

Λειτουργική Ανατομία Βασικών Γαγγλίων

Κινητικές Διαταραχές

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΒΛ. ΛΕΟΝΑΡΔΟΣ

Νευρολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Α' Νευρολογικής Κλινικής

Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Δομή παρουσίασης

- Εισαγωγή – “Εξωπυραμιδικό σύστημα”
- Στοιχεία ανατομίας βασικών γαγγλίων
- Λειτουργική οργάνωση βασικών γαγγλίων
- Κινητικές διαταραχές
 - Συσχέτιση με δυσλειτουργία βασικών γαγγλίων

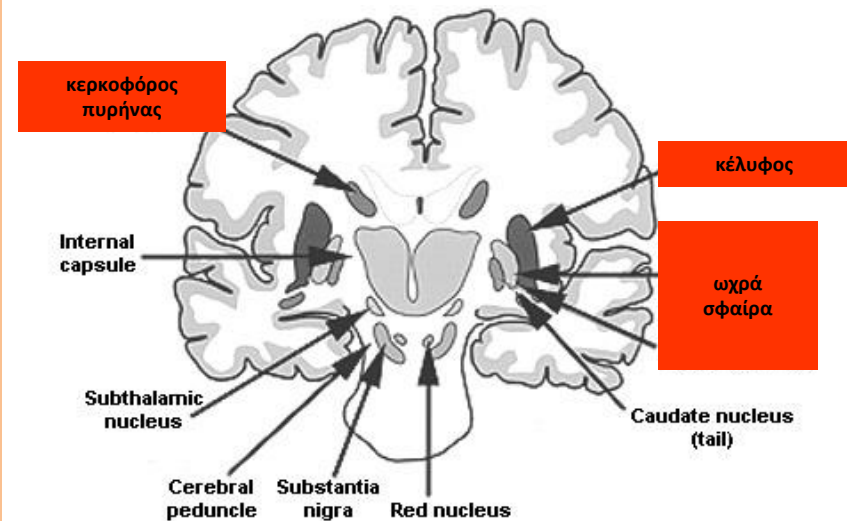
Εισαγωγή – “Εξωπυραμιδικό σύστημα”

Λειτουργική ανατομία κινητικών διαταραχών

- Ανατομική συσχέτιση κινητικών διαταραχών (movement disorders) με τα βασικά γάγγλια και τις συνδέσεις τους (“Basal ganglia clubs”)
- **Βασικά γάγγλια** (“the dark basements of the mind”) : η κύρια συνιστώσα του “εξωπυραμιδικού συστήματος”
- **Εξωπυραμιδικό σύστημα** : όρος, που μολονότι ανακριβής και εσφαλμένος (“misnomer”), είναι απίθανο να εγκαταλειφθεί στο προσεχές μέλλον της κλινικής νευρολογίας
- Εξωπυραμιδικό σύστημα : αδυναμία ακριβούς ορισμού (αφορά εξ αποκλεισμού ό,τι δεν περιλαμβάνεται στο πυραμιδικό σύστημα και την παρεγκεφαλίδα)

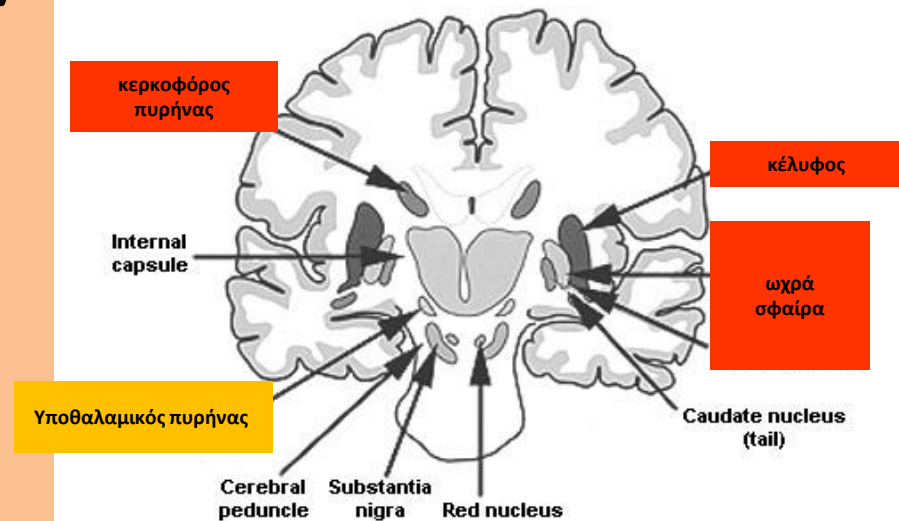
Εξωπυραμιδικό σύστημα

- Βασικά γάγγλια
 - κερκοφόρος πυρήνας
 - κέλυφος
 - ωχρά σφαίρα
- Υποθαλαμικός πυρήνας
- Μέλαινα ουσία



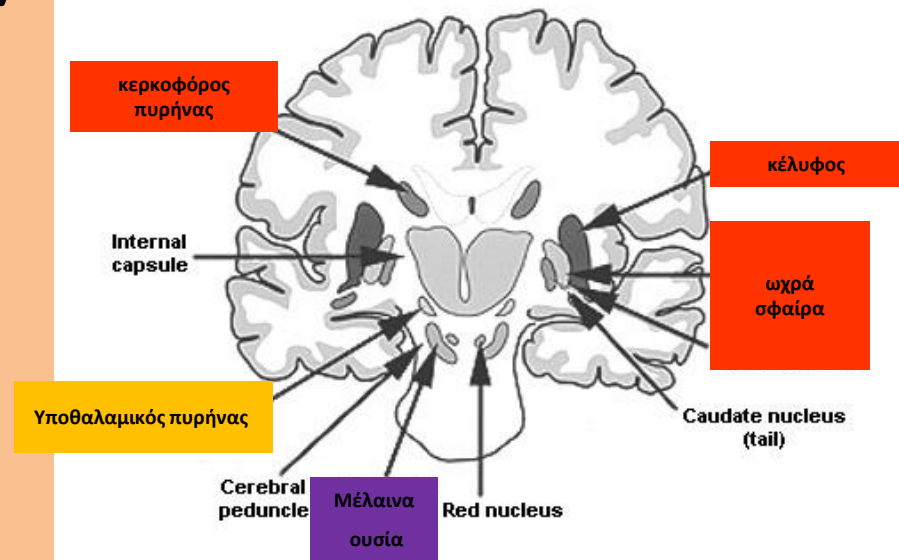
Εξωπυραμιδικό σύστημα

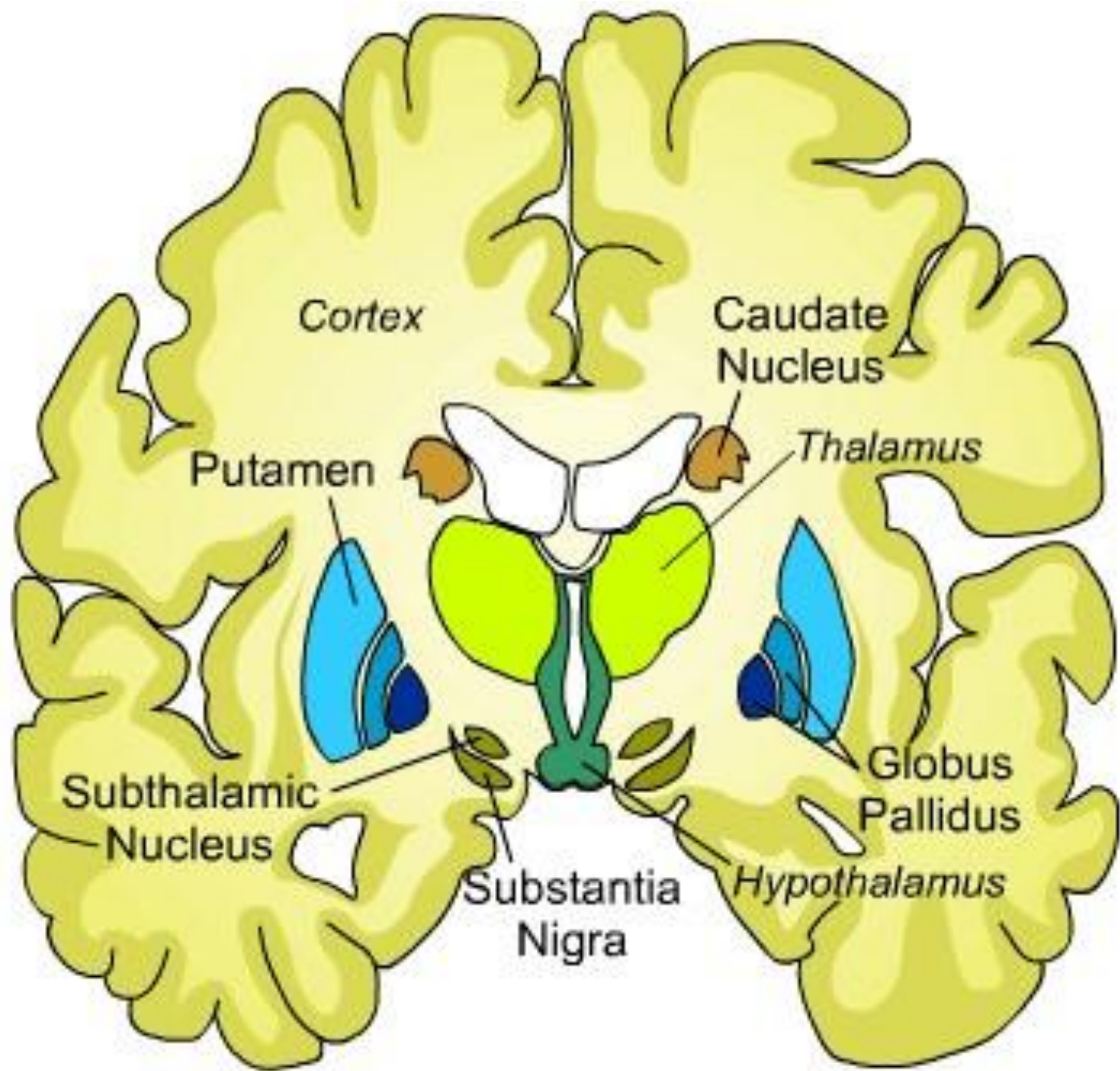
- Βασικά γάγγλια
 - κερκοφόρος πυρήνας
 - κέλυφος
 - ωχρά σφαίρα
- Υποθαλαμικός πυρήνας
- Μέλαινα ουσία

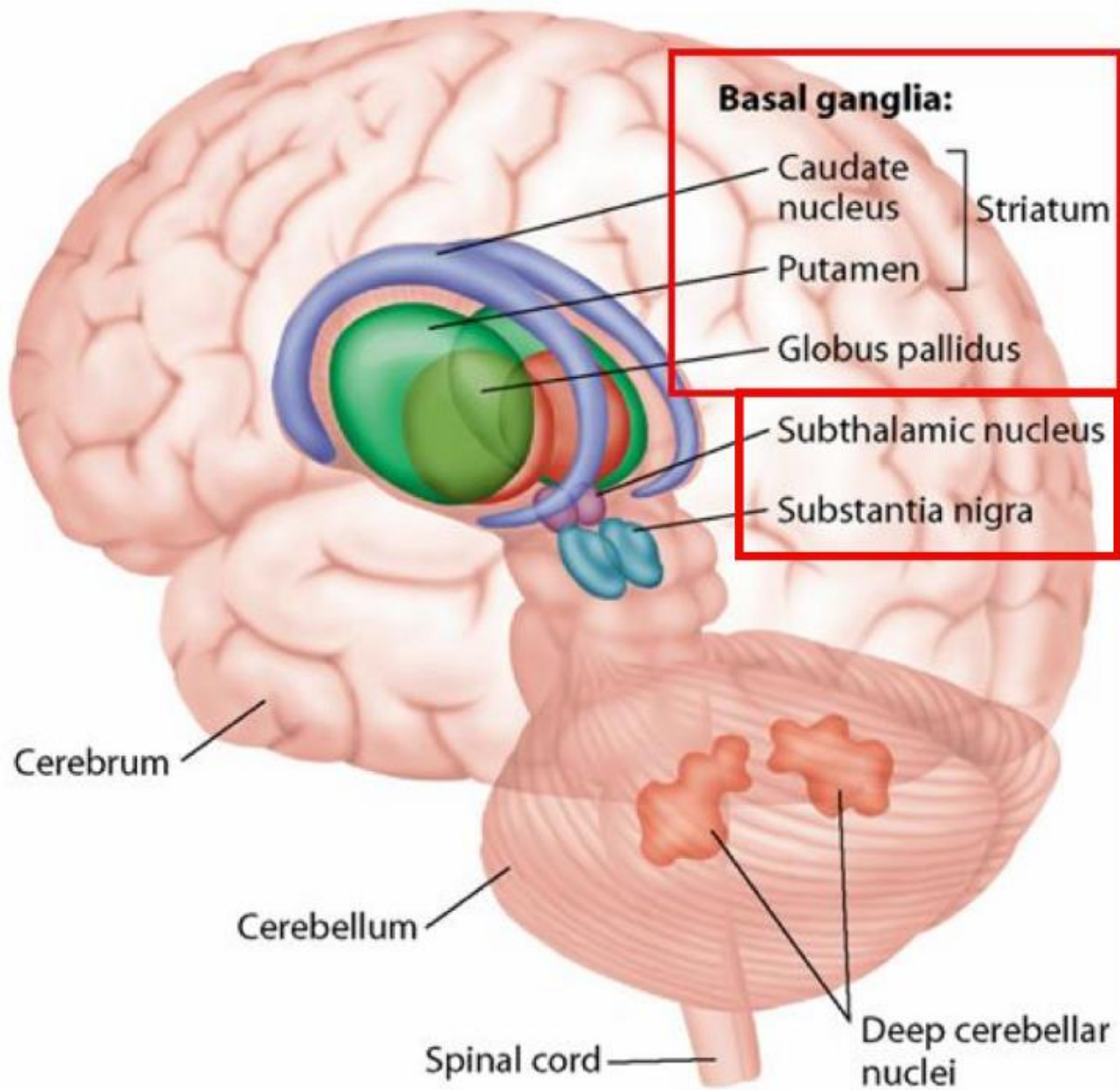


Εξωπυραμιδικό σύστημα

- Βασικά γάγγλια
 - κερκοφόρος πυρήνας
 - κέλυφος
 - ωχρά σφαίρα
- Υποθαλαμικός πυρήνας
- Μέλαινα ουσία



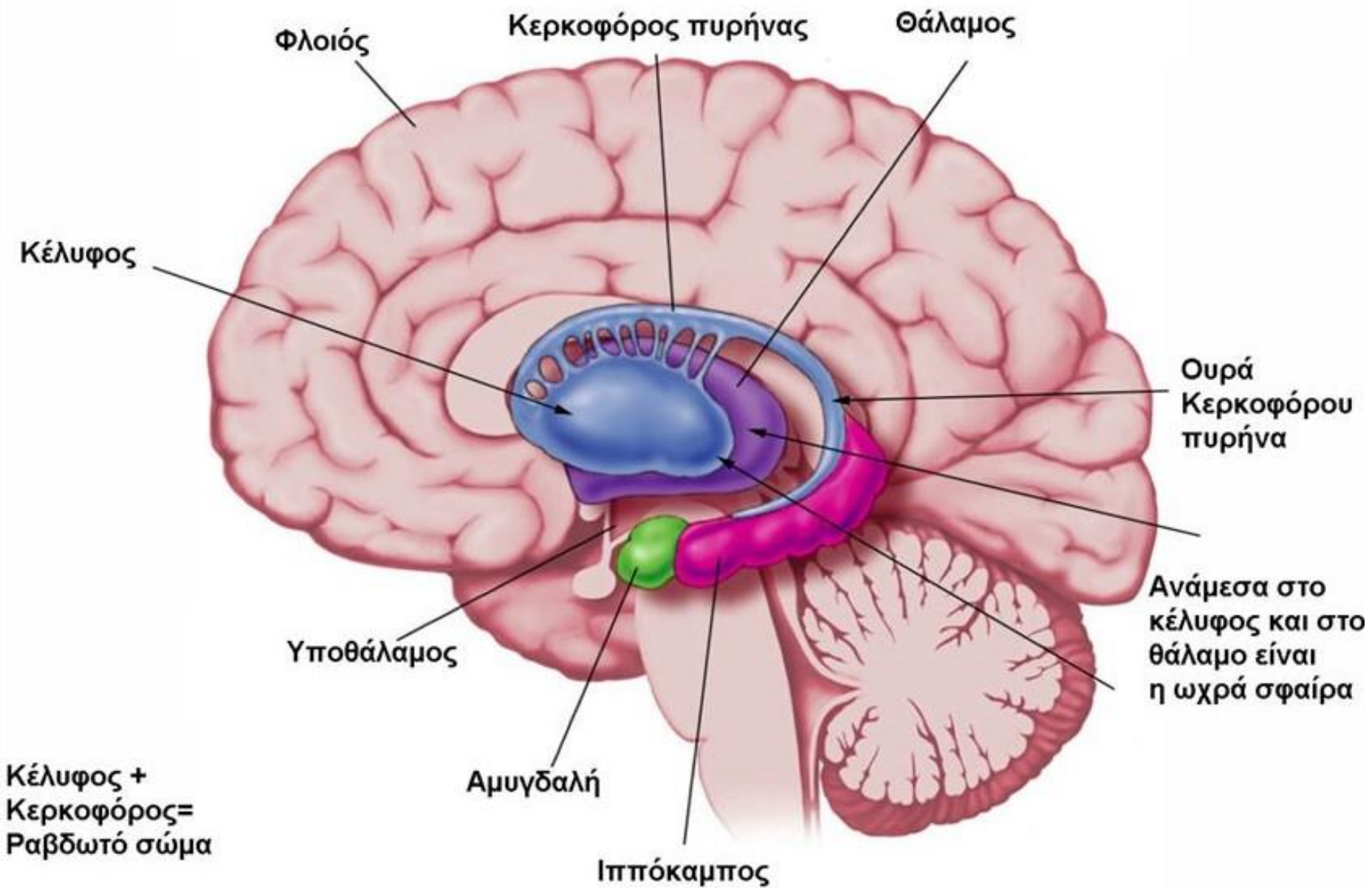




Στοιχεία ανατομίας βασικών γαγγλίων

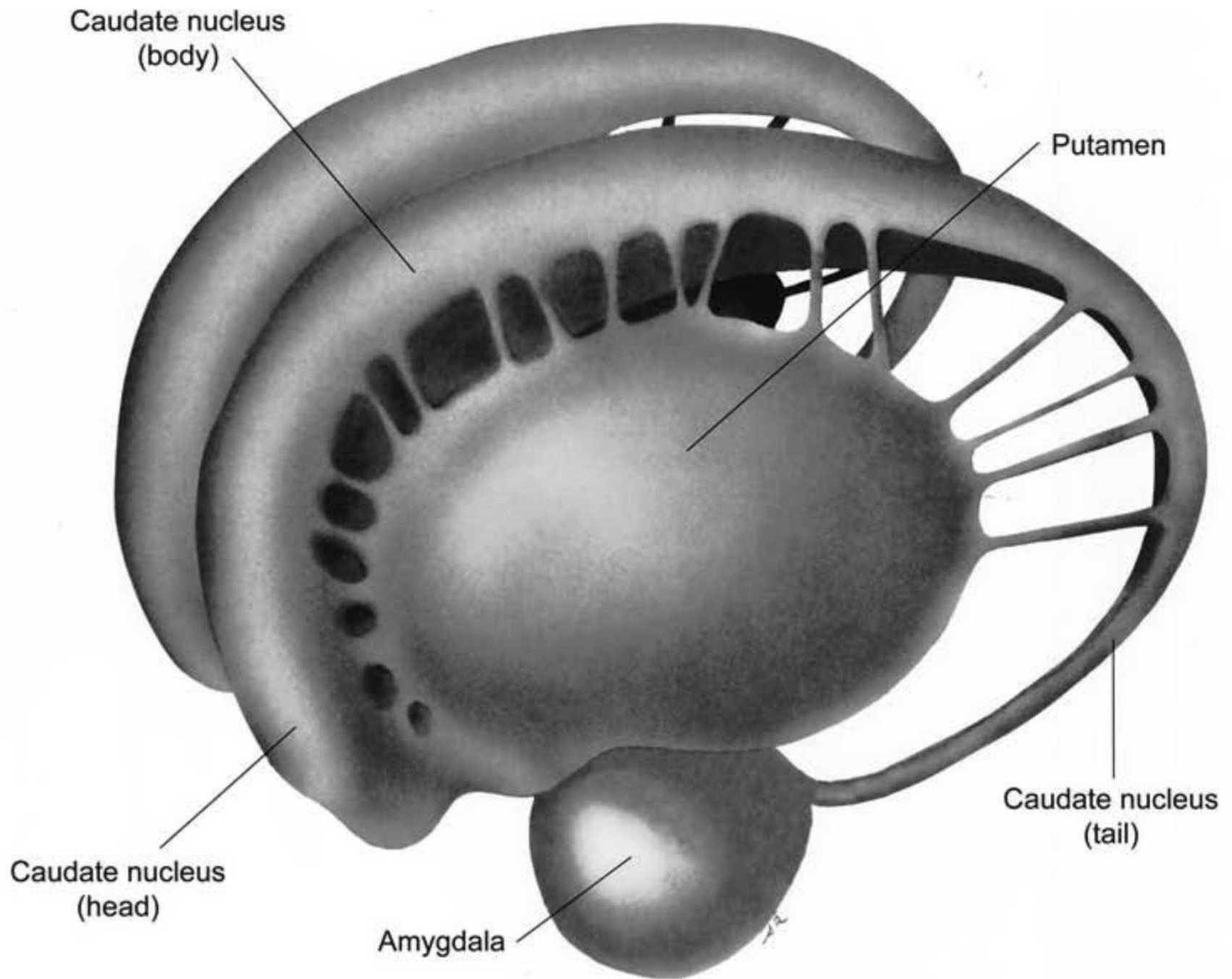
Βασικά γάγγλια : ορολογία

- **Ραβδωτό σώμα (striatum)**
 - ✓ **Κέλυφος φακοειδούς πυρήνα (putamen)**
 - ✓ **Κερκοφόρος πυρήνας (caudate nucleus)**
- **Φακοειδής πυρήνας (lentiform nucleus)**
 - ✓ **Κέλυφος (putamen)**
 - ✓ **Ωχρά σφαίρα (globus pallidus)**
 - Έσω μοίρα (GPi)
 - Έξω μοίρα (GPe)



