

# El globo pálido externo como indicador funcional. Fisiología e implicancias terapéuticas

## *The globus pallidus externus as a functional unit*

### *Physiology and therapeutic implications*

Dr. Juan Carlos Andreani y Dr. Fabián Piedimonte

*Fundación CENIT para la investigación en Neurociencias, Buenos Aires, Argentina*

#### RESUMEN

**Introducción:** El Globo pálido externo, largo tiempo considerado una estructura de menor importancia del estriado, presenta una riqueza estructural y funcional, manifestada por poseer gran cantidad de neuronas GABAérgicas y otros neurotransmisores y con diferentes tipos de descarga, una vinculación de privilegio con las vías motoras indirectas y una demostrada individualidad estructural que hacen necesario revisar este concepto previo.

**Discusión:** Las conexiones hipocámpico – límbicas y motoras hacen del Globo pálido externo, a través de su conexión eferente principal, el Pálido Ventral, una estructura funcionalmente rica, con actividad esencial en la generación del sueño, que representa el principal responsable de la actividad motora fásica en la distonía, que tiene probada relación con la Enfermedad de Huntington, cuya disfunción es relevante para los síntomas cognitivos y motores no distónicos en ella y también tiene, a través de sus conexiones motoras corticales, relevancia en la aparición de disquinesias y también en el congelamiento de la marcha en la Enfermedad de Parkinson.

Además, presenta importancia siquiátrica como integrante del circuito de recompensa en la drogadicción y en la depresión.

Por último, el Globo pálido externo viene siendo utilizado con éxito, desde hace lustros, como blanco de la Estimulación Cerebral Profunda para el tratamiento de la Enfermedad de Tourette refractaria.

**Conclusión.** El Globo pálido externo presenta una alta funcionalidad neurológica, relevante en las áreas motoras, psíquicas, cognitivas y del sueño, que deben continuar siendo estudiadas para mejor comprensión de su participación en los procesos de enfermedades de Parkinson y Tourette, las distonías, el Insomnio pertinaz, las adicciones, la depresión y otras, con objetivo de conocimiento fisiológico y aplicaciones terapéuticas.

**Palabras clave:** Distonía – Disquinesias - Estimulación Cerebral Profunda – Enfermedad de Tourette – Enfermedad de Parkinson - Estriado – Globo Pálido Externo – Función motora.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the Globus Pallidus Externus, long considered a minor structure of the striate, has a structural and functional richness, manifested by having a large number of GABAergic neurons and other neurotransmitters and with different types of discharge, a privileged link with the pathways Indirect motor and a demonstrated structural individuality that make it necessary to review this previous concept.

**Discussion:** The hippocampal-limbic and motor connections make the Globus Pallidus Externus, through its main efferent connection, the Ventral Pallidum, a functionally rich structure, with essential activity in the generation of sleep, which represents the main responsible for phasic motor activity in dystonia, which has a proven relationship with Huntington's Disease, whose dysfunction is relevant to non-dystonic cognitive and motor symptoms in it and also has, through its cortical motor connections, relevance in the occurrence of dyskinesias and also in freezing of the march, in Parkinson's Disease.

In addition, it presents psychiatric importance as a member of the reward circuit in drug addiction and depression.

Finally, the Globus Pallidus Externus has been used successfully for decades as a target of Deep Brain Stimulation for the treatment of Refractory Tourette's Disease.

**Conclusion:** The Globus Pallidus Externus presents a high neurological functionality, relevant in the motor, psychic, cognitive and sleep areas, which should continue to be studied to better understand their participation in the processes of Parkinson and Tourette diseases, dystonia, persistent insomnia, addictions, depression and others, with the objective of physiological knowledge and therapeutic applications.

**Keywords:** Dystonia – Dyskinesias - Deep Brain stimulation – Globus Pallidus Externus - Motor Function - Parkinson's Disease – Striatum - Tourette Disease -

## INTRODUCCIÓN

El Globo Pálido Externo (GPe), es una estructura que ha sido considerada sólo como un lugar secundario de paso de impulsos nerviosos motores y psíquicos, y por ende largamente relegada a un segundo plano como unidad funcional, y por ende imaginada como poco relevante para ser considerada un blanco terapéutico.

Sin embargo, el análisis de publicaciones recientes viene demostrando que representa una rica enrejada funcional, con actividades modulatorias propias en múltiples funciones neurológicas.<sup>1</sup>

Para resaltar estas características neurofisiológicas, baste señalar que su estructura histológica cuenta con varios tipos diferentes de poblaciones neuronales, con distintos neurotransmisores, y que además presentan diferentes tipos de descargas.

