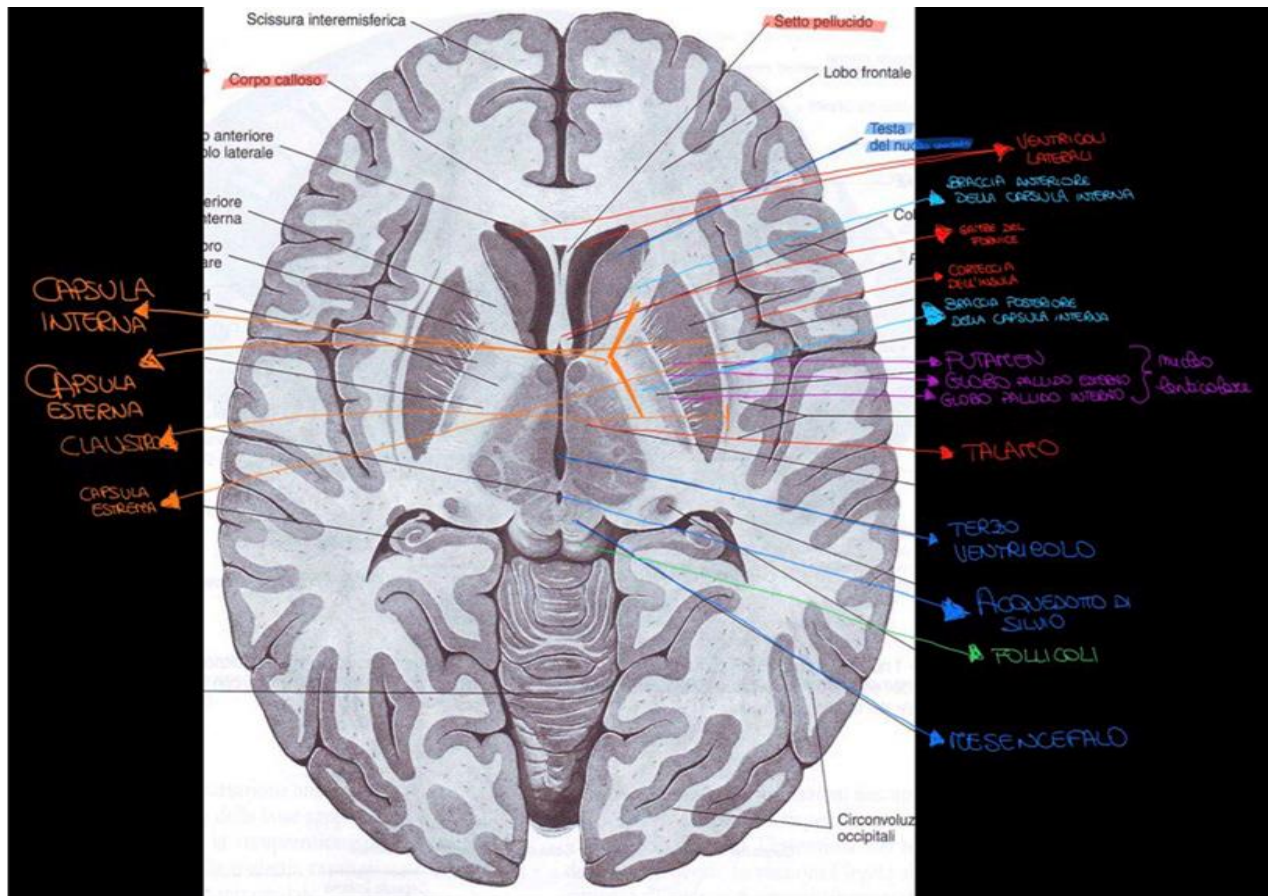


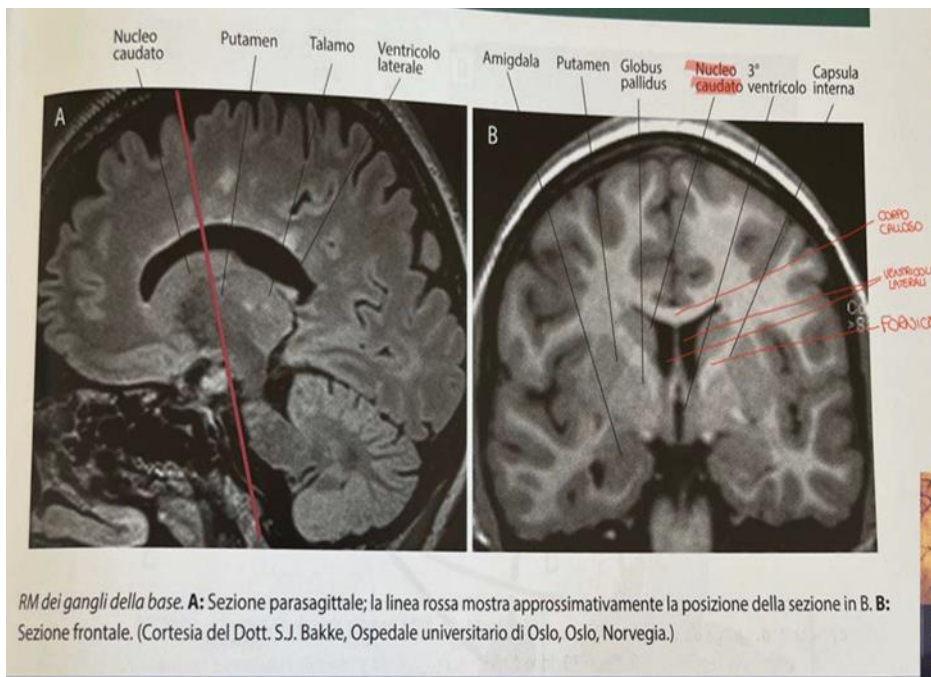
LEZIONE 23 BARNI DI MERCOLEDÌ 25/05/2022

Sbobbinatori: Rosamaria Dimasi, Annamaria Manieri

Argomenti: organizzazione nuclei della base, via dopaminergica, patologie legate ai nuclei della base, via iperdiretta, emiballismo.



