

NEUROBIOLOGIA DO PARKINSONISMO

I. SUBSTRATOS NEURAIS E NEUROQUÍMICA DOS GÂNGLIOS BASAIS

SÍLVIA PONZONI*, NOBERTO GARCIA-CAIRASCO**

RESUMO - As desordens do movimento caracterizam-se pelo rompimento da harmonia existente entre os múltiplos sistemas cerebrais e musculares responsáveis pela integração do indivíduo com o seu meio e espécie. Dentre os sistemas cerebrais, os gânglios basais são a sede das manifestações motoras presentes tanto nas hipercinesias quanto nas hipocinesias. A busca de agentes etiológicos para o parkinsonismo em muito tem contribuído para o conhecimento da organização neuroanatômica e neuroquímica dos gânglios basais, sugerindo a existência de múltiplos sub-sistemas dentro do circuito córtex-gânglios da base-tálamo-córtex. Nesta revisão apresentamos os principais sistemas e sub-sistemas envolvidos no parkinsonismo.

PALAVRAS-CHAVE: parkinsonismo, gânglios basais, circuitos motores.

Neurobiology of parkinsonism: I. Neuroanatomical substrates and neurochemistry of the basal ganglia

SUMMARY - Movement disorders, in general, are characterized by a breakdown in the integrated coordination of posture and motion by multiple brain and muscular systems. In the expression of parkinsonism, in particular, critical and altered structures such as substantia nigra, appear to be related to the cortex-basal ganglia and thalamus-basal ganglia sub-circuits.

KEY WORDS: parkinsonism, basal ganglia, motor circuits.

As doenças dos gânglios basais no homem são conhecidas como desordens do movimento. Estas podem ser expressas tanto pelo excesso de movimentos involuntários caracterizando as hipercinesias (como: hemibalismo, coréia, doença de Huntigton entre outras), quanto pela pobreza de movimentos acompanhada de rigidez identificando as hipocinesias, como a doença de Parkinson (PK). O PK, uma doença neurodegenerativa dos gânglios basais, tem interessado os pesquisadores desde a sua descrição em 1817, na tentativa de identificação de seu agente etiológico. As inúmeras investigações neste sentido permitiram o conhecimento da organização neuroanatômica e neuroquímica dos gânglios basais, discutida no presente artigo. O risco de apresentar a doença aumenta com a idade do indivíduo¹³. O quadro clínico do PK não se limita a alterações do movimento, apresentando uma complexidade que abrange as funções cognitivas passando por alterações das funções endócrinas e neurovegetativas. A síndrome motora que caracteriza o PK resulta da destruição maciça dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal^{1,12}, resultando na redução das concentrações de dopamina (DA) estriatal. O grau de depleção da DA estriatal acha-se associado à severidade da

* Doutor em Ciências, Departamento de Ciências Fisiológicas da Disciplina de Biofísica da Universidade Estadual de Londrina (UEL); **Doutor em Ciências, Laboratório de Neurofisiologia e Neuroetologia Experimental da Disciplina de Neurofisiologia do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Aceite: 3-maio-1995.

doença. Para o aparecimento dos sintomas característicos do PK é necessário que haja perda de 80-85% dos neurônios nigrais e que a depleção da DA estriatal seja de 80% aproximadamente. A duração do período subclínico do parkinsonismo varia de 1 a 20 anos, durante o qual as concentrações de DA estriatal acham-se reduzidas de 20 a 30%³. O processo degenerativo tem lugar nos neurônios pigmentados do mesencéfalo sendo mais evidente na substância negra porção compacta (SNc) e no locus coeruleus⁷. Histologicamente a lesão na SNc pode ser definida pela presença dos corpos de Lewy, uma inclusão citoplasmática localizada em núcleos aminérgicos e colinérgicos, e pela perda da pigmentação dos neurônios da substância negra, indicando que os neurônios que contêm neuromelanina no seu citoplasma apresentam maior sensibilidade ao processo degenerativo¹¹. A neuromelanina é um produto da autoxidação das catecolaminas, derivada da oxidação da dopamina, norepinefrina e compostos semelhantes a quinonas⁹. Os grânulos de melanina podem ser definidos como um complexo de agregação de polímeros de quinonas. No homem a pigmentação da SN tem início aos 18 meses de idade, aumentando com a idade assim como a incidência das doenças extrapiramidais.