De acuerdo a estas descripciones, las neuronas del GPe se agrupan en dos tipos característicos, de acuerdo a sus parámetros de descarga, y si bien se desconoce hasta el presente las diferencias funcionales entre ambas, se supone que esto representa riqueza funcional demostrable.<sup>2</sup>

Todo esto señala la base estructural para una gran riqueza neurofisiológica, máxime si se tiene en cuenta que en la mayoría de las neuronas del GPe, el principal neurotransmisor es el ácido gamaaminobutírico (GABA), el cual suele estar presente en aquellas neuronas que poseen gran poder modulatorio<sup>3</sup> y principalmente porque está demostrado que la acción potenciadora de este neurotransmisor se conoce de larga data que tiene la función prevalente de controlar la información de la corteza cerebral, por medio de las neuronas de proyección estriatales.<sup>4</sup>

Otra característica destacable, que parece aportar pruebas a la importancia funcional de esta estructura de los ganglios de la base, es que mientras el GPi está relacionado con las vías motoras directas e indirectas, el GPe lo está, casi exclusivamente, con las vías indirectas<sup>5</sup> lo cual señala una cierta especificidad en el control del movimiento, por parte de este núcleo subcortical.<sup>6</sup> Estudios hechos con Resonancia Magnética de campo alto, han demostrado que es posible distinguir las diferentes partes de las estructuras grises de la base,<sup>7</sup> con precisión definida que se ha ido perfeccionando con los adelantos técnicos del método y, en un estudio reciente, en cadáveres de personas fallecidas de Parálisis Supranuclear Progresiva, donde se perfeccionaron las técnicas para la obtención de imágenes, a través de los tiempos de resonancia clásicos de T1 y T2, así como en la medición imagenológica de la concentración de hierro, se han obtenido imágenes claramente definidas, donde puede diferenciarse muy bien el Globus Pallidus y se perciben con nitidez los subcomponentes anatómicos, el Globo Pálido interno-

(GPi), y el GPe,<sup>7</sup> que señalan la individualidad de ambos.

## DISCUSIÓN

Como características Anatómo – Funcionales específicas del GPe, se puede comenzar describiendo que es aferente de la salida del flujo motor estriatal y está conectado extensamente con los ganglios de la base y a la región límbica, y podemos señalar que ejecuta esta función a través de su estrecha conexión con el Pálido Ventral (PV), que es el principal eferente del estriado, en particular del GPe, sobre la región hipocámpico-límbica, pues el PV, estrechamente conectado al GPe, es la salida prevalente del estriado límbico ventral.<sup>8</sup>

El GPe produce mejoría el sueño, en particular el insomnio que suele ser parte de los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson, para lo cual se ha demostrado que la estimulación cerebral Profunda (ECP), por medio del implante de electrodos intracerebrales mejora sueño además de movimiento cuando el implante está localizado más cerca del GPe.<sup>9</sup>

También se ha demostrado la influencia positiva sobre el sueño, por acción de los receptores 2 en las terminaciones estriado – palidales, en ratas, cuya manifestación positiva incluye los efectos sobre ambos tipos de sueño fisiológico, el rápido (REM), y el lento no REM (NREM), promoviendo la consolidación del sueño fisiológico, todo lo cual demuestra que el GPe es el principal núcleo promotor del sueño en el estriado,<sup>10,11</sup> concepto que se ve reforzado por la contraprueba fisio-patológica de que las lesiones centro-encefálicas que afectan al GPe, producen como efecto, en simios, un insomnio pertinaz.<sup>12</sup> Una característica fisiológica adicional de suma importancia se desprende de la fisiopatología de las distonías, en pacientes con esa enfermedad motora, los síntomas tónicos y fásicos dependen de diferentes circuitos.

Se sabe que la ECP mejora los síntomas de distonía, pero los procesos de mejora de los principales componentes de dichos movimientos, fásicos y tónicos difieren. Los síntomas fásicos mejoran rápidamente después de comenzar el tratamiento con la ECP, pero los síntomas tónicos mejoran gradualmente.<sup>13</sup> Esta diferencia implica distintos mecanismos neuronales para los síntomas fásicos y tónicos en la red neuronal subyacente de los ganglios cortico-basales.

