

Fisiologia Speciale

Prof. D'Ausilio
11

1

Gangli della base

2

Come facciamo a sapere che i GB sono coinvolti nel movimento?

- Le osservazioni cliniche misero in evidenza che i GB sono coinvolti nel controllo del movimento
- L'esame post-mortem di pazienti affetti da Parkinson, Huntington ed emiballismo rivelò che porzioni dei GB andavano incontro ad alterazioni patologiche
- Queste patologie avevano 3 caratteristici disturbi motori
 - Tremore ed altri movimenti involontari
 - Alterazione della postura e del tono muscolare
 - Repertorio motorio ridotto e lentezza dei movimenti pur in assenza di paralisi
- I processi patologici dei GB possono provocare sia una riduzione del repertorio motorio (Parkinson) sia un eccesso di attività motoria (Huntington)

3

Perché i disturbi associati ad alterazioni dei GB sono importanti?

- Sono comuni
- Il morbo di Parkinson è stata la prima patologia del sistema nervoso ad essere identificata come un disturbo specifico del metabolismo di un neurotrasmettitore
- Lo studio delle patologie dei GB hanno permesso di studiare la relazione tra neurotrasmettitori e disordini dell'umore, della cognizione e del comportamento
- L'uso di tecniche anatomiche, molecolari, neuroimmagine oltre ai modelli animali hanno permesso di incrementare la nostra conoscenza sui GB
- Questi studi hanno permesso lo sviluppo di trattamenti farmacologici e neurochirurgici per il trattamento delle patologie associate ai GB

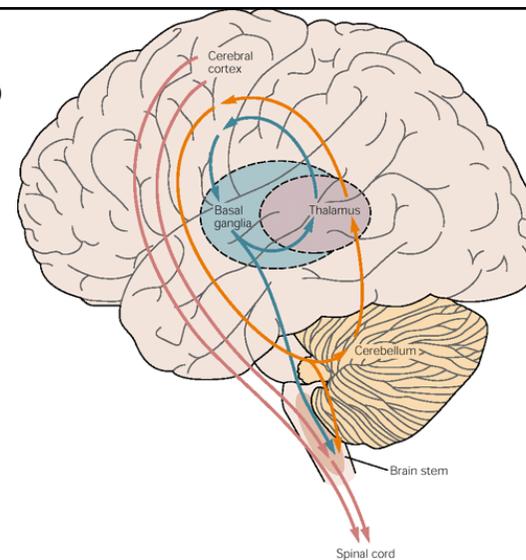
4

Descrizione generale

- 4 nuclei che giocano un ruolo importante nel controllo del movimento volontario
- Non hanno una connessione diretta con il midollo spinale
- Ricevono input dalla corteccia cerebrale
- Mandano output, attraverso il talamo, alle cortecce prefrontali, premotorie e motorie
- Le funzioni motorie dei gangli della base sono mediate dalle aree motorie

5

Circuito

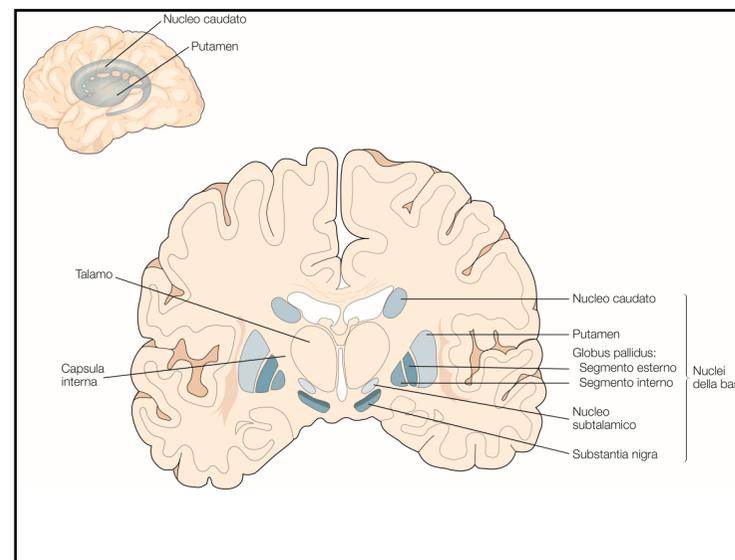


6

Anatomia

- **Striato**
 - Nucleo caudato
 - Putamen
 - Striato ventrale (include il nucleo accumbens)
- **Globus pallidus (o pallidum)**
- **Substantia nigra (pars reticulata e pars compacta)**
- **Nucleo subtalamico**

