



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

**Innervazione simpatica del tessuto adiposo bruno sopraclavicolare: uno studio anatomico
dettagliato**

**Sympathetic innervation of the supraclavicular brown tissue:
A detailed anatomical study**

Tesi di Laurea di:

Gatti Alessandro

Docente Referente

Chiar.mo Prof:

Andrea Frontini

Sessione: Estiva (Luglio 2024)

Anno Accademico: 2023/2024

RIASSUNTO ESTESO

La fossa sopraclaveare è la sede dominante del tessuto adiposo bruno umano (BAT). L'attivazione del BAT promuove la termogenesi senza brivido mediante l'utilizzo di glucosio e acidi grassi liberi ed è stata al centro di approcci farmacologici e non farmacologici per la modulazione al fine di regolare il peso corporeo e l'omeostasi del glucosio. Il controllo del sistema nervoso simpatico del BAT sopraclaveare ha ricevuto molta attenzione, ma la sua innervazione non è stata ampiamente studiata negli esseri umani.

È stata eseguita la dissezione della regione cervicale in cadaveri umani per trovare la distribuzione dei rami dei nervi simpatici al cuscinetto adiposo sopraclaveare. Inoltre, i segmenti prossimali del 4° nervo cervicale sono stati valutati istologicamente per descrivere le sue componenti simpatiche.

Rami nervosi che terminano nel cuscinetto adiposo sopraclaveare sono stati identificati in tutte le dissezioni, comprese quelle del 3° e 4° nervo cervicale e del plesso simpatico cervicale. L'istologia dei segmenti prossimali del 4° nervo cervicale ha confermato fibre nervose sottili positive alla tirosina idrossilasi in tutti i fascicoli con un modello di distribuzione sparso o raggruppato. Il modello sparso era predominante (80% contro 20%) nei cadaveri. Queste fibre nervose simpatiche occupavano in media solo il 2,48% dell'area trasversale del nervo.

I nervi simpatici umani utilizzano percorsi multipli per innervare il cuscinetto adiposo sopraclaveare. La presente scoperta serve da quadro per futuri approcci clinici per attivare il BAT umano nella regione sopraclaveare.

INTRODUZIONE SUL TESSUTO ADIPOSO

- Il tessuto adiposo è un aggregato di cellule situato principalmente nel sottocutaneo (ipoderma) e nella zona viscerale
- Sono tessuti che stimolandoli possono avere funzione di **immagazzinamento** o di **termogenesi**
- Sono tessuti di composizione eterogenea nei quali si possono identificare 3 citotipi prevalenti:

- ✓ Adipocita bruno
- ✓ Adipocita «inducibile»
- ✓ Adipociti bianco



Fig.3 Modifiche fenotipiche del tessuto adiposo a diverse T

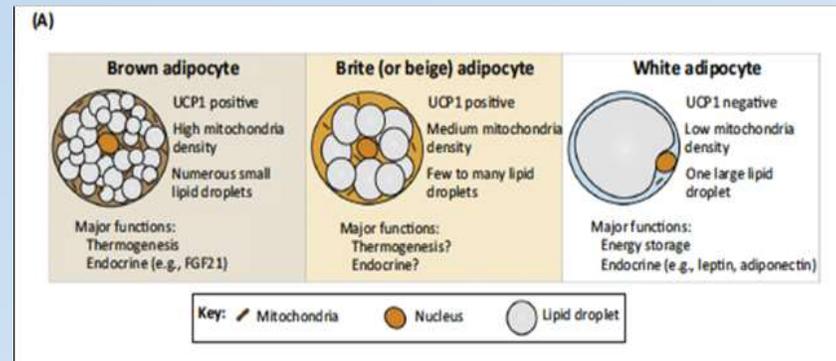


Fig.2 Caratteristiche dei vari citotipi



Fig.1 Dissezione di topo con i vari depositi di tessuto adiposo

- Il BAT sopraclavicolare è il deposito predominante nell'uomo, definitivamente descritto nei soggetti adulti nel 2009
- Lo stimolo fisiologico del BAT è il freddo, che passa attraverso l'attivazione del sistema nervoso simpatico
- La regolazione neuronale ed ormonale del BAT nell'uomo è poco conosciuta
- Ad oggi iniziano ad esserci evidenze nell'uomo mediante imaging radiologico funzionale di un controllo gerarchico
- Lo stimolo passa attraverso i nuclei evidenziati (Fig.6), da qui vengono inviate le fibre periferiche, verso il BAT sopraclavicolare