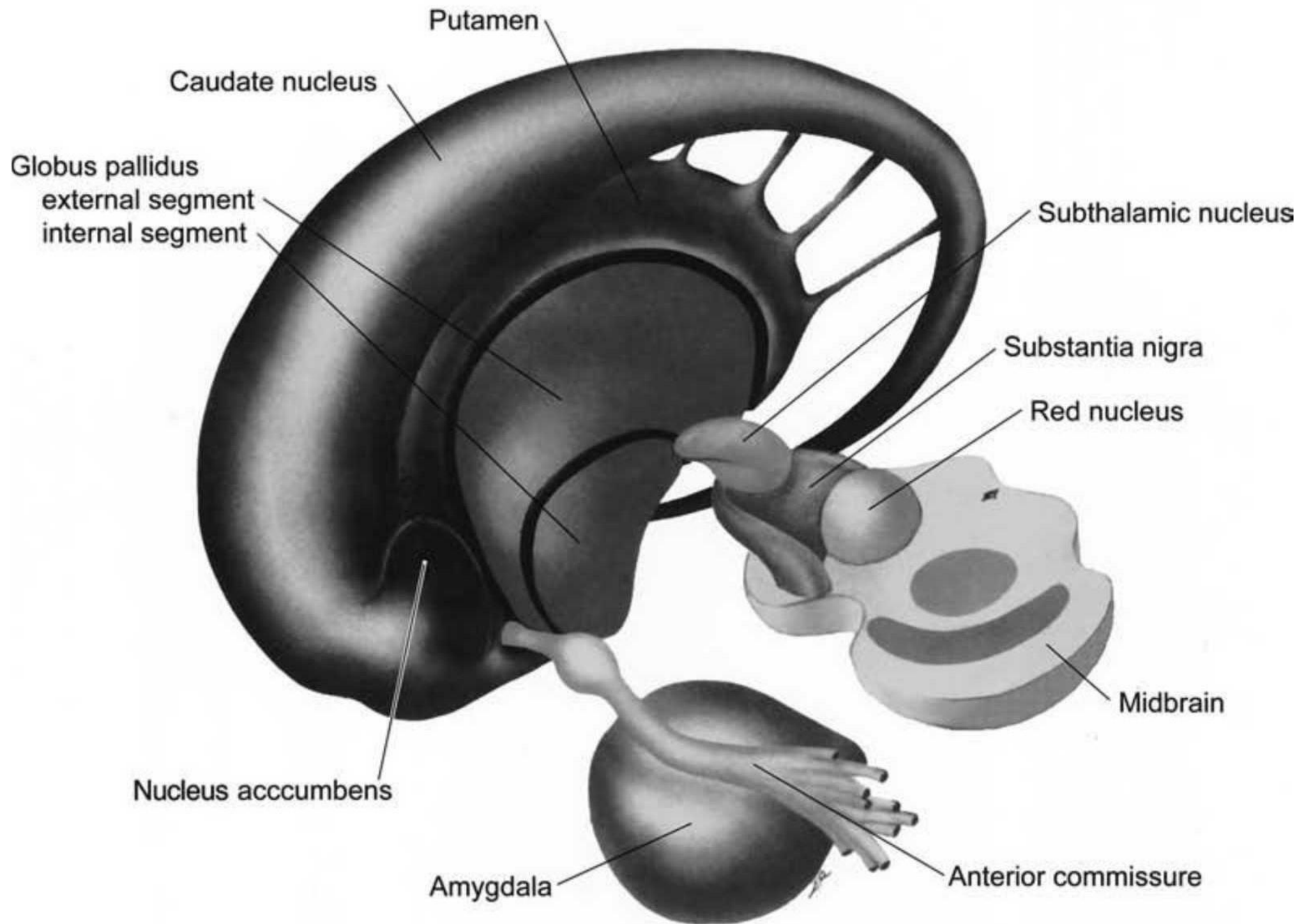
Κερκοφόρος πυρήνας

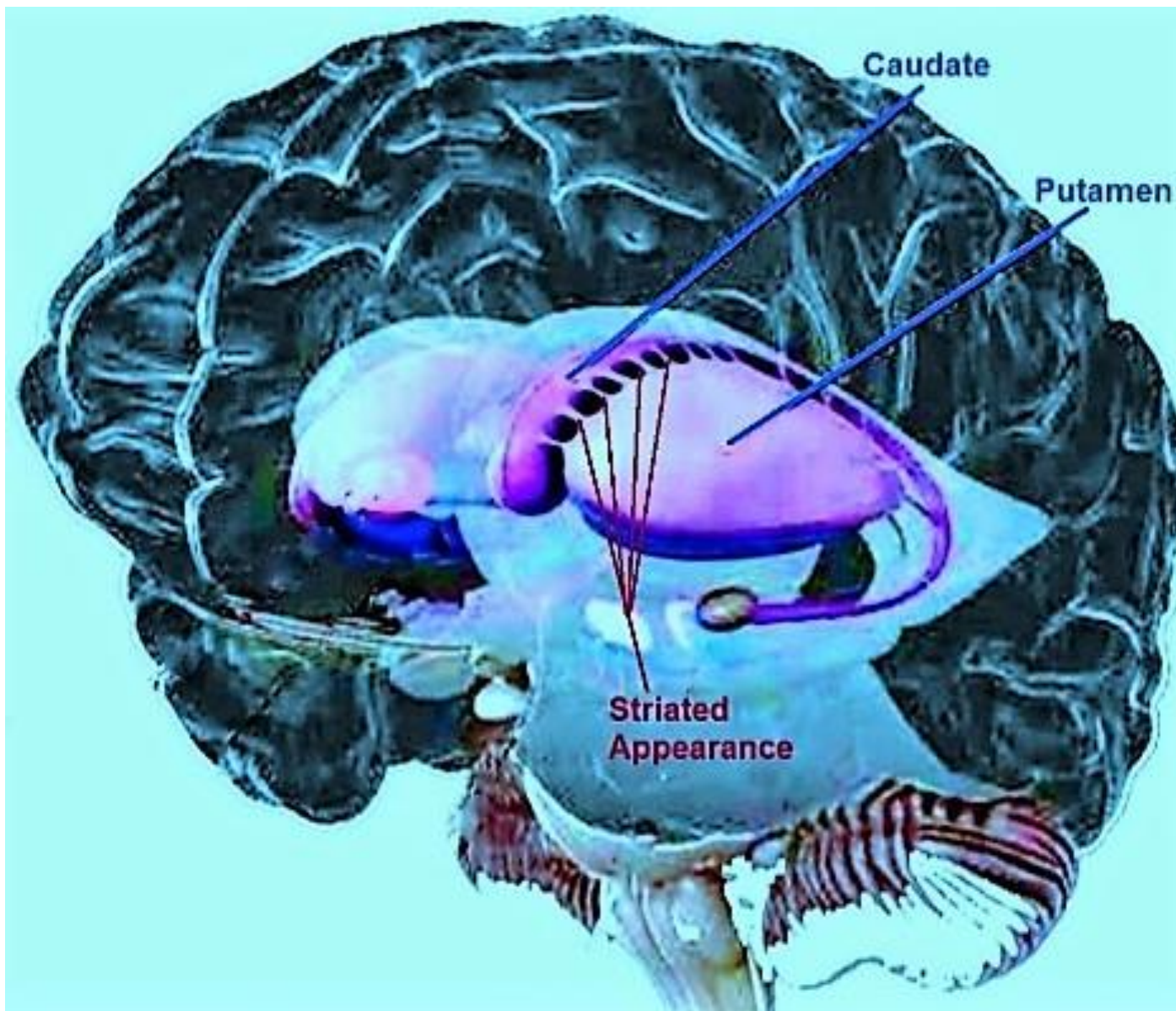
- Δομή με σχήμα επιμήκους “C” με το άνοιγμα προς τα κάτω και με κεφαλική κατεύθυνση
- Κείται αμέσως επί τα έσω της έσω κάψας
- **Κεφαλή** : βολβοειδής, με κεφαλική εντόπιση, σχηματίζει το πλάγιο τοίχωμα του προσθίου κέρατος της πλάγιας κοιλίας
- **Σώμα** : τοξοειδές, με ραχιαία / ουραία πορεία και βαθμιαία στένωση, κείται ραχιαίως και πλαγίως του θαλάμου
- **Ουρά** (αρχαιοελληνικώς “κέρκος”) : βαθμιαία στένωση, περιστροφή γύρω από το οπίσθιο πλάγιο όριο του θαλάμου με κατεύθυνση προς την κορυφή του κροταφικού λοβού



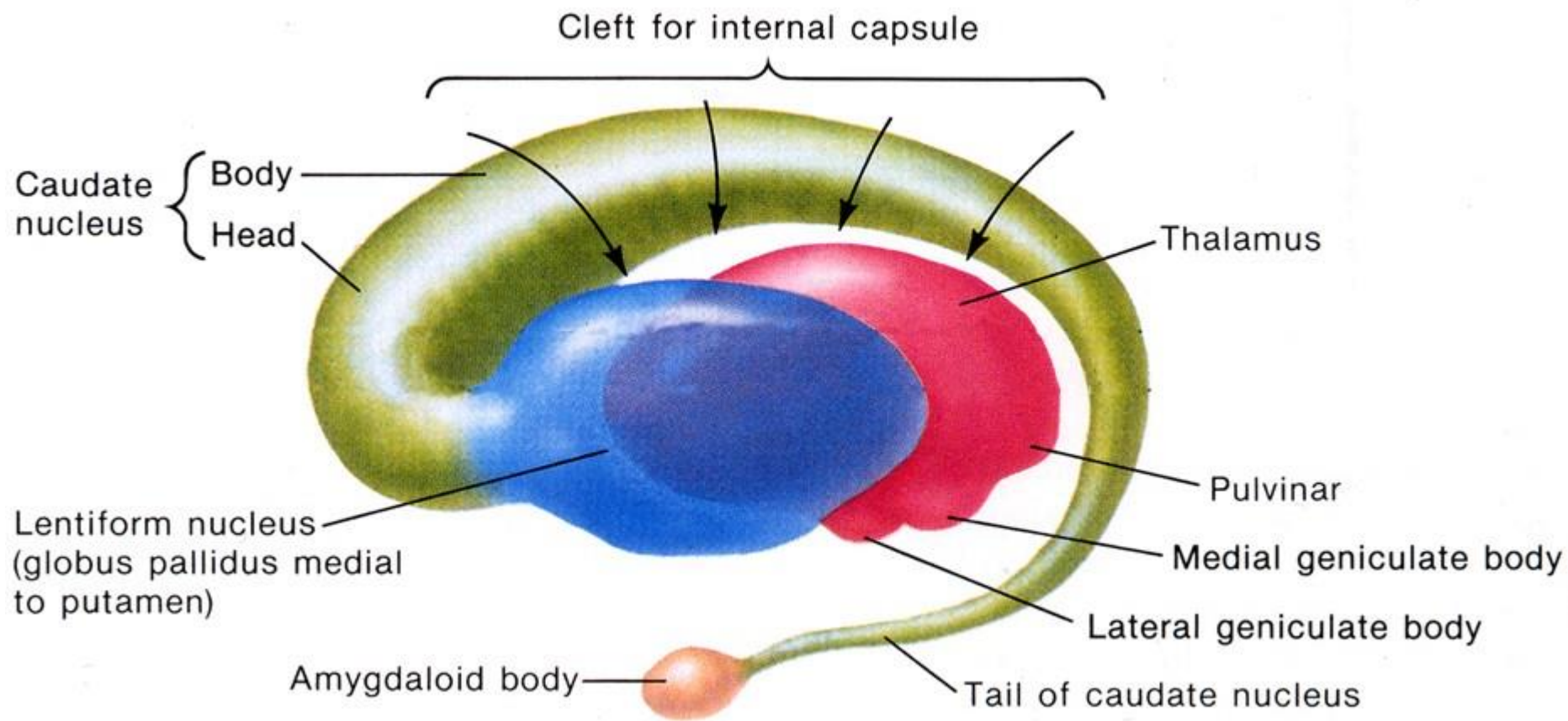
Κερκοφόρος πυρήνας

- Καθ' όλο το μήκος του, ο κερκοφόρος πυρήνας γειτνιάζει στενά με την **πλάγια κοιλία** (“παρακολουθεί την πορεία της”)
- **Συγχώνευση** κορυφής κεφαλής κερκοφόρου πυρήνα με το κέλυφος στο κεφαλικό άκρο προσθίου σκέλους έσω κάψας
- Διάσπαρτες, μικρές ταινίες κυττάρων καθ' όλο το μήκος του κερκοφόρου πυρήνα τον συνδέουν με το **κέλυφος** περνώντας διαμέσου της έσω κάψας
- **Επικλινής πυρήνας** (nucleus accumbens) : ομάδα κυττάρων στο πρόσθιο άκρο κερκοφόρου, τμήμα της κεφαλής του
- Η κορυφή της ουράς του κερκοφόρου βρίσκεται σε άμεση γειτνίαση με τον **αμυγδαλοειδή πυρήνα**





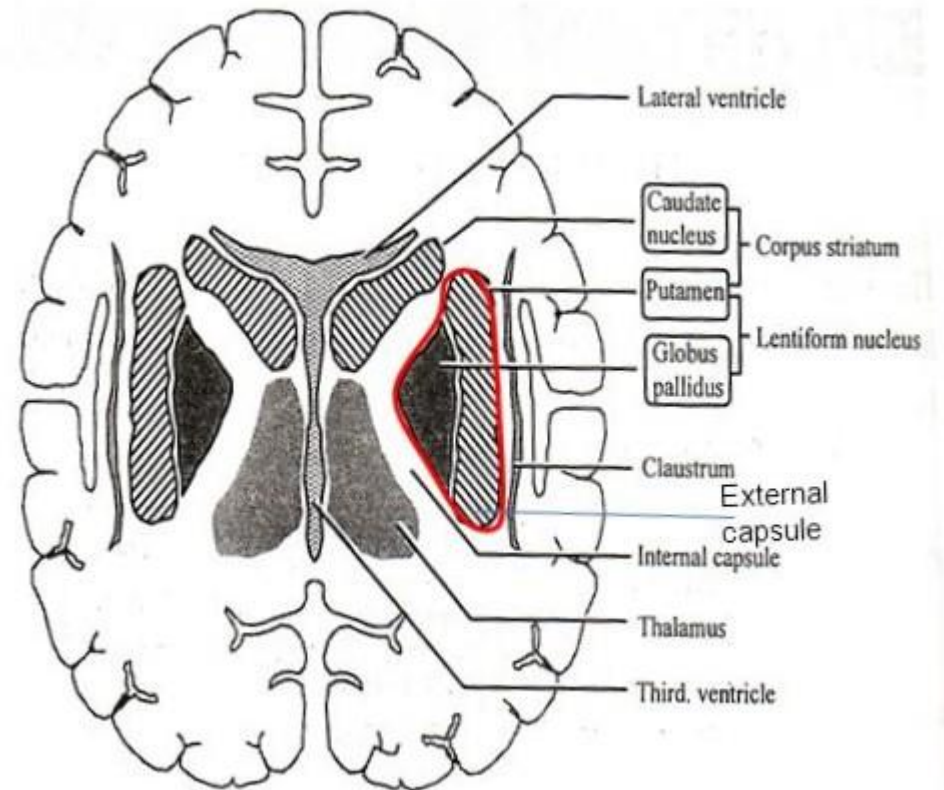
Ταινίες (δεσμίδες) φαιάς ουσίας συνδέουν τον κερκοφόρο πυρήνα με το κέλυφος δίνοντας στο ραβδωτό σώμα **ραβδωτή όψη** (και το όνομά του)

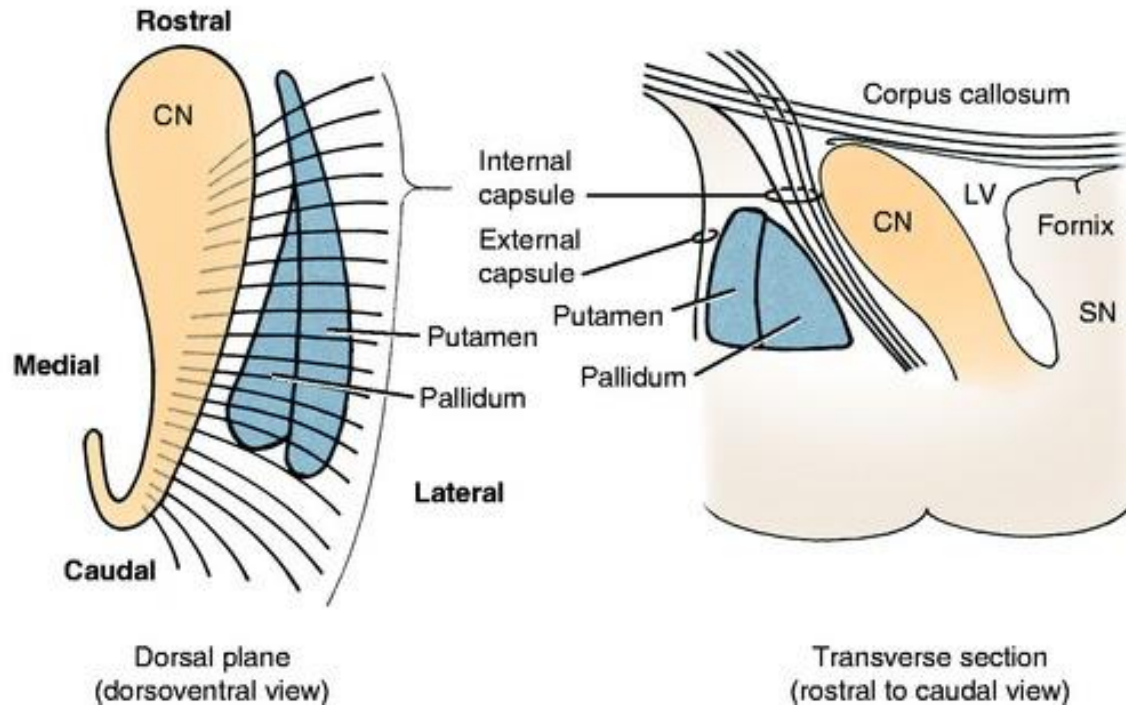
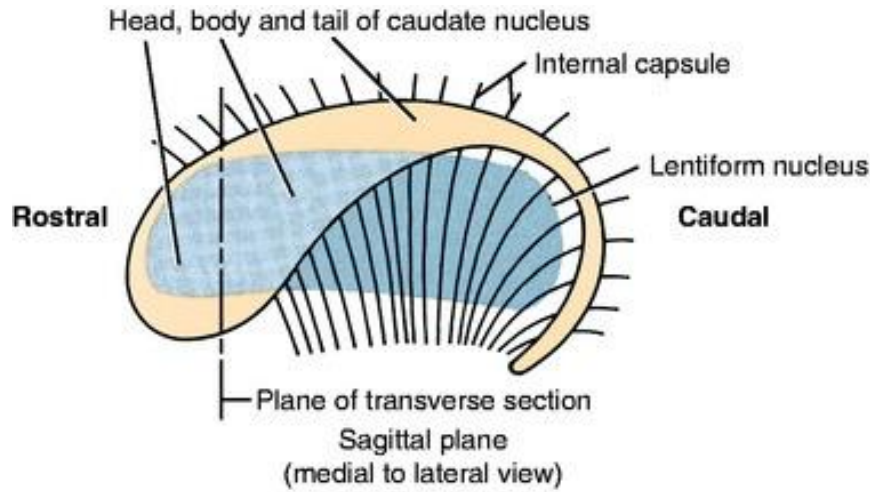


Κερκοφόρος πυρήνας, φακοειδής πυρήνας και έσω κάψα

Κέλυφος

- **Φακοειδής πυρήνας** (κέλυφος & ωχρά σφαίρα) : κωνική δομή
- **Ωχρά σφαίρα** : κορυφή κώνου, σε επαφή με το γόνο της έσω κάψας (προς τα έσω)
- **Κέλυφος** : βάση κώνου, σε επαφή με την έξω κάψα (προς τα πλάγια)





Το κέλυφος περικυκλώνεται από τον κερκοφόρο πυρήνα, από τον οποίο διαχωρίζεται με την έσω κάψα

