

STRUTTURA DEI GANGLI MOTORI

Nelle bellissime tavole di Vesalio (1543) bisogna cercare la prima descrizione anatomica in cui le strutture grigie sottocorticali siano evidenziate e distinte all'interno degli emisferi cerebrali. Nel settimo libro della *Fabrica*, che si occupa del sistema nervoso intracranico, è descritta la *substantia cerebri*, che comprende tutta la regione emisferica sottocorticale, con esclusione dei ventricoli, del fornice e di poche altre strutture. All'interno di questa c'è l'*album*, che comprende la sostanza bianca e, in particolare la capsula interna, il *subluteum* (verosimilmente il talamo) e il *subpallidum* (il nucleo lenticolare) (figura 5). L'opera di Vesalio è celebre per l'iconografia, tra le più belle della storia della medicina, e per lo spirito descrittivo, ricco di analisi accurate, certamente all'avanguardia dei tempi, e prive dei dogmatismi interpretativi allora correnti. Il terzo libro dell'*Opera omnia* di de Diemerbroeck (1688), docente di anatomia a Padova, non aggiunge nuove informazioni sulle strutture grigie sottocorticali; fornisce, però, una sintesi interessante delle conoscenze anatomofunzionali correnti, basate in gran parte sulla dottrina aristotelica.

Certamente a de Diemerbroeck era sfuggito il pur noto trattato *Cerebri anatome* di Willis (1664), in cui c'è la prima descrizione dettagliata delle strutture grigie sottocorticali (figura 6) ed è usato per la prima volta il termine *corpo striato*, per indicare "due prominente lentiformi poste all'apice del midollo allungato". Willis ha rispettato la teoria localizzatrice di tradizione scolastica, che distingue cinque qualità mentali; egli ha sostenuto che il corpo striato sia la sede del *sensus communis* di Aristotele, il corpo calloso la sede dell'immaginazione e la corteccia cerebrale la sede della memoria. Egli ha osservato che il corpo striato contiene due tipi di strie, le strie ascendenti e quelle discendenti, ed ha ritenuto che le pri-

me costituiscano le proiezioni ascendenti della sensibilità somatica, che si proiettano sul corpo calloso come i raggi di luce su di uno schermo (figura 7). Willis appartiene al secolo delle grandi rivoluzioni scientifiche. Nel suo studio di neuroanatomia comparativa, il *De anima brutorum*, Willis (1672) ha poi osservato che questo tipo di organizzazione è presente in numerose specie animali (che oggi definiremmo di diverso livello filogenetico); egli ha perciò affermato che non esiste una base sperimentale per distinguere l'uomo dagli altri esseri viventi. L'importanza della sua opera nelle scienze biologiche (ed, in particolare, in neurobiologia) è paragonabile a quella dell'opera di Galileo nelle scienze fisiche. Al pari di Galileo, Willis non ha tagliato i ponti con la tradizione scolastica, ma ha spinto le conoscenze scientifiche ad un punto tale da condannare a vita breve la loro convivenza con la tradizione dettata dall'Aquinate. La difficoltà di conciliare la teoria scolastica con le osservazioni neuroanatomiche di Willis è stata sottolineata ben presto da Stenone (Steno 1669). A quell'epoca, però, vi era poco interesse per lo studio dei gangli motori. L'impostazione teorica di Cartesio (Descartes 1662) ha fatto sì che nel Seicento ed in gran parte del Settecento l'interesse dei neuroanatomisti sia stato prevalentemente indirizzato allo studio dei ventricoli cerebrali e dell'ipofisi. Nel Settecento, le trattazioni più dettagliate dei nuclei grigi sottocorticali si devono a Morgagni (1761) e a Vicq d'Azyr (1786); quest'ultimo ha fornito la prima descrizione della sostanza nera ed ha prodotto immagini di grande valore artistico. Poi, per tutto l'Ottocento, lo studio della corteccia cerebrale e i problemi legati alla teoria delle localizzazioni hanno carpito l'interesse degli anatomisti, fino a che Luys (1865), Meynert (1872) e Forel (1877) hanno posto le basi della ricerca sui gangli motori, che ha caratterizzato la prima metà del ventesimo secolo.

SEPTIMA VII. LIBRI FIGURA.

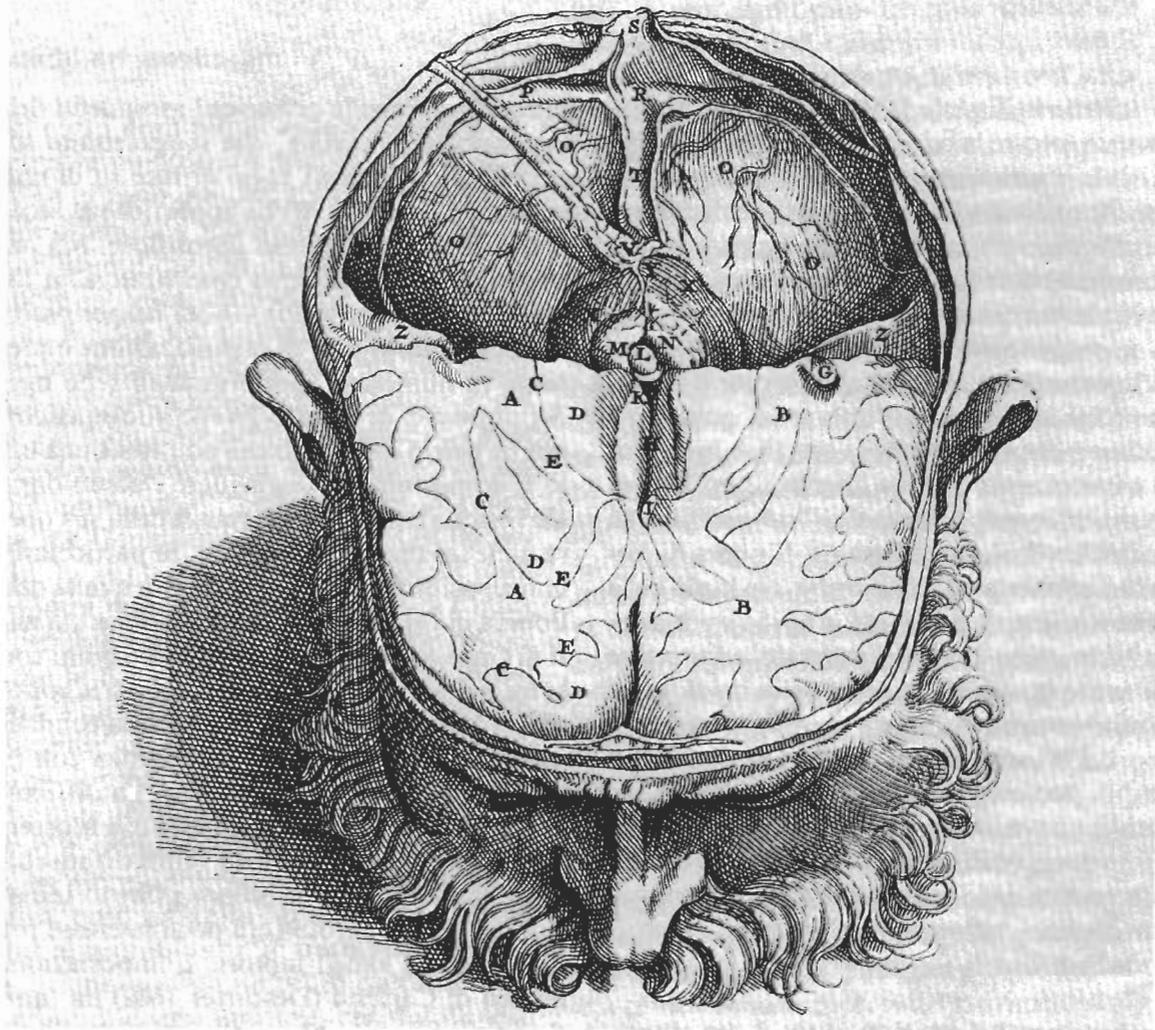


Fig. 5 - Le illustrazioni del settimo libro della *Fabrica* mostrano diverse dissezioni anatomiche dell'encefalo. Questa figura, la settima, illustra una sezione orizzontale dell'encefalo a livello dei gangli motori e della fossa cranica posteriore, da cui è stato asportato il cervelletto. Vesalio ha chiaramente descritto nel suo latino tardo molto elegante la presenza di strutture grigie sottocorticali. Si deve anche a lui l'introduzione di alcuni termini neuroanatomici mutuati dalla tradizione medica greca, quali "testicoli" e "natiche" cerebrali, per indicare rispettivamente i corpi quadrigemini superiori ed inferiori, oppure "ghiandola a forma di pigna", per indicare l'epifisi (pineale). Viene riportata di seguito una parte della didascalia originale della figura. "A, Parte destra della sostanza cerebrale che è rimasta nel cranio. B, Parte sinistra della sostanza cerebrale contenuta nel cranio. C, Queste linee, che si dirigono in tutte le direzioni, corrispondono a quelle, del tutto simili, disegnate nelle tre figure precedenti. In verità, vi è una differenza, poiché nelle figure precedenti tali linee apparivano soltanto nelle parti laterali, laddove il cervello è più vicino alla pia madre; in questa figura, invece, le linee, che indicano il cambiamento di colore della sostanza cerebrale, sono presenti anche nella profondità dell'emisfero. Le strutture racchiuse da queste linee appaiono di colore giallo (D), le strutture che sono escluse dalle linee sono di colore bianco (E). F, Porzione dell'arteria soporale [...]. G, Porzione dell'arteria soporale, che si dirige in alto dalla parte più bassa e posteriore del ventricolo sinistro. H, Parte più bassa del terzo ventricolo, che non è stata esposta in modo completo, per consentire una migliore osservazione del preparato. [...] L, Ghiandola non dissimile dalla pigna [...]. M, N, Queste parti del cervello, ancora coperte da una tenue membrana cerebrale, sono da noi denominate testicoli e natiche del cervello". Da Vesalius (1543).

Fig. III.

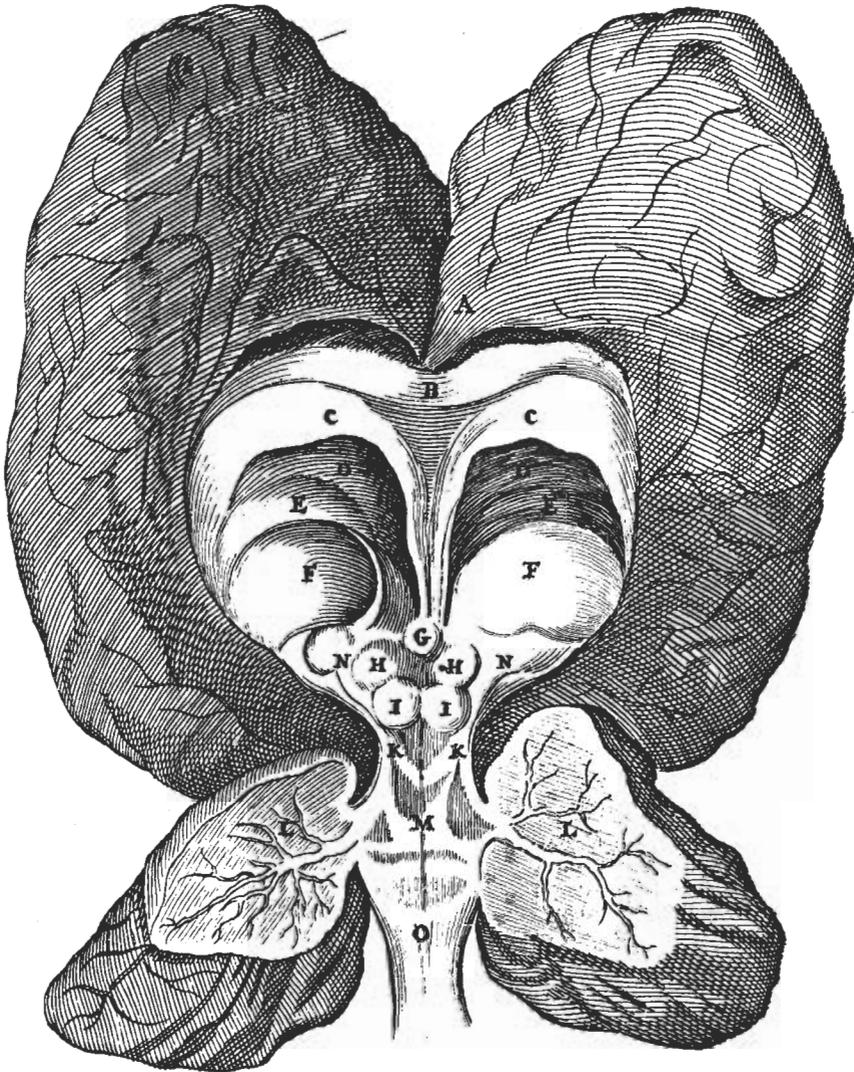


Fig. 6 - La quarta figura del *Cerebri anatome* rappresenta il cervello di un adolescente. Si tratta di una peculiare dissezione, eseguita a partire dalla convessità dorsale dell'encefalo, che mostra con chiarezza la testa del nucleo caudato (E) che protrude nei ventricoli laterali (D). Viene riportata di seguito la legenda originale della figura; è da notare che il termine "midollo allungato" qui è usato per indicare sia il bulbo (la coda), che il ponte, il mesencefalo, il talamo ed il neostriato (l'apice); oggi lo stesso termine è utilizzato per indicare soltanto il bulbo. "A, Bordo cerebrale [la corteccia] sollevato e ripiegato più volte, che nella sua posizione naturale nascondeva alla vista il cervelletto adeso al midollo allungato, le natiche [i collicoli superiori] ed i testicoli [i collicoli inferiori]. B, Orlo o margine inferiore del corpo calloso. C, Fornice con i suoi due bracci, che abbraccia il piede del midollo allungato. D, Cavità interna del cervello, che circonda il midollo allungato ed è resa complessa dal piede di questo. E, Apici del piede del midollo allungato o corpi striati. F, Talami dei nervi ottici. G, Ghiandola pineale, all'interno della quale c'è un forame con le radici del fornice, il cui dotto si dirige da una parte verso l'infundibolo, dall'altra verso il ventricolo, al di sotto delle protuberanze orbicolari. H, Protuberanze dette natiche. I, Protuberanze dette testicoli. K, Processi midollari che dai testicoli si dirigono nelle profondità del cervelletto. L, Emisferi del cervelletto sezionati lungo la linea mediana e separati affinché si possa osservare meglio la coda del midollo allungato; qui la sostanza midollare del cervelletto si ramifica a forma di albero. M, Fossa al di sotto della coda midollare, che è coperta dal cervelletto e costituisce il quarto ventricolo a forma di penna da scrivere. N, Processi midollari, dei quali si vede il tragitto dal midollo allungato verso le protuberanze orbicolari. O, Estremità del midollo allungato che si continua con il midollo spinale". Da Willis (1664).

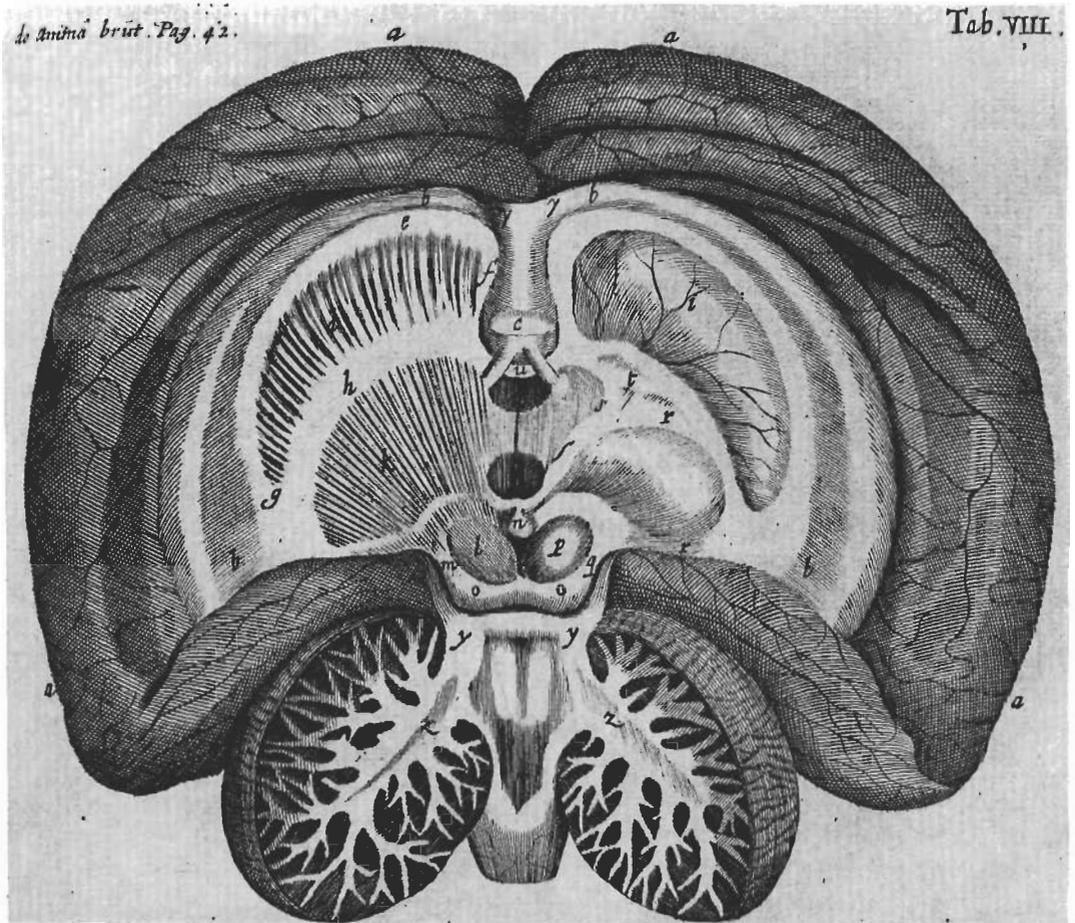


Fig. 7 - L'ottava tavola del *De anima brutorum* mostra un'altra dissezione del cervello umano con accesso dalla convessità. È possibile osservare con chiarezza la striatura che dà nome al corpo striato. Willis ha interpretato questo dato come la prova che queste informazioni rappresentino una via di comunicazione tra la corteccia cerebrale e il tronco. Anche in questa illustrazione viene riportata di seguito la legenda originale, in cui Willis (1672) utilizza il linguaggio neuroanatomico allora corrente, basato prevalentemente sulla terminologia proposta da Vesalio. "a, Emisferi del cervello distaccati e separati. b, Parti separate del corpo calloso sezionato e del fornice. c, Base del fornice con le sue radici, che proseguono nel tronco (γ); questo è stato diviso, insieme con il corpo calloso, in una parte destra ed in una parte sinistra. d, Un corpo striato, inciso e raschiato in modo da mostrare le strie midollari o tratti nervosi. e, Margine anteriore dello stesso corpo striato, che è in contatto con il corpo calloso dell'emisfero destro. f, g, Base e punta dello stesso corpo striato. h, Margine posteriore dello stesso corpo striato, in cui si immettono le strie ottiche e forse altri processi midollari, che provengono dalle prominenze orbicolari. i, Corpo striato di sinistra, integro e circondato da vasi che vi penetrano, i cui confini sono del tutto simili a quelli dell'omologa struttura di destra. k, Talamo ottico di destra, raschiato, le cui strie midollari, di forma rettilinea, hanno una elevata densità e si protendono verso il margine del corpo striato. l, Prominenza natiforme di destra, anch'essa raschiata, con le strie protese verso il processo midollare m. m, Processo midollare, che trae origine dal testicolo e circonda la natica, da qui invia altri dotti midollari al corpo striato; è meglio distinto nel lato sinistro, che è integro. n, Ghiandola pineale in sede. o, Prominenze orbicolari, dette testicoli, di completa natura midollare. p, Prominenza natiforme sinistra, integra e ben evidente, che nell'uomo ha dimensioni contenute ed è in gran parte di natura midollare. q, Processo midollare che circonda la natica, da cui partono un dotto midollare r diretto al corpo striato ed un altro dotto s diretto alla base di questo; dopo che questi si sono ben presto biforcati, il ramo r si dirige all'interno del corpo striato mentre l'altro (s) si distribuisce alla base. t, Fascicolo trasversale che connette i due rami suddetti. u, Margini posteriori dei corpi striati tra loro congiunti. v, Apertura che conduce all'infudibolo. x, Apertura nella cavità delle prominenze orbicolari che porta alle strutture inferiori. j, Processo midollare che conduce dal midollo allungato al cervelletto, la cui radice è ben visibile. z, Parti staccate del cervelletto, sezionato in modo da mostrarne sia i tratti midollari che quelli corticali. +, Cavità posta al di sotto del cervelletto". Da Willis (1672).

IL CORPO STRIATO

Secondo Ramón y Cajal (1904), “il corpo striato, così denominato a causa delle striature biancastre costituite dai numerosi fascicoli di fibre che lo attraversano, è una voluminosa massa grigia situata in entrambi gli emisferi cerebrali, sul lato esterno del talamo ottico, intorno alla capsula interna. È costituito da due nuclei: il nucleo caudato, piriforme, più grosso in avanti, situato immediatamente di lato al talamo ottico, al di sopra e all'interno della capsula interna; e il nucleo lenticolare, che è posto lateralmente e ventralmente alla capsula, adiacente al lobo temporale”. Le caratteristiche embriologiche, filogenetiche e citoarchitettoniche ne giustificano una ulteriore suddivisione in neostriato (nucleo caudato e putamen) e paleostriato (globo pallido). Il globo pallido merita una trattazione separata, in primo luogo per la diversa derivazione embriologica. Esso origina infatti dall'abbozzo mediale del corpo striato e si accolla successivamente al putamen (che, con il nucleo caudato, deriva dall'abbozzo laterale). Per questo taluni ritengono che il globo pallido, a differenza del neostriato, sia in realtà una struttura di derivazione diencefalica. Vogt e Vogt (1920) hanno ritenuto che tra il globo pallido e il neostriato esistano importanti differenze di sviluppo, tali da giustificare le differenze anatomiche e fisiopatologiche osservate nell'adulto. Da questo spunto ha preso il via il primo studio embriologico sull'argomento, in cui Spatz (1924) ha sostenuto l'ipotesi che il primordio del globo pallido venga inglobato nel telencefalo a causa della crescita differenziata delle formazioni poste lungo la giunzione tra telencefalo e diencefalo. Schneider (1949) ha descritto la migrazione di gruppi cellulari dal diencefalo talamico verso le creste ventricolari, e ha pertanto ritenuto che anche nel neostriato vi siano cellule di origine diencefalica. Secondo Richter (1966), invece, non vi sono dubbi sull'origine diencefalica del globo pallido e del nucleo subtalamico nell'uomo, così come sull'origine telencefalica del neostriato. D'altra parte, il globo pallido si dif-

ferenza nettamente dal neostriato anche per la citoarchitettura e per l'odologia, come verrà discusso in seguito. Queste considerazioni giustificano ampiamente la scelta di abbandonare l'espressione “nucleo lenticolare” (che, nelle descrizioni classiche, accomuna globo pallido e putamen, a causa del loro aspetto macroscopico di lente biconvessa; si veda la figura 8).

Nei primati e nei carnivori la capsula interna separa il **nucleo caudato** dal **putamen**. In molte altre specie di animali, invece, esiste una formazione unica, talora denominata “caudatoputamen”, che è attraversata come un colabrodo da numerosi fascicoli di fibre ascendenti e discendenti, che collegano la corteccia cerebrale alle formazioni sottocorticali (figura 16). È possibile osservare questo tipo di organizzazione in alcune specie di roditori (nel topo, nel ratto, ad esempio, ma non nel coniglio, che appartiene alla sottoclasse dei lagomorfi) e in altri ordini inferiori (ad esempio, nei chiroterteri, ma non nei marsupiali, quali l'opossum). Nelle specie in cui c'è una capsula interna ben organizzata (e così anche nell'uomo) il nucleo caudato e il putamen sono dotati di una continuità anatomica a livello delle loro porzioni rostrale e caudale (dove sono uniti) e lungo il decorso del corpo del nucleo caudato, per la presenza di tralci di sostanza grigia che collegano le due strutture attraverso la capsula interna (figure 10, 11). Il peculiare aspetto piriforme del nucleo caudato deriva appunto dalla posizione che esso assume nel corso dello sviluppo: a differenza del putamen, l'abbozzo del nucleo caudato segue la migrazione del pallio in direzione caudale e laterale, fino ad assumere la caratteristica forma allungata da cui prende il nome (figura 8). Il neostriato è ben delimitato rispetto alle strutture adiacenti, tranne che in direzione ventrale e rostrale, dove il nucleo caudato e il putamen sono contigui con il nucleo accumbens, e in direzione ventrale e caudale, dove la coda del nucleo caudato è in contatto con il nucleo centrale dell'amigdala (figura 8).

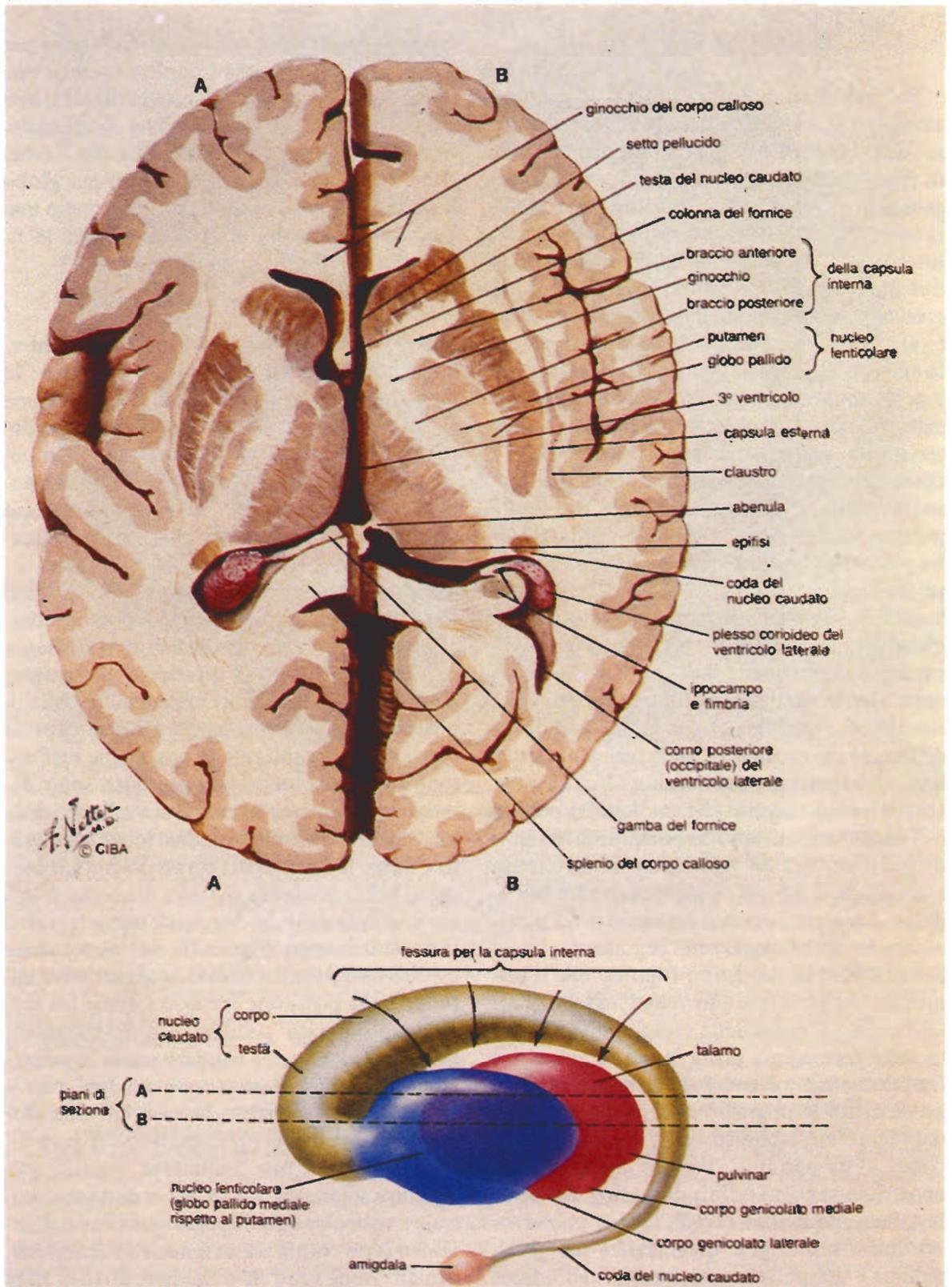


Fig. 8 - Illustrazione schematica dei rapporti tra i gangli motori, il talamo e l'amigdala in due sezioni orizzontali dell'encefalo (A, B) ed in un preparato ottenuto per dissezione. Da Netter (1985).

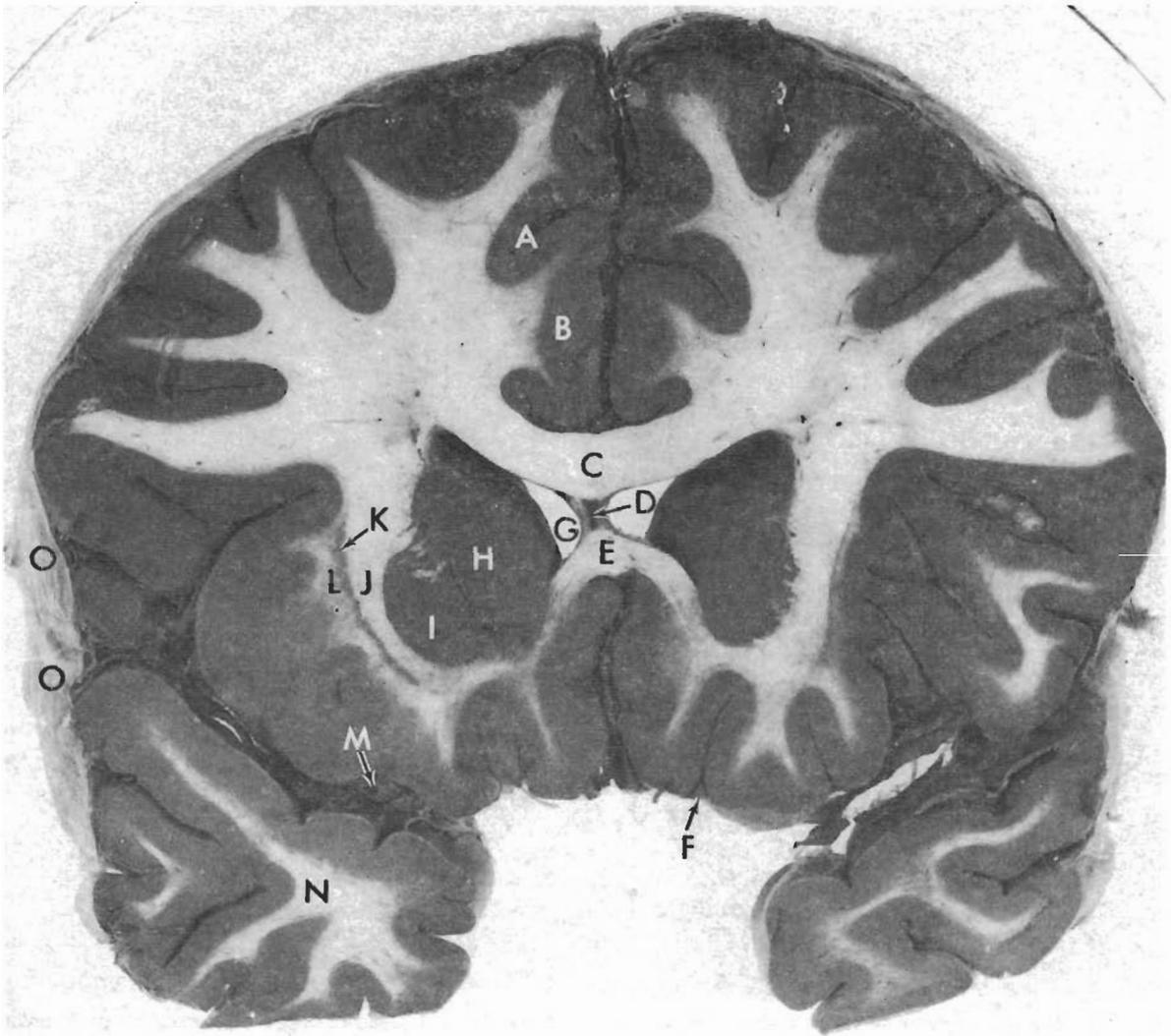


Fig. 9 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello del ginocchio del corpo calloso. Il livello di sezione è indicato con A nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, scissura sottofrontale o cingolare; B, circonvoluzione callosa o cingolare; C, corpo calloso (tronco); D, setto pellucido; E, corpo calloso (rostro); F, tratto olfattivo (nel solco olfattivo); G, corno anteriore del ventricolo laterale; H, testa del nucleo caudato; I, putamen; J, capsula esterna; K, claustrum; L, capsula estrema; M, arteria cerebrale media, contenuta nella scissura laterale (di Silvio); N, lobo temporale; O, aracnoide, che si estende nelle scissure. Da Watson (1977).

Nei primati il **globo pallido** ha l'aspetto di un cuneo, chiaramente diviso in due parti (figura 11). La parte laterale è ben delimitata da due lamine midollari, fortemente ricurve e tra loro parallele: la lamina laterale definisce il confine tra il globo pallido e il putamen, la lamina mediale distingue la parte laterale da quella mediale. I confini sono meno netti ven-

tralmente, dove il globo pallido è contiguo con il nucleo basale di Meynert, che ha un aspetto citoarchitettonico non facilmente distinguibile da quello del globo pallido. Nei mammiferi di livello filogenetico inferiore ai primati il globo pallido è costituito da una sola suddivisione, la parte laterale, poiché tra le fibre della capsula interna è possibile osservare il **nucleo**

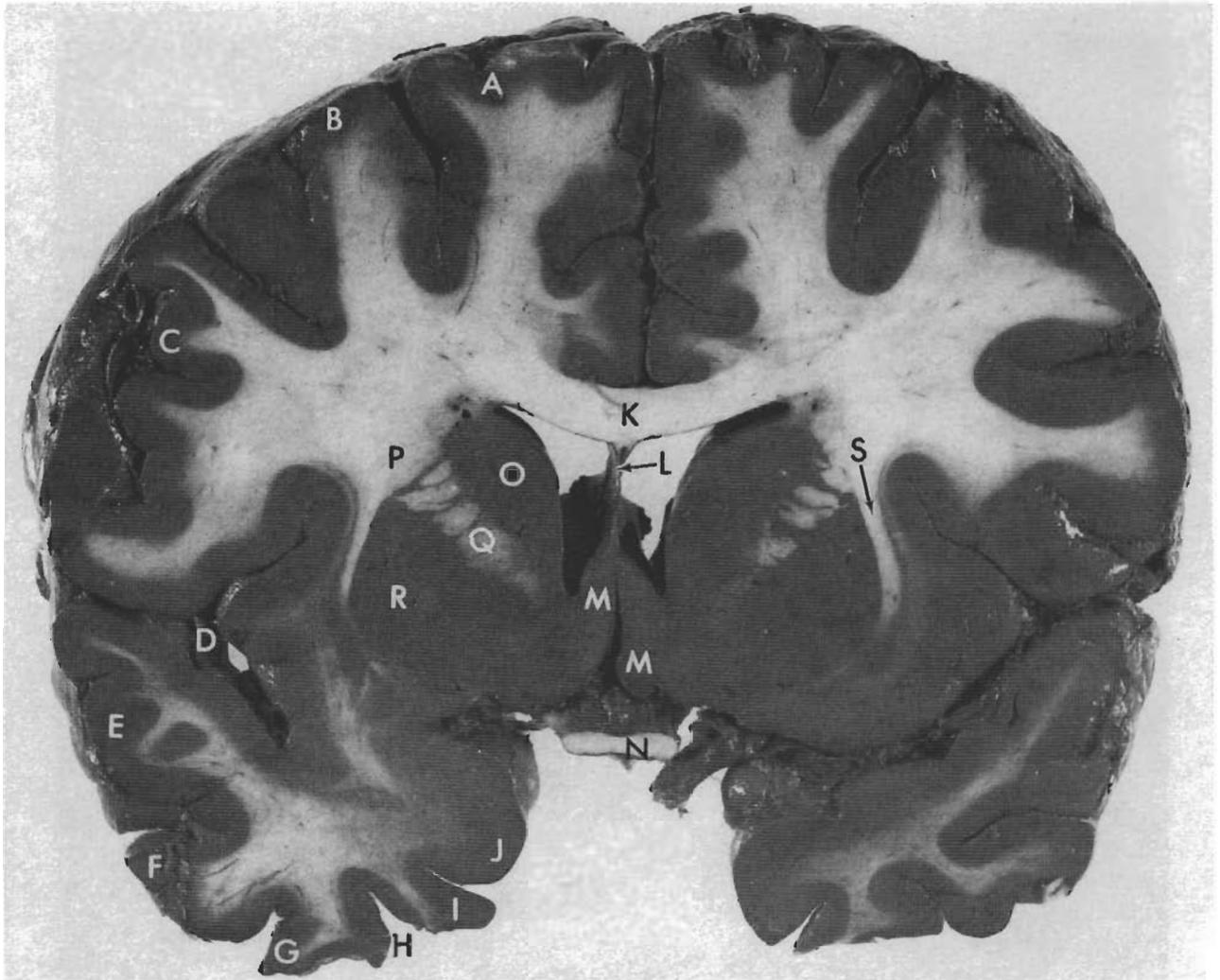


Fig. 10 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello del chiasma ottico. Il livello di sezione è indicato con B nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, circonvoluzione frontale superiore; B, circonvoluzione frontale media; C, circonvoluzione frontale inferiore; D, scissura laterale (di Silvio); E, circonvoluzione temporale superiore; F, circonvoluzione temporale media; G, circonvoluzione temporale inferiore; H, solco temporale inferiore; I, lobulo fusiforme (o circonvoluzione occipitotemporale); J, uncus; K, corpo calloso (tronco); L, setto pellucido interposto tra i corni anteriori dei due ventricoli laterali; M (a sinistra), nuclei della bandelletta diagonale (di Broca); M, (a destra), lobulo paraolfattivo; N, chiasma ottico; O, nucleo caudato (testa); P, corona radiata; Q, capsula interna (braccio anteriore); R, putamen; S, capsula esterna. Il nucleo accumbens (non indicato) è situato nella porzione ventrale e media del putamen, al di sotto della estremità mediale della capsula interna. Da Watson (1977).

entopeduncolare, che ha un significato anatomicofunzionale analogo a quello della parte mediale del globo pallido.

