imaging Reveals New Compartments and Structural Adaptations in Odontoblasts*. *J Dent Res*, 94, 945-954.

Kimmel D. L. (1959). The cervical sympathetic rami and the vertebral plexus in the human fetus. *J Comp Neurol*, 112, 141-161.

Kontinen Y. T., Tiainen V. M., Gomez-Barrena E., Hukkanen M., Salo J. (2006). Innervation of the joint and role of neuropeptides. *Ann N Y Acad Sci*, 1069, 149-154.

Kröger S. (2018). Proprioception 2.0: novel functions for muscle spindles. *Curr Opin Neurol*, 31, 592-598.

Kröger S, Watkins B. (2021). Muscle spindle function in healthy and diseased muscle. *Skelet Muscle*, 11, 3.

Lawson L., Harfe B. D. (2015). Notochord to Nucleus Pulposus Transition. *Curr Osteoporos Rep*, 13, 336-341.

Lazorthes G., Gaubert J. (1956). L'innervation des articulations interapophysaires vertebrales. *CR Ass Anat 43e Reunion*, 488-494.

Lai H. X., Zhang J. F., Song T. W., Liu B., Tang W., Sun S. Z., Qin T., Yun Z. F., Zhu S. J., Yu S. B., Sui H. J. (2021). Development of myodural bridge located within the atlantooccipital interspace of rats. *Anat Rec (Hoboken)*, 304, 1541-1550.

Lee C. H., Chen C. C. (2018). Roles of ASICs in Nociception and Proprioception. *Adv Exp Med Biol*, 1099, 37-47.

Lee W., Leddy H. A., Chen Y., Lee S. H., Zelenski N. A., McNulty A. L., Wu J., Beicker K. N., Coles J., Zauscher S., Grandl J., Sachs F., Guilak F., Liedtke W. B. (2014). Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, E5114–E5122.

Lin S. H., Sun W. H., Chen C. C. (2015). Genetic exploration of the role of acid-sensing ion channels. *Neuropharmacol*, 94, 99-118.

Liu J. X., Thornell L. E., Pedrosa-Domellof F. (2003). Muscle spindles in the deep muscles of the human neck: a morphological and immunocytochemical study. *J Histochem Cytochem*, 51, 175-186.

Liu P., Li C., Zheng N., Xu Q., Yu S. B., Sui H. J. (2017). The myodural bridge existing in the *Nephocaena phocaenoides*. *PLoS One*, 12, e0173630.

Liu P., Li C., Zheng N., Yuan X., Zhou Y., Chun P., Chi Y., Gilmore C., Yu S., Sui H. (2018). The myodural bridges' existence in the sperm whale. *PLoS One*, 13, e0200260.

Lopez A. J., Scheer J. K., Leibl K. E., Smith Z. A., Dlouhy B. J., Dahdaleh N. S. (2015). Anatomy and biomechanics of the craniovertebral junction. *Neurosurg focus*, 38, E2.

Luedtke, K., Boissonnault, W., Caspersen, N., Castien, R., Chaibi, A., Falla, D., Fernández-de-las-Peñas, C., Hall, T., Hirsvang, J. R., Horre, T., Hurley, D., Jull, G., Krøll, L. S., Madsen, B. K., Mallwitz, J., Miller, C., Schäfer, B., Schöttker-Königer, T., Starke, W., ... May, A. (2016).

International consensus on the most useful physical examination tests used by physiotherapists for patients with headache: A Delphi study. *Manual Therapy*, 23, 17–24.

Ma Y., Tang W., Gong D. Z., Li X. Y., Zhang J. H., Sun J. H., Wang B., Zhang Y., Chen Y. X., Zhang Z. H., Zheng N., Okoye C. S., Chi Y. Y., Wu C. W., Yu S. B., Sui H. J. (2021). The morphology, biomechanics, and physiological function of the suboccipital myodural connections. *Sci Rep*, 11, 8064.

Mahmud A. A., Nahid N. A., Nassif C., Sayeed M. S. B., Ahmed M. U., Parveen M., Khalil M. I., Islam M. M., Nahar Z., Rypens F., Hamdan F. F., Rouleau G. A., Hasnat A., Michaud J. L. (2017). Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. *Clin Genet*, 91, 470-475.

Malinovsky L. (1996). Sensory nerve formations in the skin and their classification. *Microsc Res Tech*, 34, 283–301.

Manuel M., Zytnecki D. (2011). Alpha, beta and gamma motoneurons: functional diversity in the motor system's final pathway. *J Integr Neurosci*, 10, 243-276.

Marmigère F., Ernfors P. (2007). Specification and connectivity of neuronal subtypes in the sensory lineage. *Nat Rev Neurosci*, 8, 114-127.

Martelletti, P., Leonardi, M., Ashina, M., Burstein, R., Cho, S. J., Charway-Felli, A., Dodick, D. W., Gil-Gouveia, R., Grazi, L., Lampl, C., MaassenVanDenBrink, A., Minen, M. T., Mitsikostas, D. D., Olesen, J., Owolabi, M. O., Reuter, U., Ruiz de la Torre, E., Sacco, S., Schwedt, T. J., ... Raggi, A. (2023). Rethinking headache as a global public health case model for reaching the SDG 3 HEALTH by 2030. *Journal of Headache and Pain*, 24, 1–17

Martinac B. (2014). The ion channels to cytoskeleton connection as potential mechanism of mechanosensitivity. *Biochim Biophys Acta*, 1838, 682-691.

Martín-Alguacil N., de Gaspar I., Schober J. M., Pfaff D. W., Vega J. A. (2021). Somatosensation. In: Neuroscience in the 21st Century. Pfaff D.W., Volkow N.D., Rubenstein J. (eds)- Springer, New York, NY.

Martínez-Gago A., García-Mesa Y., Cuendias P., Martín-Cruces J., Abellán J. F., García-Suárez O., Vega J. A. (2023). Sensory innervation of the human shoulder joints in healthy and in chronic pain shoulder syndromes. *Ann Anat*, 252, 152206.

McElroy A., Rashmir A., Manfredi J., Sledge D., Carr E., Stopa E., Klinge P. (2019). Evaluation of the Structure of Myodural Bridges in an Equine Model of Ehlers-Danlos Syndromes. *Sci Rep*, 9, 9978.

McLain R. F., Pickar J. G. (1998). Mechanoreceptor endings in human thoracic and lumbar facet joints. *Spine*, 23, 168–173.

