

SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE, GANGLI MOTORI E DISTURBI DEL MOVIMENTO

Nella pratica clinica della neurologia, i quadri patologici caratterizzati da disturbi del movimento vengono fondamentalmente distinti nelle sindromi piramidale, extrapiramidale e cerebellare. Si tratta di tre termini oggi ampiamente utilizzati per indicare insiemi di sintomi sufficientemente ben definiti dal punto di vista semeiotico, e sono pertanto necessari al linguaggio clinico. La sintomatologia cerebellare è, delle tre, quella in cui le conoscenze anatomiche e fisiologiche si correlano più chiaramente con la clinica: è caratterizzata da alterazioni del controllo motorio volontario e deriva da lesioni di un distretto encefalico specializzato, il cervelletto, che è dotato di una posizione anatomica distinta dal resto dell'encefalo, a cui è collegato mediante i peduncoli cerebellari.¹ Anche nel caso dei sintomi piramidali, le nozioni semeiotiche costituiscono un disegno organico, che è caratterizzato dalla presenza di una riduzione della forza volontaria distrettuale, di alterazioni del tono e dei riflessi, e dalla comparsa di segni patologici specifici (ad esempio, il segno di Babinski). D'altra parte, però, la sindrome piramidale non è una sindrome del fascio corticospinale, poiché, come si dirà in seguito, le lesioni che producono sindromi piramidali superano i limiti anatomici del fascio omonimo (Macchi 1968, 1982).

Le sindromi extrapiramidali costituiscono un insieme eterogeneo, poiché sono caratterizzate dalla comparsa di sintomi clinici diversi, che si ritiene siano dovuti a lesioni di centri non piramidali né cerebellari responsabili del con-

trollo non volontario del movimento. I correlati anatomici delle sindromi extrapiramidali sottolineano, in particolare, il ruolo delle strutture grigie sottocorticali e di numerose vie anatomiche ad esse collegate. Non è paradossale affermare che, mentre il concetto di sistema extrapiramidale (le lesioni del quale si ritiene producano malattie extrapiramidali) si basa essenzialmente sui dati di studi anatomoclinici, l'uso dell'espressione "extrapiramidale" è stato criticato sulla base di studi dello stesso tipo (Meyers 1953; Bucy 1957; Brodal 1981).

Le ricerche condotte nel corso degli ultimi anni hanno prodotto una grande quantità di dati sulla fisiopatologia del controllo motorio involontario (extrapiramidale), che non sono ancora stati inseriti in un insieme coerente di conoscenze. Oggi è molto sentita l'esigenza di rivedere le classificazioni e la terminologia usate in questo campo, al fine di chiarire il patrimonio di conoscenze comuni attualmente disponibili. Pertanto, se si considera che l'uso delle terminologie "riflette il metodo della ragione" (Kant 1787), è opportuno valutare in chiave storica lo sviluppo del concetto di sistema motorio extrapiramidale, prima di affrontare i dati neurobiologici e clinici che a tale terminologia si rifanno.

PREMESSE STORICHE

Le piramidi bulbari rappresentano il primo elemento del sistema motorio che sia stato studiato con metodiche morfologiche. La prima

1. La patologia cerebellare non verrà trattata in questo volume. Il lettore interessato è rinviato a ottime pubblicazioni monografiche sulla organizzazione anatomofunzionale e sulla fisiopatologia del cervelletto (Evarts e Thach 1969; Chan-Palay 1977; Brooks e Thach 1981; Gilman e coll. 1981; Ito 1984).

descrizione delle piramidi bulbari si deve a Vieussens (1685); la loro decussazione è stata invece descritta alcuni lustri dopo da Mistichelli (1709) e da Pourfoir du Petit (1710), mentre il primo diagramma della decussazione è da ricercare nel trattato anatomico di Duverney (1761). La scoperta che le piramidi sono formate da fasci di assoni che conducono impulsi motori ha posto fine a lunghe diatribe poiché, con le parole di Magendie (1839), “poche questioni hanno suscitato tante ricerche quanto quelle legate all’anatomia ed alla fisiologia delle piramidi anteriori”.

I primi dati sulla organizzazione anatomico-funzionale del sistema motorio affondano le loro radici nella teoria frenologica (di cui l’anatomista Gall fu uno dei principali esponenti) e nella polemica culturale che ne seguì. Il declino ufficiale della frenologia come teoria scientifica è sancito dal lavoro di Flourens (1824). Dalla lettura del suo trattato, che è il frutto delle conferenze tenute presso l’Accademia reale delle scienze, si percepisce chiaramente il piglio sperimentale con cui l’autore tratta gli argomenti. Il rigore sperimentale (più che i dati raccolti) rappresenta proprio il principale contributo scientifico di Flourens, che nel suo libro dedica molto spazio (e anche interi capitoli, come il trentaduesimo) ai problemi del metodo sperimentale. Egli ha dimostrato che la corteccia cerebrale è elettricamente ineccitabile e funziona in modo unitario, senza che in essa vi sia alcuna localizzazione di funzioni. Nonostante questa impostazione sia apparsa presto datata, essa ha avuto per un certo periodo molta autorevolezza, poiché ne è apparso chiaro il fondamento metodologico sperimentale, che invece mancava alla frenologia.² L’esistenza di specializzazioni anatomiche e funzionali del man-

tello corticale è stata in seguito dimostrata dalle ricerche di Broca (1861) e poi gradualmente accettata da anatomisti e fisiologi, non senza grandi resistenze.

Sulla scorta delle prime intuizioni di Gall e Spurzheim (1810; Gall 1818, 1819), Türk (1851) ha scoperto che le piramidi bulbari sono costituite dall’affastellamento degli assoni contenuti in un lungo sistema di vie corticospinali discendenti. Egli ha descritto il decorso di questo fascio, che ha denominato “piramidale”, ed ha anche osservato che nei pazienti colpiti da emiplegia spastica è spesso possibile osservare lesioni della capsula interna. Le tappe successive sono state rapide. Nel 1870, Fritsch e Hitzig hanno osservato nel cane che la stimolazione elettrica del lobo frontale è in grado di indurre movimenti degli arti controlaterali. L’esistenza di una distribuzione somatotopica è stata poi ipotizzata da Jackson (1873) e dimostrata sperimentalmente da Grünbaum e Sherrington (1902, 1903). Liddell (1960) ha usato l’espressione “battaglia tra giganti” per descrivere l’aspra disputa sorta tra Goltz e Ferrier in occasione del settimo congresso medico internazionale tenuto a Londra nel 1881. Le operazioni di Golz sui cani non avevano evidenziato la presenza di alcuna localizzazione delle funzioni motorie nella corteccia; gli esperimenti condotti da Ferrier sulle scimmie consistevano, invece, in lesioni molto localizzate della corteccia cerebrale, che avevano prodotto effetti motori sugli arti. Il sito di origine del fascio piramidale è stato identificato da Holmes e May (1909), i quali hanno osservato che la sezione di questo fascio a livello del midollo cervicale induce solo la degenerazione retrograda delle cellule giganti di Betz, localizzate nell’area 4 di Brodmann.³

2. Secondo Popper (1934), il pensiero dogmatico, che è “prescientifico”, rappresenta uno stadio indispensabile per lo sviluppo del pensiero critico. Il pensiero critico necessita infatti di elementi precedenti su cui fondare la propria critica. Le teorie di Flourens sono scientifiche, poiché hanno escluso la possibilità che alcuni eventi possano accadere. Infatti, in accordo con Popper (1934), “quanto più una teoria esclude possibilità, tanto più essa ci insegna”.

3. Gli studi sulla citoarchitettura della corteccia cerebrale sono contemporanei a queste scoperte. La corteccia cerebrale, che contiene le cellule giganti di Betz, è stata denominata area precentrale da Campbell (1905). Questo territorio è stato poi assimilato da Brodmann (1908) all’area numero 4.

Pertanto si può affermare che, in seguito a questi e ad altri studi, verso la fine del secolo scorso ha preso corpo un'idea chiara e schematica della organizzazione del fascio piramidale, che è per molti aspetti accettata ancora oggi.

Tuttavia, fin dalla fine dell'Ottocento si è sviluppata un'altra linea di ricerca a cui si devono i primi dati critici sulle conoscenze relative alla organizzazione del sistema piramidale. Brown-Séguard (1889) ha eseguito le prime piramidotomie, nel tentativo di replicare sperimentalmente nell'animale la sindrome piramidale osservata nell'uomo: egli ha osservato che, anche dopo la sezione delle piramidi, la stimolazione della corteccia cerebrale è in grado di produrre vigorosi movimenti degli arti. Da qui si è sviluppata una linea di ricerca destinata a dimostrare che la via piramidale non rappresenta l'unico sistema longitudinale responsabile del controllo motorio. Nel riferire i dati preliminari di uno studio basato sulla esecuzione di piramidotomie bilaterali nel cane, Starlinger (1895) ha tratto le seguenti conclusioni: "(1) Nel cane, il fascio piramidale svolge soltanto un ruolo secondario nel controllo della locomozione; (2) nel cane deve esistere anche una via anatomica situata al di fuori delle piramidi, che trasferisca impulsi dalla corteccia cerebrale ai muscoli." Il termine "extrapiramidale" è stato utilizzato per la prima volta da Prus (1898) tre anni dopo.