Oggi non si dubita più che il **nucleo accum-**

bens faccia parte integrante del corpo striato (figure 10, 18). È stato descritto per la prima volta quasi un secolo fa, nei Monotremi, con il nome di *nucleus accumbens septi* (Ziehen 1897)⁸ perché è posto al confine ventromedia-

8. Si tratta di una forma di latino tardo, tradotta da Herkenham e coll. (1984) come "nucleo che si distende verso il setto". Il genitivo *septi* suggerisce invece di tradurre "nucleo del setto in posizione declive". Ciò spiega anche come questa formazione, in realtà, sia stata a lungo ritenuta parte integrante del setto (si veda la figura 18).

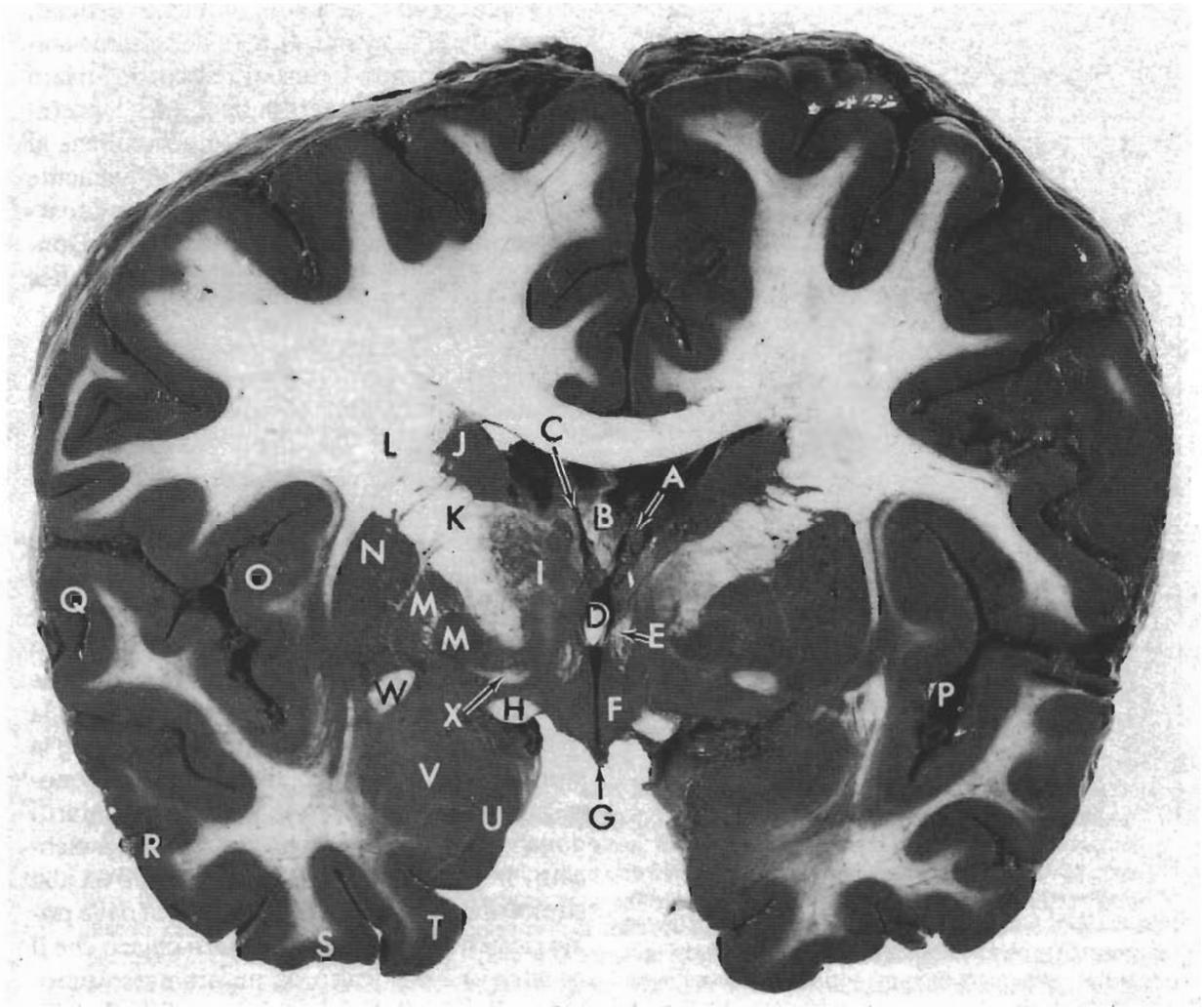


Fig. 11 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello dell'infundibolo. Il livello di sezione è indicato con C nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, plesso corioideo del ventricolo laterale; B, fornice (corpo); C, forame interventricolare; D, terzo ventricolo; E, fornice (colonna); F, ipotalamo; G, infundibolo e recesso dell'infundibolo; H, tratto ottico; I, talamo (porzione rostrale); J, nucleo caudato (corpo); K, capsula interna (in prossimità del ginocchio); L, corona radiata; M, globo pallido (parte laterale e parte mediale); N, putamen; O, insula; P, scissura laterale (di Silvio) e arteria cerebrale media; Q, circonvoluzione temporale superiore; R, circonvoluzione temporale media; S, circonvoluzione temporale inferiore; T, lobulo fusiforme (circonvoluzione occipitotemporale); U, uncus; V, amigdala; W, commessura anteriore; X, ansa lenticolare. Da Watson (1977).

le della parte rostrale del neostriato, in prossimità del setto. Va notato, d'altro canto, che il nucleo accumbens è in continuità anatomica con il corpo striato, e possiede un unico confine anatomico ben delimitato, costituito dalla zona limitante che ne separa il margine mediale dalle isole di Calleja e dal nucleo laterale del setto (Johnston 1913). Herrick (1926) ha rite-

nuto che il nucleo accumbens costituisca il "corpo striato olfattivo", una formazione dotata di collegamenti e funzioni contemporaneamente striatali e rinencefalici. Questa impostazione è stata ripresa da Heimer (Heimer e Wilson 1975; Heimer 1978), al quale si deve l'ipotesi che il nucleo accumbens e il tubercolo olfattivo costituiscano nei mammiferi un in-



Fig. 12 - La quarta tavola di Marchi (1886) fornisce la prima osservazione di neuroni neostriatali con la metodica di Golgi. Con le parole dell'autore, "questa tavola rappresenta la sezione di una porzione centrale del corpo striato, nella quale si comprende la capsula interna e parte dei due nuclei: a, nucleo caudato; b, nucleo lenticolare. In essi si osserva la forma e la disposizione delle cellule, nonché la direzione e il modo di comportarsi del prolungamento nervoso rispetto alla capsula interna". Da Marchi (1886).

sieme denominato "corpo striato ventrale". Questo è caratterizzato da una organizzazione morfofunzionale perfettamente analoga a quella del corpo striato dorsale, ma è dotato di rapporti preferenziali con aree talamiche e corticali diverse da quelle caratteristiche del nucleo caudato e del putamen. Secondo Heimer il corpo striato ventrale invia proiezioni al globo pallido ventrale (che comprende parte della sostanza innominata, ma non il nucleo basale di Meynert; Heimer e coll. 1982; si veda la nota 19 a pag. 57) ed è collegato preva-

lentemente con formazioni limbiche corticali, come si dirà più avanti. Questa definizione amplia notevolmente i confini del corpo striato fino a fargli raggiungere la base del telencefalo. L'appartenenza del nucleo accumbens al corpo striato è accettata oggi unanimemente sulla base di criteri sia ontogenetici che citoarchitettonici (Swanson e Cowan 1975; ten Donkelaar e Dederen 1979; Chronister e deFrance 1981; Herkenham e coll. 1984).

Citoarchitettura del neostriato

La conoscenza dell'organizzazione citoarchitettonica del neostriato si è molto accresciuta nel corso degli ultimi vent'anni, sia per le possibilità di ricerca offerte dalle nuove metodologie morfologiche, che per l'interesse posto dai ricercatori nello studio dei centri preposti al controllo motorio. Il resoconto che segue può forse apparire arido a chi non pratici la ricerca morfologica. Va tuttavia letto come la storia di alcuni fondamentali problemi conoscitivi, gran parte dei quali sono stati chiariti dalla ricerca più recente. Tra questi va elencato, in primo luogo, il quesito relativo alla struttura istologica del neostriato. Fin dalle prime ricerche morfologiche è stato chiaro che il neostriato è costituito da un ammasso omogeneo di tipi cellulari, in cui riesce difficile tracciare correlazioni anatomofunzionali (figura 13). Il neostriato non è dotato, infatti, di caratteristiche utili a tracciare criteri morfologici di classificazione: ad esempio, non possiede una struttura laminare, paragonabile a quella della corteccia cerebrale, né formazioni nucleari, come è possibile osservare invece nel talamo. La difficoltà di individuare aree citoarchitettone specifiche in una apparente omogeneità citologica e organizzativa è stata aggravata dalla difficoltà di identificarne l'organizzazione odologica mediante le tradizionali metodiche di degenerazione. Pertanto, è stato possibile studiare con efficacia la struttura del neostriato solo dopo l'avvento di metodiche istochimiche e immunoistochimiche, e valutarne le connessioni solo dopo la scoperta delle

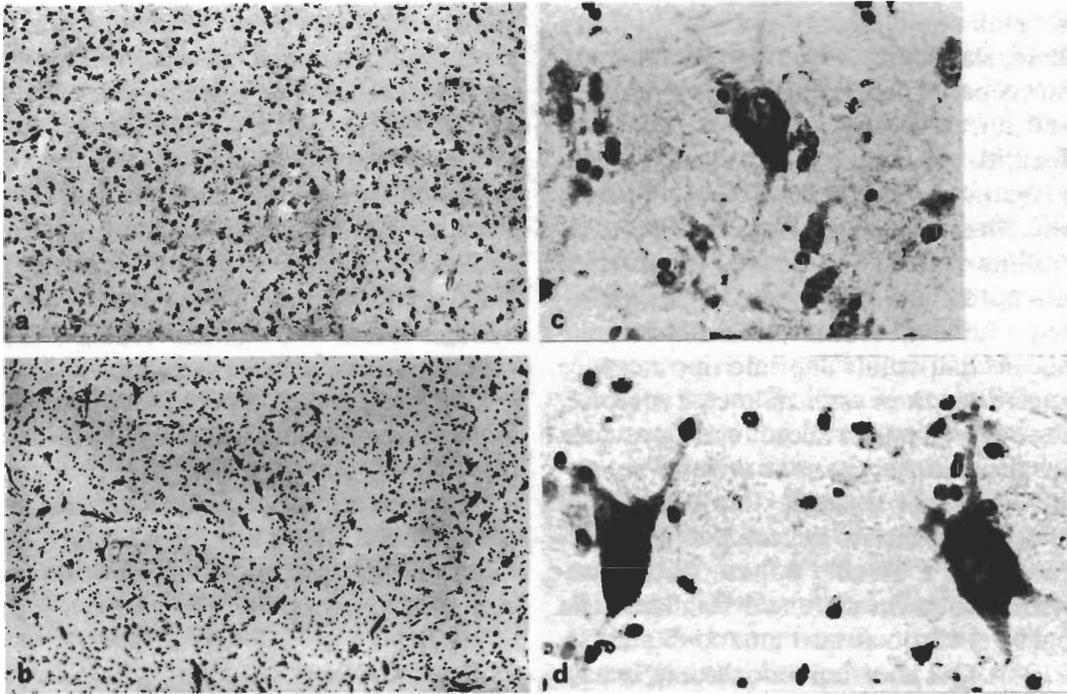


Fig. 13 - Le metodiche tradizionali di colorazione istologica hanno mostrato con chiarezza l'esistenza di differenze citoarchitettoniche tra il neostriato ed il globo pallido. Con la colorazione di Nissl è possibile osservare che, a piccolo ingrandimento, il neostriato è dotato di un aspetto citoarchitettonico omogeneo (a). A maggior ingrandimento è possibile osservare, invece, che il neostriato contiene cellule nervose di dimensioni variabili: la figura c, che rappresenta un ingrandimento dell'immagine a, mostra un neurone di grandi dimensioni e numerosi neuroni più piccoli. Sulla base di questa e di altre osservazioni, nel neostriato sono state tradizionalmente riconosciute due classi di cellule nervose, distinte sulla base della loro dimensione, nell'ambito di una organizzazione generale omogenea. L'aspetto istologico del globo pallido, osservato a piccolo ingrandimento con la colorazione di Nissl (b), è meno omogeneo di quello del neostriato, poiché questa struttura contiene "neuroni grandi, di aspetto monomorfo, tra i quali sono distribuiti nuclei gliali". La stessa immagine si ripete ad ingrandimento maggiore (d). Da Jakob (1923).

metodiche basate sul trasporto assonico di macromolecole. Questi due fondamentali problemi conoscitivi rappresentano, come si dirà, il filo conduttore delle ricerche morfologiche che, a partire dalla fine del secolo scorso, hanno avuto per oggetto lo studio del neostriato.

Citologia

Gli studi condotti fino agli anni Sessanta hanno tracciato un quadro della citoarchitettura del neostriato, che possiamo definire classico. Esso si basa essenzialmente su informazioni raccolte mediante metodiche tra-

dizionali (quali, ad esempio, le colorazioni di Nissl e di Golgi), non in grado di indagare l'anatomia chimica del tessuto nervoso. Come si dirà, i principali apporti conoscitivi forniti da queste ricerche sono stati la definizione generale dei tipi cellulari del neostriato e l'impostazione dei principali problemi di organizzazione anatomofunzionale. La prima descrizione citologica dettagliata del neostriato si deve a Luys (1865), che ha osservato nell'uomo la presenza di cellule grandi e piccole. Le illustrazioni mostrano chiaramente, però, che solo le prime rappresentano neuroni, mentre le seconde sono i nuclei delle cellule gliali. Marchi (1886) ha descritto per la prima volta i neu-

roni striatali con il metodo di Golgi: si tratta di cellule, sia di primo che di secondo tipo,⁹ con forma per lo più triangolare e dimensioni di 20-50 μm , fornite di processi protoplasmatici (dendriti) e di un solo processo nervoso (assone) (figura 12). In linea con l'impostazione di Golgi, Marchi (1886) ha osservato la ricchezza di cellule di secondo tipo nel corpo striato e ha ritenuto che quest'organo svolga essenzialmente funzioni sensitive, a differenza del talamo, ricco di cellule di primo tipo e capace di svolgere funzioni essenzialmente motorie. In questo lavoro non si fa cenno alla presenza di spine dendritiche, che sono state invece notate per la prima volta da Ramón y Cajal (1895) nel corpo striato del coniglio di 8 giorni. Questi dati sono stati poi ampliati e integrati nella prima descrizione dettagliata della citologia del corpo striato umano (Ramón y Cajal 1904). Qui i neuroni sono distinti, in base alle dimensioni cellulari e alla lunghezza del prolungamento assonico, nei seguenti tipi: (a) cellule con cilindrase corto, che possono essere di dimensioni voluminose, medie o piccole (le prime con caratteristiche morfologiche diverse dalle seconde due); (b) cellule con cilindrase lungo, di dimensioni voluminose o giganti, con aspetto fusiforme, poligonale o stellato; (c) cellule nane o "neurogliformi", di forma rotonda, con dimensioni di 6-10 μm , "il cui aspetto ricorda, a prima vista, quello di un corpuscolo neurogliale a prolungamento corto". Gli stessi tipi cellulari sono anche presenti nei mammiferi inferiori (coniglio, gatto) dove i neuroni giganti sono, però, di dimensioni

minori. Kölliker (1896), negando che le cellule neurogliformi siano neuroni, ha riconosciuto tre tipi di cellule nervose striatali: cellule spinose di forma stellata e grandezza media, dotate di assone lungo, grandi cellule spinose fusiformi, con assone lungo, e neuroni poligonali di grandi dimensioni con dendriti varicosi e assone breve. Gli studi di Dejerine (1901) e Turner (1903) non hanno fornito ulteriori dettagli di rilievo. Anche le ricerche successive, condotte durante la prima metà di questo secolo, hanno fornito pochi dati sperimentali innovativi, ma hanno contribuito a mettere a fuoco due questioni di rilievo, rimaste a lungo non risolte: il problema della omogeneità citoarchitettonica del neostriato e la ricerca di un'interpretazione funzionale dei circuiti striatali.

Diversi autori hanno riscontrato la presenza di due soli tipi cellulari nel neostriato umano (Spiegel 1919; Bielschowsky 1919; Vogt e Vogt 1920; Foix e Nicolesco 1925). Nella monografia di Foix e Nicolesco (1925), in particolare, sono state descritte: (a) cellule piccole con dimensioni di 12x15 μm , forma stellata, triangolare, ovale o fusiforme, con citoplasma scarso e quasi del tutto carente di granuli cromatofili, prive di accumuli di pigmento; (b) cellule grandi con dimensioni di 30x40 μm , forma poligonale o fusiforme e nucleo eccentrico (particolarmente negli individui adulti, dove è evidentemente spostato per l'accumulo di pigmento lipocromo), il cui citoplasma contiene ammassi irregolari di grossi granuli croma-

9. Sette anni dopo la scoperta della reazione nera (Golgi 1873), in occasione del terzo congresso freniatico italiano tenuto a Reggio Emilia nel settembre 1880, Golgi (1881) ha fornito la prima descrizione di due tipi di cellule nervose nel midollo spinale: "In relazione al diverso modo di comportarsi del prolungamento nervoso, nella sostanza grigia del midollo spinale, io credo che si possano distinguere due tipi di cellule gangliari [i neuroni], cioè: a) cellule gangliari il cui prolungamento nervoso, decomponendosi in tenuissime fibrille, perde la propria individualità e prende parte *in toto* alla formazione di una rete nervosa diffusa; b) cellule gangliari il cui prolungamento nervoso, sebbene somministri alcune fibrille, mantiene la propria individualità, passando così a formare il cilindro axis di una fibra nervosa". Negli studi successivi, Golgi (1882) ha affermato che questi due tipi cellulari rappresentano un modello organizzativo generale, presente in tutte le strutture nervose centrali: ha denominato cellule di primo tipo quelle a cilindrase lungo, e cellule di secondo tipo quelle a cilindrase corto; ha ipotizzato, infine, che le prime siano cellule motorie, le seconde sensitive. Ramón y Cajal (1904) ha dimostrato l'inesattezza della correlazione anatomofunzionale teorizzata da Golgi, e ha proposto di denominare "cellule di Golgi" i neuroni a cilindrase corto, che questi aveva descritto per primo.

tofilo addensati nel polo opposto a quello occupato dal nucleo. È difficile tracciare un correlato preciso tra il materiale di Foix e Nicolesco, colorato con la tecnica di Nissl, e quello di Ramón y Cajal, che ha usato soprattutto la tecnica di Golgi; si può tuttavia affermare che i due tipi cellulari di Foix e Nicolesco corrispondano sia ai neuroni con assone lungo che a quelli con assone corto di Ramón y Cajal. È interessante notare che Foix e Nicolesco hanno valutato in 1:20 il rapporto tra cellule grandi e piccole e hanno osservato che i neuroni piccoli tendono a costituire raggruppamenti intorno ad ogni cellula di grandi dimensioni.

La prima sintesi anatomofunzionale, tentata sulla base delle conoscenze esposte fin qui, è rappresentata dalla "teoria delle malattie dei sistemi striatali", in cui Vogt e Vogt (1920) hanno descritto la loro ipotesi sulla organizzazione sinaptica dei neuroni striatali, con l'intento di tracciare correlati anatomoclinici. Modificando in parte l'impostazione di Ramón y Cajal (1904), i Vogt hanno ritenuto che i neuroni a cilindrase lungo possano appartenere sia alla categoria delle cellule giganti che a quella delle cellule di dimensioni medie. Essi hanno anche ipotizzato, perciò, che le cellule di dimensioni medie fornite di assoni lunghi terminino all'interno del neostriato, e che le cellule giganti, anch'esse con assone lungo, diano origine alle fibre striopallidali. Da questo assunto è derivata la loro teoria, secondo cui le vie afferenti al corpo striato terminano sulle cellule con assone corto o sulle cellule con assone lungo e dimensioni medie. Queste due popolazioni cellulari sarebbero poi in grado di attivare i neuroni giganti, responsabili della conduzione degli impulsi al globo pallido. Si tratta di una impostazione a lungo ritenuta valida, ma purtroppo completamente errata. Leontovich (1958) ha infatti dimostrato l'infondatezza della teoria dei Vogt poiché ha osservato la presenza di molti neuroni piccoli dotati di assone lungo, che partecipano alla formazione delle proiezioni striopallidali, e di alcuni neuroni giganti dotati di assone corto.

L'esistenza di una sostanziale omogeneità citoarchitettonica del corpo striato (figura 13), sostenuta da Spiegel (1919) e da Vogt e Vogt (1920), è stata contestata da Gurewitsch (1930). Questi ha condotto studi molto approfonditi su venticinque specie animali e ha mostrato che, nonostante vi siano trascurabili differenze citoarchitettoniche tra nucleo caudato e putamen, la loro organizzazione intrinseca non è uniforme, poiché al loro interno è possibile distinguere sette campi citoarchitettonici. Gurewitsch ha anche identificato cellule giganti di proiezione, con forma poligonale o piramidale e distribuzione omogenea, e cellule recettive con forma e dimensioni variabili, grandi, medie o piccole, organizzate in gruppi e talora in strati disposti a spirale. Queste ricerche sono state riprese ed ampliate da Brockhaus (1942), che ha confermato la distinzione in sette regioni, con distribuzione assai diversa, però, dalle precedenti. Namba (1957) ha identificato tre tipi cellulari nel corpo striato umano colorato con la tecnica di Nissl: neuroni grandi, neuroni piccoli di tipo α e neuroni piccoli di tipo β , di dimensioni inferiori ai precedenti. Sulla base delle variazioni regionali nelle proporzioni tra cellule α e β , e della densità globale dei neuroni piccoli, Namba ha descritto la presenza di cinque territori contenuti nel neostriato, con la forma di segmenti di sfera stratificati dalle regioni dorsolaterali a quelle ventromediali: nucleo caudato laterale, nucleo caudato mediale e putamen, putamen laterale, putamen ventrale e putamen limitans. La densità dei neuroni grandi e piccoli aumenta in progressione nell'ordine citato, mentre il rapporto tra cellule grandi e piccole rimane costante (circa 1:53), tranne che nelle estremità ventrali (putamen ventrale e putamen limitans), dove diviene 1:76. Altri dati successivi, sulla porzione mediale del nucleo caudato umano (Treff 1964), hanno fornito un rapporto molto simile (1:51) tra cellule grandi e neuroni più piccoli (corrispondenti alle cellule medie e piccole di altri ricercatori).

In una monografia più recente Bottcher (1975) ha individuato nell'uomo un rapporto

di 1:60 tra cellule grandi e piccole, ma non ha osservato la particolare distribuzione cellulare descritta da Namba. Infine, Kemp e Powell (1971a) hanno distinto, nel nucleo caudato del gatto, neuroni di tre dimensioni: cellule di grandezza media (9-18 μm), dotate di un nucleo ampio circondato da poco citoplasma, ricche di spine dendritiche, tranne che nella porzione più prossimale (circa 20 μm), che costituiscono più del 98% della popolazione totale; cellule grandi (con corpo cellulare di oltre 20 μm), con nucleo indentato e ricche di zolle di Nissl, con arborizzazione dendritica estesa per oltre 1 mm, dotate generalmente di spine dendritiche rade, che rappresentano meno dell'uno per cento del totale; cellule piccole (inferiori a 8 μm), con citoplasma scuro privo di zolle di Nissl, dendriti varicosi e privi di spine.

È chiaro che la mancanza di un parametro di misura adeguato a discriminare le diverse popolazioni cellulari striatali ha indotto i ricercatori a enfatizzare anche le più piccole differenze osservabili con le metodiche in uso. Ciò spiega sia la elevata variabilità dei dati osservati, che la varietà delle interpretazioni proposte: bisogna attendere gli studi di Fox e collaboratori (1971a, b) per una classificazione citologica innovativa, basata sulla distinzione dei neuroni in spinosi e non, in relazione alla quantità di spine dendritiche da essi possedute. I neuroni spinosi, molto numerosi, corrispondono alle cellule non cromatiche osservate con la colorazione di Nissl (Fox e coll. 1971b): hanno forme diverse, dimensioni medie, non presentano spine sui dendriti di prim'ordine e sulla parte prossimale di quelli di second'ordine, come già dimostrato da Leontovich (1958); per il resto sono fittamente coperti da spine sessili o pedunculato; il loro assone sembra terminare non lontano dal corpo cellulare, dopo aver dato origine a una ricca arborizzazione. I neuroni non spinosi sono di tre tipi (Fox e coll. 1971a): (1) grandi cellule allungate, a forma di bulbo, che corrispondo-

no alle grandi cellule cromatiche dimostrate con il metodo di Nissl, dotate di dendriti spessi e rettilinei, e di un lungo assone mielinizzato; (2) cellule di dimensioni intermedie, forma rotonda, dendriti ad andamento circolare, e assone non identificabile, definite "neuroni aracniformi"; (3) cellule piccole, ricche di dendriti, corrispondenti alle cellule nane o neurogliformi descritte da Ramón y Cajal, e denominate "neuroni non spinosi con spine somatiche" (Fox e coll. 1974b). Si tratta, quindi, di quattro tipi cellulari, distinti in primo luogo per la presenza di spine dendritiche e quindi per altre caratteristiche morfologiche. Questa impostazione è stata ripresa e ampliata da DiFiglia e coll. (1976), i quali, dopo impregnazione argentea con la metodica di Golgi-Kopsch, hanno identificato sei diversi tipi cellulari nel neostriato dei primati. Essi hanno distinto due tipi di **neuroni spinosi**, entrambi caratterizzati dalla presenza di un assone lungo (figura 14): i neuroni di **primo tipo**¹⁰ sono in media un po' più piccoli (ma la differenza può essere valutata solo con uno studio morfometrico), hanno un campo dendritico con raggio minore (200 μm , invece che i 600 μm dei neuroni del secondo tipo), e alcune peculiarità nella organizzazione delle spine dendritiche (queste compaiono a circa 22 μm di distanza dal corpo cellulare, e sono in genere più grosse e tozze), che permettono di distinguerli dai neuroni di **secondo tipo**. I tre tipi di neuroni **non spinosi** (figura 15) corrispondono solo in parte alle cellule non spinose descritte da Fox e coll. (1971a, b, 1974b); sono tutti neuroni del secondo tipo di Golgi. I neuroni non spinosi di **primo tipo** corrispondono alle cellule aracniformi e hanno dimensioni medie; i neuroni di **secondo tipo** corrispondono alle grandi cellule cromatiche osservate nei preparati colorati con tecnica di Nissl, si distinguono dagli altri neuroni non spinosi per le loro dimensioni; i neuroni di **terzo tipo** hanno dimensioni ridotte e dendriti delicati, dotati di ramificazioni sottili e di varicosità.

10. Questa espressione non ha nulla a che fare con l'omonima terminologia di Golgi

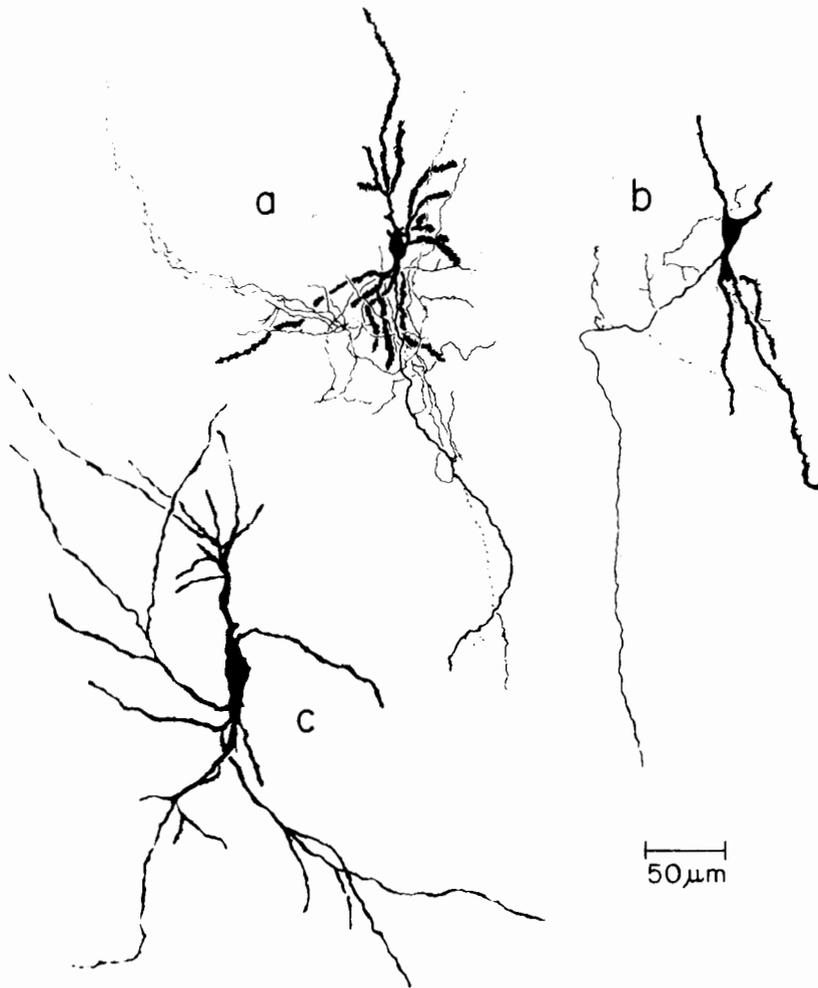


Fig. 14 - Disegni al microscopio di neuroni spinosi osservati nel neostriato di scimmia con il metodo di Golgi. a, neuroni di primo tipo, con dendriti ricchi di spine e un assone lungo, ricco di rami collaterali; b, neuroni di secondo tipo, caratterizzati da una distribuzione meno fitta delle spine dendritiche e da un assone lungo dotato di alcuni rami collaterali; c, variante più grande di un neurone di secondo tipo, con spine distribuite sia sui dendriti che sul pericario, il cui assone non si è impregnato con l'argento. Da Pasik e coll. (1979).

Infine, i **neuroni neurogliformi** corrispondono alle omonime cellule descritte da Ramón y Cajal. Quest'ultima classificazione, accettata oggi dalla maggior parte dei ricercatori, è quella a cui si farà riferimento qui di seguito.

In sintesi, è possibile affermare che la metodica di Golgi ha permesso di classificare i neuroni striatali in due categorie principali: i neuroni spinosi, dotati di assone lungo (presumibilmente responsabile dei collegamenti ef-

ferenti con altri territori), e i neuroni non spinosi, dotati di assone corto e coinvolti in collegamenti intrinseci. La ulteriore distinzione di tipi cellulari diversi all'interno di queste due categorie è ai limiti delle possibilità metodologiche offerte dalle metodiche morfologiche classiche e può essere effettuata mediante lo studio dei neurotrasmettitori e l'uso delle metodiche di ricerca più recenti. I neuroni spinosi di dimensioni medie costituiscono la popolazione cellulare di gran lunga più numerosa del

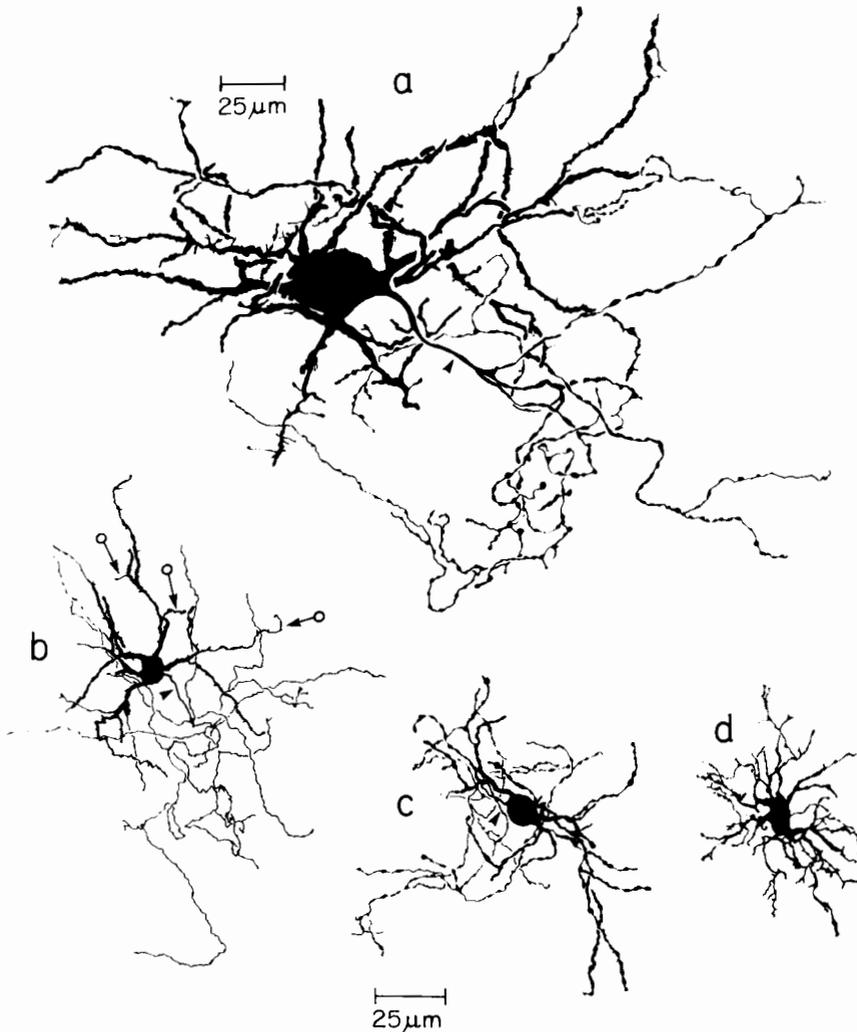


Fig. 15 - Disegni al microscopio di neuroni non spinosi osservati nel neostriato di scimmia con il metodo di Golgi. a, neurone di secondo tipo; b, neurone di terzo tipo, con appendici dendritiche e processi similspinosi indicati dalle frecce con cerchio; c, neuroni di primo tipo; d, neuroni neurogliformi. Le punte di freccia indicano gli assoni. Le dimensioni del neurone a sono state leggermente ridotte, come indicato dalla presenza di una diversa misura di riferimento. Da Pasik e coll. (1979).

neostriato, poiché comprendono oltre il 95% del numero totale di cellule nervose contenute nel neostriato (Grofová 1975; Somogyi e Smith 1979; Bolam e coll. 1981; Somogyi e coll. 1981). È possibile affermare, perciò, che i neuroni spinosi di dimensioni medie costituiscano l'elemento portante dell'organizzazione del neostriato, poiché ricevono, sia sui dendriti (spine e fusto) che sul peri-

cario, un gran numero di proiezioni afferenti e proiettano all'esterno del neostriato. Accanto ad essi vi sono i neuroni spinosi di grandi dimensioni, che hanno caratteristiche proiettive, e la popolazione dei neuroni non spinosi, che garantiscono i collegamenti intrinseci. Ai collegamenti intrinseci partecipano anche collaterali assoniche dei neuroni spinosi.