Los síntomas fásicos están relacionados con la vía palido-tálamo-cortical.<sup>14</sup>

Se ha pensado por todo esto que la vía relacionada con los síntomas tónicos es diferente de la de los síntomas fásicos y se ha estudiado el fenómeno por

medio de potenciales de campo del GPi y el GPe y electroencefalogramas (EEG) del córtex motor (CM) en pacientes con esta enfermedad. Los resultados llevaron a concluir que el GPi está prevalentemente relacionado con la función de la actividad motora física mientras que el GPe parece serlo en la tónica.<sup>15</sup>

Otra actividad relevante de señalar es la relación que existe entre la actividad del GPe y la Enfermedad de Huntington, dado que se ha demostrado en estudios experimentales en un modelo animal de esta patología, en ratas, estudiando receptores cannabinoides que la actividad del GPi está menos comprometida en el flujo anormal estriatal que en aquella del GPe.<sup>16</sup>

Desde un punto de vista clínico, relacionado con la misma enfermedad, estudios utilizando la técnica de la esterología han demostrado que en la enfermedad de Huntington el volumen de atrofia relativa del GPe y PV, fueron menores en aquellos que presentaron más trastornos cognitivos y motores no coreicos, que en los demás pacientes estudiados.<sup>17</sup>

En lo referente a la Enfermedad de Parkinson, se ha demostrado una gran influencia córtico – palidial en estudios realizados por tractografía, aunque la segmentación fisiopatológica de las estructuras grises de la base en relación a los signos y síntomas de esta enfermedad no se han descubierto aún,<sup>18,19</sup> aunque pudiera demostrarse que el GPe tiene al menos una relación parcial, en el mecanismo de congelamiento de la marcha en esta patología motora.<sup>20</sup>

Sin embargo, al analizar efectos contraproducentes de la ECP, se ha podido demostrar en pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados por medio de ECP, la aparición de diskinesias por propagación indeseada de la estimulación eléctrica al GPe.<sup>21</sup>

Desde un punto de vista psiquiátrico son substanciales los hallazgos de la relación del que la cocaína activa la función del GPe, lo cual conlleva a la conclusión que éste integra un circuito de premio,<sup>22</sup> máxime si se tiene en cuenta que este núcleo tiene asimismo relación estrecha con los cuadros depresivos, tal como puede deducirse por vía indirecta a través del estudio anatómico – patológico en cadáveres de pacientes adictos a la heroína.<sup>23</sup>

Finalmente, el GPe, en función de su prevalente función motora y límbica, ha sido seleccionado como blanco específico a través de ECP por implante de electrodos, para el tratamiento para casos refractarios de la condición conocida como Enfermedad de Tourette, que consiste en un trastorno obsesivo compulsivo, asociado a tics incoercibles, habiéndose señalado buenos resultados terapéuticos, en todas las publicaciones,<sup>24-26</sup> e incluso con un caso de efecto terapéutico mantenido, pese al agotamiento del generador de impulsos.<sup>27</sup>

## CONCLUSIONES

El GPe, durante largo tiempo considerado poco relevante, desde un punto de vista funcional, viene siendo puesto de manifiesto como un núcleo de relevancia funcional específica en actividades motoras tales como la Disonía, donde déficit representa el elemento motor tónico, en la Corea donde su hipoactividad se relaciona con síntomas cognitivos, en la Enfermedad de Parkinson donde es probable su influencia en la aparición de disquinesias y congelamiento de la marcha, a más de sus acciones en el área siquiátrica relacionadas con la depresión, la drogadicción, integrando circuitos límbicos y temporales profundos donde la recompensa y la cognición parecen estar representadas, a más de estar siendo empleado para tratamiento por ECP de la Enfermedad de Tourette refractaria, hacen que esta estructura deba ser considerada de importancia funcional relevante y continuar siendo explorada.