7



8

Circuiteria

- Lo striato costituisce l'input principale dei GB
- Lo striato proietta al globus pallidus ed alla substantia nigra
- Globus pallidus e la substantia nigra costituiscono l'output principale dei GB
- Il globus pallidus è suddiviso nel segmento interno ed esterno
- Il segmento interno è funzionalmente relato alla pars reticulata della substantia nigra ed usa il GABA come neurotrasmettitore
- La pars compacta della substantia nigra contiene cellule dopaminergiche
 - Le quali contengono neuromelanina in pigmento scuro che deriva dall'ossidazione e la polimerizzazione della dopamina
- Il nucleo subtalamico, connesso ad entrambi i segmenti del globus pallidus ed alla substantia nigra, contiene cellule glutammatergiche che rappresentano l'unica proiezione eccitatoria dei GB

9

GB Input: Striato

- Le aree frontali della corteccia inviano proiezioni eccitatorie glutammatergiche a specifiche porzioni dello striato
- Riceve inoltre
 - Input eccitatorio dal talamo
 - Proiezioni dopaminergiche dal mesencefalo
 - Input serotoninergico dal nucleo del rafe
- Il 90-95% delle cellule sono neuroni di proiezione GABAergici di medie dimensioni dotati di spine (N. spinosi di taglia media)
 - Queste cellule sono sia il bersaglio principale per l'input corticale che l'unica sorgente di output
 - Sono quiescenti, tranne durante il movimento o in risposta a stimoli periferici

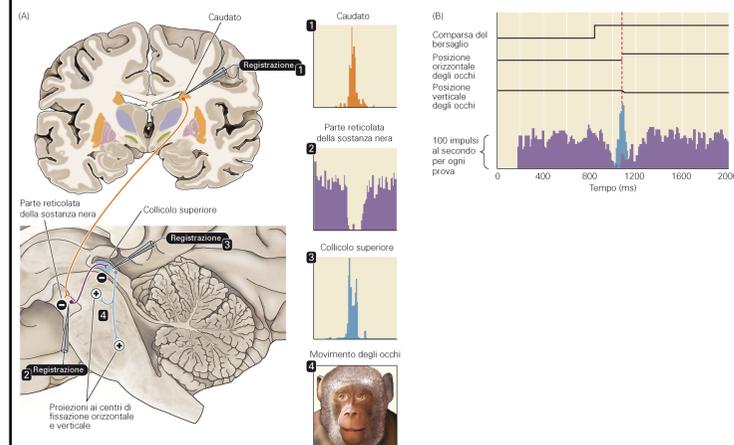
10

GB Output

- I due nuclei di output dei GB, il segmento interno del pallido e la pars reticulata della substantia nigra, inibiscono tonicamente i loro nuclei bersaglio
 - Pallido interno -> Nuclei ventrali anteriori e laterali del talamo (VA/VL)
 - Pars reticulata -> Collicolo superiore
- L'output inibitorio è modulato in parallelo da due vie che corrono dallo striato ai due nuclei di output:
 - Via diretta
 - Via indiretta

