

ANATOMIA FUNCIONAL DE LOS GANGLIOS BASALES

Dr. Marcelo Merello

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS
RAÚL CARREA "FLENI" BUENOS AIRES

INTRODUCCION

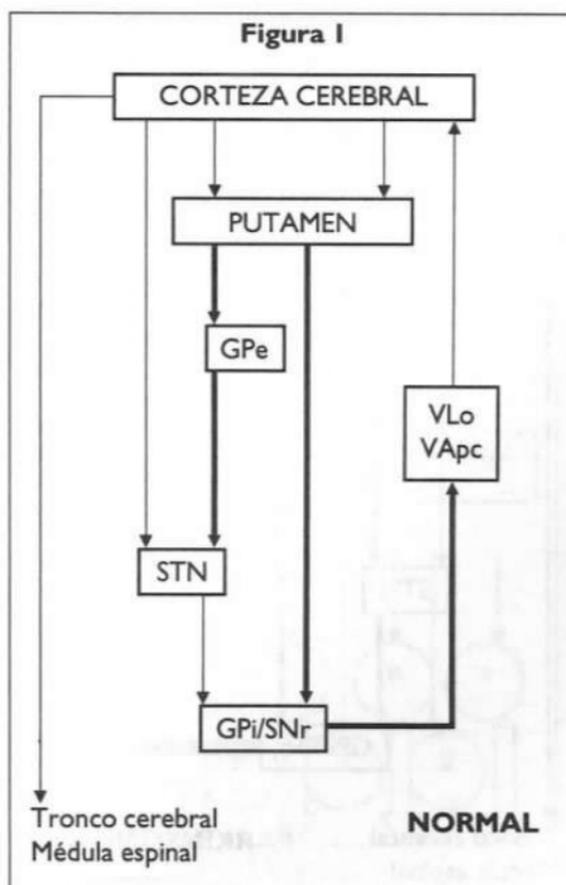
La corteza cerebral de los mamíferos se encuentra masivamente interconectada con dos estructuras subcorticales que son el Cerebelo y los Ganglios Basales. Proyectando nuevamente ambas estructuras la información procesada sobre la corteza cerebral vía los núcleos talámicos cerrando así el circuito (Allen 1974).

La manera en que los ganglios basales procesan la información recibida ha sido aceptada desde su descripción en los '80, como "modelo actual de organización de los ganglios basales" (Alexander 1986). Se trata de un modelo no definitivo con muchos puntos aún por aclarar y más aún un modelo que no puede explicar completamente muchos de los nuevos fenómenos descritos (Parent 1998) incluso paradójicos que resultan de interrupciones artificiales del circuito (Marsden 1994).

MODELO ACTUAL DE FUNCIONAMIENTO DE LOS GANGLIOS BASALES

El Núcleo Estriado (EST) constituye la entrada al circuito de los Ganglios Basales (GB). El mismo recibe múltiples aferencias, la mayoría de ellas glutamatérgicas de la corteza cerebral. A su vez el segmento interno del globo pálido (GPi) y la sustancia nigra pars reticulata (SNr) representan los principales núcleos de salida del circuito. Estas dos últimas estructuras ejercen una influencia inhibitoria tónica mediada por el sistema GABA sobre las neuronas premotoras excitatorias localizadas en la lámina ventral del tálamo. Entre el núcleo de entrada (EST) y las estructuras de salida (GPi y SNr) existen dos sistemas paralelos de proyección originados en diferentes poblaciones neuronales del EST denominados

como "vía directa" y "vía indirecta". La vía directa originada en neuronas gabaérgicas y peptidérgicas estriatales proyecta monosinápticamente sobre el complejo GPi/SNr. La vía indirecta originada en subpoblaciones gabaérgicas y encefalinérgicas estriatales proyecta polisinápticamente sobre el complejo GPi/SNr pasando previamente por el segmento externo del globo pálido (GPe) y núcleo subtalámico (STN). Esta secuencia indirecta está dada inicialmente por eferencias inhibitorias gabaérgicas del EST sobre el GPe, de este último sobre el STN y una eferencia final excitatoria glutamatérgica sobre el complejo GPi/SNr (Albin 1989) (figura 1).