McLain R. F. (1994). Mechanoreceptor endings in human cervical facet joints. *Spine*, 19, 495–501.

McMillin M. J., Beck A. E., Chong J. X., Shively K. M., Buckingham K. J., Gilderleeve H. I., Aracena M. I., Aylsworth A. S., Bitoun P., Carey J. C., Clericuzio C. L., Crow Y. J., Curry C. J., Devriendt K., Everman D. B., Fryer A., Gibson K., Giovannucci Uzielli M. L., Graham J. M. Jr, Hall J. G., Hecht J. T., Heidenreich R. A., Hurst J. A., Irani S., Krapels I. P., Leroy J. G., Mowat D., Plant G. T., Robertson S. P., Schorry E. K., Scott R. H., Seaver L. H., Sherr E., Splitt M., Stewart H., Stumpel C., Temel S. G., Weaver D. D., Whiteford M., Williams M. S., Tabor H. K., Smith J. D., Shendure J., Nickerson D. A.; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Bamshad M. J. (2014). Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden-Walker syndrome, and distal arthrogyposis type 5. *Am J Hum Genet*, 94, 734-744.

Mendel T., Wink C. S., Zimny M. L. (1992). Neural elements in human cervical intervertebral discs. *Spine*, 17, 132–135.

Meng F., Sachs F. (2011). Measuring strain of structural proteins in vivo in real time. En: Kohl P, Sachs F, Franz MR, editors. Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmia: From Pipette to Patient. Oxford: Oxford University Press, 431-434.

Meng F., Sachs F. (2012). Orientation-based FRET sensor for real-time imaging of cellular forces. *J Cell Sci*, 125, 743-750.

Mercer S. R., Bogduk N. (2001). Joints of the cervical vertebral column. *J Orthop Sports Phys Ther*, 31, 174–183.

Mileusnic M. P., Loeb G. E. (2006). Mathematical models of proprioceptors. II Structure and function of the Golgi tendon organ. *J Neurophysiol*, 96, 1789-1802.

Moe P., Blount P. (2005). Assessment of potential stimuli for mechano-dependent gating of Mscl: effects of pressure, tension, and lipid headgroups. *Biochemistry*, 44, 12239-12244.

Murthy S. E., Loud M. C., Daou I., Marshall K. L., Schwaller F., Kühnemund J., Francisco A. G., Keenan W. T., Dubin A. E., Lewin G. R., Patapoutian A. (2018). The mechanosensitive ion channel Piezo2 mediates sensitivity to mechanical pain in mice. *Sci Transl Med*, 10, eaat9897.

Nash L., Nicholson H., Lee A. S., Johnson G. M., Zhang M. (2005). Configuration of the connective tissue in the posterior atlantooccipital interspace: a sheet plastination and confocal microscopy study. *Spine*, 30, 1359-66.

Nguyen M. Q., Wu Y., Bonilla L. S., von Buchholtz L. J., Ryba N. J. (2017). Diversity amongst trigeminal neurons revealed by high throughput single cell sequencing. *PLOS ONE*, 12, e0185543.

Offiah C.E., Day E. (2017). The craniocervical junction: embryology, anatomy, biomechanics and imaging in blunt trauma. *Insights Imaging*, 8, 29–47.

Okoye C. S., et al. (2018). The myodural bridge in the common rock pigeon (*Columbia livia*): Morphology and possible physiological implications. *J Morphol*, 279, 1524-1531.

Oliver K. M., Florez-Paz D. M., Badea T. C., Mentis G. Z., Menon V., de Nooij J. C. (2021). Molecular correlates of muscle spindle and Golgi tendon organ afferents. *Nat Commun*, 12, 1451.

Olesen, J. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. In *Cephalalgia*, 38, 1–211. SAGE Publications Ltd.

- Osmotherly P. G., Rivett D. A. (2020). Reconsidering the tectorial membrane: A morphological study. *J Craniovert Jun Spine*, 11, 180-185.
- Palomeque del Cerro L., Arráez-Aybar L. A., Rodríguez-Blanco C., Guzmán-García R., Menendez-Aparicio M., Oliva-Pascual-Vaca Á. (2017). A Systematic Review of the Soft-Tissue Connections Between Neck Muscles and Dura Mater: The Myodural Bridge. *Spine*, 42, 49-54.
- Peng B. (2018). Cervical vertigo: historical reviews and advances. *World Neurosurg*, 109, 347-350.
- Pimenta N. J. G., Gusmão S. S., Kehrlí P. (2014). Posterior atlantooccipital and atlantoaxial area and its surgical interest. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 72, 788-792.
- Poliak S., Norovich A. L., Yamagata M., Sanes J. R., Jessell T. M. (2016). Muscle-type Identity of Proprioceptors Specified by Spatially Restricted Signals from Limb Mesenchyme. *Cell*, 164, 512-525.
- Pontell M. E., Scali F., Enix D. E., Battaglia P. J., Marshall E. (2013a). Histological examination of the human obliquus capitis inferior myodural bridge. *Ann Anat*, 195, 522-526.
- Pontell M. E., Scali F., Marshall E., Enix D. (2013b). The obliquus capitis inferior myodural bridge. *Clin Anat*, 26, 450-454.
- Proske U. (1981). The Golgi tendon organ, *Int Rev Physiol*, 25, 127-171.
- Proske U. (1997). The mammalian muscle spindle. *News Physiol Sci.*; 12, 37-42.
- Proske U., Gandevia S. C. (2009). The kinaesthetic senses. *J Physiol*, 587, 4139-4146.
- Proske U., Gandevia S. C. (2012). The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*, 92, 1651-1697.
- Proske U. (2015). The role of muscle proprioceptors in human limb position sense: a hypothesis. *J Anat*, 227, 178-183.
- Proske U., Gandevia S. C. (2018). Kinesthetic Senses. *Compr Physiol*, 8, 1157-1183.
- Proske U. (2019). Exercise, fatigue and proprioception: a retrospective. *Exp Brain Res*, 237, 2447-2459.
- Ranade S. S., Woo S. H., Dubin A. E., Moshourab R. A., Wetzell C., Petrus M., Mathur J., Bégay V., Coste B., Mainquist J., Wilson A. J., Francisco A. G., Reddy K., Qiu Z., Wood J. N., Lewin G. R., Patapoutian A. (2014). Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature*, 516, 121-125.
- Richmond F. J., Abrahams V. C. (1979). What are the proprioceptors of the neck? *Prog Brain Res*, 50, 245-254.
- Ridone P., Vassalli M., Martinac B. (2019). Piezo1 mechanosensitive channels: what are they and why are they important. *Biophys Rev*, 11, 795-805.
- Salamanna F., Caravelli S., Marchese L., Carniato M., Vocale E., Gardini G., Puccetti G., Mosca M., Giavaresi G. (2023). Proprioception and Mechanoreceptors in Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *J Clin Med*, 12, 6623.
- Scali F., Marsili E. S., Pontell M. E. (2011). Anatomical connection between the rectus capitis posterior major and the dura mater. *Spine*, 36, E1612-E1614.
- Scali F., Pontell M. E., Nash L. G., Enix D. E. (2015). Investigation of meningomyovertebral structures within the upper cervical epidural space: a sheet plastination study with clinical implications. *Spine J*, 15, 2417-24.
- Scali F., Ohno A., Enix D., Hassan S. (2022). The Posterior Atlantooccipital Membrane: The Anchor for the Myodural Bridge and Meningovertebral Structures. *Cureus*, 14, e25484.
- Schueler, M., Messlinger, K., Dux, M., Neuhuber, W. L., & De Col, R. (2013). Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain*, 154, 1622-1631.

