

ORGANIZZAZIONE FUNZIONALE DEI GANGLI MOTORI

Questo capitolo riassume ed interpreta in chiave funzionale i dati morfologici già riferiti nel capitolo precedente, con lo scopo di fornire una visione neurobiologica unitaria, che serva da base per analizzare il funzionamento patologico dei gangli motori. Verranno prima riferite le conoscenze fisiologiche sulle modalità di organizzazione dei gangli motori, e poi si cercherà di interpretarne il funzionamento. Infine, verrà fatto cenno al problema dell'organizzazione dei sistemi chimici di neurotrasmissione.

ORGANIZZAZIONE GENERALE

Come riferito nel primo capitolo, la delimitazione anatomica dei gangli motori è il frutto dell'impatto delle conoscenze neurobiologiche conseguite nel corso degli ultimi vent'anni sulle conoscenze anatomiche e fisiologiche precedenti. Questi possono essere definiti come un insieme di nuclei sottocorticali (elencati in tabella 3) principalmente responsabili del controllo motorio e collegati in modo reciproco (Albanese 1990). Lo studio della organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori costituisce uno dei compiti più difficili e affascinanti della ricerca neurobiologica. Da un lato, la disponibilità di numerosi tasselli induce a ritenere che oggi sia possibile delineare una immagine (pur se schematica) del mosaico di conoscenze attuali; d'altra parte, la complessità dell'organizzazione dei gangli motori non si adatta a semplificazioni troppo spinte. La conoscenza della organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori è un dato preliminare per lo studio delle alterazioni patologiche che caratterizzano i disturbi del movimento. Infatti, i disturbi del movimento sono causati da una riorganizzazione funzionale dei

gangli motori, che configura diversi modelli di funzionamento patologico. Le caratteristiche di questi modelli sono state oggetto di molte ipotesi, che vengono continuamente aggiornate. È necessario considerare, quindi, che lo studio dei modelli di funzionamento patologico ha come requisito preliminare la conoscenza del funzionamento normale di gangli motori.

Le ricerche anatomiche e fisiologiche hanno identificato due principali caratteristiche organizzative dei circuiti contenuti nei gangli motori: la retroazione e il parallelismo.

Circuiti a retroazione

L'esistenza di una ricca rete di connessioni reciproche rappresenta una caratteristica specifica dei gangli motori. Le osservazioni a questo riguardo derivano dalla elaborazione di dati anatomici e fisiologici. A conclusione di una serie di ricerche sull'organizzazione anatomica del nucleo caudato (Kemp e Powell 1971a, b, c, d), Kemp e Powell (1971e) hanno riassunto in modo organico i dati di letteratura sulla organizzazione anatomica dei gangli motori. Essi hanno osservato che il corpo striato intrattiene collegamenti reciproci con il talamo e con il tegmento del mesencefalo. DeLong (1974) ha tracciato il primo schema riassuntivo sull'organizzazione dei circuiti a retroazione nei gangli motori. Egli ha affermato che i gangli motori "sono in pratica collegati da un lato con tutta la corteccia cerebrale e dall'altro con la corteccia motoria; cioè, essi fanno capo alla corteccia motoria. Gli influssi discendenti diretti dei gangli motori non si estendono al di sotto del mesencefalo". Graybiel e Ragsdale (1979) hanno osservato che, accanto alla via strio-pallido-talamica (che costituisce il principale fascio efferente del corpo striato) vi

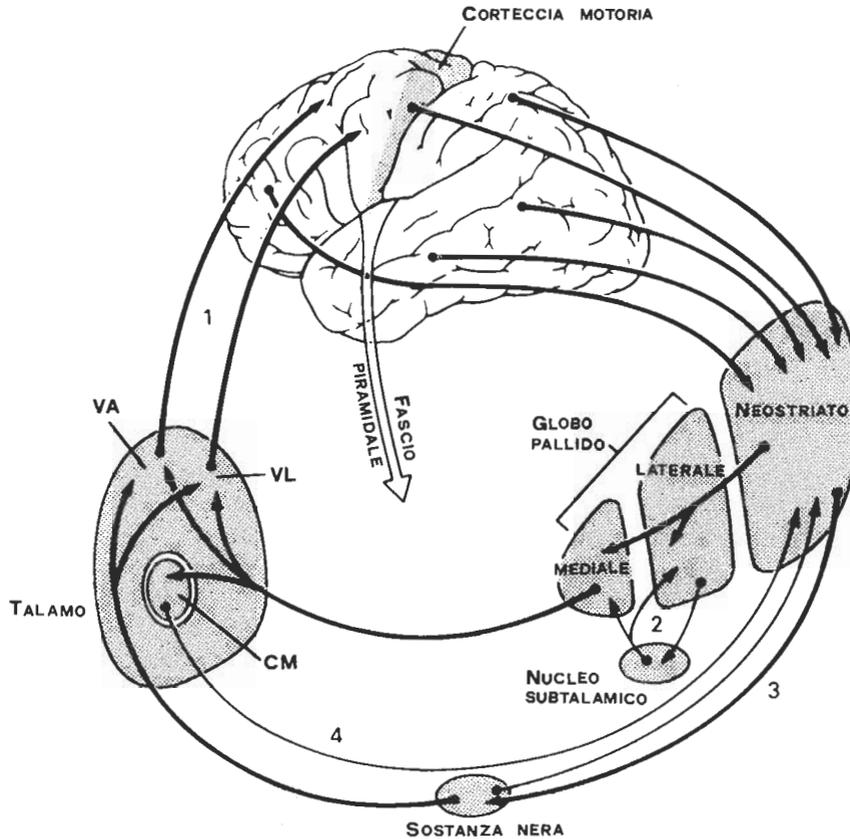


Fig. 32 - La complessa organizzazione anatomica dei circuiti che fanno capo ai gangli motori è stata semplificata da DeLong (1974) in questo schema, che illustra le principali connessioni afferenti, efferenti ed intrinseche dei gangli motori. **1.** Il circuito principale incanala le informazioni dalla corteccia neopalliale verso il neostriato; attraverso il talamo queste poi ritornano alla corteccia cerebrale. **2.** Il collegamento reciproco tra il globo pallido ed il nucleo subtalamico collega la parte laterale del globo pallido al nucleo subtalamico, che a sua volta proietta alla parte mediale del globo pallido (la proiezione verso la parte laterale del globo pallido è stata aggiunta impropriamente da Côté e Crutcher, 1985). **3.** Il collegamento reciproco tra il corpo striato e la sostanza nera costituisce un altro circuito a retroazione. **4.** Il neostriato proietta al globo pallido; questo al nucleo centromediano del talamo, che a sua volta proietta al neostriato. **Abbreviazioni:** CM, nucleo centromediano; VA, nucleo ventrale anteriore; VL, nucleo ventrale laterale. Da Côté e Crutcher (1985), con modifiche.

sono quattro circuiti a retroazione che contribuiscono ad elaborare le informazioni in uscita. Penney e Young (1983) hanno poi osservato che tutte le connessioni dei gangli motori (ivi compresa anche la via strio-pallido-talamica) sono caratterizzate da un'organizzazione in circuiti a retroazione, e hanno perciò ipotizzato che la presenza di collegamenti reciproci costituisca un criterio organizzativo generale. La

figura 32 illustra in modo schematico i quattro principali circuiti a retroazione. Il principale di essi è un circuito a retroazione positiva che parte dalla corteccia cerebrale e vi ritorna, dopo aver raggiunto il corpo striato, la parte mediale del globo pallido e il talamo. Il secondo circuito collega in modo reciproco il globo pallido e il nucleo subtalamico. Il terzo è costituito dalle connessioni reciproche tra la so-

stanza nera e il neostriato (circuito nigrostriato-nigrico). Infine, il quarto circuito collega il neostriato con il globo pallido, che proietta di riflesso al corpo striato attraverso il talamo.

È importante notare che la maggior parte di questi circuiti a retroazione è costituito da proiezioni inibenti; pertanto, le caratteristiche fisiologiche dell'intero sistema sono molto stabili, perché si basano su di un gran numero di circuiti a retroazione negativa. Infatti, oltre ad alcuni tipi cellulari contenuti nel corpo striato, le uniche formazioni dotate di attività eccitante sono il nucleo subtalamico ed il nucleo peduncolopontino.

Il corpo striato costituisce il centro operativo dei gangli motori. Qui le competenze del neostriato sono sostanzialmente distinte da quelle del paleostriato: il nucleo caudato e il putamen ricevono i dati provenienti dalla corteccia cerebrale, dal talamo (in particolare dai nuclei intralaminari), dal mesencefalo (in particolare dalla parte compatta della sostanza nera), dal globo pallido, dal nucleo subtalamico, dal nucleo peduncolopontino e da altre strutture sottocorticali; la parte mediale del globo pallido, al contrario, costituisce la principale formazione proiettiva, che, attraverso l'ansa lenticolare, invia dati al talamo.

Durante il trasferimento dal sito recettivo (neostriato) a quello di trasmissione (parte mediale del globo pallido) i dati vengono elaborati principalmente in due modi. In primo luogo, essi vengono **filtrati** attraverso il passaggio seriale o parallelo nei circuiti chiusi che traggono origine dal neostriato o dal globo pallido: l'informazione presente nel neostriato è filtrata dai dati presenti nel mesencefalo (circuito strio-nigro-striatale), quella contenuta nella parte laterale del globo pallido è sotto l'influsso del nucleo subtalamico (circuito pallido-subtalamo-pallidale); infine, i dati che hanno raggiunto la parte mediale del globo pallido sono influenzati dal nucleo peduncolopontino (circuito pallido-tegmento-pallidale). Ai circuiti monosinaptici qui citati bisogna ag-

giungere numerose possibilità di trasferimento delle informazioni mediante collegamenti polisinaptici tra tutte le principali strutture che compongono i gangli motori.

I dati che attraversano i gangli motori possono anche essere alterati mediante un meccanismo di **condensazione**, che si realizza soprattutto nel loro trasferimento dal neostriato alla parte laterale del globo pallido; il substrato anatomico di questo meccanismo consiste prevalentemente nella organizzazione dei neuroni del globo pallido, i cui dendriti possiedono campi recettivi di forma discoidale, affastellati su di un piano perpendicolare al fascio di proiezione neostriopallidale (Percheron e coll. 1984). Come già riferito (si veda pag. 59), gli assoni provenienti dal nucleo caudato e dal putamen si distribuiscono sui dendriti pallidali come cavi elettrici sui tralicci (figura 24); la grande quantità di informazione che essi forniscono ai neuroni del globo pallido è destinata ad essere condensata entro i limiti delle capacità di portata dell'ansa lenticolare.