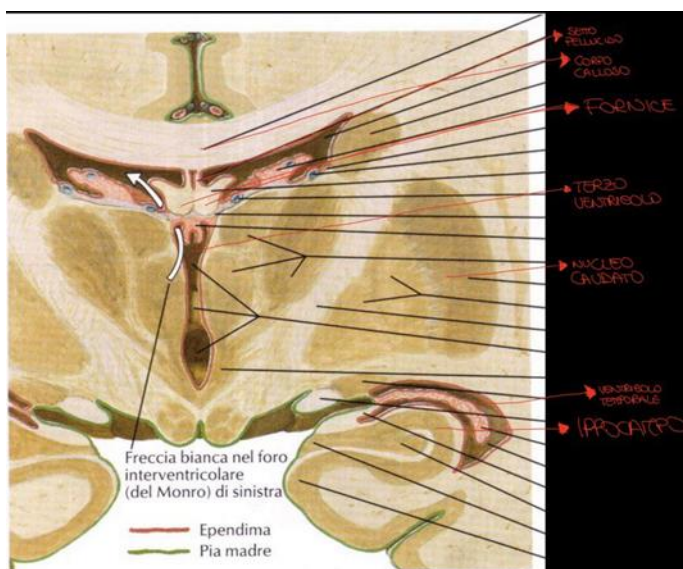
Sezione trasversale. Per orientarci ovviamente utilizziamo dei punti di repere indicati di seguito. Nell'immagine troviamo il corpo calloso, il setto pellucido, il fornice, i ventricoli laterali, la testa del nucleo caudato, braccia anteriore e posteriore della capsula interna (ricordiamo che nel braccio posteriore della capsula interna ci passa il fascio piramidale o della motricità volontaria), i due talami, il terzo ventricolo, procedendo poi caudalmente troviamo il mesencefalo con l'acquedotto di Silvio e i follicoli. Troviamo inoltre il nucleo lenticolare, ovvero l'insieme, dall'esterno verso l'interno di putamen, globo pallido esterno e globo pallido interno. Se si unisce il nucleo caudato con il nucleo lenticolare si ottiene il corpo striato. Vi è poi la sostanza grigia e la sostanza bianca detta anche centro semiovale. Troviamo poi il sistema delle capsule: la capsula interna, la capsula esterna che si trova lateralmente al putamen e la capsula estrema. Lateralmente alla capsula estrema troviamo il claustrum, un nucleo del telencefalo e infine la corteccia dell'insula, il lobo che non si vede dall'esterno.



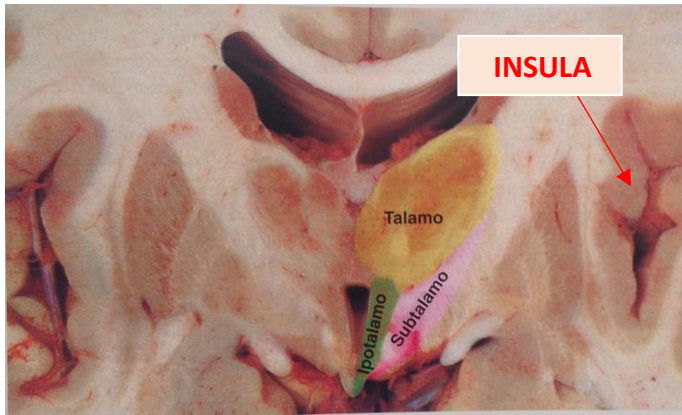
Risonanza magnetica, sezione sagittale (immagine a) e sezione frontale o coronale (immagine b).

Nell'immagine b ritroviamo il corpo calloso, i ventricoli, il setto pellucido, i forni, il nucleo caudato e la capsula interna. È molto importante il rapporto tra la testa del nucleo caudato e i ventricoli; si vedrà infatti successivamente che

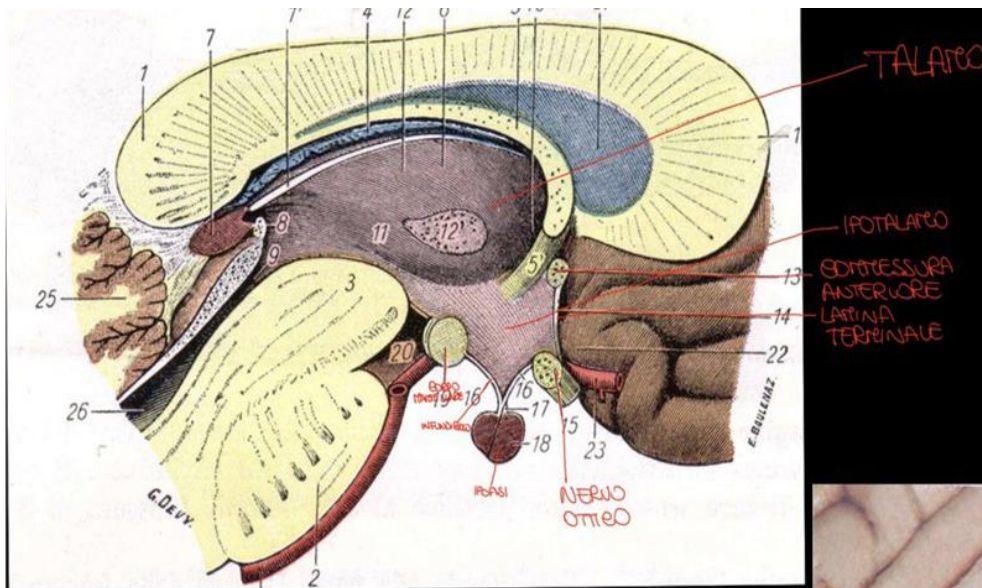
nella Corea di Huntington dove vi è una diminuzione per cause patologiche del nucleo caudato, vi è un aumento delle dimensioni dei ventricoli non perché questi ultimi si sono ingranditi bensì come conseguenza della diminuzione della testa del nucleo caudato. La testa del nucleo caudato rappresenta la parete laterale del corno anteriore del ventricolo superiore.