A nivel del EST la dopamina (DA) aparecería como facilitadora de la transmisión sobre la vía directa e inhibitoria de la indirecta, y este efecto aparentemente opuesto estaría mediado por agonismo D1 y D2 respectivamente. El desbalance en la activación de ambos circuitos resultaría en alteraciones en la descarga del complejo GPi/SNr dando lugar a la aparición de bradicinecia o hipercinecia. La bradicinecia o acinecia resultaría de una inhibición gabaérgica aumentada de las neuronas premotoras talámicas resultantes de una excesiva descarga del complejo GPi/SNr. Esto ocurre característicamente luego de la degeneración nigroestriada con consecuente disminución de DA estriatal y posterior desinhibición de las neuronas gabaérgicas y encefalinérgicas de la vía indirecta con consecuente hipoactividad del Gpe y posterior marcada hiperactividad del STN, siendo éste el sustrato fisiopatológico de la Enfermedad de Parkinson como más claro ejemplo de trastornos hipocinéticos (Albin 1989) (figura 2).

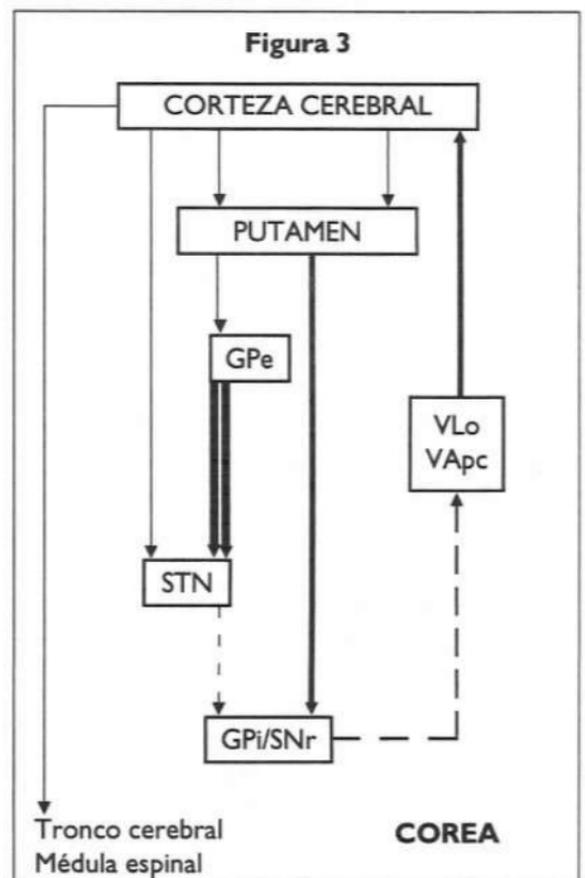
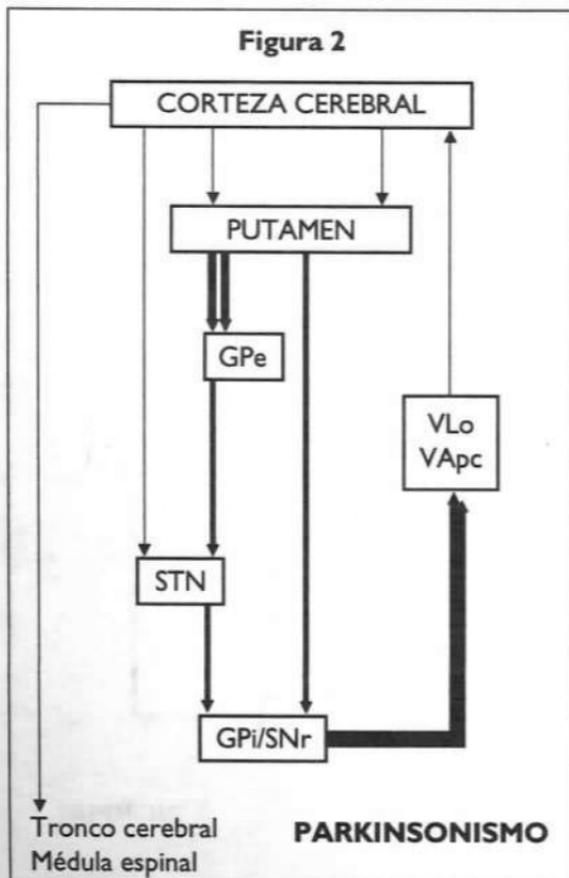
Por otro lado los trastornos hiperkinéticos, como por ejemplo la corea presente en la enfermedad de Huntington, resultarían de una disminución de la inhibición de las neuronas premotoras talámicas debido a una falta de estimulación glutama-