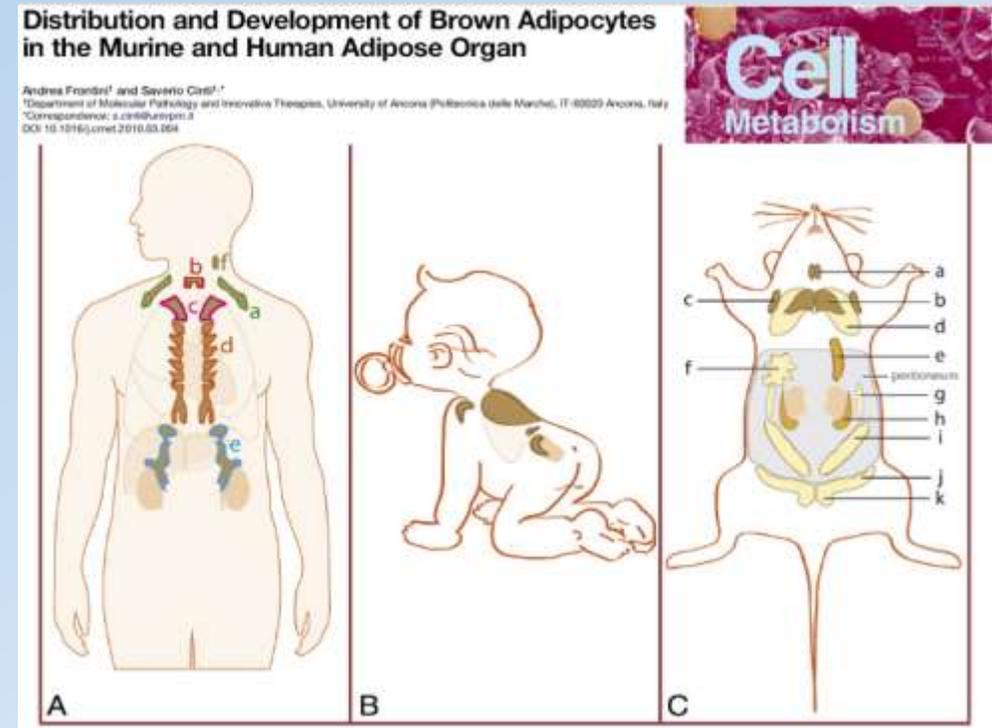


Fig.4 distribuzione e sviluppo di adipociti bruni

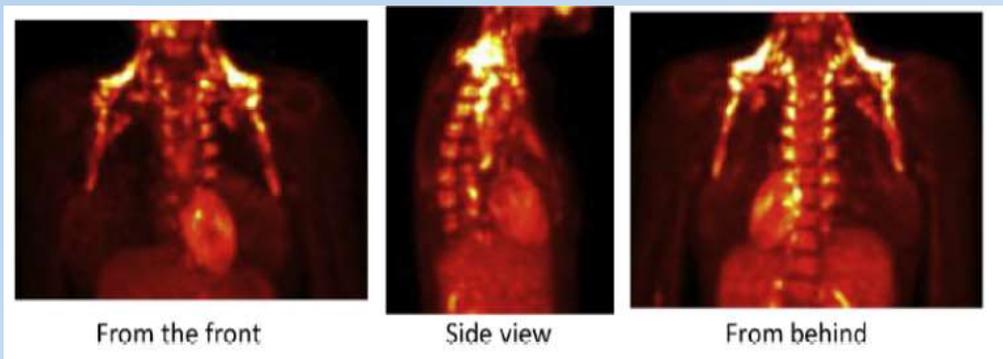


Fig.5 imaging radiologico

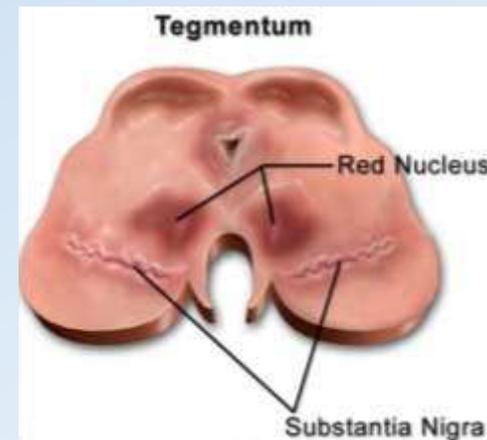


Fig.6 nucleo rosso e substantia nigra

SCOPO DELLO STUDIO

Comprendere le vie di innervazioni nella regione sopraclavicolare e le parti terminali delle fibre simpatiche, mediante dissezione

Stabilire le metodologie diagnostiche affidabili per valutare l'attivazione di tale tessuto, aumentando la spesa per l'organismo