I dati provenienti dai gangli motori giungono al talamo dopo essere stati sottoposti agli influssi modulanti di cui si è detto. Qui essi vengono ancora modificati, poiché nel talamo si realizzano: (1) un ulteriore meccanismo di filtrazione delle informazioni dirette alla corteccia cerebrale; (2) un controllo retroattivo diretto al neostriato (proiezioni talamostriatali). Il primo meccanismo integra le informazioni che il talamo riceve da altre fonti di dati sensorimotori, tra cui il cervelletto; il secondo meccanismo, invece, costituisce il principale cortocircuito per le informazioni motorie che attraversano i gangli motori, poiché utilizza le informazioni nette (cioè, immediatamente operative) che viaggiano nell'ansa lenticolare e, in base al loro contenuto, interferisce con quanto il neostriato riceve dalla corteccia cerebrale. In sintesi, la prima importante funzione dei gangli motori consiste nella possibilità di modulare l'informazione presente nella corteccia sensorimotoria, attraverso i circuiti corticostrio-talamo-corticali. Questo compito impe-

gna soprattutto il corpo striato, che è organizzato in modo da rispettare sia l'organizzazione somatotopica dei collegamenti che la divisione per competenze funzionali. Le funzioni motorie che utilizzano questo circuito esercitano i loro influssi sui neuroni motori spinali attraverso il fascio corticospinale, e dipendono, perciò, dalla integrità di quest'ultimo.

Circuiti paralleli

Le proiezioni corticostriatali, che rappresentano la principale fonte di informazione per il corpo striato, giungono da tutti i territori corticali in modo non uniforme; ad esempio, le connessioni provenienti dalla corteccia sensorimotoria sono preponderanti e bilaterali, mentre 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. Sulla base di questi dati è stata perciò formulata la teoria che i gangli motori svolgano il ruolo di condensare e proiettare verso la corteccia motoria le informazioni afferenti che giungono dalle aree corticali associative (Evarts e Thach 1969; Kemp e Powell 1971e; Kornhuber 1971). Gli studi con traccianti assonici hanno poi chiarito che nei mammiferi inferiori (ad esempio, nel gatto e nel ratto) c'è un elevato grado di sovrapposizione dei terminali corticostriatali, mentre nei primati esiste una chiara differenza di competenze tra il nucleo caudato e il putamen. Le ricerche condotte sulle scimmie hanno infatti rivelato che la corteccia sensorimotoria proietta esclusivamente al putamen, dove esiste una rappresentazione somatotopica di gamba, braccio e faccia, sotto forma di strisce disposte obliquamente (Künzle 1975; DeLong e Georgopoulos 1981; Percheron e coll. 1984; Liles e Updyke 1985). Nella scimmia, i territori associativi prefrontale, temporale, parietale e cingolare anteriore proiettano, invece, quasi esclusivamente al nucleo caudato (Goldman e Nauta 1977; Ragsdale e Graybiel 1981; Percheron e coll. 1984).

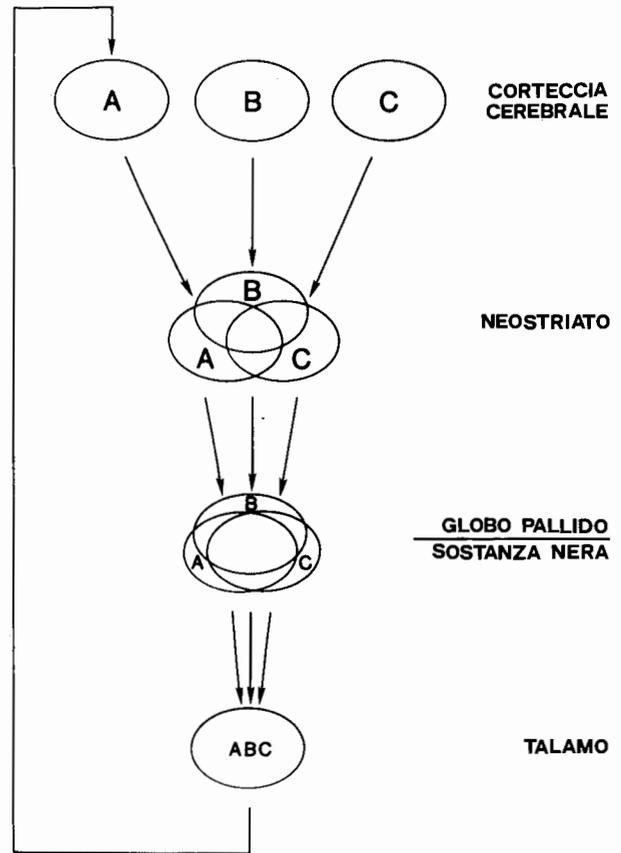


Fig. 33 - Organizzazione generale del flusso di informazioni che vengono elaborate nel tragitto attraverso i gangli motori, il talamo e la corteccia cerebrale. Ciascun circuito riceve informazioni da diverse aree corticali con competenze funzionali tra loro correlate (A, B, C). Queste inviano proiezioni che si sovrappongono in modo incompleto in una ristretta porzione del neostriato. Da qui si realizza poi un'ulteriore convergenza di informazioni attraverso le proiezioni dirette al globo pallido ed alla sostanza nera. Infine, le informazioni si sovrappongono del tutto a livello del talamo. L'unità regionale talamica, così costituita dalla sovrapposizione di più informazioni, invia un riscontro retroattivo ad una sola delle aree corticali da cui ha ricevuto dati. Da Alexander e coll. (1986).

I dati sui primati hanno perciò indotto DeLong e coll. (1983b) a formulare l'ipotesi che i gangli motori contengano due circuiti chiusi, tra loro paralleli, che integrano funzioni sensorimotorie e associative. In entrambi i casi, la struttura fondamentale è costituita da un circuito a retroazione composto da connessioni

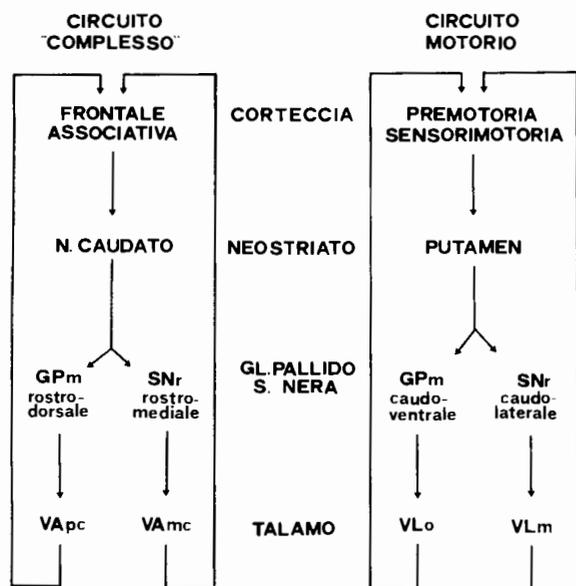


Fig. 34 - I due principali circuiti di elaborazione del corpo striato: il circuito di sinistra, che fa capo al nucleo caudato, svolge soprattutto compiti associativi; quello di destra, che fa capo al putamen, svolge soprattutto compiti motori. I due circuiti hanno un'organizzazione simile, ma una topografia ben differenziata. **Abbreviazioni:** GPm, globo pallido, parte mediale; SNr, sostanza nera, parte reticolata; VAmc, nucleo ventrale anteriore, parte magnocellulare; VApc, nucleo ventrale anteriore, parte parvicellulare; VLm, nucleo ventrale laterale, parte mediale; VLo, nucleo ventrale laterale, parte orale. Da DeLong e coll. (1983b).

in serie tra la corteccia cerebrale, il neostriato, il paleostriato e la sostanza nera, il talamo (figura 34). Il circuito **motorio** collega la corteccia sensorimotoria al putamen e ha la sua principale via efferente nel fascio corticospinale, la cui integrità è indispensabile affinché i compiti motori del corpo striato vengano eseguiti in modo corretto. Il circuito **complesso**, invece, collega le aree associative frontali con il nucleo caudato e non comunica direttamente con le unità motorie spinali. Questa impostazione, perciò, attribuisce ai gangli motori dei primati il ruolo di elaborare in modo indipendente le informazioni motorie e quelle di tipo associativo ("complesse"); secondo DeLong e coll. (1983b) le prime consistono nei movimenti di singole parti del corpo (ad esempio,

delle braccia, delle gambe, della faccia), le seconde comprendono invece compiti di programmazione e pianificazione del movimento (valutati, ad esempio, mediante le prove di alternanza ritardata o di risposta ritardata).

Questa impostazione schematica di tipo dualistico è stata poi ampliata da Alexander e coll. (1986), i quali hanno individuato in totale cinque circuiti paralleli, che collegano i gangli motori con il talamo e la corteccia cerebrale (figura 35). Il circuito **motorio** corrisponde alle proiezioni anatomiche di competenza del putamen, come già riferito; il circuito **oculomotore** è centrato sull'area oculomotoria frontale (area 8 di Brodmann) e sul nucleo caudato; i circuiti **dorsolaterale prefrontale** ed **orbitofrontale** collegano rispettivamente le aree 9 e 10 e l'area 10 di Brodmann con il nucleo caudato, e corrispondono al circuito complesso descritto in precedenza; il circuito **cingolare anteriore** collega le formazioni limbiche corticali (l'ippocampo, l'amigdala, la corteccia entorinale, la corteccia peririnale) con il corpo striato ventrale.

Il circuito motorio

Il putamen è al centro del circuito motorio; questo nucleo riceve un gran numero di proiezioni organizzate in modo somatotopico dalle aree corticali motoria, somatosensoriale, supplementare motoria e premotoria arcuata (si veda pag. 45). Il putamen a sua volta invia proiezioni organizzate in modo topografico ai due terzi ventrolaterali del globo pallido ed alla porzione caudale e laterale della sostanza nera. La porzione della parte mediale del globo pallido, che riceve le proiezioni del putamen, proietta alla parte orale del nucleo ventrolaterale del talamo (pag. 60), che a sua volta proietta all'area motoria supplementare (Schell e Strick 1984). In sintesi, perciò, le informazioni incanalate nel circuito motorio provengono da diverse aree corticali e tornano in forma elaborata all'area motoria supplementare.