11

Ruolo della disinibizione dei gangli della base nella generazione delle saccadi



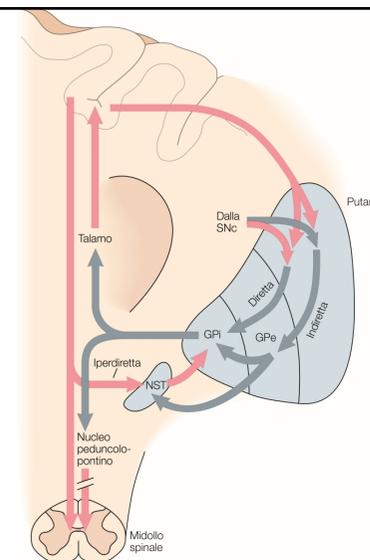
12

Via diretta ed indiretta

- Nei circuiti tra i GB e il talamo, la via diretta fornisce feedback positivo, mentre l'indiretta feedback negativo
- Questi percorsi efferenti hanno effetti opposti sull'output dei GB e quindi anche sui bersagli talamici di questi nuclei
- L'attivazione della via diretta disinibisce il talamo, incrementando quindi l'attività talamo-corticale
- L'attivazione della via indiretta inibisce ulteriormente i neuroni talamocorticali
- Come risultato, la via diretta facilita il movimento, mentre la via indiretta lo inibisce

13

Via diretta ed indiretta



14

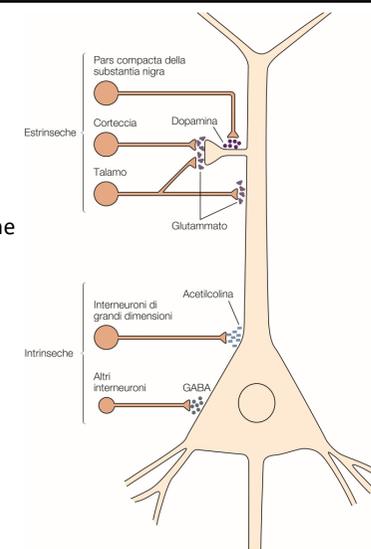
Via diretta ed indiretta

- La pars compacta della substantia nigra invia proiezioni dopaminergiche allo striato
- I due output striatali ne sono affetti in modo differente
 - La via diretta possiede recettori della dopamina di tipo D1 che facilitano la trasmissione
 - La via indiretta ha recettori di tipo D2 che riducono la trasmissione
- Gli input dopaminergici alle due vie portano allo stesso effetto, ovvero ridurre l'inibizione nei neuroni talamocorticali, facilitando il movimento iniziato dalla corteccia

15

Neuroni spinosi medi

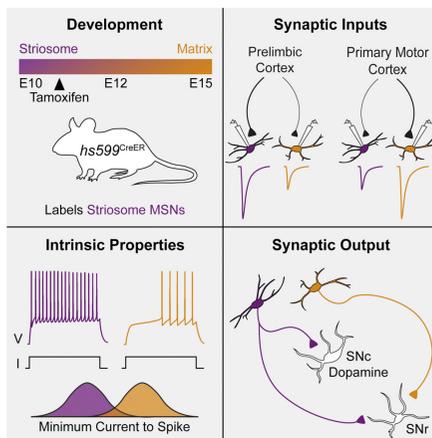
I neuroni spinosi di medie dimensioni dello striato hanno afferenze estrinseche e intrinseche



16

Striosomi e matrice

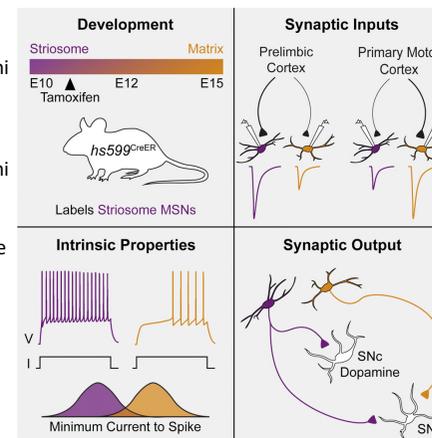
- I neuroni dello striosoma (>D1) e della matrice (>D2) sono stati distinti per via della loro localizzazione in compartimenti neurochimici diversi
- Gli striosomi sono isole irregolari, all'interno della matrice, caratterizzate da importante espressione di recettori μ -oppioidi (MORs) e riduzione di marker quali la calbindina
- Le terminazioni limbiche e sensorimotorie sono preferenzialmente dirette rispettivamente verso gli striosomi e la matrice
- Entrambi proiettano verso gli stessi target