Fig.7 Distribuzione BAT sopraclavicolare

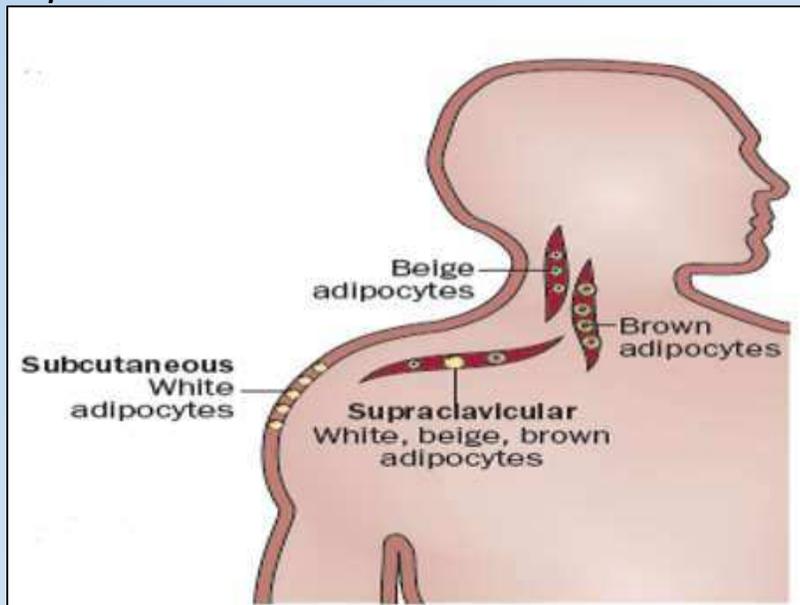
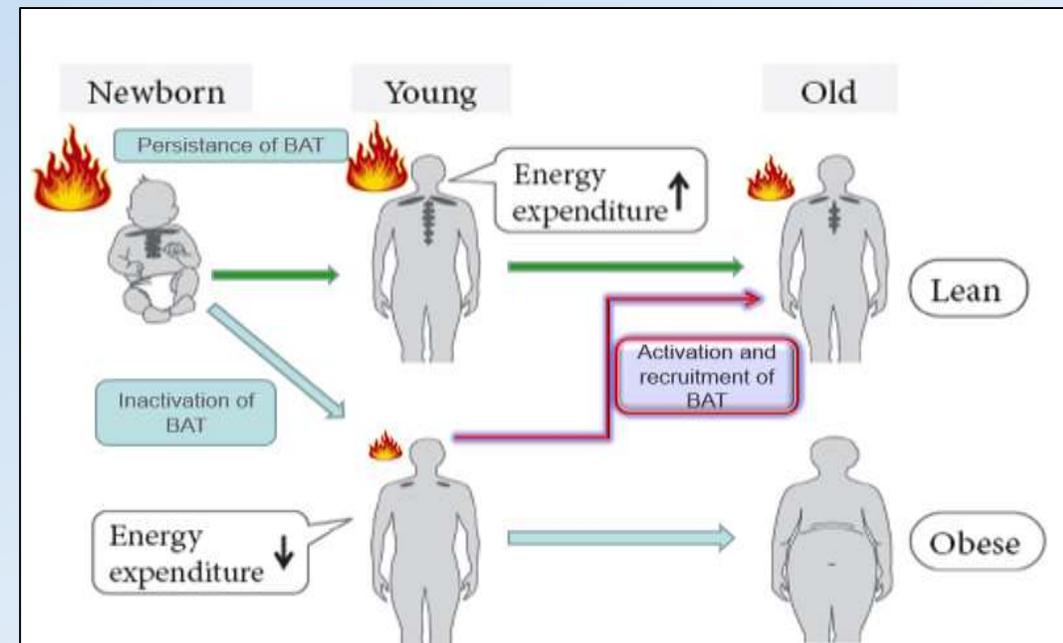


Fig.8 Funzione clinica



MATERIALI E METODI

Case	Age (years)	Sex	Body height (cm)	Body weight (kg)	Body mass index (kg/m ²)	Side	Origin of the branches innervating the supraclavicular fat
1	96	Female	155	50	20.8	Right	C3, C4, Cervical sympathetic plexus
						Left	C3, C4
2	93	Female	152	52	22.8	Right	C3, C4, Cervical sympathetic plexus
						Left	C3, C4
3	92	Female	173	50	16.7	Right	C3, C4, Cervical sympathetic plexus
						Left	C3, C4, Cervical sympathetic plexus

C3, 3rd cervical nerve; C4, 4th cervical nerve.

Tabella 1 (Risultati della dissezione)

- Colorazioni immunoistochimica applicata su cadaveri freschi (fissati con Formalina 10%, conservati con etanolo 70%)
- I campioni sono stati allineati nella cassetta istologica con colorazioni ematossilina eosina e tirosina idrossilasi.