Neurotrasmettitori

Identità chimica dei neuroni

Prima della diffusione delle metodiche immunoistochimiche, capaci di identificare direttamente un gran numero di molecole implicate nei processi di neurotrasmissione, lo studio della identità chimica dei neuroni striatali si è basato a lungo su poche metodiche istochimiche. Tra queste, la più importante è quella per l'acetilcolinesterasi, messa a punto per la prima volta da Koelle e Friedenwald (1949) e utilizzata sia da Koelle (1954) che, un decennio dopo, da Shute e Lewis (1965, 1967; Lewis e Shute 1967), per identificare i territori centrali a presunta trasmissione colinergica. Tra questi, il neostriato spicca per l'intensità della colorazione istochimica, che permette di osservare solo la presenza diffusa degli ammassi irregolari dei prodotti di reazione. L'impossibilità di osservare neuroni striatali colorati con l'acetilcolinesterasi ha indotto Shute e Lewis (1967) a ritenere che qui vi fossero solo i terminali dei neuroni **colinergici** del "sistema reticolare ascendente". La scoperta della metodica di Butcher (Butcher e Bilezikjian 1975; Albanese e Butcher 1979, 1980; Butcher 1983), ha per la prima volta reso possibile osservare la morfologia dei neuroni neostriatali contenenti l'enzima (figura 16). Si tratta di cellule di dimensioni medie o grandi (20-44 μm), non spinose, di forma per lo più ovale (oppure, occasionalmente, fusiforme, triangolare, rotonda o poligonale), che costituiscono circa lo 1,2% dell'intera popolazione striatale e non proiettano all'esterno del neostriato¹¹ (Woolf e Butcher 1981). Pasik e coll. (1979) hanno affermato che i neuroni colinergici corrispondono alle cellule non spinose di primo tipo, mentre oggi si ritiene più probabile che queste cellule corrispondano ai neuroni non

spinosi di secondo tipo (Phelps e coll. 1985). Lo studio immunoistochimico dell'enzima colina acetiltransferasi, che è localizzato esclusivamente nei neuroni colinergici, ha sostanzialmente confermato i dati osservati con la metodica di Butcher (Eckenstein e Sofroniew 1983; Wainer e coll. 1984).

È stato dimostrato che il **GABA** e il suo enzima biosintetico, la decarbossilasi dell'acido glutammico, sono presenti nel neostriato. Qui sono contenuti in neuroni di dimensioni medie, che danno origine a vie GABAergiche efferenti (Kim e coll. 1971; Grofová 1975; Fonnum e coll. 1978; Nagy e coll. 1978). Ribak e coll. (1979) hanno identificato sia corpi cellulari, che spine dendritiche, assoni e terminali assonici contenenti decarbossilasi dell'acido glutammico; essi hanno ritenuto che queste cellule corrispondano ai neuroni di dimensioni medie descritti da Kemp e Powell (1971a). Anche Streit e coll. (1979), utilizzando una metodica basata sul trasporto retrogrado di [³H]GABA, dopo iniezione nella sostanza nera hanno osservato numerosi neuroni di dimensioni medie marcati in via retrograda con il radionuclide, e Panula e coll. (1981) hanno osservato in colture cellulari neuroni contenenti decarbossilasi dell'acido glutammico dotati di invaginazioni nucleari tipiche. Secondo Bolam e coll. (1983, 1985) il neostriato contiene interneuroni GABAergici non spinosi di dimensioni medie, dotati di tipiche invaginazioni nucleari, accanto a neuroni di proiezione, difficili da osservare perché il GABA verrebbe trasportato molto rapidamente verso il globo pallido e la sostanza nera. Ricerche successive, basate sull'uso di un anticorpo differente, hanno evidenziato due popolazioni di neuroni GABAergici neostriatali: una popolazione di neuroni di dimensioni medie o grandi, che può essere osservata in

¹¹ Un dato in parziale contrasto con questa affermazione è stato riportato da Parent e coll. (1981a), che hanno descritto la presenza di una piccola popolazione di cellule contenenti acetilcolinesterasi localizzate nel putamen, che proiettano alla corteccia uditiva. L'esistenza di una proiezione striocorticale è stata anche osservata da Ramón y Cajal (1904), da Jayaraman (1980) e da Royce e Laine (1984).

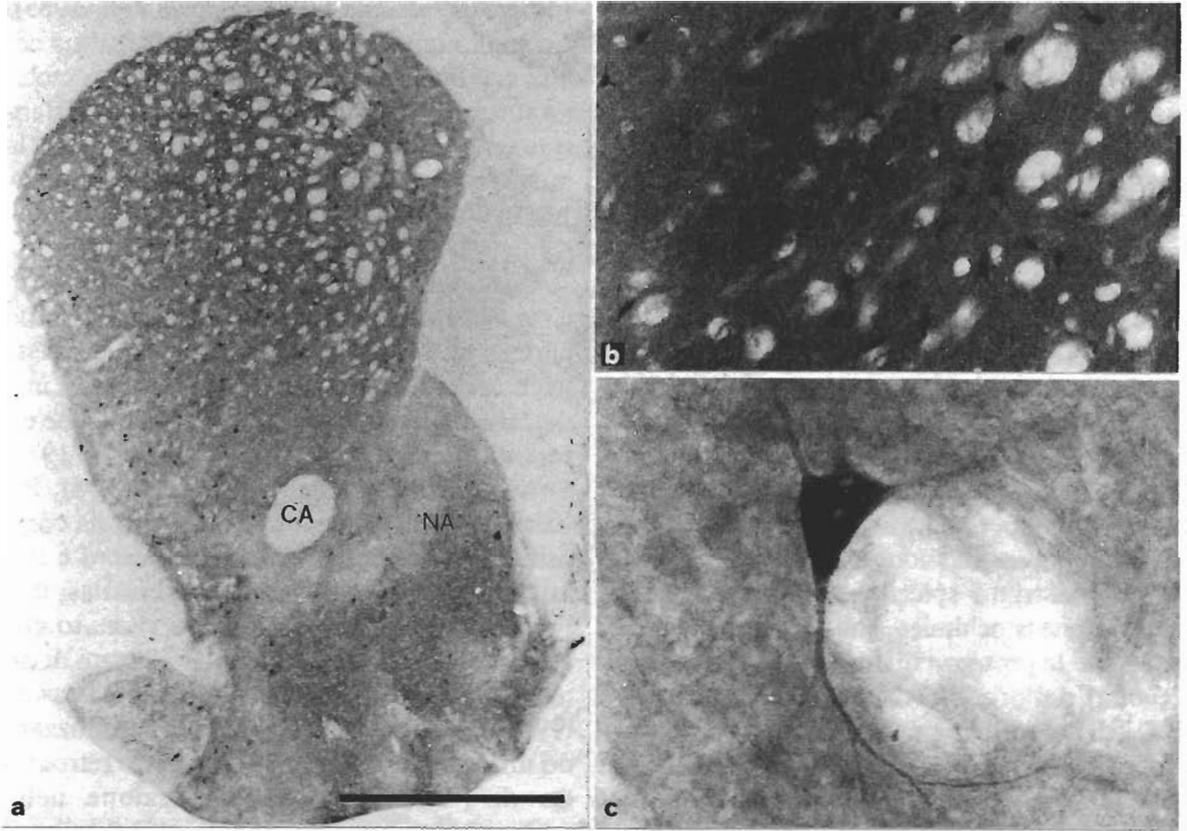


Fig. 16 - Colorazione istochimica ed immunohistochemica dei neuroni colinergici nel neostriato dei roditori (topi di ceppo DBA/2). **a**, Colorazione istochimica dell'acetilcolinesterasi con la metodica di Butcher. Il neostriato è osservato in sezione trasversale: non vi è distinzione tra nucleo caudato e putamen poiché i fasci di sostanza bianca non sono organizzati nella capsula interna, ma attraversano in modo irregolare tutto il neostriato conferendo a questi un aspetto a colabrodo. Il nucleo accumbens (NA) è situato nella parte ventrale del neostriato, medialmente alla commessura anteriore (CA). **b**, Colorazione immunohistochemica della colina acetiltransferasi, che mostra il rapporto tra i neuroni colinergici ed i fasci di sostanza bianca. **c**, Colorazione immunohistochemica della colina acetiltransferasi: dettaglio di un neurone con le diramazioni dendritiche prossimali. La misura di riferimento è lunga 1 mm per il fotogramma a, 100 μm per il fotogramma b, 40 μm per il fotogramma c.

condizioni normali e una popolazione più numerosa di neuroni di dimensioni medie, che è osservata solo dopo trattamento con colchicina (Oertel e Mugnaini 1984).¹² In seguito, è stato possibile dimostrare nel gatto l'esistenza di neuroni spinosi di secondo tipo di dimensioni medie, che contengono GABA e proiettano alla sostanza nera (Fischer e coll. 1986). Secondo Parent e coll. (1987) i neuroni

GABAergici del neostriato appartengono a due categorie: neuroni spinosi di dimensioni medie (la maggior parte) e neuroni spinosi di grandi dimensioni (meno del 5%). Inoltre, Pasik e coll. (1987) hanno osservato che il GABA è anche contenuto in neuroni non spinosi, forse nei neuroni non spinosi di primo tipo. Le conoscenze a questo riguardo sono ancora incomplete, è però evidente che l'esistenza di in-

12. La somministrazione di colchicina blocca il flusso assonico e produce pertanto un accumulo nel pericario di molecole che sarebbero altrimenti trasportate verso i terminali.

Tab. 4 - Caratteristiche morfologiche dei neuroni del neostriato: paragone tra le diverse classificazioni (da Pasik e coll. 1979, con modifiche)

<i>DiFiglia e coll. (1976)</i>	<i>Lu e Brown (1977)</i>	<i>Fox e coll. (1971a, b, 1974b)</i>	<i>Kemp e Powell (1971a)</i>	<i>Leontovich (1954)</i>	<i>Kölliker (1896)</i>	<i>Ramón y Cajal (1904)</i>
Spinosi I	Medi con assone lungo	Spinosi con assone corto	Spinosi medi con assone corto	Con dendriti ricchi e assone lungo	Con assone lungo	Con assone lungo
Spinosi II (con assone lungo)	Medi fusiformi		Medi con assone lungo			
Spinosi II (grandi)	Grandi	Non spinosi grandi	Grandi con con assone lungo	Con dendriti poveri e assone lungo	Con assone lungo	Con assone lungo
Non spinosi I	Medi con dendriti varicosi	Non spinosi aracniformi	Medi con varicosità dendritiche e assone corto	Spiraliformi con assone corto		Con assone corto
Non spinosi II	Grandi			Giganti con assone corto	Con assone corto	
Non spinosi III	Medi con dendriti lisci	Non spinosi con spine somatiche	Medi con dendriti lisci e assone corto	Stellati, con assone corto		Con assone corto
Neurogliformi	Piccoli	Oligodendrociti	Piccoli	Aracniformi		Neurogliformi

terneuroni GABAergici inibenti rappresenta un elemento indispensabile per l'organizzazione intrinseca del neostriato.

Alcuni studi basati su lesioni sperimentali hanno dimostrato che il peptide **sostanza P** ha un ruolo di neurotrasmettitore nelle proiezioni strionigrica e strioentopeduncolare (o strio-pallidale). Infatti, la produzione di ampie lesioni del neostriato del ratto è in grado di ridurre del 70-75% la sostanza P contenuta nella sostanza nera (Brownstein e coll. 1977; Mroz e coll. 1977; Hong e coll. 1977; Jessel e coll. 1978; Staines e coll. 1980). Gli studi immunohistochimici nel ratto hanno mostrato che i neuroni striatali contenenti il neuropeptide sono cellule di dimensioni piccole o medie (Cuello e Kanazawa 1978); al contrario, Ljungdahl e coll. (1978) hanno invece osservato neuroni grandi. I dati ottenuti nel gatto hanno mostrato che i neuroni contenenti sostanza P hanno forma rotonda o triangolare e poco citoplasma: ricadono pertanto nella categoria dei neuroni

spinosi di dimensioni medie (con diametro di 10-20 μm) di Kemp e Powell (1971a). È stato anche osservato che la sostanza P e il GABA sono contenuti in popolazioni separate di neuroni strionigrici (Gale e coll. 1977; Jessel e coll. 1978).

I primi peptidi oppioidi identificati nel neostriato sono state le **encefaline** (Elde e Parsons 1976; Hökfelt e coll. 1977; Sar e coll. 1978); è stato anche possibile dimostrare che questi sono certamente contenuti in neuroni spinosi di dimensioni medie che proiettano al globo pallido (Pickel e coll. 1980; Del Fiacco e coll. 1982) e alla sostanza nera (Johnson e coll. 1980). DiFiglia e coll. (1982a) hanno osservato che la leu-encefalina è contenuta in neuroni spinosi di primo tipo. Gli studi immunohistochimici hanno dimostrato che nei roditori più della metà dei neuroni di dimensioni medie contenenti GABA contiene anche encefaline (Morelli e coll. 1983; Aronin e coll. 1984, Penny e coll. 1986). Penny e coll. (1986) han-

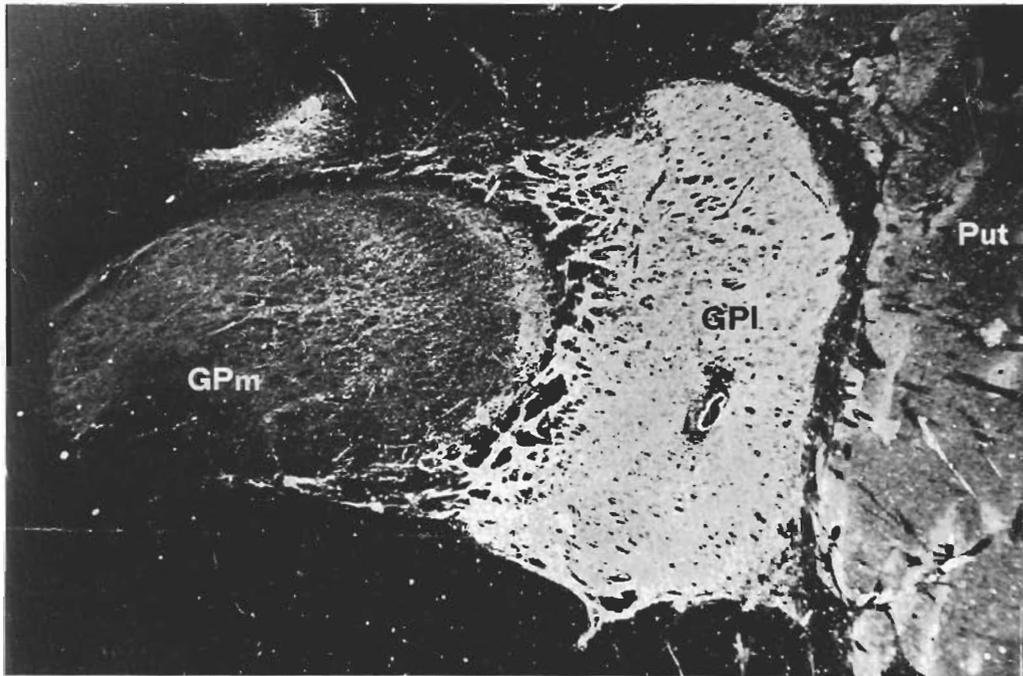


Fig. 17 - Sezione trasversale di un encefalo umano colorato con una metodica immunostochimica in fluorescenza per le encefaline. Questa fotografia di S.P. Hunt mostra la netta differenza di organizzazione neurochimica delle due parti che compongono il globo pallido. La parte laterale del globo pallido (GPI) è intensamente fluorescente perché è ricca di encefaline; la parte mediale del globo pallido (GPM) è invece quasi del tutto priva di colorazione. È possibile osservare anche il putamen (Put) e le lamine midollari laterale e mediale, che separano le tre strutture anatomiche.

no anche osservato che una elevata percentuale dei neuroni con encefaline contiene anche sostanza P. Questi studi richiedono ulteriori approfondimenti, poiché è noto che le proiezioni al globo pallido dei neuroni sostanza P-ergici ed encefalinergici sono del tutto distinte. Come si dirà, i primi proiettano esclusivamente alla parte mediale del globo pallido, i secondi esclusivamente alla parte laterale. Parent e coll. (1987) hanno effettuato uno studio comparativo sulla organizzazione anatomica degli assoni strionigrici contenenti encefaline e sostanza P nel ratto, nel gatto e nel saimiri. Essi hanno osservato che le proiezioni sostanza P-ergiche hanno una distribuzione topografica del tutto equivalente nelle tre specie, mentre il numero dei terminali encefalinergici e la complessità della loro organizzazione si accrescono progressivamente dai roditori ai primati.

Le ricerche immunostochimiche hanno permesso di osservare che, nel neostriato di diverse specie animali, anche la **somatostatina** è contenuta in neuroni di dimensioni medie (Feldman e coll. 1979; Bennet-Clarke e coll. 1980; Johansson e Hökfelt 1980; Finley e coll. 1981; Graybiel e coll. 1981). Gli studi di microscopia elettronica hanno dimostrato che questo peptide è contenuto in neuroni non spinosi di primo tipo, dotati di indentature nucleari e dendriti con varicosità (DiFiglia e Aronin 1982). È stato anche dimostrato che tali neuroni non sono collegati con la sostanza nera, il globo pallido o la corteccia cerebrale (Chesselet e Graybiel 1986); ciò conferma la loro natura di interneuroni, e il fatto che essi rappresentino una popolazione distinta dai neuroni colinergici striatali (Vincent e coll. 1983c). Ha tenuto campo per un certo periodo l'ipotesi che molti neuroni somatostatiner-

Tab. 5 - Anatomia chimica del neostriato

<i>Tipo cellulare</i>	<i>Neurotrasmettitore</i>	<i>Connessioni</i>
Spinoso I	GABA	Sostanza nera reticolata, globo pallido mediale
	Encefaline	Globo pallido laterale
Spinoso II (medio)	Sostanza P	Sostanza nera reticolata, globo pallido mediale
Spinoso II (grande)	GABA	
Non spinoso I	Somatostatina	Interneurone
	Neuropeptide Y	Interneurone
	GABA	Interneurone
Non spinoso II	Acetilcolina	Interneurone
Non spinoso III		
Neurogliforme		

I neurotrasmettitori contenuti in uno stesso tipo di neurone striatale non sono necessariamente contenuti nella stessa cellula nervosa. I dati sulla coincidenza di localizzazione dei neurotrasmettitori sono discussi nel testo.

gici contengano anche il **polipeptide pancreatico aviario (APP)** (Graybiel e Ragsdale 1983; Vincent e coll. 1983a). Le ricerche successive, basate sull'uso di antisieri più specifici, hanno invece dimostrato che la sostanza contenuta nei neuroni somatostatinerfici è, in realtà il **neuropeptide Y (NPY)**, molto simile allo APP e dotato di immunoreattività crociata con questo (Smith e coll. 1985; si veda anche: Vincent e coll. 1983a). Nei primati è stato osservato che il neuropeptide Y è contenuto in neuroni striatali di dimensioni medie (Smith e coll. 1985), che costituiscono un sottogruppo dei neuroni somatostatinerfici non spinosi (Smith e Parent 1986b), e sono presenti sia nel nucleo caudato che nel putamen e nel nucleo accumbens (Aoki e Pickel 1988). Vincent e Johansson (1983)

hanno anche osservato che i neuroni del neostriato ricchi in somatostatina e neuropeptide Y contengono anche l'enzima NADPH diaforasi. La colorazione istochimica della diaforasi è stata poi usata, per la sua semplicità, da molti ricercatori per evidenziare questa classe di neuroni.¹³ Kowall e coll. (1987a) hanno recentemente osservato che, anche nell'uomo, la diaforasi è contenuta in neuroni non spinosi ricchi in somatostatina e neuropeptide Y, distribuiti in tutto il neostriato. Secondo Parent e coll. (1987) il 99% (in pratica, la totalità) dei neuroni contenenti neuropeptide Y contiene anche somatostatina. Si tratta di cellule non spinose di primo tipo, con assone corto e molto ramificato. Lo studio dei neuropeptidi striatali rappresenta un campo in continua evolu-

13. Il metodo istochimico per evidenziare la NADPH diaforasi è molto semplice e attendibile. Il termine "diaforasi" è stato introdotto per descrivere gli enzimi che catalizzano riduzioni di colori in presenza di NADH o di NADPH. La reazione istochimica richiede che l'enzima ossidi NADH o NADPH e riduca un indicatore senza utilizzare prodotti intermedi per il trasporto di elettroni. È stato dimostrato che l'attività diaforasica NADH è svolta da una ossidoriduttasi ubiquitaria legata al citocromo (Conover e coll. 1963). Le colorazioni istochimiche mostrano che questo enzima è contenuto nei neuroni e nella glia di numerosi territori (Friede e coll. 1963). Non si sa, invece, quali enzimi siano responsabili dell'attività diaforasica NADPH. I neuroni dopaminergici della sostanza nera contengono un enzima dipendente da NADPH e dal citocromo P-450, ma non mostrano colorazione istochimica per la diaforasi (Haglund e coll. 1984). Altri enzimi legati allo NADPH sono ancora in corso di studio. È chiaro, però, che la NADPH diaforasi non è contenuta esclusivamente in una sola classe neurochimica di neuroni; infatti, la colorazione istochimica colora nel telencefalo i neuroni che contengono somatostatina e neuropeptide Y, ma non acetilcolinesterasi (Vincent e coll. 1983c); nel tronco encefalico, invece, la NADPH diaforasi è localizzata nei neuroni che contengono acetilcolinesterasi e sostanza P (Vincent e coll. 1983b).

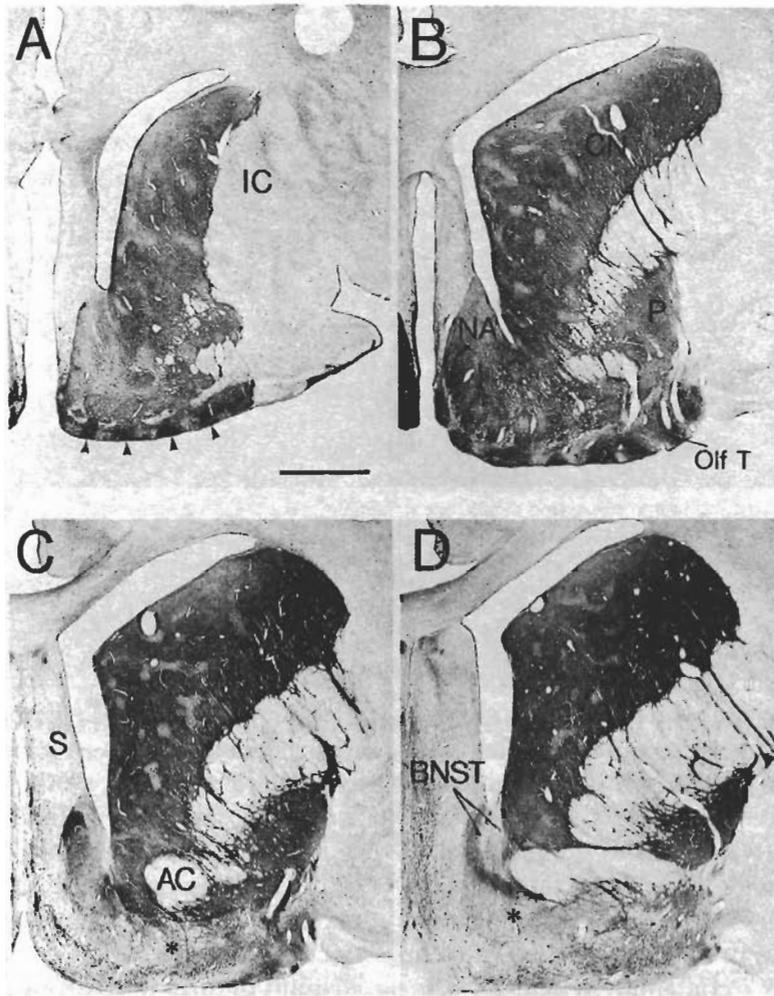


Fig. 18 - Colorazione con l'acetilcolinesterasi nel corpo striato del gatto, dimostrata, dopo trattamento con di-isopropil-fluorofosfato, in quattro sezioni trasversali del telencefalo disposte in ordine rostrocaudale. Il nucleo caudato (CN) ed il putamen (P) sono ben evidenti in tutte le sezioni. Nelle sezioni più rostrali (A,B) sono visibili il nucleo accumbens (NA) ed il tubercolo olfattivo (Olf T); nelle sezioni più caudali (C, D), invece, la stessa posizione è occupata dal nucleo della stria terminale (BNST), dal globo pallido ventrale (asterischi) e dalla bandelletta diagonale di Broca (non indicata, ma visibile in C). Gli striosomi rappresentano chiazze con scarso contenuto in acetilcolinesterasi (di diametro compreso tra 300 e 600 μm) ben visibili nel nucleo caudato. Anche nel tubercolo olfattivo è possibile osservare una alternanza tra aree con alta intensità ed altre con bassa intensità di colorazione (punte di freccia). Altre abbreviazioni: AC, commessura anteriore; IC, capsula interna; S, setto. La misura di riferimento è lunga 2 mm. Da Graybiel e Ragsdale (1983).

zione. Di recente è stata osservata la presenza di neuroni non spinosi di dimensioni medie contenenti **colecistochinina (CCK)** (Takagi e coll. 1984), e nel corpo striato è stata anche scoperta la presenza di neuroni contenenti **po-**

lipptide intestinale vasoattivo (VIP). Questi ultimi sono cellule non spinose, di dimensioni medie, diverse dai neuroni contenenti somatostatina e sostanza P (Theriault e Landis 1987).

Tab. 6 - Disposizione dei terminali afferenti sui neuroni spinosi

<i>Provenienza</i>	<i>Trasmittitore</i>	<i>Terminazione</i>	<i>Tipo di contatto</i>
Corteccia cerebrale	Glutammato	Spine dendritiche	Asimmetrico
Talamo		Spine dendritiche	
Mesencefalo	Dopamina	Fusto delle spine	Simmetrico
Neostriato	Acetilcolina	Tronco dendritico	Simmetrico
Neostriato	GABA	Tronco dendritico	Simmetrico
Neostriato	Sostanza P	Tronco dendritico	Simmetrico

In sintesi, è possibile riassumere così i principali dati sull'organizzazione neurochimica delle popolazioni di neuroni contenute nel neostriato. (1) I neuroni colinergici sono cellule non spinose di secondo tipo, che non proiettano ad alcuna struttura sottocorticale. (2) I neuroni GABAergici sono molto numerosi ed appartengono almeno a due popolazioni cellulari, i neuroni spinosi di primo tipo ed i neuroni spinosi di secondo tipo con dimensioni grandi; è probabile che il GABA sia contenuto anche in interneuroni (neuroni non spinosi di primo tipo). (3) La sostanza P e le encefaline sono contenute in neuroni spinosi di dimensioni medie; i neuroni contenenti sostanza P innervano la parte mediale del globo pallido e la sostanza nera, mentre i neuroni contenenti encefaline innervano la parte laterale del globo pallido e la sostanza nera. (4) Il neuropeptide Y è localizzato insieme alla somatostatina in una popolazione di neuroni non spinosi di dimensioni medie (di primo tipo). Questi dati consentono di affermare che finora sono state evidenziate tre importanti popolazioni cellulari con compiti di collegamenti intrinseci: i neuroni colinergici, i neuroni GABAergici ed i neuroni peptidergici contenenti sostanza P e neuropeptide Y.

Eterogeneità di organizzazione topografica

È stato già detto in precedenza come la meticolosità dei morfologi abbia permesso di suddividere il neostriato in stratificazioni o in territori diversi, affastellati in direzione lateromediale. Questo tipo di suddivisione non è stata mai universalmente accettata come un cri-

terio organizzativo fondamentale. La scoperta della eterogeneità organizzativa del neostriato ha offerto, invece, la prima reale possibilità di suddividere questa struttura in aree di diversa competenza anatomofunzionale. Come si vedrà in seguito, l'esistenza di una stratificazione lateromediale è stata successivamente proposta anche sulla base di studi odologici (si veda pag. 85). I primi dati sulla eterogeneità organizzativa del neostriato sono legati alla osservazione che i recettori per gli oppiacei hanno una distribuzione "a chiazze" (Pert e coll. 1976) e che i neuroni striatali contenenti acetilcolinesterasi hanno una distribuzione irregolare (Butcher e Hodge 1976). Come tutte le scoperte, anche quella relativa alla organizzazione a mosaico del neostriato si inserisce in una linea di indagini precedenti. Calleja (1893) ha descritto l'esistenza di "isole di neuroni" nel corpo striato del porcellino d'India. In seguito, l'esistenza di raggruppamenti di cellule nervose è stata descritta nel nucleo caudato da Papez (1942), che ha sottolineato l'assenza di una organizzazione laminare e l'aspetto globalmente omogeneo di questa struttura. Il dato è stato ripreso da Kemp e Powell (1971a), mentre Tennyson e coll. (1972) hanno osservato che nel coniglio di 10 giorni i terminali dopaminergici localizzati nel neostriato sono raggruppati in zone specifiche; questa caratteristica disomogeneità diviene progressivamente meno evidente quando la struttura si arricchisce di innervazione dopaminergica a tal punto da assumere un aspetto omogeneo. Marco e coll. (1973) hanno riferito che l'attività elettrica dei neuroni localizzati nel nucleo caudato del gatto non è uniforme: è possibile riconoscere gruppi di neuroni dotati di carat-

teristiche in comune. Infine, Künzle (1975) ha osservato nei primati che i terminali delle fibre corticostriatali sono raggruppati in ammassi irregolari del diametro di 1-2 mm, e Mensah (1977) ha osservato nel neostriato "isole" di elevata densità cellulare.

Graybiel e Ragsdale (1978) hanno dato corpo a un dato che, pur sotto gli occhi di molti, non era stato prima d'allora descritto con un' enfasi adeguata. Si tratta della irregolarità di colorazione del neostriato, che può essere osservata in sezioni colorate con la reazione istochimica per l'acetilcolinesterasi. Essi hanno evidenziato che nel nucleo caudato dell'adulto e, in misura minore, nel putamen, le aree di intensa colorazione enzimatica sono interrotte da territori circoscritti, gli "striosomi" con diametro di circa 0,5 mm, in cui l'attività enzimatica è molto ridotta (figura 18). Gli studi successivi, basati sulle metodiche di trasporto assonico (Graybiel e coll. 1979; Ragsdale e Graybiel 1981), hanno evidenziato che i terminali delle proiezioni corticostriatali sono disposti nelle zone ricche di acetilcolinesterasi, e che i neuroni striatali efferenti sono invece localizzati negli striosomi. È stato così possibile identificare un particolare piano architettonico del corpo striato, adatto a interpretare la sua organizzazione citologica, neurochimica e odologica. Le ricerche successive hanno aggiunto presto i seguenti dati: la distribuzione delle encefaline, della sostanza P, della neurtensina, dei recettori per gli oppioidi e dei recettori colinergici muscarinici coincidono con gli striosomi (Graybiel e coll. 1981; Herkenham e Pert 1981, Goedert e coll. 1983; Nastuk e Graybiel 1985), e così anche quella dei terminali dopaminergici, valutata durante lo sviluppo embriogenetico (Graybiel 1984a; Murrin e Ferrer 1984; si vedano anche pag. 41 e pag. 52). Goldman-Rakic (1982) ha osservato che, all'interno del neostriato del macaco, la distribuzione delle cellule rispetta la distinzione in due compartimenti: (1) le "isole" cellulari, che contengono da 1500 a 15000 neuroni densamente ammassati, e costituiscono aggregati di forma e dimensioni variabili, corrispondenti

agli striosomi; (2) la "matrice", che comprende la maggior parte del nucleo caudato, e contiene neuroni di dimensioni leggermente maggiori, sparsi al suo interno. Le proiezioni corticostriatali terminano esclusivamente nella matrice striatale, che corrisponde, pertanto, ai territori ricchi in acetilcolinesterasi, di cui si è già detto.

In sintesi, l'organizzazione del neostriato è costituita dalla presenza di aree distinte, che qui saranno denominate **striosomi** e **matrice**, le quali danno a questa struttura un aspetto "a groviera" (figura 19), e ne rappresentano il principale modulo organizzativo anatomico-funzionale (tabella 7). È ormai dimostrato che la distinzione di questi due compartimenti rappresenta una fondamentale suddivisione anatomofunzionale del neostriato. Questa affermazione è confermata dalle ricerche di Johnston e coll. (1987), che hanno trapiantato il corpo striato fetale di ratti nella camera anteriore dell'occhio. In queste condizioni di isolamento dalle altre strutture nervose, il corpo striato forma un'unica matrice ed un unico striosoma. L'organizzazione morfologica osservata nell'adulto dipende, perciò, dall'effetto combinato dell'azione delle proiezioni afferenti e dall'esistenza di una suddivisione funzionale intrinseca del neostriato in due compartimenti. È lecito supporre che, a questo riguardo, l'organizzazione dei sistemi nigrostriatale e strionigrico costituisca l'ossatura della organizzazione "a groviera" osservata nell'adulto. È difficile dire se questa suddivisione sia una caratteristica esclusiva del corpo striato dei mammiferi; è certo, però, che, nelle specie di livello filogenetico inferiore, la colorazione istochimica ed immunoistochimica non consente di osservare la distinzione in compartimenti con la stessa facilità con cui ciò è possibile nei mammiferi. D. van der Kooy (comunicazione personale) ha recentemente osservato che il rapporto tra striosomi e matrice costituisce un dato organizzativo costante, poiché in tutte le specie di mammiferi gli striosomi costituiscono complessivamente il 15-20% di tutto il volume del neostriato.

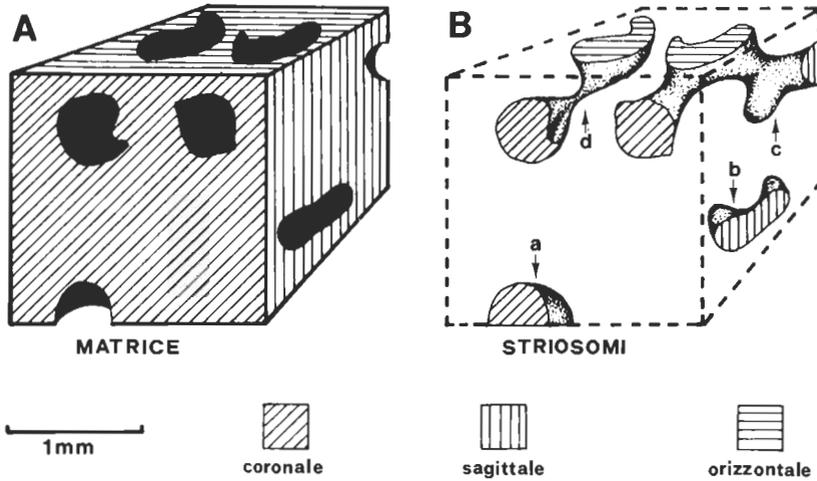


Fig. 19 - Questa ricostruzione tridimensionale dei compartimenti osservati nel corpo striato permette di valutare i rapporti reciproci tra la matrice e gli striosomi. **A.** La matrice, che comprende la maggior parte del neostriato, è descritta qui con l'aspetto omogeneo osservato nei preparati istologici. Le metodiche di studio basate sul trasporto di traccianti assonici permettono, invece, di identificare aree funzionali diverse contenute all'interno della matrice (figura 20). **B.** Gli striosomi sono formazioni irregolari e concamerate che si estendono in più direzioni all'interno della matrice. L'illustrazione mostra l'estensione di quattro striosomi (a, b, c, d) all'interno di un volume di circa 8 mm³. Da Goldman-Rakic (1982), con modifiche.

Tab. 7 - Piano architettonico del neostriato: distribuzione in compartimenti.

	<i>Striosomi</i>	<i>Matrice</i>
Neuroni striopallidali	—	+
Neuroni strionigrici	+	—
Neuroni encefalinergici	+	—
Neuroni sostanza P-ergici	+	—
Neuroni contenenti somatostatina e neuropeptide Y	—	+
Neuroni neurotensinergici	+	—
Neuroni dinorfinergici	+	—
Neuroni colinergici (acetilcolinesterasi)	—	+
Terminali corticostriatali	—	+
Terminali talamostriatiali	—	+
Terminali mesencefalostriatiali		
Fibre dopaminergiche di tipo A	—	+
Fibre dopaminergiche di tipo B	+	—
Fibre non dopaminergiche di tipo C	—	+
Recettori D1 (distribuzione preferenziale)	+	—
Recettori D2 (distribuzione preferenziale)	—	+
Recettori per GABA e benzodiazepine	+	—
Recettori per gli oppioidi (prevalentemente μ) ¹	+	—
Recettori per la neurotensina ²	+	—
Recettori colinergici muscarinici	+	—

¹ Sono contenuti all'interno dell'anello striosomico

² Sono contenuti nell'anello striosomico

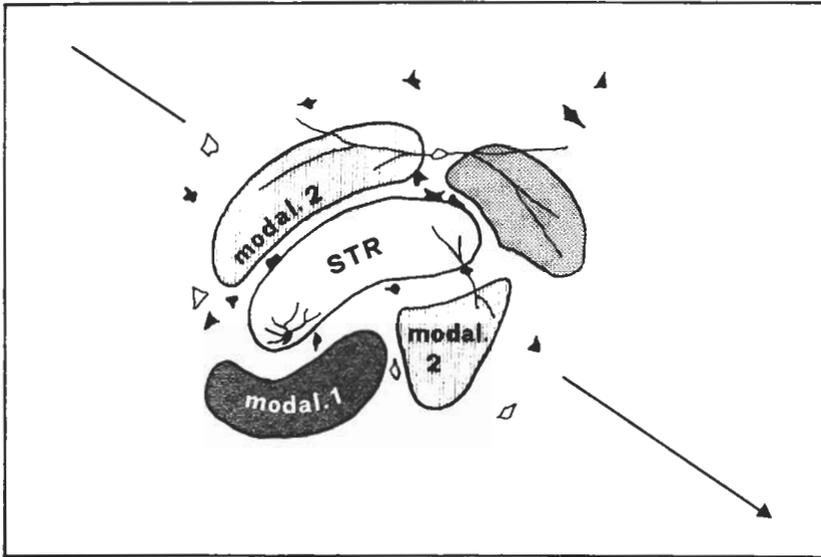


Fig. 20 - Questo è un possibile schema della organizzazione del neostriato, che è stato desunto dallo studio delle proiezioni somestesiche afferenti. La freccia indica l'orientamento caudorostrale del neostriato, del quale è illustrata la rappresentazione di una specifica area somatica. Questa è costituita, in realtà, da un mosaico, che comprende uno striosoma (STR) ed una porzione di matrice. Nella matrice è possibile distinguere la rappresentazione di modalità funzionali differenti, ad esempio la sensibilità profonda (modal. 1) e la sensibilità cutanea (modal. 2). L'elemento punteggiato indica l'esistenza di possibili ulteriori modalità di rappresentazione (ad esempio, non somestesiche). È possibile supporre che questo schema di organizzazione sia valido anche per altre parti del neostriato. Da Malach e Graybiel (1986), con modifiche.