Alla luce delle conoscenze attuali, la prima affermazione di Starlinger suona senza dubbio radicale. Gli studi basati sulle piramidotomie hanno mostrato che il quadro clinico varia a seconda della specie animale e che i sintomi più gravi compaiono nelle specie più evolute. Tower (1940, 1944) ha dimostrato che i segni clinici prodotti nello scimpanzé sono più gravi di quelli osservati nelle scimmie non antropomorfe. La lesione piramidale influenza particolarmente i movimenti fini; la capacità motoria residua è priva di precisione, finezza e versatilità. Si associano ipotonia e il segno di Babinski. Le ricerche successive (Lawrence

Tab. 1 - Correlati anatomoclinici della terminologia corrente

Sistema anatomoclinico	Identità clinica	Identità anatomica
Cerebellare	Si	Si
Piramidale	Si	No
Extrapiramidale	No	No

e Kuypers 1968; Gilman e Marco 1971; Lawrence e Hopkins 1976) hanno ampliato e sostanzialmente confermato questa impostazione. Il quadro semeiotico della sindrome piramidale osservata nell'uomo è arricchito dai segni clinici prodotti dalla lesione di assoni che non appartengono alle cellule piramidali della corteccia motoria primaria ed attraversano la capsula interna. Pertanto, è possibile affermare che la sindrome piramidale non è una sindrome del fascio corticospinale (tabella 1).

ANALISI DUALISTICHE

Nella seconda metà dell'Ottocento hanno avuto ampio sviluppo le ricerche elettrofisiologiche sul movimento. Come già riferito, i primi esperimenti risalgono a Flourens (1824). Questi ha osservato nel coniglio che la stimolazione del corpo striato non è in grado di produrre movimenti di alcun tipo. Magendie (1839) ha invece osservato che, se nel coniglio "i corpi striati vengono sezionati ed estratti, l'animale corre in avanti come trasportato da un impulso irresistibile. Parte all'improvviso e di gran carriera, per cui si è costretti a trattenerlo; ciò dimostra come l'attitudine alla fuga sia conservata". Hitzig (1874) è stato in grado di osservare forti contrazioni degli arti dopo stimolazione del nucleo lenticolare controlaterale. Sanderson (1874) ha prodotto movimenti nel gatto mediante la stimolazione del corpo striato con un ago infisso attraverso la corteccia cerebrale; egli ha così commentato: "Da questi fatti emerge con chiarezza la nozione che le circonvoluzioni superficiali non contengono organi essenziali per la produzione delle combinazioni motorie da me osserva-

te. Pertanto, ciò avvalorava le dottrine fino ad oggi accettate dai fisiologi secondo le quali i centri per tali movimenti siano localizzati nelle masse di sostanza grigia situate in prossimità del pavimento e delle pareti esterne di ciascun ventricolo laterale". Nel suo volume sulle funzioni del cervello, Ferrier (1876) ha poi fornito alcuni tra i più importanti contributi del tempo, poiché ha dimostrato che "l'irritazione del corpo striato causa contrazioni muscolari generalizzate nel lato opposto del corpo" e che "non è possibile indurre movimenti individuali o differenziati mediante la stimolazione diretta del corpo striato"; da ciò egli ha tratto la conclusione che "il corpo striato svolge un ruolo di integrazione dei centri posti sotto il controllo differenziato della corteccia cerebrale".

Bisogna considerare che, nel loro complesso, le ricerche fisiologiche sul corpo striato hanno avuto un ruolo ancillare agli studi sulle funzioni motrici corticali e sull'organizzazione del fascio piramidale. La disposizione anatomica del corpo striato ha indotto molti ricercatori ad ipotizzare che questo sia innervato "di passaggio" dalle vie corticospinali. Si deve agli studi di Flechsig (1877) e di Wernicke (1880) la dimostrazione che la maggior parte delle fibre del fascio piramidale decorre senza interruzione fino al midollo spinale. Ciò spiega perché le vie extrapiramidali siano state viste inizialmente come un sistema anatomico organizzato in modo perfettamente parallelo al fascio piramidale e, poi, dopo la scoperta dell'esistenza di malattie caratterizzate da lesioni dei gangli motori, come un sistema anatomico essenzialmente sottocorticale.

Il fascio piramidale e le vie non piramidali

Vent'anni dopo la scoperta che l'epilessia rappresenta un fenomeno elettrico corticale (Luciani 1878), Prus (1898) ha contestato la teoria di Unverricht sulla conduzione della epilessia corticale lungo la superficie cerebrale (se-

condo la legge detta dell'irradiazione). Egli ha anche osservato che il fascio piramidale non prende parte alla conduzione dell'impulso epilettico e ha perciò affermato che "per quanto riguarda l'epilessia corticale, la conduzione dell'eccitazione dalla corteccia motoria al bulbo avviene mediante la via motoria che io denomino extrapiramidale, che decorre dalla corteccia cerebrale al bulbo e al midollo spinale attraverso la parte superiore del mesencefalo e si decussa nel midollo allungato". Pertanto, secondo Prus la via extrapiramidale rappresenta un unico fascio anatomico, organizzato in modo esattamente parallelo al fascio piramidale. Nei primi anni del ventesimo secolo, Monakow (1906) ha introdotto il concetto di diaschisi, cioè di una perdita di funzione provocata da lesioni cerebrali localizzate in aree lontane da quelle che sono generalmente associate con tale perdita di funzione. L'introduzione di questo concetto ha suggerito l'esistenza di una complessa organizzazione odologica dei centri nervosi corticali e sottocorticali. Pertanto, in uno studio fisiologico sul fascio piramidale, Rothmann (1907) ha ritenuto che alcuni fenomeni, descritti da Monakow (1906) come esempi di diaschisi, fossero prodotti dall'attività di connessioni extrapiramidali. Egli ha affermato che "le vie extrapiramidali [...] sono certamente in grado di trasmettere taluni impulsi motori dalla corteccia cerebrale al midollo spinale. Le connessioni extrapiramidali sono di grande importanza per l'acquisizione di nuovi movimenti, mentre le connessioni piramidali, che collegano direttamente la corteccia cerebrale al midollo spinale, sono essenzialmente utilizzate per i movimenti che sono stati già acquisiti". In pratica, perciò, l'esistenza di una via extrapiramidale è stata ipotizzata con il ruolo di *deus ex machina* al fine di giustificare alcune difficoltà nella interpretazione dei dati relativi all'anatomia clinica del fascio piramidale. L'identificazione del termine in relazione ai disturbi del movimento è invece legata all'uso che alcuni anni dopo ne ha fatto Wilson (1912), per interpretare la eziopatogenesi del morbo di cui è eponimo.

In quegli anni di inizio del secolo era particolarmente viva la ricerca del ruolo funzionale dei nuclei grigi sottocorticali. Accanto alle metodiche di stimolazione elettrica, più recenti, era molto diffuso lo studio anatomoclinico, derivato dai precetti di Morgagni (1761), che consisteva nel collegare i dati semeiotici dell'osservazione clinica con il reperto anatomico fornito dal riscontro autoptico. Mingazzini (1901-1902) ha affermato che il nucleo lenticolare svolge un ruolo di controllo motorio mediante una suddivisione in territori dotati di competenze funzionali diverse. In seguito, questo spunto è stato ripreso da altri esponenti di scuola italiana. Franceschi (1905) ha attribuito a lesioni del nucleo lenticolare la causalità della genesi del riso e del pianto spastici. Piazza (1906) ha descritto i correlati anatomici delle lesioni del nucleo lenticolare capaci di produrre alterazioni motorie (emiparesi, disartria) o movimenti involontari controlaterali. Infine, Mingazzini (1912) ha definito la "sindrome lenticolare", caratterizzata da segni piramidali e di senso somatico controlaterali, anisocoria e, talora, disartria.

Basandosi sul presunto parallelismo di organizzazione tra vie piramidali e quelle extrapiramidali, Vogt e Vogt (1907, 1919) hanno tentato di delimitare le "aree motorie extrapiramidali" mediante la valutazione degli effetti di stimolazioni corticali prima e dopo l'isolamento delle aree stimolate dalla corteccia motoria primaria. Dana (1908) ha studiato alcuni casi di avvelenamento acuto da gas associati a rammollimenti emorragici monolaterali o bilaterali dei gangli motori e, sulla scorta dei dati raccolti, ha affermato, in netto contrasto con Mingazzini: "il corpo striato non è dotato di alcuna funzione motoria indipendente o specifica; probabilmente è dotato di alcune funzioni motorie supplementari, specialmente in rapporto al linguaggio". Oppenheim e Vogt (1911) hanno descritto due casi di "paralisi pseudobulbare infantile congenita", l'esame autoptico di uno dei quali aveva mostrato un'atrofia con aspetto marmoreo bilaterale (*état marbré*) del corpo striato, che

interessava il nucleo caudato, il putamen e il globo pallido. La capsula interna era intatta e piuttosto ipertrofica. Tra i segni clinici predominavano una contrattura spastica degli arti, disartria, movimenti coreoatetosi degli arti e del viso. Vogt (1911) ha definito, perciò, la "sindrome del corpo striato", caratterizzata "essenzialmente da spasmi, accompagnati da movimenti atetosi più o meno gravi, da oscillazioni ritmiche, da movimenti associati, da riso e pianto spastici, senza (o quasi senza) segni paralitici, senza alterazioni di sensibilità e senza disturbi intellettivi: in altre parole, una pura atetosi doppia".