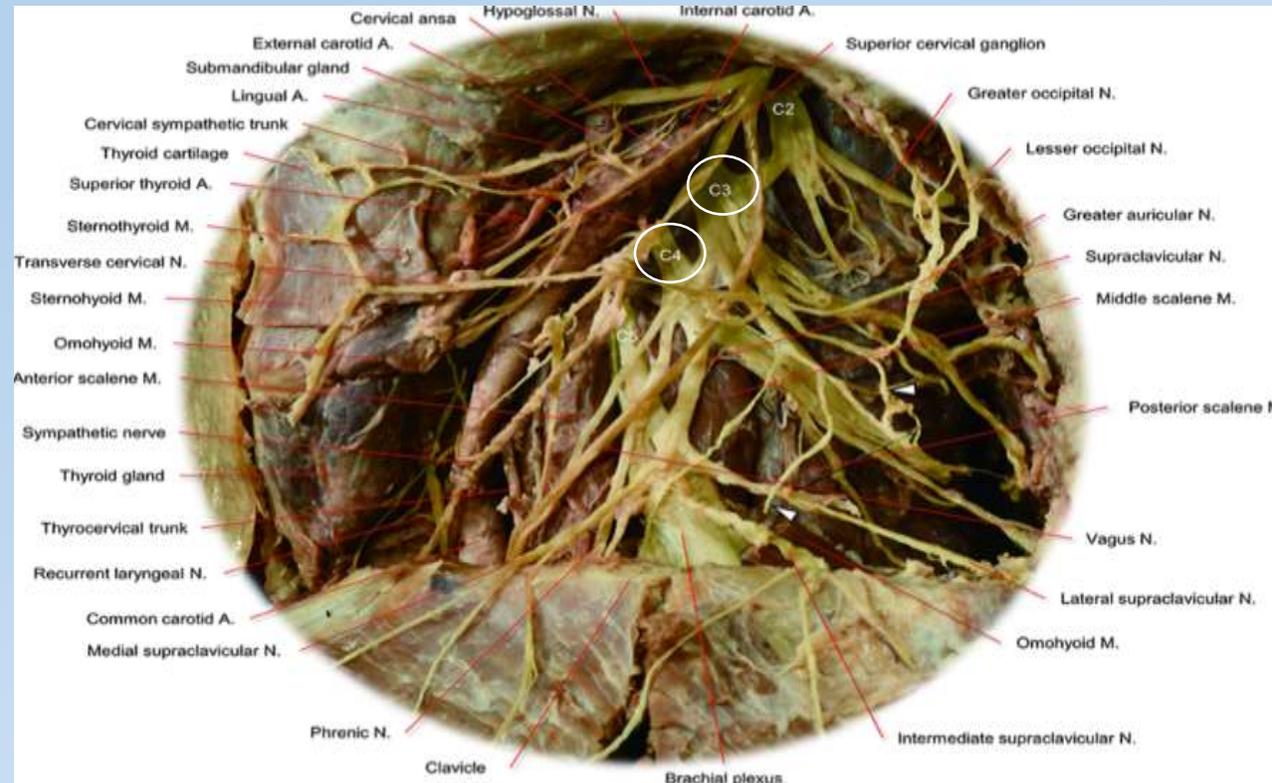
- Modello utilizzato: 5 cadaveri freschi, 3 cadaveri imbalsamati umani
- Sono state eseguite 6 dissezioni al collo nei cadaveri imbalsamati per identificare i rami nervosi distribuiti al cuscinetto adiposo sopraclavicolare
- Utilizzo di una lente di ingrandimento (x2.5)

Case	Age (years)	Sex	Body height (cm)	Body weight (kg)	Body mass index (kg/m ²)	Side	Major diameter of the nerve (mm)	Minor diameter of the nerve (mm)	Number of fascicles in the proximal segment of C4	clustering	scattering	TH (+) area percentage
1	76	Male	178	54	17.0	Right	3.5	1.6	10	2	8	3.49%
						Left	3.8	2.3	8	0	8	8.08%
2	84	Male	178	73	23.0	Right	5.0	2.9	16	5	11	4.36%
						Left	4.7	4.0	6	2	4	1.70%
3	95	Female	165	54	19.8	Right	4.9	2.3	5	0	5	2.69%
						Left	6.0	3.7	21	1	20	1.72%
4	99	Female	155	32	13.3	Right	4.2	2.7	7	0	7	0.47%
						Left	4.2	2.9	11	5	6	1.43%
5	79	Male	178	64	20.2	Right	4.1	3.4	9	0	9	0.18%
						Left	2.8	1.2	3	0	3	0.72%
Average	87		171	55	18.7		4.3	2.7	10	2	8	2.48%

C4, 4th cervical nerve; TH, Tyrosine-Hydroxylase.