térgica del STN sobre el complejo GPi/SNr. En este último caso la hipoactividad del STN resultaría de una marcada inhibición del Gpe sobre el mismo debido a la degeneración de las subpoblaciones de neuronas estriatales que proyectan sobre la vía indirecta (Albin 1989) (figura 3).

A continuación enumeraremos una serie de puntos críticos para comprender el funcionamiento del modelo actual así como también aquellos aspectos importantes no explicados por el mismo:

El Sistema Córtrico estriatal: Primer paso en la transposición del mapa funcional cortical a los Ganglios Basales:

Existen dos teorías opuestas acerca del rumbo de la información cortical luego de su entrada en el circuito de los Ganglios Basales. Una es aquella para la que la información permanece segregada en múltiples canales paralelos y luego de pasar por los ganglios basales retorna a las áreas corticales de origen (Alexander 1990), mientras que la otra teoría postularía una masiva convergencia de información dando origen a una salida

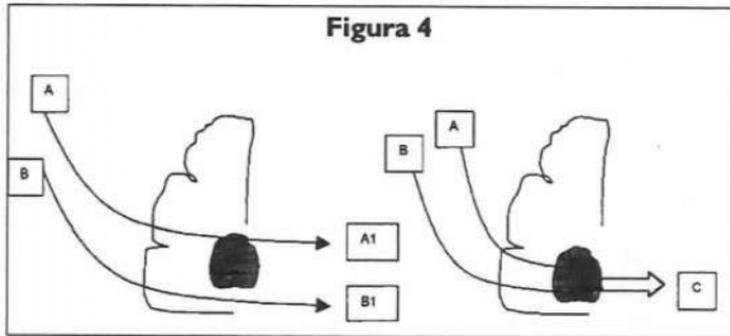


única resultante de la convergencia (Parent 1993) (figura 4).

Se ha determinado por estudios anatómicos que la información cortical de acuerdo a su naturale-

tal y límbica, mientras que los extra-estriatosomas reciben aferencias sensorimotoras desde la corteza frontal, parietal y occipital. Estas estructuras son una pieza clave en el procesamiento de la información dentro de los ganglios basales (Parent 1995).

Los matriosomas proyectan información combinada de diferentes matrices formadas a partir de axones provenientes de la corteza sensorimotora, o de los diferentes estriatosomas formados por axones de corteza prefrontal y límbica sobre el complejo Gpi/SNr, Gpe o SNc, constituyen otro sistema más de convergencia y procesamiento de información (figura 5).