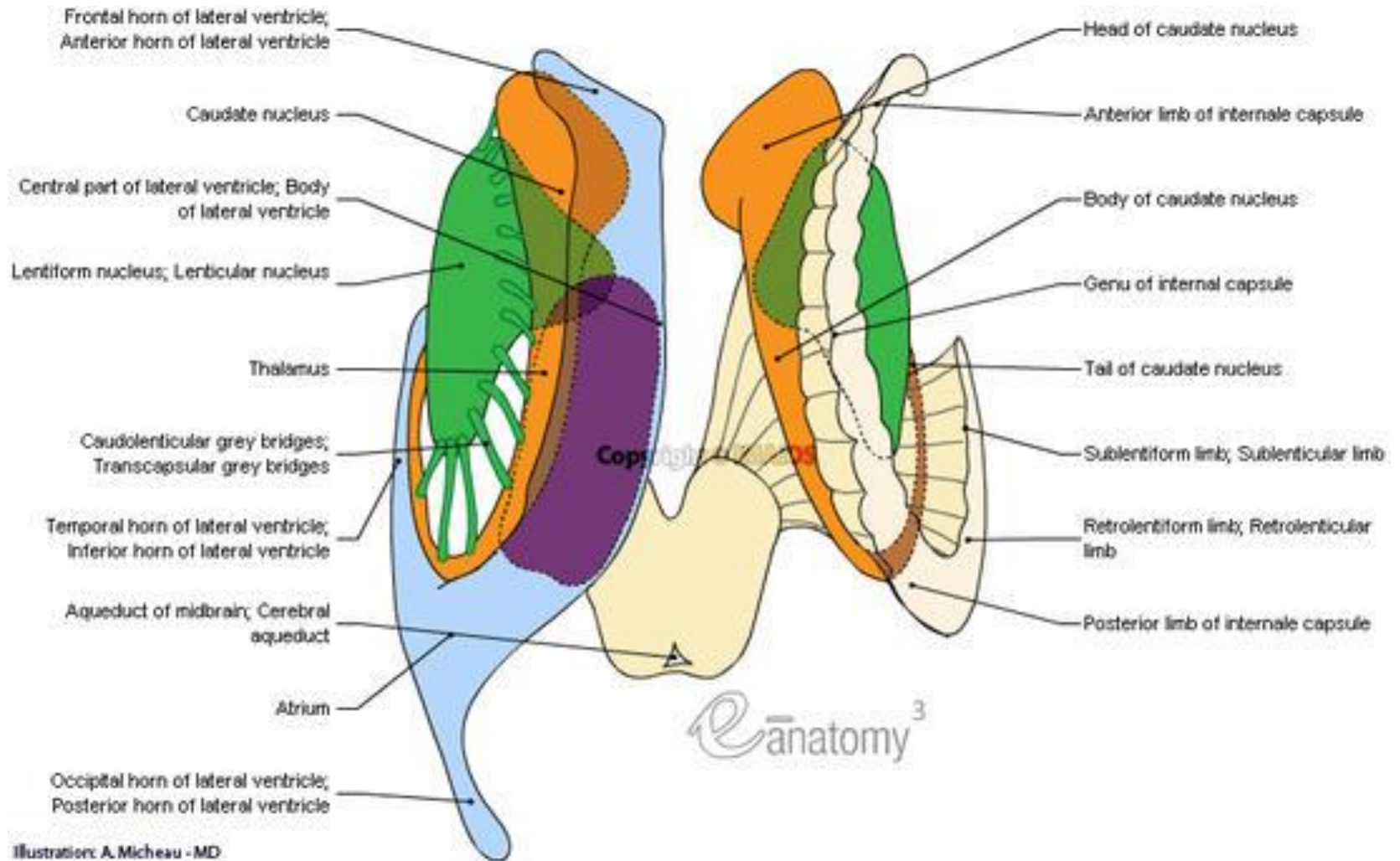
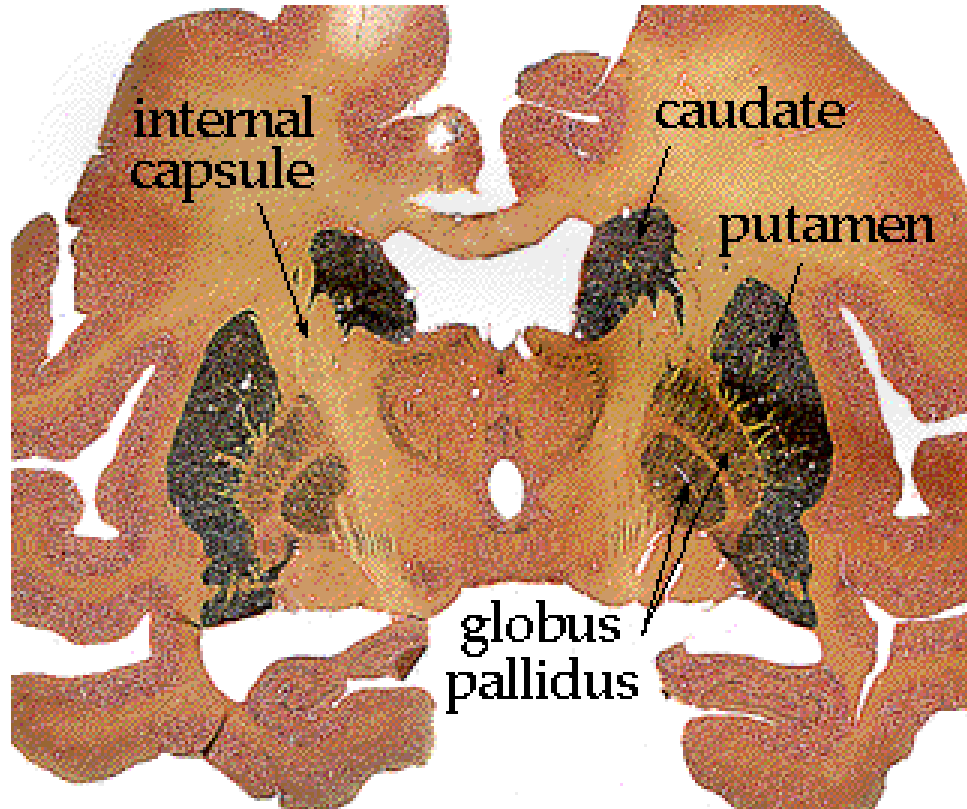


Illustration: A. Micheau - MD

Κερκοφόρος πυρήνας, φακοειδής πυρήνας και έσω κάψα

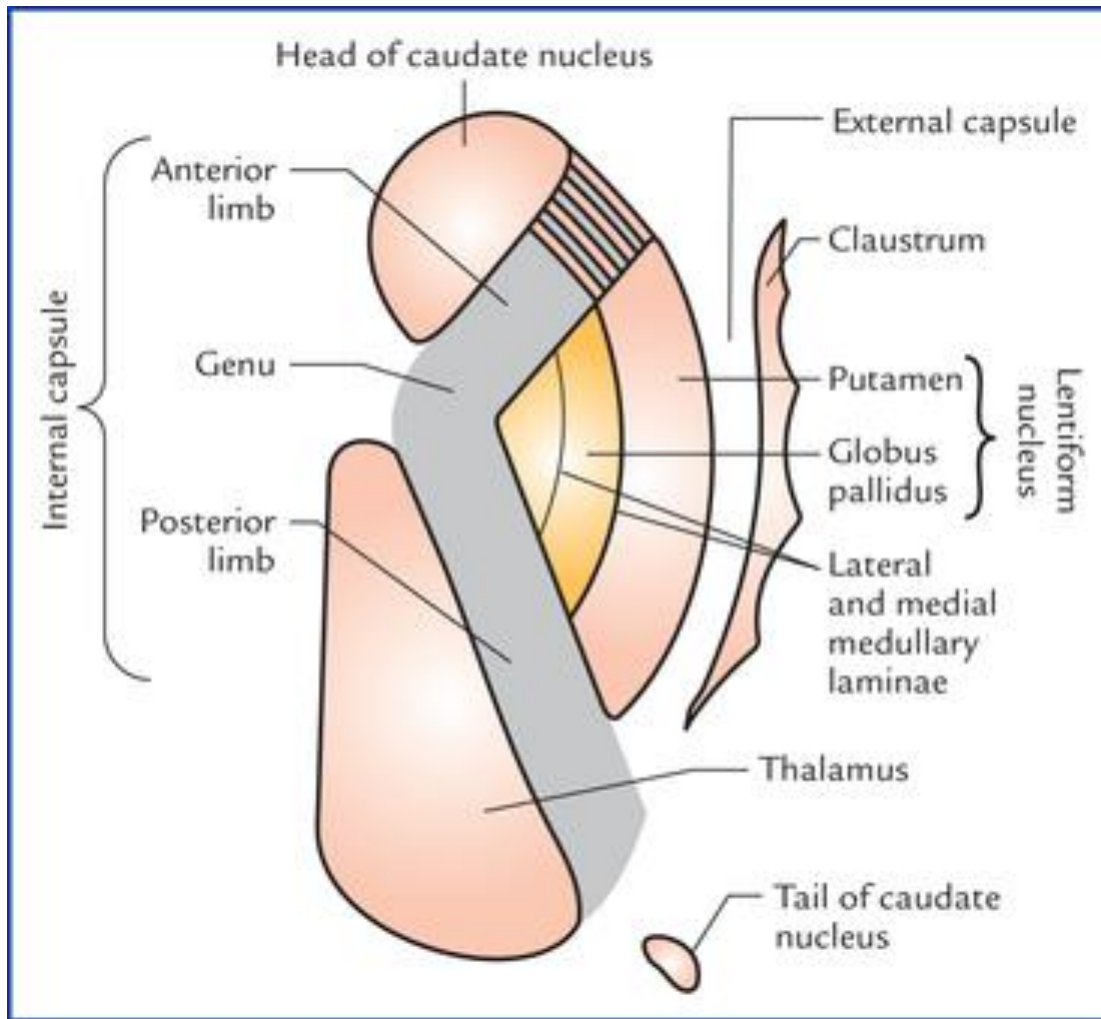
Ωχρά σφαίρα



Η ωχρά σφαίρα περιέχει μεγαλύτερο ποσοστό εμμύελων ινών, με αποτέλεσμα να φαίνεται ωχρότερη από το κέλυφος

Ωχρά σφαίρα

- Διαχωρίζεται από το κέλυφος μέσω μιας λεπτής στιβάδας λευκής ουσίας, το έξω μυελώδες πέταλο (external medullary lamina, ή – κατά Hassler – Lamina Pallidi Lateralis, **LPL**)
- Διαιρείται από μια στιβάδα λεπτής ουσίας, το έσω μυελώδες πέταλο (internal medullary lamina ή – κατά Hassler – Lamina Pallidi Medialis, **LPM**) σε :
 - έξω μοίρα (Globus Pallidus Externa, **GPe**)
 - έσω μοίρα (Globus Pallidus Interna, **GPI**)
- **GPI** : κείται στην κορυφή του κώνου (φακοειδούς πυρήνα)



Η **ωχρά σφαίρα** έρχεται σε επαφή με την **έσω κάψα**, η οποία τη διαχωρίζει από :

την κεφαλή του κερκοφόρου πυρήνα και το πρόσθιο κέρασ της πλάγιας κοιλίας (κεφαλικώς)

την προσθιο-πλάγια επιφάνεια του θαλάμου (ουραίως)

Ωχρά σφαίρα

- Μεταξύ θαλάμου και της άνω και έσω επιφάνειας της ωχράς σφαίρας εντοπίζονται ο υποθαλαμικός πυρήνας (STN) και η *zona incerta* (ZI)
- Το ουραίο άκρο του υποθαλαμικού πυρήνα επικαλύπτει την κεφαλική κορυφή της μέλαινας ουσίας
- Η κάτω επιφάνεια της ωχράς σφαίρας γειτνιάζει στενά με την οπτική ταινία
- Η κάτω επιφάνεια της ωχράς σφαίρας γειτνιάζει με τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και τον έσω κροταφικό λοβό (ψαλίδα, ιππόκαμπος)

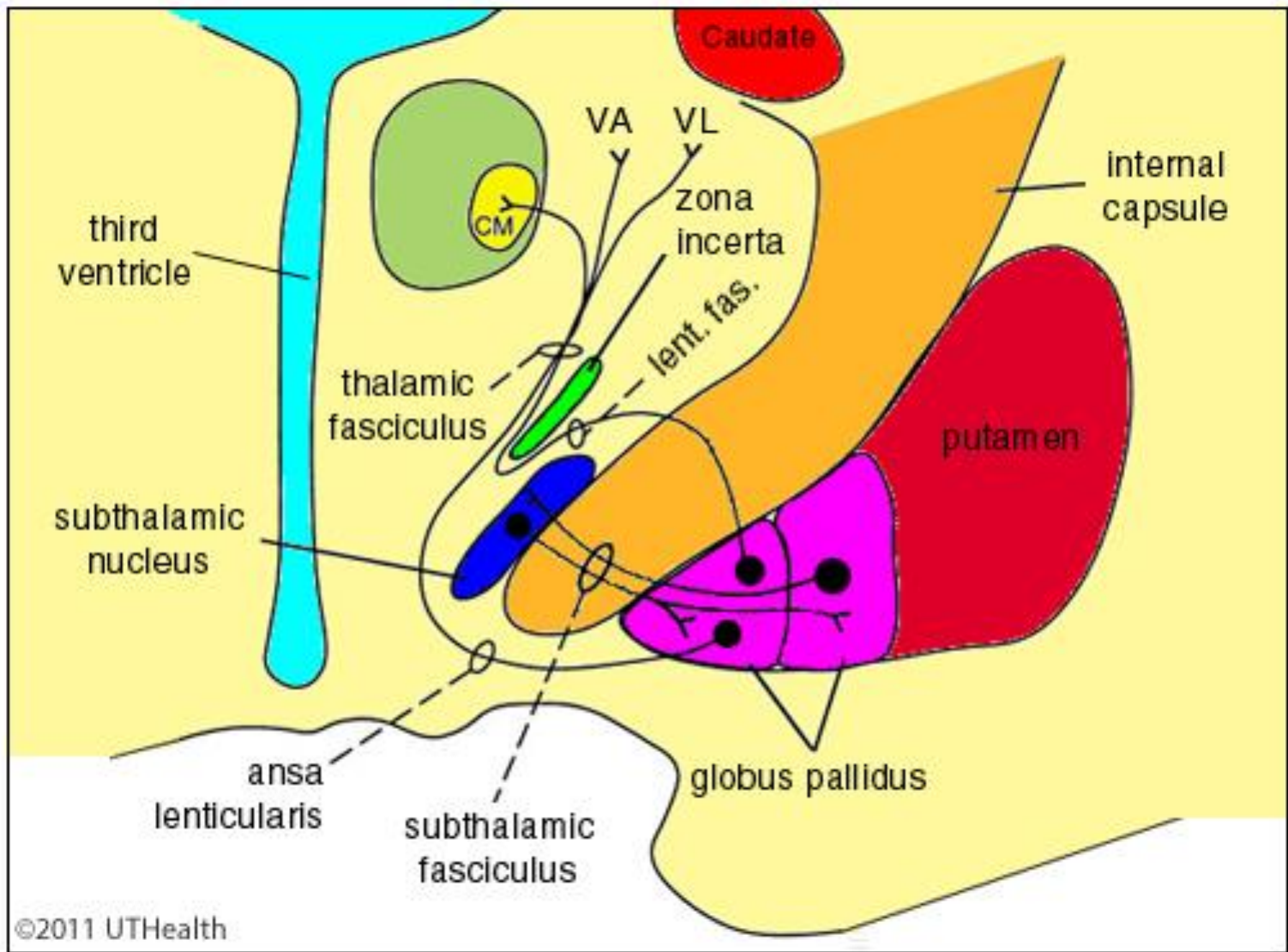
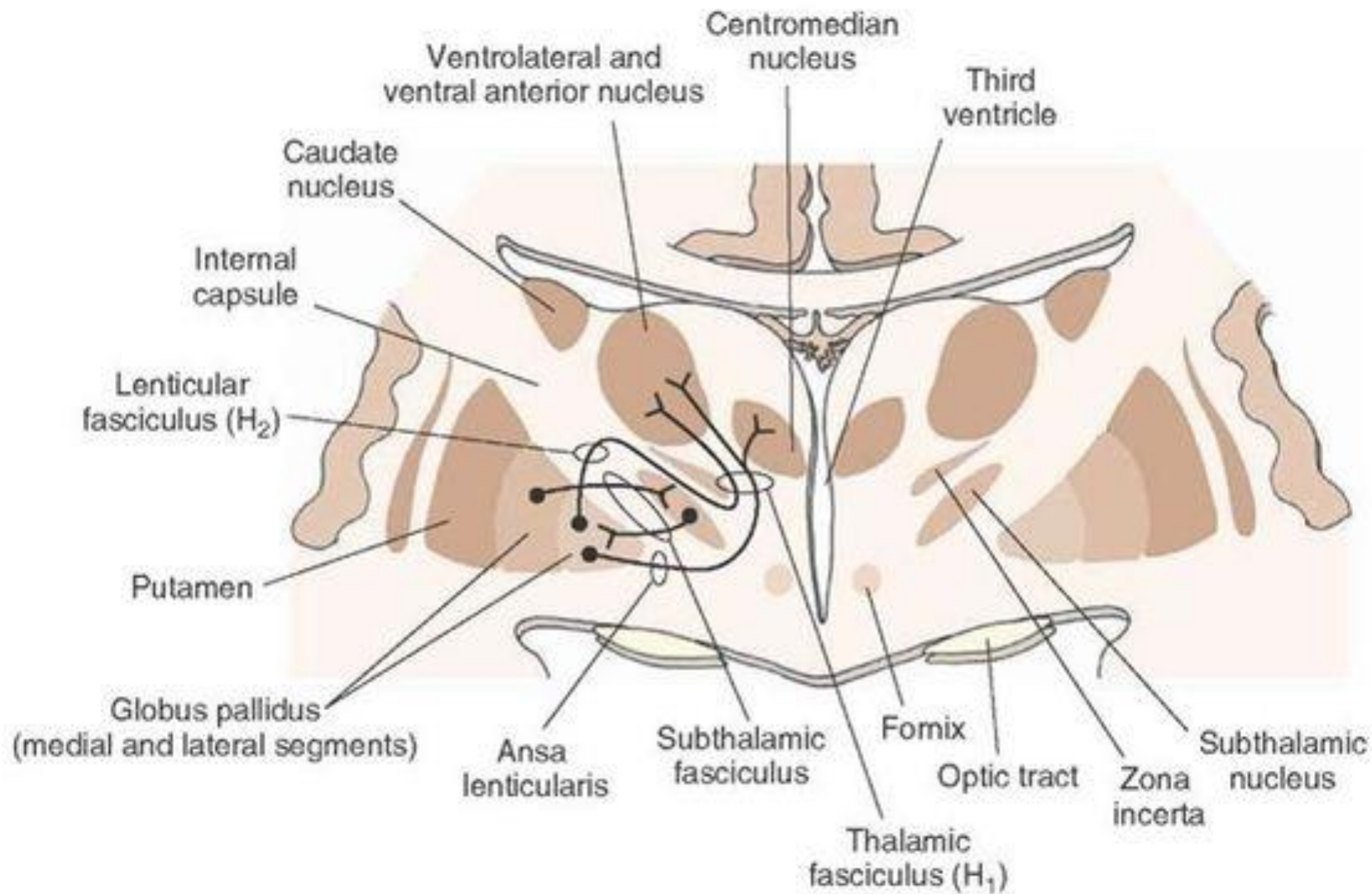
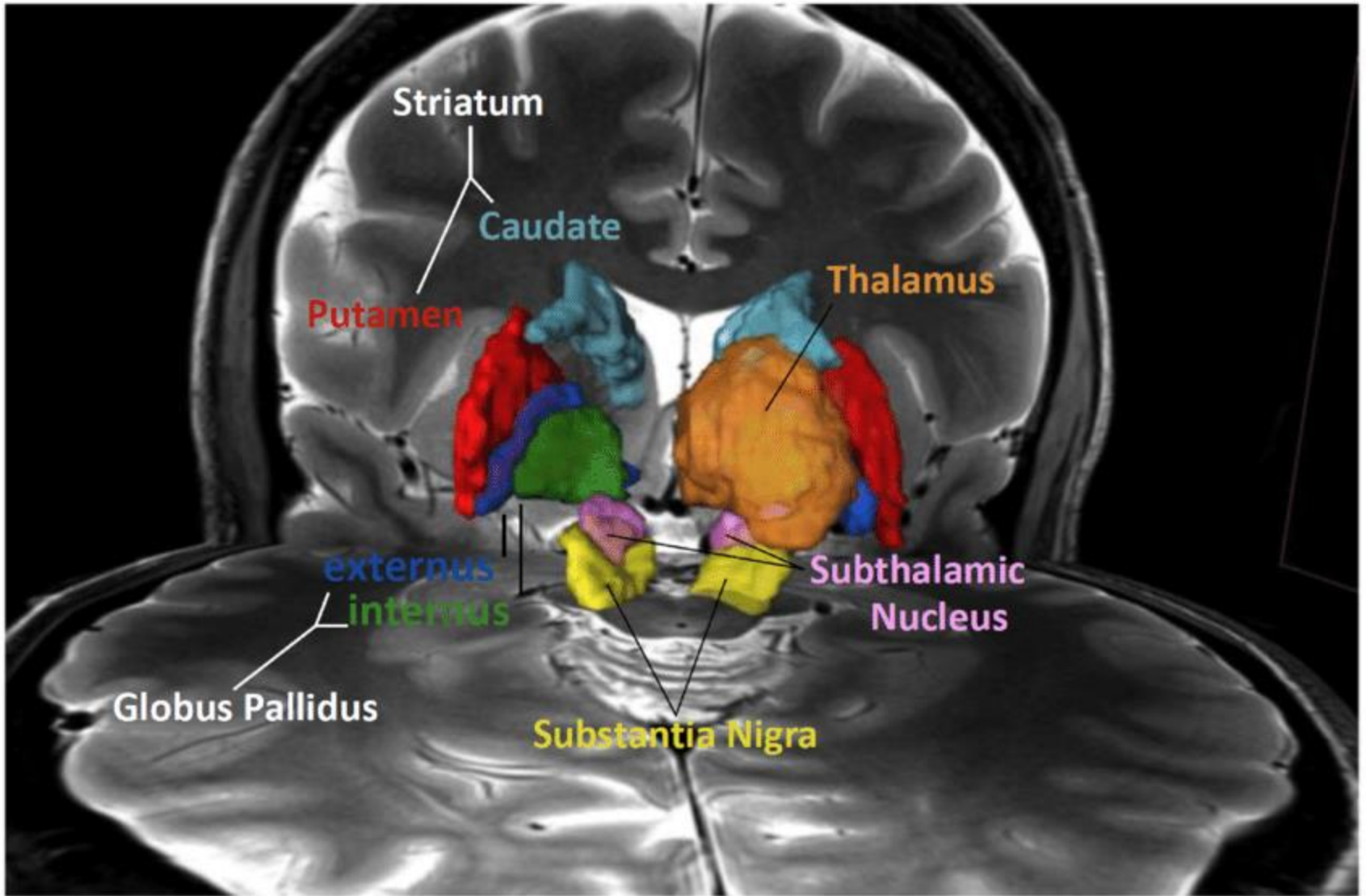