Tabella 2 (Risultati valutazione istologica)

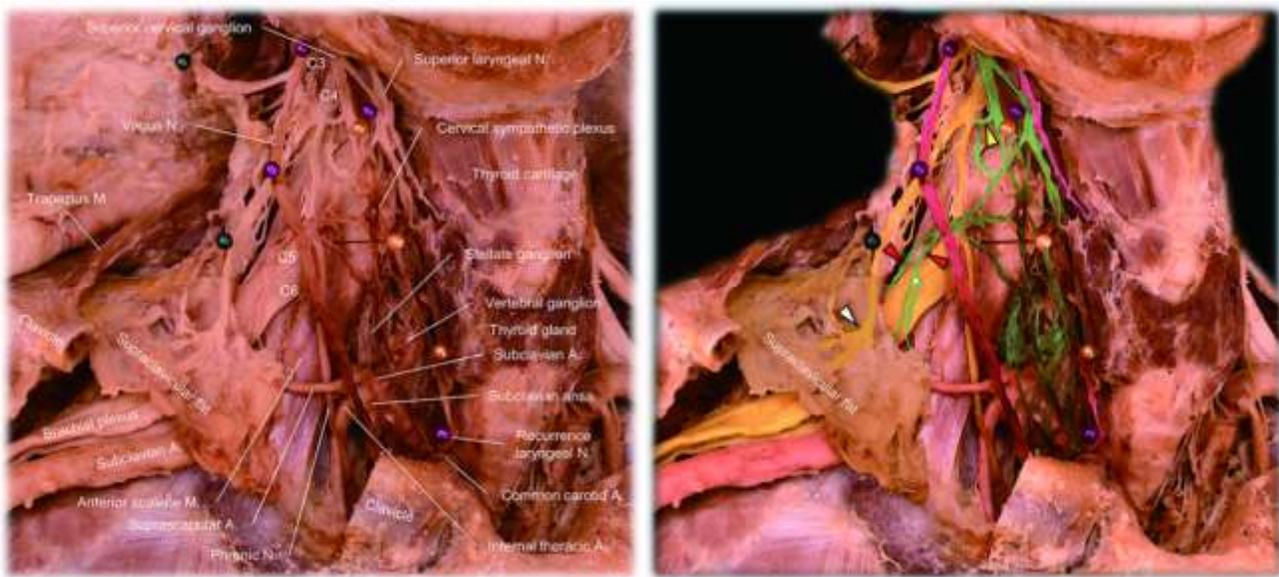
RISULTATI DISSEZIONE REGIONE CERVICALE



*Fig.9
plesso nervoso cervicale
nella regione
sopraclavicolare sinistra*

- Nervi sopraclaveari e il nervo cervicale trasverso sono stati trovati nello strato sottocutaneo
- Il nervo vago, plesso simpatico e il nervo frenico trovati nello strato intermedio
- I segmenti prossimali dal 2° all'8° nervo cervicale sono situati nello strato profondo
- In tutte e sei le dissezioni svolte, i nervi cervicali 3° e 4° terminano nel cuscinetto adiposo sopraclavicolare
- In 4/6 campioni si sono osservati rami nervosi simpatici diretti, che si originano dal plesso cervicale simpatico

Fig.10 Totalità dei nervi che terminano nel cuscinetto adiposo sopraclavicolare destro



- Rilevati rami nervosi del 3° e 4° nervo cervicale del plesso simpatico cervicale
- Le fibre simpatiche dei nervi cranici presi in esame, derivano probabilmente dai rami di comunicazione, tra il plesso gangliare simpatico cervicale e il segmento prossimale dei nervi cervicali

Fig.11 istologia delle fibre nervose che innervano il cuscinetto sopraclavicolare destro

- L'istologia di questi nervi ha confermato la presenza di fibre nervose e gangli simpatici
- L'arteria soprascapolare è la principale arteria che attraversa il cuscinetto adiposo sopraclavicolare