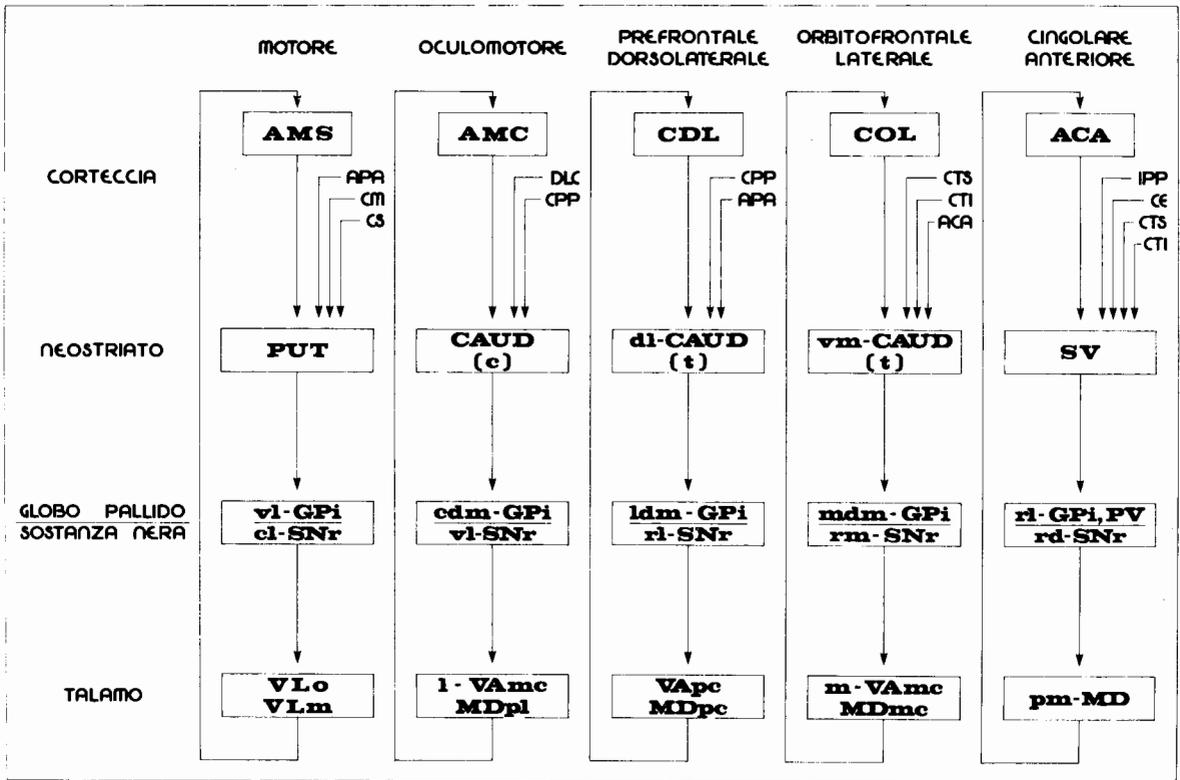


Fig. 35 - Organizzazione parallela dei cinque circuiti che collegano la corteccia cerebrale, i gangli motori ed il talamo. Come descritto nel testo, ciascuno di questi circuiti è collegato a porzioni specifiche della corteccia cerebrale, del neostriato, del globo pallido, della sostanza nera e del talamo. **Abbreviazioni delle strutture:** ACA, area cingolare anteriore; AMC, area oculomotoria frontale; AMS, area motoria supplementare; APA, area premotoria arcuata; CAUD, nucleo caudato (c, corpo; t, testa); CDL, corteccia prefrontale dorsolaterale; CE, corteccia entorinale; CM, corteccia motoria; COL, corteccia orbitofrontale laterale; CPP, corteccia parietale posteriore; CS, corteccia somatosensitiva; CTI, circonvoluzione temporale inferiore; CTS, circonvoluzione temporale superiore; DLC, corteccia prefrontale dorsolaterale; GPi, globo pallido (parte mediale); IPP, corteccia dell'ippocampo; MD, nucleo mediodorsale del talamo (mc, parte magnocellulare; pc, parte parvicellulare; pl, parte paralamellare); PUT, putamen; PV, globo pallido ventrale; SNr, sostanza nera (parte reticolata); SV, corpo striato ventrale; VA, nucleo ventrale anteriore del talamo (mc, parte magnocellulare; pc, parte parvicellulare; pl, parte paralamellare); VL, nucleo ventrale laterale del talamo (m, parte mediale; o, parte orale). **Abbreviazioni dei prefissi:** cdm-, caudale e dorsomediale; cl-, caudolaterale; dl-, dorsolaterale; l-, laterale; ldm-, laterale e dorsomediale; m-, mediale; mdm-, mediale e dorsomediale; pm-, posteromediale; rd-, rostr dorsale; rl-, rostr laterale; rm-, rostr mediale; vl-, ventrolaterale; vm-, ventromediale. Da Alexander e coll. (1986).

L'area motoria supplementare svolge un ruolo molto importante di programmazione e controllo dei movimenti. Infatti, oltre alle proiezioni dirette all'area motoria ed all'area premotoria arcuata (Muakkassa e Strick 1979; Schell e Strick 1984), l'area motoria supplementare invia proiezioni dirette anche al midollo spinale (Biber e coll. 1978; Murray e

Coulter 1981; Macpherson e coll. 1982; Palmer e coll. 1981). Queste proiezioni monosinaptiche dirette ai neuroni motori spinali hanno probabilmente un'organizzazione analoga a quella delle proiezioni che traggono origine dall'area motoria primaria. Infatti, è stato osservato nella scimmia che la stimolazione dell'area motoria supplementare è in grado di

produrre movimenti degli arti (Macpherson e coll. 1982) e che i neuroni dell'area motoria supplementare sono disposti in modo somatotopico e sono attivi sia durante i movimenti degli arti che nella fase preparatoria (Brinkman e Porter 1979; Tanji e Kurata 1979; Tanji e coll. 1980).

La registrazione di singoli neuroni ha permesso di evidenziare nei primati due importanti caratteristiche del circuito motorio. (1) Esistono cellule nervose dotate di risposte specifiche in rapporto ai movimenti attivi ed alla mobilitazione passiva di diverse parti del corpo. (2) L'organizzazione somatotopica del rapporto tra neuroni e movimenti è conservata lungo tutto il circuito. L'attività dei neuroni localizzati nel putamen ha una organizzazione somatotopica perfettamente corrispondente a quella delle proiezioni corticostriatali che provengono dalle aree corticali motoria e somatosensoriale (Alexander e DeLong 1985b; Liles 1979, 1985). I neuroni correlati ai movimenti attivi o passivi delle estremità inferiori sono localizzati lungo tutta l'estensione rostrocaudale del putamen dorsolaterale; i neuroni correlati con i movimenti orofacciali sono distribuiti in posizione ventromediale; i neuroni correlati con i movimenti dell'arto superiore sono distribuiti in posizione intermedia. Nella scimmia è stato anche osservato che la microstimolazione del putamen provoca movimenti di specifiche parti del corpo (Alexander e DeLong 1985a) e che vi è una corrispondenza precisa tra le funzioni delle aree stimolate e la competenza funzionale dei terminali corticostriatali che vi giungono (Alexander e DeLong 1985b). Infine, è stato osservato

che anche nei due segmenti del globo pallido vi sono neuroni organizzati in modo somatotopico che rispondono ai movimenti attivi ed alla mobilitazione passiva (DeLong 1971; DeLong e Georgopoulos 1979; Georgopoulos e coll. 1983; DeLong e coll. 1985).

È stato osservato che l'attività elettrica dei neuroni localizzati nel putamen e nel globo pallido è in relazione ad alcune caratteristiche specifiche dei movimenti degli arti, quali la direzione, l'ampiezza (o la velocità) ed il carico (Georgopoulos e coll. 1983; Crutcher e DeLong 1984b; Liles 1985). In particolare, nel putamen l'attività dei neuroni è in relazione con la direzione dei movimenti e non è correlata con l'attività dei muscoli implicati nel movimento (Crutcher e DeLong 1984b); questa osservazione consente di ipotizzare che tutto il circuito motorio sia prevalentemente implicato nel controllo della direzione del movimento e nella graduazione della sua ampiezza (o velocità). Inoltre, l'analisi dei movimenti conseguenti a stimoli ha mostrato che l'attività dei neuroni localizzati nel putamen e nel globo pallido inizia dopo l'attivazione delle aree motorie corticali (Georgopoulos e coll. 1983; Crutcher e DeLong 1984b; DeLong e coll. 1984). Queste osservazioni indicano che i gangli motori sono attivati dalla corteccia cerebrale e che i movimenti conseguenti a stimoli non sono avviati nel circuito motorio.²⁴ D'altra parte, è possibile che i gangli motori influenzino la evoluzione successiva del movimento e che partecipino al controllo della sua velocità ed ampiezza (Hallett e Khoshbin 1980; DeLong e coll. 1984).

24. Va comunque considerato che esistono dati a favore dell'ipotesi che il circuito motorio svolga un ruolo nella programmazione e nell'avvio dei movimenti generati all'interno del sistema nervoso (Evarts e Wise 1984; Neafsy e coll. 1978). È stato di recente osservato che il putamen partecipa anche alla preparazione dei movimenti (Alexander e coll. 1986), poiché è stato possibile registrare la presenza di una popolazione di neuroni contenuti nel putamen, la cui attività elettrica varia in relazione a sequenze motorie. L'attività di queste cellule nervose è simile a quella di neuroni contenuti in aree corticali che proiettano al putamen, cioè, nelle cortecce motoria (Tanji e Evarts 1976), premotoria (Weinrich e Wise 1982) e motoria supplementare (Tanji e coll. 1980). È interessante notare che queste cellule non mostrano variazioni fasiche di attività durante i movimenti e non sono sensibili alla stimolazione somatosensoriale.

La condensazione dell'informazione lungo il circuito motorio, di cui si è già detto, non altera la rigida organizzazione somatotopica. I neuroni localizzati nel globo pallido sono dotati di arborizzazioni dendritiche ampie, che occupano uno spazio discoidale disposto su di un piano ortogonale a quello degli assoni neostriopallidali (pag. 59). Questo modello di organizzazione ha suggerito l'ipotesi che il globo pallido svolga la funzione di integrare influenze diverse provenienti dal neostriato, riducendo, quindi, la specificità dei dati afferenti per trasmettere un'informazione di tipo globale (Percheron e coll. 1984). I dati fisiologici indicano, però, con chiarezza che, nonostante nel globo pallido si realizzi una importante condensazione dell'informazione, questa mantiene l'organizzazione somatotopica che esiste nel putamen (Georgopoulos e coll. 1983; DeLong e coll. 1985). Da ciò deriva che il circuito motorio è costituito da molteplici circuiti di ordine inferiore o canali paralleli, che sono dotati di competenze specifiche per le diverse parti del corpo.