Alcune ricerche hanno anche rivelato che la matrice non costituisce una struttura omogenea, poiché è a sua volta composta da un insieme di formazioni di forma e dimensioni simili agli striosomi (figura 20), che costituiscono un livello organizzativo secondario (Malach e Graybiel 1986). Ciò porta alla conclusione che la struttura intrinseca del neostriato sia costituita da unità elementari, di forma molto irregolare, che hanno l'aspetto tridimensionale di strutture di forma irregolare ed allungata, disposte in modo intricato, e di ampiezza variabile da 300 a 600 μm . Queste formazioni elementari corrispondono agli striosomi oppure ad elementi simili ad essi, ancora privi di denominazione, contenuti nella matrice extrastriosomica. R.L.M. Faull (comunicazione personale) ha studiato con metodi-

che autoradiografiche la distribuzione dei terminali neurotensinergici nel corpo striato. Ha potuto così osservare che questi recettori sono contenuti negli striosomi, ma sono distribuiti soltanto lungo il margine esterno, ai confini con la matrice. Questa particolare disposizione è complementare a quella osservata per i recettori μ degli oppioidi, che sono contenuti nella parte interna degli striosomi. Faull ha perciò ipotizzato che all'interno degli striosomi possano essere distinte due regioni: l'anello e il nucleo (o striosoma in senso stretto).

Anche gli studi neurofisiologici hanno confermato l'esistenza di raggruppamenti di cellule nervose dotate di attività con caratteristiche simili. Alexander e DeLong (1985a, b)

hanno osservato che, a differenza del nucleo caudato, la stimolazione del putamen produce movimenti selettivi di specifiche parti del corpo. Si tratta di movimenti degli arti controlaterali all'area stimolata, che si prolungano per tutta la durata della stimolazione ed interessano prevalentemente una sola articolazione. I movimenti orofacciali possono essere controlaterali o bilaterali, con prevalenza controlaterale. Queste ricerche hanno anche permesso di osservare che nel putamen esistono "zone striatali microeccitabili", cioè regioni la cui stimolazione produce sempre lo stesso movimento di una stessa parte del corpo. In queste aree esiste una corrispondenza somatotopica tra le caratteristiche di risposta sensorimotoria dei neuroni e la regione anatomica stimolata; la rappresentazione della gamba è localizzata nella regione dorsolaterale del putamen, quella della bocca e della faccia è nella regione ventromediale, mentre quella del braccio è disposta in una regione intermedia. Le zone striatali microeccitabili hanno un raggio di 200-1200 μm , per cui è lecito supporre che esse corrispondano agli striosomi o ad altre formazioni elementari contenute nella matrice (Crutcher e DeLong 1984a).

Odologia del neostriato

I collegamenti intrattenuti dal neostriato indicano che questa struttura rappresenta il principale sito recettivo dei gangli motori. Infatti, a fronte di una importante varietà di vie afferenti, il neostriato proietta essenzialmente a due nuclei: il globo pallido e la sostanza nera. Questa organizzazione odologica è alla base della convergenza di dati svolta dal neostriato e rispetta la divisione in competenze tra matrice e striosomi (figura 21). La maggior parte delle proiezioni efferenti del neostriato trae origine dai neuroni spinosi di dimensioni medie, che, come già riferito, rappresentano in assoluto la popolazione cellulare più numerosa del corpo striato. Tutti i neuroni di proiezione contengono GABA ed almeno un neuropeptide; la natura del neuropeptide differenzia in mo-

do caratteristico i neuroni che proiettano a territori differenti (figura 36). Nei primati, il nucleo caudato e il putamen svolgono compiti diversi e sono dotati di connessioni afferenti distinte: il primo riceve prevalentemente proiezioni dalle aree corticali associative ed è coinvolto in compiti di programmazione motoria, il secondo invece riceve proiezioni dalle aree corticali motoria e somatosensoriale e svolge prevalentemente compiti motori elementari.

Connessioni afferenti

Corteccia cerebrale

Le connessioni afferenti dalla corteccia cerebrale, che rappresentano la principale fonte di informazione per il neostriato, giungono da tutti i territori corticali in modo non uniforme: le connessioni provenienti dalla corteccia sensorimotoria sono preponderanti e bilaterali, quelle provenienti dalle aree visive sono minime. Gli studi classici basati su tecniche di degenerazione hanno sottolineato l'alto grado di sovrapposizione dei territori di terminazione delle diverse proiezioni corticostriatali. Questa impostazione è stata in realtà confermata dagli studi con molecole traccianti eseguiti su gatti e su ratti (si veda: Parent 1986), mentre le ricerche condotte su primati con l'uso di metodiche autoradiografiche hanno rivelato che le aree corticali motoria e sensorimotoria proiettano quasi esclusivamente al putamen, dove esiste una rappresentazione somatotopica di gamba, braccio e faccia, sotto forma di strisce disposte obliquamente lungo l'asse rostrocaudale (Künzle 1975, 1977; Percheron e coll. 1984; Liles e Updyke 1985). Le proiezioni corticostriatali che derivano da questi due territori corticali si sovrappongono all'interno del putamen in modo da rispettare una precisa organizzazione topografica. Le regioni che rappresentano l'arto inferiore proiettano ai territori dorsolaterali del putamen, quelle che rappresentano la faccia proiettano al territorio ventromediale, le regioni che rappresentano

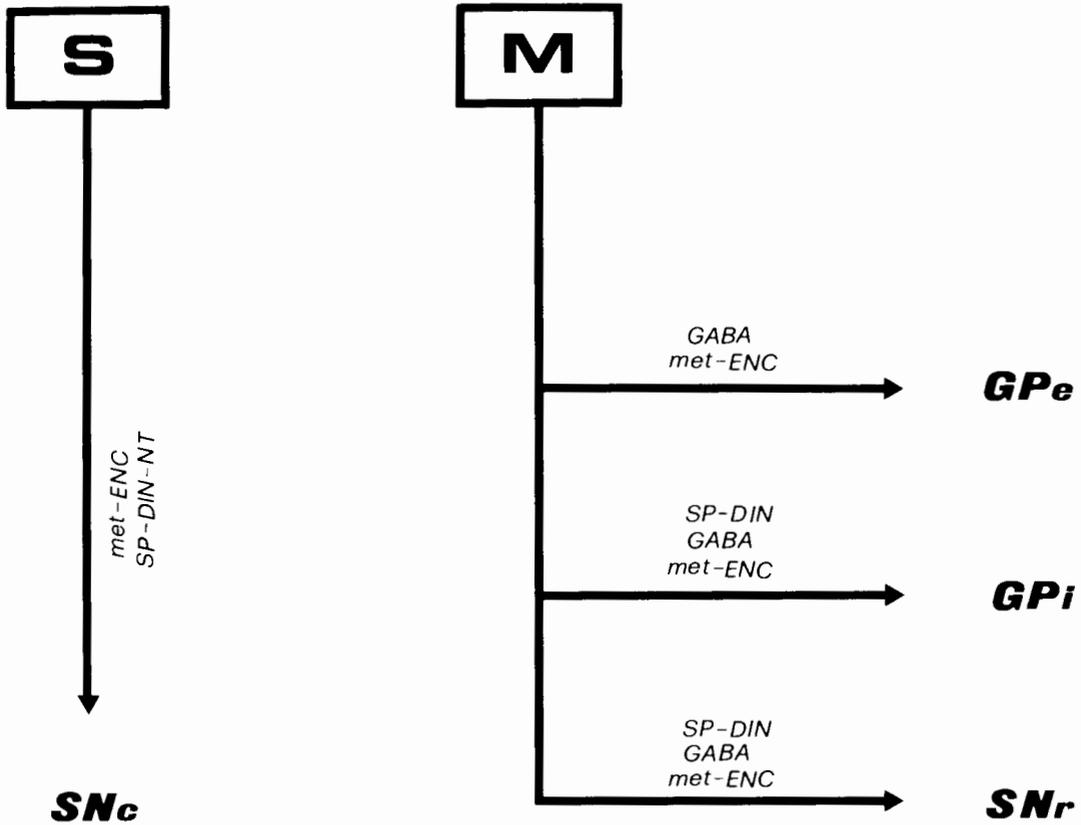


Fig. 21 - Gli striosomi e la matrice rappresentano due formazioni distinte, dotate di proiezioni differenti. I neuroni contenuti negli striosomi (S) proiettano prevalentemente alla parte compatta della sostanza nera (SNc), mentre i neuroni contenuti nella matrice proiettano al globo pallido (parte laterale, GPe, e parte mediale, GPi) ed alla parte reticolata della sostanza nera (SNr). **Abbreviazioni:** DIN, dinorfina; met-ENC, metionin-encefalina; NT, neurotensina; SP, sostanza P.

l'arto superiore proiettano a una porzione intermedia (Künzle 1975, 1977). Oltre a queste, il putamen riceve proiezioni con organizzazione topografica dall'area 5 di Brodmann, dalla porzione laterale dell'area 6 e dall'area motoria supplementare (Jones e coll. 1977; Künzle 1978; Miyata e Sasaki 1984; Selemon e Goldman-Rakic 1985). Le terminazioni di queste proiezioni sono prevalentemente distribuite nel putamen e debordano in piccola parte nelle porzioni circostanti del nucleo caudato.

Nei primati, il nucleo caudato riceve proie-

zioni da numerosi territori corticali. La porzione centrale del corpo del nucleo caudato riceve proiezioni dall'area oculomotoria frontale (area 8 di Brodmann), dalla corteccia prefrontale dorsolaterale (aree 9 e 10) e parietale posteriore (area 7), dalla corteccia orbitofrontale laterale (area 10), dall'area cingolare anteriore (area 24), dalle aree associative acustiche e visive (le circonvoluzioni temporali superiori e inferiori) (Künzle e Akert 1977; Yeterian e Van Hoesen 1978; Van Hoesen e coll. 1981; Selemon e Goldman-Rakic 1985). È perciò evidente che, a differenza del putamen, nei

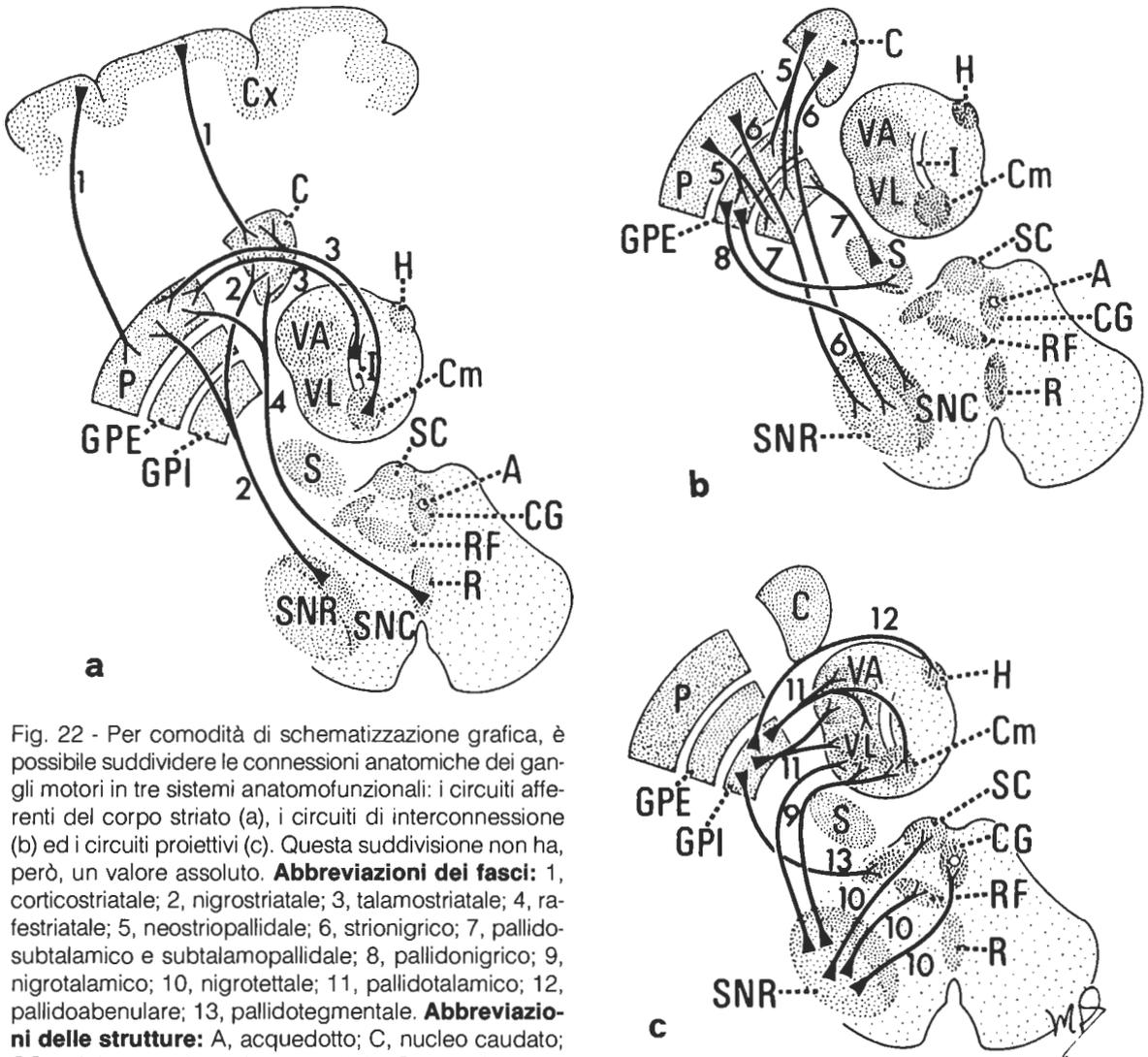


Fig. 22 - Per comodità di schematizzazione grafica, è possibile suddividere le connessioni anatomiche dei gangli motori in tre sistemi anatomofunzionali: i circuiti afferenti del corpo striato (a), i circuiti di interconnessione (b) ed i circuiti proiettivi (c). Questa suddivisione non ha, però, un valore assoluto. **Abbreviazioni dei fasci:** 1, corticostriatale; 2, nigrostriatale; 3, talamo-striatale; 4, rafe-striatale; 5, neostriopallidale; 6, strionigrico; 7, pallido-subtalamico e subtalamopallidale; 8, pallidonigrico; 9, nigrotalamico; 10, nigrotettale; 11, pallidotalamico; 12, pallidoabenuolare; 13, pallidotegmentale. **Abbreviazioni delle strutture:** A, acquedotto; C, nucleo caudato; CG, grigio centrale periacqueduttale; CM, nucleo centro-mediano del talamo; CX, corteccia cerebrale; GPE, parte laterale del globo pallido; GPI, parte mediale del globo pallido; I, nuclei intralaminari del talamo; P, putamen; R, nuclei del rafe; RF, formazione reticolare; S, nucleo subtalamico; SC, collicolo superiore; SNC, parte compatta della sostanza nera; SNR, parte reticolata della sostanza nera; VA, nucleo ventrale anteriore del talamo; VL, nucleo ventrale laterale del talamo. Da McGeer e coll. (1987), con modifiche.

primati il nucleo caudato è essenzialmente responsabile dei movimenti complessi, di tipo associativo (figura 34).¹⁴

Gli studi autoradiografici hanno anche mo-

strato che i terminali assennici corticostriatali si distribuiscono in modo non uniforme all'interno del corpo striato, dove formano chiazze e addensamenti di dimensioni variabili (Künzle 1975), che corrispondono, come già

14. Queste differenti competenze funzionali sono anche rispettate nella organizzazione delle proiezioni efferenti, come si vedrà in seguito.

Tab. 8 - Il sistema di trasmissione dopaminergica nel sistema nervoso centrale.

<i>Sottosistemi</i>	<i>Origine</i>	<i>Terminazione</i>
Mesencefalico	Area retrorubrale (A8) Sostanza nera (A9) ¹	Nucleo caudato, nucleo accumbens. Nucleo caudato, putamen, globo pallido, nucleo accumbens, bulbo olfattivo, corteccia cerebrale, locus coeruleus.
	Area tegmentale ventrale (A10) ²	Nucleo caudato, putamen nucleo accumbens, bulbo olfattivo, corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, nucleo laterale dell'abenula, locus coeruleus.
Tuberoinfundibolare	Nuclei arcuato e periventricolare dell'ipotalamo (A12, A14)	Eminenza mediana, lobi intermedio e posteriore dell'ipofisi.
Diencefalospinale	Ipotalamo posteriore e laterale (A11)	Colonne cellulari intermedio-laterali del midollo spinale.
Incertoipotalamico	Zona incerta, ipotalamo posteriore (A11, A13)	Ipotalamo, nucleo laterale del setto
Periventricolare	Grigio periacqueduttale e periventricolare del mesencefalo (A11, A14)	Grigio periacqueduttale e periventricolare, talamo, ipotalamo
Olfattivo	Cellule periglomerulari (A16)	Glomeruli olfattivi.
Retinico	Strato nucleare interno (A17)	Strati plessiformi interno ed esterno.

1 La principale componente di questo sottosistema è costituita dalla proiezione nigrostriatale.

2 La principale componente di questo sottosistema è costituita dalla proiezione mesencefalolimbica e dalle proiezioni mesencefalocorticali.

detto, alla matrice striatale (Goldman-Rakic 1982) (tabella 7). I primi studi basati sulle metodiche di trasporto assonico anterogrado hanno indicato l'esistenza di un certo grado di convergenza delle proiezioni corticostriatali che derivano da aree associative collegate in modo reciproco (Yeterian e Van Hoesen 1978). Più recentemente, le metodiche di trasporto assonico di più traccianti hanno consentito di dimostrare che, pur nel rispetto di questo principio organizzativo, i terminali provenienti da aree corticali diverse si dispongono in territori contigui disposti ad incastro ma non sovrapposti (Selemon e Goldman-Rakic 1985). Secondo questi ricercatori, perciò, l'organizzazione a mosaico si sovrappone alla organizzazione topografica su piani mediolaterali, e la convergenza delle proiezioni corticostriatali segue criteri molto variabili non sempre correlati alla reciprocità delle connessioni cortico-corticali. È comunque evidente che nel corpo striato si realizza un meccanismo di condensazione delle informazioni presenti nella

corteccia cerebrale, che rispetta precise regole somatotopiche (figura 33).

I primi studi delle vie corticostriatali basati sulla metodica di trasporto assonico con perossidasi di rafano hanno mostrato che i neuroni corticostriatali sono cellule piramidali di piccole dimensioni, localizzate in tutte le aree corticali nella metà esterna del quinto strato (Jones e Wise 1977; Jones e coll. 1977). Le ricerche elettrofisiologiche successive hanno mostrato che taluni dei neuroni piramidali di maggiori dimensioni localizzati nel quinto strato, attivati per via antidromica dalla stimolazione del talamo o del peduncolo cerebrale, sono dotati di collaterali che terminano nel corpo striato (Jinnai e Matsuda 1979; Donoghue e Kitai 1981). Il dato è stato poi confermato da ricerche basate sul trasporto assonico retrogrado di macromolecole, che hanno permesso di osservare la presenza di neuroni doppiamente marcati, dopo la iniezione di due traccianti fluorescenti, uno nel nu-

cleo caudato e l'altro nel talamo (Royce e Bromley 1984). Si tratta comunque di una popolazione cellulare minoritaria, poiché la maggior parte dei neuroni corticostriatali non invia collaterali assoniche a distanza. La stessa metodica è stata utilizzata per valutare il grado di collateralizzazione bilaterale della via corticostriatale: è stato così osservato che la maggior parte di questi neuroni invia solo proiezioni ipsilaterali o controlaterali al neostriato (nel gatto si tratta, rispettivamente, di circa 2/3 e 1/3 dei neuroni totali), mentre una piccola quota di cellule (meno dello 1% nel gatto) proietta bilateralmente (Fisher e coll. 1984a; Royce e Bromley 1984). I terminali corticostriatali formano contatti asimmetrici¹⁵ sulle spine dendritiche dei neuroni spinosi di primo e secondo tipo su cui terminano (si vedano: Frotscher e coll. 1981; Somogyi e coll. 1981; Bouyer e coll. 1984) ed esercitano un influsso eccitante, trasmesso probabilmente dal glutammato. Le proiezioni corticali destinate al corpo striato ventrale (nucleo accumbens e tubercolo olfattivo) sono principalmente di derivazione allocorticale, poiché traggono origine dall'ippocampo e dalla corteccia olfattiva (Heimer e coll. 1982; Kelley e Domesick 1982; Groenewegen e coll. 1982; Jayaraman 1985).

Talamo

Le proiezioni provenienti dal talamo rappresentano, per importanza, la seconda fonte di informazioni del neostriato. La prima de-

scrizione di questa via si deve a Vogt e Vogt (1941), i quali hanno dimostrato nell'uomo che il nucleo centromediano invia proiezioni dirette al putamen.¹⁶ Le ricerche basate su metodiche di degenerazione (Powell e Cowan 1956) hanno dimostrato che l'intero complesso intralaminare dei primati invia proiezioni al corpo striato, che i nuclei parafascicolare e centrale laterale proiettano al nucleo caudato, e che i nuclei intralaminari anteriori proiettano al nucleo accumbens. Studi con metodiche autoradiografiche hanno rivelato che nel ratto, nel gatto e nei primati le proiezioni del complesso centromediano-parafascicolare si distribuiscono nel neostriato con una disposizione non omogenea, che coincide con l'organizzazione a mosaico (Kalil 1978; Royce 1978a; Herkenham e Pert 1981) ed è perfettamente complementare alla distribuzione dei terminali nigrostriatali (Beckstead 1985) (tabella 7). L'organizzazione topografica delle proiezioni talamostriatali è stata studiata soprattutto mediante il trasporto assonico di perossidasi di rafano (Jones e Leavitt 1974; Royce 1978b; Satoh e coll. 1979; Beckstead 1984a; Lin e coll. 1984; Kaufman e Rosenquist 1985; Royce e Mourey 1985; Jayaraman 1985). È stato così possibile dimostrare l'esistenza di una corrispondenza rostrocaudale e dorsoventrale tra i siti di origine nei nuclei intralaminari e quelli di terminazione nel neostriato. Anche in questo caso, nei primati esiste una organizzazione più evoluta che nelle specie inferiori, poiché il nucleo centromediano è collegato specificamente con il putamen e il nucleo parafascico-

15. Nel classico studio sulla organizzazione sinaptica del nucleo caudato del gatto, Kemp e Powell (1971b) hanno osservato che la maggior parte dei rapporti sinaptici era costituita dal contatto tra un terminale con ispessimento asimmetrico ed una spina dendritica; nei casi in cui era presente anche un secondo terminale, questo era di tipo simmetrico ed era situato più vicino al tronco dendritico. Kemp e Powell (1971b, c) hanno anche discusso il possibile significato funzionale di questa organizzazione, basandosi sull'ipotesi di Diamond e coll. (1970). Le osservazioni di Kemp e Powell (1971b) sull'organizzazione sinaptica sono state poi confermate da altri studi (Wilson e coll. 1983). È possibile affermare in modo schematico che i terminali dei neuroni dopaminergici, GABAergici, encefalinergici e sostanza P-ergici hanno contatti sinaptici simmetrici; invece, i terminali dei neuroni glutammatergici e serotoninergici (e talora anche alcuni terminali colinergici) possiedono contatti sinaptici asimmetrici (Bolam 1984).

16. Ramón y Cajal (1904) ha affermato che il corpo striato contiene due principali tipi di fibre nervose: le fibre ascendenti ramificate e le fibre di connessione reciproca con il talamo. Le prime erano state già osservate da Marchi (1886). È interessante notare che Ramón y Cajal non è stato in grado di osservare le fibre corticostriatali, la cui esistenza era invece sostenuta da molti ricercatori del tempo (si veda Marinesco: 1915).

lare con il nucleo caudato (si veda: Parent 1986). Parent e coll. (1983) hanno mostrato che i fasci talamocaudato e talamoputaminale non derivano da proiezioni collaterali dei neuroni localizzati nei nuclei intralaminari, ma fanno capo a due popolazioni cellulari distinte. Nei nuclei intralaminari rostrali esistono gruppi cellulari di piccole dimensioni, che proiettano al nucleo caudato, frammisti a gruppi di cellule che proiettano al putamen; nei nuclei caudali, invece, le due popolazioni sono chiaramente distinte: i neuroni talamoputaminali sono concentrati nel nucleo centromediano, e i neuroni talamocaudati nel nucleo parafascicolare. Esistono solo pochi neuroni, localizzati nel nucleo centrale laterale, che proiettano a entrambe le formazioni striatali. Un aspetto interessante è che solo i due terzi mediali del nucleo centromediano proiettano al putamen; i neuroni contenuti nel terzo laterale sono collegati con le aree corticali soprastanti il putamen, e non con il putamen stesso (Smith e Parent 1986a). Una piccola quota di neuroni talamostriatali, in particolare quelli localizzati nei nuclei intralaminari anteriori, invia collaterali assoniche alla corteccia cerebrale (Cesaro e coll. 1979; Royce 1983; Macchi e coll. 1984); questo dato, però, attende una conferma nei primati. Le proiezioni dirette al nucleo accumbens sono anch'esse organizzate in modo topografico e derivano dai nuclei intralaminari. Nel gatto, la porzione mediale del nucleo accumbens riceve proiezioni dal nucleo paraventricolare, la porzione laterale, invece, dal nucleo parateniale (Groenewegen e coll. 1980; Beckstead 1984a; Jayaraman 1985).

Il neostriato riceve proiezioni afferenti anche dai nuclei talamici a proiezione "specificca", in particolare dal nucleo ventrale anteriore, dal ventrale laterale, dal posterolaterale e dai nuclei soprigenicolati (Royce 1978b; Veening e coll. 1980; Hazlett e Bagley 1983; Beckstead 1984a; Royce e Mourey 1985; Tanaka e coll. 1985; Hu e Jayaraman 1986; Tanaka e coll. 1986). Nello scoiattolo e nella tupaia è stato dimostrato che anche il pulvinar e il corpo genicolato mediale proiettano

a regioni separate del neostriato, in modo del tutto corrispondente alle proiezioni delle regioni corticali innervate da tali nuclei talamici (Lin e coll. 1984; Matelli e coll. 1988). Nel gatto sono state osservate anche proiezioni talamostriatali che originano nella porzione mediale del nucleo posteriore (Beckstead 1984b; Jayaraman 1985): dato che qui vengono elaborate informazioni somestesiche, è possibile che questa connessione spieghi la reattività funzionale di taluni neuroni striatali agli stimoli somestesici, come verrà discusso più avanti. Non è ancora chiaro se anche nei primati i nuclei a proiezione "specificca" proiettino al corpo striato; è certo, però, che anche nei primati i neuroni evidenziati in via retrograda dopo iniezioni nel corpo striato non sono perfettamente contenuti nei limiti citoarchitettonici dei nuclei intralaminari, e debordano verso i gruppi nucleari mediale, laterale e ventrale (Parent 1986).

Le fibre talamostriatali terminano, al pari di quelle provenienti dalla corteccia, soprattutto sulle spine dendritiche dei neuroni spinosi di primo tipo, dove si ritiene che svolgano una funzione eccitante. Una quota ridotta di fibre termina sul pericario e sui dendriti (si veda: Groves 1983). I neurotrasmettitori utilizzati da queste vie non sono noti con certezza. Gli studi basati sulla iniezione nel neostriato di aspartato radioattivo suggeriscono che i neuroni talamostriatali utilizzino come trasmettitori aspartato o glutammato (Streit 1980). Nel gatto sono stati osservati neuroni talamocorticali e talamostriatali localizzati nei nuclei intralaminari, che contengono sostanza P, polipeptide vasoattivo intestinale (VIP) e colecistochinina (Sugimoto e coll. 1984b, 1985; Wahle e Albus 1985).

Mesencefalo

Le vie afferenti provenienti dal mesencefalo derivano principalmente dalla **sostanza nera**. L'esistenza della via nigrostriatale, già ipotizzata sulla base di studi classici (si veda: Car-

penter 1981), è stata dimostrata per la prima volta con l'istofluorescenza per le monoamine, messa a punto dagli anatomisti svedesi negli anni Sessanta (Andén e coll. 1964). È stato però necessario attendere l'impulso dato dagli studi clinici sul morbo di Parkinson, per ottenere studi anatomici più approfonditi (Moore e coll. 1971; Carpenter e Peter 1972). La via nigrostriatale deriva principalmente dai neuroni localizzati nella parte compatta della sostanza nera, ma anche da alcuni neuroni localizzati nella parte reticolata e nei nuclei limitrofi: l'**area tegmentale ventrale** e l'**area retro-rubrale** (Faull e Mehler 1978; Bentivoglio e coll. 1979; Szabo 1980a, b; Gerfen e coll. 1982). Dahlström e Fuxe (1964) hanno tracciato le prime mappe topografiche basate sulla rilevazione della istofluorescenza delle monoamine ed hanno utilizzato una classificazione in codice per indicare i diversi raggruppamenti cellulari da loro osservati. Si tratta di osservazioni in campo scuro, su materiale non colorato, la cui equivalenza con la terminologia anatomica è stata analizzata solo successivamente. Le sigle utilizzate negli studi in istofluorescenza sono entrate nel linguaggio neurobiologico corrente e sono state ampliate a più riprese (Björklund e Nobin 1973; Hökfelt e coll. 1984b). Con la lettera A sono stati elencati i neuroni contenenti catecolamine, con la lettera B sono stati invece elencati quelli contenenti serotonina. I primi corrispondono ai neuroni noradrenergici (A1-A7) e a quelli dopaminergici (A8-A17) distribuiti nel tronco e nel cervello (Moore 1982; Albanese e coll. 1986); i neuroni serotoninergici, invece, sono localizzati nei nuclei del rafe, per cui le sigle B1-B9 coincidono con i diversi nuclei di questa formazione mediana (Albanese e Tempesta 1979). Nel mesencefalo esistono tre raggruppamenti di cellule dopaminergiche: A8, corrispondente all'area retro-rubrale, A9, che corrisponde alla parte compatta della sostanza nera; A10, che corrisponde all'area tegmentale ventrale (figura 29). Come si dirà più avanti, i neuroni situati nell'area tegmentale ventrale e nella porzione più mediale della parte compatta della sostanza nera sono collega-

ti prevalentemente con il corpo striato ventrale (tubercolo olfattivo e nucleo accumbens), la corteccia cerebrale e diverse formazioni limbiche, mentre i neuroni localizzati nella sostanza nera, nell'area retro-rubrale e in una parte dell'area tegmentale ventrale proiettano al neostriato (Beckstead e coll. 1979; Swanson 1982; Albanese e Minciacchi 1983). La via nigrostriatale contiene anche una piccola quota di neuroni che inviano collaterali assoniche a due o più siti di terminazione (Swanson 1982; Albanese e Minciacchi 1983), ed è diretta in piccola parte anche al neostriato controlaterale (Royce 1978b; Fass e Butcher 1981; Gerfen e coll. 1982; Consolazione e coll. 1985): la percentuale dei neuroni con connessioni controlaterali non supera il 5% di quelli diretti ipsilateralmente (Altar e coll. 1983; Parent e coll. 1983), ed esistono anche poche cellule dell'area tegmentale ventrale e della sostanza nera con connessioni bilaterali (Loughlin e Fallon 1982; Pritzel e coll. 1983; Fisher e coll. 1984b).

La dopamina è contenuta in quantità elevate nel neostriato, dove è concentrata nei terminali dopaminergici (Andén e coll. 1966b; Pickel e coll. 1981; Bouyer e coll. 1984); questi costituiscono una innervazione così densa, che in sezioni colorate con l'istofluorescenza per le catecolamine il neostriato appare completamente ripieno di fini varicosità fluorescenti (Hökfelt e Ungerstedt 1969; Lindvall e Björklund 1974). Nelle stesse regioni, ma con chiara prevalenza per il corpo striato ventrale, è presente anche la colecistochinina utilizzata da neuroni dopaminergici e non dopaminergici localizzati nel mesencefalo (Hökfelt e coll. 1980; Záborszky e coll. 1985). Appena entrate nel corpo striato, le fibre dopaminergiche provenienti dal mesencefalo si suddividono in molti rami collaterali da cui trae origine la ricca collateralizzazione terminale di ciascun neurone. Andén e coll. (1966c) hanno calcolato che, nel ratto, ciascun neurone dopaminergico mesencefalo-striatale è dotato di un assone che si sviluppa per una lunghezza complessiva di 55-77 cm e contiene approssimativamente 500.000 varicosità terminali.

L'esistenza di una collateralizzazione così ricca all'interno del neostriato spiega perché, nonostante la via nigrostriatale sia organizzata in modo topografico (si veda anche pag. 80), è molto difficile identificare sperimentalmente i siti di terminazione di ciascun neurone all'interno del neostriato. Gli studi basati sulla tecnica di degenerazione retrograda hanno evidenziato la presenza di raggruppamenti cellulari, disposti in modo irregolare all'interno della sostanza nera, che proiettano ai diversi territori neostriatali (Rosegay 1944). Questa impostazione è stata sostanzialmente confermata da alcune ricerche basate sull'uso di traccianti assonici (Nauta e coll. 1974; van der Kooy 1979). Basandosi sulle stesse metodiche, Fallon e Moore (1978b) hanno invece descritto nel ratto una complessa distribuzione laminare di tutto il sistema dopaminergico efferente dal mesencefalo (si veda pag. 85), mentre Faull e Mehler (1978) hanno osservato, nel ratto, l'esistenza di due criteri topografici prevalenti: una organizzazione mediolaterale con correlazione diretta tra i neuroni mesencefalici e i terminali neostriatali associata a una organizzazione dorsoventrale con correlazione inversa. Nei primati è stato dimostrato che i due terzi rostrali della sostanza nera sono collegati con la testa del nucleo caudato, mentre i neuroni collegati con il putamen sono situati più caudalmente e rispondono a una topografia rostrocaudale (Szabo 1980a). In disaccordo con questi dati, uno studio più recente (Parent e coll. 1983) ha rivelato nella parte compatta l'esistenza di una struttura a mosaico simile a quella del neostriato; secondo questi dati, i neuroni che proiettano al caudato e quelli che proiettano al putamen costituiscono raggruppamenti cellulari distinti, di dimensioni variabili, che si alternano in modo complesso e irregolare. In pratica, molte ricerche hanno cercato di identificare mediante studi odologici quella organizzazione laminare, affermata da taluni e negata da altri, che non è stato mai possibile dimostrare in modo definitivo con gli studi citologici. L'insieme di questi dati indica che l'analisi dei dati odologici sulla organizzazione del fascio mesencefalocorti-

cale ha ricalcato in parte i criteri di organizzazione citologica, già discussi in precedenza.

Gli studi con l'autoradiografia hanno rivelato che i terminali nigrostriatali hanno una distribuzione a chiazze nell'ambito del neostriato (Wright e Arbuthnott 1981; Giguère e coll. 1984); questa è poco visibile nell'animale adulto, e può essere ben distinta in fasi precoci dello sviluppo. In uno studio molto recente sulla organizzazione della via mesencefalostriatale nel ratto, Gerfen e coll. (1987b) hanno osservato che i terminali di questo fascio anatomico si distribuiscono sia negli striosomi che nella matrice. Essi hanno osservato tre diversi sistemi di fibre: (1) le fibre di tipo A sono sottili (0,1 - 0,4 μm), lisce e formano varicosità di piccole dimensioni (0,3-0,6 μm); le fibre di tipo B sono simili alle precedenti, ma più spesse (0,2-0,6 μm) e più ricche di varicosità (0,4-1 μm), il che conferisce loro un aspetto arricciato; (3) le fibre di tipo C, numericamente molto esigue, hanno un calibro maggiore (0,4-0,7 μm) e grandi varicosità bulbiformi (1,2-2 μm). Le proiezioni dell'area tegmentale ventrale derivano prevalentemente da neuroni dopaminergici dotati di fibre di tipo A, che terminano nella matrice della porzione ventromediale del neostriato. Le proiezioni del nucleo retrorubrale derivano prevalentemente da neuroni dopaminergici dotati di fibre di tipo A, che terminano nella matrice e si distribuiscono nella porzione dorsale del neostriato. La sostanza nera contiene popolazioni differenziate di neuroni nigrostriatali: le cellule dopaminergiche distribuite nello strato dorsale della parte compatta sono dotate di fibre di tipo A che terminano nella matrice; i neuroni dopaminergici distribuiti nello strato ventrale della parte compatta e nella parte reticolata sono dotati di fibre di tipo B, che terminano negli striosomi; i neuroni non dopaminergici sono dotati di fibre di tipo C, che terminano nella matrice del neostriato (tabella 7). Le proiezioni dopaminergiche dirette agli striosomi (di tipo B) e quelle dirette alla matrice (di tipo A) rappresentano due sistemi completamente diversi (Gerfen e

Tab. 9 - Il sistema di trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale.