17

Striosomi e matrice

- I neuroni spinosi medi degli striosomi (striato dorsale) proiettano anche verso i neuroni dopaminergici della SNC
- I neuroni spinosi medi degli striosomi (striato ventrale) proiettano anche verso i neuroni dopaminergici della ventral tegmental area (VTA)
- Gli striosomi costituiscono parte di un circuito striatale distinto che integra info limbiche e regola l'attività dopaminergica nella SNC



18

Funzione dei GB

- Tradizionalmente considerati necessari nel movimento volontario
- I GB contribuiscono ad una varietà di comportamenti scheleto-motori ed oculomotori, compreso funzioni cognitive ed affettive
- Rinforzo dell'apprendimento motorio

19

Connessione tra GB e circuiti talamo-corticali

- I GB possono essere visti come la componente subcorticale principale di una famiglia di circuiti che connettono il talamo e la corteccia cerebrale
- Questi circuiti sono strutturalmente e funzionalmente segregati
- Ogni circuito origina in aree specifiche della corteccia e riguarda porzioni diverse dei GB e del talamo
- L'output talamico di ogni circuito è diretto alle stesse porzioni del lobo frontale da cui origina

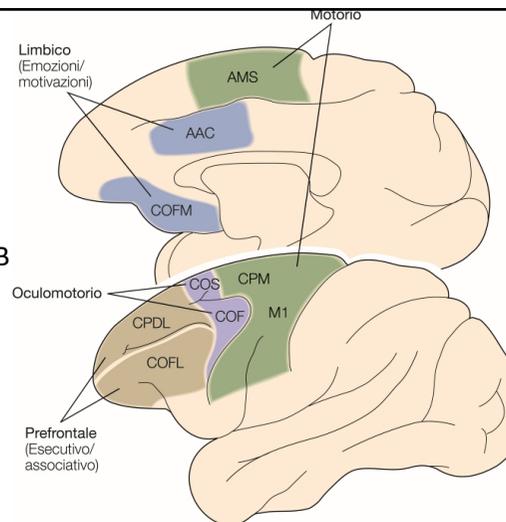
20

Connessione tra GB e circuiti talamo-corticali

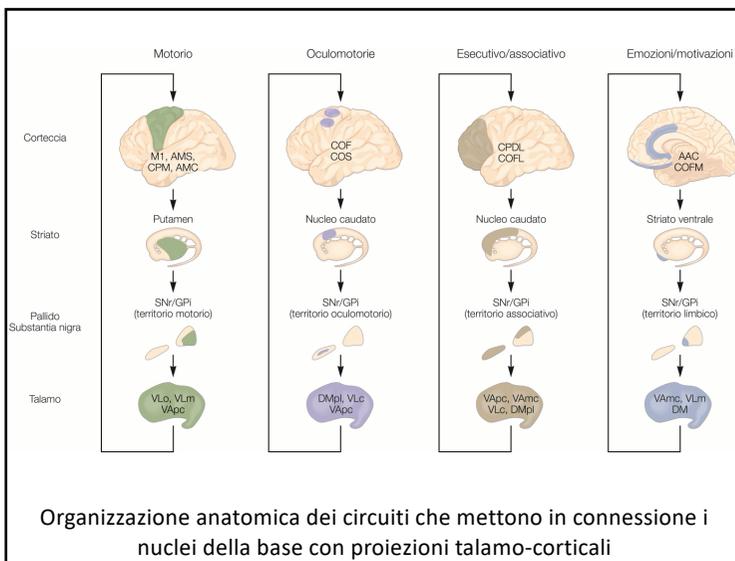
- I circuiti scheletro-motori iniziano e terminano nelle aree precentrali (M1, PM SMA)
- I circuiti oculomotori nei campi FEF e nei SEF
- I circuiti prefrontali, nelle cortecce prefrontali dorsolaterali ed orbitofrontale laterale
- I circuiti limbici, nel cingolato anteriore e nella corteccia orbitofrontale mediale

21

- Formazioni dei lobi frontali a livello dei quali terminano i circuiti che mettono in connessione i GB con i circuiti talamo-corticali