Sharma N., Flaherty K., Lezgiyeva K., Wagner D. E., Klein A. M., Ginty D. D. (2020). The emergence of transcriptional identity in somatosensory neurons. *Nature*, 577, 392-398.

Sillevis R., Hogg R. (2020). Anatomy and clinical relevance of sub occipital soft tissue connections with the dura mater in the upper cervical spine. *PeerJ*, 8, e9716.

Simon A., Shenton F., Hunter I., Banks R. W., Bewick G. S. (2010). Amiloride-sensitive channels are a major contributor to mechanotransduction in mammalian muscle spindles. *J Physiol*, 588, 171-185.

Skendzel J. G., Blaha J. D., Urquhart A. G. (2011). Total hip arthroplasty modular neck failure. *J Arthroplast*, 26, 338.e1-338.e4.

Song X., Gong J., Yu S. B., Yang H., Song Y., Zhang X. H., Zhang J., Hack G. D., Li T. L., Chi Y. Y., Zheng N., Sui H. J. (2023). The relationship between compensatory hyperplasia of the myodural bridge complex and reduced compliance of the various structures within the cranio-cervical junction. *Anat Rec*, 306, 401-408.

Song Y., Lai H. X., Song T. W., Gong J., Liu B., Chi Y. Y., Yue C., Zhang J., Sun S. Z., Zhang C. H., Tang W., Fan N., Yu W. H., Wang Y. F., Hack G. D., Yu S. B., Zhang J. F., Sui H. J. (2023). The growth and developmental of the myodural bridge and its associated structures in the human fetus. *Sci Rep*, 13, 13421.

Suchyna T. M., Sachs F. (2007). Mechanosensitive channel properties and membrane mechanics in mouse dystrophic myotubes. *J Physiol*, 581, 369-387.

Szczot M., Liljencrantz J., Ghitani N., Barik A., Lam R., Thompson J. H., Bharucha-Goebel D., Saade D., Necaie A., Donkervoort S., Foley A. R., Gordon T., Case L., Bushnell M. C., Bönnemann C. G., Chesler A.T. (2018). PIEZO2 mediates injury-induced tactile pain in mice and humans. *Sci Transl Med*, 10, eaat9892.

Szczot M., Pogorzala L. A., Solinski H. J., Young L., Yee P., Le Pichon C. E., Chesler A. T., Hoon M. A. (2017). Cell-Type-Specific Splicing of Piezo2 Regulates Mechanotransduction. *Cell Rep*, 21, 2760-2771.

Steinmetz M. P., Mroz T. E., Benzel E. C. (2010). Craniovertebral junction: biomechanical considerations. *Neurosurgery*, 66, 7-12.

Suazo I., Vega J. A., García-Mesa Y., García-Piqueras J., García-Suárez O., Cobo T. (2022). The Lamellar Cells of Vertebrate Meissner and Pacinian Corpuscles: Development, Characterization, and Functions. *Front Neurosci*, 16, 790130.

Sun M. Y., Sui H. J., Eteer K., Yu S. B., Hu J. N. (2020). Utilization of MR imaging in myodural bridge complex with relevant muscles: current status and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 20, 382-389.

Testut L., Latarjet M., Latarjet A. (1974). Anatomía Humana (9a). Salvat.

Treleven J. (2008). Sensorimotor disturbances in neck disorders affecting postural stability, head and eye movement control. *Man Ther*, 13, 2-11.

Thornell L. E., Carlsson L., Eriksson P. O., Liu J. X., Österlund C., Stål P., Pedrosa-Domellöf F. (2015). Fibre typing of intrafusal fibres. *J Anat*, 227, 136-156.

Tubbs R. S., Wellons J. C. 3rd, Blount J. P., Oakes W. J. (2002). Posterior atlantooccipital membrane for duraplasty. Technical note. *J Neurosurg*, 97, 266-268.

Tubbs R. S., Griessenauer C. J., McDaniel J. G., Burns A. M., Kumbha A., Cohen-Gadol, A. A. (2010). The Transverse Occipital Ligament: Anatomy and Potential Functional Significance. *Oper Neurosurg*, 66, ons1-ons3.

Tubbs R. S., Hallock J. D., Radcliff V., Naftel R. P., Mortazavi M., Shoja M. M., Loukas M., Cohen-Gadol A. A. (2011). Ligaments of the craniocervical junction: A review. *J Neurosurg Spine*, 14, 697-709.

Tubbs R. S., Mortazavi M. M., Louis R. G., Loukas M., Shoja M. M., Chern J. J., Benninger B., Cohen-Gadol A. A. (2012). The anterior atlantodental ligament: Its anatomy and potential functional significance. *World Neurosurg*, 77, 775–777.