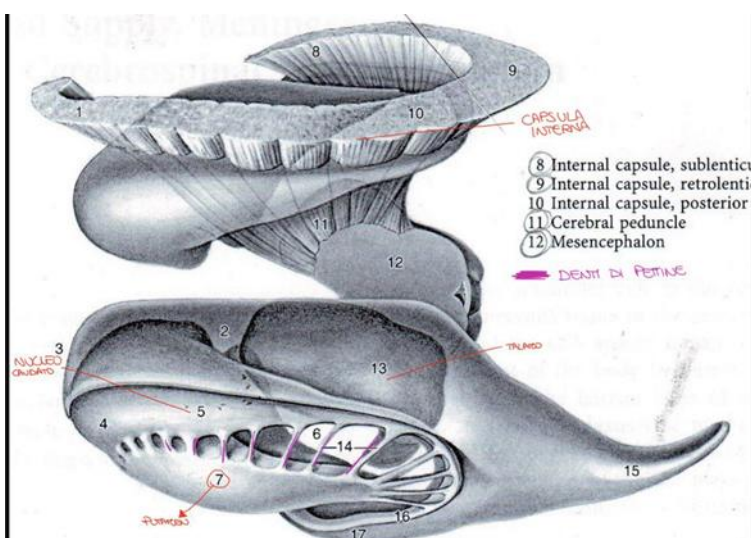
Ritroviamo nell'immagine il corpo calloso, il setto pellucido, i forni, il talamo e il terzo ventricolo. In basso a destra troviamo una struttura avvolta su sé stessa ovvero l'ippocampo. Sopra l'ippocampo troviamo il ventricolo temporale. Nell'Alzheimer troviamo il rapporto tra l'ippocampo e il ventricolo molto ridotto perché l'ippocampo, sede della memoria nei pazienti affetti dal morbo fa difetto.



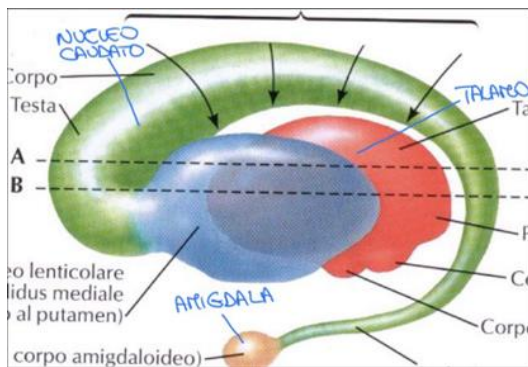
Sezione frontale. Nell'immagine ritroviamo l'insula, il talamo, sotto al talamo vi è l'ipotalamo e lateralmente vi è una regione che collega il nucleo lenticolare, in particolar modo il globo pallido al talamo, ovvero il subtalamo. Nel subtalamo ci sono due nuclei importanti, il nucleo subtalamico di Luys e la zona incerta.



Sezione sagittale. Nell'immagine ritroviamo il talamo, l'ipotalamo, il fornice, l'ipotalamo, la commessura anteriore, la lamina terminale, il nervo ottico, l'infundibolo e l'ipofisi. Vi è poi il corpo mammillare, un corpo diencefalico che farà parte del sistema limbico.



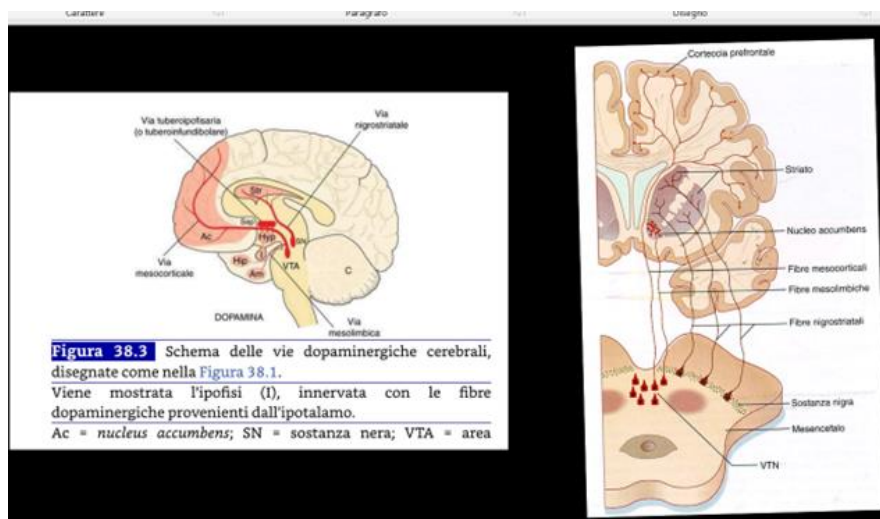
Nell'immagine ritroviamo in basso una specie di "denti di pettine" che collegano il putamen (7) al nucleo caudato. Gli spazi generati dai "denti di pettine" sono riempiti dai fasci della corona radiata, dal fascio corticospinale o piramidale o della motricità volontaria. La via motoria dopo la capsula interna va nei nuclei motori dei nervi cranici e negli alfa - motoneuroni spinali.



Nell'immagine ritroviamo il talamo e il nucleo caudato che si collega con l'amigdala.