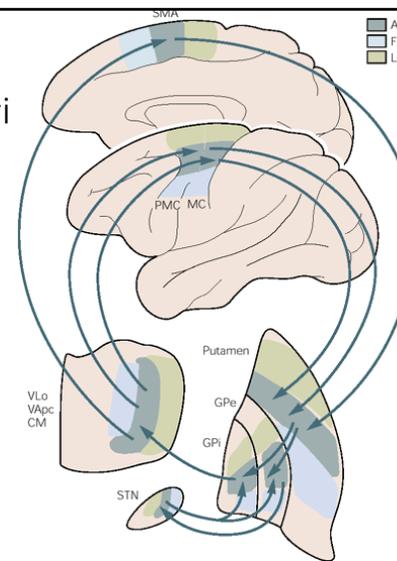
22



23

Circuiti scheletro-motori

- Il circuito che origina dalle aree pre e post centrali proietta principalmente al putamen
- Il putamen riveste un ruolo nell'integrazione delle informazioni relative al movimento e dei segnali di feedback sensoriale
- Le proiezioni corticali sono organizzate topograficamente e di conseguenza anche il putamen ha un'organizzazione somatotopica



24

Attività circuiti scheletro-motori

- Durante il movimento volontario, le attività motorie iniziano prima del movimento, solo successivamente nei GB
- L'attività sembra quindi seguire un processamento in serie, a partire dai centri corticali
- Durante l'esecuzione motoria la normalmente alta frequenza di scarica dei neuroni del segmento interno del pallido aumenta nella maggioranza delle cellule, mentre in alcune decresce

25

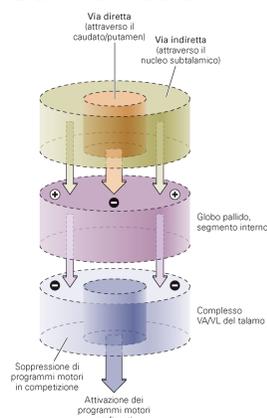
Ruolo delle vie dirette ed indirette

- I segnali associati con un particolare movimento volontario possono essere inviati attraverso entrambi i percorsi alle stesse popolazioni di neuroni pallidali
- L'input della via indiretta può assistere nel frenare o rendere più scorrevoli i movimenti
- L'input dalla via diretta può invece facilitare il movimento
- La regolazione reciproca sarebbe consistente con l'ipotesi che i GB siano necessari nello scalare l'ampiezza e la velocità dei movimenti

26

Ottimizzazione funzionale centro-periferia delle vie diretta ed indiretta

- I neuroni che riducono la frequenza giocano un ruolo nel disinibire il talamo, e quindi facilitano il movimento iniziato corticalmente
- I neuroni che incrementano la scarica, inibiscono i neuroni talamo-corticali, sopprimendo movimenti antagonisti



27

Bilancio via diretta/indiretta

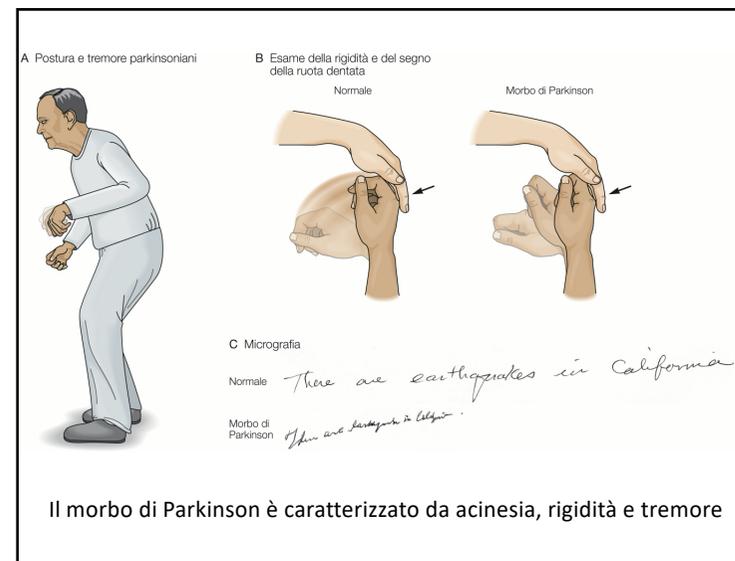
- Attività eccessiva della via indiretta risulta in disordini ipocinetici (Parkinson)
- La ridotta attività nella via indiretta risulta nei disordini ipercinetici (corea and ballismo)