La sindrome descritta da Cécile Vogt ha avuto grande risonanza scientifica, poiché ha rappresentato una delle poche forme di patologia naturale caratterizzate da un evidente risparmio del fascio piramidale, in cui fosse, perciò, possibile tracciare correlati anatomoclinici affidabili. L'anno dopo, Wilson (1912) ha utilizzato un approccio simile per affermare che i sintomi della degenerazione epatolenticolare sono dovuti a una lesione che interessa i nuclei grigi sottocorticali, ma non il fascio piramidale. Egli ha utilizzato ampiamente le espressioni "sistema extrapiramidale" e "vie extrapiramidali". La metodologia interpretativa utilizzata da Wilson rappresenta ancora oggi un esempio mirabile di cultura neurologica. Con logica deduttiva, egli ha impostato l'analisi dei dati nei seguenti termini: "(a) Il fascio piramidale non deve essere leso in modo particolarmente grave. Quando ciò avviene, non vi sono più movimenti involontari. [...] (b) Le lesioni del sistema piramidale non sono di per sé sufficienti a produrre movimenti involontari. Vi sono innumerevoli casi di emiplegie in cui non compaiono movimenti involontari. Non c'è un solo caso di pazienti con movimenti involontari, in cui la lesione istologica non interessi, direttamente o non, alcune aree della sostanza grigia sottocorticale o del mesencefalo. (c) È estremamente probabile, perciò, che altre vie extrapiramidali siano lese in questi casi. Quali sono queste vie extrapiramidali? Ve ne sono due che ci riguardano

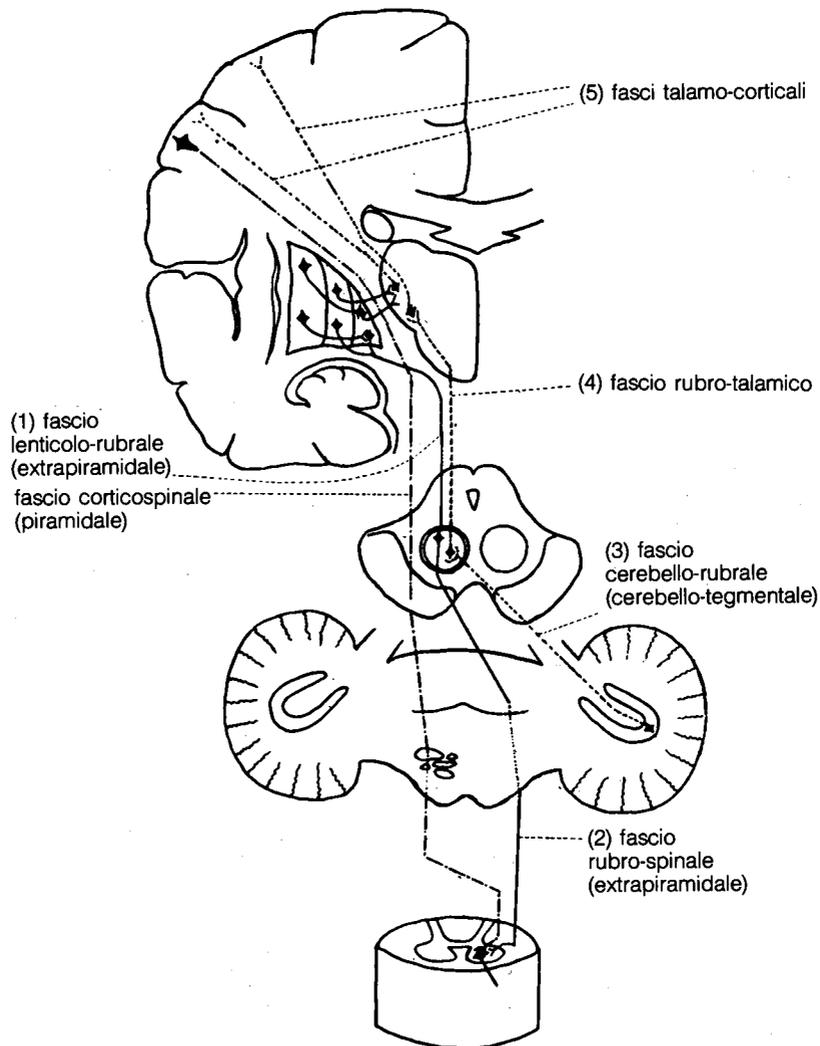


Fig. 1 - Secondo Wilson (1912), questo disegno schematico indica "le relazioni tra i sistemi piramidale e extrapiramidale, e il sistema afferente cerebellocorticale. (1) e (2) costituiscono la via lenticolo-rubro-spinale (efferente); (3), (4) e (5) costituiscono la via cerebello-rubro-talamo-corticale (afferente)". Secondo Wilson, il sistema extrapiramidale costituisce una via perfettamente parallela al fascio piramidale, che trae origine nel corpo striato e termina sui motoneuroni spinali; le uniche differenze tra il sistema piramidale e quello extrapiramidale sono costituite dalla organizzazione polisinaptica di quest'ultimo e dai siti di origine e di terminazione. L'integrazione del sistema extrapiramidale con le informazioni afferenti dal cervelletto e dal nucleo rosso si realizza, secondo Wilson, a livello talamico e corticale. Come osservato da Meyers (1953) questa organizzazione dualistica corrisponde all'equazione algebrica booleana $P \cdot E = O$ (dove P ed E corrispondono rispettivamente ai sistemi piramidale ed extrapiramidale). Da Wilson (1912), con modifiche.

in questo contesto, una afferente e l'altra efferente (figura 1). La prima è la via cerebello-rubro-talamo-corticale, ben conosciuta dal punto di vista anatomico: dal nucleo dentato

si dirige verso il peduncolo cerebellare superiore, raggiunge il nucleo rosso controlaterale, e da lì la parte ventrolaterale del talamo ottico per terminare nella corteccia sensorimo-

toria. Non vi è dubbio che dopo lesioni di questo sistema compaiano taluni movimenti involontari. La via lenticolo-rubro-spinale è forse meno nota". Dopo aver discusso alcuni studi elettrofisiologici precedenti sul valore delle lesioni sperimentali, Wilson ha concluso: "(e) Le lesioni distruttive delle vie extrapiramidali consentono in qualche modo la comparsa dei movimenti involontari". È utile notare, incidentalmente, che le vie extrapiramidali descritte da Wilson appartengono, in realtà, al sistema cerebellare. Infatti, entrambi i circuiti si riferiscono alle connessioni del nucleo rosso, che non ha rapporti con il corpo striato ed è sotto il controllo del cervelletto e della corteccia cerebrale (si veda pag. 68).

L'impostazione di Wilson ha correlato per la prima volta in modo esplicito un sistema anatomico ancora mal definito con un insieme coerente di sintomi. Questo è stato il primo passo verso una nuova interpretazione dei disturbi del movimento, che da allora in poi sono stati classificati prevalentemente in due insiemi anatomofunzionali: il sistema cortico-spinale, responsabile dei movimenti volontari, ed il sistema extrapiramidale (ed extracorticale), responsabile dei movimenti involontari. La forza della impostazione diagnostica proposta da Wilson (1912), deriva in parte anche dalla tradizione neurofisiologica sancita da Jackson (si veda: Jackson 1884), che ha segnato la neurologia inglese fino ad oggi. Si è trattato di una schematizzazione semplice ed attraente, che ha trasformato il valore semantico del termine extrapiramidale dal significato originale di "non piramidale", con il quale era sorto, a quello di "diverso dal piramidale". Pertanto, se si segue l'impostazione di Gil (1978), è possibile affermare che le categorie "piramidale" e "extrapiramidale" sono evolute da figure non antagonistiche duali, a figure antagonistiche con rapporti di esclusione reciproca.

Alcuni dati sperimentali hanno contribuito a suffragare l'esistenza di una dicotomia logica tra due categorie che si escludono a vi-

ceda. Brown (1913) ha osservato che la flessione posturale degli arti superiori, provocata nelle scimmie antropomorfe mediante una stimolazione continua del tegmento mesencefalico, può essere immediatamente modificata in una brusca flessione fasica mediante la stimolazione del peduncolo cerebrale in vicinanza del fascio piramidale. Questo dato è stato poi interpretato da Wilson (1914, 1924) come una prova che la postura statica, provocata dalla stimolazione di una struttura non piramidale, può essere invertita mediante la stimolazione del sistema piramidale. È stato già detto delle osservazioni di Ferrier (1876) sulla elettrofisiologia del neostriato. Queste ricerche non sono state, però, confermate dagli esperimenti di Wilson (1914), il quale ha ritenuto che né il putamen né il nucleo caudato possano essere eccitati con correnti elettriche ed ha ritenuto che i risultati degli esperimenti di Ferrier fossero causati dalla diffusione di corrente elettrica nel fascio corticospinale a livello della capsula interna. Le osservazioni di Wilson, che hanno indicato una evidente differenza di caratteristiche elettrofisiologiche tra la corteccia cerebrale ed il corpo striato, sono state anche confermate da Mettler e coll. (1939). Questi ultimi hanno però osservato che la stimolazione del nucleo caudato o del putamen sono in grado di inibire i movimenti degli arti superiori provocati dalla contemporanea stimolazione della corteccia motoria. Come si dirà in seguito (pag. 44), è stato recentemente dimostrato in modo definitivo che, a differenza di quella del nucleo caudato, la stimolazione del putamen produce movimenti selettivi di specifiche parti del corpo (Alexander 1985b).