I nuclei della base hanno diverse funzioni. La via piramidale va al midollo spinale e ai nuclei dei nervi cranici. Quando si pianifica un movimento viene aiutata in parallelo dal cervelletto e dai nuclei della base. Un tempo i nuclei della base e il cervelletto venivano messi in relazione esclusivamente con il movimento, oggi invece oltre al movimento vi sono altre funzioni cognitive sia per il cervelletto che per i nuclei della base. Con cognitive ci si riferisce alla riflessione mentale. Le patologie più importanti legate ai nuclei della base sono la Corea di Huntington, il Parkinson e l'emiplegia. Pur essendo patologie legate ai nuclei della base si manifestano con fenomeni differenti, ad esempio, il Parkinson è caratterizzato da una lentezza dei movimenti a differenza dell'emiplegia dove vi è un'assenza di forza notevole.

Differenza tra movimento del cerebellare e movimento del parkinsoniano: il parkinsoniano ha un movimento molto lento, si parla di ipocinesia. Ha amimia del volto e un atteggiamento in flessione; difatti il tronco è flesso in avanti, si ha una flessione dell'avambraccio sul braccio, il passo viene rallentato e si parla addirittura del parkinsoniano scompensato ovvero quello in cui non si riesce a staccare l'arto da terra e per andare avanti vi è il movimento di strusciare la suola delle scarpe sul pavimento. Nel malato cerebellare abbiamo il tremore intenzionale mentre nel parkinsoniano si ha il tremore adiposo che va a diminuire quando si effettua un movimento volontario.



Quando si parla di nuclei della base si parla di nuclei che sono appunto alla base del cervello ma da un punto di vista funzionale i nuclei sono collegati al mesencefalo. Sono presenti degli assoni che collegano la sostanza nigra ai nuclei della base. Queste fibre si chiamano nigrostriatali e producono dopamina. Il deficit di dopamina è la

classica situazione che si verifica nel Parkinson difatti si cura con la levodopa che è un precursore della dopamina che attraversa la barriera ematoencefalica. Ci troviamo nel tronco encefalico. Tutte le sostanze prodotte dal tronco dell'encefalo hanno un'influenza sul cervello, ad esempio la dopamina, l'acetilcolina, la serotonina, l'istamina, sono sostanze troncoencefaliche che dialogano con il cervello attraverso varie vie. La via dopaminergica che analizziamo in relazione al Parkinson

[illegible]

Diagram illustrating the basal ganglia circuitry, showing the direct and indirect pathways.

Direct Pathway (DIRETTA):

- Nucleo caudato:** Contains D₁ receptors and GABA SP/DYN neurons.
- Putamen:** Contains D₁ and D₂ receptors, M and S cell types, and GABA ENK neurons.
- Globus pallidus (GP):** Contains GABA SP neurons.

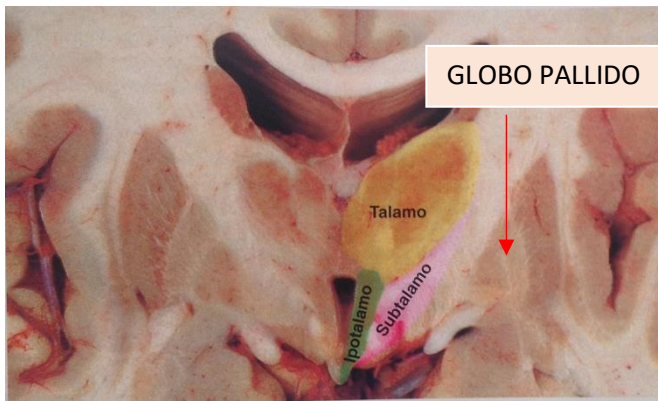
Indirect Pathway (INDIRETTA):

- Putamen:** Contains D₂ receptors, M and S cell types, and GABA ENK neurons.
- Globus pallidus (GP):** Contains GABA SP neurons.
- Substantia nigra (SN):** Contains SN_d (dorsal) and SN_v (ventral) neurons.

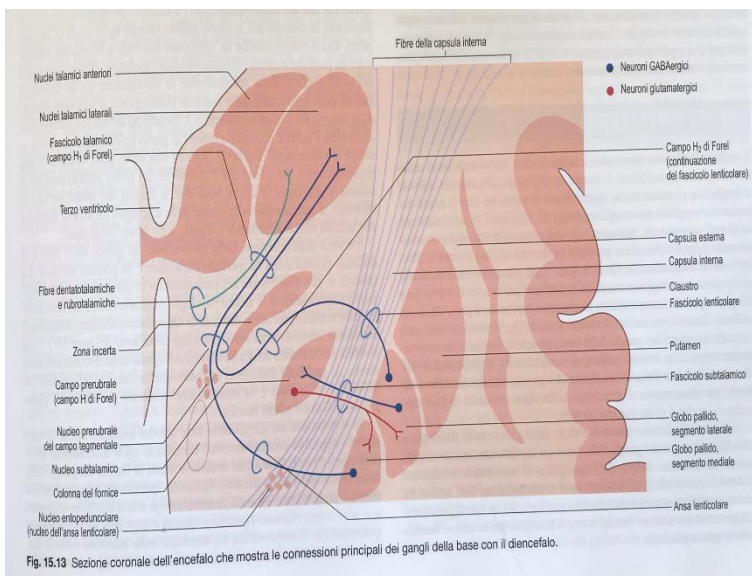
Neostriato: Indicated by a red arrow pointing to the Nucleo caudato and Putamen.

Mesencefalo: The midbrain region, shown at the bottom right.

Nell'immagine con M indichiamo la zona della matrice, con S la zona degli striosomi. La via che parte dagli striosomi è la via diretta mentre quella che parte dalle cellule della matrice è quella indiretta. Nel mesencefalo è presente la sostanza nigra che si divide in due parti: sostanza nigra reticolata e sostanza nigra compatta. Le fibre nigrostriatali nascono dalla sostanza nigra compatta e vanno allo striato. In questo circuito si va poi dallo striato al talamo e dal talamo alla corteccia. Per arrivare dallo striato al talamo questo circuito utilizza una porta d'uscita ovvero la sostanza nigra parte reticolata e il globo pallido interno.