28

Bilancio via diretta/indiretta

- **Disordini ipocinetici (Parkinson)**
 - Incapacità ad iniziare il movimento (acinesia)
 - Ridotta ampiezza e velocità dei movimento volontari (bradicinesia)
 - Generalmente si accompagnano a rigidità muscolare (resistenza aumentata allo spostamento passivo dei segmenti corporei) e tremore a riposo
- **Disordini ipercinetici (Huntington, emiballismo)**
 - Movimenti involontari (discinesia)
 - Movimenti lenti di contorsione delle estremità (ateosi)
 - Movimenti repentini casuali degli arti o del volto (corea)
 - Movimenti violenti di grande ampiezza dei segmenti prossimali degli arti (ballismo)
 - Posture abnormi e durature associate a movimenti più lenti eseguiti con contrazione di agonisti e antagonisti (dystonia)
 - Riduzione del tono muscolare (ipotonia)

29



30

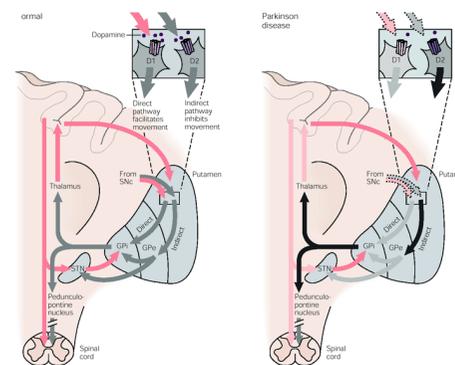
Parkinson: descrizione

- "...moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta, di parti non in azione, anche quando vengono sorrette; con propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un'andatura al passo alla corsa; assenza di alterazioni sensitive e dell'intelletto"
- Primo esempio di una malattia associata alla deficienza di un singolo neurotrasmettitore
- L'80% della dopamina nel cervello risiede nei GB
- La causa è la degenerazione dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra

31

• La deplezione di dopamina nello striato (Parkinson)

- Riduce l'azione dopaminergica nello striato
- L'attività nei nuclei di output aumenta
- Incrementa l'inibizione talamo-corticale



32

Parkinson: Modello

- Perdita dell'input dopaminergico allo striato
- Causa un incremento nell'attività della via indiretta e un decremento nella via diretta, attraverso i recettori D1 e D2
- Entrambi i cambiamenti portano all'aumento dell'attività del segmento interno del pallido e quindi all'aumento dell'inibizione dei neuroni talamo-corticali