Varatharajan, S., Ferguson, B., Chrobak, K., Shergill, Y., Côté, P., Wong, J. J., Yu, H., Shearer, H. M., Southerst, D., Sutton, D., Randhawa, K., Jacobs, C., Abdulla, S., Woitzik, E., Marchand, A. A., van der Velde, G., Carroll, L. J., Nordin, M., Ammendolia, C., ... Taylor-Vaisey, A. (2016). Are non-invasive interventions effective for the management of headaches associated with neck pain? An update of the Bone and Joint Decade Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) . *European Spine Journal*, 25, 1971–1999

Vega J. A., García-Suárez O., Montaña J. A., Pardo B., Cobo J. M. (2009). The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited new data from the last decade. *Microsc Res Tech*, 72, 299–309.

Vega J. A., Cobo J. (2021). Structural and cellular basis for proprioception. En: *Proprioception*, J.A. Vega y J. Cobo Eds. In: Tech Open, 1-18.

Venne G., Rasquinha B. J., Kunz M., Ellis R. E. (2017). Rectus Capitis Posterior Minor: Histological and Biomechanical Links to the Spinal Dura Mater. *Spine*, 42, E466–E473.

Verma D., Ye N., Meng F., Sachs F., Rahimzadeh J., Hua S. Z. (2012). Interplay between cytoskeletal stresses and cell adaptation under chronic flow. *PLoS One*, 7, e44167.

Viseux F. J. F., Mora A., Villeneuve P., Charpentier P., Martins D. F., Lemaire A. (2021). Contribution of the sensory innervation of the spine in low back pain: review and clinical commentary. *Somatosens Mot Res*, 38, 27-33.

von Buchholtz L. J., Lam R. M., Emrick J. J., Chesler A. T., Ryba N. J. (2020). Assigning transcriptomic class in the trigeminal ganglion using multiplex in situ hybridization and machine learning. *Pain*, 161, 2212-2224.

Wang F., Knutson K., Alcaino C., Linden D. R., Gibbons S. J., Kashyap P., Grover M., Oeckler R., Gottlieb P. A., Li H. J., Leiter A. B., Farrugia G., Beyder A. (2017). Mechanosensitive ion channel Piezo2 is important for enterochromaffin cell response to mechanical forces. *J Physiol*, 595, 79-91.

Warwick R., Williams P. L. (1992). *Gray anatomía*. Churchill Livingstone.

White A. A., Panjabi M. M. (1978). The Clinical Biomechanics of the Occipitoatlantoaxial Complex. *Orthop Clin North Am*, 9, 867–878.

Woo S. H., Ranade S., Weyer A. D., Dubin A. E., Baba Y., Qiu Z., Petrus M., Miyamoto T., Reddy K., Lumpkin E. A., Stucky C. L., Patapoutian A. (2014). Piezo2 is required for Merkel-cell mechanotransduction. *Nature*, 509, 622-626.

Woo S. H., Lukacs V., de Nooij J. C., Zaytseva D., Criddle C. R., Francisco A., Jessell T. M., Wilkinson K. A., Patapoutian A. (2015). Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nat Neurosci*, 18, 1756-1762.

Wu H., Petitpré C., Fontanet P., Sharma A., Bellardita C., Quadros R. M., Jannig P. R., Wang Y., Heimel J. A., Cheung K. K. Y., Wanderoy S., Xuan Y., Meletis K., Ruas J., Gurumurthy C. B., Kiehn O., Haddad S., Lallemand F. (2021). Distinct subtypes of proprioceptive dorsal root ganglion neurons regulate adaptive proprioception in mice. *Nat Commun*, 12, 1026.

Wu J., Lewis A. H., Grandl J. (2017). Touch, tension, and transduction – the function and regulation of Piezo ion channels. *Trends Biochem Sci*, 42, 57-71.

Yang S., Iwanaga J., Olewnik Ł., Korschake M., Loukas M., Dumont A. S., Ottone N. E., Sañudo J., Tubbs R. S. (2022). The Anterolateral Cervical Atlantooccipital Plexus: A Novel Finding with Application to Skull Base and Spine Surgery and Pain Disorders of the Head and Neck. *World Neurosurg*, 159, e84–e90.

Yang L., Yang C., Pang X., Li D., Yang H., Zhang X., Yang Y., Peng B. (2017). Mechanoreceptors in diseased cervical intervertebral disc and vertigo. *Spine*, 42, 540–546.

Yin W., Willard F., Dixon T., Bogduk N. Ventral innervation of the lateral C1-C2 joint: an anatomical study. (2008). *Pain Med*, 9, 1022–1029.

Youssef P., Loukas M., Chapman J. R., Oskouian R. J., Tubbs R. S. (2016). Comprehensive anatomical and immunohistochemical review of the innervation of the human spine and joints with application to an improved understanding of back pain. *Childs Nerv Syst*, 32, 243–251.

Zelená J. (1994). Nerves and mechanoreceptors: the role of innervation in the development and maintenance of mammalian mechanoreceptors. Chapman & Hall.

Zeng W. Z., Marshall K. L., Min S., Daou I., Chapleau M. W., Abboud F. M., Liberles S. D., Patapoutian A. (2018). PIEZO2 mediates neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science*, 362, 464–467.

Zhang Z. X., Gong J., Yu S. B., Li C., Sun J. X., Ding S. W., Ma G. J., Sun S. Z., Zhou L., Hack G. D., Zheng N., Sui H. J. (2021). A specialized myodural bridge named occipital-dural muscle in the narrow-ridged finless porpoise (*Neophocaena asiaeorientalis*). *Sci Rep*, 11, 15485.

Zhang K., Mihalko W. M. (2012). Posterior Cruciate Mechanoreceptors in Osteoarthritic and Cruciate-retaining TKA Retrievals: A Pilot Study. *Clin. Orthop. Relat. Res*, 470, 1855–1859.

Zhang J. H., Tang W., Zhang Z. X., Luan B. Y., Yu S. B., Sui H. J. (2016). Connection of the Posterior Occipital Muscle and Dura Mater of the Siamese Crocodile. *Anat Rec*, 299, 1402–1408.

Zhao H., Xiao Z., Jia-Ying S., Qi-Qi Z., Xiao-Ying Y., Chan L., Ya-Ru D., Wei T., Mei-Ling D., Nan Z., Yan-Yan C., Sheng-Bo Y., Hong-Jin S. (2019) Existence of Myodural Bridge in the *Trachemys scripta elegans*: Indication of its Important Physiological Function. *Int J Morphol*, 37, 1353–1360.