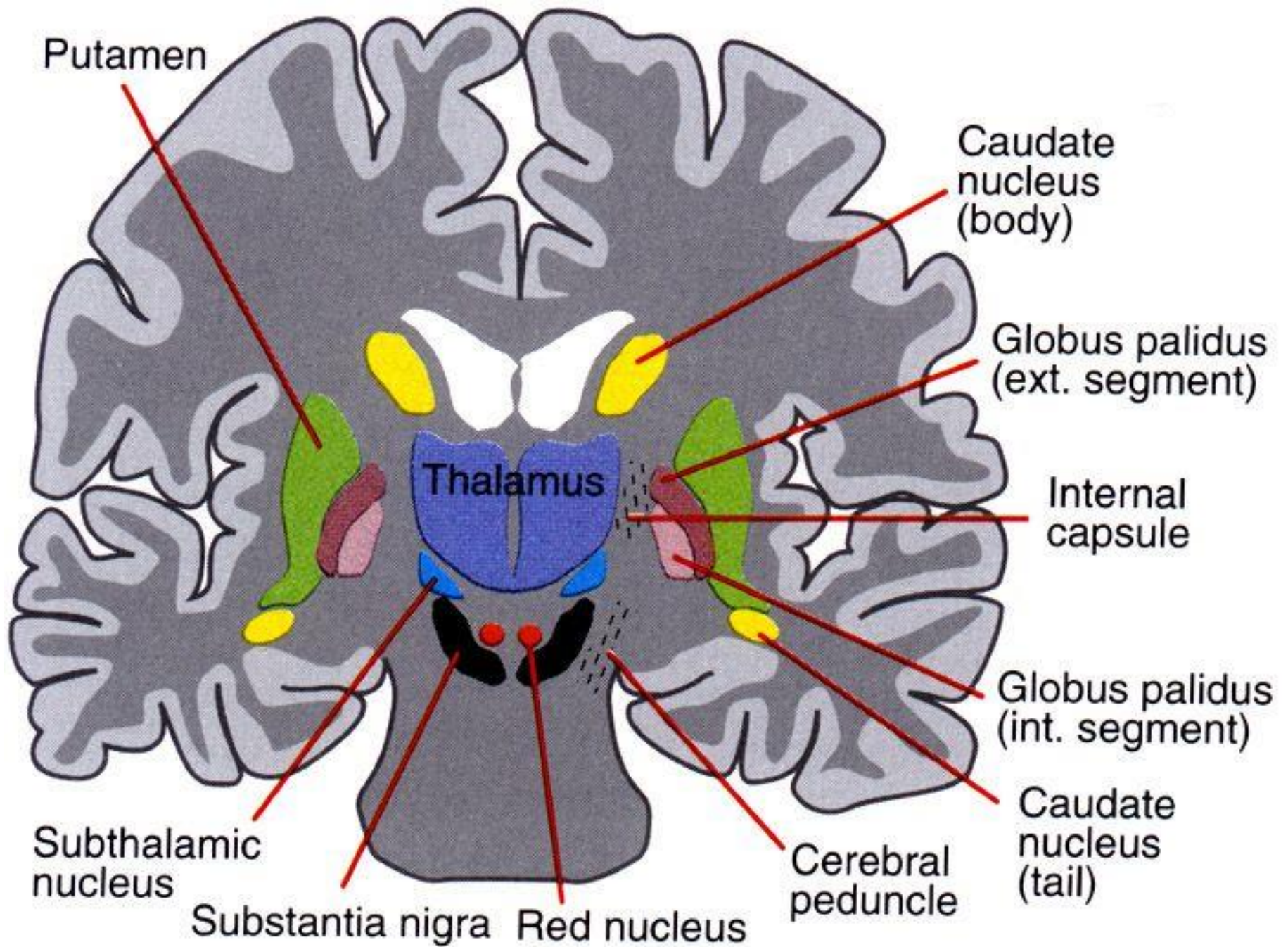
Figure 1



Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)

- Πυρήνας με σχήμα αμφίκυρτου φακού, κείται παράλληλα προς την έσω κάψα
- Προς τα έσω γειτνιάζει με την κορυφή της ωχράς σφαίρας
- Προς τα πίσω επικαλύπτεται ελαφρά με το κεφαλικό άκρο της μέλαινας ουσίας, η οποία παρεμβάλλεται μεταξύ του STN και της έσω κάψας
- Διαχωρίζεται από τον θάλαμο μέσω της **zona incerta** (δίκτυο διάσπαρτων κυττάρων, συνεχόμενο με τον δικτυωτό πυρήνα του θαλάμου)





Μέλαινα ουσία (SN)

- **Substantia Nigra (SN)** : επιμήκης πυρήνας, με σκουρόχρωμη όψη, εκτείνεται από άκρου εις άκρον του μεσεγκεφάλου
- Το κεφαλικό άκρο της SN διεισδύει στο ουραίο άκρο του STN
- **Pars Compacta (SNc)** : το ραχιαίο τμήμα της SN, πολυάριθμα κύτταρα σε πυκνή διάταξη, που περιέχουν **νευρομελανίνη** (σε αυτήν οφείλονται το χρώμα και η ονομασία “nigra”)
- **Pars Reticulata (SNr)** : το κοιλιακό τμήμα της SN, αποτελείται από λιγότερα κύτταρα σε αραιή διάταξη
- SNr : θεωρείται συχνά τμήμα της GPi, από την οποία διαχωρίσθηκε μέσω “ανατομικού ατυχήματος”

Cortex

STR

GPe

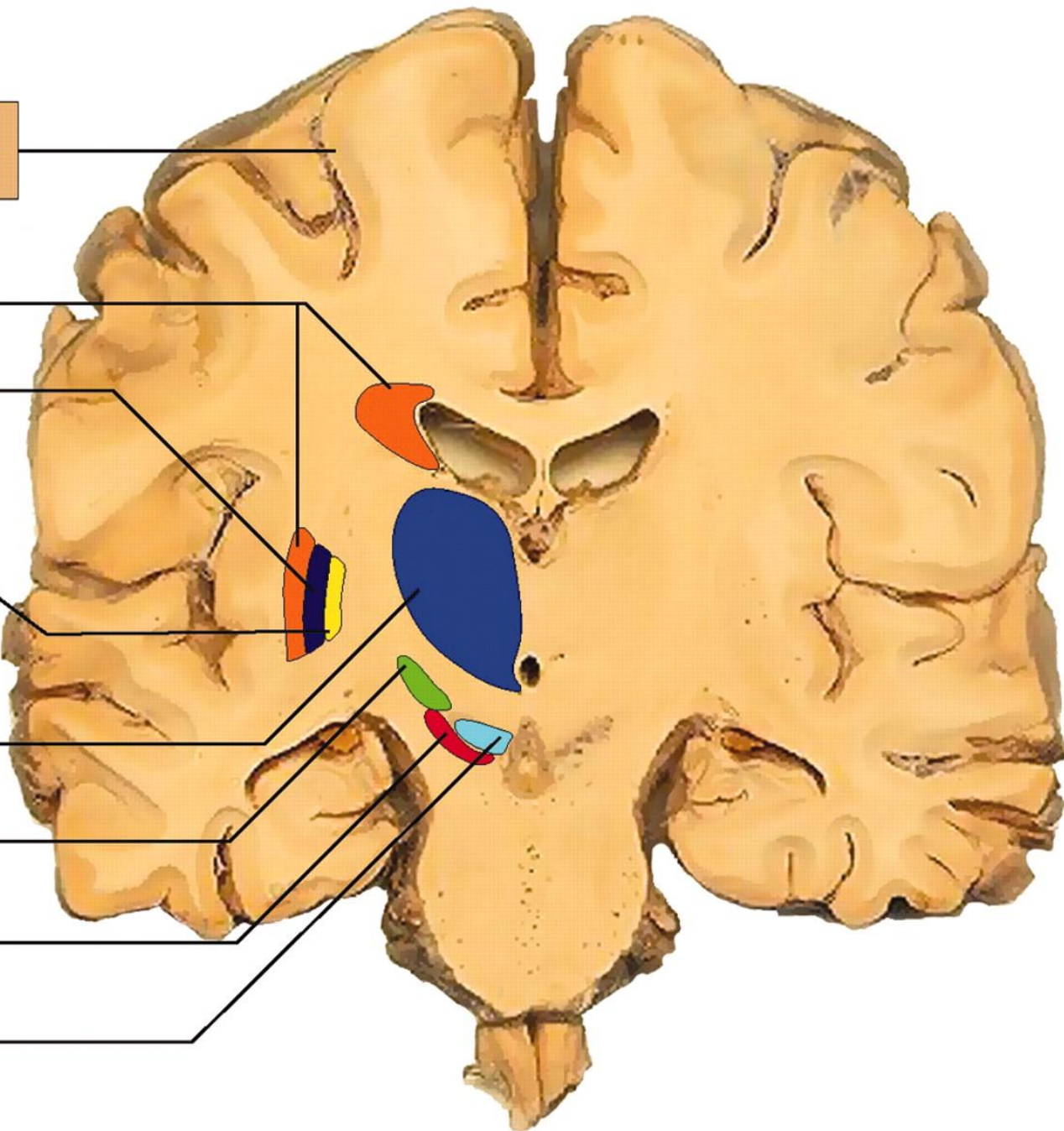
GPi

Th

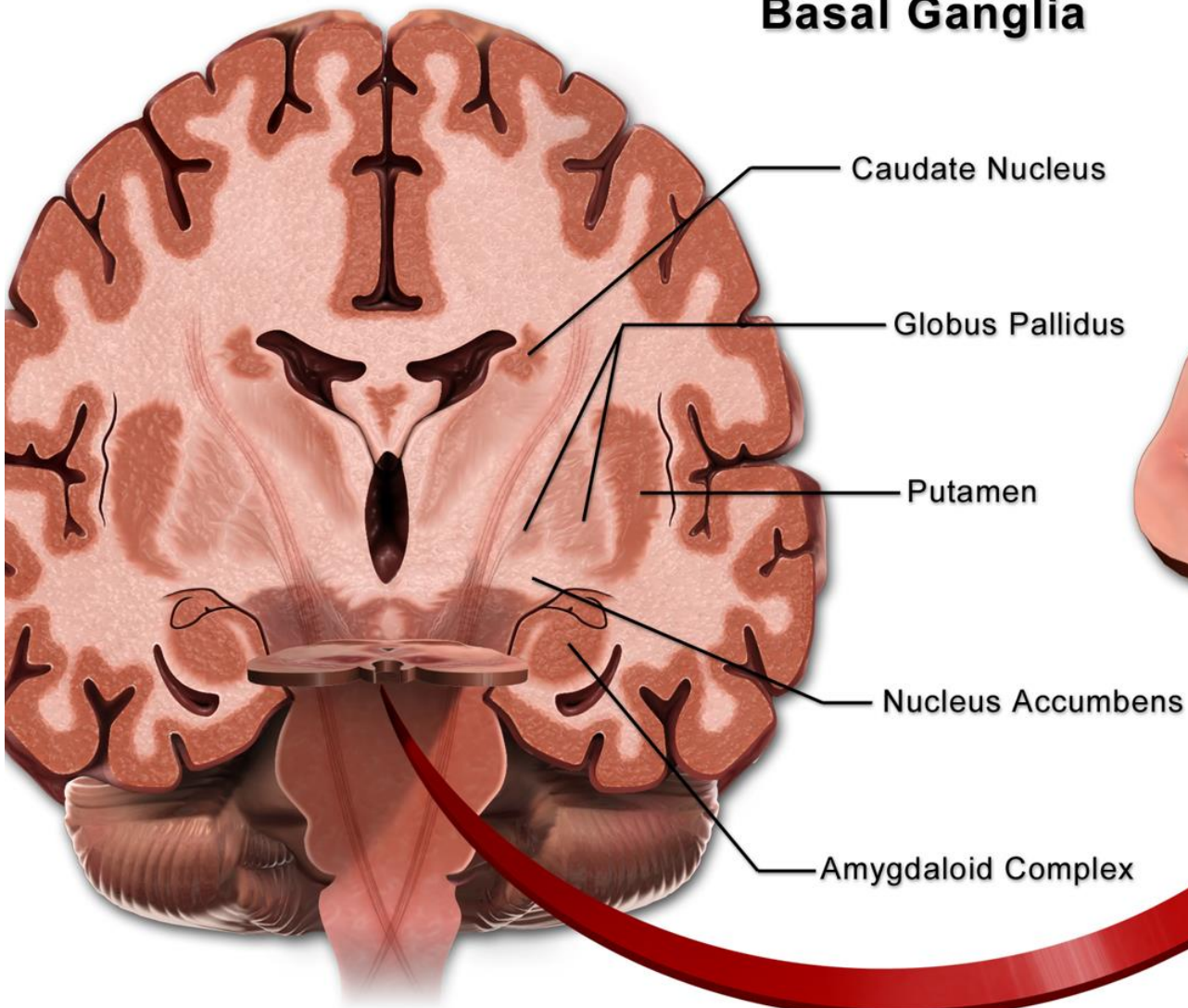
STN

SNr

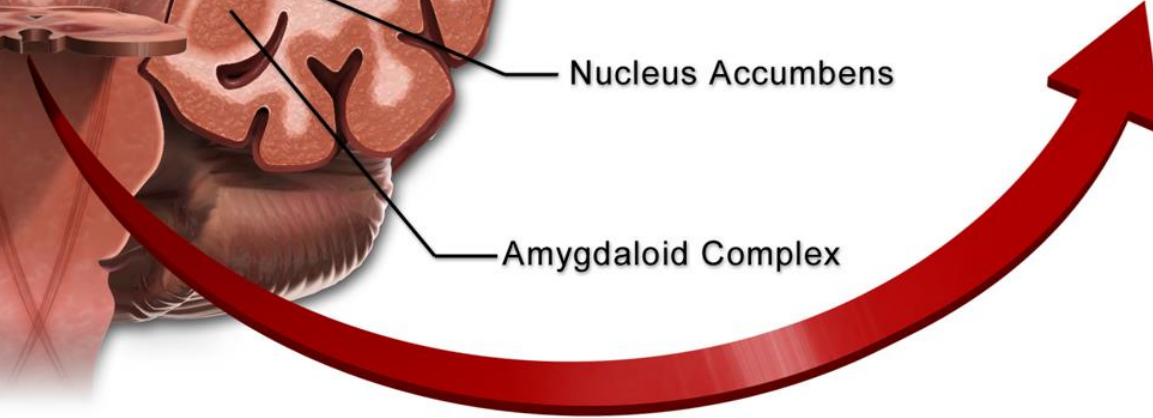
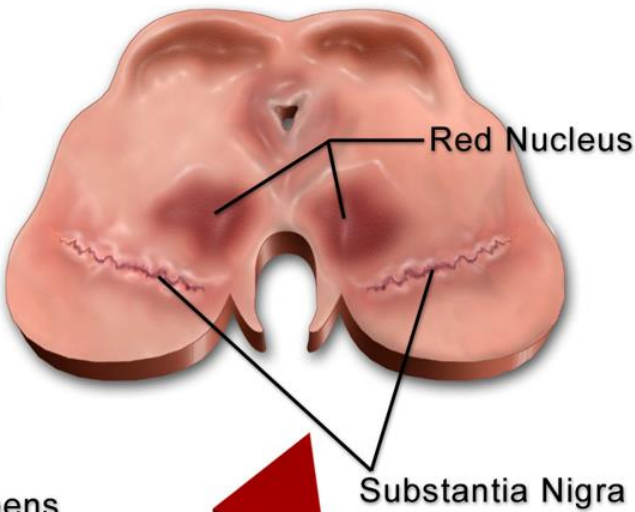
SNC



Basal Ganglia

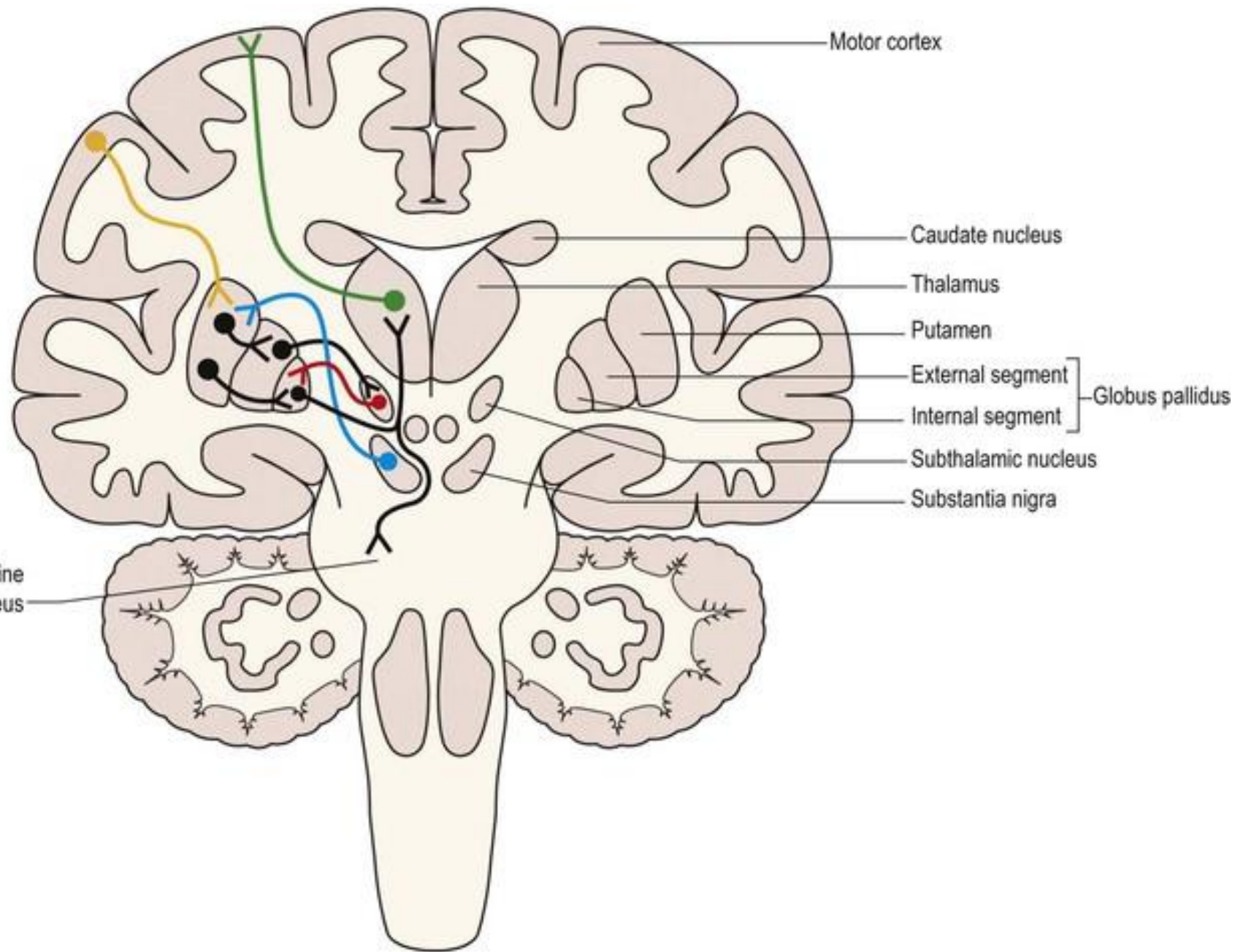


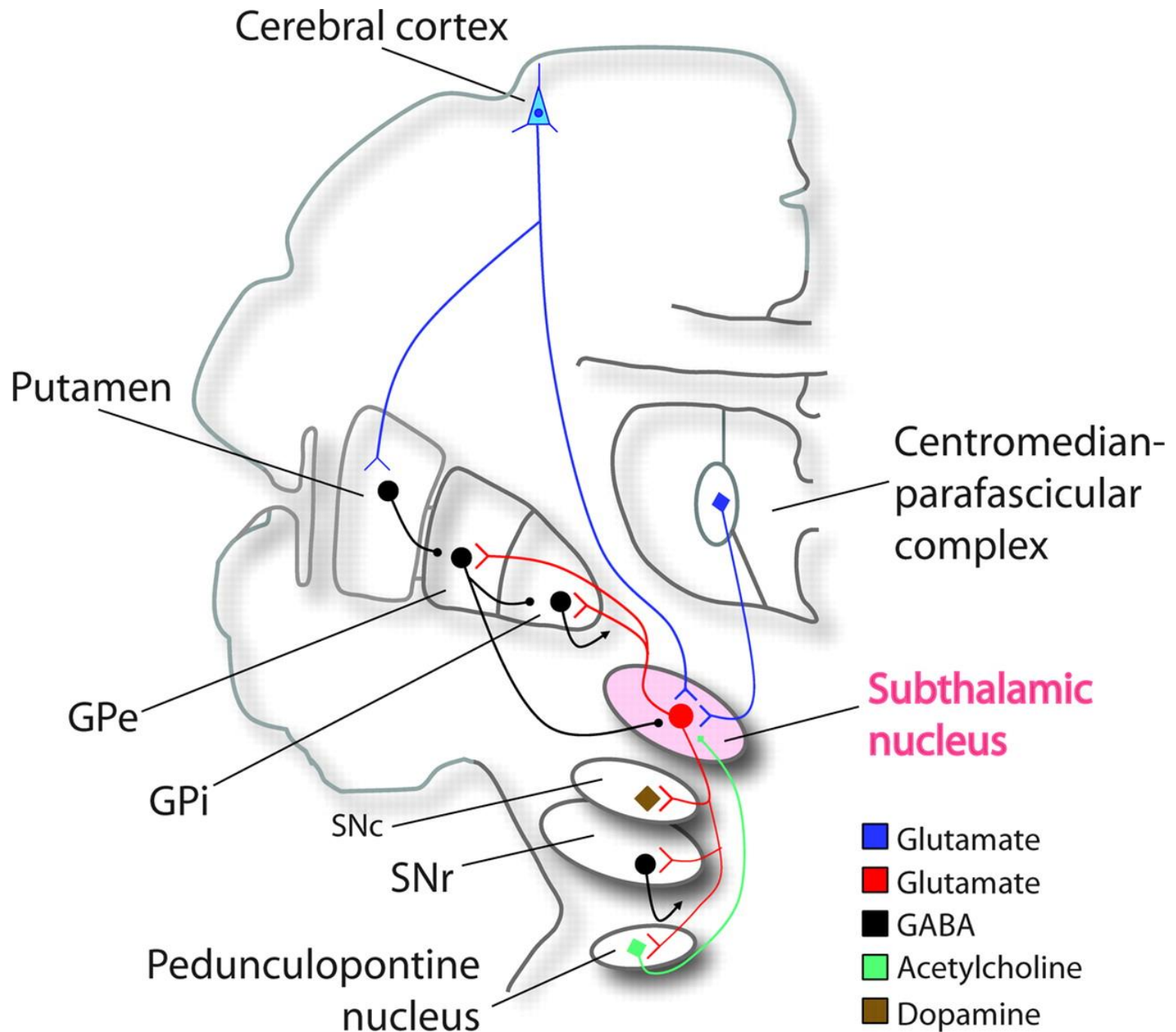
Tegmentum



Σκελογεφυρικός πυρήνας (PPN)

- **PPN** (**P**edunculo**P**ontine **N**ucleus) : θεωρείται ότι λειτουργικώς υπάγεται στα βασικά γάγγλια – εξωπυραμιδικό σύστημα
- Μικρή μάζα κυττάρων, μέρος του μεσεγκεφαλικού δικτυωτού σχηματισμού
- Κείται κοιλιακώς του οπισθίου (κάτω) διδυμίου και ραχιαίως του ουραίου άκρου της μέλαινας ουσίας
- Pars compacta (PPNc): χολινεργικά κύτταρα σε πυκνή διάταξη
- Pars dissipata (PPNd): κύτταρα σε μάλλον αραιή διάταξη, με βασικούς νευροδιαβιβαστές το GABA και το γλουταμικό





Ανατομικές συνδέσεις ραβδωτού

- **Κεντρομόλες** (προσαγωγοί)
 1. Φλοιός
 2. Μέλαινα ουσία (SNc)
 3. Θαλαμικοί πυρήνες
 4. Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)
 5. Σκελογεφυρικός πυρήνας (PPN)
 6. Ωχρά σφαίρα
 7. Κερκοφόρος πυρήνας (αντίπλευρος)
- **Φυγόκεντρες** (απαγωγοί)
 1. Ωχρά σφαίρα
 2. Μέλαινα ουσία