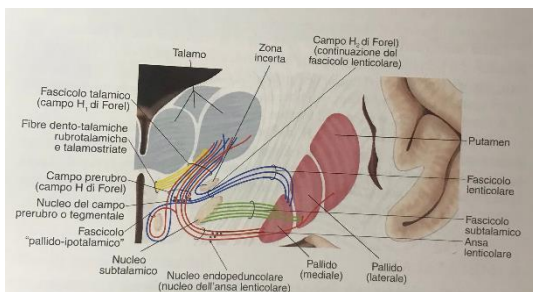


In questo circuito manca il mesencefalo. Si parte dal mesencefalo, si arriva al globo pallido e da quest'ultimo e dalla sostanza nigra parte reticolata, si arriva al talamo e dal talamo alla corteccia. Dal globo pallido per andare al talamo si attraversa lo spazio di mezzo dove c'è la capsula interna e dove più in basso c'è il subtalamo.

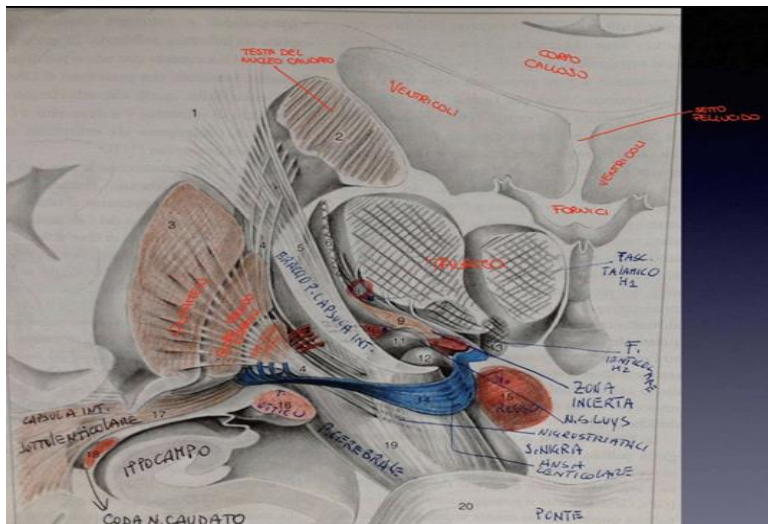


Nell'immagine vediamo le fibre che dal globo pallido vanno al talamo. Troviamo la zona incerta, il nucleo sub-talamico di Luys, il talamo, globo pallido esterno e interno. I fasci che collegano il globo pallido al talamo si chiamano fascicolo lenticolare e ansa lenticolare che hanno un comportamento diverso. Il fascicolo lenticolare attraversa la capsula interna mentre l'ansa lenticolare gira intorno alla capsula interna ma non la attraversa. La zona compresa tra la zona incerta e il nucleo sub-talamico di

Luys è detta campo H di Forel (o campo perizonale, sono sinonimi). Si hanno due zone, H1 e H2. Il campo H2 di Forel è la zona che fa riferimento al fascio lenticolare, mentre il campo H1 di Forel fa riferimento al fascicolo talamico formato da quattro fasci: il fascicolo lenticolare, l'ansa lenticolare, il fascio che origina dal nucleo dentato del cervelletto e il fascio che origina dal nucleo rosso parvo del mesencefalo. Il campo H1 di Forel è tra la zona incerta che sta sotto e il talamo che sta sopra mentre il campo H2 di Forel è tra la zona incerta che sta sopra e nucleo sub-talamico che sta sotto.



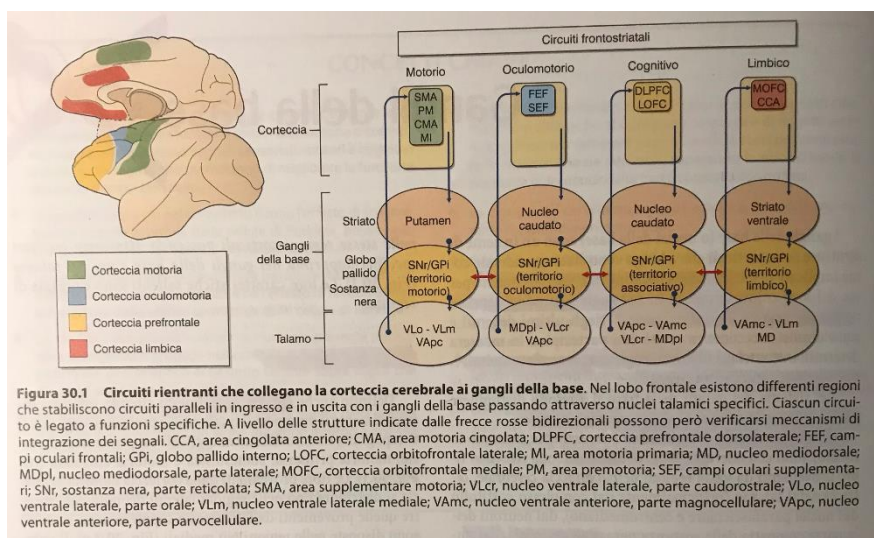
In questa immagine si nota bene come il fascicolo lenticolare attraversa la zona interna mentre l'ansa lenticolare la aggira.



Visione tridimensionale.

I limiti della capsula interna sono medialmente il nucleo caudato e il talamo mentre lateralmente si ha il nucleo lenticolare.