<i>Sottosistemi</i>	<i>Origine</i>	<i>Terminazione</i>
Circuiti proiettivi		
Telencefalocorticale	Nucleo mediale del setto (Ch1) Bandelletta diagonale Braccio verticale (Ch2) Braccio orizzontale (Ch3) Nucleo basale di Meynert (Ch4)	Ippocampo Ippocampo Bulbo olfattivo Corteccia cerebrale, amigdala
Pontotalamico	Nucleo peduncolopontino (Ch5) Nucleo tegmentale laterodorsale (Ch6)	Talamo Talamo
Abenulointerpeduncolare	Nucleo mediale dell'abenula (Ch7)	Nucleo interpeduncolare
Parabigemnotegmentale	Nucleo parabigemiale (Ch8)	Collicolo superiore
Circuiti locali		
Neostriatale	Neostriato	
Corticale	Corteccia cerebrale	

Molti dei dati qui riportati derivano da studi su roditori. Alcuni dei nuclei qui citati sono poco sviluppati nei primati superiori. È questo il caso, ad esempio, del nucleo mediale del setto e dei nuclei dell'abenula.

coll. 1987a), poiché: (1) le proiezioni dirette agli striosomi si sviluppano prima delle altre, e sono le uniche presenti in epoca neonatale, quando il neostriato non ha ancora ricevuto l'innervazione dalla componente dopaminergica diretta alla matrice;¹⁷ (2) a differenza dei neuroni che proiettano agli striosomi, i neuroni dopaminergici mesencefalici che innervano la matrice striatale contengono una proteina del peso molecolare di 28 kDa che lega il calcio (la calbindina). Questi dati sono in parziale contrasto con le osservazioni di Parent e coll. (1983) per ciò che riguarda la organizzazione intrinseca della sostanza nera, come si dirà in un paragrafo successivo (pag. 80).

Le ricerche autoradiografiche ad alta risoluzione con dopamina marcata con tritio hanno rivelato che nel ratto i terminali dopaminergici consistono in piccole varicosità (con diametro di circa 0,5 μm), che contengono vescicole sinaptiche chiare e stabiliscono soprattutto sinapsi assodendritiche (Descarries e coll. 1980). I neuroni dopaminergici terminano pre-

valentemente sul tronco dei neuroni spinosi. Sulle spine e sul tronco dei dendriti dei neuroni strionigrici sono anche presenti sinapsi dopaminergiche "di passaggio" (Freund e coll. 1984). Siccome i contatti asimmetrici glutamatergici dei neuroni corticostriatali sono distribuiti, come già riferito, sulle spine dendritiche, è possibile supporre che i neuroni dopaminergici nigrostriatali modulino il flusso dell'informazione cortico-strio-nigrica a livello delle spine dendritiche nel neostriato (Freund e coll. 1984; Bouyer e coll. 1984).

Il neostriato riceve vie serotoninergiche afferenti dai **nuclei mesencefalici del rafe** (Albanese e Tempesta 1979; Dray 1980; Parent e coll. 1981b), in particolare dal nucleo dorsale e, in misura significativamente minore, dal nucleo centrale superiore (o mediano) (Bobillier e coll. 1976; Azmitia e Segal 1978). Esistono importanti differenze di tipo filogenetico. Nel ratto e nel gatto, la proiezione che origina nel rafe dorsale è soprattutto ipsilaterale, si ramifica riccamente all'interno del corpo striato ed

17. Questo dato permette di comprendere la ragione per cui non è possibile osservare alcuna particolare distribuzione dei terminali dopaminergici nel neostriato dell'adulto, mentre diversi ricercatori hanno segnalato la peculiare distribuzione striosomica dei terminali dopaminergici in epoca neonatale (Tennyson e coll. 1972; Graybiel 1984a; Murrin e Ferrer 1984).

è distribuita prevalentemente nelle regioni ventrali e caudali. Nel saimiri, le proiezioni del rafe mesencefalico dirette al nucleo caudato e al putamen derivano principalmente da due popolazioni cellulari, che sono tra loro mescolate nel nucleo centrale superiore, e ben separate, al contrario, nel nucleo dorsale (Parent e coll. 1983).

Nel ratto, invece, van der Kooy (1979) ha osservato un alto grado di collaterizzazione dei neuroni rafestriati, che in gran parte proiettano sia alla porzione laterale che a quella mediale del neostriato. D'altra parte lo stesso autore ha anche mostrato che, nel ratto, gran parte dei neuroni localizzati nel nucleo dorsale inviano collaterali assoniche alla sostanza nera (van der Kooy e Hattori 1980a).

Altre connessioni afferenti

Le proiezioni afferenti dal **nucleo peduncolopontino** sono state descritte originariamente nel ratto e nel gatto (Saper e Loewy 1982; Jackson e Crossman 1983; Moon Edley e Graybiel 1983). La loro presenza è stata poi confermata nel saimiri, dove è stato anche osservato che il **locus coeruleus**, la regione peribrachiale del mesencefalo e altri nuclei reticolari pontini inviano proiezioni bilaterali al neostriato (Parent e coll. 1983).

Il neostriato riceve anche proiezioni dal **globo pallido** e dal **nucleo subtalamico**. La prima è quantitativamente modesta (Staines e coll. 1981; Beckstead 1983a; Parent e coll. 1983; Royce e Laine 1984) e deriva principalmente dalla parte laterale del globo pallido (Smith e Parent 1986a); nel ratto, è organizzata in modo che gli assoni pallidostriati inviino fibre collaterali alla sostanza nera (Staines e Fibiger 1984). La via subtalamostriale è dotata di una organizzazione topografica, osservata per la prima volta nel gatto (Beckstead 1983b). Nel saimiri, i due terzi dorsolaterali del nucleo subtalamico proiettano al putamen e il terzo ventromediale al caudato (Smith e Parent 1986a): si tratta di un contin-

gente quantitativamente rilevante, che origina da neuroni dotati di attività fisiologica in relazione ai movimenti somatici (si veda: DeLong e coll. 1985). Gli studi eseguiti nel ratto hanno invece dimostrato che, in questa specie, il nucleo subtalamico proietta alla corteccia cerebrale e non al corpo striato (Jackson e Crossman 1981).

Connessioni efferenti

Le principali connessioni efferenti del neostriato sono dirette al **globo pallido** ed alla parte reticolata della **sostanza nera** (e in parte anche all'area tegmentale ventrale). Si tratta di un collegamento duplice, quantitativamente molto ricco, che rispetta la divisione in competenze anatomofunzionali del nucleo caudato e del putamen. La porzione rostrale del nucleo caudato proietta al terzo dorsomediale del globo pallido ed alla porzione rostrale della sostanza nera; le porzioni ventromediali del nucleo caudato proiettano invece alla porzione dorsomediale della parte mediale del globo pallido (in posizione più mediale di quella innervata dalla porzione dorsolaterale del nucleo caudato) ed alla parte rostromediale della sostanza nera (Szabo 1962; Cowan e Powell 1966; Johnson e Rosvold 1971; Parent e coll. 1984a). Il putamen è invece collegato con i due terzi ventrolaterali delle due parti del globo pallido e con la porzione laterocaudale della sostanza nera (Szabo 1962, 1967, 1970, 1972; Cowan e Powell 1966; Nauta e Mehler 1966; Johnson e Rosvold 1971; DeVito e coll. 1980; Parent e coll. 1984a, b). È interessante notare che nei primati non vi è in pratica alcuna sovrapposizione tra i territori di terminazione dei neuroni localizzati nel nucleo caudato e quelli localizzati nel putamen (si veda: Percheron e coll. 1984). Anche nel gatto e nel ratto è stata dimostrata l'esistenza di una organizzazione topografica precisa, alquanto diversa, però, da quella qui esposta (Royce e Laine 1984; Tulloch e coll. 1978).

Le ricerche fisiologiche hanno suggerito l'i-

dea che il sistema efferente strio-pallido-nigrico costituisca una struttura unitaria, formata, cioè, da neuroni dotati di assoni che si biforcano per raggiungere sia il globo pallido che la sostanza nera (figura 34). Yoshida e coll. (1972) hanno dimostrato nel gatto che la stimolazione elettrica della sostanza nera produce una inibizione di lunga latenza nel nucleo entopeduncolare, che non può essere più rilevata dopo lesioni del nucleo caudato. Tuttavia, dopo stimolazione del nucleo caudato, gli stessi autori hanno anche osservato la presenza di potenziali postsinaptici inibenti, di ampiezza maggiore nel nucleo entopeduncolare che nella sostanza nera; essi hanno, perciò, ritenuto che esista una componente striopallidale, che non invia collaterali alla sostanza nera. Fox e coll. (1974a, 1975; Fox e Rafols 1975) hanno avvalorato l'ipotesi di una organizzazione unitaria della via strio-pallido-nigrica, poiché hanno osservato la somiglianza ultrastrutturale delle sinapsi presenti nel globo pallido e nella sostanza nera, e il progressivo assottigliamento degli assoni efferenti dal neostriato lungo il loro decorso verso il globo pallido e oltre. Chang e coll. (1982) hanno descritto la presenza di due categorie di neuroni striopallidali, una con poca arborizzazione terminale e l'altra ricca invece di collaterali assoniche, alcune delle quali sono anche dirette alla sostanza nera.

Féger e Crossman (1984) e Parent e coll. (1984a) hanno ristudiato il problema mediante l'uso di traccianti assonici anterogradi e retrogradi, e sono giunti a conclusioni contrastanti: nei primati, i neuroni striopallidali e strionigrichi costituiscono due popolazioni distinte dotate di una diversa distribuzione topografica all'interno del neostriato: i neuroni striopallidali sono principalmente localizzati nei territori striatali con competenze sensorimotorie, che comprendono gran parte del pu-

tamen; i neuroni strionigrichi sono principalmente localizzati nei territori con competenze integrative, cioè nel nucleo caudato; soltanto circa il 10% di tutti i neuroni proietta a entrambe le strutture. Le proiezioni efferenti dal nucleo caudato attraversano la capsula interna, si aggregano nel terzo dorsale del globo pallido, dove formano le fibre radiali (Fox e Rafols 1975), e decorrono poi nel peduncolo cerebrale, dove formano il sistema dei fascicoli a pettine¹⁸ prima di terminare nei due terzi rostromediali della sostanza nera. Le proiezioni efferenti dal putamen, invece, penetrano direttamente nel globo pallido (fibre radiali) e terminano in gran parte nei due terzi ventrali di questa struttura; più caudalmente, un piccolo contingente di fibre provenienti dal putamen entra nel peduncolo cerebrale e termina quasi totalmente nel terzo laterocaudale della sostanza nera.

Le ricerche odologiche più recenti, basate sull'uso di sostanze traccianti (Beckstead e Cruz 1986; Loopuijt e van der Kooy 1985), hanno mostrato che anche nel gatto e nel ratto i neuroni striopallidali e quelli strionigrichi rappresentano due popolazioni in gran parte distinte. Nel gatto è stato osservato che i neuroni striopallidali e strionigrichi sono costituiti per lo più da cellule spinose di dimensioni medie, che si addensano in raggruppamenti, la cui distribuzione a mosaico coincide con le aree non striosomiche (Graybiel e coll. 1979). Pertanto, i neuroni striopallidali e strionigrichi hanno una distribuzione simile a quella dei terminali talamostratiali (Herkenham e Pert 1981) e perfettamente complementare a quella dei terminali nigrostratiali (Wright e Arbuthnott 1981; Giguère e coll. 1984) (tabella 7). Secondo Gerfen (1984, 1985; Gerfen e coll. 1985) la via strionigrica è dotata di una topografia precisa e alquanto complessa, che rispetta la or-

18. Edinger (1911) ha coniato l'espressione "sistema a pettine del peduncolo" (*Kammssystem des Fusses*), per indicare l'insieme dei fascicoli del sistema strionigrico, che si intrecciano in modo molto caratteristico con i fasci del peduncolo cerebrale. In sezioni orizzontali dell'encefalo i fasci del peduncolo suddividono in modo regolare le fibre strionigriche che acquistano l'aspetto dei denti di un pettine.

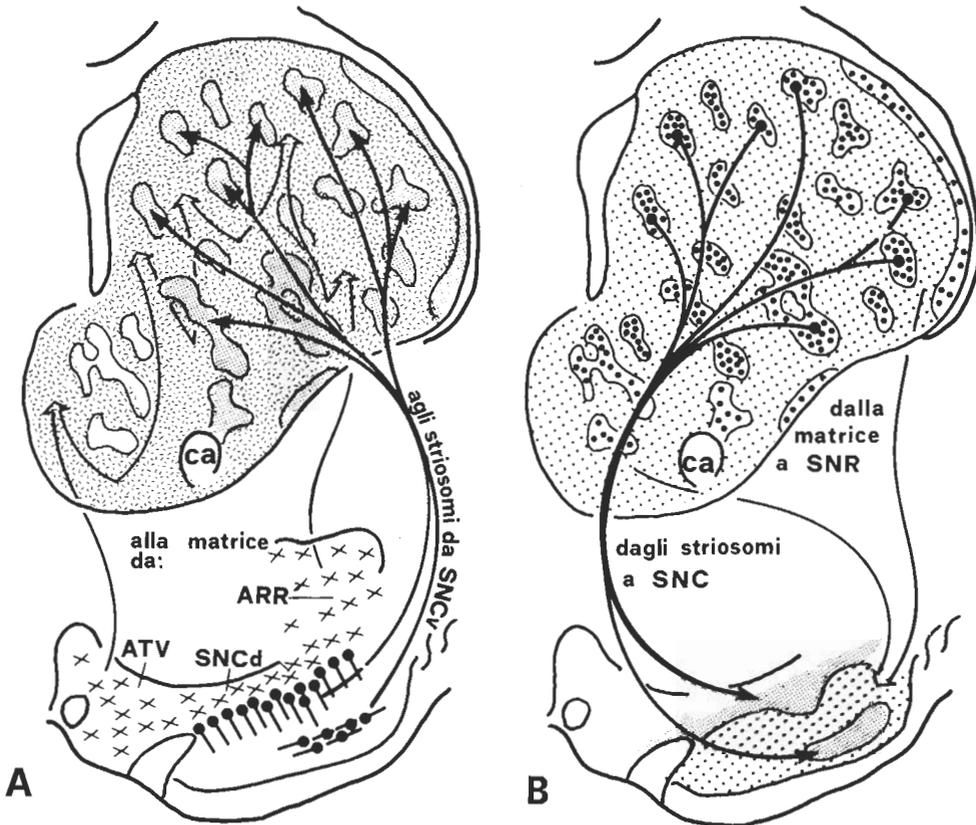


Fig. 23 - Diagramma schematico della organizzazione delle proiezioni reciproche tra la sostanza nera e il neostriato nel ratto. **A** indica la distribuzione delle proiezioni dopaminergiche mesencefalostriali; le proiezioni dopaminergiche dirette alla matrice traggono origine dai neuroni contenuti nella porzione dorsale della parte compatta (SNCd), nell'area tegmentale ventrale (ATV) e nell'area retrorubale (ARR); le proiezioni dopaminergiche dirette agli striosomi traggono invece origine dai neuroni disposti nello strato ventrale della parte compatta (SNCv), i cui dendriti si distribuiscono radialmente nella parte reticolata (alcuni di questi neuroni sono contenuti entro i confini topografici della parte reticolata). Si noti la povertà di proiezioni dirette agli striosomi contenuti nel nucleo accumbens. **B** indica l'organizzazione delle proiezioni strionigriche: i neuroni contenuti nella matrice striatale proiettano alla parte reticolata, in modo da evitare i siti contenenti neuroni dopaminergici; i neuroni contenuti negli striosomi proiettano sui pericari dopaminergici e sulla porzione prossimale dei loro dendriti, che sono localizzati nella parte compatta e nella parte reticolata. È comunque possibile che i neuroni dopaminergici ricevano proiezioni anche dalla matrice striatale, poiché hanno dendriti che si distribuiscono radialmente nella parte reticolata, come è mostrato nello schema di sinistra. **Abbreviazioni:** ATV, area tegmentale ventrale; ARR, area retrorubale; ca, commessura anteriore; SNC; parte compatta della sostanza nera; SNCd, strato dorsale della parte compatta della sostanza nera; SNCv, porzione ventrale della parte compatta della sostanza nera; SNR, parte reticolata della sostanza nera. Da Gerfen e coll. (1987b), con modifiche.

ganizzazione a mosaico del neostriato. I neuroni strionigrici localizzati nella matrice proiettano direttamente sui corpi cellulari non dopaminergici localizzati nella parte reticolata della sostanza nera, mentre i neuroni strionigrici localizzati negli striosomi proiettano sui

pericari dopaminergici localizzati nella parte compatta e in una piccola porzione della parte reticolata (figura 23).

L'identificazione di territori neostriatali con competenze diverse è rispecchiata sia a livello

dei terminali presenti nella sostanza nera, che di quelli localizzati nel globo pallido. Alcune ricerche elettrofisiologiche hanno mostrato, infatti, l'esistenza di una rappresentazione somatotopica sensorimotoria anche nei due terzi ventrali del globo pallido, dove è possibile registrare molti neuroni che rispondono ai movimenti degli arti (DeLong e Georgopoulos 1981; Alexander e DeLong 1985a, b). Al contrario, la maggior parte dei neuroni localizzati nella sostanza nera (ivi inclusi tutti i neuroni della parte compatta) non mostrano attivazione fasica in relazione ai movimenti degli arti o del tronco; fanno eccezione solo alcune cellule localizzate nella porzione laterocaudale della parte reticolata, le quali si attivano durante i movimenti orofacciali (DeLong e Georgopoulos 1981; DeLong e coll. 1983a; Georgopoulos e coll. 1983).

Cuello e Paxinos (1978) hanno osservato che le vie striopallidali contengono encefaline; questi dati sono stati in seguito confermati ed estesi anche alla via strionigrica (Pickel e coll. 1980, Johnson e coll. 1980; Del Fiacco e coll. 1982). I neuroni striopallidali contenenti encefaline terminano nella parte laterale del globo pallido; i neuroni diretti alla parte mediale contengono, invece sostanza P; entrambi i neuropeptidi, poi, coesistono con il GABA, che rappresenta il principale neurotrasmettitore utilizzato dai neuroni striopallidali. I neuroni strionigrici, invece, costituiscono due sistemi neurochimici distinti, contenenti sostanza P e GABA (Gale e coll. 1977; Hong e coll. 1977; Kanazawa e coll. 1977; Cuello e Kanazawa 1978; Araki e coll. 1985).

È interessante notare che il corpo striato ventrale intrattiene connessioni efferenti del tutto analoghe a quelle del corpo striato dor-

sale, ma caratterizzate da un prevalente interessamento di strutture limbiche. Secondo Heimer e coll. (1982) la proiezione del nucleo accumbens al globo pallido ventrale¹⁹ è equivalente alla via striopallidale, che trae origine nella parte dorsale, così come la proiezione diretta all'area tegmentale ventrale corrisponde alla via strionigrica (Nauta e coll. 1978; Mogenson e coll. 1983; Groenewegen e Russchen 1984). Questa schematizzazione non ha però un valore assoluto: esistono anche collegamenti diretti tra il nucleo accumbens e la sostanza nera o il globo pallido, i quali sono, però, quantitativamente molto esigui e sono dotati di caratteristiche fisiologiche diverse da quelle delle connessioni "dorsali" (Scarnati e coll. 1983).

È stata recentemente descritta nel gatto l'esistenza di proiezioni del corpo striato al **nucleo subtalamico** (Beckstead 1983b; Royce e Laine 1984). Si tratta di una connessione reciproca, poiché, come già detto, il nucleo subtalamico invia a sua volta proiezioni al neostriato.

L'esistenza di una connessione diretta alla **corteccia cerebrale** è stata ipotizzata per la prima volta da Ramón y Cajal (1895, 1904), il quale ha osservato che il neostriato invia proiezioni alla corteccia cerebrale mediante collaterali assoniche delle grandi cellule striatali. La prima conferma di questa osservazione è stata ottenuta mediante studi fisiologici (Purpura e coll. 1958) e poi negata sulla base di ricerche neuroanatomiche classiche. L'uso di molecole traccianti ha fornito una ulteriore conferma anatomica dell'esistenza di un esiguo contingente di neuroni striatali di grandi dimensioni, localizzati sia nel nucleo caudato che nel putamen, che proiettano alla cortec-

19. Con questo neologismo anatomico Heimer e Wilson (1975) hanno indicato alcune formazioni situate ventralmente al globo pallido, che essi hanno osservato nel cervello del ratto. Si tratta di un territorio delimitato, in questa specie, dal prolungamento della commessura anteriore in direzione temporale, perciò è detto anche porzione infracommissurale del globo pallido. In pratica, questa formazione coincide in gran parte con la sostanza innominata, si estende anteriormente nel tubercolo olfattivo, ma esclude il nucleo basale di Meynert, che è contenuto nella porzione più caudale della sostanza innominata.

cia cerebrale (Jayaraman 1980; Parent e coll. 1981a; Reinoso-Suarez e coll. 1982; Ribak e Kramer 1982; Royce e Laine 1984). Secondo Parent e coll. (1981a) e Ribak e Kramer (1982) i neuroni striocorticali contengono acetilcolinesterasi e sono identici ai neuroni colinergici magnocellulari ricchi in acetilcolinesterasi localizzati nel nucleo basale di Meynert.

Citoarchitettura del paleostriato

Secondo Fox e Rafols (1976) il globo pallido deriva il suo aspetto chiaro, per cui è così denominato, dalla presenza del massiccio fascio strio-pallido-nigrico, che lo attraversa. Questo fascio rende anche ragione della distribuzione poco compatta dei neuroni pallidali e della loro disposizione in relazione alle fibre afferenti (figura 24). La principale differenza citologica tra il globo pallido e il neostriato consiste nelle caratteristiche delle cellule nervose prevalenti: qui prevalgono largamente i neuroni di grandi dimensioni, laddove nel neostriato questi costituiscono circa l'uno per cento del numero totale delle cellule nervose (si veda: Pasik e coll. 1979). Le ricerche basate sulla metodica di Nissl (Foix e Nicolesco 1925) e sul metodo di Golgi (Fox e coll. 1966, 1974a; Danner e Pfister 1981; Iwahori e Mizuno 1981; DiFiglia e coll. 1982b; François e coll. 1984; Yelnik e coll. 1984) hanno infatti dimostrato che il globo pallido contiene un gran numero di cellule grandi e una minoranza di neuroni più piccoli. I grandi neuroni pallidali rappresentano una popolazione omogenea, che è presente, nelle diverse specie animali, in entrambe le parti del globo pallido e nel nucleo entopeduncolare. Hanno forma triangolare, fusata o poligonale, e dimensioni somatiche comprese tra 20 e 60 μm (figura 13); sono dotati di dendriti lunghi e spessi con sviluppo regolare; l'arborizzazione dendritica giace completamente su di un piano discoidale, che nei primati ha un diametro di circa 1,5 mm, con l'asse principale parallelo alle lamine midollari e perpendicolare, quindi, agli assoni striopallidali (figura 24). Nel globo pallido è possibile os-

servare anche neuroni di dimensioni medie e piccole. I primi, con diametro di 23-34 μm , forma triangolare, dendriti sottili e arborizzazione simile a quella dei neuroni di grandi dimensioni, non sono stati osservati nell'uomo; sembra che nei primati siano localizzati solo nel polo rostrale della parte mediale e lungo il confine laterale della parte laterale (François e coll. 1984). I neuroni piccoli, con diametro somatico di 15-21 μm e dendriti corti e sottili, hanno l'aspetto di cellule del secondo tipo di Golgi, sono presenti in tutte le porzioni del globo pallido e rappresentano probabilmente interneuroni.

Nel globo pallido è facile osservare terminali nervosi, che sono prevalentemente costituiti da grandi vescicole pleomorfe disposte a forma di rosette intorno a un dendrite. Si tratta dei terminali assonici provenienti dal neostriato, che nei ratti costituiscono lo 84% di tutti i terminali pallidali (Falls e coll. 1983) e nei primati circa il 65% dei terminali della parte laterale e il 79% di quelli della parte mediale (Hassler e Chung 1984). È possibile osservare anche terminali ripieni di vescicole sinaptiche rotonde o irregolari, che formano contatti asimmetrici con ramificazioni dendritiche distali e costituiscono circa lo 8-12% dei contatti sinaptici. Non è stato ancora possibile identificare con certezza le popolazioni cellulari che danno origine a queste sinapsi.

Il **GABA** è il principale neurotrasmettitore contenuto nel globo pallido. I grandi neuroni pallidali di entrambe le parti di questo nucleo si colorano con la metodica immunoistochimica per la decarbossilasi dell'acido glutammico (Oertel e coll. 1984; Mugnaini e Oertel 1985). In uno studio basato sulla colorazione immunoistochimica del GABA, Parent e coll. (1987) hanno osservato che in pratica tutti i neuroni del globo pallido contengono GABA. È stata anche osservata la presenza di neuroni contenenti **sostanza P**, con le caratteristiche dei grandi neuroni striatali, localizzati prevalentemente nella parte laterale (Cuellar e Kanazawa 1978; Marshall e coll. 1983). È pos-

sibile, perciò, che questo neuropeptide coesista con il GABA nelle stesse cellule, e che esso contribuisca alla ricca innervazione della sostanza nera da parte di fibre contenenti sostanza P. Araki e coll. (1985) hanno anche dimostrato che la proiezione GABAergica pallidonigrica innerva la sostanza nera in modo più massiccio della via GABAergica strionigrica.

Odologia del paleostriato

Il globo pallido riceve la proiezione neostriopallidale, che integra e convoglia verso il talamo, la sostanza nera e altri centri sottocorticali. Le connessioni efferenti sono principalmente devolute alla parte mediale; la parte laterale invece intrattiene importanti connessioni di circuito, tra le quali spicca per importanza la proiezione pallido-subtalamo-pallidale.

Connessioni afferenti

Come già accennato, le proiezioni che provengono dal **nucleo caudato** e dal **putamen** sono largamente prevalenti. Si tratta di un sistema organizzato in modo topografico, in cui le proiezioni del nucleo caudato occupano il terzo dorsale del globo pallido, quelle del putamen ne occupano i due terzi ventrali. I due contingenti caudatopallidale e putaminopallidale differiscono non solo per le caratteristiche di distribuzione topografica, ma anche per le loro competenze, che sono rispettivamente associative e sensorimotorie (figura 34; si veda pag. 92). Entrambi i fasci sono disposti in modo parallelo alle lamine midollari, ed entrano nel globo pallido con una disposizione regolare; la modalità di terminazione delle loro fibre è stata studiata recentemente (Chang e coll. 1982; Wilson e Phelan 1982). Gli assoni neostriopallidali sviluppano due ramificazioni distinte all'interno del globo pallido: subito dopo l'ingresso in questa struttura si ramificano in una arborizzazione terminale pros-

simale, che occupa uno spazio sviluppato più in senso dorsoventrale che lateromediale. Questa arborizzazione coincide con la già descritta distribuzione discoidale dei dendriti, che caratterizza l'organizzazione del globo pallido (Percheron e coll. 1984), e costituisce la base strutturale per realizzare una massiccia convergenza di informazioni sui neuroni del globo pallido mediante le fibre provenienti dal neostriato disposte tangenzialmente allo sviluppo dendritico. La seconda arborizzazione terminale degli assoni neostriopallidali è situata in profondità, e il suo significato funzionale non è noto. Nel ratto, la stimolazione elettrica del neostriato produce potenziali postsinaptici inibenti con una latenza di 5,1-9,8 ms (Park e coll. 1982); la natura inibente di questo collegamento conferma l'ipotesi, già discussa, che le fibre utilizzino come trasmettitore il GABA. Nel globo pallido esiste una particolare distribuzione di neuropeptidi: le fibre che terminano nella parte laterale del globo pallido contengono met-enkefalina, mentre quelle che terminano nella parte mediale contengono sostanza P (Bouras e coll. 1984; Beckstead e Kersey 1985; Haber e Watson 1985). Non è chiaro quale sia il preciso ruolo funzionale di questa evidente differenza; tuttavia, è possibile affermare con Beckstead e Kersey (1985) che la parte laterale, che è dotata principalmente di circuiti intrinseci ai gangli motori, è sotto l'influsso encefalinergico, mentre la parte mediale, che rappresenta la principale struttura efferente dei gangli motori, è sotto l'influsso della sostanza P (figura 17).

Le proiezioni afferenti dal **nucleo subtalamico** rappresentano, per importanza, il secondo contingente di informazioni per il globo pallido. Si tratta di una connessione organizzata in modo topografico, che raggiunge entrambe le parti del globo pallido e si distribuisce in modo più massiccio nella parte mediale. Nei primati è stato dimostrato che i neuroni disposti nella porzione mediale e caudale del nucleo subtalamico sono prevalentemente collegati con la parte mediale del globo pallido; i neuroni disposti al centro del nucleo in-

nervano la quasi totalità della parte laterale; infine, i neuroni situati nel terzo laterale del nucleo subtalamico inviano pochissime fibre al globo pallido (Carpenter e coll. 1981a, b). Nel ratto è stato anche dimostrato che la quasi totalità dei neuroni subtalampallidali è collegata in via collaterale con la sostanza nera (van der Kooy e Hattori 1980b; Kita e coll. 1983a). I dati elettrofisiologici concordano con questa osservazione, poiché la stimolazione elettrica del nucleo subtalamico è in grado di produrre, con una latenza breve, risposte che inibiscono l'attività spontanea dei neuroni pallidali e altre che eccitano i neuroni della sostanza nera (Hammond e coll. 1983b). L'esistenza di effetti funzionali di segno opposto nelle due strutture può essere spiegata con la presenza di un interneurone a livello della sostanza nera. Parent e coll. (1984b) hanno confermato anatomicamente l'esistenza di neuroni con proiezione duplice, la cui presenza, però, è stata osservata solo nella porzione centrale del nucleo subtalamico. Il neurotrasmettitore utilizzato da queste vie è il GABA (si veda anche pag. 65). Infatti, nei primati l'iniezione diretta di farmaci antiGABAergici nel nucleo subtalamico (ad esempio, di picrotossina o di bicucullina) produce una ipercinesia molto intensa, che somiglia al ballismo osservato nell'uomo (Crossman e coll. 1984), come verrà discusso più avanti (si veda pag. 155). In accordo con questi dati, nel ratto è stato osservato che l'applicazione iontoforetica di GABA nel nucleo entopeduncolare inibisce l'attività spontanea dei neuroni ivi contenuti e contrasta l'inibizione causata in questa struttura dalla stimolazione del nucleo subtalamico (Rouzaire-Dubois e coll. 1983).

Il globo pallido riceve anche proiezioni afferenti da diverse strutture del tronco. La **sostanza nera** invia collaterali assoniche delle fibre dopaminergiche destinate al neostriato (Lindvall e Björklund 1979). Si tratta di una innervazione certamente non paragonabile a quella del neostriato, che si distribuisce prevalentemente alla parte mediale del globo pallido e, in minima parte, anche alla parte

laterale (Parent e Smith 1987a). Anche il **nucleo dorsale del rafe** invia collaterali assoniche, serotoninergiche, al globo pallido. Si tratta di terminali eccitanti che costituiscono contatti sinaptici asimmetrici con grandi neuroni pallidali di proiezione (Pasik e coll. 1984). Le connessioni afferenti dal **nucleo peduncolopontino** sono state scoperte di recente (Jackson e Crossman 1983). Si tratta di un collegamento reciproco, come si dirà più avanti, con questo nucleo che rappresenta il più importante aggregato di neuroni colinergici nel tronco (Sugimoto e coll. 1984a). La stimolazione elettrica del nucleo peduncolopontino ha un'influenza eccitante sui neuroni del globo pallido, che forse giustifica la caratteristica attività elettrica ad alta frequenza di queste cellule (Gonya-Magee e Anderson 1983).

Connessioni efferenti

La parte mediale del globo pallido è il principale sito di origine dei collegamenti efferenti. Queste si organizzano in un grosso fascio, denominato "ansa lenticolare" (Monakow 1895), che distribuisce le proiezioni pallidali al talamo, all'abenula e al tegmento mesencefalico. Nei primati le proiezioni dirette al **talamo** sono organizzate in modo topografico (Nauta e Mehler 1966). La porzione rostrale e dorsale della parte mediale, che riceve soprattutto proiezioni dal nucleo caudato, è collegata con la porzione principale del nucleo ventrale anteriore (parte magnocellulare); la porzione caudale e ventrale della parte mediale, che riceve soprattutto proiezioni dal putamen, proietta alla porzione orale del nucleo ventrale laterale (si veda: Carpenter 1981; DeVito e Anderson 1982). Accade, perciò, che la compartimentazione delle competenze funzionali (rispettivamente associative e sensorimotorie, si veda pag. 92) che esiste tra nucleo caudato e putamen, sia conservata sia nel globo pallido che nel talamo (DeLong e coll. 1983a). Inoltre, il territorio di terminazione delle vie pallidotalamiche è chiaramente distinto da quello delle proiezioni cerebellotalamiche e ni-

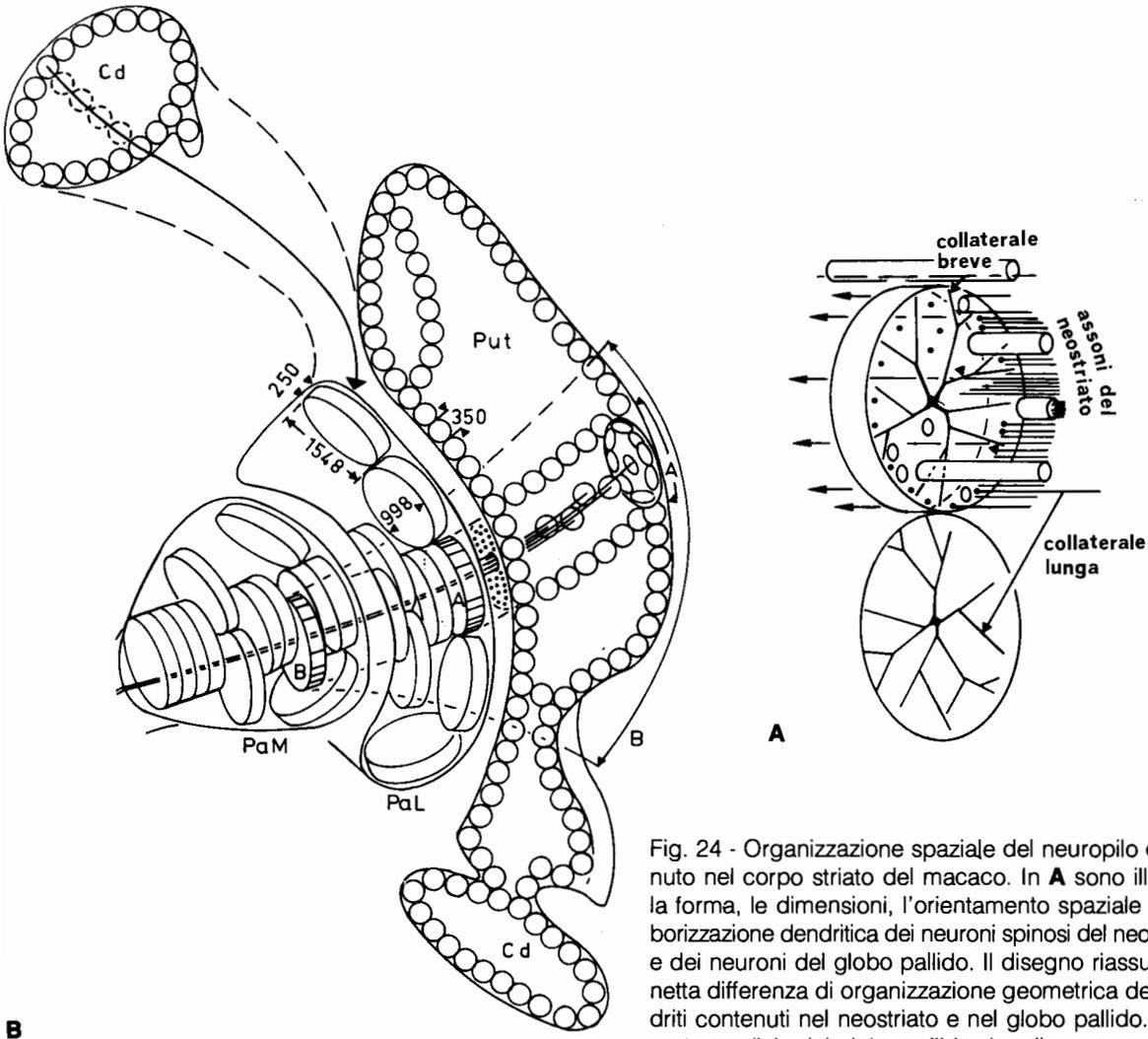


Fig. 24 - Organizzazione spaziale del neuropilo contenuto nel corpo striato del macaco. In **A** sono illustrati la forma, le dimensioni, l'orientamento spaziale e l'arborizzazione dendritica dei neuroni spinosi del neostriato e dei neuroni del globo pallido. Il disegno riassume la netta differenza di organizzazione geometrica dei dendriti contenuti nel neostriato e nel globo pallido. Nella parte mediale del globo pallido si realizza una convergenza di informazioni maggiore che nella parte laterale; infatti, sul disco dendritico A, contenuto nella parte

laterale del globo pallido, convergono le informazioni contenute nella porzione A del putamen, mentre sul disco dendritico B, contenuto nella parte mediale del globo pallido, convergono le informazioni contenute nel ben più ampio territorio B del putamen. La figura **B** riassume i rapporti spaziali che intercorrono tra un disco dendritico contenuto nel globo pallido e gli assoni provenienti dal neostriato. **Abbreviazioni:** Cd, nucleo caudato; PaL, parte laterale del globo pallido; PaM, parte mediale del globo pallido; Put, putamen. I numeri indicano le dimensioni in micrometri. Da Percheron e coll. (1984), con modifiche.

grotalamiche (si vedano: Asanuma e coll. 1983; Ilinsky e coll. 1985). Nei primati è stato dimostrato che alcuni fasci collaterali dell'ansa lenticolare terminano nella porzione rostrale parvicellulare del nucleo centromediano (Nauta e Mehler 1966; Carpenter 1981); nel gatto sono state dimostrate proiezioni simili, con ori-

gine nel nucleo entopeduncolare, e terminazione nei nuclei ventrale anteriore, ventrale laterale e centromediano (Larsen e McBride 1979; Nauta 1979). Nel gatto, queste proiezioni sono apparentemente prive di una organizzazione topografica (Larsen e McBride 1979) e raggiungono anche gli stessi nuclei del talamo

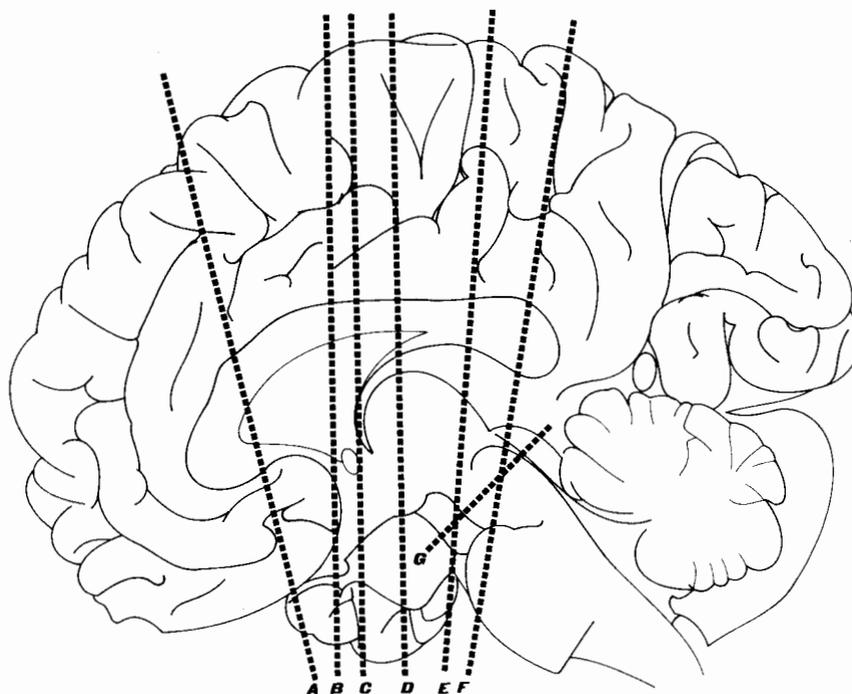


Fig. 25 - Rappresentazione di un encefalo umano sezionato sagittalmente lungo la linea mediana ed osservato dal lato mediale. Le linee tratteggiate indicano il livello delle sezioni rappresentate nelle figure 9 (A), 10 (B), 11 (C), 26 (D), 27 (E), 28 (F) e 30 (G).

controlaterale (Nauta 1979; Nakano e coll. 1983).