Ανατομικές συνδέσεις ωχράς σφαίρας

- **Κεντρομόλες** (προσαγωγοί)
 1. Ραβδωτό
 2. Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)
 3. Μέλαινα ουσία
- **Φυγόκεντρες** (απαγωγοί)
 1. Θάλαμος
 2. Μέλαινα ουσία
 3. Σκελογεφυρικός πυρήνας (PPN)
 4. Φλοιός
 5. Ραβδωτό

Ανατομικές συνδέσεις υποθαλαμικού πυρήνα

- **Κεντρομόλες** (προσαγωγοί)
 1. Ωχρά σφαίρα - έξω μοίρα (GPe)
 2. Μέλαινα ουσία
 3. Θάλαμος
 4. Φλοιός
- **Φυγόκεντρες** (απαγωγοί)
 1. Ωχρά σφαίρα (GPe & GPi)
 2. Μέλαινα ουσία
 3. Σκελογεφυρικός πυρήνας (PPN)
 4. Ραβδωτό

Ανατομικές συνδέσεις μέλαινας ουσίας

- **Κεντρομόλες** (προσαγωγοί)
 1. Ραβδωτό
 2. Ωχρά σφαίρα
 3. Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)
 4. Σκελογεφυρικός πυρήνας (PPN)
- **Φυγόκεντρες** (απαγωγοί)
 1. Ραβδωτό – SN_c
 2. Φλοιός – SN_c
 3. Ωχρά σφαίρα – SN_c
 4. Θαλαμικοί πυρήνες – SN_r
 5. Σκελογεφυρικός πυρήνας – SN_r

Ανατομικές συνδέσεις κινητικών περιοχών θαλάμου

- **Κεντρομόλες** (προσαγωγοί)
 1. Ωχρά σφαίρα
 2. Μέλαινα ουσία (SNr)
 3. Παρεγκεφαλίδα
- **Φυγόκεντρες** (απαγωγοί)
 1. Φλοιός
 2. Ραβδωτό
 3. Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)
 4. Αμυγδαλοειδής πυρήνας

Ανατομικές συνδέσεις σκελογεφυρικού πυρήνα

- **Κεντρομόλες** (προσαγωγοί)
 1. Ωχρά σφαίρα – έσω μοίρα (GPi)
 2. Μέλαινα ουσία (SNr)
 3. Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)

- **Φυγόκεντρες** (απαγωγοί)
 1. Ωχρά σφαίρα – έσω μοίρα (GPi)
 2. Μέλαινα ουσία (SNc)
 3. Υποθαλαμικός πυρήνας (STN)
 4. Ραβδωτό
 5. Θάλαμος
 6. Φλοιός
 7. Νωτιαίος μυελός

Λειτουργική οργάνωση βασικών γαγγλίων

Οργάνωση βασικών γαγγλίων

- Οι συνδέσεις μεταξύ των βασικών γαγγλίων είναι πολύπλοκες και είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός μοντέλου οργάνωσης
- Ένα τέτοιο μοντέλο προτάθηκε πριν από τρεις δεκαετίες, από τρεις ανεξάρτητες ομάδες ερευνητών, καθεμία από τις οποίες χρησιμοποίησε διαφορετική τεχνική
 - ✓ Crossman (1987)
 - ✓ Albin, Young & Penney (1989)
 - ✓ DeLong (1990)
- Το κλασικό αυτό μοντέλο αποδείχθηκε εξαιρετικά χρήσιμο για την κατανόηση των κινητικών διαταραχών, τον σχεδιασμό φαρμακευτικών στρατηγικών και την ανάπτυξη χειρουργικών μεθόδων

Κυκλώματα βασικών γαγγλίων

- Βασικό στοιχείο της οργάνωσης βασικών γαγγλίων :
 - ✓ Ζώνη εισόδου : ραβδωτό
 - ✓ Ζώνη εξόδου : GPi – SNr
- Τροφοδοσία ζώνης εισόδου από όλες τις περιοχές του φλοιού
- Η ζώνη εξόδου εκφράζεται με προβολές στο θάλαμο και από εκεί στον προκινητικό και μετωπιαίο λοβό
- Κύκλωμα φλοιού – βασικών γαγγλίων – θαλάμου – φλοιού

Τα δύο «μονοπάτια» (“pathways”)

- Δύο «μονοπάτια» : άμεσο (direct) και έμμεσο (indirect)
- Σύνδεση ραβδωτού σώματος (δηλ. της κύριας δομής εισόδου στα βασικά γάγγλια) με την έσω μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPi) και τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (SNr), δηλ. τις κύριες δομές εξόδου από τα βασικά γάγγλια
- Τα δύο «μονοπάτια» εκκινούν από διακριτούς πληθυσμούς των ενδιάμεσων ακανθωτών νευρώνων του ραβδωτού (MSNs), η δραστηριότητα των οποίων τροποποιείται από τη ντοπαμίνη

Τα δύο «μονοπάτια»

- **Άμεσο** μονοπάτι : **μονοσυναπτική ανασταλτική** οδός μεταξύ MSNs (που εκφράζουν ουσία P και **D1**-υποδοχείς ντοπαμίνης) και GPi/SNr νευρώνων
- **Έμμεσο** μονοπάτι : **πολυσυναπτική** οδός που περιλαμβάνει
 - μια **ανασταλτική** προβολή από MSNs (που εκφράζουν enkephalin και **D2**-υποδοχείς ντοπαμίνης) σε νευρώνες της έξω μοίρας της ωχράς σφαίρας (GPe) και
 - επακόλουθες **ανασταλτικές** προβολές μεταξύ GPe και GPi/SNr είτε άμεσα ή μέσω του παρεμβαλλόμενου υποθαλαμικού πυρήνα (STN)

Άμεσο μονοπάτι

- Ο φλοιός τροφοδοτεί με **γλουταμικό** (διεγερτική δράση) τα κύτταρα του ραβδωτού που φέρουν **D1** υποδοχείς
- Αυτοί οι **GABAεργικοί** νευρώνες (ανασταλτική δράση) προβάλλουν απευθείας στην έσω μοίρα ωχράς σφαίρας (GPi)
- Οι **GABAεργικοί** νευρώνες της GPi προβάλλουν στον θάλαμο
- ✓ Τα θαλαμικά κύτταρα “επιστρέφουν” τη **γλουταμινεργική** τροφοδοσία στον φλοιό
- Πρόκειται για ένα κύκλωμα τεσσάρων νευρώνων, δύο εκ των οποίων με ανασταλτική δράση
- ✓ Επομένως η ενεργοποίηση του **άμεσου** μονοπατιού **ευοδώνει** την κίνηση

Έμμεσο μονοπάτι

- Ο φλοιός τροφοδοτεί με **γλουταμικό** (διεγερτική δράση) τα κύτταρα του ραβδωτού που φέρουν **D2** υποδοχείς
- Αυτοί οι **GABAεργικοί** νευρώνες προβάλλουν στην GPe
- **GABAεργικοί** νευρώνες GPe προβάλλουν στον STN
- **Γλουταμινεργικοί** νευρώνες STN προβάλλουν στην GPi
- Το τελικό τμήμα της οδού από την GPi διαμέσου του θαλάμου στον φλοιό είναι το ίδιο με το άμεσο μονοπάτι
- Πρόκειται για ένα κύκλωμα έξι νευρώνων, τρεις εκ των οποίων με ανασταλτική δράση
- ✓ Επομένως η ενεργοποίηση του **έμμεσου** μονοπατιού **αναστέλλει** την κίνηση

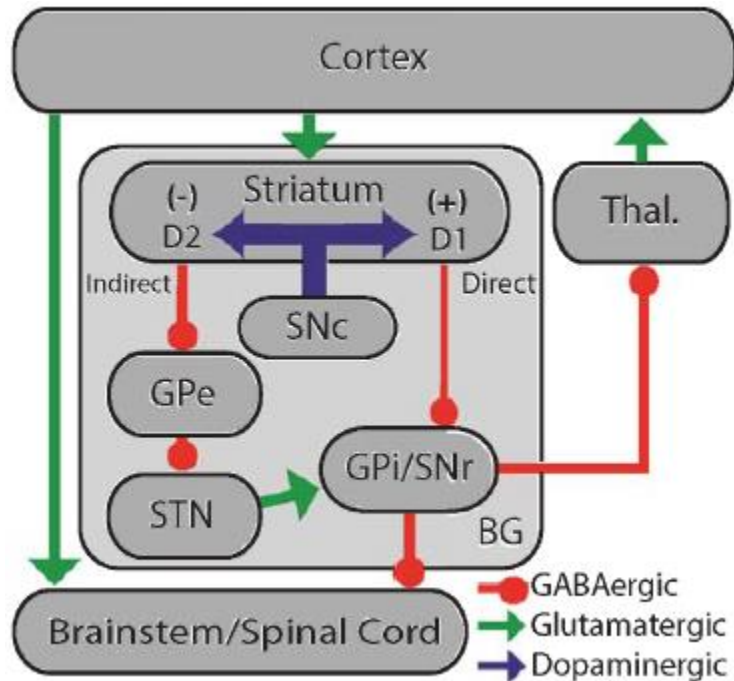
Ο ρυθμιστικός ρόλος της SNc

- SNc : ρυθμιστής και για τα δύο μονοπάτια (άμεσο, έμμεσο)
- Επιδρώντας στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, η SNc :
 - ✓ ευοδώνει τους νευρώνες του ραβδωτού (D1 υποδοχείς) στο άμεσο μονοπάτι
 - ✓ αναστέλλει τους νευρώνες του ραβδωτού (D2 υποδοχείς) στο έμμεσο μονοπάτι
- SNc : διευκόλυνση του ευοδωτικού μονοπατιού
- SNc : παρακώλυση του ανασταλτικού μονοπατιού
- ✓ Ερμηνεία της εμφάνισης βραδυκινησίας στη ν. Parkinson ως επακόλουθο της δυσλειτουργίας της μέλαινας ουσίας

Τα δύο «μονοπάτια»

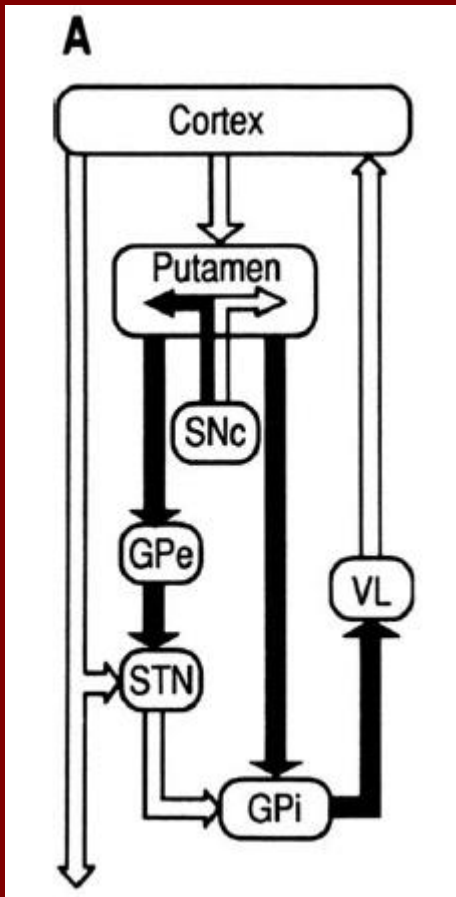
- ✓ Ενεργοποίηση **άμεσου** μονοπατιού → αναστολή GPi/SNr → ελαττωμένη καταστολή θαλαμο-φλοιώδους οδού → **διευκόλυνση** κίνησης
- ✓ Ενεργοποίηση **έμμεσου** μονοπατιού → ευόδωση GPi/SNr → αυξημένη καταστολή θαλαμο-φλοιώδους οδού → **παρεμπόδιση** κίνησης
- Η ντοπαμίνη μέσω **D1** υποδοχέων οδηγεί σε **ευόδωση** του **άμεσου** μονοπατιού
- Η ντοπαμίνη μέσω **D2** υποδοχέων οδηγεί σε **καταστολή** του **έμμεσου** μονοπατιού
- Ανεπάρκεια ντοπαμίνης → αναστολή κίνησης

Μοντέλο Albin & DeLong

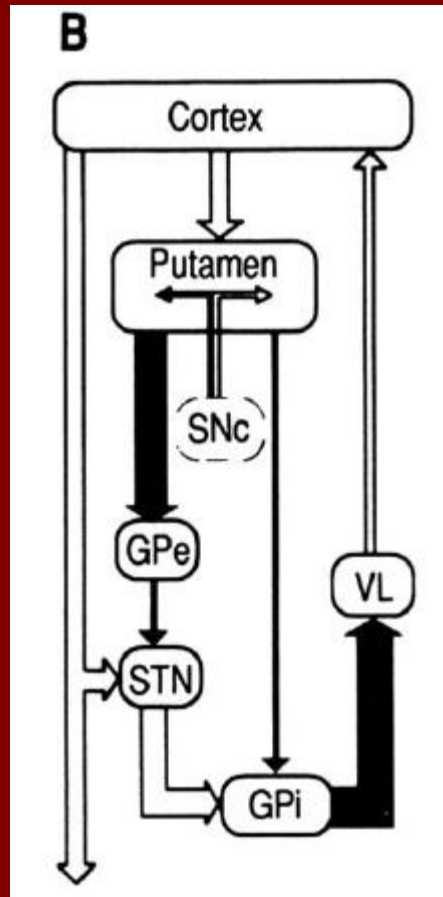


- Δομή εισόδου στο κύκλωμα : **Ραβδωτό** / Δομές εξόδου : Ωχρά σφαίρα (**GPi**) – Μέλαινα ουσία (**SNr**)
- Επικοινωνία δομών εισόδου και εξόδου : **άμεσο** και **έμμεσο** μονοπάτι
- **Άμεσο** (Striatum → GPi/SNr) : **D1** (διέγερση) – **ευόδωση** κίνησης
- **Έμμεσο** (Striatum → GPe → STN → GPi/SNr) : **D2** (αναστολή) – **αναστολή** κίνησης
- Διεγερτική δράση : φλοιοραβδωτή οδός, θαλαμοφλοιώδης οδός, STN (**γλουταμικό**)
- Ανασταλτική δράση : όλα τα υπόλοιπα (**GABA**)
- Ενεργοποίηση άμεσου μονοπατιού → αναστολή ζώνης εξόδου → ελαττωμένη αναστολή θαλάμου → υπερδραστηριότητα θαλαμοφλοιώδους οδού
- Ενεργοποίηση έμμεσου μονοπατιού → αναστολή GPe → ευόδωση STN → διέγερση ζώνης εξόδου → αυξημένη αναστολή θαλάμου → ελαττωμένη δραστηριότητα θαλαμοφλοιώδους οδού

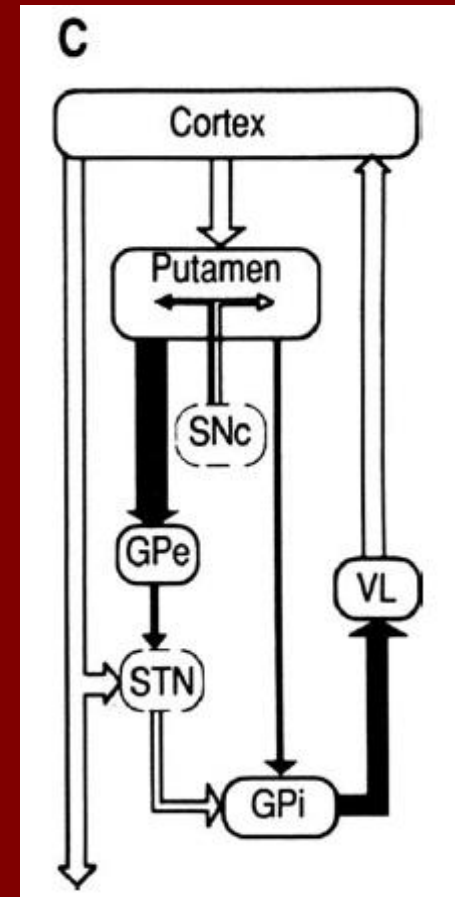
Τα δύο «μονοπάτια»



A : φυσιολογικό



B : MPTP παρκινσονισμός

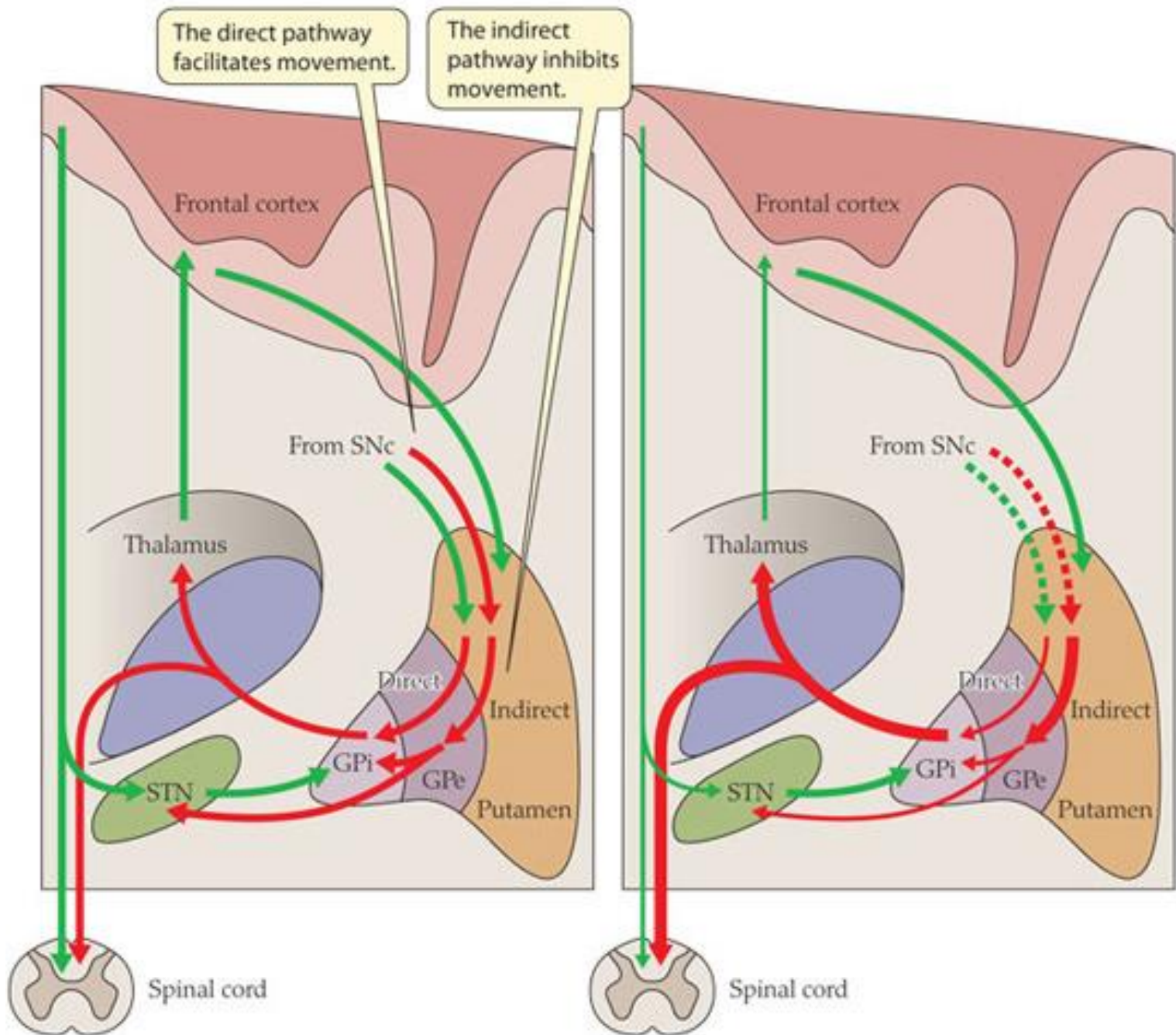


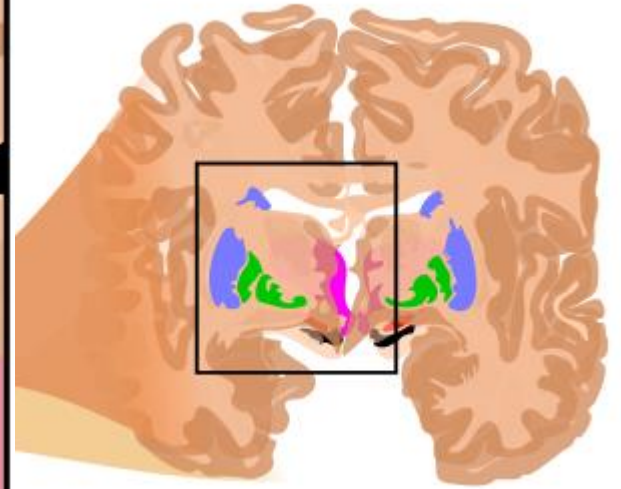
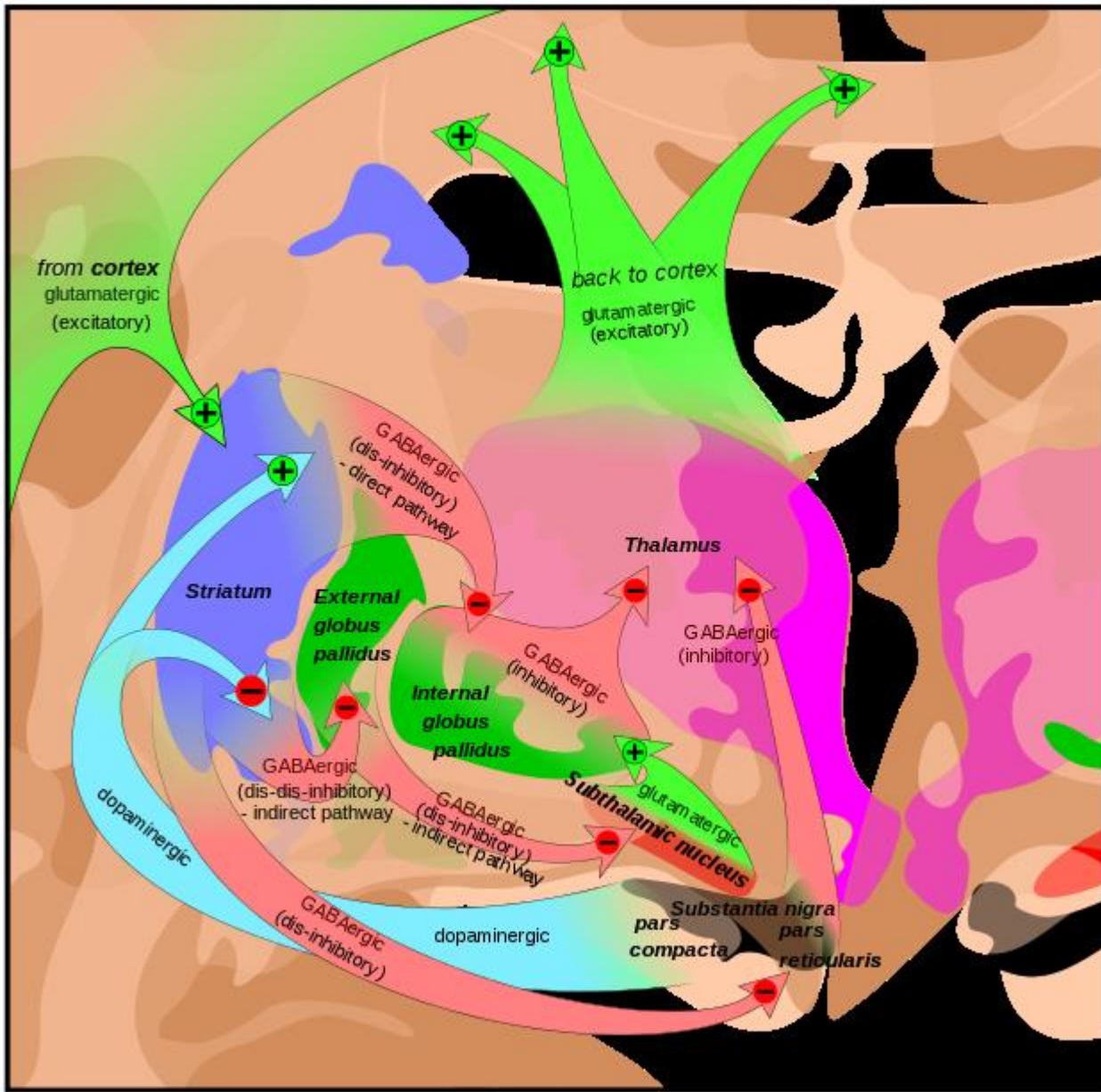
C : προκλητή βλάβη STN