Una distinzione dualistica è stata anche proposta da Strümpell (1915), il quale ha distinto il "sistema miostatico" (comprendente soprattutto il corpo striato) dal "sistema miodinamico" volontario (soprattutto corticale). La teoria di Strümpell ha avuto un certo seguito, particolarmente negli ambienti mitteleuropei. Tuttavia, la "sindrome amiostatica", da lui descritta, era basata più su postulati assiomatici che su dati empirici e non ha retto alla prova

del tempo. I correlati anatomici, fisiologici e clinici della sindrome amiotatica sono stati analizzati nel corso di una sessione monotematica della undicesima riunione della società tedesca di neurologia (Autori vari 1922) e ad essi è stata anche dedicata una monografia di Bostroem (1922). Però, come riferito da Caligaris (1927), alla fine della stessa decade questa impostazione teorica era già molto criticata.

Le malattie extrapiramidali

L'idea dell'esistenza di sindromi extrapiramidali si è affermata durante il primo dopoguerra soprattutto a causa della scoperta di alcune nuove forme morbose e della revisione teorica delle funzioni del sistema motorio che è stata compiuta in quegli anni. Oltre al morbo di Wilson, di cui si è già detto, va citata l'encefalite letargica descritta per la prima volta nell'inverno 1916-17 (Economo 1917), che è comparsa in forma microepidemica o sporadica per vari lustri successivi. L'encefalite letargica era caratterizzata da disturbi del movimento, quali tic, spasmi di torsione, mioclonie, etc. Tra le sue sequele più comuni vi era anche una sindrome parkinsoniana caratterizzata da alcune peculiarità sintomatologiche. La prima descrizione dei sintomi parkinsoniani è di Marie e Lévy (1920); ad essa sono seguite le descrizioni dell'acinesia e della rigidità (Lhermitte 1923), e dei movimenti involontari (Pienkowski 1924; Krebs 1924). Sterling (1924) ha ipotizzato che questi disturbi motori rappresentino una particolare forma di "epilessia extrapiramidale".

Kleist (1918) ha usato per primo la dizione "malattie extrapiramidali" per classificare tutti i disturbi motori associati con lesioni delle strutture sottocorticali. La necessità di disporre di una terminologia adatta a definire la nuova categoria di sindromi cliniche che si delineava in quegli anni, è stata recepita da Vogt e Vogt (1920), i quali hanno proposto di usare l'espressione "sistemi striatali" per indicare l'insieme delle strutture sottocorticali responsabili del controllo del movimento. Essi

hanno anche delineato un sistema organico di correlati anatomoclinici della patologia dei sistemi striatali (pag. 31 e pag. 152). Il termine extrapiramidale era, però, destinato a prevalere. Nel 1922, Hallervorden e Spatz hanno descritto "una peculiare malattia del sistema extrapiramidale con un particolare interessamento del globo pallido e della sostanza nera". In una serie di pubblicazioni apparse nella prima metà degli anni Venti, Wimmer (1921a, b; 1922; 1924; 1925) ha elencato le seguenti sindromi extrapiramidali: il morbo di Wilson (pseudosclerosi), gli spasmi di torsione progressivi infantili, le sindromi striatali dei pazienti affetti da neuroleue, da encefalopatie infantili congenite, e quelle conseguenti ad intossicazione da ossido di carbonio. In una analoga serie di pubblicazioni, Gerstmann e Schilder (1920a, b, 1921a, b, 1923a, b, c; Schilder 1920) hanno proposto di adottare l'espressione "disturbi del movimento" (*Bewegungsstörungen*) per indicare le stesse forme morbose. Solo nella letteratura in lingua tedesca vi è stata, perciò, una certa indecisione terminologica, che si è riflettuta nella impostazione di due importanti monografie, in cui Lewy (1923) e Jakob (1923) hanno tentato di correlare i dati anatomici, fisiologici e clinici delle sindromi che essi hanno definito rispettivamente "malattie extrapiramidali" e "disturbi del movimento". La scelta di espressioni terminologiche diverse sottolinea l'esistenza di tre diverse posizioni interpretative sulla fisiopatologia dei disturbi del movimento, che sono state dibattute in quegli anni dai neurologi tedeschi. La dizione "malattie dei sistemi striatali", scelta dai Vogt, indica un ruolo patogenetico primario dei nuclei grigi sottocorticali (qualunque sia la terminologia anatomica usata per denominarli); la dizione "disturbi del movimento", invece, prescinde dall'identificazione di correlati anatomoclinici e definisce una categoria di sindromi caratterizzate da segni clinici comuni; infine, il termine "extrapiramidale", dotato di un significato sia anatomico (sistema extrapiramidale) che clinico (sindromi extrapiramidali) sottende l'esistenza di una corrispondenza biunivoca tra le due entità.

Nella relazione inaugurale, tenuta nel 1923 al congresso della società americana di neurologia, Wilson (1924) ha descritto i tre segni cardinali delle lesioni del sistema motorio "striospinale":⁴ (1) presenza di alterazioni del tono muscolare (in genere ipertonie, oppure anche "distonia"), che colpiscono tutti i gruppi muscolari di un territorio, senza predilezione per i muscoli flessori o estensori; (2) comparsa di movimenti involontari (in genere tremore o coreoatetosi); (3) assenza di paralisi. In Italia, il volume di Calligaris (1927) sul sistema extrapiramidale ha elencato tutto il repertorio dei disordini del movimento, qual era conosciuto a quei tempi, e vi ha sorprendentemente incluso anche la patologia del sistema nervoso periferico e dei muscoli. Il substrato anatomico della motilità extrapiramidale, proposto da questo autore, è chiaramente più complesso di quello ipotizzato quindici anni prima da Wilson (figura 2).

Teorie integrative

Hess (1954) ha tracciato un'analisi della motilità volontaria basata su concetti fisiologici, che è evidentemente dualistica ed include il tentativo di integrare diverse funzioni legate al movimento. Secondo Hess, infatti, i movimenti volontari sono caratterizzati da uno scopo specifico, per raggiungere il quale è necessario che il corpo assuma necessariamente una postura caratteristica di partenza. "Durante i movimenti volontari, a causa dell'attività muscolare, compaiono talune specifiche forze reattive che è necessario compensare. A tale scopo, gli impulsi di controllo derivano essenzialmente da meccanismi vestibolari e propriocettivi. La preparazione riflessa delle posizioni di partenza fornisce ciò che può essere definito il "sostegno dinamico" sul quale si instaurano i movimenti volontari finalizzati. In questa impostazione funzionale non vi è distin-

zione tra l'innervazione piramidale e quella extrapiramidale, poiché questi termini si riferiscono ad entità anatomiche. Al fine di sottolineare l'esistenza dei rapporti dinamici, qui verranno utilizzati i termini telocinetico (*telos* = scopo) per indicare la fase del movimento sotto il controllo volontario, ed il termine ereismatico (*ereisma* = sostegno) per indicare l'altra fase, che provvede alle condizioni di base necessarie per realizzare ciascun movimento accuratamente finalizzato" (Hess 1954).

La sinopsi anatomoclinica di Jung e Hassler (1960) rappresenta il tentativo più evoluto di identificare un insieme anatomoclinico coerente con il nome di sistema extrapiramidale. Gli autori hanno elaborato la già citata impostazione dualistica di Wilson e hanno proposto che le vie piramidali ed extrapiramidali costituiscano due sistemi anatomici paralleli, caratterizzati da differenze sia quantitative che qualitative. Le prime consistono soprattutto in una organizzazione più complessa delle vie extrapiramidali, che sono collegate con diversi territori talamici e corticali. Secondo Jung e Hassler (1960), infatti, esiste soltanto un sistema piramidale, mentre il sistema extrapiramidale è composto da cinque componenti principali (cioè, "i sistemi del putamen, dei nuclei caudato e rosso, dei nuclei vestibolare e interstiziale, della formazione reticolare e della sostanza nera") tutte in grado di proiettare al midollo spinale (figura 3). Le differenze qualitative consistono soprattutto nella diversità dei compiti di controllo motorio svolti dai sistemi piramidale ed extrapiramidale, che sono interpretate alla luce delle teorie dualistiche correnti sulla organizzazione delle funzioni nervose (ad esempio, il sistema piramidale è telocinetico, mentre il sistema extrapiramidale è ereismatico). Jung e Hassler (1960) hanno anche identificato i quadri sintomatologici extrapiramidali che si osservano in seguito a lesioni naturali e sperimentali del sistema extrapira-

4. In questa occasione, così come nel suo trattato (Wilson 1940), Wilson ha usato con molta parsimonia il termine extrapiramidale.