O modelo de organização neuroanatômica e neuroquímica, bem como o conhecimento das funções dos gânglios da base existentes nos dias de hoje, teve seu forte impulso nas investigações das doenças que afetam estas estruturas, dentre estas o PK. A correlação entre os dados obtidos com os modelos experimentais e aqueles obtidos em necrópsias de pacientes portadores deste mal possibilitou a construção de um modelo em que os correlatos anatômicos e bioquímicos são específicos à fenomenologia clínica.

SUBSTRATOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA O PK

Um grupo de núcleos subcorticais interconectados situados no mesencéfalo, diencéfalo e telencéfalo constituem os gânglios da base (GB). Convergem para os GB informações provenientes de diferentes áreas corticais, límbicas, talâmicas e mesencefálicas, onde são integradas e redistribuídas para estruturas subcorticais (tálamo e mesencéfalo) e áreas corticais (motora suplementar, pré-motora, frontal) relacionadas ao planejamento e memória do ato motor¹⁰. Da integridade funcional dos GB dependerá a execução harmoniosa dos movimentos que compõem o ato motor. A complexidade das interações entre os diferentes núcleos componentes dos GB permitiu a construção de um modelo o qual pressupõe a existência de vários circuitos paralelos, córtex-GB-tálamo-córtex, na verdade múltiplas alças de controle que conectam os GB ao córtex cerebral, assim como a utilização de diversos neuromoduladores na transmissão sináptica nestes diferentes circuitos.

Nossa descrição neuroanatômica e neuroquímica dos GB restringir-se-á apenas às principais vias relacionadas ao PK.

A estrutura aferente primária dos GB é o estriado que em algumas espécies é composta por uma única estrutura, sendo porém na maioria delas um complexo formado pelo núcleo caudado e putâmen, dividido pelas fibras da cápsula interna. O estriado pode ser definido, tomando-se por base estudos realizados com técnicas de imunocitoquímica e de rastreamento de vias neuroanatômicas, como um mosaico formado por dois compartimentos neuroquimicamente distintos que, porém, apresentam interdigitação. O primeiro compartimento, denominado de "ilhas"⁸ ou estriossoma¹⁰, apresenta ilhas de densa concentração de receptores opióides e resposta imunocitoquímica positiva à encefalina (ENK) e substância P (SP). O segundo compartimento, denominado matriz, apresenta alta atividade acetilcolinesterásica (AChE) e um denso plexo de fibras que tem resposta imunocitoquímica positiva à somatostatina (ST).

No rato esses dois compartimentos apresentam conexões distintas sendo o compartimento ilha o que recebe aferências do córtex pré-límbico (córtex frontal medial) e de regiões límbicas (amígdala e hipocampo). As projeções do compartimento ilha dirigem-se à substância negra porção compacta, origem do sistema dopaminérgico nigroestriatal. O compartimento matriz recebe aferências das áreas corticais motoras e sensoriais e projeta-se para a substância negra porção reticulada (SNr)

origem do sistema não dopaminérgico nigrotalâmico, nigrotectal e nigrotegmenal⁸. As projeções corticais ao compartimento ilha, no rato, originam-se nas porções profundas das lâminas V e VI do córtex enquanto aquelas que se dirigem ao compartimento matriz têm origem nas porções superficiais da lâmina V e lâminas supragranulares. Esta organização das projeções sugere ser a compartimentalização estriatal em porções ilha e matriz relacionada à organização laminar cortical, permitindo que a segregação das informações provenientes da sub-lâmina da camada V do córtex cerebral seja mantida e os neurônios GABA e DA sejam afetados de maneira diferenciada⁸.

O estriado recebe informações de todas as áreas do córtex cerebral, dos núcleos intralaminares talâmicos, particularmente o centromediano e o parafascicular, da SNc e dos núcleos da rafe. Envia seus eferentes ao globo pálido (GP) e substância negra, SNc e SNr, que podem ser considerados os grandes núcleos de saída dos GB.