(άσπρα βέλη → ευόδωση / μαύρα βέλη → αναστολή)

Normal

Parkinson's disease

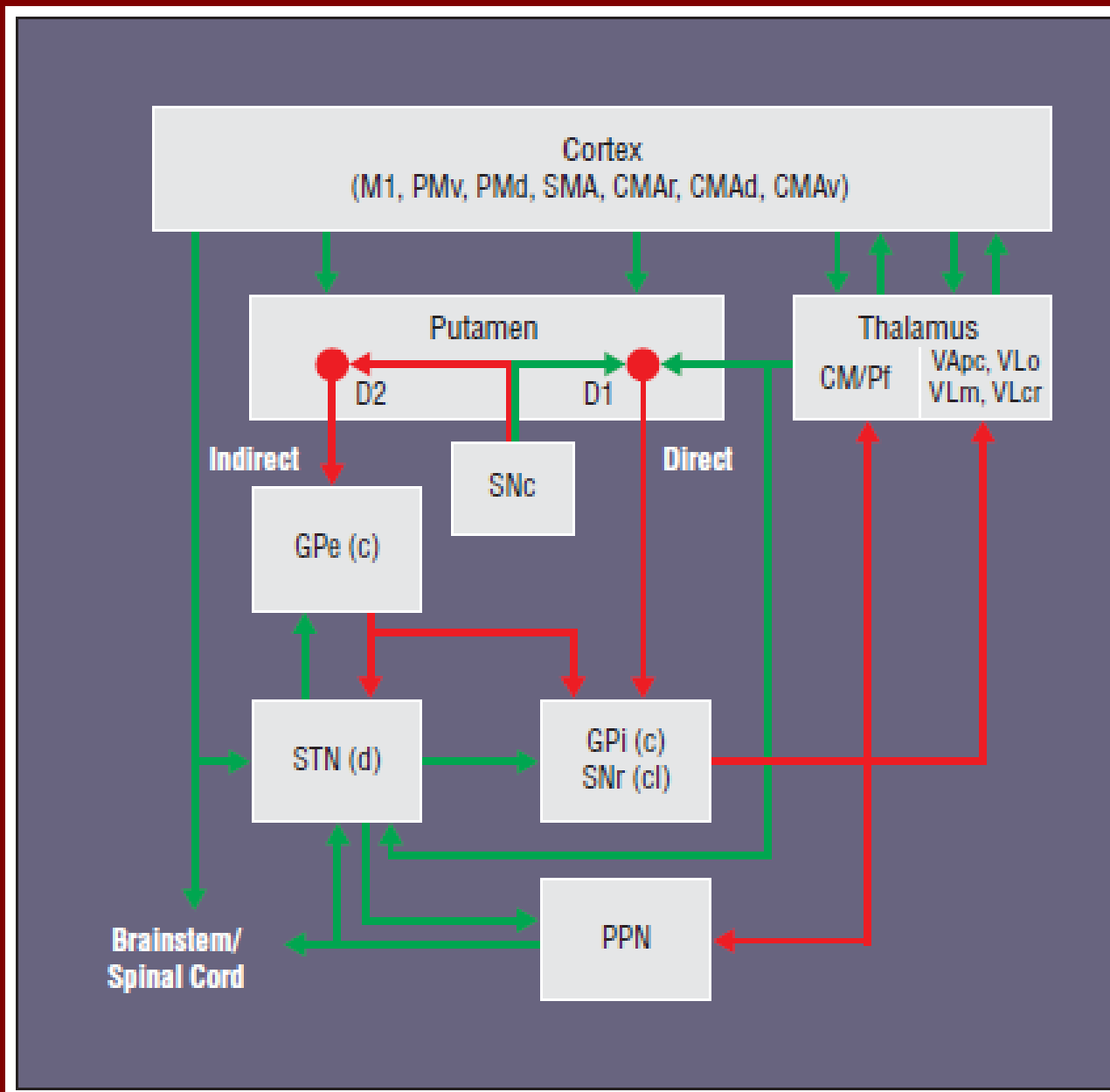




Το τρίτο «μονοπάτι»

- **Υπεράμεσο** μονοπάτι (hyperdirect pathway) : περιλαμβάνει σύνδεση **φλοιού – υποθαλαμικού πυρήνα**
- Ενεργοποίηση υπεράμεσου μονοπατιού → περαιτέρω αναστολή θαλαμοφλοιώδους δραστηριότητας → μεγαλύτερη **παρεμπόδιση** κίνησης
- Παρόμοια πολικότητα με το έμμεσο μονοπάτι, σαφώς **ταχύτερη** δράση (λόγω παράκαμψης της σχετικά βραδείας επεξεργασίας που λαμβάνει χώρα σε ραβδωτό και GPe)
- ✓ Τα σήματα που άγονται μέσω του υπεράμεσου μονοπατιού είναι τα πρώτα που αναστέλλουν τους θαλαμικούς νευρώνες, ακολουθούν αυτά του άμεσου που αίρουν την αναστολή και, τελικά, αυτά του έμμεσου που τους αναστέλλουν εκ νέου

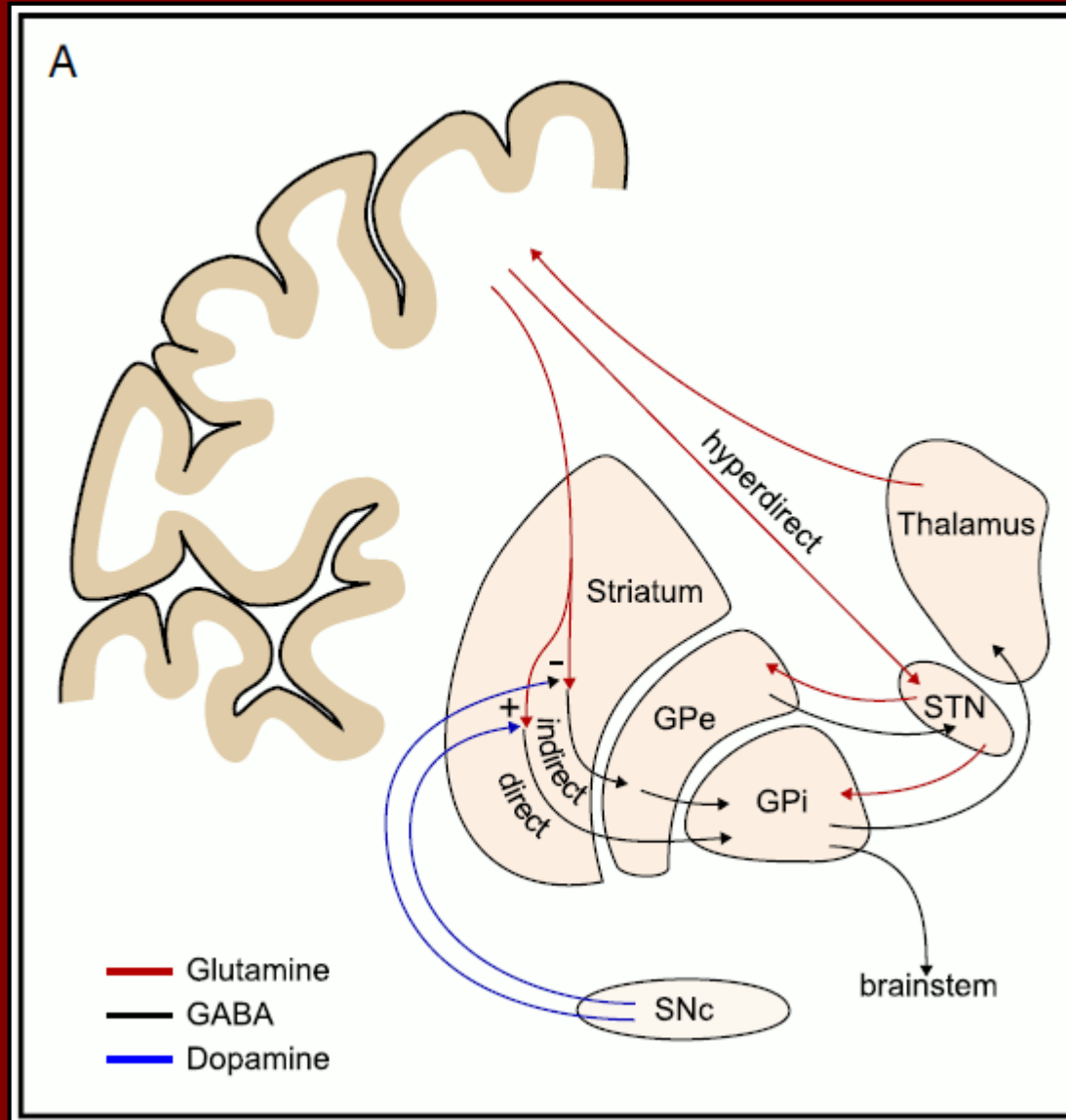
Τα τρία μονοπάτια (άμεσο, έμμεσο, υπεράμεσο)



Ο αναβαθμισμένος ρόλος του PPN

- PPN : ο βασικός χολινεργικός τροφοδότης βασικών γαγγλίων
- PPN : ανατομική διασύνδεση με κυριολεκτικώς όλα τα μέρη του κυκλώματος των βασικών γαγγλίων
- Τα πιο σημαντικά inputs του PPN προέρχονται από GPi & STN
- Τα πιο σημαντικά outputs κατευθύνονται σε STN, GPi, SNc, θάλαμο και στέλεχος
- ✓ Το output του PPN στο στέλεχος θεωρείται σήμερα η βασική άμεση κατιούσα κινητική έκφραση των βασικών γαγγλίων
- Άμεση, αμοιβαία διασύνδεση PPN με τον φλοιό

Ανατομία κυκλώματος βασικών γαγγλίων – θαλάμου – φλοιού



(Brittain J-S, Brown P, 2014)

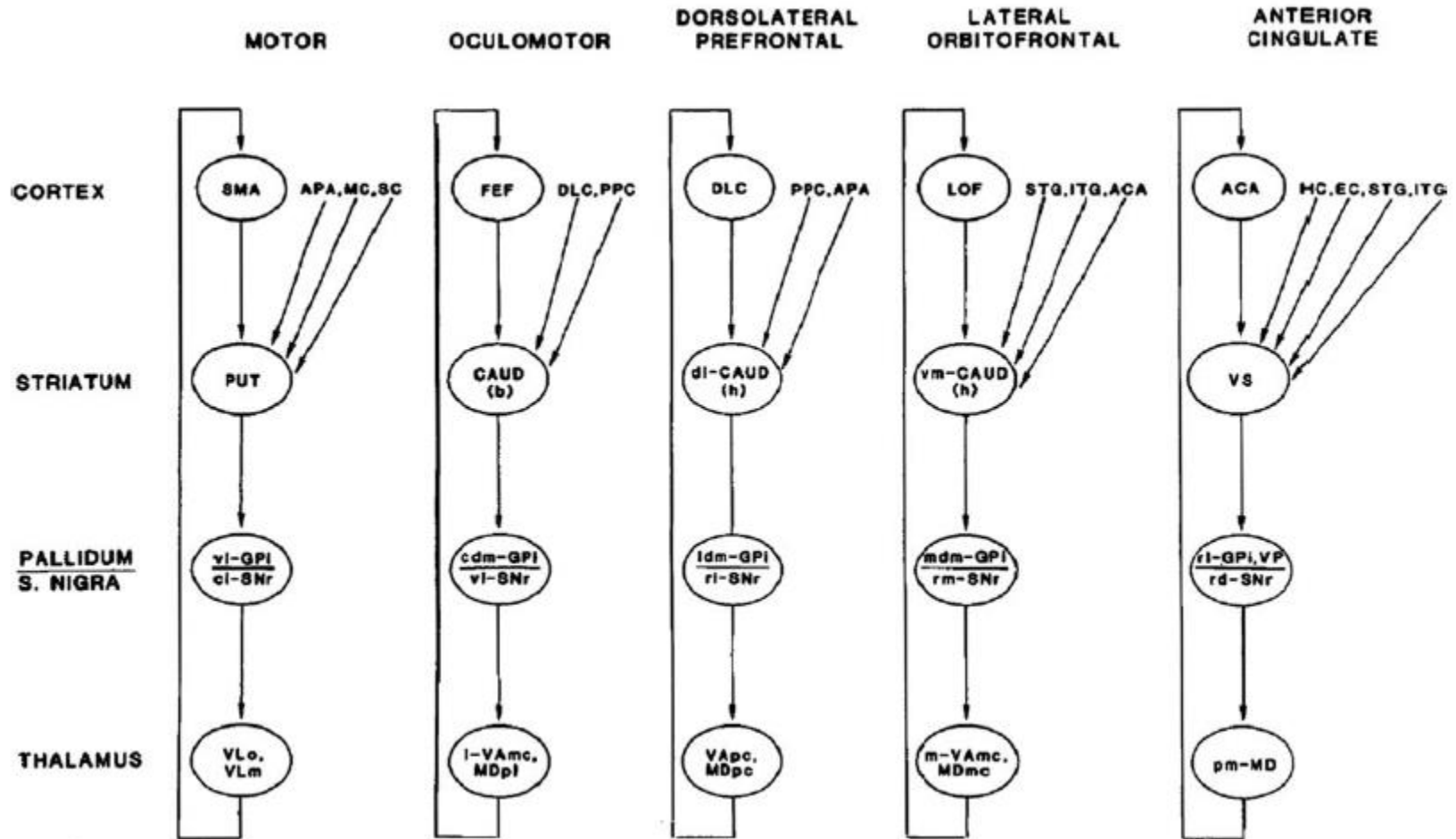
Η υπόθεση των παράλληλων κυκλωμάτων

- Υπόθεση των **παράλληλων κυκλωμάτων** (“parallel-circuit”) : διακριτά κυκλώματα φλοιού – βασικών γαγγλίων – θαλάμου – φλοιού, τα οποία εξυπηρετούν κινητικές, οφθαλμοκινητικές, συνειρμικές και μεταιχμιακές λειτουργίες
- Τα βασικά γάγγλια ως συνιστώσα διακριτών κυκλωμάτων με διαφορετική λειτουργική αποστολή, η οποία καθορίζεται από την περιοχή του φλοιού από όπου τα κυκλώματα εκκινούν
- Οι περιοχές των βασικών γαγγλίων που εμπλέκονται στην κινητικότητα είναι διακριτές από τις μη κινητικές περιοχές
- Παράλληλα κυκλώματα : νευρωνικό υπόβαθρο παράλληλης διεκπεραίωσης διαφορετικών λειτουργικών αποστολών

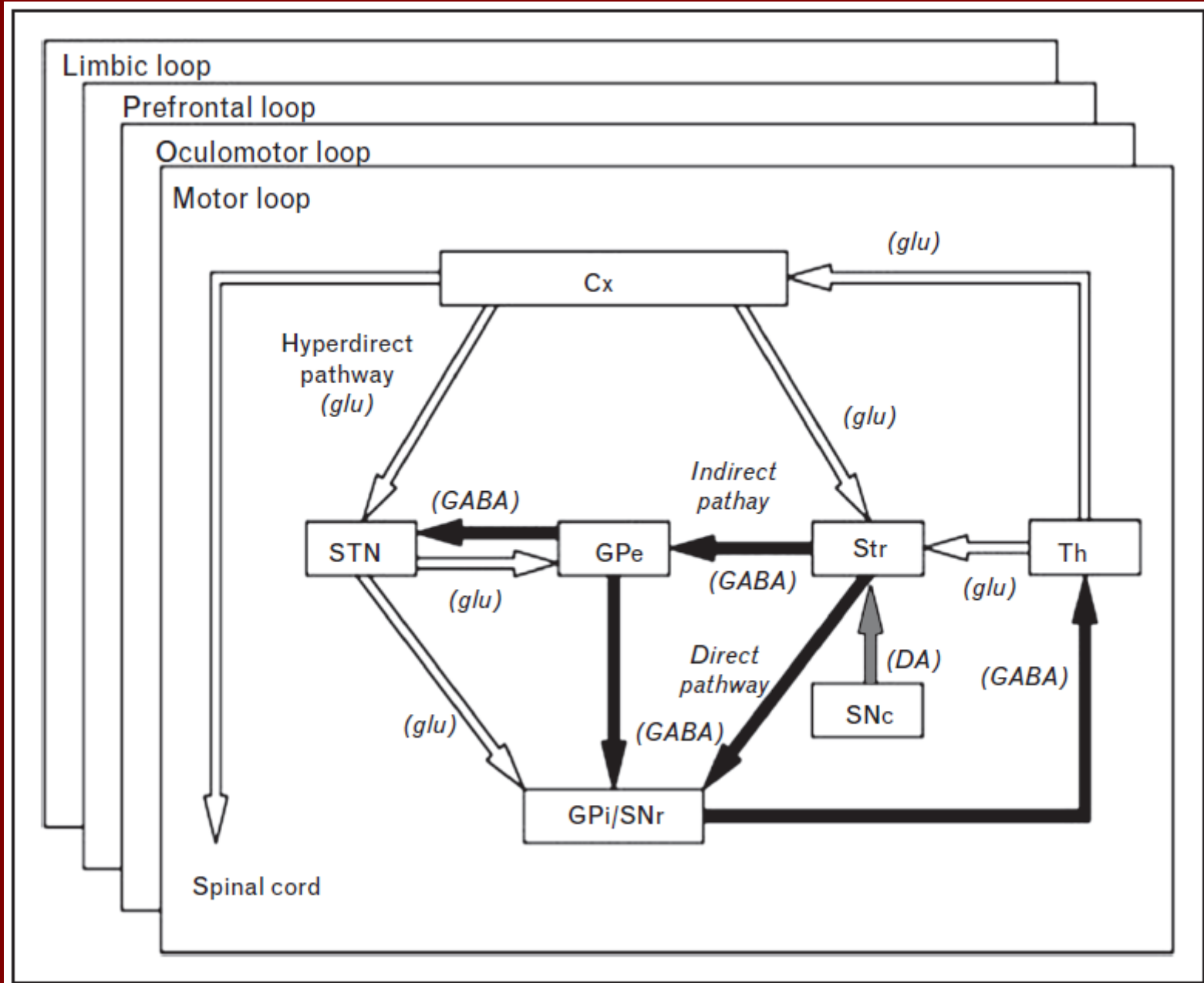
Η υπόθεση των παράλληλων κυκλωμάτων

- Πέντε διακριτά κυκλώματα φλοιού – βασικών γαγγλίων – θαλάμου – φλοιού :
 1. Κινητικό
 2. Οφθαλμοκινητικό
 3. Μεταιχμιακό
 4. Οπισθοπλάγιο προμετωπιαίο
 5. Πλάγιο – κογχομετωπιαίο
- Διαταραχή του ντοπαμινεργικού ελέγχου των διαφόρων παραλλήλων κυκλωμάτων ερμηνεύει τις διαφορετικές εκδηλώσεις σε προσβολή των βασικών γαγγλίων (διαταραχές κινητικότητας, οφθαλμοκινητικότητας, νοητικών λειτουργιών)

Η υπόθεση των παράλληλων κυκλωμάτων



Η υπόθεση των παράλληλων κυκλωμάτων ("parallel-circuit")