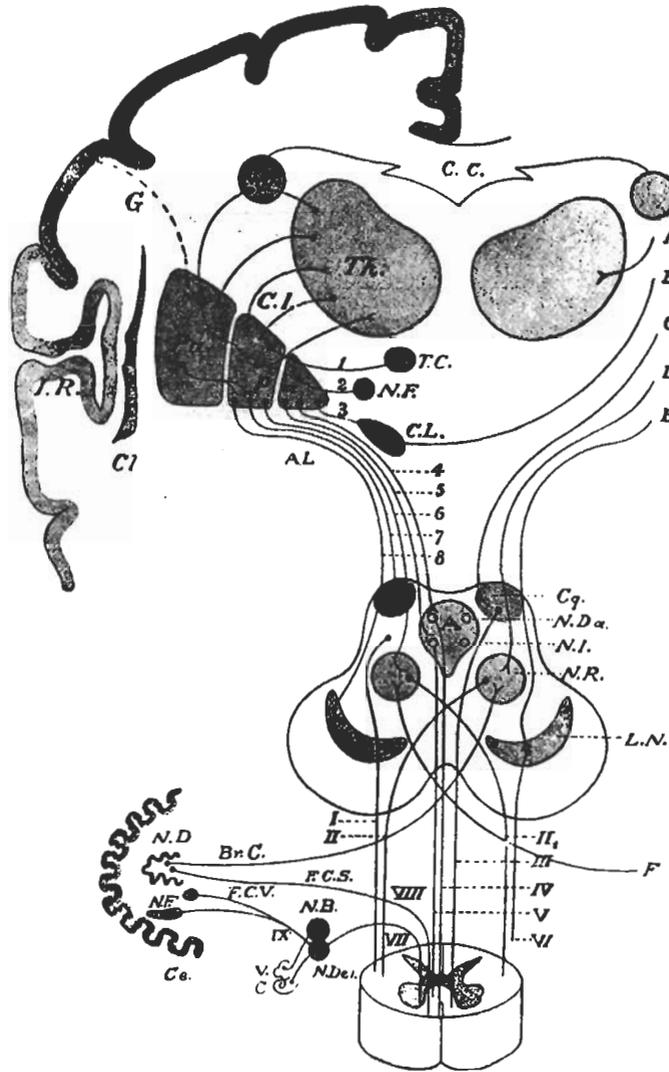


Fig. 2 - Rappresentazione schematica delle vie extrapiramidali proposta da Calligaris (1927). Questi ha affermato: "ho esaminato e contemplato a questo scopo quasi tutti gli schemi fino ad oggi tracciati o riprodotti da autori italiani (Mingazzini, Ayala, Sterzi, Bernardini, Furno, F. Negro, Gamna e Omodei-Zorini) e da altri stranieri (Edinger, Monakow, Wilson, Foix e Nicolesco), ed ho veduto che allorquando il disegnatore voleva tutto riprodurre in una figura, questa si presentava per lo più come un labirinto inestricabile che metteva a dura prova la pazienza dell'osservatore". Qui è descritta una rete di neuroni discendenti, che origina dai gangli motori ed è collegata con altri centri del sistema motorio (corteccia cerebrale, cervelletto, etc.). Sono indicati un unico sistema di connessioni tra il talamo ed il neostriato ed un collegamento reciproco tra il talamo e la parte laterale del globo pallido (si veda uno schema più aggiornato nella figura 22). **Abbreviazioni dei nuclei:** A., acquedotto; A.L., ansa lenticolare; Br.C., peduncolo cerebellare superiore; C., coclea; Ce., cervelletto; C.I., capsula interna; C.L., nucleo subtalamico; C.q., corpi quadrigemini; CL., claustrò; I.R., insula; L.N., sostanza nera; N.B., nucleo di Bechterew; N.C., nucleo caudato; N.D., nucleo dentato; N.Da., nucleo di Darkschewich; N.Dei., nucleo di Deiters; N.F., nucleo del campo di Forel, oppure nucleo fastigiale; N.I., nucleo interstiziale; N.R., nucleo rosso; Pa., pallido; Pu., putamen; T.C., tuber cinereum; Th., talamo; V., vestibolo. **Abbreviazioni dei fasci:** I, fascio reticolospinale; II, II₁, fasci rubrospinali; III, fascio tettospinale; IV, fascio Darkschewich-spinale; V, fascio interstiziobulbare; VI, fascio nigro-peduncolo-spinale; VII, fascio vestibolospinale (Deiters-spinale); VIII, fascio cerebellospinale discendente (F.C.S.); IX, fascio cerebellospinale (F.C.V.). **Abbreviazioni dei tratti:** A, tratto corticotalamico; B, tratto corticoipotalamico; C, tratto corticotettale; D, tratto corticorubrale; E, tratto corticonigrico; F, tratto cerebellorubrale; G, tratto cortico-lenticolare. Da Calligaris (1927).

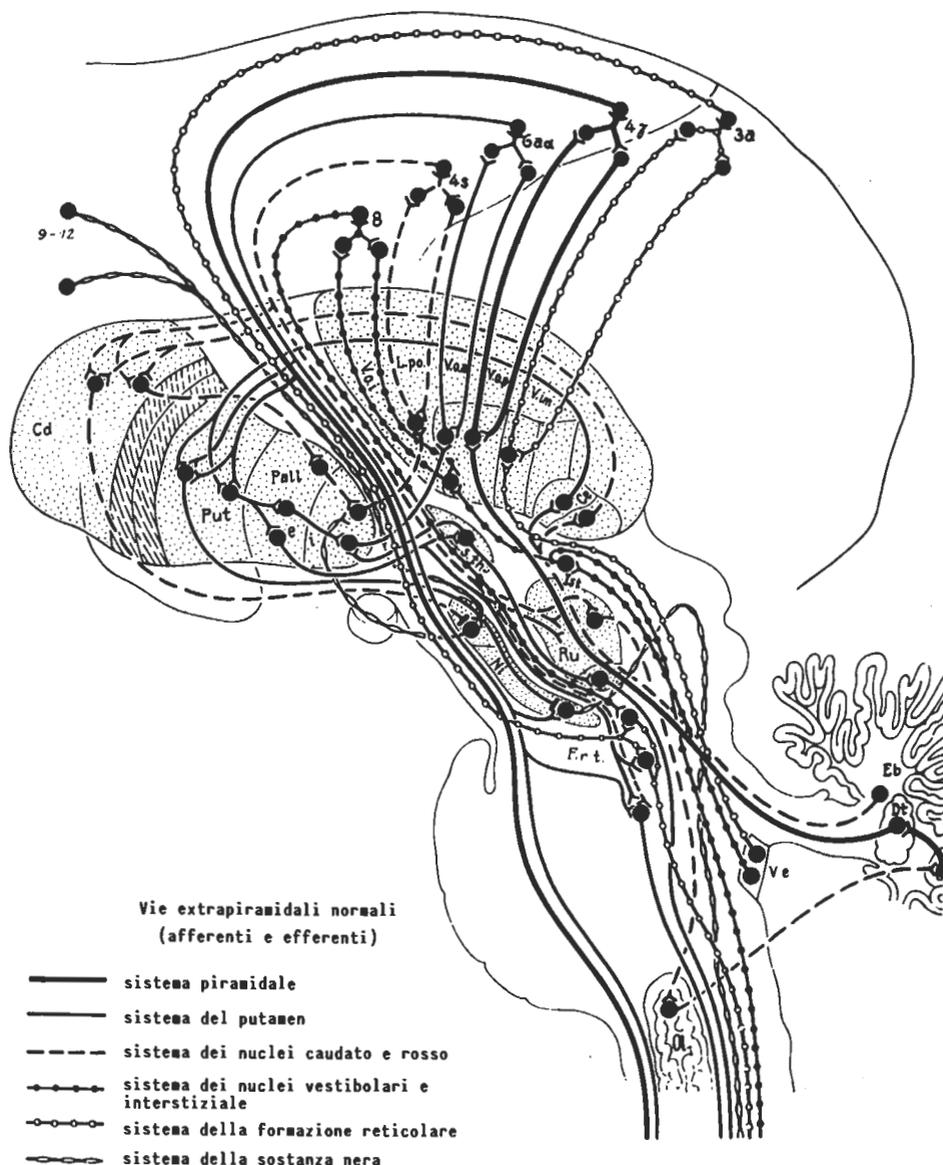


Fig. 3 - Schema della organizzazione del sistema piramidale e dei sistemi extrapiramidali descritti da Jung e Hassler (1960). Si tratta dell'ultimo tentativo di definire l'insieme dei sistemi extrapiramidali come una struttura organica e completa. Anche qui è possibile notare una impostazione dualistica. Secondo Jung e Hassler (1960), infatti, le connessioni afferenti del sistema piramidale e del complesso extrapiramidale derivano dal cervelletto (rispettivamente dai nuclei dentato ed emboliforme) e costituiscono vie anatomiche parallele e indipendenti. Le proiezioni efferenti del nucleo caudato raggiungono la sostanza nera ed il globo pallido; le vie efferenti dal putamen sono dirette alla sostanza nera ed al talamo (dopo aver attraversato la parte mediale del globo pallido). I meccanismi efferenti sono costituiti dal fascio reticolospinale, dal fascio piramidale e dal fascio tegmentale centrale diretto all'oliva inferiore, che svolge il ruolo di sistema a retroazione negativa attraverso il cervelletto. **Abbreviazioni:** Cd, nucleo centromediano; Dt, nucleo dentato; Eb, nucleo emboliforme; F.r.t, formazione reticolare; Ist, nucleo interstiziale; L.po, nucleo lateropolare (probabilmente si tratta del nucleo reticolare); Ni, sostanza nera; Ol, oliva inferiore; Pall.e, parte laterale del globo pallido; Pall.i, parte mediale del globo pallido; Put, putamen; Ru, nucleo rosso; Ve, nuclei vestibolari; V.im, nucleo ventrale intermedio (laterale); V.o.a, nucleo ventrale anteriore, parte anteriore; V.o.i., nucleo ventrale anteriore, parte interna; V.o.p., nucleo ventrale anteriore, parte posteriore; i numeri si riferiscono alle aree corticali secondo la classificazione di Brodmann. Da Jung e Hassler (1960), con modifiche.

midale. L'impostazione teorica di questi autori ha rappresentato un punto di svolta sulle conoscenze del sistema extrapiramidale, poiché ha fornito un'interpretazione anatomoclinica coerente a cui far riferimento per l'analisi dei dati sperimentali. È necessario considerare, però, che, alla luce delle conoscenze attuali, i dati anatomici e fisiologici su cui è stata fondata l'impostazione di Jung e Hassler (1960) sono ormai superati.