La parte mediale del globo pallido invia anche proiezioni ai **nuclei dell'abenula**, che si distribuiscono principalmente alla metà laterale del nucleo abenulare laterale (Nauta 1974; Herkenham e Nauta 1977a). Sembra che questo collegamento vada incontro a una riduzione progressiva nel corso della evoluzione filogenetica: nel ratto tutti i neuroni localizzati nei due terzi rostrali del nucleo entopeduncolare proiettano all'abenula (Herkenham e Nauta 1977a; van der Kooy e Carter 1981); nei primati, invece, la via pallidoabenulare deriva da una popolazione specifica di neuroni localizzati alla periferia mediale della parte mediale del globo pallido, che debordano ampiamente nell'area ipotalamica laterale (Parent e De Bellefeuille 1982).

La via pallidotegmentale è particolarmente sviluppata nei primati. Gli assoni si distaccano dall'ansa lenticolare a livello del campo H di Forel per dirigersi ventralmente e lateralmente verso il nucleo rosso: terminano nella parte compatta del **nucleo peduncolopontino**, a livello della giunzione pontomesencefalica (Parent e De Bellefeuille 1982). Nel ratto e nel gatto la via pallidotegmentale è costituita da un numero alquanto ridotto di neuroni entopeduncolari; nel gatto, ad esempio, questi costituiscono circa l'uno per cento di tutti i neuroni entopeduncolari (Carter e Fibiger 1978; Larsen e McBride 1979; Nauta 1979).

Dalla parte laterale del globo pallido traggono origine proiezioni efferenti meno massicce di quelle che derivano dalla parte mediale. Esse sono dirette al **nucleo subtalamico** e costituiscono l'arco di un importante circuito ri-

flesso pallido-subtalamo-pallidale. È una via organizzata in modo topografico: nei primati i neuroni situati nella porzione rostrale della parte laterale proiettano ai due terzi mediali della porzione rostrale del nucleo subtalamico e alla regione centrale del suo terzo medio; i neuroni della regione centrale della parte laterale proiettano al terzo laterale del nucleo subtalamico per tutta la sua estensione rostrocaudale (Carpenter e coll. 1981a, b). Sia nel gatto che nei primati la stimolazione elettrica della parte laterale del globo pallido deprime l'attività cellulare spontanea nel nucleo subtalamico (si veda: Ohye e coll. 1976). Nel ratto è stato osservato che la stimolazione del globo pallido produce potenziali postsinaptici inibenti di breve durata nelle cellule del nucleo subtalamico, a cui seguono potenziali postsinaptici eccitanti (Kita e coll. 1983b). Le ricerche farmacologiche, condotte dopo lesioni sperimentali, hanno suggerito che le vie pallidosubtalamiche utilizzino come neurotrasmettitore il GABA (Fonnum e coll. 1978; Rouzair-Dubois e coll. 1980; van der Kooy e coll. 1981b; Vincent e coll. 1982). La dimostrazione di terminali ricchi di GABA disposti attorno ai pericari nel nucleo subtalamico (Parent e Smith 1986), ha poi avvalorato questa ipotesi.

La parte laterale del globo pallido è collegata direttamente anche con il **neostriato** e con la **sostanza nera**, come riferito nei paragrafi relativi a queste strutture.

Haber e coll. (1985) hanno sottolineato che le connessioni efferenti del globo pallido dorsale sono nettamente distinte da quelle del globo pallido ventrale. Queste ultime sono dirette in particolare al nucleo mediodorsale del talamo, all'ipotalamo, all'area tegmentale ventrale, e al tegmento mesencefalico caudale.

IL NUCLEO SUBTALAMICO

L'esistenza del nucleo subtalamico è stata descritta per la prima volta nel trattato di Luys (1865): si tratta di una formazione di dimen-

sioni non grandi, posta lungo la superficie dorsomediale della porzione peduncolare della capsula interna (figura 26). Nel corso dell'evoluzione filogenetica il nucleo subtalamico si ingrandisce, pur mantenendo un rapporto costante con le dimensioni globali del cervello (Bonin e Sharrif 1951). Non c'è accordo sull'origine embriogenetica del nucleo subtalamico. Dopo la prima descrizione di Gilbert (1935), che ne ha identificato il sito di origine in un'area immediatamente caudale al nucleo mammillare, Papez (1940) ha collegato l'origine del nucleo subtalamico e del tegmento pre-rubrale alla lamina basale del mesencefalo. In seguito sono state avanzate diverse altre ipotesi: secondo Kuhlenbeck (1948; Kuhlenbeck e Haymaker 1949), il nucleo subtalamico deriva dalla parte dorsocaudale della colonna cellulare ipotalamica laterale; per Richter (1965) esso deriva invece, così come entrambe le parti del globo pallido, dalla "zona longitudinale subtalamica" (si veda anche: Kahle 1956). In uno studio molto recente, basato sull'uso di traccianti radioattivi, Marchand (1987) ha avvalorato la prima ipotesi, poiché ha osservato che il sito di origine embriogenetica consiste in una zona germinativa situata caudalmente lungo la porzione dorsale del recesso mammillare; da qui i neuroni migrano, in direzione radiale e dorsale, lungo lo strato marginale del diencefalo ventrale.

Citoarchitettura

Nei primati, i neuroni del nucleo subtalamico hanno dimensioni medie e contengono nuclei ampi, ricchi di cromatina e con un nucleolo ben demarcato. Nonostante il citoplasma sia basofilo, le zolle di Nissl non sono ben evidenti al suo interno (Whittier e Mettler 1949a). Le prime descrizioni di Luys (1865) e di Forel (1877) hanno rilevato la presenza di ammassi di pigmento marrone nelle cellule del nucleo subtalamico dell'uomo e non in quelle del reo. In entrambe le specie vi sono comunque cellule multipolari, rotonde e piramidali, e anche cellule fusate, orientate lungo i fasci di fi-

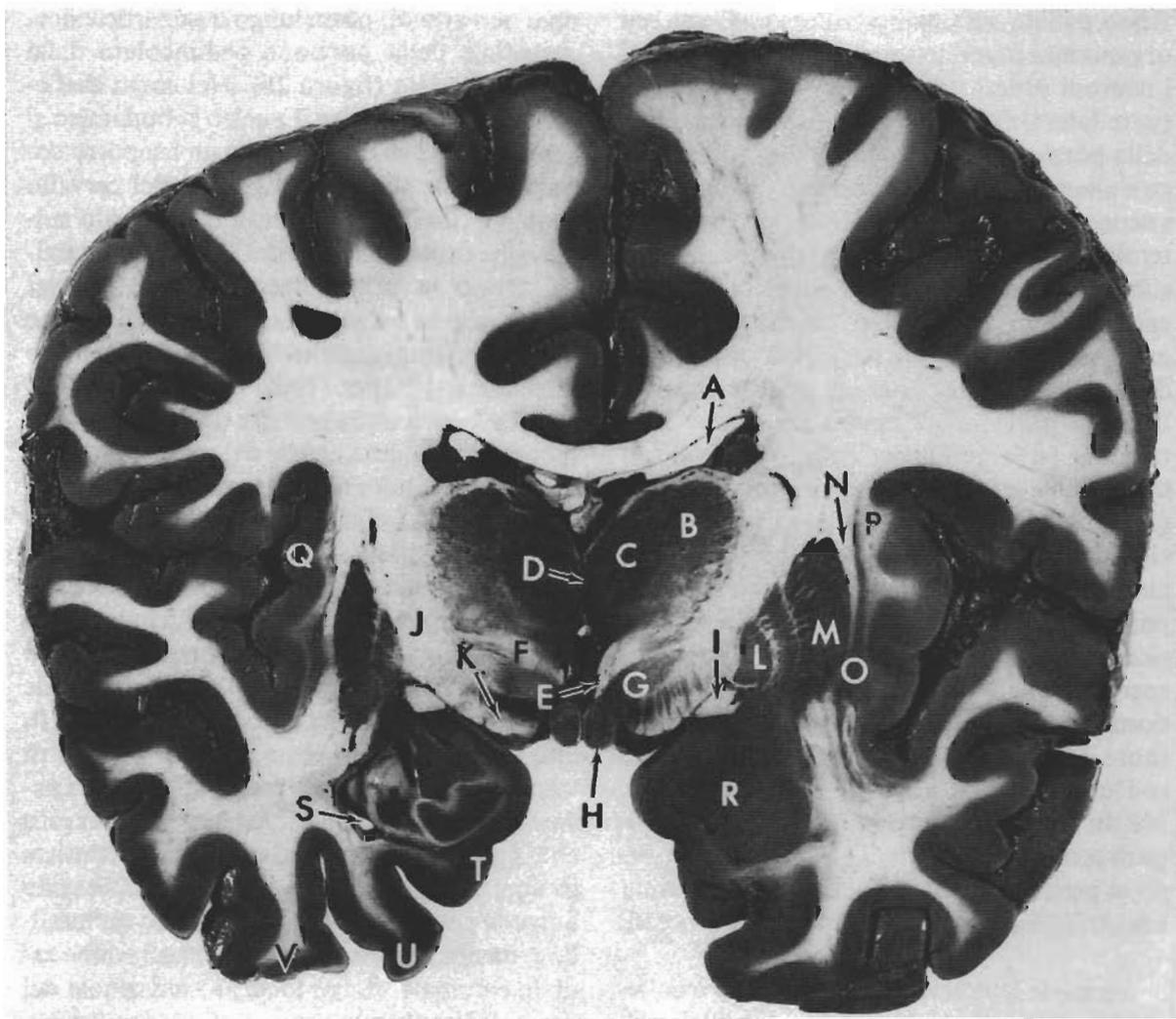


Fig. 26 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello dei corpi mammillari. Il livello di sezione è indicato con D nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, ventricolo laterale (parte centrale); B, nuclei laterali del talamo; C, nuclei mediali del talamo; D, commessura intertalamica; E, fascio mammillotalamico; F, fascicolo lenticolare; G, nucleo subtalamico; H, corpo mammillare; I, tratto ottico; J, capsula interna (braccio posteriore); K, fascio corticospinale; L, globo pallido (parte mediale); N, capsula esterna; O, claustrum; P, capsula estrema; Q, insula; R, amigdala; S, ventricolo laterale (corno inferiore); T, circonvoluzione paraippocampale; U, circonvoluzione occipitotemporale; V, circonvoluzione temporale inferiore. Da Watson (1977).

bre capsulari lungo i margini del nucleo. Questa ricchezza cellulare contribuisce alla presenza di un neuropilo molto abbondante. I primi studi citologici sulle diverse varietà cellulari contenute nel nucleo subtalamico hanno fornito risultati in parte contrastanti (Foix e Nicolesco 1925; Kodama 1928a, b). In uno studio basato sulla metodica di Golgi, Rafols e Fox

(1976) hanno descritto l'esistenza di tre principali varietà cellulari, di cui i due tipi principali sono i neuroni raggiati e i neuroni fusati e allungati. Le **cellule raggiate** sono dotate di poche spine somatiche delicate e di alcuni tronchi dendritici (da 5 a 8), i quali danno origine a ramificazioni molto ramificate, che si estendono per oltre 400 μm ; i dendriti di queste cel-

lule sono più sottili di quelli osservati nei neuroni del globo pallido e della sostanza nera; in questi neuroni le spine sono a volte anche presenti sui tronchi dendritici. I **neuroni fusati e allungati** sono meno numerosi dei precedenti, sono prevalentemente distribuiti in prossimità della capsula del nucleo e sono dotati di dendriti polari. Gli **interneuroni** sono cellule di piccole dimensioni dotate di pochi dendriti ad andamento tortuoso, di cui non è possibile evidenziare l'assone con il metodo di Golgi. In uno studio successivo, Iwahori (1978) ha osservato che il nucleo subtalamico del gatto contiene soltanto cellule poligonali. Anche Yelnik e Percheron (1979) hanno osservato (sia nel gatto, che nelle scimmie e nell'uomo) la presenza di una popolazione omogenea di cellule proiettive. Nel ratto ed in altri mammiferi inferiori l'organizzazione spaziale dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico è globalmente diversa, mentre il loro aspetto citologico è paragonabile a quello osservato nelle altre specie (Hammond e Yelnik 1983; Kita e coll. 1983a; Afsharpour 1985). Pearson e coll. (1985) hanno eseguito nel galagone uno studio morfometrico del nucleo subtalamico su preparati colorati con la metodica di Golgi, e hanno confermato la presenza delle tre classi di neuroni già descritte da Rafols e Fox (1976). Anche Romansky e Usunoff (1985) hanno descritto la presenza di tre tipi cellulari, osservati in microscopia elettronica: neuroni spinosi di grandi dimensioni (con diametro superiore a $18 \mu\text{m}$) che costituiscono circa il 25% del totale e ricevono gran parte delle connessioni afferenti, cellule di dimensioni medie (inferiori a $12 \mu\text{m}$), che costituiscono circa il 50% del totale, e cellule di dimensioni piccole, che comprendono il 5% circa del totale. A questi tipi si aggiunge una quota di neuroni non classificabili sul piano ultrastrutturale.

Nonostante i primi studi istochimici ed immunostochimici sul nucleo subtalamico abbiano dimostrato la presenza di neuroni contenenti decarbossilasi dell'acido glutammico e GABA (Mugnaini e Oertel 1985), è ormai inequivocabilmente accettato che questa struttu-

ra è composta da una popolazione omogenea di neuroni contenenti un aminoacido eccitante (probabilmente glutammato). Sono da considerare, pertanto, obsolete le ricerche basate sul trasporto selettivo dei precursori di neurotrasmettitori (Nauta e Cuénod 1982) e sulla risposta microiontoforetica di farmaci (Rouzaire-Dubois e coll. 1983), che hanno avvalorato l'ipotesi che la via subtalampallidale sia GABAergica, quindi inibente. Smith e Parent (1988), infatti, hanno infatti utilizzato un antisiero altamente specifico per il GABA, con il quale è stato possibile osservare che non vi sono neuroni del nucleo subtalamico che contengono questo neurotrasmettitore, ma che la maggior parte di essi sono circondati da terminali GABAergici. Gli stessi autori hanno anche osservato che tutti i neuroni del nucleo subtalamico contengono glutammato, un aminoacido eccitante. Pertanto, è possibile affermare che il nucleo subtalamico rappresenti l'unica formazione eccitante dei gangli motori (figura 36).

Odologia

La principale connessione **afferente** del nucleo subtalamico proviene, come già detto, dalla parte laterale del **globo pallido** ed è GABAergica (Vogt e Vogt 1920; Nauta e Mehler 1966; Kim e coll. 1976). Le **aree corticali** motorie (aree 4, 6 e 8 di Brodmann) proiettano in modo topografico al nucleo subtalamico (Hartmann-von Monakow e coll. 1978; Kitai e Deniau 1981); si tratta di proiezioni eccitanti, verosimilmente glutammatergiche, che sono costituite principalmente da collaterali degli assoni efferenti dalla corteccia, che decorrono nel peduncolo cerebrale (Kitai e Kita 1986; Rouzaire-Dubois e Scarnati 1987; Smith e Parent 1988). Il nucleo subtalamico riceve anche proiezioni afferenti dal **complesso centromediano-parafascicolare**, che forse rappresentano collaterali assoniche dei neuroni talamo-striatali (Sugimoto e coll. 1983; Sugimoto e Hattori 1983). Una ricerca molto recente, basata su metodiche iontoforetiche e di traspor-

to assonico (Cambell e coll. 1985), ha mostrato che il nucleo subtalamico riceve anche proiezioni dopaminergiche dalla **sostanza nera**.

I primi studi sulla organizzazione delle **connessioni efferenti** del nucleo subtalamico (Glees e Wall 1946; Whittier e Mettler 1949a; Carpenter e Strominger 1967) hanno mostrato che questa formazione proietta al **globo pallido** e alla **sostanza nera**. Lo sviluppo delle metodiche di tracciamento assonico ha confermato l'importanza di queste due proiezioni efferenti (Carpenter e coll. 1981a, b; Nauta e Mehler 1966; Kanazawa e coll. 1976), che sono dirette alla parte mediale del globo pallido (Nauta e Cole 1978) ed alla parte reticolata della sostanza nera (Steindler e Deniau 1980). Van der Kooy e Hattori (1980b) hanno osservato che le vie subtalamopallidale e subtalamonigrica sono costituite da collaterali assoniche, poiché circa il 94% dei neuroni situati nel nucleo subtalamico proietta a entrambe queste formazioni. In sintesi, perciò, è possibile affermare che il nucleo subtalamico è sotto il controllo della parte laterale del globo pallido e controlla contemporaneamente la parte mediale del globo pallido e la sostanza nera.

Jackson e Crossman (1981) hanno osservato che il nucleo subtalamico invia anche proiezioni alle stesse **aree corticali** da cui riceve informazioni dirette; si tratta di una connessione ipsilaterale quantitativamente meno importante della via corticosubtalamica, di cui rispetta l'organizzazione topografica (Miyata 1986). Ricerche recenti hanno poi mostrato che il nucleo subtalamico invia anche un contingente di proiezioni dirette al **neostriato** (Beckstead 1983b; Royce e Laine 1984). Secondo Parent e Smith (1987b), nei primati il nucleo subtalamico è organizzato in modo significativamente diverso che nelle specie inferiori: infatti, nei saimiri, la maggior parte delle proiezioni efferenti (80%) trae origine da neuroni localizzati nella porzione dorsale del nucleo e termina nel globo pallido e nel putamen, mentre un contingente minore di fibre (circa il 20%) trae origine da neuroni situati ventralmente, che

proiettano alla sostanza nera o al nucleo caudato. In questa specie, solo il 10% dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico darebbe origine a proiezioni collaterali dirette sia al globo pallido che alla sostanza nera. Inoltre, il nucleo subtalamico intrattiene anche connessioni reciproche con il nucleo **peduncolopontino** (si veda: Hammond e coll. 1983a; Jackson e Crossman 1983).

IL NUCLEO ROSSO

Il nucleo rosso non figura nell'elenco dei gangli motori (tabella 1), poiché è essenzialmente sotto il controllo diretto del cervelletto e della corteccia cerebrale, come si dirà qui di seguito. Tuttavia, fin dalla prima descrizione di Wilson (1912), questa formazione è stata tradizionalmente elencata tra le strutture extrapiramidali, soprattutto per l'importanza delle sue proiezioni discendenti, che si riteneva fossero organizzate in modo parallelo al fascio corticospinale (si veda pag. 9). Guillian e Mollaret (1931) hanno ipotizzato che le connessioni del nucleo rosso siano implicate nella patogenesi del mioclono palatale, il che è stato poi smentito dalle ricerche successive (si veda pag. 354). Pertanto, qualunque trattazione anatomica che trascuri di discutere in modo analitico le ragioni per cui il nucleo rosso sia escluso dall'insieme dei gangli motori sarebbe oggi incompleta.

Il nucleo rosso deve il nome al suo colore giallorosa che può essere osservato nei preparati a fresco. Questa caratteristica è dovuta alla presenza di una vascolarizzazione particolarmente ricca, superiore del 30% a quella del globo pallido, che è dotato di una densità cellulare doppia di quella del nucleo rosso (Hough e Wolff 1939). Il nucleo rosso risalta rispetto alle strutture circostanti anche per l'aspetto rotondo, che deriva dalla capsula fibrosa formata da fasci di fibre appartenenti principalmente al peduncolo cerebellare superiore e al lemisco mediale (figura 27). Il nucleo si estende per tutto il mesencefalo e in parte nel diencefalo

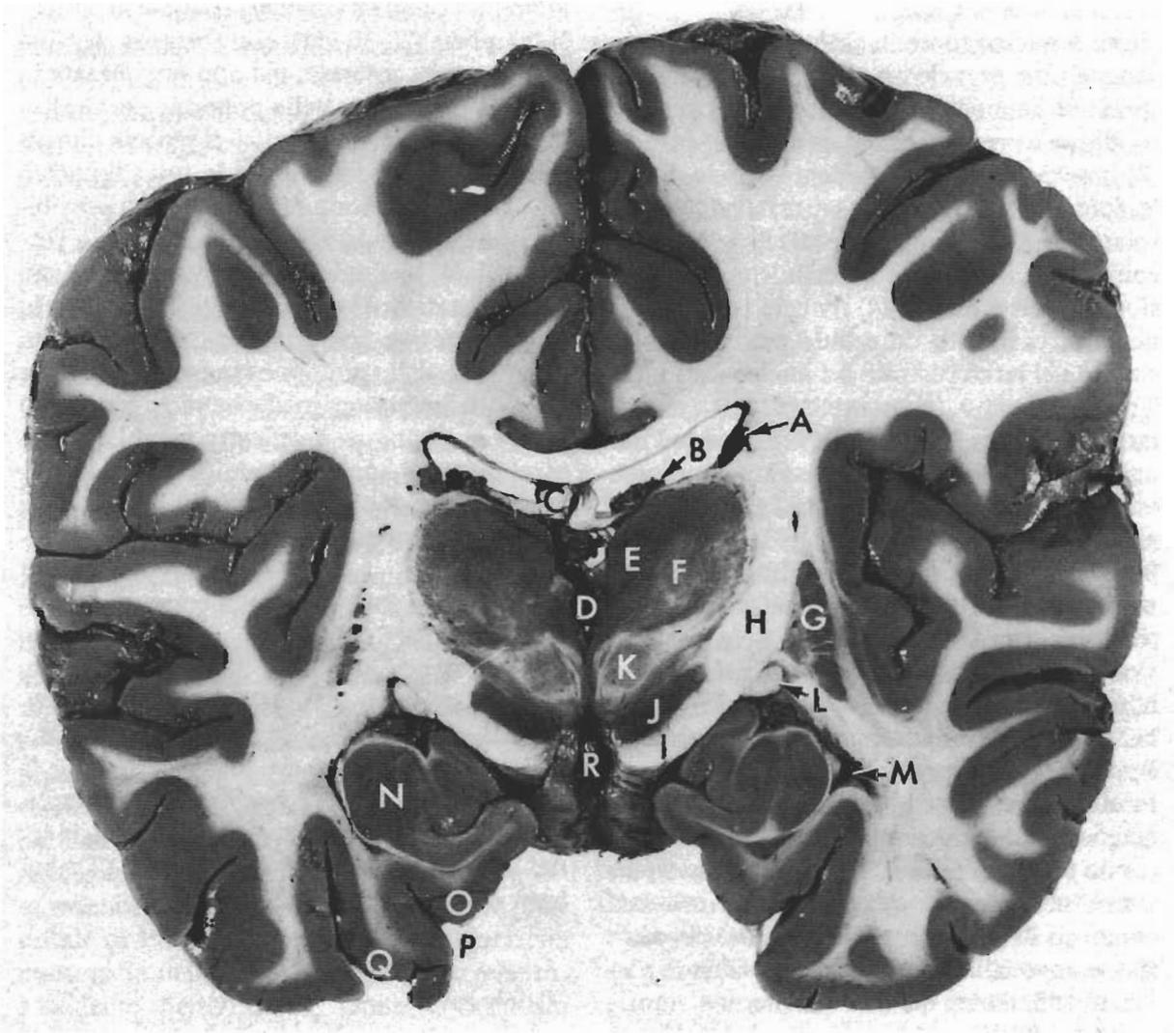


Fig. 27 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello della estremità rostrale del nucleo rosso. Il livello di sezione è indicato con E nella figura 25. **Abbreviazioni;** A, nucleo caudato (in prossimità della giunzione tra la testa e la coda); B, plesso corioideo nel ventricolo laterale; C, fornice; D, terzo ventricolo; E, nuclei mediali del talamo; F, nuclei laterali del talamo; G, porzione caudale del putamen; H, capsula interna (braccio posteriore); I, fascio corticospinale; J, sostanza nera; K, nucleo rosso; L, tratto ottico; M, ventricolo laterale (corno inferiore); N, ippocampo; O, circonvoluzione paraippocampale; P, scissura collaterale; Q, circonvoluzione occipitotemporale; R, fossa interpenduncolare. Da Watson (1977).

caudale; è attraversato, nella parte centrale, dalle radici del nervo oculomotore, e, nella parte rostrale, dal fascicolo retroflesso.

Citoarchitettura

Hatschek (1907) ha proposto per primo di

distinguere il nucleo rosso in una porzione magnocellulare più caudale, contenente grandi cellule nervose multipolari, e in una porzione parvicellulare, con cellule più piccole di forma diversa. Lo stesso autore ha anche osservato che la porzione parvicellulare si estende in parallelo con l'evoluzione filogenetica. Questa impostazione è stata ampliata e resa più

complessa da Monakow (1909), il quale ha distinto il nucleo rosso in cinque parti, rappresentate con prevalenza diversa nelle diverse specie di animali: (1) il nucleo magnocellulare, disposto ventralmente, con cellule grandi; (2) il corno laterale contenente cellule piccole, rotonde o stellate; (3) la parte reticolare dorsolaterale, detta anche nucleo gelatinoso, composta interamente da cellule con dimensioni piccole o medie; (4) il nucleo dorsale reticolare, costituito da cellule molto piccole, situato nel terzo rostrale del nucleo rosso; (5) il nucleo minimo, incostante e assente nell'uomo. Davenport e Ranson (1930) hanno ritenuto che la porzione parvicellulare non possa essere suddivisa, e hanno distinto solo i gruppi cellulari "compatti" (caudali) da quelli "diffusi" (rostrali). Fuse (1937a, b) ha successivamente confermato e leggermente modificato la distinzione in quattro unità (con esclusione del nucleo minimo) operata da Monakow. A differenza di questi, però, Fuse (1937b) ha osservato che la porzione magnocellulare è più sviluppata nei primati che nei carnivori. In effetti, nel cervello dell'uomo la porzione magnocellulare è ben sviluppata, tanto che, secondo Grofová e Marsala (1959), questa può essere suddivisa in quattro gruppi cellulari composti di 150-200 cellule ciascuno. In altre specie, invece, la porzione magnocellulare non è ben demarcata: nel gatto esiste una transizione graduale tra neuroni piccoli localizzati rostralmente e neuroni grandi localizzati caudalmente (Brodal e Gogstad 1954). Nel reso (a cui Monakow, 1909, ha attribuito un aspetto di transizione tra l'uomo e i mammiferi meno evoluti), le cellule di piccole dimensioni sono presenti in tutto il nucleo rosso, anche nella porzione caudale, dove sono frammiste ai neuroni di grandi dimensioni (Kuypers e Lawrence 1967; Miller e Strominger 1973).

Gli studi citologici hanno distinto, sia nei primati che in altre specie, tre tipi di neuroni (King e coll. 1971a, b): (1) neuroni multipolari di grandi dimensioni (diametro di 50-70 μm), con nucleoli molto evidenziati e grandi zolle di Nissl, localizzate nella porzione magnocel-

lulare; (2) cellule triangolari o fusate di dimensioni medie (20-30 μm), con sostanza di Nissl intensamente colorata, ma non organizzata in granuli, localizzate nella porzione parvicellulare; (3) neuroni acromatici di piccole dimensioni (10-15 μm), distribuiti in tutto il nucleo rosso. Con il metodo di Golgi è stato possibile osservare che le cellule giganti hanno forma stellata, ovoidale o allungata e possiedono spine somatiche; i loro dendriti si irradiano in ogni direzione e sono completamente contenuti all'interno della porzione magnocellulare. Le cellule di dimensioni medie hanno dendriti più corti e meno massicci delle precedenti e un'assone dotato di numerose ramificazioni. Le cellule di dimensioni piccole hanno l'aspetto dei neuroni del secondo tipo di Golgi.

Nel nucleo rosso esiste una popolazione diffusa di cellule GABAergiche di piccole dimensioni (Katsumaru e coll. 1984), che rappresentano interneuroni posti tra le fibre corticorubrali e le cellule rubrospinali (Murakami e coll. 1983). In questo modo si spiega come la stimolazione della via corticorubrale, eccitante, provochi la comparsa di potenziali postsinaptici inibenti sui neuroni rubrospinali (Tsukahara e coll. 1968).

Odologia

Connessioni afferenti

Il nucleo rosso riceve un importante contingente di fibre dalla **corteccia cerebrale**. Si tratta di una connessione dotata di una precisa somatotopia, che trae origine prevalentemente, ma non esclusivamente, dalla corteccia premotoria (Rinvik e Walberg 1963; Rinvik 1965; Mabuchi e Kusama 1966; Kuypers e Lawrence 1967; Hartmann-von Monakow e coll. 1979). Questo fascio termina sui dendriti dei neuroni rubrospinali (King e coll. 1972; Brown 1974), ove svolge un'azione eccitante (Tsukahara e coll. 1967; Tsukahara e Kosaka 1968). L'ipotesi classica, che la via corticorubrale sia costituita da collaterali assoniche dei

neuroni corticospinali, è ormai destituita di fondamento. Gli studi di Humphrey e Rietz (1976) e quelli di Jones e Wise (1977) hanno dimostrato che si tratta di due proiezioni distinte, che traggono origine da popolazioni cellulari diverse.

La principale connessione afferente giunge al nucleo rosso dal **cervelletto**; questa trae origine dal nucleo interposito anteriore e termina con distribuzione topografica nei due terzi caudali del nucleo (Courville 1966; Flumerfelt e coll. 1973). Gli studi sulla somatotopia di questa proiezione hanno mostrato che le porzioni rostrali e caudali del nucleo interposito anteriore controllano rispettivamente gli arti inferiori e superiori (Pompeiano e Brodal 1957). Queste proiezioni terminano sul pericario o sui dendriti prossimali dei neuroni rubrali (Nakamura e Mizuno 1971). La loro azione è eccitante poiché, al pari di quella delle vie corticorubrali, la stimolazione del peduncolo cerebellare superiore o del nucleo interposito produce potenziali postsinaptici eccitanti nelle cellule del nucleo rosso (Tsukahara e coll. 1964, 1967; Toyama e coll. 1970; Anderson 1971). Dato che il nucleo interposito anteriore è prevalentemente controllato dalle cellule di Purkinje localizzate nella porzione intermedia del lobo anteriore del cervelletto, è evidente che tali cellule hanno un controllo indiretto anche sul nucleo rosso. D'altro canto, a questa connessione se ne aggiungono altre di minore entità, provenienti dal nucleo dentato (Flumerfelt e coll. 1973) e dal nucleo interposito posteriore (Angaut 1970): le prime terminano nella porzione rostrale del nucleo rosso (Condé e Angaut 1970), le seconde nella porzione più mediale (Angaut 1970). Il fatto che la via cerebellotalamica passi in prossimità del nucleo rosso ha indotto ad ipotizzare la presenza di collaterali assoniche, appartenenti a neuroni del nucleo rosso, capaci di accollarsi alla via cerebellotalamica. L'esistenza della proiezione rubrotalamica è stata negata solo di recente. Hopkins e Lawrence (1975) hanno lesa il nucleo rosso in scimmie private del cervelletto oltre un anno prima, al

fine di produrre una degenerazione della via cerebellotalamica. In tali condizioni non è stato possibile osservare ulteriori segni di degenerazione a livello del talamo. La inesistenza di connessioni rubrotalamiche è stata anche confermata da Anderson (1971) con metodiche fisiologiche e da Edwards (1972) mediante esperimenti di trasporto assonico anterograde.

Connessioni efferenti

Ramón y Cajal (1904) ha descritto per primo la caratteristica biforcazione degli assoni che traggono origine dal nucleo rosso, e ha supposto che ciascuna cellula nervosa di questa formazione possa innervare più di un territorio. È stato poi confermato che le vie rubrocerebellare e rubrospinale derivano in gran parte da singole cellule nervose che si biforcano (Brodal e Gogstad 1954), e questa forma di organizzazione è stata poi estesa alle proiezioni rubrocerebellari e rubrolivari (Anderson 1971). La via rubrospinale rappresenta la più importante connessione efferente del nucleo rosso. È diretta al **midollo spinale** controlaterale. La decussazione delle fibre avviene subito caudalmente al nucleo rosso. È stato dimostrato in diverse specie animali che la via rubrospinale trae origine sia dai neuroni di grandi dimensioni che da quelli più piccoli (Pompeiano e Brodal 1957; Kuypers e Lawrence 1967; Kneisley e coll. 1978) ed è organizzata in modo somatotopico (Pompeiano e Brodal 1957; Nyberg-Hansen e Brodal 1964; Murray e Haines 1975; Kneisley e coll. 1978), poiché le fibre che terminano nel midollo cervicale derivano dalla porzione dorsomediale del nucleo, mentre le fibre con terminazione lombosacrale derivano dalla parte ventrolaterale. È possibile distinguere, perciò, all'interno del nucleo rosso una regione del collo e degli arti superiori, una del tronco e, infine, una degli arti inferiori. La modalità di terminazione delle fibre rubrospinali è stata studiata da diversi autori (si veda: Nyberg-Hansen e Brodal 1964): il fascio non raggiunge direttamente i motoneuroni, ma si distribuisce alle lamine V,

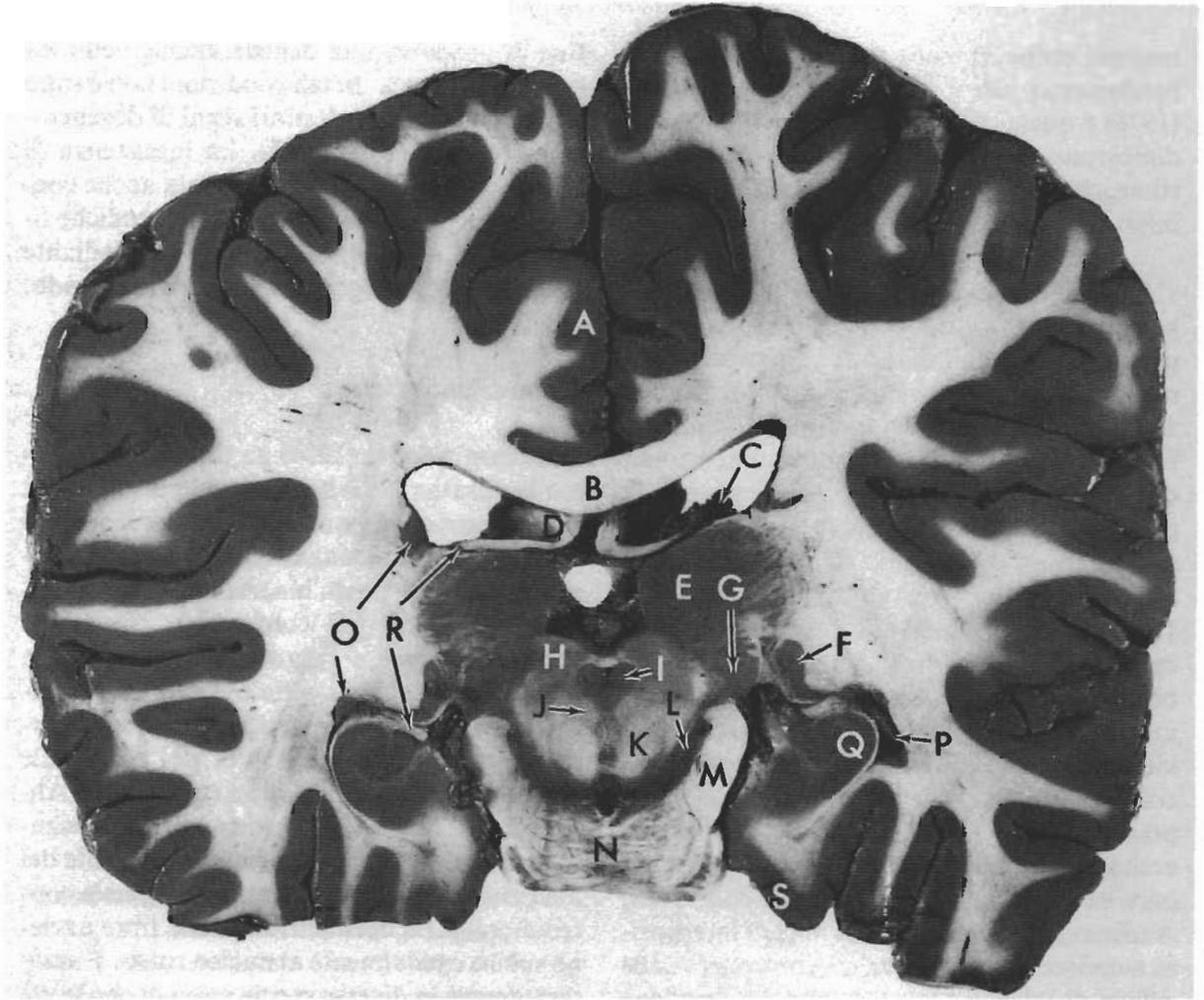


Fig. 28 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello dei corpi genicolati. Il livello di sezione è indicato con F nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, circonvoluzione cingolare; B, corpo calloso (splenio); C, plesso corioideo nel ventricolo laterale; D, fornice; E, pulvinar; F, corpo genicolato laterale; G, corpo genicolato mediale; H, area pretettale; I, sostanza grigia centrale del mesencefalo; J, fascicolo longitudinale mediale; K, peduncolo cerebrale superiore; L, sostanza nera; M, fascio corticospinale; N, ponte; O, nucleo caudato (coda); P, ventricolo laterale (corno inferiore); Q, ippocampo; R, fimbria dell'ippocampo; S, circonvoluzione paraippocampale. Da Watson (1977).