La figura 33 indica in modo schematico questo tipo di organizzazione. A, B e C rappresentano dati che provengono da aree funzionalmente collegate, ma dotate di competenze somatotopiche simili (ad esempio, la rappresentazione del braccio nelle aree motoria primaria, somatosensoriale e motoria supplementare). Nelle diverse aree somatotopiche del putamen (ad esempio in quella con rappresentazione del braccio) i neuroni sono organizzati in più raggruppamenti omogenei, con dimensioni di 200-1000 μm , che rappresentano singole parti del corpo (ad esempio, il polso) e talora un movimento specifico di quella parte (ad esempio, la flessione) (Liles 1979, 1985; Crutcher e DeLong 1984a; Alexander e DeLong 1985a). Questi dati indicano che il circuito motorio può essere suddiviso non soltanto nei tre canali somatotopici principali della gamba, del braccio e della faccia, ma anche in canali di livello inferiore, identificati da una specifica parte del corpo o addirittura da un movimento specifico di tale parte. Non sono

ancora del tutto chiare le modalità con cui questi canali di informazione vengono condensati a livello del globo pallido e sono integrati nel talamo, prima di ritornare alla corteccia cerebrale.

Il circuito oculomotore

La porzione centrale del nucleo caudato riceve proiezioni dall'area oculomotoria frontale (area 8 di Brodmann), dalla corteccia prefrontale dorsolaterale (aree 9 e 10) e dalla corteccia parietale posteriore (area 7) (Künzle e Akert 1977; Yeterian e Van Hoesen 1978; Selmon e Goldman-Rakic 1985). Queste regioni corticali sono coinvolte nel controllo dei movimenti oculari, come dimostrato da studi neurofisiologici (Bizzi e Schiller 1970; Lynch e coll. 1977; Goldberg e Bushnell 1981) e dalla esistenza di connessioni dirette con il collicolo superiore (Künzle 1976; Goldman e Nauta 1976; Leichnetz e coll. 1981; Fries 1984).

Il corpo del nucleo caudato proietta alla porzione dorsomediale della parte mediale del globo pallido ed alla porzione ventrolaterale della parte reticolata della sostanza nera (Szabo 1970; Parent e coll. 1984a). Quest'ultima invia proiezioni GABAergiche al talamo, che terminano nella porzione magnocellulare del nucleo anteroventrale e nella porzione paramellare del nucleo dorsomediale (Carpenter e coll. 1976; Ilinsky e coll. 1985). Entrambe queste regioni talamiche, poi, inviano proiezioni all'area oculomotoria frontale (Akert 1964; Kievit e Kuypers 1977; Barbas e Mesulam 1981), come indicato nella figura 35, e chiudono così il circuito oculomotore. Inoltre, alcuni neuroni nigrotalamici inviano collaterali assoniche al collicolo superiore, il che suggerisce che la via nigrotettale costituisca un'importante proiezione operativa del circuito oculomotore (Anderson e Yoshida 1977; Parent e coll. 1984b; Beckstead e coll. 1981).

Gli studi neurofisiologici condotti nei primati hanno mostrato che i neuroni dell'area

oculomotoria frontale si attivano in relazione alla fissazione visiva, ai movimenti saccadici o alla stimolazione visiva (Bizzi e Schiller 1970; Mohler e coll. 1973). È stato anche osservato che il rapporto con gli stimoli visivi dipende dal contesto funzionale in cui lo stimolo agisce; ad esempio, a parità di stimolo, l'attività dei neuroni situati nell'area oculomotoria frontale è più accentuata quando questo costituisce la mira per un movimento saccadico (Goldberg e Bushnell 1981). A questo riguardo mancano ancora dati precisi sul comportamento dei neuroni del nucleo caudato; tuttavia è stato osservato che nella porzione ventrolaterale della parte reticolata della sostanza nera vi sono cellule nervose che si attivano in modo selettivo in rapporto alla stimolazione visiva, alla fissazione dello sguardo ed ai movimenti saccadici (Hikosaka e Wurtz 1983a, b, c). Questi neuroni controllano i movimenti saccadici attraverso la proiezione GABAergica nigrotettale diretta al collicolo superiore (Hikosaka e Wurtz 1983d, 1985a, b).

I circuiti motorio ed oculomotore sono ben distinti anche a livello della sostanza nera, poiché le fibre provenienti dal putamen terminano più caudalmente di quelle che derivano dal nucleo caudato (Szabo 1970). Questa affermazione è stata anche confermata dagli esperimenti neurofisiologici, che hanno dimostrato che i neuroni localizzati nella parte laterale della parte reticolata della sostanza nera si attivano in modo selettivo in rapporto ai movimenti oculari oppure in rapporto ai movimenti orofacciali, ma non ad entrambi (DeLong e coll. 1983a, b; Hikosaka e Wurtz 1983a, b, c).

I circuiti associativi prefrontali

Il circuito complesso descritto da DeLong e coll. (1983b) è stato suddiviso da Alexander e coll. (1986) in due sistemi denominati, in base a criteri anatomici, prefrontale dorsolaterale e orbitofrontale laterale.

Il circuito prefrontale dorsolaterale trae ori-

gine dalle aree corticali localizzate in prossimità del solco principale e sulla convessità prefrontale dorsale (aree 9 e 10 di Brodmann), che proiettano nella porzione dorsolaterale del nucleo caudato, per tutta la sua lunghezza (Goldman e Nauta 1977; Selemon e Goldman-Rakic 1985; Yeterian e Van Hoesen 1978). Negli stessi territori giungono anche le proiezioni della corteccia parietale posteriore (area 7) e dell'area premotoria arcuata (Künzle 1978; Miyata e Sasaki 1984; Selemon e Goldman-Rakic 1985). La parte rostrale del nucleo caudato proietta al terzo dorsomediale del globo pallido e ai territori più rostrali della parte reticolata della sostanza nera (Szabo 1962; Johnson e Rosvold 1971; Cowan e Powell 1966; Parent e coll. 1984a). Questo sistema di proiezioni è caratterizzato da un gradiente topografico mediolaterale, per cui le proiezioni provenienti dalla parte dorsolaterale del nucleo caudato (che a sua volta riceve le proiezioni della parte dorsolaterale della corteccia prefrontale) si distribuiscono nei territori più laterali del globo pallido e della sostanza nera; al contrario, le proiezioni che provengono dalla parte ventromediale del nucleo caudato si distribuiscono nei territori mediali. Il terzo dorsomediale della parte mediale del globo pallido proietta alla porzione parvicellulare del nucleo ventrale anteriore del talamo, che a sua volta invia proiezioni alla corteccia prefrontale della convessità (Kuo e Carpenter 1973; Kim e coll. 1976; Kievit e Kuypers 1977). La porzione rostrolaterale della parte reticolata della sostanza nera proietta alla porzione parvicellulare del nucleo dorsomediale del talamo (Ilinsky e coll. 1985), che a sua volta è collegata con la corteccia prefrontale dorsolaterale (Pribram e coll. 1953; Akert 1964; Jacobson e coll. 1978).

Il circuito orbitofrontale laterale deriva dall'omonima area corticale (area 10 di Brodmann), che invia proiezioni ai territori ventromediali del nucleo caudato, per tutta la sua lunghezza. Questa parte del nucleo caudato riceve anche proiezioni dalle aree associative acustiche e visive contenute nelle circonvoluzioni temporali superiore ed inferiore (Yete-

rian e Van Hoesen 1978; Van Hoesen e coll. 1981; Selemon e Goldman-Rakic 1985). La porzione ventromediale del nucleo caudato proietta alla porzione dorsomediale della parte mediale del globo pallido ed alla porzione rostromediale della parte reticolata della sostanza nera (Johnson e Rosvold 1971; Szabo 1962). Quest'ultima proietta a sua volta alla porzioni magnocellulari dei nuclei talamici ventrale anteriore e dorsomediale (Carpenter e coll. 1976; Ilinsky e coll. 1985). Questi due nuclei talamici proiettano poi alla corteccia orbitofrontale (Ilinsky e coll. 1985).

Il ruolo funzionale dei due circuiti associativi prefrontali non è stato ancora chiarito in modo definitivo. I dati raccolti mediante esperimenti neurofisiologici suggeriscono che il sistema prefrontale dorsolaterale partecipi ai meccanismi coinvolti nella memoria spaziale (Divac e coll. 1967; Goldman e coll. 1971; Fuster e Alexander 1973; Isseroff e coll. 1982). Il circuito orbitofrontale laterale è invece presumibilmente coinvolto nei compiti della corteccia omonima; come è noto, la lesione bilaterale della corteccia orbitofrontale produce una interferenza perseverativa rispetto alla capacità di variare i comportamenti in modo appropriato al variare degli stimoli (Divac e coll. 1967; Mishkin e Manning 1978). Queste connessioni anatomiche indicano, comunque, che il nucleo caudato ed i gangli motori sono coinvolti in funzioni cognitive caratteristiche del lobo frontale.

Il circuito cingolare anteriore

Il corpo striato ventrale è stato identificato da Heimer e Wilson (1975), che hanno osservato l'analogia tra l'organizzazione anatomofunzionale del nucleo accumbens e del tubercolo olfattivo (che costituiscono, per l'appunto questo insieme) e quella del nucleo

caudato, del putamen e del globo pallido (si veda: pag. 26 e pag. 57). Il corpo striato ventrale riceve proiezioni afferenti prevalentemente dalle formazioni corticali limbiche,²⁵ cioè dall'ippocampo, dall'amigdala, dalla corteccia entorinale (area 28), dalla corteccia peririnale (area 35), dal giro cingolare anteriore (area 24) e dal lobo temporale (ivi inclusi il polo temporale e le circonvoluzioni temporale superiore e inferiore) (Nauta 1961; Heimer e Wilson 1975; Powell e Leman 1976; Van Hoesen e coll. 1976, 1981; Yeterian e Van Hoesen 1978; Baleyrier e Mauguier 1980; Krayniak e coll. 1981; Kelley e Domesick 1982; Kelley e coll. 1982; Selemon e Goldman-Rakic 1985).