Zheng N., Yuan X. Y., Li Y. F., Chi Y. Y., Gao H. B., Zhao X., Yu S. B., Sui H. J. (2014). Definition of the to be named ligament and vertebrodural ligament and their possible effects on the circulation of CSF. *PLoS One*, 9, e103451.

Zheng N., Yuan X. Y., Chi Y. Y., Liu P., Wang B., Sui J. Y., Han S. H., Yu S. B., Sui H. J. (2018). The universal existence of myodural bridge in mammals: an indication of a necessary function. *Sci Rep*, 7, 8248.

Zheng N., Chung B. S., Li Y. L., Liu T. Y., Zhang L. X., Ge Y. Y., Wang N. X., Zhang Z. H., Cai L., Chi Y. Y., Zhang J. F., Samuel O. C., Yu S. B., Sui H. J. (2020). The myodural bridge complex defined as a new functional structure. *Surg Radiol Anat*, 42, 143–153.

Zheng Y., Liu P., Bai L., Trimmer J. S., Bean B. P., Ginty D. D. (2019). Deep sequencing of somatosensory neurons reveals molecular determinants of intrinsic physiological properties. *Neuron*, 103, 598–616.e7.

Zimmerman A., Bai L., Ginty D. D. (2014). The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science*, 346, 950–954.

Zimny M. L. (1988). Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat*, 182, 16–32.

ANEXO 1

AUTORIZACIÓN USO MATERIAL HUMANO



109

El material utilizado para el desarrollo de la Tesis Doctoral *Inervación del complejo ligamentoso cefalocervical y puentes miodurales* por *Dña Ruth Esteban Marín* pertenece al Centro de donación de cuerpos y salas de disección de la Universidad Complutense de Madrid y procede de donaciones realizadas con fines docentes e investigadores en cumplimiento de la legislación vigente.

Lo que hago constar a los efectos oportunos

En Madrid a 16 de enero de 2024

Firmado por VAZQUEZ OSORIO
MARIA TERESA - DNI
***8449** el día 16/01/2024
con un certificado emitido
por AC Sector Público

María Teresa Vázquez Osorio
Directora del Centro de donación de cuerpos y salas de disección de la UCM

ANEXO 2

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

CARTA DE ACEPTACIÓN DE TRABAJO PENDIENTE DE PUBLICACIÓN

25th January 2024

Dear Ms|Esteban,

Thank you for the opportunity to review your manuscript titled "Sensory nerve formations in the myodural bridge complex of adult humans" and authored by Ruth Esteban-Marín, Yolanda García-Mesa, Patricia Cuendias, Olivia García-Suárez, María A. Franco-Sierra, Pablo Herrero, Yolanda Marcén-Román, José A. Vega for **European Journal of Anatomy**. The reviewers and I concur that your manuscript has been accepted with no further changes.

Sincerely yours,

EDUARDO|DE
PUELLES|
MARTINEZ DE
LA TORRE

Firmado digitalmente
por EDUARDO|DE
PUELLES|MARTINEZ
DE LA TORRE
Fecha: 2024.01.25
09:50:12 +01'00'

Eduardo Puelles

Editor-in-Chief of EJA

Head of the Department of Histology and Anatomy
Senior Lecturer of Human Anatomy and Embryology
email: epuelles@umh.es
Tel: 0034-965919304 / 659932002 (#52002)
Institute of Neurosciences
University of Miguel Hernandez-CSIC
Campus San Juan
Av. Santiago Ramón y Cajal , s/n
03550 Sant Joan d'Alacant, Alicante, Spain

TRABAJO PENDIENTE DE PUBLICACIÓN

Sensory nerve formations in the myodural bridge complex of adult humans

Ruth Esteban-Marín^{1, 2}, Yolanda García-Mesa², Patricia Cuendias², Olivia García-Suárez², María A. Franco-Sierra³, Pablo Herrero³, Yolanda Marcén-Román¹, José A. Vega^{2,4}

113

¹Department of Human Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, University of Zaragoza, IIS Aragón, Spain.

²Department of Morphology and Cell Biology, SINPOS Group, Faculty of Medicine, University of Oviedo, Spain.

³Department of Physiatry and Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Zaragoza, IIS Aragón, Spain.

⁴Faculty of Health Sciences, Autonomous University of Chile, Providencia - Santiago, Chile.

Corresponding author: Ruth Esteban-Marín. Facultad de Medicina (Edificio A).
Departamento de Anatomía e Histología Humanas. Universidad de Zaragoza.
C/Domingo Miral s/n. 50009 Zaragoza. ruthesteban@unizar.es, +34678526990.

Key words: myodural bridge complex, innervation, sensory nerve formations, human

Abstract. The myodural bridge complex (MDBC) consists of connective tissue bands connecting the spinal dura mater to the suboccipital muscles passing throughout the posterior atlantooccipital and atlantoaxial spaces. It is a universal evolutionarily conserved anatomic structure present in most vertebrate species including humans. Its physiology is unknown, but it is thought that it may be related to cerebrospinal fluid circulation. On the other hand, there is no information about the possible innervation of MDBC in humans. In the present study, immunohistochemistry (S100 protein and neurofilament proteins) was used to study the innervation of MDBC in five specimens of adult human cadavers. In all cases, nerve profiles were observed forming isolated nerve fibers or small nerve bundles, sometimes associated with blood vessels. In one case (1/5), at the level of the junction of the MDBC with the *posterior rectus capitis minor* muscle, complex capsulated formations containing a variable number of sensory nerve formations were found. We consider that such formations may be related to the proprioceptor system of the suboccipital muscles, but further studies are needed to determine their frequency, density and possible function.

1. Introduction

In 1995, Hack et al. described in human a dense bilateral band of connective tissue that connects the spinal dura mater to the suboccipital musculature (primarily the *rectus capitis posterior minor* muscle, but also the *rectus capitis posterior major* and *obliquus capitis inferior* muscles) and the *ligamentum nuchae* (LN), passing throughout the posterior atlantooccipital and atlantoaxial membranes (see Humphreys et al., 2003). All together these structures are currently known as myodural bridge complex (MDBC) (Kahkeshani and Ward, 2012; Scali et al., 2011, 2015, 2022; Pontell et al., 2013; Zheng et al., 2020), regarded as an universal evolutionarily conserved anatomic structure present in different vertebrate species (Zheng et al., 2017) including horses (McElroy et al., 2019), rats (Lai et al., 2021; Song et al., 2023), marine mammals (Liu et al., 2017, 2018; Zhang et al., 2021), reptilians (Zhang et al., 2016; Huangfu et al., 2019; Grondel et al., 2022), and birds (Okoye et al., 2018; Dou et al., 2019; Chen et al., 2021).