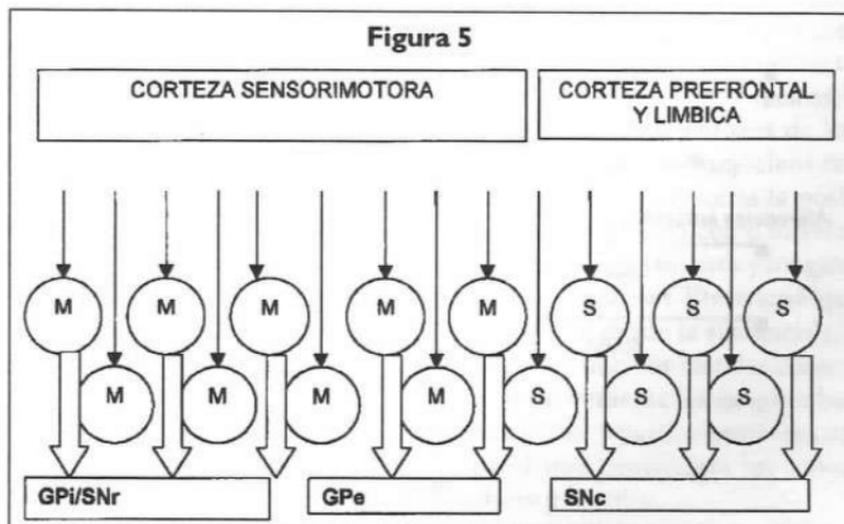


za sería dirigida hacia diferentes sectores del estriado. *Estriado asociativo* (gran parte del putamen rostral a la comisura anterior y la mayoría del cuerpo, cola y cabeza del núcleo caudado) que recibe gran parte de la información de la corteza asociativa parietal, frontal y temporal, *Estriado sensorimotor* (región dorsolateral del núcleo caudado post comisural) que recibe fibras de la corteza motora primaria y somatosensitiva. *Estriado límbico* (núcleo accumbens, porción profunda del tubérculo olfatorio, caudado ventral y putamen ventral) que recibe información de amígdala, hipocampo, corteza límbica y paralímbica (Parent 1990). La división anatómica del estriado en tres compartimentos separados sería compatible con la división fisiológica postulada por el "modelo actual" en la cual existen circuitos paralelos (motor, oculomotor, asociativo dorsofrontal, asociativo dorsolateral y el límbico singular anterior) (Alexander 1986). El hecho comprobado de subdivisiones estriatales no implicaría que la misma siga existiendo a lo largo del circuito excluyendo posterior procesamiento por convergencia.

El arribo de los axones corticales en racimos da lugar a la formación en el estriado de agrupaciones celulares o islotes intraestriatales "estriatosomas y matrices extra-estriatosomas". Los estriatosomas reciben aferencias desde la corteza prefron-

El estriado y las neuronas Espinosas medianas como base de efectos duales opuestos:

Más del 95 % de la población neuronal del estriado está formada por las neuronas espinosas medianas que son el blanco de la mayoría de las aferencias extrínsecas e intrínsecas del mismo y que constituyen el centro integrador de la información debido a sus arborizaciones, que ejercen simultáneamente sinapsis con aferencias tanto extrínsecas como intrínsecas (Kemp 1971). Estudios electrofisiológicos han demostrado que fibras nigroestriatales tirosino hidroxilasa positivas (dopaminérgicas) establecen sinapsis colaterales con las mismas neuronas espinosas medianas que reciben axones glutamatérgicos desde la corteza cerebral, modulando así la llegada excitatoria de la corteza cerebral (Bouyer 1984). La interacción



entre el sistema dopaminérgico y acetilcolinérgico estriatal es crítica para el funcionamiento equilibrado del núcleo, y otra vez el balance de acción de ambos sistemas parece estar centrado en las neuronas espinosas medianas por intermedio de las cuales la acetilcolina ejerce un efecto facilitatorio de las aferencias corticales, mientras que la dopamina como se remarcó anteriormente ejerce un efecto inhibitorio (Lehman 1983). También la dopamina tendría efecto sobre la regulación de los péptidos estriatales. La degeneración de la vía nigroestriada da lugar a un incremento de los niveles de ARNm codificador de encefalina (efecto D2) y decremento del ARNm codificador de sustancia p (efecto D1). Estos últimos cambios tal vez sean los responsables del efecto dopaminérgico diferencial ya sea facilitador de la postulada vía directa (D1) o indirecta (D2), las cuales ejercen sobre los núcleos de salida de los ganglios basales efectos diferenciales.