VI e VII di Rexed. Si tratta di un territorio sostanzialmente sovrapponibile a quello dei siti di terminazione dei neuroni corticospinali provenienti dalla corteccia motoria primaria (Edwards 1972; Murray e Haines 1975).

Il nucleo rosso invia anche proiezioni al **cervelletto**, che raggiungono questa struttura direttamente o attraverso il nucleo reticolare laterale, l'oliva inferiore e il nucleo cuneiforme. Le proiezioni rubrocerebellari terminano nel nucleo interposito anteriore e sono orga-

nizzate in modo somatotopico (si veda: Courville e Brodal 1966); insieme alla proiezione cerebellorubrale, che deriva proprio dal nucleo interposito, questa connessione completa, perciò, un circuito di innervazione reciproca tra il nucleo rosso ed il nucleo interposito.

LA SOSTANZA NERA

La sostanza nera è stata descritta per la prima volta da Vicq d'Azyr (1786), con il nome

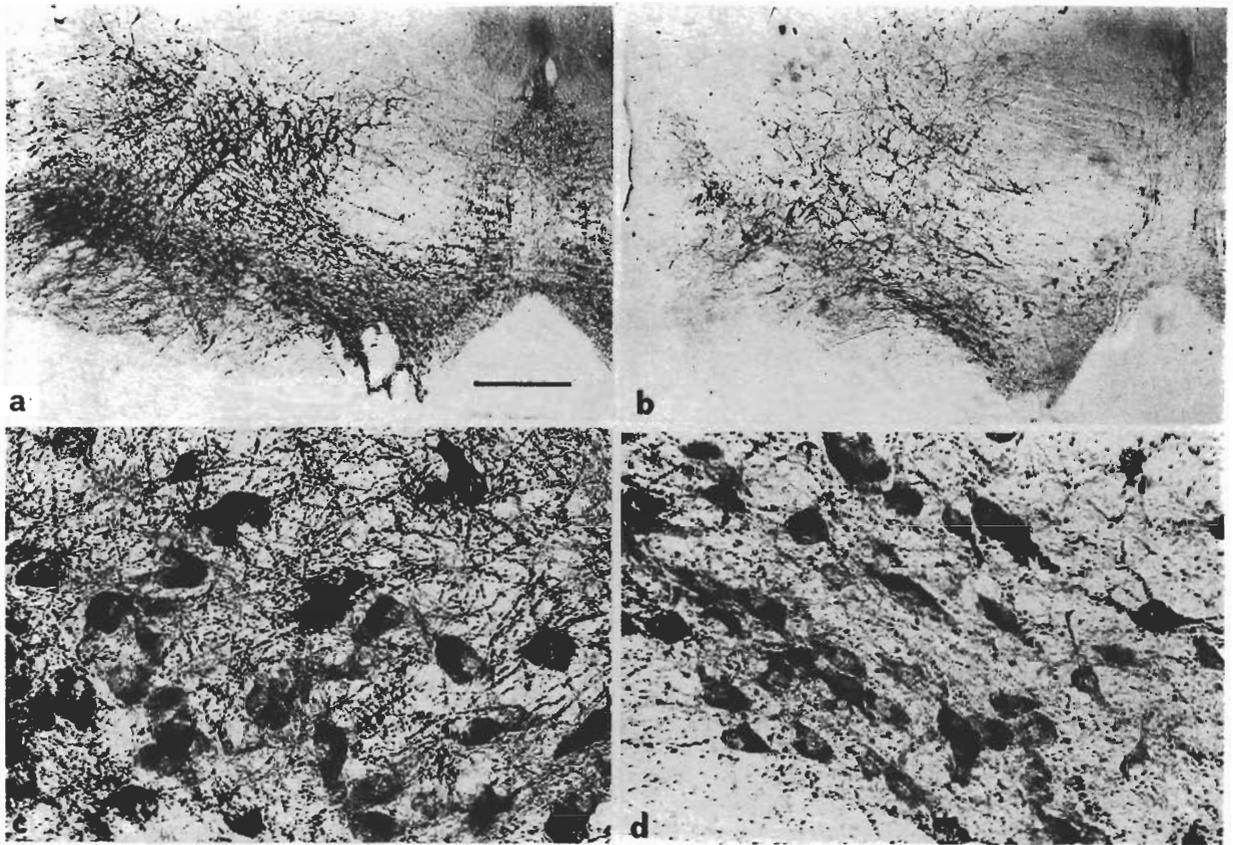


Fig. 29 - La colorazione immunistochemica della tirosina idrossilasi permette di osservare i neuroni dopaminergici localizzati nel mesencefalo. Le quattro immagini mostrano sezioni trasversali dell'encefalo di uno uistiti normale (a, c) e di uno uistiti trattato con MPTP (b, d). Nei fotogrammi a basso ingrandimento (a, b) è possibile osservare la sostanza nera e l'area tegmentale ventrale a livello del nucleo interpeduncolare. I fotogrammi a maggior ingrandimento (c, d) mostrano la porzione intermedia della parte compatta: il paragone tra c e d dimostra che nella scimmia trattata con MPTP i neuroni sono raggrinziti ed il neuropilo è meno rappresentato. La misura di riferimento è lunga 5 mm per i fotogrammi a e b, 500 μm per c e d. Fotografie dell'autore; da Ueki e coll. (1989).

di *locus niger crurum cerebri*, e poi da Sömering (1788). Si tratta di una formazione che nei primati può essere facilmente identificata con il taglio a fresco a causa della sua caratteristica pigmentazione scura. È localizzata bilateralmente nel tegmento ventrale del mesencefalo, di cui occupa l'intera estensione rostrocaudale (figure 27, 28, 30). Mingazzini (1888), per primo, e poi Sano (1910) hanno descritto le due componenti della sostanza nera, osservabili anche a livello macroscopico: la **parte compatta**, che è ricca di cellule nervose

ammassate fittamente e pigmentate per la presenza di melanina, ha un colorito nerastro; la **parte reticolata**, che è caratterizzata da cellule nervose circondate da una fitta rete di neuropilo, mostra a fresco un colore rosso bruno, simile a quello del globo pallido. Alcuni autori riconoscono anche l'esistenza di una terza porzione, la **parte laterale**, che corrisponde alla regione più fibrosa della sostanza nera e comprende i pericari e il neuropilo in posizione più rostrale e dorsolaterale (Poirier e coll. 1983; François e coll. 1985).

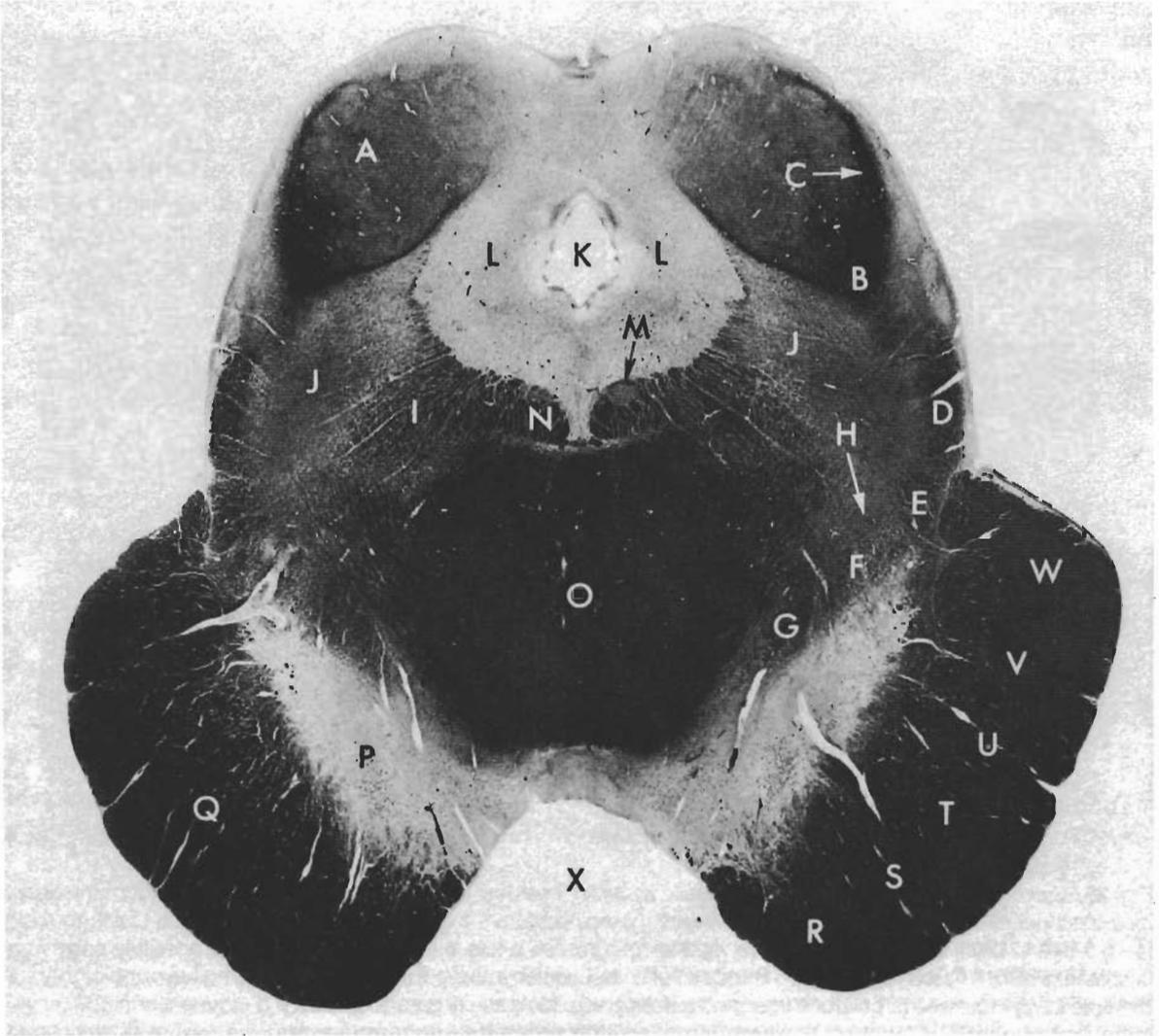


Fig. 30 - Sezione trasversale del mesencefalo a livello del collicolo inferiore: i fasci di fibre hanno una colorazione scura e i corpi cellulari sono incolori. Il livello di sezione è indicato con G nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, collicolo inferiore; B, lemisco laterale (al suo ingresso nel collicolo inferiore); C, braccio del collicolo inferiore (che proietta al corpo genicolato mediale); D, fasci spinothalamici laterale ed anteriore; E, lemisco mediale (parte del nucleo gracile); F, lemisco mediale (parte del nucleo cuneato); G, fascio gustativo ascendente (lemisco gustativo); H, fascio trigeminale ventrale; I, fascio tegmentale centrale; J (a destra), formazione reticolare; J (a sinistra), nucleo peduncolopontino; K, acquedotto; L, sostanza grigia centrale; M, nucleo del nervo trocleare; N, fascicolo longitudinale mediale; O, incrocio dei peduncoli cerebellari superiori; P, sostanza nera; Q, piede del peduncolo cerebrale, che comprende: il fascio piramidale (S), le fibre corticospinali del fascio piramidale che controllano l'arto superiore (T), le fibre corticospinali del fascio piramidale che controllano il tronco (U), le fibre corticospinali del fascio piramidale che controllano l'arto inferiore (V), il fascio temporo-parieto-occipito-pontino (W); X, fossa interpeduncolare. Da Watson (1977).

Nei vertebrati inferiori la sostanza nera ha un aspetto molto rudimentale; acquista la sua struttura definitiva nei mammiferi, e ha il massimo sviluppo nei primati. In tutte le specie,

la parte reticolata è situata ventralmente alla parte compatta; tuttavia il confine tra le due strutture varia significativamente con l'evoluzione filogenetica. Nei roditori, ad esempio,

i neuroni della parte compatta costituiscono una striscia sottile e densa, con margini ventrali netti; nei primati, invece, la parte compatta ha un margine ventrale molto frastagliato, che rende difficile identificare il confine preciso con la parte reticolata (figura 29). La delimitazione dei confini mediali della sostanza nera è, peraltro, ancora più imprecisa, a causa della continuità anatomica tra la parte compatta e l'area tegmentale ventrale: qui soltanto le radici del terzo nervo cranico costituiscono, per un tratto, una divisione artificiale tra le due strutture.

Citoarchitettura

Citologia

Bauer (1909) ha compiuto il primo tentativo di analisi citologica della sostanza nera, poiché ha suddiviso la parte compatta in un gruppo laterale, costituito da cellule rotonde, e in due altri gruppi, denominati intermedio e mediale, costituiti da cellule poligonali. In seguito, Foix e Nicolesco (1925) hanno confermato una suddivisione in tre parti. Ferraro (1929) ha studiato la parte compatta in diverse specie animali e vi ha distinto diversi gruppi cellulari, dei quali il gruppo mediale e quello laterale sono presenti in tutte le specie esaminate.²⁰ Winkler (1929) ha ritenuto di identificare all'interno della sostanza nera due formazioni distinte: la "paleonigra", che va incontro ad atrofia dopo lesioni dei gangli motori, e la "neonigra". L'incarico affidato da Oskar Vogt a Hassler, di eseguire uno studio

analitico della sostanza nera nell'uomo, si è tramutato in un articolo anatomico, da cui è scaturita una complessa suddivisione citoarchitettonica della parte compatta e della parte reticolata.²¹ Hassler (1937) ha proposto una suddivisione basata su criteri topografici e citoarchitettonici: sia nella parte compatta che in quella reticolata della sostanza nera egli ha distinto raggruppamenti cellulari diversi, che ha identificato in base alla loro posizione su piani rostrocaudali; all'interno di questi raggruppamenti ha poi identificato diversi gruppi cellulari in base alla posizione su piani mediolaterali. Nel complesso, secondo Hassler esistono almeno 22 raggruppamenti cellulari nella parte compatta e almeno 11 nella parte reticolata. Si tratta di un dato che contrasta nettamente con quanto osservato meno di vent'anni dopo da Olszewski e Baxter (1954), che hanno suddiviso la parte compatta dell'uomo semplicemente in tre strati sovrapposti in direzione ventrodorsale, denominati rispettivamente α , β e γ .

L'esistenza di interneuroni di piccole dimensioni, osservata per la prima volta da Ramón y Cajal (1904), è stata recentemente dimostrata in modo definitivo: si tratta di cellule con diametro di 10-12 μm ed assone corto, che danno origine a circuiti locali (François e coll. 1979; Yelnik e coll. 1987). Accanto a questi c'è la popolazione cellulare principale, costituita da neuroni di dimensioni medie e grandi, con i caratteri dei neuroni di proiezione (cellule del primo tipo di Golgi). Si ritiene che nei roditori gli interneuroni rappresentino circa il 10% delle cellule nervose della parte com-

20. Questo articolo è ingiustamente poco citato, forse perché pubblicato su di una rivista poco nota. Qui va cercata la prima dimostrazione sperimentale che la parte compatta della sostanza nera contrae rapporti privilegiati con il corpo striato (e non con la corteccia cerebrale, come allora creduto). La metodologia sperimentale, rigorosa e all'avanguardia dei tempi, si basa sulla esecuzione di lesioni differenziate di diverse strutture telencefaliche e sullo studio della degenerazione retrograda.

21. L'articolo, scritto in un tedesco ricco di neologismi (in molti casi si tratta di espressioni dettate dalla fantasia descrittiva dell'autore), rappresenta uno spaccato della cultura anatomica tedesca di quegli anni, segnata dalla scuola dei Vogt. La suddivisione proposta da Hassler non ha avuto molto seguito, poiché è priva di correlati funzionali e rappresenta un puro esercizio di classificazione morfologica. L'importanza di questa classificazione risiede invece nell'uso che ne ha fatto lo stesso Hassler, quando l'anno successivo ha descritto per la prima volta il danno della sostanza nera nel morbo di Parkinson (Hassler 1938).

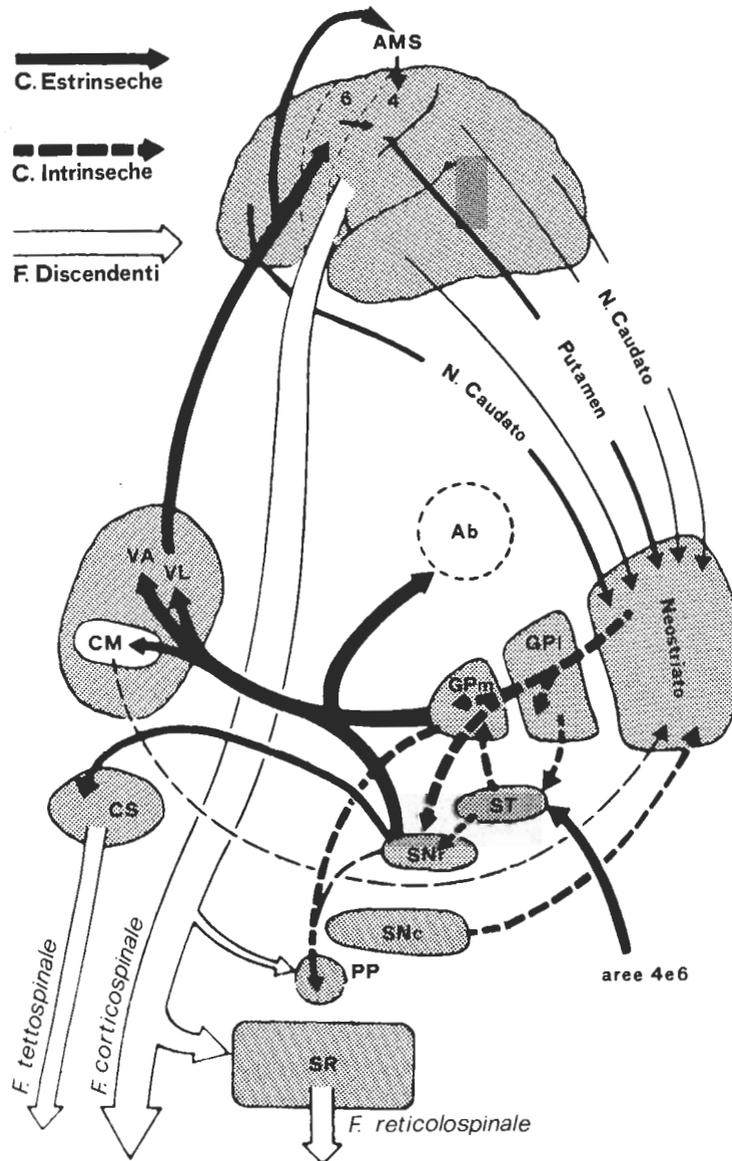


Fig. 31 - Questa illustrazione schematica mostra le principali connessioni dei gangli motori in relazione ai fasci discendenti al midollo spinale. Oltre che al fascio corticospinale (che costituisce la principale via anatomica attraverso cui le informazioni elaborate dai gangli motori raggiungono i motoneuroni spinali), i gangli motori inviano proiezioni discendenti al midollo spinale anche mediante il fascio tectospinale e forse anche il fascio reticolospinale. Le connessioni estrinseche dei gangli motori, quelle intrinseche ed i fasci discendenti sono stati rappresentati con simboli grafici differenti, come illustrato in legenda. Per ragioni di chiarezza espositiva, in questo schema non sono state illustrate le proiezioni efferenti del nucleo peduncolo-pontino. **Abbreviazioni:** Ab, nuclei dell'abenula; AMS, area motoria supplementare; CM, nucleo centromediano del talamo; CS, collicolo superiore; GPI, parte laterale del globo pallido; GPm, parte mediale del globo pallido; SNc, parte compatta della sostanza nera; SNr, parte reticolata della sostanza nera; SR, nuclei reticolari; ST, nucleo subtalamico; PP, nucleo peduncolo-pontino; VA, nucleo ventrale anteriore del talamo; VL, nucleo ventrale laterale del talamo. I numeri indicano le aree corticali secondo la classificazione di Brodmann. Da Tatton e coll. (1984a), con modifiche.

patta e il 40% di quelle della parte reticolata (Gulley e Wood 1971). La parte reticolata è ricca di cellule di grandi dimensioni (25-40 μm) contenute in una delicata rete di neuropilo non mielinico, mentre la parte compatta è costituita per la maggior parte da cellule di dimensioni medie, ammassate e divise l'una dall'altra da sottili lamelle astrocitarie (Gulley e Wood 1971; Jurasca e coll. 1977).

Non vi sono dati definitivi sulla significatività delle differenze citologiche osservate nelle diverse popolazioni cellulari della sostanza nera. Nel gatto è stato valutato che tutti i neuroni della sostanza nera presentano un abbondante reticolo endoplasmatico rugoso e numerosi ribosomi liberi; questi ultimi sono molto più numerosi nei neuroni di dimensioni minori (Rinvik e Grofová 1970; Bak e coll. 1975). Nei primati, invece, è stata osservata la presenza di cellule nervose di dimensioni e forma molto diverse (con diametri compresi tra 19 e 99 μm), senza evidenti differenze citologiche tra cellule piccole e grandi (Schwyn e Fox 1974). In uno studio comparativo della sostanza nera, eseguito recentemente in tre specie diverse (ratto, gatto e reso), è stata osservata la presenza di quattro tipi di neuroni dotati di caratteristiche citologiche distinte (Poirier e coll. 1983): (1) neuroni tipici della parte compatta, con dimensioni cellulari grandi, sostanza di Nissl colorata intensamente e distribuita in modo irregolare; (2) neuroni tipici della parte reticolata, con forma triangolare o rotonda e zolle di Nissl ben distanziate; (3) neuroni triangolari o fusiformi di tipo intermedio, con zolle di Nissl colorate poco intensamente e distribuite in modo omogeneo, dotati di un neuropilo più sottile di quello che caratterizza i primi due tipi; (4) neuroni di tipo globoso, con da un elevato rapporto tra nucleo e citoplasma e dimensioni molto minori dei primi tre tipi. Braak e Braak (1986) hanno osservato nella sostanza nera solo due tipi morfologici di neuroni: le cellule di primo tipo, che sono distribuite prevalentemente nella parte compatta, sono ricche di granuli di melanina e mostrano le stesse caratteristiche citologiche

dei neuroni tipici della parte compatta; le cellule di secondo tipo, che sono distribuite prevalentemente nella parte reticolata, sono simili ai neuroni tipici della parte reticolata. Braak e Braak (1986) non hanno osservato neuroni di tipo intermedio, che a loro parere sono in realtà cellule di secondo tipo, né neuroni di tipo globoso. Gli studi quantitativi hanno mostrato che il numero totale di cellule nervose contenute nella sostanza nera è significativamente più elevato nel macaco che nel gatto e nel ratto, e che i neuroni tipici della parte compatta sono di gran lunga prevalenti, poiché nei primati essi rappresentano circa lo 85% della popolazione totale, nel gatto il 58% e nel ratto il 44% (Poirier e coll. 1983). Al contrario, l'aspetto morfologico dei tipi cellulari è molto costante nelle diverse specie.

La colorazione di Golgi ha permesso di evidenziare la presenza di lunghi dendriti, che si distaccano a raggiera dal pericario e sono dotati di poche ramificazioni. Nella parte compatta, l'albero dendritico è principalmente orientato lungo l'asse dorsoventrale, e nella parte reticolata lungo l'asse rostrocaudale. La regione più ventrale della parte reticolata contiene invece neuroni con dendriti orientati parallelamente al peduncolo cerebrale (Grofová e coll. 1982). Gli assoni della maggior parte dei neuroni localizzati nella parte compatta e nella parte reticolata dà origine a una ricca arborizzazione collaterale, che termina sia sull'albero dendritico del neurone di origine, che in territori più o meno distanti della stessa sostanza nera (Karabelas e Purpura 1980; Preston e coll. 1981; Grofová e coll. 1982). La presenza di collaterali assoniche, che è stata prima ipotizzata sulla base di esperimenti farmacologici (Aghajanian e Bunney 1973) e poi dimostrata anche morfologicamente (Karabelas e Purpura 1980), costituisce una importante caratteristica organizzativa dei neuroni di dimensioni medie e grandi localizzati nella sostanza nera. Le collaterali assoniche formano sinapsi sui dendriti della stessa cellula nervosa da cui derivano; questa caratteristica è alla

base delle capacità di autoregolazione funzionale di cui queste cellule sono dotate.

I dendriti dei neuroni contenuti nella sostanza nera sono coperti di bottoni sinaptici il cui numero aumenta in modo proporzionale alla distanza dal pericario. Nel gatto e nei primati la maggior parte (circa 80-90%) dei bottoni contengono vescicole pleomorfe e appartengono al cosiddetto tipo I (Rinvik e Grofová 1970; Schwyn e Fox 1974). Somigliano molto ai bottoni sinaptici osservati nel globo pallido, e gli studi con lesioni ne suggeriscono l'origine striatale. Nel ratto, invece, i terminali sinaptici con vescicole pleomorfe rappresentano solo il 40% del numero totale di bottoni sinaptici, il che ha fatto pensare che in questa specie esista una diversa proporzione di connessioni afferenti alla sostanza nera (Hajdu e coll. 1973).

La parte reticolata è stata paragonata alla parte mediale del globo pallido sulla base di criteri citoarchitettonici (Rinvik e Grofová 1970; Schwyn e Fox 1974) e neurofisiologici (si veda: DeLong e Georgopoulos 1981). Entrambe le strutture hanno inoltre in comune un elevato contenuto di GABA ed inviano proiezioni al talamo e al tegmento pontomesencefalico, come si dirà più avanti. Secondo Beckstead e Frankfurter (1982) è logico ritenere che la parte mediale del globo pallido e la parte reticolata della sostanza nera costituiscano un'unica entità funzionale che, in modo simile a quanto è avvenuto per il nucleo caudato e per il putamen, è stata suddivisa in due regioni a causa dello sviluppo della capsula interna. La somiglianza tra la parte mediale del globo pallido e la parte reticolata della sostanza nera contrasta con le evidenti differenze che esistono tra le due parti della sostanza nera.

Neurotrasmettitori

Oltre che per le caratteristiche citoarchitettoniche, le due parti della sostanza nera pos-

sono essere facilmente distinte anche sulla base dei neurotrasmettitori utilizzati dalle cellule nervose: la maggior parte dei neuroni della parte compatta contengono **dopamina**, come è stato dimostrato per la prima volta mediante metodiche istochimiche in fluorescenza (Andén e coll. 1964); i neuroni contenuti nella parte reticolata sono invece ricchi di **GABA**, come dimostra la loro spiccata reattività immunostochimica per la decarbossilasi dell'acido glutammico (Oertel e coll. 1982; Mugnaini e Oertel 1985; Parent e Smith 1986).

I neuroni dopaminergici della parte compatta corrispondono al raggruppamento cellulare A9 della terminologia di Dahlström e Fuxe (1964; figura 40), mentre le cellule contenute nell'area tegmentale ventrale costituiscono il raggruppamento A10. In preparati istologici colorati con metodiche istochimiche specifiche, è possibile osservare che i neuroni dopaminergici occupano una vasta porzione del tegmento ventrale del mesencefalo, poiché si estendono in modo continuo dall'area tegmentale ventrale alla sostanza nera e poi all'area retrorubrale (A8), fino a raggiungere caudalmente la sostanza reticolare mesencefalica (Köhler e Goldstein 1984). Nella sostanza nera sono anche presenti cellule non dopaminergiche: è facile identificare questi neuroni anche nei preparati colorati con la tecnica di Nissl, poiché le cellule dopaminergiche contengono ampie zolle di sostanza tigroide (Domesick e coll. 1983). La dopamina contenuta nei neuroni della parte compatta è utilizzata per innervare il neostriato, come verrà discusso più avanti, e anche per modulare in modo retroattivo l'attività intrinseca degli stessi neuroni dopaminergici. Questo fenomeno si attua in due modi: (1) attraverso l'attività dei rami collaterali degli assoni, che riverberano sulla sostanza nera; (2) mediante la liberazione nella sostanza nera di dopamina ad opera dei dendriti dei neuroni nigrostriatali; questo neurotrasmettitore agisce su autorecettori posti sui dendriti dello stesso e di altri neuroni dopaminergici (Cheramy e coll. 1981; Llinas e coll. 1984). È probabile che, in questo modo, le cel-

lule dopaminergiche possano controllare l'attività dei loro terminali nel neostriato e influenzino anche l'azione dei neuroni mesencefalici non dopaminergici che proiettano al telencefalo. Questi meccanismi di autoregolazione sono probabilmente responsabili della caratteristica attività elettrica spontanea dei neuroni dopaminergici localizzati nella parte compatta, i quali producono scariche di durata piuttosto lunga (superiore a 3 ms), ritmiche, con frequenza di 1-6 Hz, la cui attività spontanea è ridotta dalla applicazione microiontoforetica di dopamina (Groves e coll. 1978; Guyenet e Aghajanian 1978). Grace e Bunney (1983) hanno osservato la presenza di accoppiamenti elettrici tra i neuroni dopaminergici nigrostriatali; questa caratteristica, della quale sono privi i neuroni localizzati nella parte reticolata, rappresenta probabilmente il substrato funzionale dell'attività elettrica sincrona, che caratterizza le cellule della parte compatta.

I neuroni della sostanza nera contengono anche peptidi. La **colecistochinina** è contenuta sia nei neuroni dopaminergici che in quelli non dopaminergici localizzati nella parte compatta (Hökfelt e coll. 1980). Anche la **neurotensina**, un neuropeptide dotato di caratteristiche farmacologiche simili a quelle dei neurolettici, è localizzato in una popolazione specifica dei neuroni contenuti nella parte compatta ed in una elevata percentuale dei neuroni localizzati nell'area tegmentale ventrale (Uhl e coll. 1977, 1979; Jennes e coll. 1982; Hökfelt e coll. 1984a; Albanese e Altavista 1984; Kalivas 1985) (figura 4). Seroogy e coll. (1987) hanno osservato che il 90% dei neuroni mesencefalici contenenti neurotensina contiene anche colecistochinina.

Nella parte reticolata è possibile evidenziare una piccola percentuale di neuroni dopaminergici, che rappresentano verosimilmente cellule della parte compatta che debordano dai confini anatomici di quest'ultima. La maggior parte dei neuroni contenuti nella parte retico-

lata contiene, invece, **GABA**: la loro natura chimica è stata confermata da una ricca serie di studi istochimici (Oertel e coll. 1982; Nagai e coll. 1983; Mugnaini e Oertel 1985; Parent e Smith 1986). Le fibre nervose che proiettano su tali neuroni sono molto abbondanti nella parte reticolata; esse contengono i neurotrasmettitori utilizzati dai neuroni afferenti, cioè GABA, sostanza P, encefaline oppure serotonina, come si dirà più avanti.

Odologia

Connessioni afferenti

La principale connessione afferente della sostanza nera proviene dal **neostriato**. Come già descritto in precedenza, si tratta di un fascio organizzato in modo topografico, che trae origine dai neuroni spinosi di dimensioni medie localizzati nel neostriato e termina nella parte reticolata della sostanza nera (si vedano: Schwyn e Fox 1974; Carpenter 1981). Gli studi su saimiri (Parent e coll. 1984a; Smith e Parent 1986a) hanno mostrato che le fibre efferenti dal nucleo caudato proiettano in gran quantità ai due terzi rostromediali della sostanza nera, mentre le fibre efferenti dal putamen terminano quasi esclusivamente nel terzo caudale. Le fibre putaminonigrice rappresentano comunque una componente minore delle proiezioni efferenti dal putamen. Le fibre caudatonigrice sono caratterizzate da una distribuzione terminale alquanto complessa, poiché a livello della parte reticolata costituiscono plessi di fibre nervose ammassate, orientati in direzione dorsoventrale. Al contrario, le fibre putaminonigrice costituiscono fascicoli compatti di piccole dimensioni, che decorrono in direzione rostrocaudale nella porzione dorso-laterale della parte reticolata. Da qui le fibre si distaccano ad angolo retto, in direzione dorsale, per terminare nei raggruppamenti cellulari della parte compatta. Sia le fibre caudatonigrice che quelle putaminonigrice terminano prevalentemente nei raggruppamenti cellulari della parte compatta contenenti neuroni

dopaminergici, che proiettano allo stesso territorio striatale da cui le fibre provengono.

Le fibre strionigriche contengono GABA, sostanza P e encefaline. Il GABA rappresenta il neurotrasmettitore principale ed è costantemente presente in tutte le specie di mammiferi; il numero delle fibre contenenti sostanza P invece, decresce in modo significativo con l'evoluzione filogenetica, laddove la quantità di fibre contenenti encefaline aumenta (Inagaki e Parent 1984). Questi neuropeptidi sono contenuti all'interno di vescicole granulari contenute in terminali assonici, che formano prevalentemente sinapsi assodendritiche (DiFiglia e coll. 1981; Inagaki e coll. 1986). I terminali GABAergici sono distribuiti in modo prevalente nella parte reticolata (Mugnaini e Oertel 1985; Parent e Smith 1986), dove stabiliscono contatti diretti con i dendriti dei neuroni dopaminergici della parte compatta (Van den Pool e coll. 1985). I dati elettrofisiologici indicano che gli assoni GABAergici strionigrici si biforcano per terminare sia nella parte compatta che in quella reticolata (Grace e Bunney 1985). A differenza del GABA, la sostanza P svolge una funzione eccitante sui neuroni della parte compatta (Glowinski e coll. 1980). I neuroni contenenti sostanza P contengono probabilmente anche un'altra tachichinina, la sostanza K, che svolge funzione eccitante sia sui neuroni dopaminergici che su quelli non dopaminergici della parte compatta (Lee e coll. 1986). La sostanza nera contiene anche elevate concentrazioni di dinorfina e di neoendorfina, due peptidi oppioidi localizzati nelle fibre strionigriche che originano nella porzione rostrale del neostriato (Palkovits e coll. 1984).

Le proiezioni provenienti dal **globo pallido** rappresentano un contingente meno importante di quello strionigrico. Come già riferito, nei primati, a differenza che nei mammiferi inferiori, questa proiezione deriva esclusivamente dalla parte laterale del globo pallido: è composta da neuroni che contengono sostanza P e GABA. Nel ratto, la via pallidonigrica è in

gran parte composta da collaterali assoniche dei neuroni pallidostriatali (Staines e Fibiger 1984) e raggiunge sia i neuroni GABAergici della parte reticolata che, in misura prevalente, i neuroni dopaminergici della parte compatta. Nei primati, invece, esiste una via strionigrica distinta, che trae origine esclusivamente dalla porzione dorsale della parte laterale del globo pallido (Parent e De Bellefeuille 1983).