After the description of Hack *et al.* (1995), numerous studies have been conducted in humans to establish in detail the anatomy of MDBC (see Scali *et al.*, 2015). Using imaging techniques, Humphreys et al. (2003) compared magnetic resonance with anatomical dissections images and reported that MDBC appeared as a small low signal intensity band on T₁-weighted images. Later, Scali et al. (2013b) examined the anatomy of the posterior atlantoaxial space using T₂-weighted MR imaging and identified MDBC as oblique hypointense fibers (see for a review Sun et al., 2020). Structurally, MDBC

consists of connective tissue containing vessels and very scarce nerves (Pontell et al., 2013; Scali et al., 2013a).

Functionally, MDBC is theorized to stabilize the dura mater during the extension of the head and neck, thus serving as dural tension monitors, preventing compression of the dura mater during motion of the spinal column and infolding of the dura mater and disruption of the flow of cerebrospinal fluid (Hallgren et al., 1997; Pontell et al., 2013; Enix et al., 2014; Chen et al., 2015; Sillevs and Hogg, 2020).

In this study, it is hypothesized that, in addition, MDBC are sources of proprioceptive inputs that regulate the contraction of the suboccipital muscles. These muscles are involved in head movements, but they also play important roles as joint stabilizers of the upper cervical spine or postural controllers (Hallgren et al., 2014a,b, 2017). Here, we have studied the presence of sensory nerve formations in MDBC using immunohistochemistry techniques. The purpose of the study is to contribute to the knowledge of the possible functions of MDBC in humans, and to demonstrate that they are sensory-innervated structures able to transmit stimuli, via afferent pathways, to the central nervous system related to the control of head stability.

2. Material and Methods

1.2. Tissues

Five formalin-fixed hemi-heads, corresponding to 5 different subjects, 3 males and 2 females, were obtained at the Área de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad de Oviedo, Spain. These materials were obtained in accordance with Spanish legislation (RD 1301/2006; Law 14/2007; RD 1716/2011; Order ECC/1404/2013). Thereafter, MDBC were identified (mobilizing the cephalo-cervical junctions and observing the tension of the connective bands arranged between the dura mater, the atlantooccipital membrane, or the suboccipital muscles) and dissected (**Fig. 1**). The pieces were washed in tap water for 24 h, then processed for routinely

paraffin embedding. The pieces were cut into 10 µm sections, mounted on gelatin-coated microscope slides and processed for indirect immunohistochemistry using the peroxidase-antiperoxidase method. To ascertain structural details, some sections were stained with hematoxylin & eosine.



R. Esteban et al. – Fig. 1

Figure 1

Myodural bridge complexes (arrows) in all five specimens examined.

2.2. Immunohistochemistry

Deparaffinized and rehydrated sections were processed for immunohistochemical detection of S100 protein (S100P) to label Schwann cells and terminal glial cells in sensory nerve formations and, neurofilament proteins (NFP) which selectively label the axons (see Vega et al., 2009; Cobo et al., 2021). The EnVision antibody complex detection kit (Dako, Glostrup, Denmark) was used following the manufacturer's instructions. Briefly, the endogenous peroxidase activity was

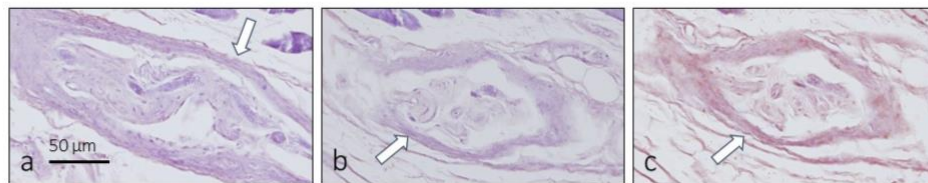
inhibited (3% H₂O₂ for 15 minutes) and non-specific binding was blocked (10% bovine serum albumin for 20 minutes). The sections were then incubated overnight at 4°C with primary antibodies against S100P (Dako; polyclonal raised in rabbit used diluted 1:5000) and against NFP (Dako; clone 2F11, monoclonal antibody raised in mouse, used diluted 1:100). After incubation with the primary antibodies, sections were washed in tris-phosphate buffered saline (PBS-T) for 15 minutes and incubated at room temperature with the corresponding peroxidase-conjugated secondary antibody for 90 minutes (Dako EnVision labeled polymer-HRP anti-rabbit IgG or anti-mouse IgG). After washing in PBS-T, the immunoreaction was revealed with a solution of 3,3'-diaminobenzidine (Leica Bond™ Polymer Refine Detection Kit, Leica Biosystems™). The sections were contrasted with hematoxylin, washed in water, dehydrated with alcohols of increasing concentration, diaphanized in xylol and mounted with Entellan®. Processed slides were reviewed and photographed on a Nikon Eclipse® 80i light microscope coupled to a Nokia® DS-5M camera.

For control purposes, some sections were processed in the same way described above but using mouse or rabbit serum instead of the primary antibody, or omitting incubation with secondary antibodies, to obtain a negative immunoreaction (not shown). On the other hand, nerve trunks and fibers from the same sections served as positive internal controls for the antigens investigated (Vega et al., 2009).

3. Results

MDBC in adult human consist of bands of connective tissue, between 1 and 3, extending from the upper segment of the spinal dura mater and the suboccipital muscles. The fibrous bands follow an oblique direction and between the fibrillary fascicles there are blood vessels and nerves of different calibers. Nerves profiles are isolated nerve fibers or small nerves bundles and the innervation density of MDBC can be regarded as low; on the other hand, within the thickness of the MDBC no differentiated structures identifiable as sensory nerve formations have been found.

However, in one case (1/5), at the junction level of one band of connective tissue of the upper MDBC with the *rectus capitis posterior minor* muscle three ellipsoid formations with a well-developed capsule were observed (**Fig. 2**).



R. Esteban et al. – Fig. 2

Figure2

Ovoidal structures (arrows) localized in the junction of one midural bridge complexes with the *rectus capitis posterior minor* muscle.