Neurona Espinosa Mediana

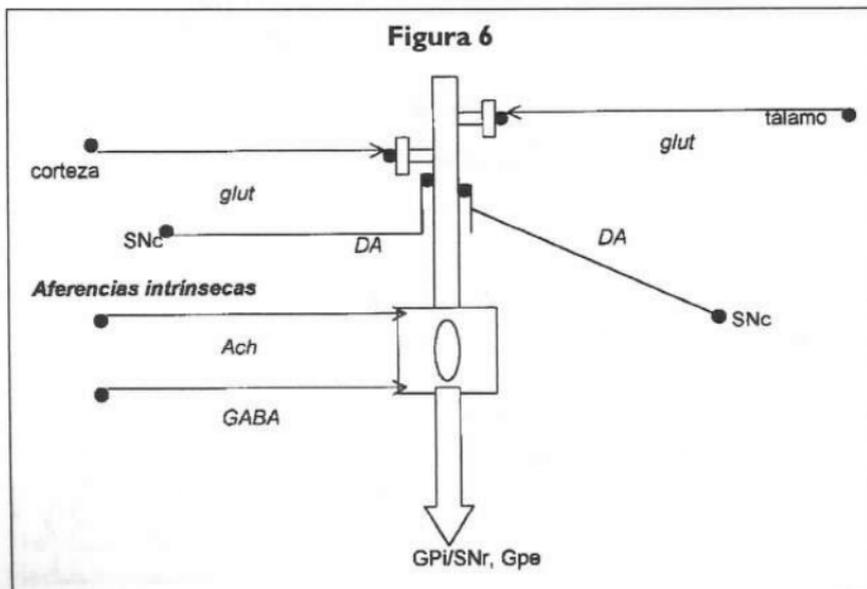
La figura 6 muestra una representación altamente esquemática tomada de Parent y col. (1995), en la cual se demuestra el rol crucial de las neuronas espinosas medianas como integradoras de aferencias externas e internas. Se destaca que las aferencias extrínsecas terminan distalmente en las dendritas, mientras que las internas lo hacen en la unión somatodendrítica. Las aferencias dopaminérgicas ocupan un rol crucial como moduladoras de las aferencias glutamatérgicas corticales y talámicas.

Eferencias del estriado hacia el complejo Gpi/SNr: "La vía directa" y hacia el Gpe "La vía indirecta"

La eferencia del estriado hacia el complejo Gpi/SNr se realiza a través de los axones de las neuronas espinosas medianas, que contienen GABA u otros neuropéptidos que actúan como co-transmisores. Dado que el efecto gabaérgico se manifiesta por hiperpolarización neuronal, es que su descarga tiene una influencia inhibitoria sobre la actividad tónica de alta frecuencia de las neuronas del Gpi/SNr (vía directa). Las eferencias inhibitorias gabaérgicas del estriado sobre el Gpe, y de este último sobre el STN junto a una final eferencia excitatoria glutamatérgica sobre el complejo Gpi/SNr darían lugar, por otro lado, a la formación de la vía indirecta. Como se explicó anteriormente los sistemas de proyección sobre el estriado se encuentran segregados en racimos de estriosomas y matrices extra-estriosomas. Si bien la información de los primeros está dirigida hacia la pars compacta del SN, los últimos proyectan sobre Gpe, y el complejo Gpi/SNr por intermedio de agrupamientos de axones que surgen de diferentes matrices y que toman el nombre de matrisomas. Estos matrisomas que constituyen tanto la vía directa como la primer parte de la indirecta serían una pieza clave en el procesamiento de la información a este nivel (Parent 1995).

Las eferencias del Gpe contactan aquellas regiones del STN que se proyectan sobre el complejo Gpi/SNr (Hamada 1992). Al igual que el estriado, este último mantiene la división de asociativo, límbico y sensorimotor. El análisis anatómico de estas conexiones da lugar a la existencia de 2 diferentes vías indirectas (Weiner 1997).