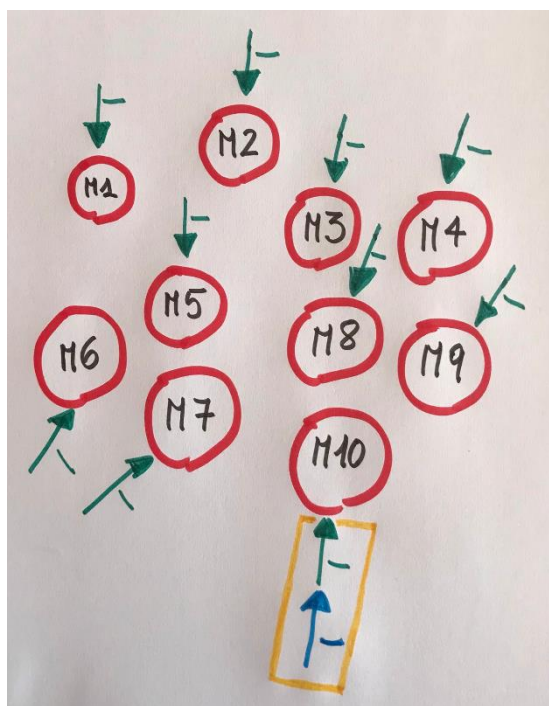
I nuclei della base assorbono a diverse funzioni, non sono quindi adibiti solo all'esecuzione dei movimenti ma servono anche per l'apprendimento motorio, per ripetere i movimenti appresi, i movimenti riflessi, alla presa di decisione, a non fare movimenti che non desideriamo fare, ecc... Sono dunque collegati non solo alla corteccia motoria, ma anche alla corteccia sensitiva e alla corteccia limbica, quella degli affetti.



I nuclei della base (o gangli della base) sono coinvolti in vari circuiti: motorio, oculomotorio, cognitivo e limbico. Non è necessario ricordare questi circuiti nel dettaglio ma è fondamentale capire che i nuclei della base non sono soltanto alla base del movimento ma sono coinvolti in vari processi (movimento dell'occhio ecc.); quando ci costruiamo delle rappresentazioni mentali, riusciamo a scomporre il pensiero in un prima e in un dopo e ad occupare degli spazi

mentali che nascono, secondo alcuni, dalla dinamica del movimento (ad esempio se voglio prendere un oggetto prima muovo la spalla, poi il gomito, il polso e poi la mano), perciò si riesce a gestire mentalmente il pensiero come scomposto in tanti movimenti con una certa temporizzazione.

Per decidere un movimento si hanno tante possibilità e i nuclei della base aiutano, insieme alla corteccia, a prendere la decisione più opportuna nel raggiungere quell'obiettivo. Si parla non più di movimento fisico ma di movimento mentale. Alle persone affette di disturbo ossessivo-compulsivo (coloro che fanno sempre le stesse cose) manca questa transizione da un modello comportamentale a un altro. Nel wisconsin test nell'Alzheimer, ad esempio, con le carte bisogna capire qual è il criterio di selezione delle carte e in questo caso c'è appunto una transizione tra una scelta e un'altra. Si parla di elasticità cognitiva, alla quale partecipano anche i nuclei della base; se non si ha questa elasticità si può andare incontro a situazioni patologiche.



“il modo più efficiente di far emergere un pattern motorio oppure mentale fra tutti i possibili pattern si ottiene con una serie di due connessioni inibitorie in successione.”

Sostanzialmente questa frase ci fa capire che c'è più modulazione se dico di no ad un freno rispetto a quando dico di sì all'acceleratore. Nelle lezioni precedenti abbiamo visto la funzionalità del cervelletto e avevamo visto che quando una cellula, ad esempio quella a canestro o una stellata, inibisce non significa che il risultato sia un'inibizione. In questa immagine vediamo come nella nostra mente esistono diverse modalità, per compiere un'azione (ad esempio per muovere un oggetto), ed esse sono tutte inibite; è abbastanza intuitivo quindi comprendere che il movimento scelto deve essere disinibito. In molti testi di neurologia si parla di “inibire il rumore di fondo” ossia i movimenti inibiti. Esso è chiamato anche “effetto cocktail party”.

L'effetto cocktail party si riferisce all'abilità delle persone di concentrarsi su una sola persona che parla o su una conversazione in un ambiente rumoroso. (fonte: sito web Widex)

-PRINCIPALI SEGNI CLINICI DELLA MALATTIA DI PARKINSON:

IPOMIMIA Viso inespressivo. (Basta pensare al collegamento tra i nuclei della base e l'emotività, ossia il sistema limbico).

DIMINUZIONE MOVIMENTI AUTOMATICI Riduzione del pendolarismo degli arti superiori durante la deambulazione.

IPOCINESIA Riduzione del numero, dell'ampiezza e della velocità dei movimenti volontari e automatici (incrociare le gambe quando si è seduti, inghiottire prontamente la saliva e dunque scialorrea).

BRADICINESIA Prevalenza della lentezza nei movimenti (il malato parkinsonismo non è soltanto "lento all'avvio del movimento", quando si riscontra un allungamento del tempo fra il comando e l'inizio della contrazione muscolare, aumento del tempo di reazione;) ma è presente anche un aumento del tempo dall'inizio alla fine del movimento che si vuole compiere.

FREEZING ("fenomeno calamita", come se la pianta del piede fosse appiccicata al suolo come una calamita) Difficoltà ad iniziare la deambulazione.

FESTINAZIONE Accelerazione progressiva della marcia, il paziente con il tronco flesso si getta in avanti come ad inseguire il proprio centro di gravità.

POSTURA La postura prevalente è una flessione involontaria del tronco (*atteggiamento captocormico*, ossia la flessione in avanti del tronco) e degli arti. Il paziente non è capace di compiere i normali aggiustamenti posturali, per esempio quando si passa dalla posizione supina a quella seduta o quando effettua flessione degli arti inferiori.