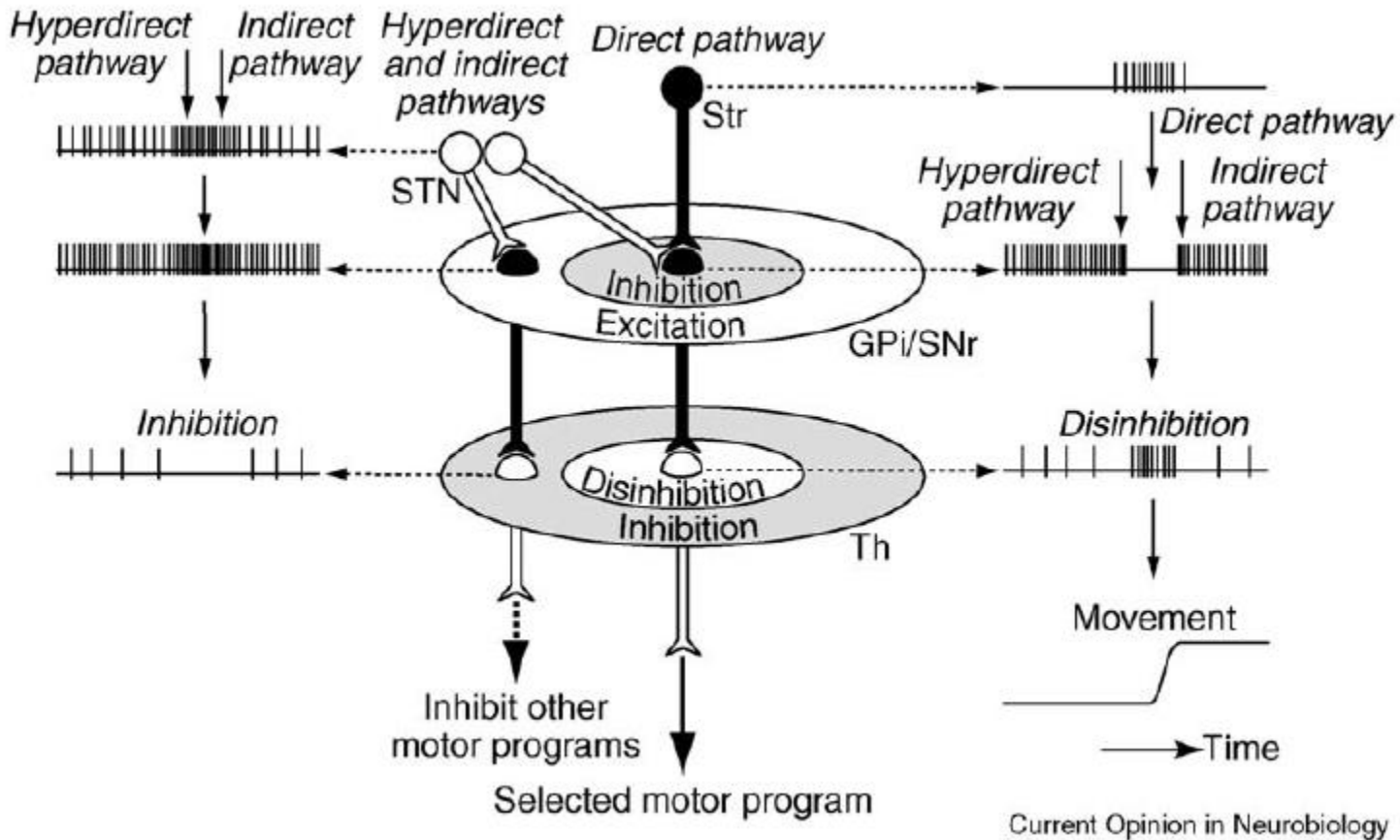


Η θεωρία της «εστίασης»

- Περαιτέρω επεξεργασία της λογικής του μοντέλου των δύο μονοπατιών από τους Mink και Thach οδήγησε στη **θεωρία της «εστίασης»** (“focusing”)
- Τα βασικά γάγγλια εστιάζουν σε συγκεκριμένες κινήσεις, τις οποίες και ευοδώνουν μέσω του άμεσου μονοπατιού, ενώ η ταυτόχρονη δραστηριοποίηση του έμμεσου οδηγεί σε αναστολή των ανταγωνιστικών κινητικών προγραμμάτων
- Ερμηνεία του ακινητικού φαινομένου ως μια επαγόμενη από την ανεπάρκεια ντοπαμίνης διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των δύο μονοπατιών, κατά την οποία η υπερβολική ανασταλτική «εστίαση» μέσω του έμμεσου μονοπατιού οδηγεί σε καταστολή της εκούσιας κινητικότητας

(Mink JW, Thach WT, 1993)

Εστιασμένη επιλογή κινήσεων



Σήματα μέσω του **άμεσου** μονοπατιού αναστέλλουν GPi/SNr νευρώνες μόνο στην κεντρική περιοχή (**center area**), ενεργοποιούν θαλαμικούς νευρώνες μέσω άρσης αναστολής (disinhibition) και, τελικώς, απελευθερώνουν (απεμπλέκουν) το επιλεγμένο κινητικό πρόγραμμα.

Σήματα μέσω του **υπεράμεσου** και του **έμμεσου** μονοπατιού διεγείρουν GPi/SNr νευρώνες στα 'πέριξ' (**surrounding area**), αναστέλλουν θαλαμικούς νευρώνες, οι οποίοι εμπλέκονται σε μη απαραίτητα, ανταγωνιστικά κινητικά προγράμματα. Επιτυγχάνεται ως εκ τούτου η σαφής έναρξη (υπεράμεσο) και λήξη (έμμεσο) του επιλεγμένου κινητικού προγράμματος.

(Nambu A, 2008)

Κινητικές διαταραχές

Συσχέτιση με δυσλειτουργία βασικών γαγγλίων

- Παρκινσονισμός
- Βαλλισμός
- Χορεία
- Δυστονία

Νόσος Parkinson

Νόσος Parkinson (PD)

- **PD** : Η συχνότερη – και επαρκέστερα ερμηνευμένη – νόσος απότοκος διαταραχής βασικών γαγγλίων στον άνθρωπο
- Η κλασική τετράδα (το ακρωνύμιο “**TRAP**”) :
 - ✓ Τρόμος ηρεμίας (**T**remor)
 - ✓ Δυσκαμψία (**R**igidity)
 - ✓ Βραδυκινησία (**A**kinesia)
 - ✓ Διαταραχές στάσεως - Αστάθεια (**P**ostural impairment)

Βραδυκινησία

- Δυσκολία στην έναρξη και Βραδύτητα στην εκτέλεση
- “Parkinson disease is bradykinesia” (S. Fahn) / (“fast forward”)
- Αποκαλύπτεται ζητώντας από τον ασθενή να εκτελέσει επαναλαμβανόμενες κινήσεις (*finger tapping* : προοδευτικά βραδύτερη κίνηση με ολοένα και μικρότερο εύρος)
- Αρχικές εκδηλώσεις: δυσκολία στο κούμπωμα, κάλτσες, κορδόνια, μαχαίρι και πιρούνι
- *Μικρογραφία* («το σημείο της υπογραφής»)

Βραδυκινησία : ιδιαίτερες εκφάνσεις

- **Υπομιμία** : βραδυκινησία μυών προσώπου (“poker face”)
- **Μονότονη, υποσθενική ομιλία** : αργές κινήσεις λάρυγγα
- **Σιελόρροια** : βραδύτητα αυτόματων κινήσεων κατάποσης
- **Ελαττωμένη αιώρηση** άνω άκρου κατά τη βάδιση
- Δυσκολία έναρξης βάδισης, **μικρά βήματα** με **σύρσιμο**
- **Επιταχυνόμενο βάδισμα (festinating gait)** : οι ασθενείς μοιάζουν να αγωνίζονται να προλάβουν τον εαυτό τους («τάση μετάβασης από βάδην σε τροχάδην» κατά J.Parkinson)

Διάγνωση PD: το TRAP δεν είναι αρκετό...

■ 1^ο βήμα

- **Βραδυκινησία** (υποχρεωτικό & αναντικατάστατο)
- Τρόμος, Δυσκαμψία, Στατική Αστάθεια (τουλάχιστον ένα)

■ 2^ο βήμα

- Αποκλεισμός άλλων αιτίων (δευτεροπαθούς) παρκινσονισμού

■ 3^ο βήμα

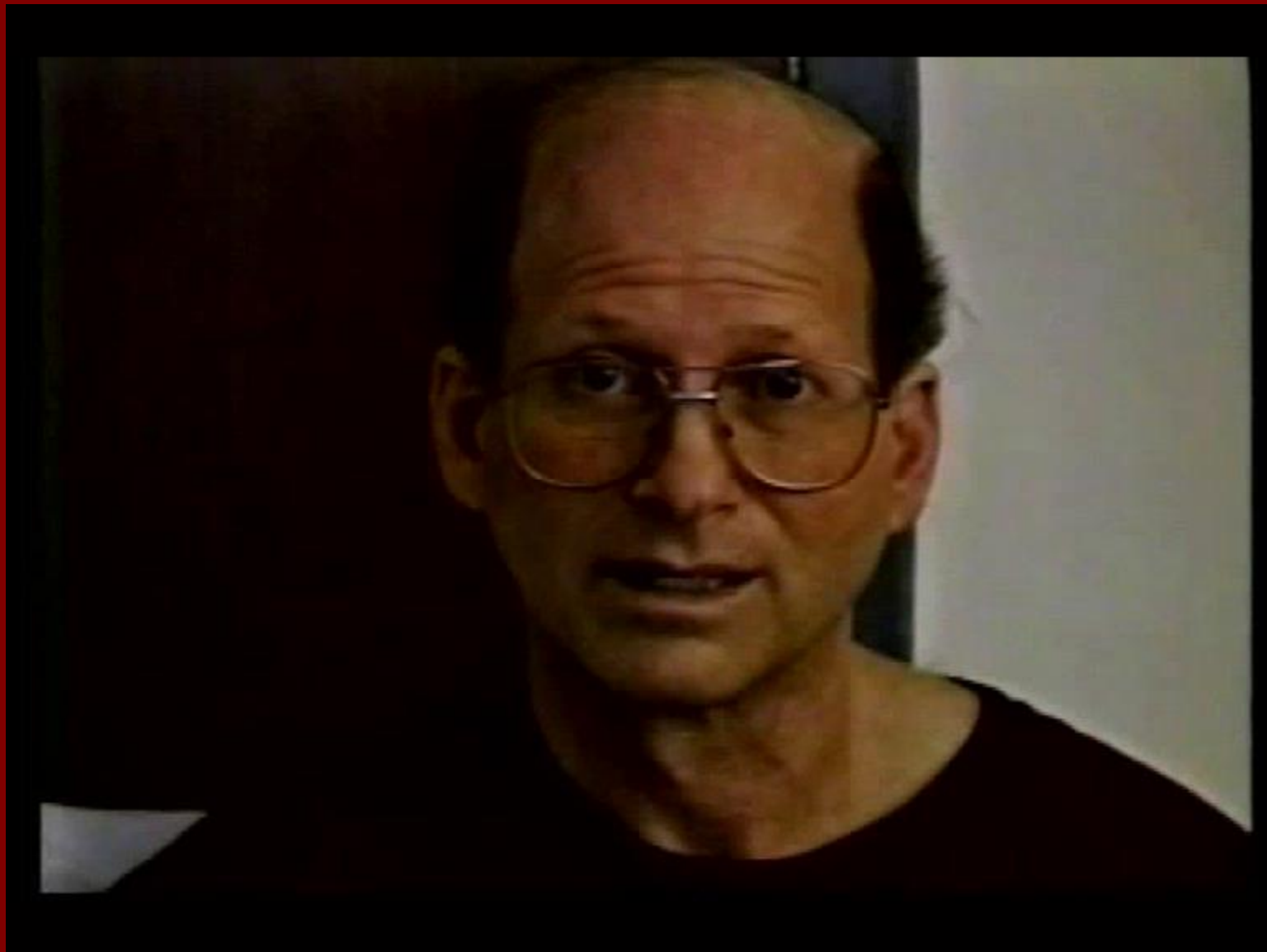
- Ετερόπλευρη (πλαγιωμένη) έναρξη
- Εμμένουσα ασυμμετρία εις βάρος της αρχικά προσβληθείσης πλευράς
- **Εξαιρετική ανταπόκριση** (70 – 100%) στη χορήγηση **L-Dopa**
- Χορειακές κινήσεις επαγόμενες από την L-Dopa (**υπερκινησίες**)
- **Διατήρηση απάντησης** στην **L-Dopa** για τουλάχιστον 5 έτη
- Προϊούσα εξέλιξη (κλινική «πορεία» τουλάχιστον μιας δεκαετίας)



Νόσος Parkinson



Νόσος Parkinson



Νόσος Parkinson



Νόσος Parkinson

PD ως διαταραχή κυκλώματος βασικών γαγγλίων

- Εκφύλιση νευρώνων μέλαινας ουσίας → εκσεσημασμένη προσβολή ντοπαμινεργικής νεύρωσης ραβδωτού, κυρίως στο κέλυφος (πρωταρχικός δέκτης input από τον φλοιό)
- Ντοπαμινεργική νεύρωση ραβδωτού → ενίσχυση θαλαμο-φλοιώδους υποστήριξης προκινητικού φλοιού (μέσω δράσης ντοπαμίνης τόσο στο άμεσο όσο και στο έμμεσο μονοπάτι)
- PD : ντοπαμινεργική απονεύρωση ραβδωτού → απώλεια της διεγερτικής επίδρασης στο άμεσο και της ανασταλτικής επίδρασης στο έμμεσο μονοπάτι → απόσυρση υποστήριξης κυκλώματος “ραβδωτό – ωχρά σφαίρα – θάλαμος – φλοιός” στην κινητικότητα → ακινητικό φαινόμενο

Το μοντέλο συχνοτήτων (“rate model”)

- Ηλεκτροφυσιολογικές καταγραφές **firing rates** (συχνοτήτων εκφόρτισης) στο μοντέλο MPTP
 - ✓ **αυξημένη** νευρωνική δραστηριότητα σε **STN** και **GPI**
 - ✓ **ελαττωμένη** νευρωνική δραστηριότητα σε **GPe**
- Μεταβολικά δεδομένα από το μοντέλο MPTP (*A. Crossman et al.*)
 - ✓ υπερδραστηριότητα MSNs έμμεσου μονοπατιού
 - ✓ άρση αναστολής STN
 - ✓ υπέρμετρη διέγερση GPI
 - ✓ υπέρμετρη αναστολή θαλαμικής προβολής στο φλοιό

Το μοντέλο συχνότητων (“rate model”)

- ✓ Παθοφυσιολογικό μοντέλο απόλυτα ευθυγραμμισμένο με την προταθείσα ανατομική οργάνωση των δύο μονοπατιών

(Albin RL, Young AB, Penney JB, 1989 / DeLong, 1990)

- Ελάττωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό → υπερδραστηριότητα έμμεσου & αδρανοποίηση άμεσου μονοπατιού → αυξημένη αναστολή θαλαμο-φλοιώδους οδού
- Η αναζωπύρωση της νευροχειρουργικής παράδοσης (ωχροτομή, θερμική βλάβη υποθαλαμικού πυρήνα)
- Η εμφάνιση του **DBS** (STN-DBS, GPi-DBS)

Βαλλισμός

Βαλλισμός

- Βαλλισμός : μία από τις καλύτερα μελετημένες και επαρκώς ερμηνευθείσες κινητικές διαταραχές
- Χορειακές κινήσεις πολύ μεγάλου εύρους, που αφορούν τα εγγύς τμήματα των άκρων, με αιφνίδιο και βίαιο χαρακτήρα
- Ετερόπλευρη εντόπιση στην πλειονότητα των περιπτώσεων
→ ημιβαλλισμός
- Εδραιωμένη συσχέτιση ημιβαλλισμού με ανατομική βλάβη στον αντίπλευρο υποθαλαμικό πυρήνα (STN) ήδη από το 1927 (Martin)



Copyright: Edwards, Quinn, Bhatta. Institute of Neurology, UCL, Queen Square, London UK. 2008

Βαλλισμός



Ημιβαλλισμός

Βαλλισμός και κύκλωμα βασικών γαγγλίων

- Το 1947 ο Whittier κατέδειξε ότι ημιβαλλισμός εμφανίζεται όχι μόνο μετά από βλάβη του αντίπλευρου STN αλλά και των ανατομικών του συνδέσεων
- Επιβεβαίωση από τον Martin το 1957, μετά από ενδελεχή μελέτη ασθενούς που εμφάνισε ημιβαλλισμό τρεις μήνες μετά από εγκατάσταση ημιπληγίας
- Μικροσκοπική μελέτη : εκτεταμένη απονεύρωση των ινών που συνδέουν τον STN με την ωχρά σφαίρα (υποθαλαμικό δεμάτιο) στην πορεία τους διαμέσου της έσω κάψας
- Εξαφάνιση προκλητού ημιβαλλισμού σε πιθήκους μετά από ωχροτομή (θερμική βλάβη GPi) από τον Carpenter το 1950

Βαλλισμός και κύκλωμα βασικών γαγγλίων

- Κατάδειξη μειωμένης δραστηριότητας στον υποθαλαμικό πυρήνα, την ωχρά σφαίρα και τη μέλαινα ουσία σε πιθήκους με ημιβαλλισμό
- ✓ Ελαττωμένη δραστηριότητα STN
- ✓ Ελαττωμένη διέγερση GPi / SNr
- ✓ Ελαττωμένη αναστολή θαλάμου
- ✓ Αυξημένη θαλαμοφλοιώδης δραστηριότητα

Χορεία

Χορεία

- Ακούσιες κινήσεις άκρων, κορμού, αυχένα ή κεφαλής, που ταχέως περνούν (“σαν γρήγορο και αθόρυβο πέταγμα”) από περιοχή σε περιοχή με ακανόνιστο, μη στερεότυπο, “ρέον” πρότυπο
- Διάκριση από δυστονία : οι χορειακές κινήσεις δεν είναι μονότονα επαναλαμβανόμενες, διάφορες ομάδων μυών εμπλέκονται κατά τρόπο απρόβλεπτο, χωρίς άρωμα παθολογικής μυϊκής σύσπασης

Χορεία

- Διάκριση από αθέτωση : η αθέτωση είναι μια αργή μορφή χορείας, με οφιοειδείς, “σπαρταριστές” κινήσεις, που παραπέμπουν σε δυστονικές χωρίς ωστόσο να είναι επαναλαμβανόμενες, τυποποιημένες, επί μακρόν διατηρούμενες και επώδυνες
- Σύσταση για αποφυγή του κλασικού όρου “χορειοαθέτωση”
- Ποικίλοι αιτιολογικοί παράγοντες : γενετικοί, μεταβολικοί, φαρμακολογικοί, ανατομικοί (δομικοί), αυτοάνοσοι, λοιμώδεις

Νόσος Huntington (HD)

- Κάθε χορεία με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα οφείλει να ελεγχθεί μήπως πρόκειται για νόσο Huntington
- Προκαλείται από την κληρονομική μεταβίβαση μιας εκτεταμένης αλληλουχίας (≥ 40 επαναλήψεις) του τρινουκλεοτιδίου CAG (κυτοσίνη – αδενοσίνη – γουανίνη) εντός του γονιδίου Huntingtin (htt) στο χρωμόσωμα 4p16.3
- Ηλικία έναρξης : αντιστρόφως ανάλογη αριθμού τριπλετών
- Φαινόμενο επίσπευσης (anticipation)
- Φυσιολογικό εύρος επαναλήψεων : από 6 έως 26

Νόσος Huntington (HD)

- Στο εύρος από 27 έως 35 επαναλήψεις η αλληλουχία είναι ασταθής και επιρρεπής σε επέκταση στις επακόλουθες γενεές
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με HD όψιμης έναρξης και αριθμό επαναλήψεων στο εύρος από 27 έως 35. Οι περισσότεροι ωστόσο είναι ασυμπτωματικοί φορείς
- Εύρος προμετάλλαξης (“premutation range”) : 35 έως 39 επαναλήψεις, πιθανή εμφάνιση HD, συνήθως σε προχωρημένη ηλικία και με σχετικά ήπιο φαινότυπο
- ✓ Σύσταση διεξαγωγής γενετικού ελέγχου για HD στους ενηλίκους πριν από οποιαδήποτε άλλη διαγνωστική παρακλινική εξέταση

Κλινικά χαρακτηριστικά HD

- Τυπική ηλικία έναρξης : 4^η δεκαετία
- Νεανική μορφή (<18) (παραλλαγή Westphal) : σπανιότερη, ακινητικός – δυσκαμπτικός παρκινσονισμός, επιληπτικές κρίσεις (ενίοτε)
- Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (διαταραχές προσωπικότητας, ευερεθιστότητα, κοινωνική απόσυρση, απάθεια, άρση αναστολών, κατάθλιψη, παράνοια) συχνά προηγούνται κινητικής διαταραχής
- **Αυτοκτονία** : δεν είναι καθόλου ασυνήθης

Κλινικά χαρακτηριστικά HD

- **Motor impersistence (negative chorea)** : ανικανότητα διατήρησης μιας εκούσιας κίνησης (χαρακτηριστική αδυναμία να κρατήσει τη γλώσσα έξω από το στόμα)
- **Εκκρεμοειδή και “hung-up” τενόντια αντανακλαστικά**
- Βάδιση “bizarre”, διαταραχή αντανακλαστικών στάσης, αταξία
- Δυσαρθρία, δυσκαταποσία
- ✓ Παρκινσονισμός και δυστονία αντί χορείας με την πάροδο του χρόνου



Νόσος Huntington



Νόσος Huntington



Νόσος Huntington



Νόσος Huntington

HD ως διαταραχή κυκλώματος βασικών γαγγλίων

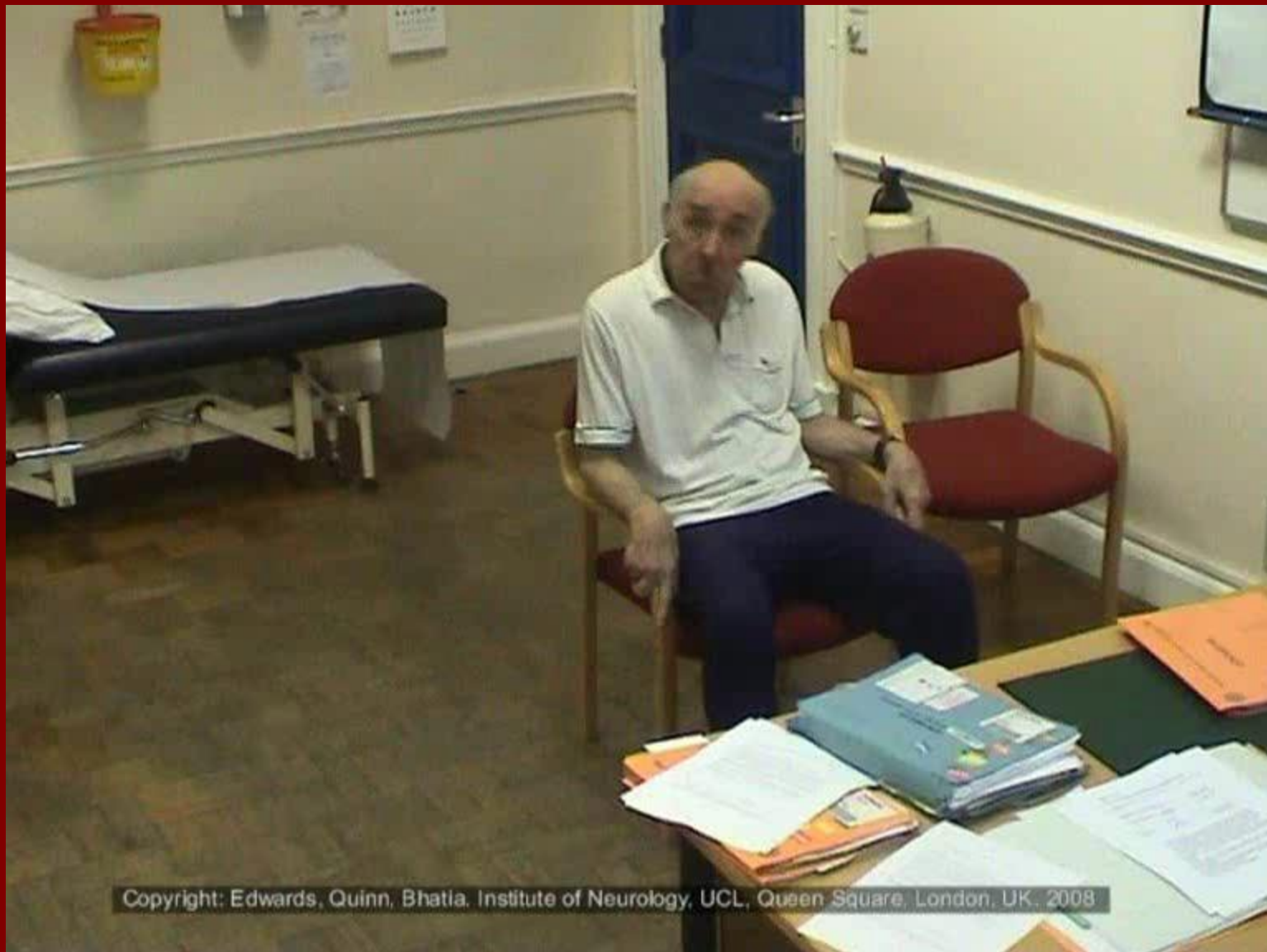
- Στην HD το ραβδωτό εμφανίζει ποικίλο βαθμό εκφύλισης, η βαρύτητα της οποίας συσχετίζεται στενά με την αναπηρία
- Ασθενείς με αρχικά στάδια HD (χορειακός φαινότυπος) : εκλεκτική απώλεια εγκεφαλινεργικών νευρώνων κελύφους, οι οποίοι προβάλλουν στην έξω μοίρα ωχράς σφαίρας (GPe)
- Ασθενείς με προχωρημένη HD (ακινητικός – δυσκαμπτικός φαινότυπος) : εκλεκτική απώλεια νευρώνων ραβδωτού που περιέχουν ουσία P, οι οποίοι προβάλλουν στην GPi
- Χορεία : αποτέλεσμα απώλειας των ανασταλτικών προβολών του ραβδωτού στην έξω μοίρα της ωχράς σφαίρας (GPe)