33

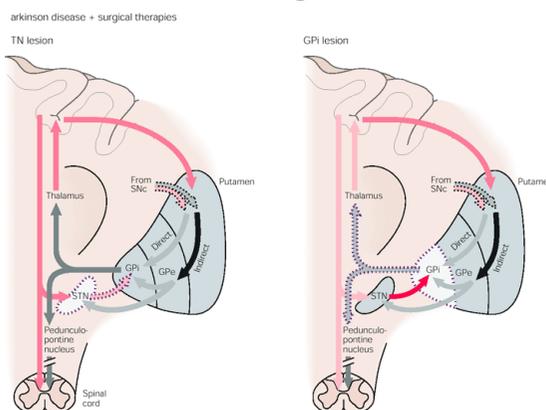
Parkinson: L-Dopa

- L-DOPA, precursore della dopamina, determina una drammatica ma breve remissione dei sintomi
- Somministrazione orale -> assorbita a livello intestinale da carrier per gli aminoacidi aromatici, per poi entrare nel circolo sistemico
- La DOPA decarbossilasi catalizza la trasformazione in dopamina
- La dopamina a livello periferico non ha effetti terapeutici è causa effetti collaterali
- Si somministrano inibitori della decarbossilasi (carbidopa e benserazide), in modo che maggior quantità di L-DOPA giunga nel SNC
- Nel SNC, la L-DOPA viene captata dalle terminazioni dopaminergiche dove penetra nei neuroni e viene trasformata in dopamina dalla dopa decarbossilasi
- L'incremento graduale della somministrazione orale di L-DOPA produce benefici significativi per trattamenti fino a 5 anni di durata
- Wearing off: diminuzione dell'attività della L-DOPA dovuta alla progressiva distruzione dei neuroni dopaminergici
- Periodo on-off: fluttuazione dell'attività della L-DOPA causata da diversi fattori
 - variazione dell'assorbimento intestinale di L-DOPA
 - bassa emivita del farmaco (1-2 ore)
 - variazione della dinamica recettoriale della dopamine
- Effetti collaterali: nausea, vomito, inappetenza, anoressia, ipotensione ortostatica, aritmie, turbe psichiche e discinesie

34

Parkinson: Neurochirurgia

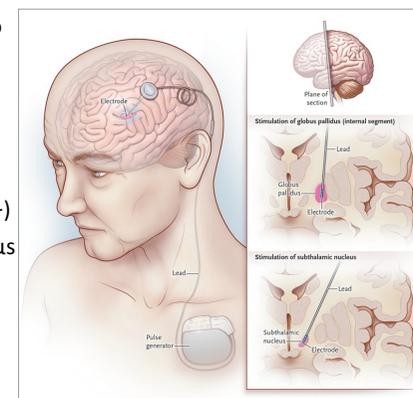
- Lesione del nucleo subtalamico o del segmento interno del pallido
- Riducono la sintomatologia attraverso la normalizzazione o la cancellazione dei segnali efferenti inibitori dai GB



35

Deep Brain Stimulation

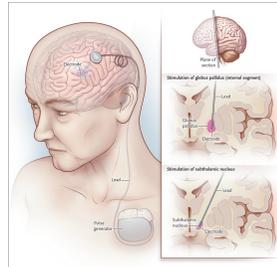
- Target: Nucleo talamico ventrale intermedio (VIM), Gpi o STN
- Freq. Stimolazione: 130Hz (variabile)
- Stimolazione: monopolare catodica (+)
- Larghezza impulso: 60 μ s (variabile)
- Ampiezza: variabile



36

Deep Brain Stimulation: meccanismi di azione

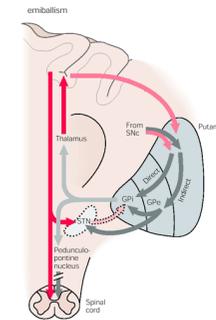
- Ipotesi inibitoria Vs. Ipotesi eccitatoria
- Inibizione o eccitazione di una struttura dipende dalla quantità, calibro e natura inibitoria/eccitatoria dei terminali assonici
- Ipotesi dell'interruzione della trasmissione neuronale
 - Normalizzazione del firing rate
 - Eliminazione dei burst patologici di attività nei circuiti corticali-GdB-talamo-corticali
 - Normalizzazione dell'attività oscillatoria in banda beta (low beta power increase)



37

Ballismo

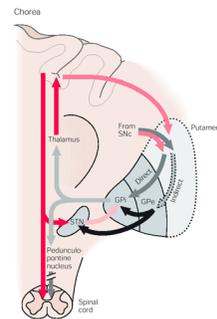
- Lesione (ictus) localizzata nel nucleo subtalamico risulta in movimenti involontari, violenti, degli arti controlaterali
- L'output del pallido interno è ridotto nell'emiballismo
- La lesione sperimentale riduce la scarica tonica dei neuroni del pallido interno
- La disinibizione del talamo provoca risposte esagerate agli input e movimenti involontari



38

Huntington

- Origine genetica → mutazione di una proteina, l'huntingtina, che determina morte cellulare nei GdB
- Caratterizzato da una diffusa perdita di neuroni, ad iniziare dallo striato
- Preferenzialmente i neuroni da cui origina la via indiretta
- Riduzione dell'inibizione dei neuroni del segmento esterno del pallido
- La scarica eccessiva di questi neuroni inattiva funzionalmente il nucleo subtalamico
- L'effetto è una riduzione dell'output dei GB



39