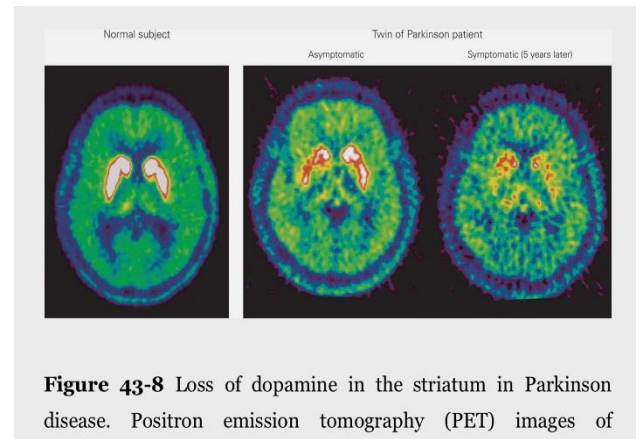
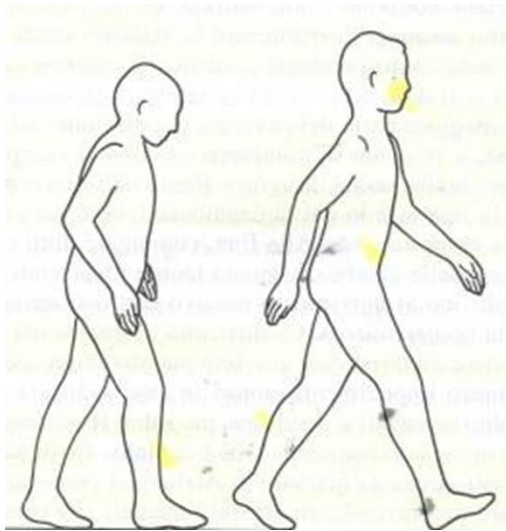
RIGIDITA'

Aumento del tono muscolare a carico sia degli agonisti che degli antagonisti (rigidità uniforme nell'ambito del movimento come quando si piega un tubo di piombo).

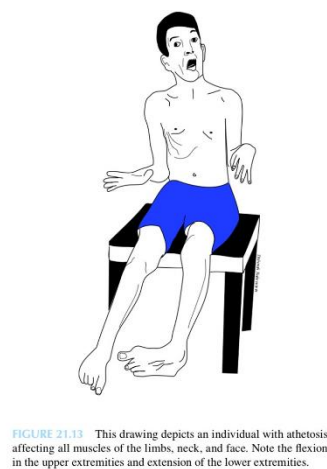
-DIFFERENZA TRA UN EMIPLEGICO E DI UN PARKINSONIANO: se noi prendiamo il braccio di un emiplegico, che non ha forza e non si può muovere, e lo spostiamo all'inizio fa resistenza a causa dei muscoli spastici e poi c'è il fenomeno del cosiddetto "coltello a serramanico"; se facciamo la stessa cosa ad un paziente che ha il Parkinson il movimento è a scatti ed è chiamato "fenomeno della ruota dentata". Nel parkinsoniano non si parla di spasticità perché aumenta il tono muscolare non solo degli antagonisti (tra questi gli antigravitari), come nella plegia, ma anche degli agonisti. Nel parkinsoniano perciò non si parla di spasticità ma di rigidità.

Nell'immagine sottostante a sinistra, vediamo a sinistra una persona che ha il Parkinson, e a destra una persona sana. Nel parkinsoniano vediamo l'atteggiamento in flessione del tronco (atteggiamento captocormico), diminuzione della lunghezza del passo, la difficoltà nello staccare i piedi da terra.

Nell'immagine sottostante a destra invece, vediamo, con la PET, a livello dei gangli della base, dove ci dovrebbe essere un sacco di dopamina, che nel parkinsoniano la sua concentrazione diminuisce man mano che la patologia avanza negli anni.



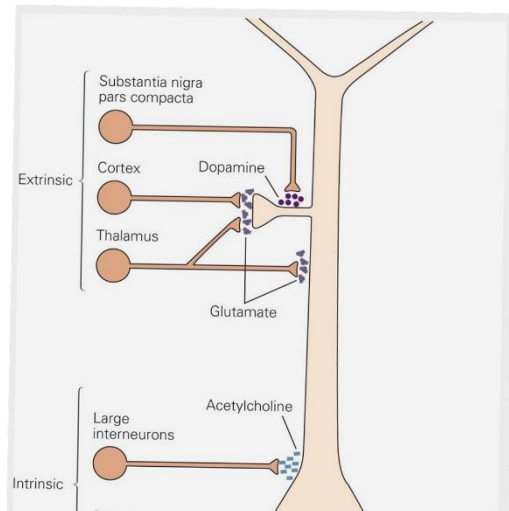
L'assenza di secrezione di dopamina è dovuta alla morte dei neuroni e alla neurotossicità che è dovuta a varie proteine che si accumulano; l'ubiquitina e il proteasoma sono "gli spazzini" delle proteine che devono essere smaltite in tutte le cellule, quindi anche nei neuroni, e se questo smaltimento non avviene abbiamo di conseguenza un accumulo di queste che provocano effetti neurotossici.



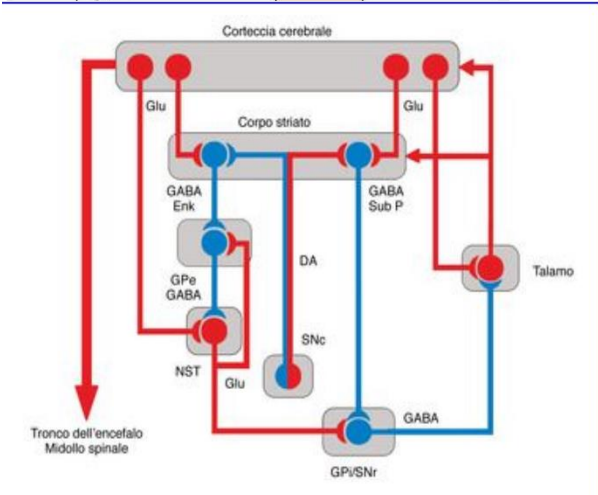
Nella corea di Huntington invece, al contrario, c'è una ricchezza di movimenti involontari. Parliamo di queste due patologie (Parkinson e Corea di Huntington) insieme perchè riguardano entrambe i gangli della base: nel Parkinson abbiamo un deficit della via nigro-striatale e assenza di dopamina, nella corea di Huntington invece abbiamo un deficit del nucleo caudato, in particolare le cellule della matrice. Proprio per questo, nel caso di questa patologia, i ventricoli laterali sono molto grandi perchè non vediamo la testa del nucleo caudato.