The immunohistochemical study revealed that these structures contain clusters of nerve structures, variably arranged and grouped in a common capsule, which were identified as sensory nerve formations. They consist of NFP positive axons and Schwann-related or terminal glial cells (**Figs. 3**). These sensory nerve formations are immersed in an amorphous connective tissue and in no case muscle fibers were found inside; therefore, it must be ruled out that they are muscle spindles.

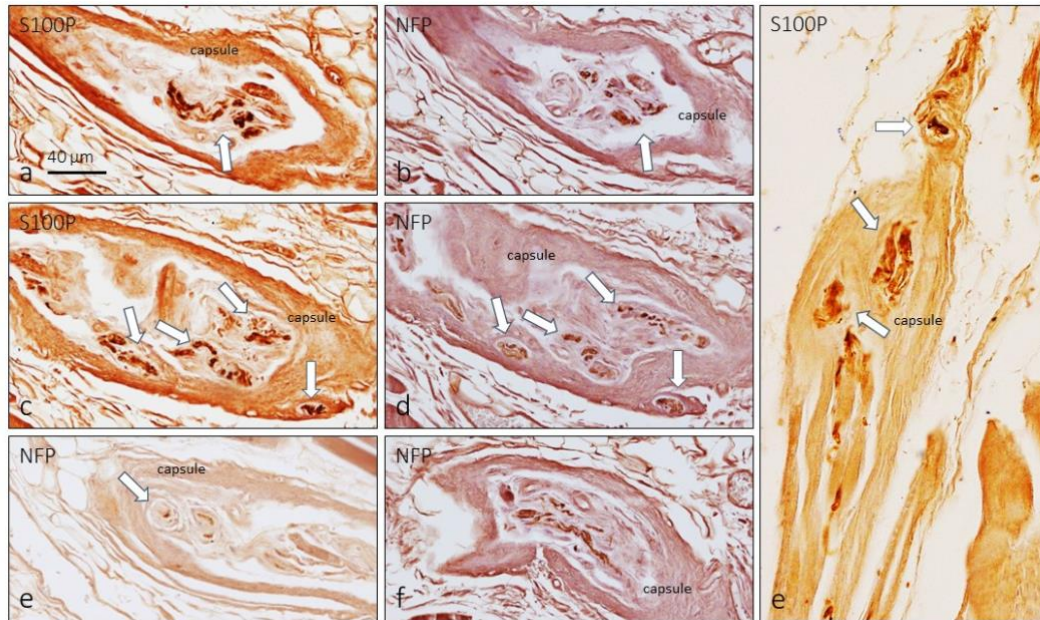


Figure 3

Serial sections (a and b; c and d) of the ovoid structures localized in the junction of one midural bridge complexes with the *rectus capitis posterior minor* muscle immunostained for the detection of S100P and NFP. These formations contains sensory nerve formations and isolated nerve fibres.

4. Discussion

Over the past years, the suboccipital region has received an increasing attention since research has revealed multiple soft-tissue connections extending from the suboccipital structures to the cervical dura mater through the posterior intervertebral spaces; these formations were called MDBC (Kahkeshani and Ward, 2011; Scali et al., 2011, 2015; Pontell et al., 2013; Zheng et al., 2020). Different studies have concluded that MDBC serve as monitors of dural tension (Hallgren et al., 1997; Pontell et al., 2013; Enix et al., 2014; Scali et al., 2013a, b; Chen et al., 2015; Sillevis and Hogg, 2020). Here, we

hypothesized that MDBC are sources of proprioceptive inputs, and thus is involved in the regulation of cervical spine positioning and movements which in turn inform the central nervous system about the tension of the spinal dura mater. To perform this function, MDBC must have a nervous system that, as far as we know, has never been investigated. Only Scali et al. (2013a) have reported the occurrence of nerves in 1/11 human specimen examined. Our findings about the presence of isolated nerve fibers and small nerves bundles in MDBC are in good agreement with those authors.

The most striking finding of the present research was the discovery of sensory nerve formations in one specimen of our small series (1/5). These structures are formed by a well-developed capsule containing an amorphous tissue and, inside, groups of independent sensory nerve formations, of variable morphology. These nerve formations cannot be classified within the typical nerve formations (see Cobo et al., 2021; Martín-Aguacil et al., 2022) but, presumably, they represent proprioceptor organs, different from muscle spindles or tendon organs. Given the unexpectedness of the findings and the small sample analyzed, further studies are needed to deepen the study of the innervation of MDBC and to draw definitive conclusions regarding its function.

References

- CHEN R, SHI B, ZHENG X, ZHOU Z, JIN A, DING Z, LV H, ZHANG H (2015) Anatomic study and clinical significance of the dorsal meningovertebral ligaments of the thoracic dura mater. *Spine*, 40: 692-8.
- CHEN C, YU SB, CHI YY, TAN GY, YAN BC, ZHENG N, SUI HJ (2021) Existence and features of the myodural bridge in *Gentoo penguins*: A morphological study. *PLoS One*; 16:e0244774.
- COBO R, GARCÍA-PIQUERAS J, COBO J, VEGA JA (2021) The Human Cutaneous Sensory Corpuscles: An Update. *J Clin Med*; 10:227.

- DOU YR, ZHENG N, GONG J, TANG W, CHUKWUEMEKA SAMUEL OKOYE, ZHANG Y, PI SY, QU LC, YU SB, SUI HJ (2019) Existence and features of the myodural bridge in *Gallus domesticus*: indication of its important physiological function. *Anat Sci Int*; 94:184-191.
- ENIX DE, SCALI F, PONTELL ME (2014) The cervical myodural bridge, a review of literature and clinical implications. *J Can Chiropr Assoc*; 58: 184-192.
- GRONDEL B, CRAMBERG M, GREER S, YOUNG BA (2022) The morphology of the suboccipital region in snakes, and the anatomical and functional diversity of the myodural bridge. *J Morphol*; 283: 123-133.
- HACK GD, KORITZER RT, ROBINSON WL, HALLGREN RC, GREENMAN PE (1995) Anatomic relation between the rectus capitis posterior minor and the dura mater. *Spine*; 20: 2484-2486.
- HALLGREN RC, HACK GD, LIPTON JA (1997) Clinical implications of a cervical myodural bridge. *AAO J*; 7: 30-34.
- HALLGREN RC, PIERCE SJ, SHARMA DB, ROWAN JJ (2017) Forward Head Posture and Activation of Rectus Capitis Posterior Muscles. *J Am Osteopath Assoc*; 117: 24-31.
- HALLGREN RC, PIERCE SJ, PROKOP LL, ROWAN JJ, LEE AS (2014a) Electromyographic activity of rectus capitis posterior minor muscles associated with voluntary retraction of the head. *Spine J*; 14: 104-112.
- HALLGREN RC, ROWAN JJ, BAI P, PIERCE SJ, SHAFER-CRANE GA, PROKOP LL (2014b) Activation of rectus capitis posterior major muscles during voluntary retraction of the head in asymptomatic subjects. *J Manip Physio. Ther*; 37: 433-440.
- HUANGFU Z, ZHANG X, SUI J Y, ZHAO QQ, YUAN XY, LI C, DOU YR, TANG W, DU ML, ZHENG N, CHI YY, YU SB, SUI HJ (2019) Existence of Myodural Bridge