Χορεία και κύκλωμα βασικών γαγγλίων

- Προσβολή εγκεφαλινεργικών νευρώνων ραβδωτού
- Ελαττωμένη αναστολή GPe
- Αυξημένη αναστολή STN
- Ελαττωμένη διέγερση GPi / SNr
- Ελαττωμένη αναστολή θαλάμου
- Άρση θαλαμοφλοιώδους αναστολής
- Χορεία (υπερκινησία)

Υπερκινησίες επαγόμενες από L-Dopa (LIDs)

- Οι επαγόμενες από την L-Dopa χορειακόμορφες υπερκινησίες (L-Dopa induced dyskinesias, LIDs) ερμηνεύονται με το ίδιο σχήμα που χρησιμοποιήθηκε για τη χορεία της HD
- Προσβολή ραβδωτού (η μερική καταστροφή του ραβδωτού απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση χορείας μετά από χορήγηση L-Dopa, απουσία υπερκινησιών αν η καταστροφή υπερβαίνει το 60% των κυττάρων του ραβδωτού)
- Ελαττωμένη αναστολή GPe (εκφύλιση έμμεσου μονοπατιού)
- Υπερβολική φασική δράση ντοπαμίνης στο άμεσο μονοπάτι
- Ελαττωμένη διέγερση GPi /SNr
- Ελαττωμένη αναστολή θαλάμου

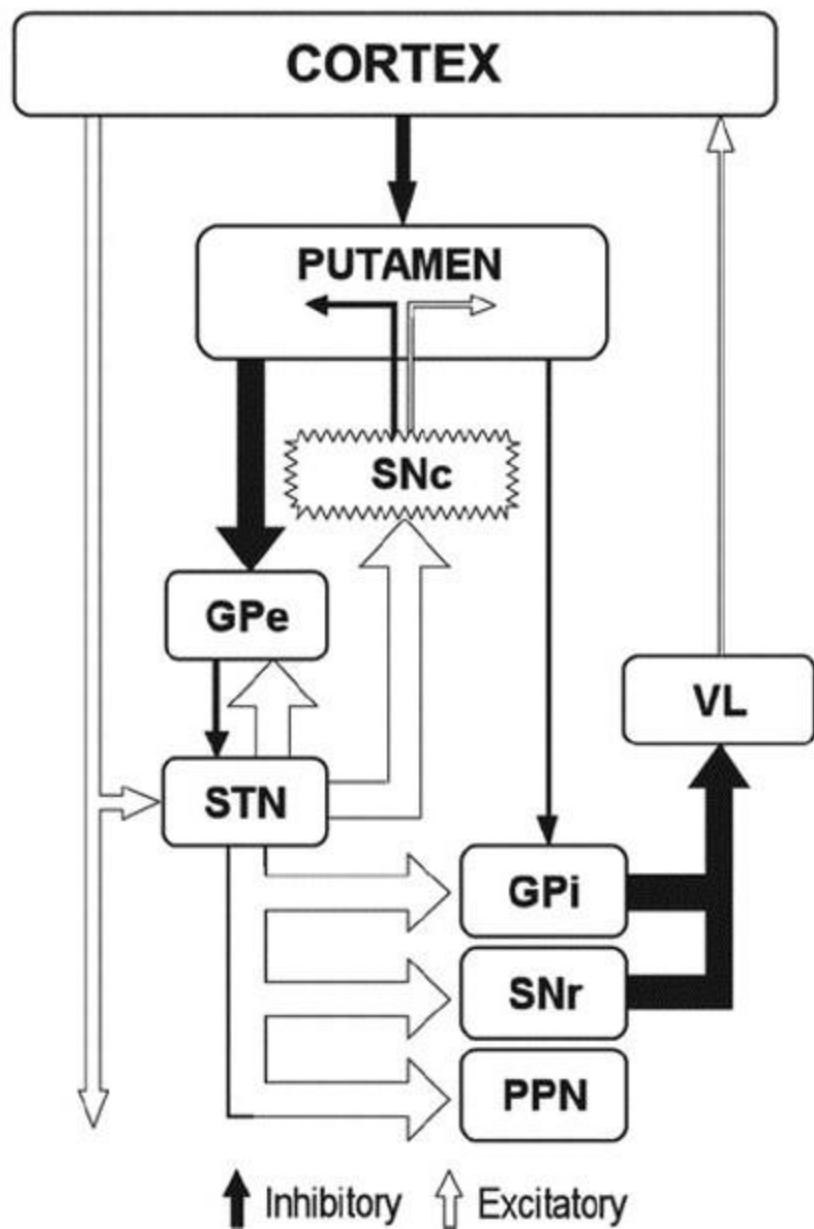
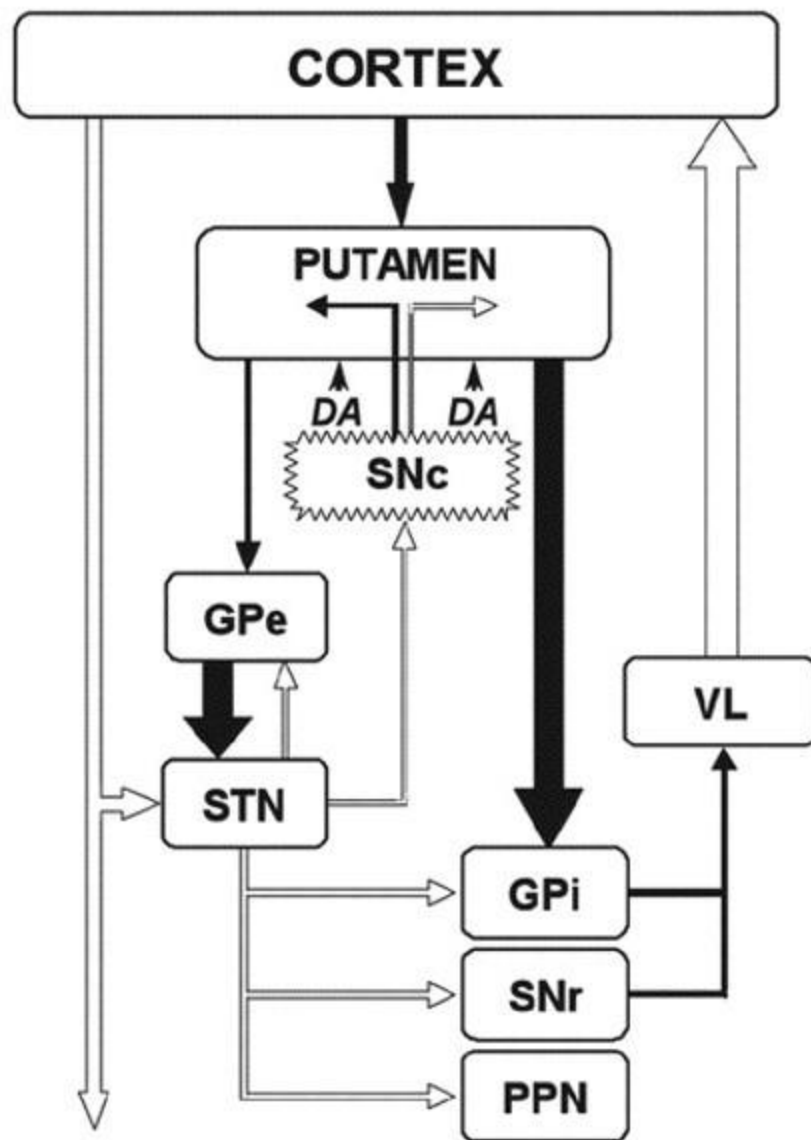


Copyright: Edwards, Quinn, Bhatia. Institute of Neurology, UCL, Queen Square, London, UK, 2008

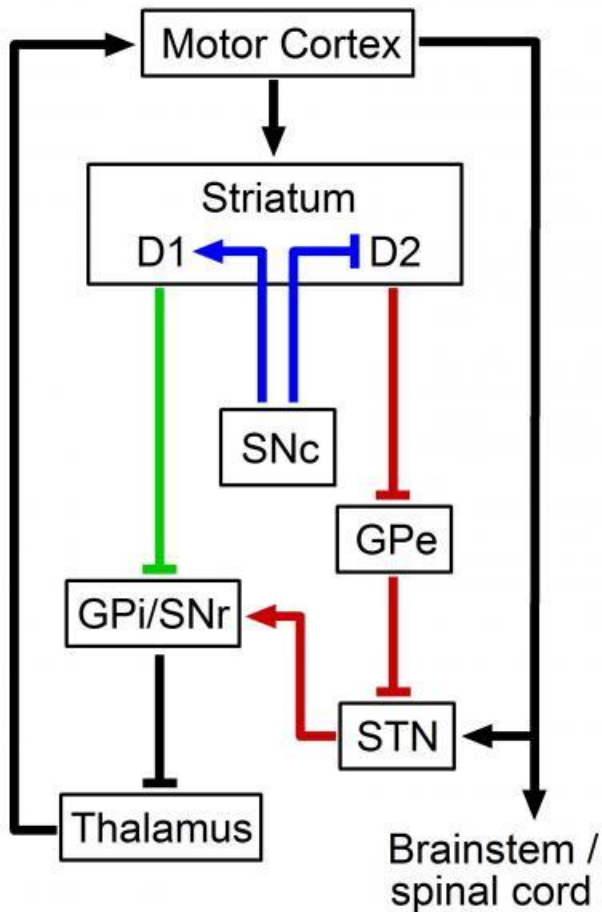
Υπερκινησίες επαγόμενες από L-Dopa (LIDs)



Υπερκινησίες επαγόμενες από L-Dopa (LIDs)

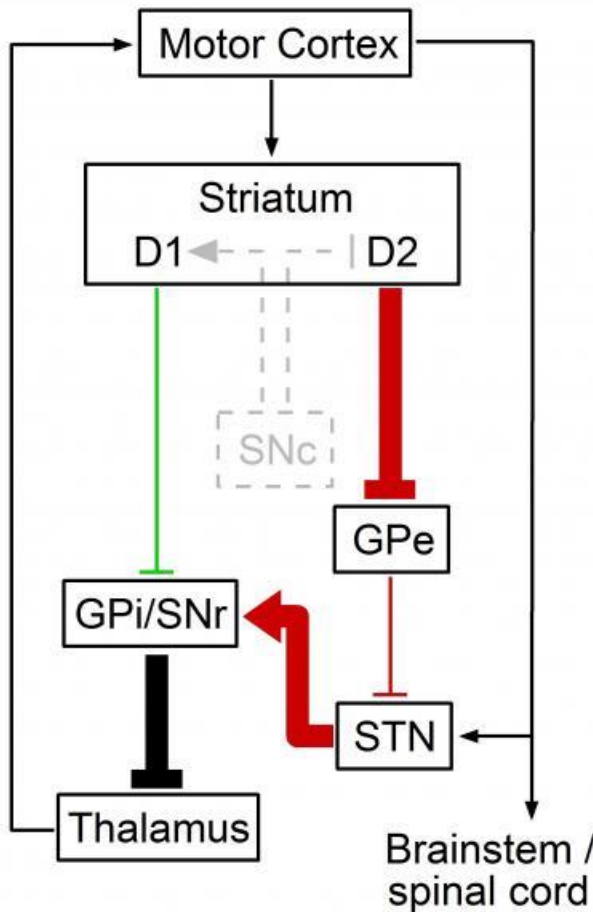
B**Motor Circuit in PD****C****Motor Circuit in PD With Levodopa-Induced Dyskinesia**

Normal



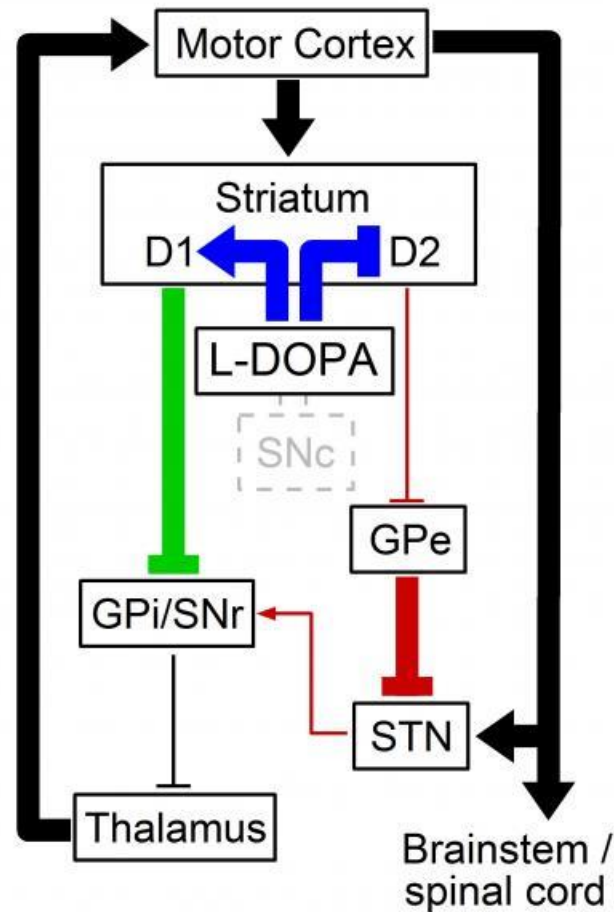
— Dopaminergic

Parkinson's Disease



— Direct Pathway

Levodopa-Induced Dyskinesia



— Indirect Pathway

Δυστονία

Δυστονία

- **Δυστονία** : κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ακούσιες, διατηρούμενες μυϊκές συσπάσεις, συστροφικές, επαναλαμβανόμενες κινήσεις και παγιωμένες στάσεις
- **Παθολογική, ταυτόχρονη** μυϊκή σύσπαση **αγωνιστών** και **ανταγωνιστών** μυών, που οδηγεί σε κινήσεις συστροφής ή παθολογική στάση σώματος/μέλους
- **Εστιακή, μεταμερής** (τμηματική), **γενικευμένη**
- Πρωτοπαθής, δευτεροπαθής, κληρονομική – εκφυλιστική

Δυστονία : τα γνωρίσματα «κλειδιά»

- Δυστονία ενεργείας (“Action induced” dystonia)
 - Τάση επιδείνωσης δυστονίας κατά την επιτέλεση συγκεκριμένης ενέργειας
- Δραστηριότητα υπερχείλισης (“Overflow” activity)
 - Εμπλοκή απομακρυσμένων μυϊκών ομάδων, που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, δεν δραστηριοποιούνται κατά την επιτέλεση της κίνησης
- “Sensory tricks” (“*Gestes antagonistes*”)
 - Το ιδιόμορφο φαινόμενο κατά το οποίο ο απτικός ερεθισμός του παρακειμένου δέρματος επιφέρει διόρθωση της παθολογικής στάσης
- “Task-specificity”
 - Το προσβεβλημένο μέλος μπορεί να χρησιμοποιηθεί κανονικά σε άλλες κινητικές αποστολές

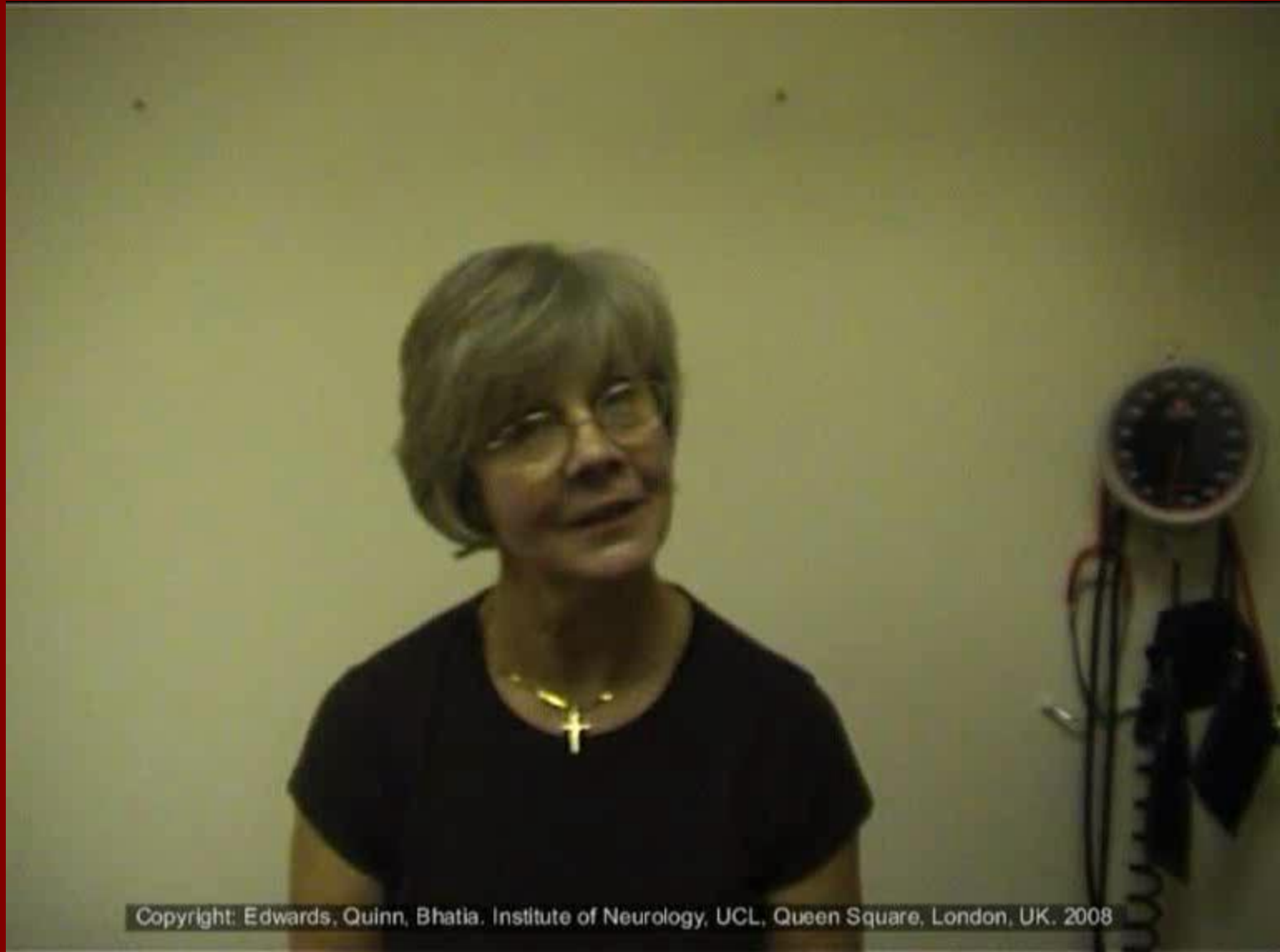


Copyright: Edwards, Quinn, Bhatia. Institute of Neurology, UCL, Queen Square, London, UK. 2008

Δυστονία



Δυστονία



Δυστονία



Δυστονία



Δυστονία

Δυστονία και κύκλωμα βασικών γαγγλίων

- Προσβολή έσω μοίρας ωχράς σφαίρας → άρση αναστολής θαλάμου → υπερδραστηριότητα θαλαμοφλοιώδους οδού
- Στερεοτακτική θαλαμοτομή για την αντιμετώπιση δυστονίας (Cooper, 1976) : χειρουργικός στόχος ο VL (κοιλιοπλάγιος) πυρήνας του θαλάμου (υποδοχή ωχρο-μελαίνο-θαλαμικών προσαγωγών οδών)
- Υπερδραστηριότητα θαλαμικών νευρώνων στη δυστονία : εύρημα συμβατό με την ελαττωμένη αναστολή θαλάμου λόγω ελαττωμένου output της GPi

Η ανεπάρκεια του κλασικού μοντέλου

- The “Marsden and Obeso paradox”
 - **The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease.**

(Marsden CD & Obeso JA, Brain 1994)

- ✓ Γιατί η στερεοτακτική θαλαμοτομή δεν επιδεινώνει τον παρκινσονισμό, αλλά αντιθέτως βελτιώνει τον τρόμο;
- ✓ Γιατί η στερεοτακτική ωχροτομή βελτιώνει αντί να επιδεινώσει τον παρκινσονισμό;
- ✓ Γιατί η στερεοτακτική ωχροτομή δεν επιδεινώνει, αλλά αντιθέτως βελτιώνει τις υπερκινησίες;

- *“Of course, paradoxes do not just go away; they are replaced by others”*

(Brown P & Eusebio A, 2008)