Nei roditori è stato osservato che il corpo striato ventrale proietta al globo pallido pre-commissurale o "globo pallido ventrale" (si veda pag. 57) ed alla sostanza nera (Heimer 1978; Nauta e coll. 1978). Nei primati è stato dimostrato più recentemente che il nucleo accumbens invia proiezioni non solo al globo pallido ventrale ed alla porzione rostr dorsale della sostanza nera, ma anche alla porzione rostr laterale della parte mediale del globo pallido (Alexander e coll. 1986), che a sua volta proietta alla porzione magnocellulare del nucleo dorsomediale del talamo (Kuo e Carpenter 1973). Il circuito cingolare anteriore viene quindi chiuso dalle proiezioni di questo nucleo talamico, che sono dirette appunto all'area cingolare anteriore (Tobias 1975; Vogt e coll. 1979; Baleyrier e Mauguier 1980; Jurgens 1983). È difficile, però, tracciare le competenze funzionali di questo circuito, che sono comunque in relazione alle attività proprie delle strutture limbiche e "associative paralimbiche" (Pandya e Seltzer 1982).

Proiezioni discendenti

Il fascio corticospinale costituisce la prin-

25. Per questa ragione, Nauta e Domesick (1984) hanno definito il corpo striato ventrale con l'espressione "corpo striato limbico".

cipale via anatomica di espressione motoria. Anche l'azione dei gangli motori influisce sui segnali trasportati lungo questo fascio anatomico, come è indicato in modo schematico nelle figure 31 e 32. La concezione secondo cui i gangli motori svolgono i loro compiti soprattutto attraverso proiezioni discendenti, poste in parallelo al fascio corticospinale (il cosiddetto sistema extrapiramidale; si veda pag. 14) è da ritenersi ormai superata, poiché oggi è noto che la principale via efferente dei gangli motori è costituita proprio dal fascio piramidale.

Il fascio corticospinale, non rappresenta, però, l'unica via discendente controllata dai gangli motori; questi, infatti, influenzano anche altri due circuiti discendenti, con origine sottocorticale, dotati di un ruolo di rilievo per una corretta esecuzione di compiti motori: (1) il fascio tettospinale, che trae origine dal collicolo superiore ed è sotto il controllo diretto della parte reticolata della sostanza nera; (2) il fascio reticolospinale, che trae origine dai nuclei reticolari del tronco, ed è sotto il controllo di rami collaterali della via corticospinale e del nucleo peduncolopontino.²⁶ Il fascio tettospinale conduce dati relativi alla integrazione visuomotoria (e, forse, anche uditivomotoria) e si distribuisce prevalentemente ai segmenti cervicali del midollo spinale (Nyberg-Hansen 1966; Petras 1967), in relazione alla importanza del controllo segmentale del capo e del collo. Il fascio reticolospinale deriva dai nuclei reticolari situati nel ponte (nuclei reticolari rostrale e caudale del ponte) e dal nucleo reticolare gigantocellulare, contenuto nel bulbo; il suo ruolo funzionale implica certamente il controllo dei motoneuroni gamma (Eldred e coll. 1953), con la conseguente alterazione dei riflessi miotatici e del tono muscolare, e probabilmente anche altre funzioni, co-

me indicato dagli esperimenti classici basati su lesioni o stimolazioni selettive (Brodal 1957).

LA PROGRAMMAZIONE DEL MOVIMENTO

I movimenti rappresentano la normale risposta dell'organismo agli stimoli che provengono dall'ambiente (stimoli sensitivi e sensoriali) oppure dallo stesso organismo (stimoli viscerali e pensieri). Nel corso degli anni Settanta, sull'onda della diffusione delle conoscenze sul funzionamento degli elaboratori elettronici, è stato chiarito il concetto di programmazione del movimento (Brooks 1979). Keele (1968) ha definito i programmi motori come "un insieme di comandi diretti ai muscoli, che vengono strutturati prima che inizi la sequenza del movimento e consentono, così, che l'intera sequenza motoria si svolga senza influenze da parte dei circuiti a retroazione periferici". Questa concezione della programmazione motoria è stata confermata da Rothwell e coll. (1982), che hanno osservato un paziente completamente privo di vie afferenti somestetiche nei quattro arti. In assenza di elementi esterni di disturbo, costui era in grado di eseguire, ad occhi chiusi e senza pratica, diversi compiti motori ed era persino in grado di guidare un'automobile. Secondo Marsden (1984c) "i programmi motori possono essere immaginati come un insieme di comandi motori, che specificano il tempo in cui ciascun muscolo debba contrarsi e l'intensità della contrazione dei muscoli agonisti, degli antagonisti, di quelli sinergisti e dei muscoli deputati alla fissazione posturale necessaria per compiere un atto motorio semplice". Day e coll. (1989) hanno raccolto dati neurofisiologici a favore dell'ipotesi che i programmi motori sia-

26. Il fascio rubrospinal, che da taluni è ancora oggi ritenuto una via efferente dei gangli motori, è in realtà sotto il controllo diretto della corteccia cerebrale e del cervelletto. Infatti, come indicato nel capitolo precedente, il nucleo rosso non è collegato con il corpo striato, né con la sostanza nera o con altre strutture dei gangli motori. La proiezione rubrospinal rappresenta un contingente dotato di un importante ruolo di controllo motorio, con il compito prevalente di integrare informazioni cerebellari e corticali.

Tab. 10 - Gerarchia cronologica dei movimenti normali dell'uomo (da Marsden 1982, con modifiche)

<i>Tipi di movimento</i>	<i>Livello di programmazione motoria¹</i>
	Stimolo o idea
Movimenti automatici (riflessi)	Decisione di muoversi
Movimenti non automatici (volontari)	Piano di moto
Rapidi (ballistici)	
Già programmati ("a circuito aperto")	
Lenti (graduali)	Programma motorio
Con controllo retroattivo ("a circuito chiuso")	

¹ Si veda lo schema di figura 43.

no accumulati in un magazzino di memoria a breve termine, dal quale possono essere ripresi quando i movimenti devono essere eseguiti. Questa ipotesi spiega anche alcuni fenomeni di comune osservazione, ad esempio il fatto che i tempi di reazione semplici siano più brevi dei tempi di reazione con scelta. Se un soggetto conosce in anticipo quale sia il movimento da eseguire in risposta ad uno stimolo (compito di reazione semplice), è possibile che il movimento sia programmato ed immagazzinato in una memoria tampone fino a che non venga dato il segnale. Questo fenomeno offre un certo vantaggio, poiché le fasi di programmazione del movimento vengono eseguite in anticipo e non devono essere ripetute. Nei compiti di reazione con scelta, invece, questo vantaggio non è disponibile, poiché il movimento da eseguire non è noto fino a che non venga dato il segnale.

Secondo Marsden (1984b, c) la programmazione del movimento si svolge in più tappe (figura 43). In primo luogo, c'è lo stimolo a compiere un movimento; poi vi è l'organizzazione del piano di moto, che implica la scelta dei programmi motori contenuti nei depositi e l'assemblaggio delle sequenze di programmi motori; infine, vi è lo svolgimento dei programmi motori, che implica l'inizio, l'espletamento e la conclusione del piano. Secondo Marsden (1982, 1984b, c), pertanto, il piano di moto rappresenta un livello gerarchico superiore a quello dei programmi motori, poi-

ché è composto dall'integrazione organica di più programmi coordinati e finalizzati. I piani di movimento possono essere presi dalle scorte già immagazzinate, oppure sono assemblati in relazione a criteri automatici e non. Marsden (1982, 1984a) ha ipotizzato che i gangli motori siano responsabili dello svolgimento automatico dei piani di movimento già immagazzinati. In parallelo con l'apprendimento dei compiti motori, con l'esperienza e l'esercizio, i gangli motori acquisiscono in modo sempre più articolato la capacità di eseguire piani di moto in modo accurato ed automatico, e di utilizzare tutte le informazioni che essi ricevono dalla corteccia cerebrale.

Nelle diverse tappe della programmazione motoria vengono eseguiti movimenti con caratteristiche neurofisiologiche diverse, il cui studio permette di evidenziare alterazioni specifiche delle sequenze della programmazione (tabella 10). È possibile affermare in modo schematico che i movimenti riflessi avvengono in concomitanza con la decisione iniziale di muoversi e, cioè, in modo indipendente dalla volontà. I movimenti volontari, invece, comprendono: (1) i movimenti ballistici o rapidi; questi sono già programmati, non sono influenzati da informazioni retroattive (movimenti "a circuito aperto", si veda pag. 156) e avvengono in concomitanza con la pianificazione del movimento; (2) i movimenti graduali o lenti, che si basano sul controllo retroattivo dell'attività eseguita (movimenti "a circuito

chiuso”), avvengono, invece, in concomitanza con lo svolgimento dei programmi motori. Kornhuber (1971, 1974) ha avanzato l’ipotesi che i gangli motori siano prevalentemente responsabili dei movimenti lenti e graduali, e che il cervelletto sia prevalentemente coinvolto nei movimenti rapidi, ballistici. Questa ipotesi ha ricevuto conferme e smentite. Tra le conferme c’è l’osservazione di DeLong e Strick (1974), i quali hanno dimostrato che la maggior parte dei neuroni contenuti nel putamen si attiva in relazione a movimenti lenti degli arti controlaterali. Le smentite a questa ipotesi derivano principalmente dagli studi sul morbo di Parkinson, che hanno dimostrato la presenza di alterazioni nella esecuzione di movimenti ballistici (Flowers 1976; Hallett e Koshbin 1980).

Le ricerche neurofisiologiche consentono di studiare i fenomeni legati alla programmazione dei movimenti. Kornhuber e Deecke (1965) hanno usato per primi le metodiche di studio retrospettivo delle medie dei segnali (*backaveraging*) per registrare l’elettroencefalogramma che precede l’esecuzione di un movimento volontario. Essi hanno osservato un’onda negativa bilaterale, che hanno denominato potenziale preparatorio (*Bereitschaftspotential*) che compare da 500 ms a 1 s prima dell’inizio del movimento e cresce lentamente di ampiezza. Il potenziale è composto da diverse componenti. L’onda negativa del potenziale preparatorio precede di circa 80 ms l’attività muscolare registrata con un elettromiografo ed è seguita da un’onda positiva di ampiezza inferiore (l’onda premotoria positiva di Deecke e coll. 1969), che è particolarmente evidente nell’emisfero controlaterale al movimento. Shibasaki e coll. (1981) hanno distinto il potenziale preparatorio in due fasi: una componente precoce, bilaterale, con incremento lento (che essi denominano BP) ed un’altra tardiva (la NS’), con incremento rapido, che inizia circa 600 ms prima del movimento ed è localizzata sulla corteccia centrale controlaterale. È stata formulata recentemente la supposizione che la componente negativa con distribuzione diffusa

ed incremento lento, che compare inizialmente nelle derivazioni del vertice, corrisponda all’attività dell’area motoria supplementare; la NS’, invece, potrebbe essere generata dall’attività delle proiezioni cerebello-talamo-corticali (Tamas e Shibasaki 1985).