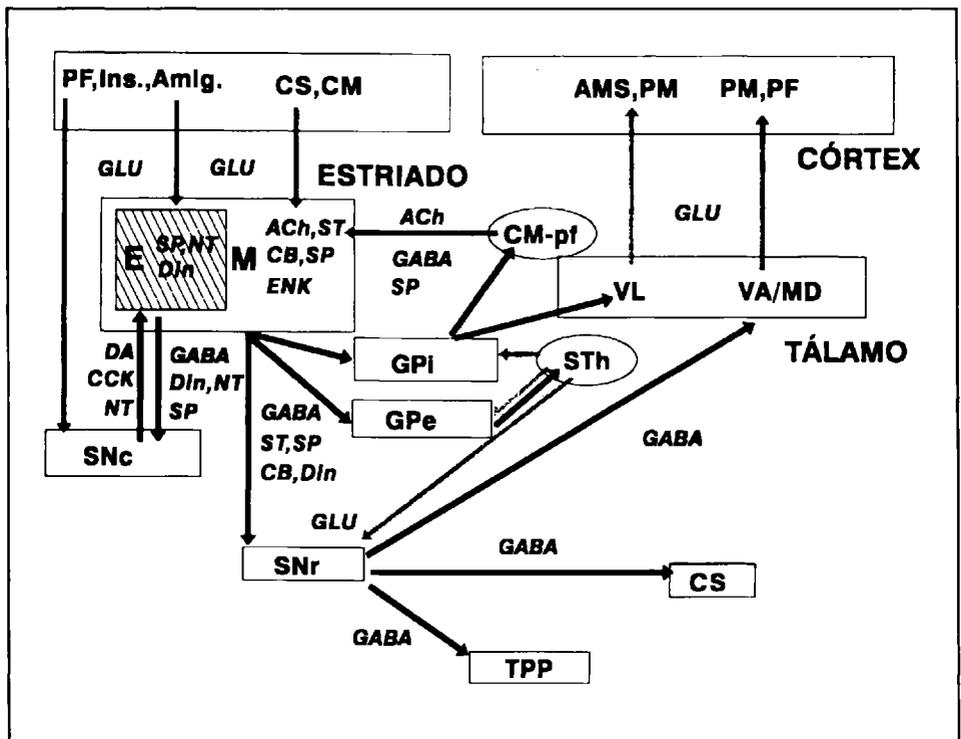


Fig 1. Diagrama do circuito motor representando as áreas corticais que se projetam ao estriado e as vias direta e indireta que se projetam deste aos núcleos de saída dos GB. Símbolos cheios representam circuitos inibitórios, símbolos vazios representam circuitos excitatórios. Os neurônios acham-se representados por círculos cheios quando dão origem a uma via inibitória e círculos vazios quando originam vias excitatórias. O neurônio DA da via nigroestriatal acham-se representado por um círculo hachurado devido ao seu papel tanto inibitório quanto excitatório sobre os neurônios estriatais. Abreviaturas utilizadas: AMS, área motora suplementar; CPM, córtex pré motor; CM, córtex motor; PUT, putâmen; GPe, globo pálido externo; STh, núcleo subtalâmico; GPi/SNr, globo pálido interno/ substância negra reticulata; VL, núcleo ventral lateral pars oralis; VAp, núcleo ventral anterior pars parvocellularis; mc, núcleo ventral anterior pars magnocellularis; CM, centromediano; GLU, glutamato; GABA, ácido gama aminobutírico; SP, substância P; ENK, encefalina; TC, tronco cerebral; ME, medula espinhal.

O GP é formado por dois segmentos: um externo (GPe) que mantém conexões recíprocas com o núcleo subtalâmico (STh) e um interno (GPi) o qual origina a maior via de saída do complexo estriatopalidal. O GPi projeta-se ao tálamo (TAL), principalmente aos núcleos ventral anterior (VA) e ventral lateral (VL). O STh projeta-se também para a SNr.

O neurotransmissor das projeções estriatal, palidal e negra reticulada de natureza inibitória é o ácido gama aminobutírico (GABA). O neurotransmissor das projeções corticoestriatal, corticonigral, talamocortical, talamoestriatal e do núcleo subtalâmico é de natureza excitatória, provavelmente o ácido glutâmico (GLU). Outras aferências ao estriado incluem a DA proveniente da SNc e serotonina dos núcleos da rafe, mais precisamente o núcleo dorsal.