Barbeau (1971b) ha ripreso la distinzione tra sistema ergotrofo e tropotrofo⁵ alla luce delle conoscenze sui neurotransmettitori. Egli ha ritenuto che il corpo striato svolga un ruolo di centro di raccordo con il sistema nervoso vegetativo, che ha il compito di regolare, attraverso un meccanismo a retroazione negativa, l'omeostasi dei centri effettori nel tronco encefalico e nell'ipotalamo. Secondo Barbeau, le proiezioni afferenti che attivano il tronco encefalico e l'ipotalamo informano anche il neostriato di ciò che avviene in periferia. Il corpo striato utilizza, invece, un sistema a retroazione negativa per correggere lo squilibrio omeostatico tra i sistemi ergotrofo e tropotrofo, che è prodotto nei centri inferiori. "In condizioni di predominio tropotrofo (oppure di insufficienza ergotrofa, come nel caso del trattamento con reserpina) la nozione di un'insufficiente attività adrenergica del tronco o della periferia è trasmessa al corpo striato (retroazione negativa dovuta ad una insufficiente stimolazione dei recettori adrenergici ed a una retroazione positiva dovuta alla eccessiva stimolazione dei recettori dopaminergici localizzati sui terminali colinergici). Contemporaneamente, nel cervello c'è un incremento di attività della tirosina idrossilasi e della DOPA decarbossilasi, che producono maggiori quantità di

dopamina e noradrenalina. Ciò equivale ad una stimolazione dei sistemi effettori ergotrofi oppure, in termini clinici, alla correzione di una risposta insufficiente e ad un incremento dell'energia. Allo stesso tempo, l'incremento della concentrazione di dopamina nel corpo striato e la eccessiva stimolazione dei recettori dopaminergici producono variazioni della concentrazione relativa di serotonina e di acetilcolina nel corpo striato, a loro volta responsabili di una riduzione della proiezioni efferenti tropotrofe dirette ai centri effettori" (Barbeau 1971b).

Gli ultimi vent'anni sono stati caratterizzati dallo sviluppo di nuove metodiche di ricerca anatomica, che hanno permesso di approfondire ampiamente le conoscenze sull'organizzazione intrinseca del cervello. In particolare, l'identità chimica dei neuroni e la loro distribuzione topografica sono state studiate con metodiche istochimiche e immunoistochimiche (si veda, ad esempio, Emson 1983) e le loro connessioni sono state ridisegnate per mezzo delle metodiche di trasporto assonico (si veda, ad esempio, Heimer e Robards 1981). L'ammontare delle conoscenze così acquisite è stato enorme. Ad esempio, la via mesencefalostriale, di cui solo nel 1964 è stata scoperta la natura dopaminergica (Andén e coll. 1964), pochi lustri dopo era già divenuta un sistema neuroanatomico complesso (Albanese e Altavista 1984) (figura 4). L'approccio analitico di tradizione anatomofunzionale, che mira a definire substrati anatomici diversi per ciascuna funzione nota, ha rappresentato una guida utile per eseguire ricerche sperimentali in un momento in cui metodiche nuove e potenti producevano un rapido incremento delle conoscenze. D'altra parte, la gran messe di dati

5. Barbeau ha utilizzato la distinzione delle funzioni vegetative in ergotrofe e tropotrofe. Si tratta di due aggettivi composti, che derivano dalla combinazione del verbo *τρεφω* (generare, provvedere a) e dei sostantivi *εργον* (opera, lavoro) e *τροπος* (direzione, modo). Secondo questa impostazione, perciò, il sistema ergotrofo controlla gli aspetti quantitativi dell'azione (ne determina, ad esempio, l'inizio e ne controlla l'energia), mentre il sistema tropotrofo ne controlla gli aspetti qualitativi (ad esempio, il tono e la ritmicità). Secondo Barbeau (1971b) il sistema ergotrofo utilizza soprattutto catecolamine (noradrenalina e dopamina), mentre il sistema tropotrofo utilizza acetilcolina e serotonina.

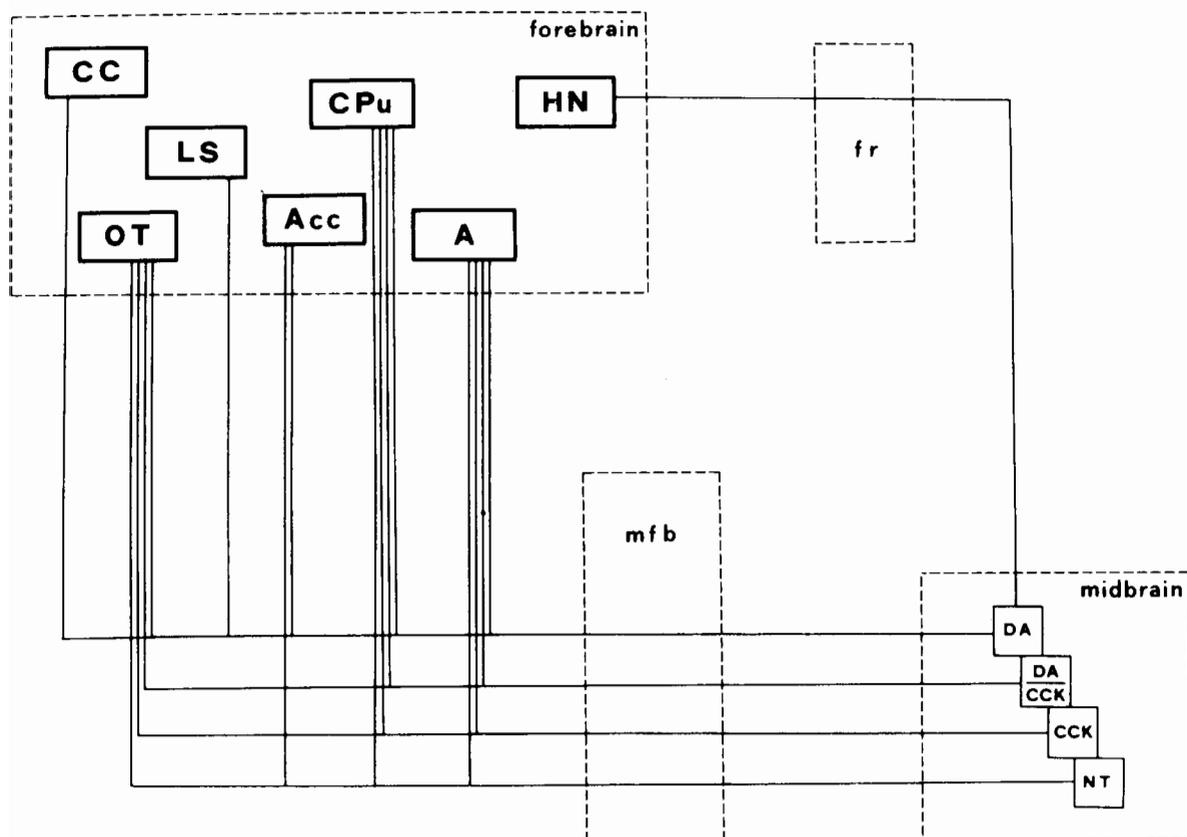


Fig. 4 - Schema della organizzazione del sistema mesencefalico efferente, che corrisponde a uno solo dei circuiti descritti da Jung e Hassler (1960). Nell'arco dei vent'anni trascorsi tra il disegno di questa figura e quello della figura precedente è avvenuto un enorme ampliamento di conoscenze. I neuroni localizzati nel mesencefalo, contenenti dopamina (DA), colecistochinina (CCK) e neurotensina (NT), proiettano a diverse strutture telencefaliche attraverso il fascicolo telencefalico mediale (mfb) e il fascicolo retroflesso (fr). I territori di proiezione telencefalica sono abbreviati nel modo seguente: Acc, nucleo accumbens; CC, corteccia cerebrale; CPu, neostriato; HB, nuclei dell'abenula; LS, nucleo laterale del setto; OT, tubercolo olfattivo. Da Albanese e Altavista (1984).

neurobiologici ora disponibili rende indispensabile l'uso di nuove definizioni e stimola continui tentativi per ottenere un inquadramento sintetico. I dati oggi disponibili non giustificano più interpretazioni dualistiche o triadiche, ma richiedono lo sviluppo di analisi integrate. Vi è più di un esempio di questo indirizzo. La maggior parte degli esperimenti anatomici e fisiologici moderni ha dimostrato l'esistenza di una interdipendenza tra i gangli motori e le altre regioni telencefaliche dotate di competenze sensorimotorie o limbiche (si vedano: Ghez 1985; Nauta 1986). Inoltre, molte ricerche hanno indicato la possibilità che il

corpo striato sia in grado di agire direttamente sulle funzioni vegetative (si veda: Ferrari 1985; Ferrari e Simone 1986).