Le proiezioni provenienti dal **nucleo subtalamico** terminano principalmente nella parte reticolata (Carpenter e coll. 1981b). Anche qui vi sono significative differenze organizzative nelle diverse specie animali; nei primati esistono popolazioni cellulari separate, che costituiscono le proiezioni subtalamonigrica e subtalamopallidale.

I nuclei del **rafe mesencefalico**, una delle principali fonti di serotonina cerebrale (si veda: Albanese e Tempesta 1979), inviano proiezioni molto abbondanti alla sostanza nera. Esse derivano principalmente dal nucleo dorsale e si distribuiscono con arborizzazioni delicate nella parte reticolata (si veda: Parent e coll. 1981b). Nel ratto è stato dimostrato che le proiezioni rafenigriche sono costituite da collaterali assoniche della via rafestriatale (van der Kooy e Hattori 1980b), il che giustifica l'ipotesi che i neuroni serotoninergici del rafe possano modulare contemporaneamente l'attività della sostanza nera e quella del neostriato. La stimolazione dei neuroni del rafe dorsale produce quasi sempre effetti inibenti nella sostanza nera ed effetti variabili nel neostriato; tuttavia in questo tipo di esperimenti è molto difficile trarre considerazioni conclusive a causa della difficoltà di discriminare il ruolo specifico svolto dai neuroni serotoninergici da quello dei neuroni non serotoninergici contenuti nel rafe (si veda: Dray 1979).

Le fibre che traggono origine dal **nucleo peduncolopontino** formano una proiezione bilaterale, con prevalenza ipsilaterale, che termina nella parte compatta. I bottoni terminali delle fibre tegmentonigriche, presumibilmente

te di natura colinergica, entrano in contatto con il pericario dei neuroni della parte compatta (Usunoff 1984). È stato dimostrato recentemente che l'iniezione di acido cainico o di acido folico nel nucleo peduncolopontino causa la degenerazione delle cellule dopaminergiche e GABAergiche nella sostanza nera (McGeer e McGeer 1984), un fenomeno forse dovuto all'iperattività patologica dei neuroni peduncolopontini.

Non è ancora chiaro se la sostanza nera riceva proiezioni dirette dalla **corteccia cerebrale**. Gli studi basati su metodiche di trasporto assonico suggeriscono che almeno la corteccia prefrontale invii proiezioni alla sostanza nera (Künzle 1978); i dati più recenti suggeriscono che le vie corticonigrice utilizzino glutammato (Kornhuber e coll. 1984).

Connessioni efferenti

Le connessioni efferenti della parte compatta, prevalentemente dopaminergiche, non possono essere trattate in modo separato dalle proiezioni che traggono origine dagli altri raggruppamenti dopaminergici del mesencefalo, cioè dall'area tegmentale ventrale e dall'area retrorubrale. Si tratta di un massiccio contingente di fibre, in gran parte ascendenti, che decorre prevalentemente nel fascicolo telencefalico mediale, e si distribuisce in numerose strutture diencefaliche e telencefaliche. Il fascicolo telencefalico mediale rappresenta la principale via di comunicazione longitudinale per i sistemi dopaminergici e noradrenergici, poiché collega le strutture reticolari del tronco con il diencefalo e il telencefalo. La via nigrostriatale occupa la porzione più dorsale del fascicolo, dal quale si distacca presto per distribuirsi al neostriato. Gli altri fasci di fibre ascendenti si sfioccano lateralmente e dorsalmente in vari punti per distribuirsi nei territori di terminazione. Dopo aver superato il nucleo accumbens lungo il suo confine mediale, il fascicolo si divide in quattro componenti: (1) il ramo principale raggiunge gli strati

profondi della corteccia frontale e si distribuisce anche alla capsula esterna; (2) un altro ramo si dirige dorsalmente e caudalmente al di sopra del corpo calloso per raggiungere la corteccia cingolare; (3) un terzo ramo decorre in direzione dorsocaudale per distribuirsi al setto; (4) la componente più esigua decorre in direzione rostrale lungo il tratto olfattivo mediale, per distribuirsi nei nuclei olfattivi anteriori e nel bulbo olfattivo.

I siti di proiezione della sostanza nera e dell'area tegmentale ventrale sono in gran parte comuni; tuttavia, le proiezioni che provengono dalla sostanza nera sono prevalentemente dirette al neostriato; quelle che derivano dall'area tegmentale ventrale raggiungono, invece, diverse strutture limbiche del telencefalo e del diencefalo (Albanese e coll. 1986). D'altro canto, entrambe le strutture inviano proiezioni dopaminergiche e non dopaminergiche alla corteccia frontale (Albanese e Bentivoglio 1982). Pertanto è possibile affermare, in modo schematico, che i sistemi dopaminergici e non dopaminergici ascendenti, che traggono origine dalla parte compatta della sostanza nera, dall'area tegmentale ventrale e dall'area retrorubrale, costituiscano tre vie anatomiche principali: il fascio nigrostriatale, il fascio mesencefalocorticale ed il fascio mesencefalolimbico. Ungerstedt (1971a) ha coniato il termine "mesolimbico" per indicare le proiezioni che traggono origine dai neuroni dopaminergici mesencefalici (prevalentemente dalle cellule nervose dell'area tegmentale ventrale) e terminano in territori limbici del telencefalo. La successiva scoperta delle proiezioni dopaminergiche mesencefalocorticali (Berger e coll. 1974; Lindvall e coll. 1974) ha indicato l'esistenza di una organizzazione tripartita delle proiezioni efferenti dall'area tegmentale ventrale. Nel linguaggio anatomico, l'uso del prefisso mesencefalo- è certamente più appropriato della forma meso-, oggi di moda. Quest'ultima, in realtà, dovrebbe riferirsi a strutture localizzate in posizione mesiale, non necessariamente nel mesencefalo (Albanese e coll. 1986). Va anche notato che la complessità organizzativa dei sistemi

dopaminergici ascendenti stimola il conio di nuove terminologie: Björklund e Lindvall (1984) hanno recentemente definito "mesolimbocorticale" l'insieme delle proiezioni mesencefaliche dirette a territori limbici, allocorticali e neocorticali.

Per quanto ciascuna delle tre proiezioni derivi da tutti e tre i raggruppamenti dopaminergici del mesencefalo, per ragioni di semplicità esse verranno trattate qui nell'ambito della struttura da cui prende origine la componente principale. La via mesencefalostriatatale sarà perciò descritta qui di seguito, le altre due verranno trattate tra le connessioni efferenti dell'area tegmentale ventrale.

La proiezione **mesencefalostriatatale**, come già riferito, deriva principalmente dalla sostanza nera, il che giustifica l'uso della denominazione comune di via nigrostriatatale. È diretta al nucleo caudato e al putamen ipsilaterali e, in piccola percentuale, anche al globo pallido e al nucleo subtalamico ipsilaterali (Lindvall e Björklund 1979; Cambell e coll. 1985). Nei roditori è stata dimostrata anche la presenza di una componente nigrostriatatale crociata (Royce 1978b; Veening e coll. 1980; Fass e Butcher 1981; Consolazione e coll. 1985). Nei primati, le cellule di origine delle proiezioni dirette al nucleo caudato ed al putamen sono distribuite nella sostanza nera in modo non omogeneo, e costituiscono raggruppamenti cellulari frammisti, ciascuno dei quali proietta a una zona delimitata del nucleo caudato o del putamen (Smith e Parent 1986a). Come già detto, la via nigrostriatatale comprende una piccola percentuale di neuroni non dopaminergici, circa il 5%, localizzati sia nella sostanza nera che nell'area tegmentale ventrale (van der Kooy e coll. 1981a).

I rapporti topografici esistenti tra le cellule della sostanza nera e i loro siti di terminazione nel nucleo caudato e nel putamen sono stati oggetto di numerosi studi, spesso non concordanti, dei quali si è già fatto cenno in prece-

denza (si veda pag. 51). Si tratta di un problema di non poca importanza teorica, che ha occupato a lungo alcuni dei più attenti ricercatori, in un periodo in cui l'organizzazione a mosaico del neostriato non era ancora conosciuta, e la ricerca di diverse competenze funzionali al suo interno rappresentava un obiettivo prioritario. Molti hanno sostenuto il principio della segregazione lateromediale, secondo cui i neuroni posti nell'area tegmentale ventrale, nella parte mediale e in quella laterale della sostanza nera proiettano a territori del nucleo caudato e del putamen stratificati in direzione mediolaterale (Carter e Fibiger 1977; Beckstead e coll. 1979; Fallon e Moore 1978b; Guyenet e Aghajanian 1978; Steindler e Deniau 1980); questo principio è stato mantenuto anche dopo la dimostrazione che i territori raggiunti dalle cellule mediali e da quelle laterali sono ampiamente sovrapposti (van der Kooy 1979). Alcuni ricercatori hanno descritto anche la presenza di una topografia rostrocaudale, per cui i neuroni situati più rostralmente nella sostanza nera proietterebbero a siti di terminazione più rostrali nel neostriato (Fallon e Moore 1978b; Szabo 1980b). Beckstead e coll. (1979) hanno però negato l'esistenza di una topografia lungo l'asse sagittale: i loro dati indicano che i neuroni di ciascuna parte della sostanza nera proiettano a tutta l'estensione rostrocaudale del neostriato, con la sola eccezione della parte più laterale, che non raggiunge mai il polo rostrale del nucleo caudato. Dopo l'identificazione della struttura a mosaico del neostriato, la ricerca di una stratificazione delle connessioni mesencefalostriatatali è apparsa ben presto obsoleta. Bisogna comunque osservare che i due criteri organizzativi (la distribuzione laminare e quella a mosaico) non sono evidentemente in contraddizione fra loro (si veda pag. 51). Parent e coll. (1983) hanno osservato nei primati una organizzazione a mosaico della sostanza nera, che corrisponde alla analoga organizzazione del neostriato; Gerfen e coll. (1987b) hanno invece osservato nel ratto una distribuzione laminare dei neuroni della sostanza nera, a cui corrispondono proiezioni differenziate agli striosomi o alla

matrice del neostriato. È possibile che le differenze di evoluzione filogenetica tra le due specie giustifichino semplicemente la differente organizzazione osservata nella sostanza nera; va però segnalato che la struttura a mosaico del neostriato è stata confermata da studi istologici, chimici e odologici; al contrario, la struttura a mosaico della sostanza nera è stata finora evidenziata soltanto dagli studi odologici, e non può essere accettata finché non vi saranno ulteriori conferme.

I siti di proiezione del nucleo retrorubrale e dell'area tegmentale ventrale sono in ogni caso parzialmente distinti da quelli della sostanza nera. Secondo alcuni dati, il nucleo retrorubrale (che da molti è considerato l'estensione caudale della sostanza nera) proietta specificamente alla porzione ventrale del putamen (Fallon e Moore 1978b; Nauta e coll. 1978; Beckstead e coll. 1979), secondo altri, invece, dà origine a proiezioni dirette alla porzione dorsale del neostriato (Gerfen e coll. 1987b). Non vi è dubbio, invece, sul fatto che l'area tegmentale ventrale proietta prevalentemente alla porzione ventromediale del neostriato con prevalenza per i territori più rostrali (Carter e Fibiger 1977; Fallon e Moore 1978b; Beckstead e coll. 1979; Simon e coll. 1979; van der Kooy 1979; Kelley e coll. 1982).

Le proiezioni dirette al corpo striato ventrale raggiungono il nucleo accumbens, il tubercolo olfattivo e il nucleo della stria terminale. Come già detto, esse derivano prevalentemente dall'area tegmentale ventrale, ma anche dalla porzione più mediale della parte compatta (Simon e coll. 1976, 1979; Carter e Fibiger 1977; Fallon e Moore 1978b; Beckstead e coll. 1979; Lindvall e Stenevi 1978; Nauta e coll. 1978; Albanese 1982). Anche il nucleo retrorubrale invia una proiezione, per la verità non molto ricca, al nucleo accumbens (Nauta e coll. 1978; Swanson 1982). Nel corpo striato ventrale è rispettato il principio di proiezione mediolaterale. Le isole di Calleja, che sono collegate con il tubercolo olfattivo, non sono state incluse da Heimer e Wilson (1975)

nella definizione di corpo striato ventrale. Queste formazioni sono, però, circondate da un denso plesso di assoni dopaminergici e contengono al loro interno terminali dopaminergici (Fallon e coll. 1978a); l'ipotesi che questa innervazione derivi essenzialmente dall'area tegmentale ventrale (Fallon e coll. 1978a) è stata smentita da studi successivi (Beckstead e coll. 1979; Björklund e Lindvall 1984).

Le connessioni efferenti della parte reticolata sono del tutto indipendenti da quelle della parte compatta. Costituiscono tre vie anatomiche, a prevalente trasmissione GABAergica, dirette al talamo, al tetto e al tegmento pontino (Vincent e coll. 1978; Di Chiara e coll. 1979). Tutte le proiezioni sono bilaterali con netta prevalenza ipsilaterale. Nei primati le vie dirette al **talamo** terminano principalmente nella porzione magnocellulare del nucleo ventrale anteriore, nella parte mediale del nucleo ventrale laterale e nella parte paralaminare del nucleo mediodorsale (si veda: Carpenter 1981). Nei mammiferi inferiori anche altri nuclei talamici ricevono proiezioni dalla sostanza nera (Takada e coll. 1984); nei primati, invece, c'è poca sovrapposizione tra le aree talamiche innervate dalla parte reticolata e quelle raggiunte dalla via pallidotalamica (Graybiel e Ragsdale 1979; Carpenter 1981; Ilinsky e coll. 1985). La stimolazione elettrica del corpo striato inibisce l'attività spontanea dei neuroni nigrotalamici, mentre la stimolazione della sostanza nera provoca una inibizione monosinaptica dei neuroni talamici a mediazione GABAergica (Ueki e coll. 1977; Di Chiara e coll. 1979; Anderson e Yoshida 1980). Pertanto, i neuroni del talamo sono sotto un doppio controllo da parte della sostanza nera e del globo pallido; tuttavia, se si considera che i neuroni GABAergici della parte reticolata sono sotto il controllo inibente della via GABAergica strionigrica, è probabile che l'effetto globale della proiezione strio-nigro-talamica sia disinibente (Deniau e Chevalier 1985).

Le proiezioni dirette al **tetto** terminano nei due terzi caudali del collicolo superiore (Gray-

biel 1978); si tratta di una connessione organizzata in modo topografico, diretta in parte anche al collicolo controlaterale (Deniau e coll. 1977). I neuroni nigrotegmentali ricevono proiezioni dirette dai terminali strionigrici (Williams e Faull 1985), che probabilmente appartengono a cellule ricche di sostanza P dotate di azione eccitante (Melis e Gale 1984). I neuroni nigrotegmentali sono GABAergici ed esercitano una potente azione inibente sui neuroni proiettivi contenuti nel collicolo (Chevalier e coll. 1981; Araki e coll. 1984; Melis e Gale 1984). È stato dimostrato recentemente che la via nigrocollicolare è responsabile di risposte uditive e visive collegate con l'orientamento spaziale (Hikosaka e Wurtz 1983d; May e Hall 1984; Wise 1984; Boussaoud e Joseph 1985; Chevalier e coll. 1985; Joseph e Boussaoud 1985).

La via destinata al **tegmento** si dirige caudalmente per terminare prevalentemente nel nucleo peduncolopontino, in minor misura nel grigio periacqueduttale e, più caudalmente, nella formazione reticolare (Hopkins e Nissen 1976).

Anche questa proiezione è probabilmente GABAergica, come suggerito da studi basati sul trasporto selettivo di GABA marcato con trizio (Childs e Gale 1983); è probabile che questo circuito sia coinvolto in funzioni motorie e posturali controllate dal corpo striato (Imperato e Di Chiara 1981; Di Chiara e Morelli 1984). Studi fisiologici hanno mostrato che la stimolazione della sostanza nera evoca nel nucleo peduncolopontino potenziali postsinaptici inibenti di breve latenza e lunga durata (Noda e Oka 1984, 1986).

I neuroni nigrotalamici, nigrotettali e nigrotegmentali rappresentano tre popolazioni in gran parte distinte sia per criteri citologici che topografici (Faull e Mehler 1978; Beckstead e Frankfurter 1982). Nei primati il loro rapporto numerico all'interno della parte reticolata è rispettivamente di 3:2:1 (Beckstead e Frankfurter 1982).

L'AREA TEGMENTALE VENTRALE

Prima della scoperta del raggruppamento di neuroni dopaminergici denominato A10 (Dahlström e Fuxe 1964) l'area tegmentale ventrale era nota solo ad un numero ristretto di anatomisti. Le prime descrizioni di questa struttura si devono a Ferraro (1924, 1926), che ha usato nel gatto il termine *pars sub-oculomotoria* della sostanza nera, e a Tsai (1925), che ha utilizzato nell'opossum l'espressione "nucleo tegmentale ventrale". In seguito, però, la dizione "area tegmentale ventrale" è stata introdotta da Berman (1968) per sottolineare l'organizzazione cellulare poco compatta, che caratterizza la struttura. L'area tegmentale ventrale è situata nel mesencefalo, medialmente alla sostanza nera, rostralmente e dorsalmente al nucleo interpeduncolare; non ha confini netti nei confronti della parte compatta della sostanza nera ed è attraversata dalle radici del terzo nervo cranico (figure 28, 29, 30).

Citoarchitettura

Gli studi citoarchitettonici eseguiti in diverse specie di mammiferi hanno mostrato che il tegmento ventrale del mesencefalo contiene tre raggruppamenti cellulari distinti: il **nucleo paranigrico**, il **nucleo parabrachiale pigmentato** e il **nucleo interfascicolare** (Berman 1968; Philipson 1979a). Nell'uso terminologico attuale, queste tre strutture vengono denominate collettivamente area tegmentale ventrale. Nell'uomo Olszewski e Baxter (1954) hanno osservato soltanto il nucleo parabrachiale pigmentato e il nucleo paranigrico. Il primo comprende un insieme di cellule pigmentate, disposte a mezzaluna, in prossimità della metà ventrale del peduncolo cerebellare superiore a un livello più rostrale del nucleo rosso. Il nucleo paranigrico comprende, invece, un gruppo di neuroni pigmentati situati in prossimità dell'estremità mediale della sostanza nera; si estende per circa 5 mm, dal livello del polo caudale della sostanza nera fino al livello delle radici più rostrali del nervo oculomotore, che lo

attraversano in gran numero. Il margine mediale del nucleo paranigrico costeggia il nucleo interpeduncolare, che è situato caudalmente alle radici del nervo oculomotore; lungo la linea mediana, a livello del polo caudale dei nuclei oculomotori, i nuclei paranigrici dei due lati sono collegati da uno stretto ponte di cellule nervose. Questa formazione, che comprende il nucleo interfascicolare, non è stata riconosciuta da Olszewski e Baxter (1954) come un'entità separata dal nucleo paranigrico. I neuroni dell'area tegmentale ventrale somigliano ai neuroni della parte compatta della sostanza nera, poiché contengono nel citoplasma granuli di pigmento melanico; le cellule del nucleo parabrachiale pigmentato sono per la maggior parte di grandi dimensioni, quelle del nucleo paranigrico sono prevalentemente di dimensioni medie o piccole (Olszewski e Baxter 1954; Taber 1961; Phillipson 1979b).

La maggior parte dei neuroni contenuti nell'area tegmentale ventrale contiene dopamina; tra di essi è sparsa una quota minoritaria di cellule non dopaminergiche (dal 5 al 15 per cento del totale; van der Kooy e coll. 1981a; Albanese 1982; Albanese e Bentivoglio 1982; Felten e Sladek 1983). Al pari dei neuroni localizzati nella parte compatta della sostanza nera, una quota dei neuroni situati nell'area tegmentale ventrale (si tratta in gran parte, ma non esclusivamente, di neuroni dopaminergici; figura 4) contengono colecistochinina (Hökfelt e coll. 1980). L'area tegmentale ventrale è anche molto ricca di neuroni dotati di reattività immunoistochimica per la neurotensina (Uhl e coll. 1977, 1979; Jennes e coll. 1982; Hökfelt e coll. 1984a). La neurotensina è localizzata prevalentemente, ma non esclusivamente, in neuroni dopaminergici e colecistochininergici (Seroogy e coll. 1987). I neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale hanno caratteristiche elettrofisiologiche simili a quelle già descritte a proposito dei neuroni dopaminergici della parte compatta e del tutto diverse da quelle dei neuroni non dopaminergici (Deniau e coll. 1980; German e coll. 1980; Yim e Mogenson 1980). Tuttavia in tut-

te le specie animali, i neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale differiscono dai neuroni dopaminergici della parte compatta per le loro minori dimensioni (Phillipson 1979a; osservazioni personali) oltre che per la presenza di peculiari proprietà farmacologiche (Mereu e coll. 1987). Pertanto, nonostante i tre raggruppamenti dopaminergici mesencefalici (la parte compatta della sostanza nera, l'area tegmentale ventrale e l'area retrorubrale) costituiscano una formazione unitaria sia dal punto di vista neurochimico che funzionale, essi sono dotati di differenze regionali non trascurabili. Nei primati è stata anche osservata la presenza di una organizzazione dendritica, che si distacca a raggiera dal pericario e ricorda la struttura isodendritica della formazione reticolare (Felten e Sladek 1983). I dendriti si organizzano anche in numerosi fascicoli e costituiscono un gran numero di contatti dendrodendritici, che interessano sia neuroni dopaminergici che non.

Odologia

Le connessioni afferenti dell'area tegmentale ventrale differiscono da quelle della limitrofa sostanza nera, poiché, nonostante si tratti di una struttura di piccole dimensioni, l'area tegmentale ventrale riceve proiezioni da un gran numero di formazioni e le trasmette lungo due direttive principali: la corteccia cerebrale e il sistema limbico. Al pari degli altri gangli motori, l'area tegmentale ventrale possiede anche collegamenti reciproci con diverse altre formazioni. È stato, infatti, dimostrato con metodiche fisiologiche, che la maggior parte delle strutture innervate dall'area tegmentale ventrale sono in grado di influire in modo riflesso sui neuroni qui localizzati mediante collegamenti ipolissinaptici (Maeda e Mogenson 1981).

Diverse strutture sono anche dotate di collegamenti monosinaptici reciproci con l'area tegmentale ventrale; tra queste vanno citate in primo luogo le proiezioni provenienti dal **nucleo accumbens** e dal **tubercolo olfattivo**. Si

tratta, infatti, di collegamenti organizzati in modo topografico, che provengono dalla porzione mediale del corpo striato ventrale e sono analoghi alla proiezione strionigrica (Swanson e Cowan 1975; Conrad e Pfaff 1976b; Nauta e coll. 1978; Phillipson 1979c; Simon e coll. 1979). Vi sono poi le proiezioni reciproche con altre strutture a cui l'area tegmentale ventrale invia proiezioni efferenti: i nuclei del **rafe** e il **locus coeruleus**, i nuclei della **stria terminale** e i **nuclei dell'abenula** (Akagi e Powell 1968; Swanson 1976; Conrad e Pfaff 1976a; Herkenham e Nauta 1977b; Meilbach e Siegel 1977; Simon e coll. 1979). Invece, tra le formazioni che non ricevono proiezioni dall'area tegmentale ventrale, e che invece vi proiettano, spicca il **nucleo peduncolopontino** (Bobillier e coll. 1976; Phillipson 1979c).

Connessioni efferenti

La proiezione **mesencefalocorticale** comprende le vie dirette alla neocorteccia, ma non quelle dirette alla corteccia piriforme ed alla corteccia entorinale, che sono incluse nella proiezione mesencefalolimbica. La via mesencefalocorticale trae origine da neuroni prevalentemente dopaminergici situati nella regione più mediale della parte compatta e nell'area tegmentale ventrale (Albanese e Bentivoglio 1982). L'esistenza di un circuito dopaminergico diretto alla corteccia frontale è stata dapprima ipotizzata sulla base di dati biochimici (Thierry e coll. 1973) e poi è stata confermata da studi istochimici (Berger e coll. 1974, 1976; Hökfelt e coll. 1974a, b; Lindvall e coll. 1974). Secondo Lindvall e coll. (1978) la via mesencefalocorticale è composta da tre sistemi di proiezione, denominati anteromediale, sopra-

rinale e sopragenuale. Il **sistema anteromediale** si distribuisce soprattutto agli strati basali della porzione pregenuale della corteccia frontale anteromediale e deriva dall'area tegmentale ventrale e dalla porzione più mediale della sostanza nera (Lindvall e coll. 1974, 1978; Beckstead 1976; Beckstead e coll. 1979; Swanson 1982; Albanese e Minciacchi 1983). Il **sistema soprarinale** proietta prevalentemente agli strati corticali profondi del solco rinale, nel lobo frontale e deriva dalla porzione dorsolaterale dell'area tegmentale ventrale (Lindvall e coll. 1974, 1978; Fallon e coll. 1978a; Gerfen e Clavier 1979). Il **sistema sopragenuale** innerva invece gli strati superficiali (il secondo, il terzo e la parte esterna del primo strato) della corteccia cingolare anteriore, e trae origine prevalentemente dalla porzione mediodorsale della sostanza nera (Lindvall e coll. 1974, 1978; Carter e Fibiger 1977; Emson e Koob 1978; Swanson 1982).²² Il **sistema pararinale** comprende invece un fascio di proiezioni dopaminergiche, che terminano intorno al solco rinale e sono in stretti rapporti topografici con il claustrato (Fallon e coll. 1978a; Lindvall e coll. 1978). I terminali sono localizzati negli strati corticali profondi e rostralmente sono in continuità con quelli del sistema soprarinale. In parziale disaccordo con queste osservazioni, Markowitsch e Irle (1981) hanno osservato che le proiezioni corticali dell'area tegmentale ventrale sono più ampie di quanto qui descritto e si diffondono a tutti i territori della neocorteccia.

La proiezione **mesencefalolimbica** rappresenta un sistema anatomico più complesso del precedente, per la ricchezza dei siti a cui è diretto.²³ Trae origine in massima parte dall'area tegmentale ventrale ed è costituito in

22. È interessante notare che le innervazioni dopaminergiche e noradrenergiche della corteccia cerebrale sono del tutto complementari (Lewis e coll. 1979). Infatti, gli strati della corteccia cingolare anteriore che ricevono proiezioni dopaminergiche contengono poca noradrenalina. I terminali noradrenergici invece si addensano nel quinto e sesto strato e nella porzione interna del primo strato. In modo del tutto analogo esiste un rapporto topografico inverso a livello dei siti di terminazione soprarinale e sopragenuale.

23. Come già accennato, questa via innerva anche alcuni territori paleocorticali, per cui Björklund e Lindvall (1984) hanno proposto di utilizzare il termine "sistema mesolimbocorticale".

prevalenza da neuroni dopaminergici (Wang 1981; Albanese 1982; Swanson 1982), dotati di proiezioni molto diversificate. Alcuni terminali sono distribuiti al **bulbo olfattivo**, in particolare ai nuclei olfattivi anteriori (Fallon e Moore 1978a); altri al **nucleo laterale del setto**, che è innervato molto riccamente dalla porzione mediale dell'area tegmentale ventrale. La **corteccia piriforme** non riceve una innervazione particolarmente densa; i terminali sono prevalentemente distribuiti nel II e nel III strato (Lindvall e Björklund 1974; Fallon e Moore 1978a; Lindvall e coll. 1984). L'innervazione dell'**amigdala** è concentrata nei nuclei centrale, basolaterale e intercalato e, in parte, nel nucleo posteriore del complesso laterale. Le proiezioni dirette all'amigdala ed alla corteccia piriforme derivano anche dalla porzione mediale della parte compatta della sostanza nera e sono dotate di una organizzazione topografica precisa (Carter e Fibiger 1977; Fallon e coll. 1978a; Ottersen 1981; Swanson 1982). La **corteccia entorinale** è innervata principalmente nella sua porzione ventrale e anteriore: i terminali sono disposti in ammassi caratteristici che si concentrano nel secondo e nel terzo strato; questa via trae origine dall'area tegmentale ventrale e dall'area retrorubrale (Lindvall e coll. 1974; Berger e coll. 1974; Fuxe e coll. 1974; Hökfelt e coll. 1974a; Beckstead 1978; Fallon e Moore 1978b; Fallon e coll. 1978a; Beckstead e coll. 1979; Swanson 1982). Infine, non è ancora stato chiarito se esista una proiezione diretta all'**ippocampo**. Su questo argomento è stato raccolto un gran numero di dati tra loro contrastanti (si veda: Björklund e Lindvall 1984), che non permettono di trarre conclusioni definitive.

Vi è accordo generale sul fatto che i circuiti mesencefalici ascendenti siano organizzati in modo topografico. Questa affermazione è confermata dai dati raccolti sull'organizzazione della proiezione mesencefalostriale e delle altre proiezioni di cui si è già detto (si veda pag. 80). Il problema ancora non risolto riguarda, però, la possibilità che esista un criterio organizzativo globale di questo ricco sistema di

proiezioni ascendenti. La prima teoria a questo riguardo è stata formulata da Fallon e Moore (1978b), secondo cui vi sono tre principi organizzativi comuni a tutte le vie dopaminergiche mesencefalotelencefaliche. (1) Topografia dorsoventrale inversa: le cellule più ventrali del complesso dopaminergico mesencefalico proiettano a territori più dorsali del telencefalo, e viceversa (si vedano anche: Fallon e coll. 1978b). (2) Topografia mediolaterale: i neuroni con disposizione mediale nel mesencefalo proiettano a siti mediali del telencefalo. (3) Topografia anteroposteriore: le porzioni anteriori del complesso dopaminergico mesencefalico proiettano alle regioni più rostrali del telencefalo. Le ricerche successive hanno, però, mancato di confermare un'organizzazione così rigida, che peraltro non si integra nella struttura a mosaico del neostriato. Le ricerche condotte presso il laboratorio di Parent (1986) hanno mostrato che, nei primati, i neuroni della sostanza nera che proiettano al nucleo caudato ed al putamen sono distribuiti a mosaico all'interno della sostanza nera. Questo autore ritiene, perciò, che nella parte compatta esista una distribuzione topografica a mosaico e nella parte reticolata vi sia una distribuzione a strati.

IL NUCLEO PEDUNCOLOPONTINO

L'inclusione del nucleo peduncolopontino tra i gangli motori è un'acquisizione recente. Questa formazione, descritta da Olszewski e Baxter (1954), con il nome di "nucleo peduncolopontino tegmentale", è situata nel tegmento dorsale del ponte, lateralmente ai fasci del peduncolo cerebellare superiore, che in parte lo attraversano. Nella figura 30, infatti, il nucleo peduncolopontino appare di colore grigio a differenza delle formazioni prive di fibre, quale, ad esempio, la parte compatta della sostanza nera. Il nucleo peduncolopontino si estende rostralmente nella porzione caudale del mesencefalo, ed è composto per lo più da cellule nervose multipolari di grandi dimensioni,

a cui si mescolano cellule fusiformi e ovoidali di dimensioni medie; al suo interno è possibile distinguere una **parte reticolata** (*pars dissipata*, Taber 1961), che comprende la maggior parte della struttura, e una piccola **parte compatta**, disposta caudalmente in posizione dorsolaterale (Taber 1961). In uno studio basato sull'uso combinato di metodiche citologiche e assoniche, Newman (1985a) ha confermato questa suddivisione citoarchitettonica.

La precisa definizione dei confini del nucleo peduncolopontino ha permesso di identificare questa struttura con la regione locomotoria mesencefalica descritta da Shik e coll. (1966), inizialmente identificata, in modo erroneo, con il nucleo cuneiforme e studiata soprattutto da fisiologi (si veda la recente revisione di Garcia-Rill 1986). La natura chimica dei neuroni localizzati nel nucleo peduncolopontino è stata scoperta solo recentemente, mediante la colorazione immunoistochimica per l'enzima colina acetiltransferasi (Kimura e coll. 1981b; Mesulam e coll. 1983). La maggior parte dei neuroni colinergici del nucleo peduncolopontino ha dimensioni grandi o medie; sono frammisti a neuroni non colinergici, di dimensioni prevalentemente piccole e, in minima parte, più grandi (Armstrong e coll. 1983; Sugimoto e coll. 1984a). Rye e coll. (1987) hanno recentemente ristudiato l'organizzazione citoarchitettonica del tegmento pontomesencefalico nel ratto. Essi hanno osservato che i neuroni colinergici del nucleo peduncolopontino hanno dimensioni grandi, sono distribuiti in tutta l'estensione del nucleo, sia nella parte reticolata che nella parte compatta. Caudalmente alla parte compatta, i neuroni colinergici debordano dai confini del nucleo peduncolopontino, assumono una posizione più mediale e sono distribuiti in prossimità del nucleo tegmentale laterodorsale, anch'esso colinergico, che è contenuto nella sostanza grigia centrale. L'organizzazione odologica del nucleo peduncolopontino è conosciuta in modo ancora incompleto; l'interesse suscitato dalla scoperta che questa formazione rappresenta uno dei due nuclei colinergici del tronco ha, però, agito

da stimolo per molte nuove indagini neuroanatomiche.

Le principali **proiezioni afferenti** giungono dalla parte mediale del globo pallido e di esse si è già detto. Nauta e Mehler (1966) hanno osservato nei primati che la via pallidotegmentale termina elettivamente nella parte compatta. Questo dato è stato confermato nel gatto (Nauta 1979; Moon Edley e Graybiel 1983), ma non nel ratto (Jackson e Crossman 1983). Il nucleo peduncolopontino riceve altri collegamenti da numerose altre fonti. Tra queste vanno segnalati la corteccia motoria, la sostanza nera e il nucleo subtalamico. Le proiezioni afferenti dalla sostanza nera rappresentano collaterali assoniche dei neuroni nigrotegmentali, che provengono dalla parte reticolata della sostanza nera e terminano nella parte reticolata del nucleo peduncolopontino (I. Grofová, comunicazione personale).

Le ricerche neuroanatomiche hanno indicato che le **proiezioni efferenti** della parte compatta e di quella reticolata sono organizzate in modo differente. Le proiezioni dirette al talamo traggono origine sia dalla parte reticolata che dalla parte compatta e si distribuiscono a tutti i nuclei talamici: i nuclei a proiezione specifica ricevono soltanto proiezioni colinergiche dal nucleo peduncolopontino e dal nucleo tegmentale laterodorsale, mentre i nuclei intralaminari ricevono anche proiezioni non colinergiche dal grigio centrale, dal nucleo dorsale del rafe, dal locus coeruleus, etc. (Hallanger e coll. 1987). La parte compatta invia anche una ricca innervazione colinergica all'ipotalamo laterale ed al setto laterale, accanto a proiezioni meno ricche dirette al nucleo basale di Meynert ed ai nuclei dell'amigdala (Hallanger e Wainer 1988).

Lo studio del trasporto anterogrado di sostanze traccianti ha mostrato che una importante proiezione efferente del nucleo peduncolopontino è diretta alla sostanza nera ipsilaterale (Moon Edley e Graybiel 1983); è probabile che questa derivi, almeno in parte, da

neuroni contenuti nella parte reticolata. Altre proiezioni sono dirette alla sostanza nera controlaterale e, bilateralmente, alla parte mediale del globo pallido e al nucleo subtalamico (Carpenter e coll. 1981a, b). Vi sono anche proiezioni discendenti dirette al midollo spinale (Moon Edley e Graybiel 1983), che derivano da una popolazione di cellule di piccole dimensioni contenuta all'interno del nucleo peduncolopontino (Newman 1985a). La dimostrazione della natura eccitante di queste proiezioni (Gonya-Magee e Anderson 1983) è in accordo con la loro natura colinergica.

CONCLUSIONI

In sintesi, è possibile affermare che le conoscenze anatomiche sulla struttura e sull'organizzazione dei gangli motori consentono oggi di tracciare per la prima volta un quadro sintetico. In primo luogo, è possibile identificare quali siano le strutture anatomiche che compongono i gangli motori (tabella 3) e di escludere da questo insieme formazioni che vi erano tradizionalmente incluse (ad esempio, il nucleo rosso). Inoltre, oggi vi è la disponibilità di molte nuove informazioni sui neurotrasmettitori utilizzati dai neuroni e sul significato funzionale dei collegamenti. Pertanto, i tentativi di interpretare la fisiopatologia dei gan-

gli motori, a cui si farà cenno nel capitolo seguente, oggi si basano su conoscenze consolidate e coerenti. D'altra parte, le conoscenze anatomiche sono ancora evidentemente incomplete, come risulta da quanto è stato fin qui riferito. Il principale aspetto che richiede approfondimenti è rappresentato dalla conoscenza della organizzazione intrinseca del neostriato. È chiaro che all'interno del neostriato si verificano importanti interazioni tra le proiezioni afferenti, le proiezioni efferenti e gli interneuroni striatali. La conoscenza dettagliata di tali interazioni è indispensabile per interpretare i meccanismi di funzionamento di tutto il sistema dei gangli motori.

In questo capitolo sono stati forniti soltanto cenni molto sintetici sulla organizzazione delle proiezioni che giungono ai gangli motori da formazioni anatomiche esterne a questi. Si tratta delle proiezioni serotoninergiche che derivano dai nuclei del rafe, delle proiezioni noradrenergiche che derivano dal locus coeruleus e dai nuclei reticolari del tronco, e di numerose altre proiezioni che giungono ai gangli motori. I circuiti estrinseci dei gangli motori sono in grado di esercitare influssi significativi sul loro funzionamento; inoltre, in molte condizioni morbose, di cui si dirà nei prossimi capitoli, è stata ipotizzata l'esistenza di alterazioni di tali circuiti.