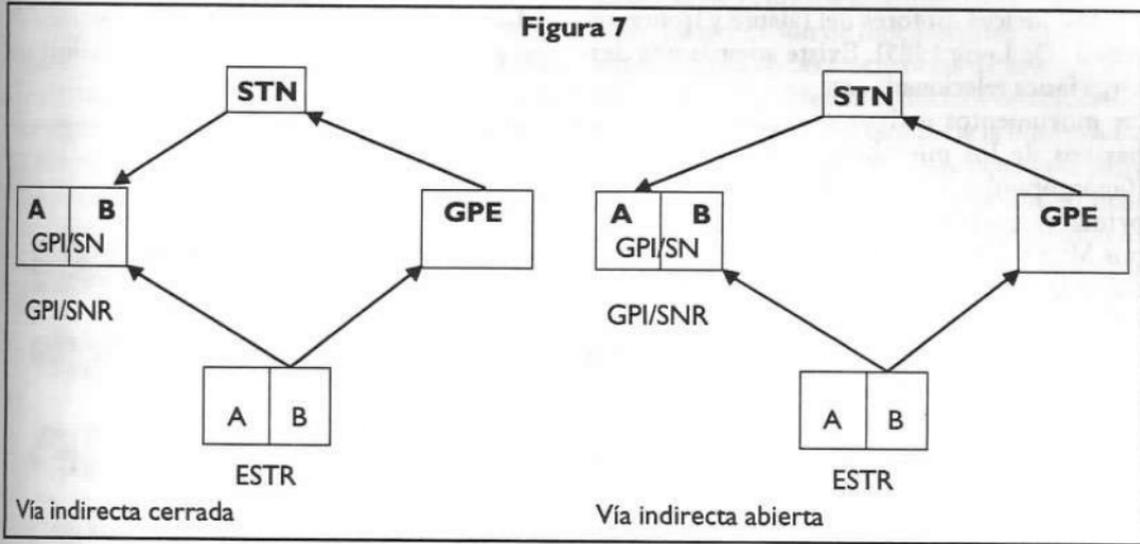
Una vía indirecta cerrada en la cual la información de una de las subdivisiones estriatales termina en la misma subdivisión de los núcleos de salida siendo por lo tanto su función la de transmisión de información, y una vía indirecta abierta en la cual la in-



formación de un área del estriado no termina en el área correspondiente de los núcleos de salida, siendo su función la de procesamiento de información (figura 7). No obstante futuros estudios deberían confirmar este concepto.

Diagrama esquemático tomado de Weiner y col. (1997), donde se ejemplifica la posible exis-

tencia de vías indirectas cerrada y abierta involucradas en la transmisión y procesamiento respectivamente de la información enviada del estriado hacia los núcleos de salida de los ganglios basales. *Habénula*: Evidencia anatómica sugeriría que la



tencia de vías indirectas cerrada y abierta involucradas en la transmisión y procesamiento respectivamente de la información enviada del estriado hacia los núcleos de salida de los ganglios basales.

Eferencias del complejo Gpi/SNr: La salida de la información de los ganglios basales:

Quizá la eferencia más importante se encontraría dirigida a los núcleos *Ventral anterior / Ventral lateral* del tálamo ipsilateral, siendo estos dos núcleos considerados los principales reguladores de información de los ganglios basales hacia la corteza por medio de eferencias gabaérgicas que de acuerdo a lo explicado anteriormente el circuito de los ganglios basales en condiciones fisiológicas ejercería una desinhibición cortical mediada por GABA. No todas las fibras del complejo Gpi/SNr se dirigen al tálamo ipsilateral, ya que un 20 % de las mismas lo hacen al tálamo contralateral. *Núcleo talámico centromediano*: El rol de las eferencias del Gpi hacia el núcleo centromediano no está perfectamente determinado. Este último proyecta nue-

habénula funcionaría como una interfase de la información del circuito de los ganglios basales hacia el sistema límbico. *Núcleos pedúnculo-pontinos*: Se ha sugerido que la conexión de los núcleos de salida de los ganglios basales sobre los núcleos pedúnculo-pontinos constituyen un escape fisiológico al circuito cerrado corteza-ganglios basales-corteza además de proveer la posibilidad de que la información procesada en el mismo tenga rápido y directo acceso a las motoneuronas. Los núcleos pedúnculo-pontinos presentan eferencias excitatorias mediadas por acetilcolina principalmente sobre la pars compacta de la sustancia nigra. El hecho de que recientemente se hayan descubierto conexiones de los núcleos pedúnculo-pontinos con los núcleos cerebelosos profundos también ofrecería la posibilidad de que los mismos actúen como interfase de comunicación entre estos últimos y los ganglios basales. *Colículo superior*: Eferencias gabaérgicas principalmente desde la sustancia nigra pars reticulata a los núcleos tectales conectaría la información proveniente los ganglios basales con el sistema motor y particularmente con el haz tecto espinal que controlaría los movimientos de la cabeza y los ojos.