in the *Trachemys scripta elegans*: Indication of its Important Physiological Function. *Int J Morphol*; 37: 1353-1360.

HUMPHREYS BK, KENIN S, HUBBARD BB, CRAMER GD (2003) Investigation of connective tissue attachments to the cervical spinal dura mater. *Clin Anat*; 16: 152-159.

LAI HX, ZHANG JF, SONG TW, LIU B, TANG W, SUN SZ, QIN T, YUN ZF, ZHU SJ, YU SB, SUI HJ (2021) Development of myodural bridge located within the atlantooccipital interspace of rats. *Anat Rec (Hoboken)*; 304: 1541-1550.

LIU P, LI C, ZHENG N, XU Q, YU SB, SUI HJ (2017) The myodural bridge existing in the *Nephocaena phocaenoides*. *PLoS One*; 12: e0173630.

LIU P, LI C, ZHENG N, YUAN XY, ZHOU Y, CHUN P, CHI Y, GILMORE C, YU S, SUI H (2018) The myodural bridges' existence in the sperm whale. *PLoS One*; 13: e0200260.

KAHKESHANI K, WARD PJ (2012) Connection between the spinal dura mater and the suboccipital musculature: evidence for the myodural bridge and a route for its dissection - A review. *Clin Anat*; 25: 415-422.

MARTÍN-ALGUACIL N, DE GASPAR I, SCHOBER JM, PFAFF DW, VEGA JA (2022) Somatosensation. In: Pfaff DW, Volkow ND, Rubenstein JL (eds.). *Neuroscience in the 21st Century*. Springer, Cham., New York.

MCELROY A, RASHMIR A, MANFREDI J, SLEDGE D, CARR E, STOPA E, KLINGE P (2019) Evaluation of the structure of myodural bridges in an equine model of Ehlers-Danlos syndromes. *Sci Rep*; 9: 9978.

OKOYE CS, ZHENG N, YU SB, SUI HJ (2018) The myodural bridge in the common rock pigeon (*Columbia livia*): Morphology and possible physiological implications. *J Morphol*; 279: 1524-1531.

- PONTELL ME, SCALI F, MARSHALL E, ENIX D (2013) The obliquus capitis inferior myodural bridge. *Clin Anat*; 26: 450-454.
- SCALI F, MARSILI ES, PONTELL ME (2011) Anatomical connection between the rectus capitis posterior major and the dura mater. *Spine*; 36: E1612-E1614.
- SCALI F, OHNO A, ENIX D, HASSAN S (2022) The Posterior Atlantooccipital Membrane: The Anchor for the Myodural Bridge and Meningovertebral Structures. *Cureus*; 14: e25484.
- SCALI DC, PONTELL ME, ENIX DE, MARSHALL E (2013a) Histological analysis of the rectus capitis posterior major's myodural bridge. *Spine J*; 13: 558-563.
- SCALI F, PONTELL ME, NASH LG, ENIX DE (2015) Investigation of meningomyovertebral structures within the upper cervical epidural space: a sheet plastination study with clinical implications. *Spine J*; 15: 2417-24.
- SCALI F, PONTELL ME, WELK AB, MALMSTROM TK, MARSHALL E, KETTNER NW (2013b) Magnetic resonance imaging investigation of the atlantoaxial interspace. *Clin Anat*; 26: 444-449.
- SILLEVIS R, HOGG R (2020) Anatomy and clinical relevance of sub occipital soft tissue connections with the dura mater in the upper cervical spine. *PeerJ*; 8: e9716.
- SONG X, GONG J, YU SB, YANG H, SONG Y, ZHANG XH, ZHANG J, HACK GD, LI TL, CHI YY, ZHENG N, SUI HJ (2023) The relationship between compensatory hyperplasia of the myodural bridge complex and reduced compliance of the various structures within the cranio-cervical junction. *Anat Rec (Hoboken)*; 306: 401-408.
- SUN MY, SUI HJ, ETEER K, YU SB, HU JN (2020) Utilization of MR imaging in myodural bridge complex with relevant muscles: current status and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact*; 20: 382-389.

- VEGA JA, GARCÍA-SUÁREZ O, MONTAÑO JA, PARDO B, COBO JM (2009) The Meissner and Pacinian sensory corpuscles revisited new data from the last decade. *Microsc Res Tech*; 72: 299-309.
- ZHANG JH, TANG W, ZHANG ZX, LUAN BY, YU SB, SUI HJ (2016) Connection of the Posterior Occipital Muscle and Dura Mater of the Siamese Crocodile. *Anat Rec (Hoboken)*, 299: 1402-1408.
- ZHANG ZX, GONG J, YU SB, LI C, SUN JX, DING SW, MA GJ, SUN SZ, ZHOU L, HACK GD, ZHENG N, SUI HJ (2021) A specialized myodural bridge named occipital-dural muscle in the narrow-ridged finless porpoise (*Neophocaena asiaeorientalis*). *Sci Rep*; 11: 15485.
- ZHENG N, CHUNG BS, LI YL, LIU TY, ZHANG LX, GE YY, WANG NX, ZHANG ZH, CAI L, CHI YY, ZHANG JF, SAMUEL OC, YU SB, SUI HJ (2020) The myodural bridge complex defined as a new functional structure. *Surg Radiol Anat*, 42: 143-153.
- ZHENG N, YUAN XY, CHI YY, LIU P, WANG B, SUI JY, HAN SH, YU SB, SUI HJ (2017) The universal existence of myodural bridge in mammals: an indication of a necessary function. *Sci Rep*, 7: 8248.