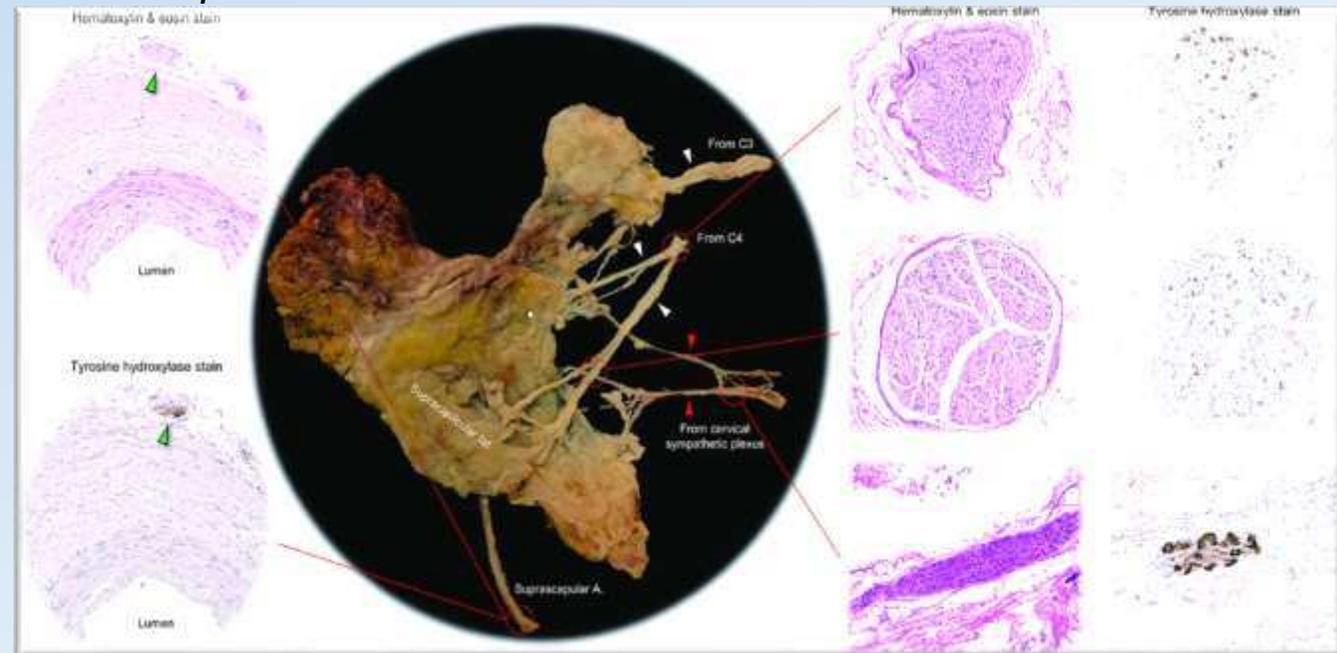
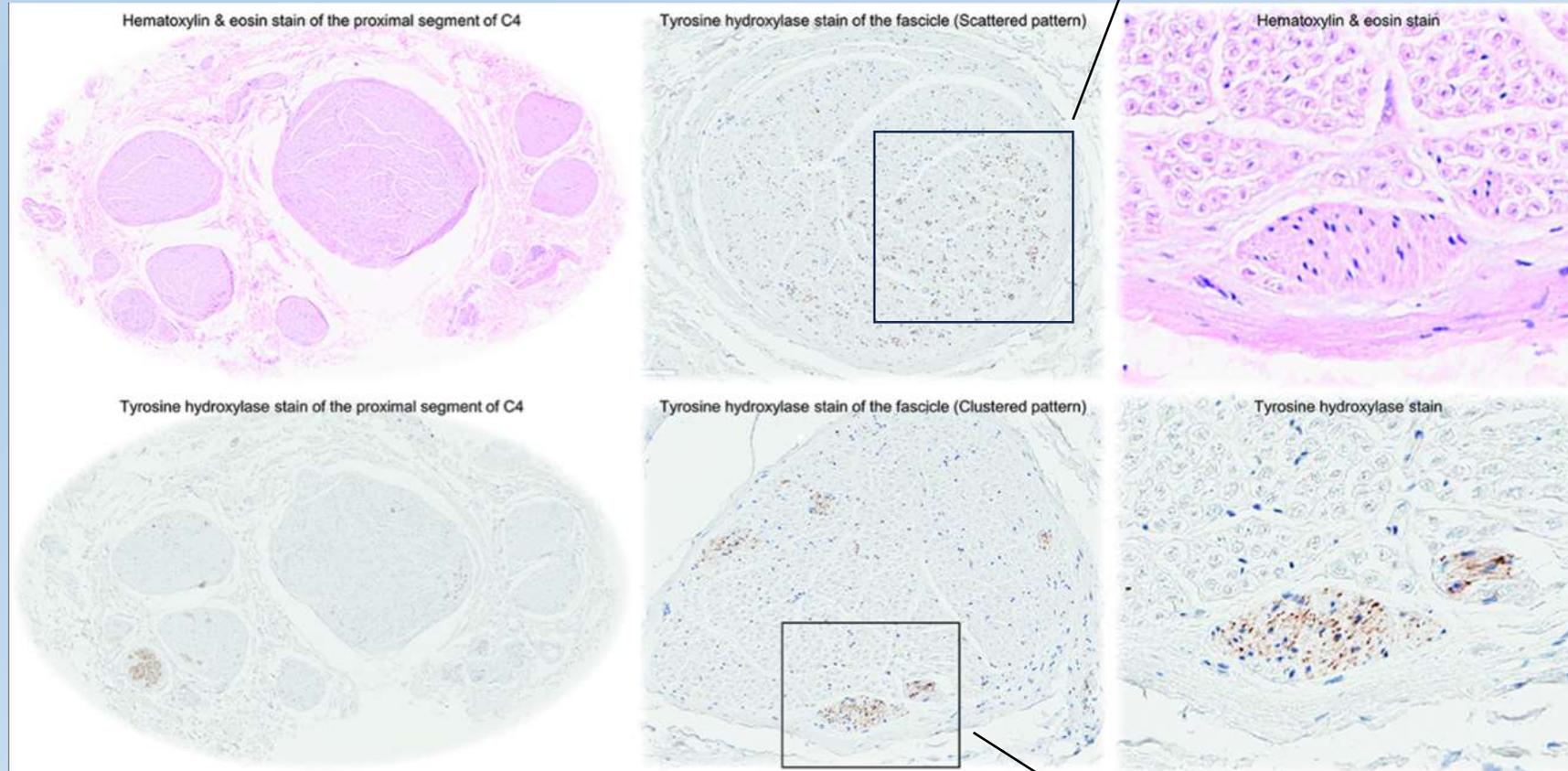