Il potenziale premotorio negativo è stato studiato in diversi disturbi del movimento. In accordo con l’ipotesi che i gangli motori siano responsabili dell’esecuzione automatica dei piani di movimento, Marsden (1982) ha usato il potenziale premotorio come un indice neurofisiologico della natura non automatica di un movimento. In questo modo, ad esempio, Obeso e coll. (1981) hanno affermato la natura involontaria dei tic, poiché hanno osservato che, a differenza di movimenti volontari apparentemente identici, questi non sono preceduti dal potenziale premotorio. Un esperimento simile è stato eseguito da Berardelli e coll. (1985) nei pazienti con blefarospasmo: è stato possibile registrare il potenziale premotorio solo nei soggetti che eseguivano volontariamente movimenti identici a quelli osservati nel blefarospasmo.

La creazione e la messa in opera del piano di moto richiede l’attività di diverse regioni dell’encefalo: la corteccia frontale e prefrontale, i gangli motori, il talamo, la corteccia motoria (figura 43). Non sono stati ancora chiariti, però, in dettaglio l’importanza relativa ed il ruolo giocati da queste formazioni. Dopo la sua formulazione, il piano di moto deve essere attuato, il che implica: (1) la capacità di iniziare la sequenza dei movimenti, cioè l’inserimento attivo del piano di moto da svolgere nell’ambito del piano già in corso di svolgimento. A questo proposito bisogna considerare che, in condizioni di veglia, anche l’attività motoria a riposo è l’espressione di piani di movimento specifici. L’attuazione di un piano di moto richiede, poi, (2) la capacità di eseguire la sequenza motoria in modo appropriato e (3) la capacità di cambiare il piano di moto, nel caso in cui ciò sia richiesto da circostanze improvvise; infine, (4) la capacità di terminare

l'esecuzione del piano di moto e di restituire il controllo motorio ad altri piani (ad esempio, a quello già in corso precedentemente). Lo svolgimento del piano di moto richiede l'attività della corteccia cerebrale, dei motoneuroni, dei muscoli e di circuiti a retroazione, che informino il sistema nervoso centrale dei movimenti eseguiti e distribuiscano tale informazione a più livelli (il bulbo, il cervelletto, il talamo, la corteccia cerebrale).

Questa interpretazione della organizzazione del movimento deriva in gran parte dallo studio di condizioni patologiche, prima fra tutte il morbo di Parkinson. In clinica è possibile osservare numerose condizioni la cui fenomenologia può essere spiegata da alterazioni delle funzioni di pianificazione motoria qui sintetizzate. La più importante di queste alterazioni è riassunta nel termine acinesia, che indica, in realtà, una costellazione di segni neurologici (tabella 12). Nel prossimo capitolo verrà indicato come la fenomenologia dell'acinesia e di altri segni motori possa essere spiegata in base alla presenza di alterazioni della programmazione del movimento.

I SISTEMI CHIMICI DI NEUROTRASMISSIONE

Per comprendere l'organizzazione normale dei gangli motori, e le alterazioni del loro funzionamento causate da condizioni patologiche e dalla somministrazione di farmaci, è necessario considerare due diversi livelli di conoscenza. Il sistema nervoso è composto da numerosi sistemi anatomici integrati, che utilizzano più di un neurotrasmettitore e sono definiti in base a criteri anatomofunzionali: è questo il caso, ad esempio, dei gangli motori (Albanese 1990). D'altra parte, il sistema nervoso contiene numerosi sistemi chimici di neu-

rotrasmissione, che sono composti da neuroni dotati di connessioni anatomiche eterogenee, ma caratterizzati dalla stessa identità neurochimica: è questo il caso, ad esempio, dei sistemi dopaminergico e colinergico. I sistemi anatomici e quelli chimici di neurotrasmissione rappresentano due modelli di organizzazione strutturale del sistema nervoso, affatto distinti ed assolutamente indivisibili. Questa affermazione prevede solo poche eccezioni, come nel caso dei nuclei del rafe, la cui organizzazione coincide in larga parte con quella dei sistemi serotoninergici (Albanese e Tempesta 1979). È possibile anche tracciare alcune approssimazioni riduttive, come nel caso del locus coeruleus, che rappresenta di gran lunga la fonte principale, pur se non esclusiva, di neuroni noradrenergici. La fisiopatologia e la sintomatologia dei disturbi del movimento possono essere comprese soltanto se si rispettano questi due diversi punti di osservazione, come sarà illustrato negli esempi che seguono.

Il morbo di Parkinson, il più importante disturbo del movimento, è caratterizzato da un'alterazione dei sistemi dopaminergici centrali (Albanese e coll. 1986). In questa malattia, quindi, esiste un'anomalia di funzionamento delle proiezioni mesencefalostriatali e mesencefalocorticali, che fanno parte dei gangli motori, ma anche degli altri neuroni dopaminergici (ad esempio le cellule retiniche e i neuroni ipotalamo-ipofisari), che non ne fanno parte. Da ciò deriva la considerazione che la sintomatologia del morbo di Parkinson, e delle sindromi parkinsoniane (ad esempio dei parkinsonismi da farmaci neurolettici), può essere compresa soltanto qualora si consideri che la lesione colpisce un intero sistema chimico di neurotrasmissione.²⁷ La malattia di Steele-Richardson-Olszewski offre, invece, l'esempio di un disturbo del movimento in cui la distribuzione delle lesioni non dipende dalla orga-

27. Nel morbo di Parkinson vi sono anche alterazioni dei sistemi chimici di neurotrasmissione diversi dal dopaminergico. Queste sono, comunque, di entità minore di quelle dopaminergiche e, forse, sono conseguenti ad esse (Hornykiewicz e Kish 1986).

nizzazione anatomica di un unico sistema chimico di neurotrasmissione. Questa malattia, infatti, è caratterizzata da molteplici alterazioni biochimiche, nessuna delle quali sembra costituire la lesione primaria (Agid e coll. 1986). I sintomi della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski dipendono dalla distribuzione della degenerazione neurofibrillare, che è localizzata prevalentemente nel globo pallido, nella sostanza nera e nel collicolo superiore.

La distinzione tra patologie dei gangli motori e patologie dei sistemi chimici di trasmissione non ha, naturalmente, un valore assoluto. Basti considerare, ad esempio, il caso paradigmatico della malattia di Huntington. Qui vi sono lesioni neuropatologiche selettive del neostriato (si veda pag. 326), e non vi è dubbio, perciò, che si tratti di una malattia dei gangli motori. Lo studio di modelli animali sperimentali (si veda pag. 332) ha recentemente chiarito, però, la possibilità che la malattia di Huntington possa derivare dall'azione tossica di sostanze chimiche dotate di un tropismo prevalente per i neuroni GABAergici. È possibile quindi che esista una neurotossina endogena in grado di ledere questo sistema chimico di trasmissione all'interno del neostriato, fino a che l'accumulo in concentrazioni più elevate ne riduca la selettività di azione. Esiste in sostanza la possibilità che la malattia di Huntington sia caratterizzata inizialmente da una lesione dei neuroni GABAergici contenuti nei gangli motori (cioè di una popolazione appartenente ad un preciso sistema chimico di neurotrasmissione). Un altro aspetto indicativo della complessità di rapporto tra il piano interpretativo anatomofunzionale e quello farmacobiocchimico è rappresentato dagli interventi terapeutici. Infatti, la terapia dei disturbi del movimento richiede la somministrazione

di farmaci che agiscono sui sistemi chimici di neurotrasmissione, e quindi alterano sia il funzionamento dei neuroni che fanno parte dei gangli motori che di altri che ne sono esclusi.

La conoscenza dei sistemi chimici di neurotrasmissione centrali e periferici è molto importante per l'interpretazione degli effetti delle terapie somministrate ai pazienti e per la comprensione dei sintomi delle forme morbose di cui si dirà in seguito. I neurotrasmettitori esercitano la loro azione su recettori specifici posti sulla membrana dei neuroni postsinaptici e su quella dei terminali presinaptici; la varietà di distribuzione dei recettori e l'esistenza di più classi farmacologiche per ciascun tipo di recettore giustificano la molteplicità degli effetti prodotti dall'attività di ciascun neurotrasmettitore. Questo argomento è di ampiezza tale da meritare trattazioni separate.²⁸ Le figure 40 e 41 e le tabelle 8 e 9 riassumono, a scopo esemplificativo, l'organizzazione di due importanti sistemi chimici di neurotrasmissione: i sistemi dopaminergico e colinergico contenuti nel sistema nervoso centrale. È possibile osservare che il sistema dopaminergico è costituito da nove raggruppamenti di neuroni, contenuti nel mesencefalo, nel diencefalo, nel telencefalo e nella retina; i loro terminali sono presenti in tutto il sistema nervoso centrale, dalla retina al midollo spinale. Il sistema colinergico, invece, è composto da otto raggruppamenti di cellule proiettive, e dagli interneuroni striatali e corticali. I sistemi dopaminergico e colinergico sono in contatto diretto a livello del corpo striato, come illustrato nella figura 42. Questi dati indicano, in modo molto schematico, la complessità degli effetti prodotti dalla somministrazione di farmaci o di precursori metabolici, che alterano il funzionamento dei sistemi chimici di neurotrasmissione. Tale complessità è ulte-

28. Il lettore interessato ad approfondire lo studio dei sistemi chimici di trasmissione può consultare la monografia didattica di Cooper e coll. (1982), ricca di dati biochimici e farmacologici. Un approfondimento neuroanatomico è fornito, invece, dalla serie di volumi dello *Handbook of chemical neuroanatomy* (Björklund e Hökfelt 1984, 1986; Björklund e coll. 1984, 1987a).

riormente ampliata dall'esistenza di più di una classe di recettori per ciascun sistema chimico di neurotrasmissione e dalla possibilità che i neurotrasmettitori classici (cioè, di natura non peptidica) coesistano con neuropeptidi in una stessa cellula nervosa (si veda pag. 77). Non è possibile discutere qui l'importanza delle interazioni a livello recettoriale. Verrà soltanto citato un esempio che ha importanti implicazioni per la terapia del morbo di Parkinson. Walters e coll. (1987) hanno recentemente dimostrato che nel ratto è necessario stimolare i recettori dopaminergici D1 perché i recettori D2 possano essere attivati. Ciò indica la possibilità che la stimolazione dei recettori D2 produca effetti funzionali diversi in relazione alle condizioni di attività dei recettori D1.