## REFERENCIAS

- 1) Sing Bains MK, Waldvogel HJ, Faul RL. The role of the human Globus Pallidus in Huntington disease. *Brain Pathol.* 2016 Nov; 26(6):741-51.
- 2) Fino E, Vandecasteele, M, Saudou F, et al. Region-specific and state-dependent action of striatal GABAergic interneurons. *Nat Commun.* 2018; 9: 3339. Published online 2018 Aug 21
- 3) Amita H, Kim HF, Smith MK. Neuronal connections of direct and indirect pathways for stable value memory in caudal basal ganglia. *Eur J Neurosci.* 2019 Mar; 49(5): 712-25. Published online 2018 Aug 1.
- 4) Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* 1998; 86: 353-87.
- 5) Ackermans L., Temel Y., Visser-Vandewalle V. (2008). Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Neurotherapeutics.* 5, 339-44.
- 6) Plantinga BR, Roebroek, A, Kemper VG, et al. Connectivity of the Human Subthalamic Nucleus, Substantia Nigra, and Globus Pallidus. *Front Neuroanat.* 2016; 10: 66.
- 7) Foroutan P, Murray ME, Fujioka S, Schweitzer KJ, Dickson DW, Wszolek ZK, et al. (2013). Progressive supranuclear palsy: high-field-strength MR microscopy in the human substantia nigra and globus pallidus. *Radiology.* 266, 280-8.
- 8) Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. *Nat Neurosci.* 2014; 17(8):1022-30.
- 9) Amara AW, Standaert DG, Guthrie S, Cutter G, Watts RL, Walker HC. Unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation improves sleep quality in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders.* 2012;18:63-8
- 10) Mei Hong Q, Chen, MC, Jianping W, et al. Deep brain stimulation in the Globus Pallidus Externus promotes sleep. *Neuroscience* 2016; 13(322): 15-20.
- 11) Qiu MH, Yao QL, Vetrivelan R, et al. Nigrostriatal Dopamine Acting on Globus Pallidus Regulates Sleep. *Cereb Cortex.* 2016 Apr;26(4):1430-9.
- 12) Belaid H, Adrien J, Laffrat E, Tande D, Karachi C, Grabli D, Arnulf I, Clark SD, Drouot X, Hirsch EC, et al. Sleep disorders in parkinsonian macaques: effects of l-Dopa treatment and pedunculopontine nucleus lesion. *J Neurosci.* 2014; 34: 9124-33.

- 13) Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol*. 2001; 248(8):695–700.
- 14) Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998;121:1195-212.
- 15) Yokochi F, Kato K, Iwamuro H, et al. Resting-State Pallidal-Cortical Oscillatory Couplings in Patients with Predominant Phasic and Tonic Dystonia. *Front Neurol*. 2018; 9: 375 (Publicado en línea).
- 16) Allen KL, Waldvogel HJ, Glass M, Faull RL. Cannabinoid (CB1), GABA(A) and GABA(B) receptor subunit changes in the globus pallidus in Huntington's disease. *J Chem Neuroanat*. 2009; 37:266-81.
- 17) Singh-Bains MK, Tippett LJ, Hogg VM, et al. Globus pallidus degeneration and clinicopathological features of Huntington disease. *Ann Neurol*. 2016 Aug;80(2):185-201.
- 18) Grewal SS, Holanda VM, Middlebrooks EH. Corticopallidal Connectome of the Globus Pallidus Externus in Humans: An Exploratory Study of Structural Connectivity Using Probabilistic Diffusion Tractography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Nov; 39(11):2120-5.
- 19) Middlebrooks EH, Tuna IS, Grewal SS, et al. Segmentation of the Globus Pallidus Internus Using Probabilistic Diffusion Tractography for Deep Brain Stimulation Targeting in Parkinson Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Jun;39(6):1127-34.
- 20) Shine JM, Moustafa AA, Matar E, et al. The role of frontostriatal impairment in freezing of gait in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci*. 2013; 7: 61. Published online 2013 Oct 4.
- 21) Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders induced by deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Apr; 25:1-9.
- 22) Beier KT, Kim CK, Hoerbelt P. Rabies screen reveals GPe control of cocaine-triggered plasticity. *Nature*. 2017 Sep 21; 549(7672):345-50.
- 23) Müller UJ, Mawrin C, Frodl T. Reduced volumes of the external and internal globus pallidus in male heroin addicts: a postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr; 269(3):317-24.
- 24) Visser-Vandewalle V, Kuhn J. Deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013; 116:251-8.
- 25) Viswanathan A, Jimenez-Shahed J, Baizabal Carvallo JF, et al. Deep brain stimulation for Tourette syndrome: target selection. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012; 90(4):213-24.
- 26) Rotsides J, Mammis A. The use of deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2013 Nov; 35(5).
- 27) Piedimonte F, Andreani JC, Piedimonte L, et al. Behavioral and motor improvement after deep brain stimulation of the globus pallidus externus in a case of Tourette's syndrome. *Neuromodulation*. 2013 Jan-Feb;16(1):55-8;