Evidencias electrofisiológicas del funcionamiento:

La actividad eléctrica neuronal es el parámetro que refleja más precisamente la situación funcional de los ganglios basales.

Las neuronas del Gpi en el mono normal muestran una descarga sostenida de alta frecuencia, que reflejaría de acuerdo al modelo actual una influencia inhibitoria tónica de este núcleo sobre los núcleos motores del tálamo y tronco cerebral (De Long 1985). Existe además una descarga fásica relacionada con los movimientos activos y pasivos de los miembros (Georgopoulos 1983). En primates parkinsonianos por MPTP las características de las descargas en GPi y Gpe se encuentran significativamente modificadas. El GPi aumenta su frecuencia de descarga aproximadamente en un 50 %, incrementando también su respuesta fásica a movimientos pasivos de los miembros (Tremblay 1987). En el Gpe la frecuencia de descarga se encuentra disminuida. En el núcleo subtalámico de primates parkinsonianos se encuentra un significativo aumento de la frecuencia de descarga (Bergman 1990).

Los hallazgos electrofisiológicos en pacientes parkinsonianos son en general coincidentes con aquellos de primates pretratados con MPTP, mostrando una disminución en la frecuencia de descarga del Gpe y aumento en el GPi, con un aumento de la actividad en salvas y de la variación de la frecuencia (Tremblay 1989). En el núcleo subtalámico de pacientes parkinsonianos la frecuencia de descarga se encuentra significativamente aumentada (Rodríguez 1987).

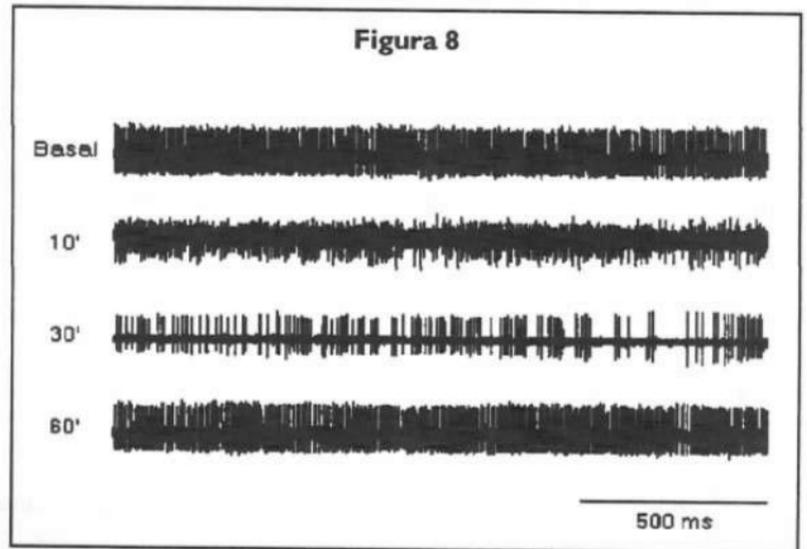
La administración de apomorfina en pacientes parkinsonianos al igual que trabajos previos en primates (Filion 1991) han mostrado un significativo aumento en la descarga del Gpe (Hutchison 1997) y disminución de la misma en el GPi (Hutchison 1997, Merello 1998). Esto reflejaría que la acción antiparkinsoniana de los agonistas dopaminérgicos estaría dada por una liberación

del tálamo de la excesiva inhibición tónica ejercida por el GPi.

En la **figura 8** se ilustra la descarga característica del GPi y su modificación luego de la administración subcutánea de 3 mg de Apomorfina a los 10', a los 30' y retorno a sus características basales a los 60'.

Problemas clínicos con el modelo:

La exploración actual de la electrofisiología de los ganglios basales y el cuidadoso análisis del



resultado clínico de lesiones circunscriptas en determinadas porciones del tálamo, subtálamo y globo pálido interno en enfermos de Parkinson, ha dado lugar a la aparición de efectos que según el modelo actual de los ganglios basales serían paradójicos.

Ni la lesión de los núcleos talámicos, globo pálido interno o núcleo subtalámico conlleva déficit motor, fuera de episodios de co-contracción muscular o discreta activación muscular durante la realización de movimientos balísticos.