È interessante notare un esempio dell'estensione raggiunta dal dualismo tra sistema piramidale e sistema extrapiramidale nella definizione di teorie scientifiche sui disturbi del movimento. In uno studio sulla fisiologia delle mioclonie, pubblicato non molti anni fa, Hallett (1967a) ha proposto di distinguere queste ipercinesie in tre categorie: la mioclonie piramidali, extrapiramidali e segmentali (si veda pag. 163). L'identificazione dei meccanismi-

di attivazione riflessa delle mioclonie ha però chiarito che le mioclonie piramidali descritte da Halliday corrispondono alle "mioclonie corticali riflesse" di Hallett e coll. (1979). La forma extrapiramidale di mioclonia prevista nella definizione di Halliday (1967a) è invece molto più difficile da accettare alla luce delle conoscenze attuali, poiché Halliday "ha incluso in questa dizione diverse altre forme di disturbi motori extrapiramidali dei gangli della base, che non hanno nulla a che fare con le mioclonie" (Marsden e coll. 1981a). In questo esempio, perciò, l'identificazione della natura extrapiramidale di un movimento involontario è chiaramente dovuta alla difficoltà di porre una diagnosi clinica corretta. Da qui deriva il problema di ordine generale relativo alla possibilità che l'identificazione di malattie o di sintomi extrapiramidali non rappresenti altro che la misura di una carenza di conoscenze neurologiche.

PROBLEMI DI TERMINOLOGIA

Come già riferito, l'idea dell'esistenza del sistema extrapiramidale è nata dalle osservazioni anatomocliniche, prima di essere estesa alle analisi neurobiologiche. Si tratta di un processo opposto a quanto è avvenuto per la conoscenza del sistema piramidale, dato che lo studio delle piramidi e del fascio corticospinale ha preceduto di molti anni le osservazioni cliniche. A questo proposito è importante ricordare che le prime lesioni del sistema piramidale negli animali (cioè, le sindromi piramidali sperimentali) sono state eseguite nel secolo scorso e che la loro somiglianza con il quadro clinico osservato nella sindrome dell'uomo è stato oggetto di lunghi dibattiti (Macchi 1968, 1982; Wiesendanger 1984). Al contrario, i tentativi di produrre sintomi extrapiramidali mediante lesioni sperimentali hanno dato risultati sco-

raggianti fin a pochi anni fa. Gli studi morfologici classici (condotti durante la prima metà del secolo su pazienti con malattie extrapiramidali) hanno evidenziato la presenza di lesioni a carico della strutture sottocorticali ma non hanno permesso di rivelare correlati anatomoclinici precisi.⁶ A questo proposito, conviene anche ricordare che gli studi morfologici sul corpo striato sono iniziati più tardi di quelli dedicati ad altre strutture cerebrali. Ad esempio, nella monografia di Retzius (1896), che condensa le conoscenze anatomiche del secolo scorso, si può osservare che lo spazio dedicato ai gangli motori è certamente molto più modesto di quello dedicato alla corteccia cerebrale o ad altre strutture sottocorticali.

Il sistema extrapiramidale

Il concetto di sistema extrapiramidale e della sua patologia è ancora diffuso nella terminologia clinica corrente (Research group on extrapyramidal disorders of the World Federation of Neurology 1981; Vinken e coll. 1986). La prima analisi critica sull'uso di questa espressione risale a Bucy (1951), il quale ha osservato che il concetto di sistema extrapiramidale era stato oggetto di molte critiche nel corso del ventennio precedente e che i correlati neurobiologici delle malattie extrapiramidali erano conosciuti in modo impreciso sia dal punto di vista anatomico che fisiologico. Meyers (1953) ha affermato che "probabilmente il concetto di sistema extrapiramidale è solo una espressione astratta di ordine superiore, della quale mancano riferimenti nel mondo fenomenico. Ciononostante, non vi è alcuna obiezione alla conservazione di questo termine, se il suo uso in questo senso è ritenuto utile dai più; infatti il linguaggio scientifico non manca certo (ed anzi abbonda) di tali espressioni generiche: i neutroni, i mesoni, gli atomi, [...] per fare

6. Forse la principale eccezione a questa affermazione è la corea. Meynert (1868) e Broadbent (1869) hanno osservato grossi focolai embolici nel neostriato dei pazienti colpiti da corea reumatica, mentre Anton (1895) ha riportato la presenza di lesioni microscopiche dei gangli motori.

qualche esempio. Può anche darsi che con l'espressione "sistema extrapiramidale" i nostri avi neurologi abbiano poco ingegnosamente raccolto insieme un certo numero di sistemi nervosi sostanzialmente diversi, ma di significato ancora non identificato: le differenze che oggi riscontriamo tra questi diversi sistemi anatomici è del tutto paragonabile a quella esistente tra i sistemi piramidale ed extrapiramidale". Bucy (1957) ha concluso che "è necessario che le espressioni fascio piramidale, sindrome piramidale e fascio o sistema extrapiramidale siano abbandonate, e che venga compiuto uno sforzo di ricerca volto a comprendere e a definire i meccanismi nervosi responsabili del controllo dell'attività muscolare scheletrica". Nonostante le importanti critiche qui riferite, Jung e Hassler (1960) hanno invece sostenuto la tesi che il sistema motorio extrapiramidale costituisca un'entità sia anatomica che clinica, il cui nucleo è costituito dal "sistema striatale" ("sistema motorio extrapiramidale in senso stretto"). La sintesi di questi autori rappresenta il tentativo più evoluto di definire un sistema coerente di vie motorie con il nome di sistema extrapiramidale. Nella seconda edizione del suo trattato, Brodal (1969), modificando l'impostazione della edizione precedente, ha sostenuto con decisione la tesi che i termini piramidale ed extrapiramidale siano inaccettabili nel linguaggio neuroanatomico. Le ragioni sono ben argomentate e possono essere sintetizzate così: (1) l'espressione "fascio piramidale" ha un significato anatomico sufficientemente chiaro, nonostante il termine "sindrome piramidale" sia errato; (2) l'espressione "sistema extrapiramidale" è priva di qualunque significato anatomico ed è fuorviante in clinica; (3) le espressioni "gangli della base" e "malattie dei gangli della base" dovrebbero essere utilizzate, invece, per indicare l'insieme dei nuclei cerebrali che controllano il movimento e le malattie che colpiscono tali

Tab. 2 - I gangli motori

I gangli motori sono strutture sottocorticali deputate al controllo non volontario del movimento. I gangli motori non costituiscono una formazione unica, poiché sono localizzati sia negli emisferi che nel tronco encefalico; tuttavia, la maggior parte dei gangli motori sono collegati in modo reciproco da circuiti a retroazione.

nuclei. Questa posizione è sostanzialmente analoga a quella di Vogt e Vogt (1920), che hanno utilizzato l'espressione "malattie dei sistemi striatali", perché non erano a conoscenza del ruolo svolto da altre strutture (quali la sostanza nera, il nucleo subtalamico o il nucleo peduncolopontino) nella patogenesi dei disturbi del movimento.

I gangli motori

L'espressione "gangli della base", pur se di pura tradizione anatomica, non è certo priva di ambiguità. Vieussens (1685) ha usato per primo la dizione "gangli cerebrali anteriori e posteriori". Nell'anatomia classica si è poi affermato il termine "gangli (o nuclei) della base" per comprendere l'insieme di tutte le formazioni grigie sottocorticali presenti in ciascun emisfero, cioè il nucleo caudato, il putamen, il globo pallido, il talamo, il claustrum e l'amigdala. Infatti, nel linguaggio neuroanatomico, l'aggettivo basale si riferisce in modo specifico alle strutture localizzate nella parte basale degli emisferi cerebrali, oppure alle strutture che si estendono verso la base degli emisferi. Con il progredire delle conoscenze di anatomia funzionale, il talamo e l'amigdala sono stati esclusi da questo insieme, a causa dei loro rapporti privilegiati con la corteccia cerebrale,⁷ mentre il nucleo subtalamico e la sostanza nera vi sono stati inclusi. Le conoscenze attuali indicano che, se si vuole includere nel-

7. Questa impostazione non è condivisa universalmente. Carpenter (1981), ad esempio, include l'amigdala tra i gangli motori, mentre Brodal (1981) la esclude. Nei testi di anatomia classica l'amigdala è stata anche descritta con l'espressione, ormai abbandonata, di "archistriato".

la definizione dei gangli della base tutte le strutture coinvolte nel controllo dei movimenti involontari, è necessario comprendere anche centri nervosi quali la sostanza nera, l'area tegmentale ventrale ed il nucleo peduncolopontino, che sono situati al di fuori degli emisferi e, perciò, non possono essere definiti "basali". Una ulteriore fonte di complicazione deriva dall'uso del termine "corpo striato", che è stato coniato da Willis (1664), per indicare il nucleo caudato, e poi è stato usato da altri come sinonimo dei gangli della base. Secondo Dana (1908), ad esempio, "il corpo striato consiste di tre parti, il nucleo caudato, il nucleo lenticolare e il nucleo dell'amigdala". Pertanto, la complessità e l'ambiguità della terminologia anatomica pongono in dubbio la legittimità del suo uso.