Fig.12 Istologia del segmento prossimale del 4° nervo cervicale



- Colorazione di ematossilina eosina e tirosina idrossilasi, presenza di 10 fasci nervosi per ciascun nervo
- Ogni gruppo di fasci include fibre nervose positive alla tirosina idrossilasi, mostrando modelli di distribuzione raggruppati (20%) o dispersivi (80%)
- Le fibre postgangliari sono non mielinizzate, in contrasto con la prevalenza di fibre mielinizzate

*Modello
raggruppato*

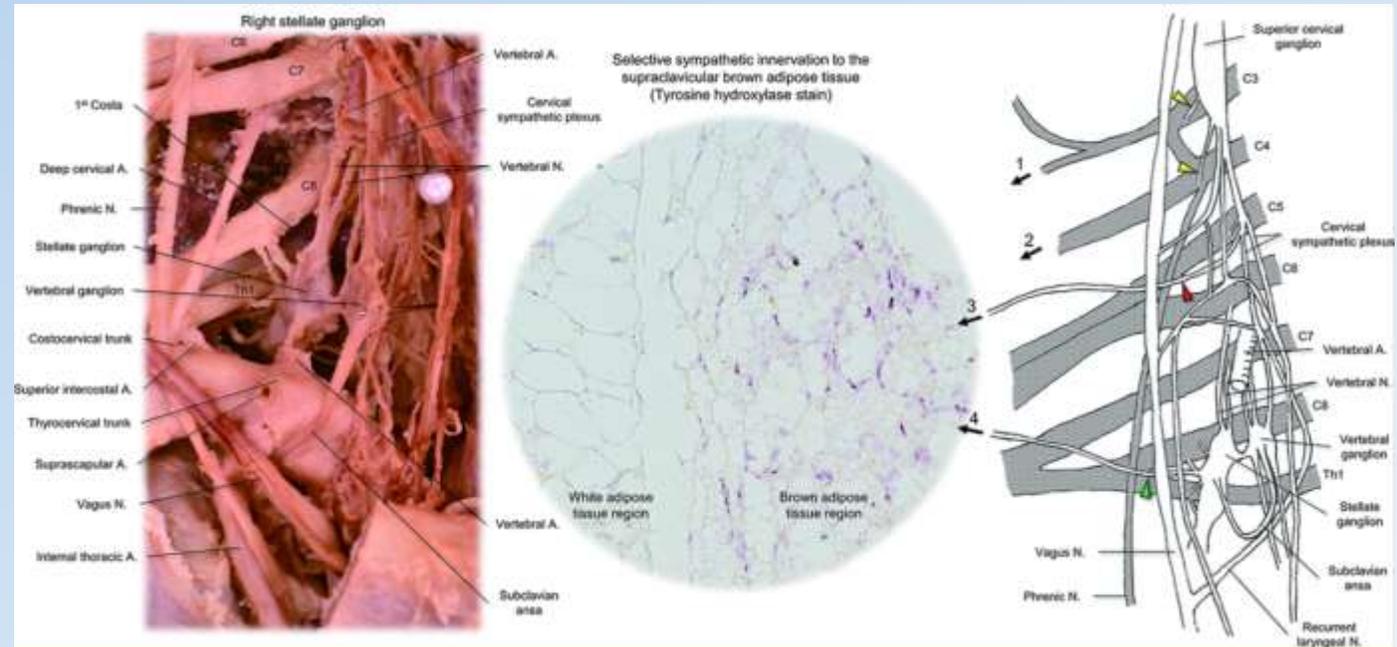
DISCUSSIONE: POTENZIALE ORIGINE DELLE VIE DI INNERVAZIONE

- L'origine dell'innervazione simpatica del deposito sopraclavicolare coinvolge rami nervosi del **3° e 4° nervo cervicale**, **plesso simpatico cervicale** e **ganglio stellato**

- Ganglio stellato origine di molteplici percorsi di innervazione

- Il ganglio stellato è una stazione fondamentale nella organizzazione dei percorsi neuronali verso il BAT sopraclavicolare

Fig.13 stima delle vie simpatice che innervano il cuscinetto adiposo sopraclavicolare