De acuerdo al modelo actual la destrucción o inhibición de los núcleos VA o VL del tálamo darían lugar a una desaparición de la alimentación positiva de este núcleo sobre la corteza cerebral aumentando la hipocinesia además de prevenir la producción de discinesias. No obstante, es sabido que la talamotomía no empeora el parkinsonismo, tiene un importante efecto sobre el temblor y su efecto antidiscinético es controvertido.

Si bien se desconoce el real origen de las discinesias inducidas por l-dopa se aceptaría que el aumento de la inhibición palidal sobre el tálamo liberaría la corteza motora favoreciendo ese fenómeno. No obstante la lesión palidal interna con posterior liberación talámica y restitución de las vías tálamo corticales tiene, como se ve en la práctica, un dramático efecto anti-discinético.

La inhibición del núcleo subtalámico disminuiría su estimulación sobre el globo pálido interno contrarrestando su hiperactividad y así teniendo un claro efecto antiparkinsoniano, no obstante induce discinesias formulando la pregunta de por qué la inhibición directa del pálido interno protege contra las discinesias mientras que la indirecta mediada por la inhibición del núcleo subtalámico las estimula.

CONCLUSION

Si bien el modelo actual desarrollado en los '80 sobre el cual se ha hecho referencia en el presente, ha servido para explicar gran parte del funcionamiento de los ganglios basales y también para las investigaciones básicas y clínicas dirigidas en este sentido, el mismo no es capaz de coordinar apropiadamente todos los hallazgos fisiológicos, anatómicos y clínicos acumulados en los últimos años. La definición de hipoactividad e hiperactividad basada en las frecuencias de descargas registradas en los diferentes núcleos no serían suficientes marcadores del estado de la información, y cambios temporales de frecuencias con patrones determinados dentro de cada núcleo deberán en un futuro ser estudiados para intentar explicar mucho de los fenómenos hoy descriptos como "paradójicos".

REFERENCIAS

- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12:366-375.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits; neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13:266-271.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organizations of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9:357-381.
- Allen G.I., and Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol. Rev.* 1974; 54:957-1006.
- Bouyer, J. J., Park, D. H., Joh, T. H. and Pickel, V. M. Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain Research* 1984; 302, 267-275.
- Georgopoulos, A. DeLong MR. and Crutcher, D. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the Globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.* 3: 1586-1598, 1983
- Hamada I, De Long MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuron activity during active holding. *J Neurophysiol* 1992; 68:1859-1866.
- Hutchison W, Levy R, Dostrovsky J, Lozano A, Lang A. effect of apomorphine on Globus Pallidum neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol* 1997; 42:767-775.
- Kemp JM, Powell TPS. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philos Trans R Soc London Ser B* 1971; 262: 441-457.
- Lehman J, Langer SZ. The striatal cholinergic interneurons; Synaptic target of dopaminergic terminals? *Neuroscience* 1983; 10:1105-1120
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-897.
- Merello M, Bans J, Delfino M, Cammarota A, Bassi O, Leiguarda R. Apomorphine induces changes in GPi spontaneous outflow in patients with Parkinson's disease.
- Parent A, Hazrati L-N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995; 20:91-127.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995; 20:128-154.
- Parent A: Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13:254-258
- Parent, A. and Hazrati, L.-N. Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci* 1993; 16: 111-116.

Parent A, Ciccetti. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Movement Disorders* 1998; 13:199-202

Rodriguez MC, Gorospe A, Mozo A, Guridi J, Ramos E, Linazasoro G, Obeso JA. Characteristics of neuronal activity in the subthalamic nucleus and substantia nigra pars reticulata in Parkinson's disease. *Soc Neurosci (Abs)* 1997; 23: 471.

Tremblay L, Filion M. Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in intact waking monkeys. *Brain Res* 1989; 498:1-6

Weiner I: The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Rev* 23:62-78, 1997.

Filion M, Tremblay L, Bedard P. Effect of dopamine agonist on the spontaneous activity of Globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991; 547:152-161

Georgopoulos, A. DeLong MR. and Crutcher, D. Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the Globus pallidus and subthalamis nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.* 1983; 3: 1586-1598,