L'esistenza di somiglianze tra l'organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori e quella del cervelletto è stata oggetto di un certo dibattito. Wilson (1928) ha osservato per primo che "l'azione esercitata dagli impulsi striati sul talamo ottico è simile a quella del sistema cerebello-mesencefalo-talamico, per il fatto che entrambi i sistemi sono afferenti o talamopeti, e che, in condizioni non ancora ben chiarite, la lesione di uno di questi circuiti è in grado di provocare la comparsa di movimenti coreoatetosici per mezzo di un'azione sul sistema corticospinale". L'esistenza di somiglianze anatomiche tra i gangli motori ed il cervelletto è stato poi sostenuta anche da Nauta e Mehler (1966) e da Kemp e Powell (1971a). Questi hanno difeso con forza l'idea che esistano importanti somiglianze tra l'organizzazione anatomofunzionale del corpo striato e quella del cervelletto. Le somiglianze osservate da questi autori non si basano su considerazioni sillogistiche, ma analogiche: (1) sia nel cervelletto che nel corpo striato vi sono due porzioni distinte, una delle quali svolge il compito di ricevere le proiezioni afferenti (rispettivamente, la corteccia cerebellare ed il neostriato), l'altra ha funzioni esclusivamente proiettive (i nuclei cerebellari ed il globo pallido); (2) sia il cervelletto che il corpo striato

ricevono proiezioni afferenti dalla corteccia cerebrale e, attraverso le proiezioni dirette al talamo, sono in grado di influenzare la corteccia cerebrale; (3) sia il cervelletto che il corpo striato svolgono un ruolo specifico di avvio e di programmazione del movimento. A questo proposito è necessario precisare subito che, nonostante il cervelletto ed il corpo striato siano due strutture implicate nel controllo del movimento, le conoscenze attuali consentono di affermare che essi hanno un'organizzazione anatomofunzionale diversa e svolgono funzioni diverse e non paragonabili. In primo luogo, è evidente che l'organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori è del tutto opposta a quella del cervelletto: i primi hanno una struttura a mosaico e sono composti da un gran numero di circuiti a retroazione, il secondo ha collegamenti in va e vieni e possiede una struttura caratterizzata da una geometria cristallina. A questo proposito, è importante ricordare che le prime critiche all'idea che esista una somiglianza anatomofunzionale tra il cervelletto ed i gangli motori sono state avanzate proprio in relazione alla scoperta che questi ultimi sono organizzati con circuiti a retroazione (DeLong 1974). La funzione dei gangli motori è molto diversa da quella del cervelletto, poiché i primi, come si dirà, svolgono il ruolo di mettere in opera i programmi ed i comandi motori: il cervelletto, invece, è un centro di integrazione e di comparazione tra i programmi motori ed i movimenti eseguiti (si veda: Ghez e Fahn 1985).

L'esempio che segue può forse spiegare quanto grande sia oggi l'incertezza sull'uso della terminologia anatomica. In un recente articolo sull'anatomia dei gangli motori, Graybiel (1984b) ha descritto "quattro ampie famiglie di vie extrapiramidali", che "comprendono: (a) le vie cerebello-talamo-corticali [...], (b) le vie pallido-talamo-corticali [...], (c) le connessioni nigro-talamo-corticali". Due anni dopo, Agid e coll. (1986), con riferimento specifico alla citata sintesi di Graybiel, hanno classificato queste quattro vie "extrapiramidali" (che in realtà comprendono anche le connessioni ef-

Tab. 3 - I gangli motori

Formazioni complesse	Suddivisioni	Nuclei cerebrali	Suddivisioni
Corpo striato	Neostriato ¹	Nucleo caudato	Striosomi Matrice
		Putamen	Striosomi Matrice
	Paleostriato ²	Globo pallido	Parte mediale Parte laterale
Tegmento ventrale del mesencefalo	Sostanza nera	Area tegmentale ventrale	Parte compatta Parte reticolata
			Nucleo paranigrico Nucleo parabrachiale pigmentato Nucleo interfascicolare
	Nucleo peduncolopontino	Parte reticolata Parte compatta	
	Nucleo subtalamico		

1 Comprende il neostriato dorsale e il neostriato ventrale con il nucleo accumbens.

2 Comprende il globo pallido dorsale e il globo pallido ventrale.

ferenti del cervelletto) come “le principali connessioni efferenti dei gangli della base”. Vi è, in sostanza, la evidente necessità pratica di denominare chiaramente, e in modo collettivo, le strutture anatomiche responsabili del controllo motorio, che non appartengono né al sistema piramidale né a quello cerebellare. È necessario, perciò utilizzare una terminologia anatomica adeguata. A tal fine, è indispensabile risolvere il dubbio se mantenere l’uso dell’espressione “gangli della base”, ed usarla impropriamente per comprendere i gangli situati nel tronco encefalico, oppure introdurre una nuova terminologia, il che espone al rischio di contrastare il tradizionale conservatorismo della terminologia anatomica. D’altra parte, se si considera che non esiste attualmente una definizione moderna dei gangli della base, è necessario adottare una terminologia parzialmente innovativa che: (1) eviti il rischio (inaccettabile nel linguaggio scientifico) che lo scrittore ed il lettore usino uno stesso termine per descrivere entità differenti; (2) non recida i legami con le conoscenze acquisite e con gli usi consolidati. Io ho proposto, perciò, di utilizzare l’espressione “gangli motori” per indicare “l’insieme dei nuclei sottocorticali che

sono primariamente responsabili del controllo motorio [..e sono] collegati tra loro in modo reciproco” (Albanese 1990) (tabella 3).

La definizione dei gangli motori si basa, pertanto, su due principali criteri anatomici: la natura sottocorticale delle formazioni che vi fanno parte e l’esistenza di connessioni reciproche tra di esse. Il primo criterio non richiede ulteriori commenti. Il secondo, invece, rappresenta una scoperta importante e recente, di cui si dirà in dettaglio in un capitolo successivo (pag 89). Conviene ricordare qui che molti ricercatori considerano che il principio di organizzazione mediante connessioni reciproche sia una caratteristica specifica dei gangli motori. Heimer e coll. (1982), ad esempio, hanno ritenuto che l’esistenza di un circuito a retroazione attraverso il talamo e la corteccia cerebrale costituisca un argomento valido per sostenere che il nucleo accumbens ed il tubercolo olfattivo appartengano al corpo striato. È anche opportuno ricordare che la maggior parte dei circuiti che collegano in modo reciproco i gangli motori sono di natura inibente (si veda, ad esempio, Kitai 1981), per cui l’esistenza di un continuo controllo retroattivo inibente

conferisce una notevole stabilità all'intero sistema dei gangli motori (figura 36).

I disturbi del movimento

Nel corso degli ultimi anni sono stati conseguiti notevoli progressi nelle conoscenze delle malattie extrapiramidali, sia attraverso la revisione sistematica di disturbi già noti, che mediante l'identificazione di nuove associazioni morbose (si veda: Marsden e Fahn 1982a, 1987a). È stato così possibile tracciare correlati anatomoclinici più precisi, ma certamente non esaurire la ricerca di una terminologia capace di soddisfare definitivamente sia i neurologi che i neurobiologi. La dizione "disturbi del movimento", utilizzata per la prima volta da Gerstmann e Schilder (1920a, b, 1921a, b, 1923a, b, c; Schilder 1920), è stata riproposta recentemente nella pratica clinica per indicare "quel gruppo di sindromi neurologiche in cui vi sia una riduzione dei movimenti volontari, oppure siano presenti movimenti in eccesso" (Marsden e Fahn 1982b). Il pregio del termine è quello di proporre una definizione chiara e semplice del campo in oggetto e il suo limite quello di offrire un'espressione clinica apparentemente riduttiva, poco utilizzata dai neurologi e ancora ignota ai neurobiologi. Si tratta comunque di una dizione comoda sia per lo specialista che si occupi di queste malattie, che per gli altri medici e per il personale paramedico, che possono identificare facilmente il tipo di disturbo ed inviare i pazienti allo specialista del campo.

L'espressione "disturbi del movimento" permette di superare l'ambiguità connessa con l'uso del termine "extrapiramidale" sia in neurobiologia che in clinica, e riconduce alla notazione, fatta in precedenza, che il termine extrapiramidale è stato utilizzato in clinica prima di essere esteso alla ricerca neurobiologica. Questa espressione offre un modo semplice

per descrivere un gruppo di malattie caratterizzate da sintomi complessi e talora eterogenei; il suo significato letterale comprende evidentemente tutti i disturbi motori, cioè le malattie "extrapiramidali", le sindromi cerebellari e la sindrome piramidale. In realtà si è diffuso l'uso, che verrà rispettato in questo testo, di utilizzare l'espressione "disturbi del movimento" con esclusivo riferimento alle malattie classicamente descritte come "extrapiramidali" (Marsden e Fahn 1982a, 1987a; Jankovic e Tolosa 1988). In pratica, quindi, l'uso di una terminologia innovativa per un campo di conoscenze già ricco di tradizione consente di affrontare lo studio dei fenomeni clinici con la mente aperta all'enorme mole di conoscenze neurobiologiche accumulate nel corso degli ultimi vent'anni. L'attribuzione di una caratteristica specifica (il movimento) all'insieme dei fenomeni studiati non deve apparire riduttiva, poiché il movimento rappresenta un'espressione biologica fondamentale degli esseri viventi, che accomuna l'uomo ai protozoi, ma che nell'uomo raggiunge una fenomenologia molto complessa, che supera i confini delle discipline neurologiche (figura 44).

Pertanto, avendo reciso il nodo gordiano dell'uso di una terminologia ambigua, sorgono due domande: (1) È possibile conseguire una conoscenza neurobiologica globale dell'entità clinica definita disturbi del movimento? (2) Qual è la relazione tra i disturbi del movimento e l'entità anatomica definita con il nome di gangli motori? I capitoli che seguono cercheranno di mettere a fuoco i principali aspetti relativi a queste due questioni.

Nel prossimo capitolo si cercherà di tracciare una sintesi dell'organizzazione anatomica dei gangli motori; nel terzo capitolo si cercherà, invece, di riassumere i dati sulla loro organizzazione anatomofunzionale. Infine, gli ultimi tre capitoli cercheranno di rispondere ai quesiti appena formulati.