As interconexões existentes no circuito córtex-GB-tálamo-córtex são compostas por circuitos paralelos e aqueles relacionados ao controle motor são apresentados na Figura 1. A via corticoestriatal envia impulsos de natureza excitatória (GLU) provenientes de áreas corticais específicas a regiões selecionadas do estriado. Os núcleos de saída do GB (GPi, GPe e SNr) apresentam elevada frequência de descargas espontâneas e por meio de suas eferências GABA exercem inibição tônica sobre os núcleos talâmicos alvo⁴. Esta influência inibitória sobre o tálamo parece ser modulada por duas vias paralelas e opostas que passam pelo estriado indo aos núcleos de saída. Estas vias paralelas podem ser definidas como: 1) “direta” que se origina nos neurônios estriatais que contêm GABA e SP como neurotransmissores e se projeta aos núcleos de saída dos GB, GPi e SNr, sua ativação tende a desinibir os núcleos talâmicos alvos, facilitando a ativação cortical tálamo mediada¹⁰; 2) “indireta” que se origina nos neurônios estriatais inibitórios que contêm GABA e ENK como neurotransmissores e, por meio de uma via puramente GABA, envia aferências ao STh e finalmente deste núcleo por fibras glutamatérgicas atinge os núcleos de saída dos GB, GPi e SNr². A ativação desta via “indireta” tende a inibir os núcleos talâmicos alvos, reduzindo a ativação cortical tálamo mediada, pois a via GABA/ENK estriado-GPe tende a suprimir a atividade espontânea do GPe facilitando o STh a excitar o sistema GPi/SNr inibitório sobre os núcleos talâmicos.

O papel da DA nos GB ainda não está totalmente esclarecido. Contudo alguns dados experimentais demonstram que a DA exerce efeitos contrastantes sobre as vias “direta” e “indireta”. A DA parece possuir claro efeito excitatório sobre os neurônios estriatais que emitem projeções GABA/SP, portanto a via “direta”, enquanto sua influência sobre aqueles neurônios estriatais que emitem projeções GABA/ENK, via “indireta”, parece ser claramente inibitória².

O modelo dos circuitos ou vias paralelas de efeitos opostos sobre a mesma estrutura alvo permite a explicação da hipocinesia presente no PK. Os efeitos observados sobre a esfera motora existentes no PK, como a bradicinesia e a rigidez seriam conseqüências da excessiva inibição exercida pelo estriado sobre o GPe em decorrência da ausência do efeito modulador exercido pela DA, havendo portanto um desequilíbrio entre as duas vias, preponderando a “indireta”. A inibição do GPe promoveria a desinibição do núcleo subtalâmico que por meio de suas eferências glutamatérgicas excitaria os núcleos de saída dos GB, GPi/SNr.

O aumento na frequência de impulsos na via GABA/ENK promoveria intensa inibição sobre os núcleos talâmicos, reduzindo desta forma a estimulação das áreas corticais conexas. Como resultado um menor número de impulsos das áreas motoras corticais atingiria as estruturas segmentares, reduzindo assim os movimentos.

A existência de vários modelos animais para o estudo da evolução do quadro degenerativo que acomete os GB, assim como a busca de um provável agente etiológico, são objeto do nosso próximo artigo.

REFERÊNCIAS

1. Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet* 1991, 337:1321-1324.
2. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990, 13:266-271.

3. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. *J Neurol Sci* 1973, 20:415-455.
4. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990, 13:277-280.
5. Carlsson A. On the neuronal circuitries and neurotransmitters involved in the control of locomotor activity. *J Neural Transm* 1993, 40(Suppl):1-12.
6. DeLong, M. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990, 13:281-285.
7. Foley JM, Baxter D. On the nature of pigment granules in the cells of the locus coeruleus and substantia nigra. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968, 17:586-598.
8. Gerfen G. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci* 1992, 15:133-139.
9. Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Molec Pharmacol* 1978, 14:633-643.
10. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990, 13:244-253.
11. Hirsch EC. Why are nigral catecholaminergic neurons more vulnerable than other cells in PD? *Ann Neurol* 1992, 32:S88-S93.
12. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986, 45:19-34.
13. Martilla RJ, Rinne UK. Progression and survival in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1991, (Suppl 136) 84: 24-38.