La neurobiologia dei sistemi chimici di neurotrasmissione ha rappresentato uno degli argomenti più studiati nel corso degli ultimi vent'anni. Un aspetto affascinante di quel periodo è legato alla scoperta quasi contemporanea di un gran numero di metodiche di studio neurobiologico. Ciò ha permesso di effettuare ricerche interdisciplinari su singoli sistemi chimici di neurotrasmissione. Ad esempio, i sistemi catecolaminergici sono stati studiati mediante metodiche morfologiche, farmacologiche, psicologiche e fisiologiche, spesso combinate tra loro e con ancora altre metodiche di ricerca. Da qui deriva l'abitudine, ora in gran parte superata, di associare funzioni specifiche ai sistemi chimici di neurotrasmissione; sono state così descritte "funzioni mediate dai sistemi dopaminergici", "funzioni serotoninergiche" oppure "comportamenti colinergici". In sintesi, molti dei ricercatori che hanno compiuto ricerche basate sull'alterazione dell'attività normale dei sistemi chimici di neurotrasmissione hanno attribuito a questi le funzioni specifiche che essi gradualmente scoprivano. Così si spiegano, ad esempio, la formulazione di una celebrata teoria monoaminergica delle fasi del sonno (Jouvet 1969), oppure l'affermazione che il comportamento rotatorio dei roditori rappresenta il correlato comportamentale di alterazioni del circuito do-

paminergico nigrostriatale (Ungerstedt e Arbuthnott 1970), o infine la letteratura sulla inibizione serotoninergica del comportamento sessuale controllato dagli androgeni (Gessa e Tagliamonte 1974). Questa impostazione farmacofunzionale ha influenzato in modo molto significativo anche la formulazione di teorie sulla patogenesi dei disturbi del movimento. Ad esempio, Barbeau (1973) ha ripreso un'ipotesi di Goldstein e coll. (1970) ed ha suggerito l'esistenza di un equilibrio dinamico tra i circuiti dopaminergici nigrostriatali e quelli colinergici (allora classificati come strionigrici). Secondo questa ipotesi, l'alterazione dell'equilibrio a favore di una iperattività dopaminergica produrrebbe sintomi coreici; all'opposto una prevalenza colinergica provocherebbe acinesia (si veda anche pag. 150 e figura 60).

La teoria dell'equilibrio dinamico tra i due sistemi chimici di neurotrasmissione è oggi ampiamente superata dalla possibilità di tracciare correlazioni con conoscenze anatomiche e farmacologiche ben più dettagliate di quelle disponibili quindici anni fa. Questa impostazione schematica corrisponde all'esperienza clinica di chi utilizza farmaci dopaminergici o neuroletici, per cui la corea e l'acinesia rappresentano sintomi rispettivamente legati ad una iperattività o alla inibizione dell'attività dopaminergica centrale. È possibile affermare, perciò, che uno dei due bracci della bilancia disegnata da Barbeau (il sistema dopaminergico) sia dotato dei correlati farmacoclinici descritti da questo autore; l'altro braccio (il sistema colinergico), invece, non è correlato né con la funzione dopaminergica né con i segni clinici ad essa legati. Questi aspetti verranno discussi in modo più dettagliato nei capitoli relativi al morbo di Parkinson ed alla malattia di Huntington.

MODELLI NORMALI E PATOLOGICI

Nel primo capitolo è stato già riferito dei tentativi eseguiti per combinare le conoscenze cliniche ed anatomiche sui disturbi del movi-

mento. L'approccio anatomoclinico e la presunzione dell'esistenza di un sistema extrapiramidale discendente hanno impedito che le teorizzazioni basate su tali premesse fossero feconde. L'enorme incremento delle conoscenze neurobiologiche, che ha caratterizzato gli ultimi trent'anni, ha consentito invece di tracciare per la prima volta i principi generali del funzionamento dei gangli motori. L'organizzazione anatomofunzionale che è stata appena descritta fornisce un'idea del modo in cui i gangli motori operano per modificare le informazioni di loro competenza, ma non indicano in che modo essi garantiscano il funzionamento normale del movimento umano, né in che modo le alterazioni del normale scambio di informazioni possa generare i sintomi ed i segni di cui si dirà più avanti. Alcuni aspetti del funzionamento anormale dei gangli motori sono già noti; di essi verrà fatto cenno nel prossimo capitolo. Qui verrà riferito dei tentativi di interpretare in chiave unitaria il funzionamento normale e patologico dei gangli motori.

La rapidità d'incremento delle conoscenze neurobiologiche impone frequentemente di aggiornare le analisi teoriche. Penney e Young (1983, 1986; Albin e coll. 1989) hanno analizzato ripetutamente la fisiopatologia dei gangli motori alla luce della premessa che, in condizioni normali, il movimento dipenda dall'attività del circuito a retroazione positiva che parte dalla corteccia cerebrale e ad essa torna dopo aver attraversato i gangli motori ed il talamo. Secondo Albin e coll. (1989), per delineare un modello affidabile di funzionamento dei gangli motori è necessario supporre che le proiezioni dirette al globo pallido ed alla sostanza nera siano del tutto separate (figura 36).²⁹ Le proiezioni corticostriatali terminano sui neuroni della matrice del neostriato, utilizzano glutammato e sono eccitanti. Esse terminano sui neuroni neostriati GABAergici, che proiettano al globo pallido (parte mediale e la-

terale) ed alla sostanza nera (parte compatta e reticolata); si tratta di quattro popolazioni separate di neuroni proiettivi, l'attivazione delle quali si risolve, perciò, in un'azione inibente sui neuroni contenuti nei siti di terminazione. (1) I neuroni contenuti nella parte laterale del globo pallido svolgono prevalentemente il compito di controllare il nucleo subtalamico attraverso l'azione inibente dei neuroni GABAergici pallidosubtalamicici. (2) I neuroni contenuti nella parte mediale del globo pallido svolgono prevalentemente il compito di controllare il talamo ventrolaterale. La loro azione è anche influenzata dall'attività eccitante dei neuroni subtalamopallidali. (3) I neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera interagiscono in modo complesso con le popolazioni cellulari contenute nel neostriato. Il loro compito principale è quello di inibire l'attività dei neuroni GABAergici ed encefalinergerici, che proiettano alla parte mediale del globo pallido, e di stimolare i neuroni GABAergici e sostanza P-ergici, che proiettano alla sostanza nera (parte compatta e reticolata). (4) I neuroni contenuti nella parte reticolata della sostanza nera inviano proiezioni (prevalentemente organizzate in modo collaterale) al talamo ventrolaterale ed al collicolo superiore. La loro attività è sotto l'influsso eccitante della proiezione subtalamonigrica (figura 36).

Secondo Albin e coll. (1989), l'emiballismo, la malattia di Huntington in fase iniziale ed il morbo di Parkinson sono caratterizzati da lesioni degenerative di alcune connessioni anatomiche e dalla conseguente comparsa di alterazioni del normale controllo a retroazione che garantisce l'attività normale dei gangli motori.

Il ballismo è tradizionalmente associato alla presenza di lesioni del nucleo subtalamico (pag. 154). La perdita di attività della proiezione eccitante subtalamo-pallido-nigrica riduce l'at-

29. Questa affermazione è in parte suffragata dai dati anatomici più recenti, come già riferito nel capitolo precedente.

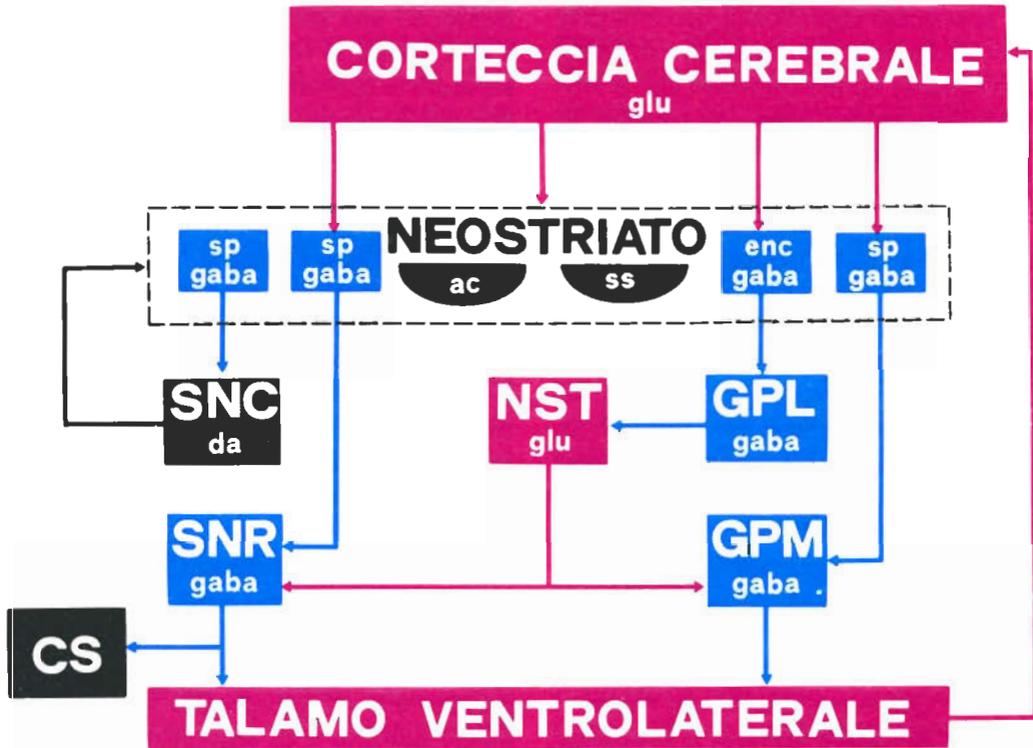


Fig. 36 - Schema a blocchi della organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori in condizioni normali. Il colore rosso indica eccitazione, il colore blu indica inibizione. Il nero è utilizzato per le strutture con attività duplice o complessa (ad esempio, per il circuito dopaminergico nigrostriatale) e per altre strutture che qui non sono connotate dal punto di vista funzionale (ad esempio, il collicolo superiore). Ciascun riquadro indica un insieme anatomofunzionale, gli ovali tagliati a metà rappresentano gli interneuroni del neostriato. Lo schema indica che, nonostante facciano parte di uno stesso nucleo anatomico, le due parti del globo pallido e le due parti della sostanza nera svolgono ruoli anatomofunzionali del tutto distinti. È possibile osservare che la presenza di un elevato numero di circuiti inibenti (di natura GABAergica) conferisce una notevole stabilità all'insieme. In pratica, le uniche informazioni di carattere eccitante provengono dalla corteccia cerebrale, dal talamo e dal nucleo subtalamico. Le alterazioni del funzionamento di quest'ultimo nucleo sono alla base della fisiopatologia dei disturbi motori osservati nell'emiballismo (figura 37), nella malattia di Huntington (figura 38) e nel morbo di Parkinson (figura 39). **Abbreviazioni:** ac, acetilcolina; CS, collicolo superiore; da, dopamina; enc, encefaline; gaba, GABA; glu, glutammato; GPL, parte laterale del globo pallido; GPM, parte mediale del globo pallido; NST, nucleo subtalamico; SNC, parte compatta della sostanza nera; SNR, parte reticolata della sostanza nera; sp, sostanza P; ss, somatostatina. Da Albin e coll. (1989), con modifiche.