Domanda: Che medicinali si danno ai pazienti che ne soffrono?

Risposta: Per la corea di Huntington c'è una terapia di supporto, ma non una cura. Mentre nel Parkinson, sapendo che c'è un deficit di dopamina, al paziente viene somministrato un precursore della dopamina, che riesce a superare la barriera ematoencefalica, chiamato levodopa. Il problema del Parkinson è che di solito questa terapia negli anni declina, non ha più la stessa efficacia.

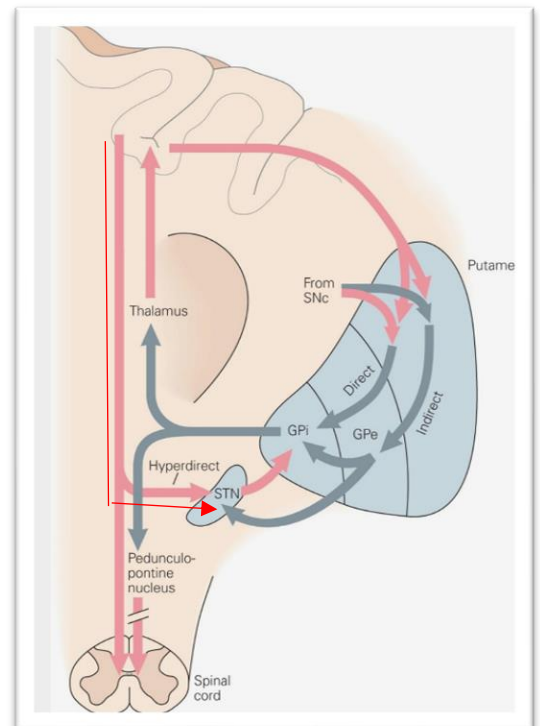


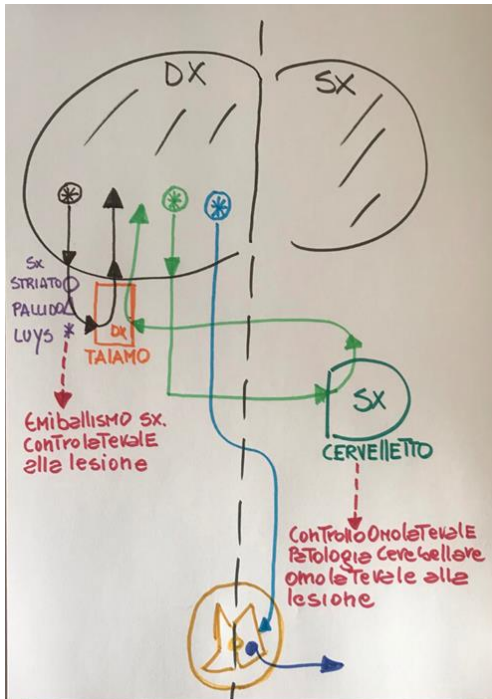
I neuroni, in questa immagine, sono negli striosomi e sono chiamati medium spiny neuron (neuroni medi con le spine); le spine sono una modalità della costruzione dei circuiti fondamentale, ad esempio in giovane età si hanno più spine e più memoria rispetto ad un'età più tarda dove si ha meno elasticità cognitiva. La corteccia e il talamo vanno all'apice della spina; (questo processo è molto simile a quello delle fibre muscolari e rampicanti del cervelletto) la corteccia va al GABA ma colei che modula e "comanda" è la dopamina che è nel collo della spina (guarda immagine a sinistra).



Il prof ha fatto un breve riepilogo sulla **via diretta** che facilita il movimento e sulla **via indiretta** che inibisce il movimento (trattate nella lezione 22) e ha aggiunto che esiste anche un'altra via: la **via iperdiretta**.

La **via iperdiretta** (nell'immagine a destra, freccia rossa) va direttamente dalla corteccia al nucleo subtalamico di Luys. In questa immagine, inoltre, vediamo anche come i nuclei della base hanno rapporto anche con il midollo spinale, per muoversi, e prima di arrivarci si fermano nel tronco dell'encefalo nel nucleo peduncolo pontino il quale è molto importante per la terapia; si parla di Deep Stimulation, nuove terapie dove si va a stimolare con degli elettrodi o con la stimolazione transcranica, e il tutto si basa su una stimolazione elettrica anziché farmacologica. Una di queste terapie va a stimolare o il nucleo subtalamico di Luys o il nucleo peduncolo pontino.





Il concetto spiegato nell' immagine a fianco, non c'entra con ciò che è stato spiegato precedentemente, ma è fondamentale per capire il funzionamento del sistema nervoso nelle patologie.

L'**emiballismo** è dovuto a un deficit del nucleo subtalamico di Luys (questi nuclei sono due); il nucleo subtalamico di sinistra dialoga con la corteccia di sinistra e il nucleo subtalamico di destra dialoga con la corteccia di destra ed è per questo che l'emiballismo è controlaterale alla lesione (perché la corteccia di destra, ad esempio, controlla la metà di sinistra del corpo). Al contrario invece del cervelletto che ha un controllo omolaterale alla lesione.