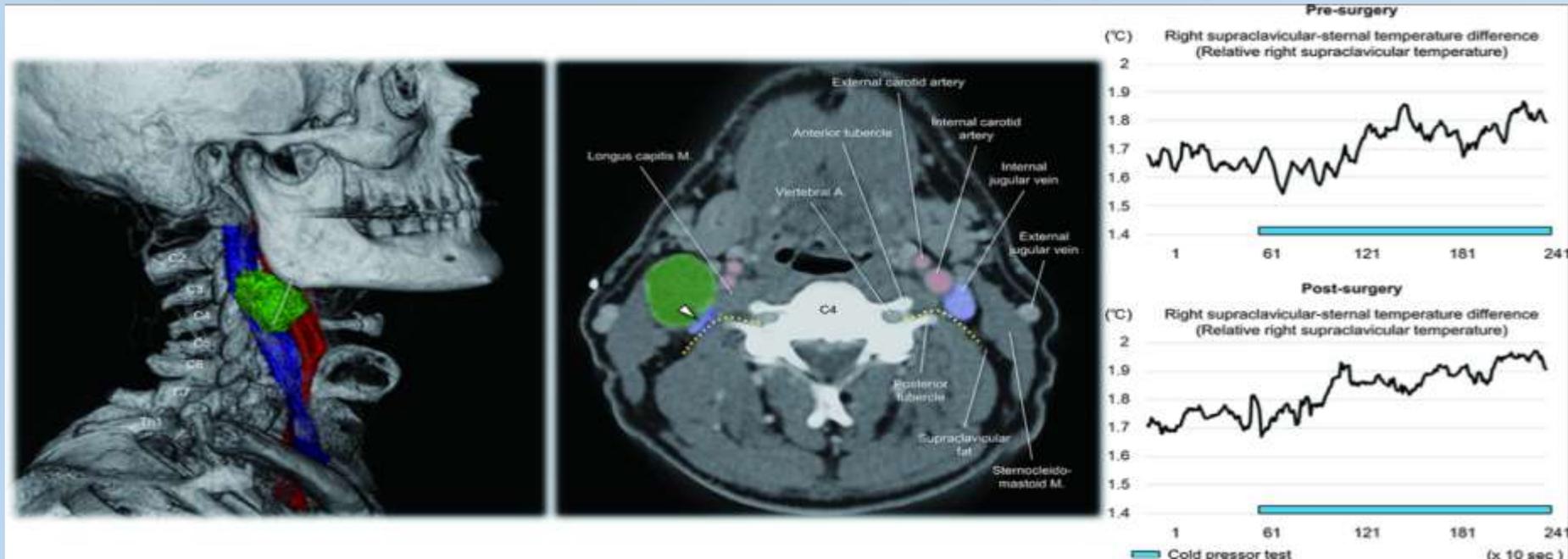


- Fibre pregangliari (mieliniche) formano sinapsi al livello della catena simpatica toracica, altrimenti in assenza di sinapsi risalgono nella catena simpatica cervicale
- Fibre postgangliari (non mieliniche) rientrano nel nervo spinale tramite ramo comunicante grigio

- Le fibre mieliniche predominanti trovate nel segmento prossimale del 4° nervo cervicale sono probabilmente le fibre afferenti sensoriali della regione sopraclavicolare

IMPLICAZIONI CLINICHE

Fig.14 Paziente con tumore cervicale e riscontro tramite termografia a infrarossi



- Paziente affetto da carcinoma da un carcinoma squamocellulare cervicale destro al livello 3° e 4° nervo cervicale
 - Compressione causata dal tumore
 - Valutazione del ruolo dinamico delle BAT a un test pressorio freddo
 - Risposta termogenica bassa pre-operazione, risposta normale post-operazione
- Questo riscontro clinico presenta 2 punti interessanti:
 1. Una compressione focale dell'innervazione simpatica, provoca una **diminuzione dell'attività termogenica delle BAT**
 2. Confermare le attività delle BAT sopraclavicolare e i profili metabolici dei pazienti sottoposti a interventi

LIMITAZIONI E CONCLUSIONI

- Numero di dissezioni meticolose limitato
- Difficoltà nella dissezione di sottili fibre
- Età avanzata di cadaveri, che porta ad una diminuzione consistente degli adipociti bruni
- Mancanza di una colorazione specifica per identificare se le fibre fossero mieliniche o amieliniche e mancanza di marker per identificare altre fibre presenti, che risultano essere ad oggi non catalogate

«In conclusione i nervi simpatici umani utilizzano molteplici vie per innervare il BAT sopraclaveare. Le attuali scoperte costituiranno un importante primo passo per acquisire una comprensione anatomica fondamentale, che ci consentirà successivamente lo sviluppo di approcci clinici».

BIBLIOGRAFIA

- https://it.wikipedia.org/wiki/Gangli_della_base#/media/File:Blausen_0076_Basal_Ganglia.png (fig.6)
- Distribution and development of brown adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ (Andrea Frontini e Saverio Cinti fig.4)
- Recruitment and activation of brown adipocytes as preventive and curative therapy for T2D (DIABAT fig.8)
- <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0290455> (articolo tesina)

GRAZIE A TUTTI PER L'ASCOLTO!