tività dei neuroni contenuti nella parte reticolata della sostanza nera e nella parte mediale del globo pallido. Si verifica, in sostanza, la perdita globale del controllo inibente esercitato dai gangli motori sul nucleo ventrolaterale del talamo. Da ciò derivano un'attività incontrollata delle proiezioni talamocorticali e la comparsa dell'iperkinesia (figura 37). Secondo Albin e coll. (1989), nelle fasi iniziali della ma-

lattia di Huntington si verifica un'analogia iperattività funzionale dei neuroni talamocorticali, poiché la malattia degenerativa è caratterizzata dalla perdita precoce dei neuroni GABAergici ed encefalinergici, che proiettano alla parte laterale del globo pallido, e dei neuroni GABAergici e sostanza P-ergici, che proiettano alla parte reticolata della sostanza nera. Da qui deriva l'accentuazione del controllo iniben-

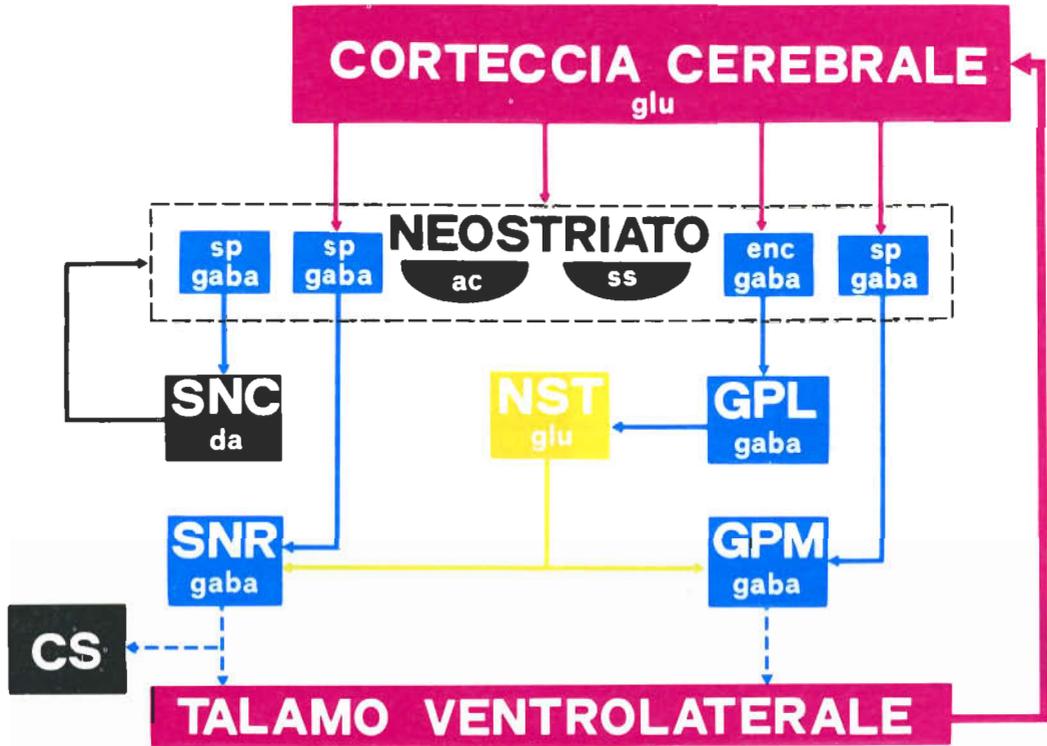


Fig. 37 - Questo schema a blocchi riassume le alterazioni fisiopatologiche dei gangli motori nell'emiballismo. I colori e le abbreviazioni sono usati come nella figura 36. Il tratteggio indica una riduzione di attività, l'aumento di spessore delle linee indica un incremento di attività. Il colore giallo indica che i neuroni del nucleo subtalamico sono in degenerazione. La perdita dell'attivazione che il nucleo subtalamico esercita sulla parte mediale del globo pallido e sulla parte reticolata della sostanza nera causa una riduzione dell'inibizione che queste due formazioni esercitano sul talamo. La disinibizione del circuito talamocorticale è alla base della comparsa delle ipercinesie. Da Albin e coll. (1989), con modifiche.

te esercitato dalla parte laterale del globo pallido e la riduzione di attività del nucleo subtalamico, che produce effetti simili, ma meno accentuati, di quelli osservati in seguito alle lesioni che producono il ballismo (figura 38).

Il morbo di Parkinson è caratterizzato dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali (pag. 204). Secondo Albin e coll. (1989) vi è ormai un numero sufficiente di dati per affermare che, in conseguenza della deafferentazione dopaminergica, nel morbo di Parkinson si verifica un significativo incremento di attività dei neuroni neostriopallidali diretti alla parte laterale e l'inibizione dei neuroni

diretti alla parte mediale del globo pallido ed alla sostanza nera (parti compatta e reticolata). La riduzione di attività dei neuroni pallidosubtalamicici produce un significativo incremento di attività dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico, con una conseguente riduzione dell'attività eccitante delle proiezioni talamocorticali (figura 39). In sintesi, a differenza delle sindromi ipercinetiche, il morbo di Parkinson è caratterizzato dall'iperattività dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico.

La teoria di Albin e coll. (1989) rappresenta certamente un importante sforzo di sintesi, che non spiega tutti gli aspetti neurobiologici

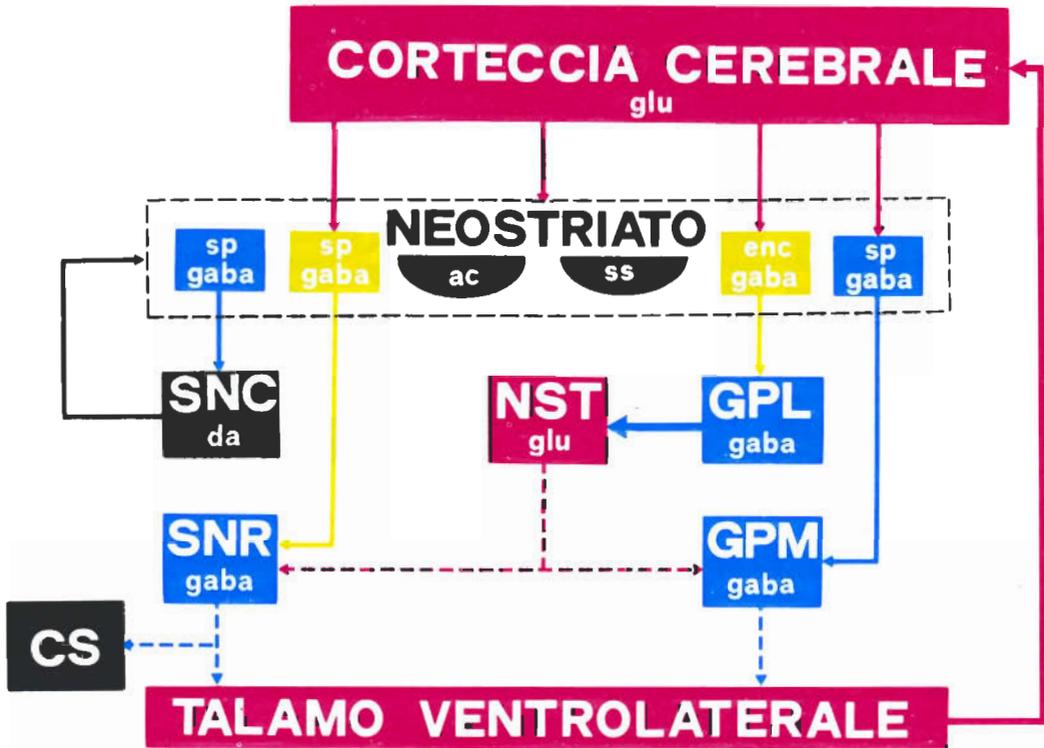


Fig. 38 - Questo schema a blocchi riassume le alterazioni fisiopatologiche dei gangli motori nelle fasi iniziali della malattia di Huntington. I colori e le abbreviazioni sono usati come nella figura 36. Il tratteggio indica una riduzione di attività, l'aumento di spessore delle linee indica un incremento di attività. Il colore giallo indica che alcuni neuroni proiettivi del neostriato sono in degenerazione. Viene perso, così, il controllo inibente esercitato da questi neuroni sulla parte laterale del globo pallido e sulla parte reticolata della sostanza nera. La parte laterale del globo pallido, così disinibita, accentua il suo controllo inibente sul nucleo subtalamico, che a sua volta riduce la sua attività eccitante sui neuroni contenuti nella parte mediale del globo pallido e nella parte reticolata della sostanza nera. In sintesi, queste alterazioni funzionali producono una riduzione di attività del nucleo subtalamico e quindi, come nel caso dell'emiballismo, una disinibizione dei neuroni talamocorticali. Da Albin e coll. (1989), con modifiche.

e clinici legati ai disturbi del movimento. Lo schema fisiopatologico non è in completo accordo con le conoscenze più aggiornate sulla compartimentazione biochimica ed odologica del neostriato in striosomi e matrice, né considera le possibilità di comunicazione e di scambio dei dati tra i due compartimenti. A ciò va aggiunta la considerazione che le quattro vie di proiezione efferente del neostriato non sono necessariamente indipendenti, come indicato nel modello. Infine, è necessario considerare che i neuroni contenuti nel neostriato ed in altri gangli motori codificano le

informazioni in modo complesso; pertanto è un po' semplicistico parlare soltanto di una riduzione o di un incremento dell'attività di una connessione anatomica. D'altra parte, non si può negare che oggi, per la prima volta, è possibile disporre di un'idea generale (benché schematica) del funzionamento dei gangli motori, che si basi su di una solida base neurobiologica. Questo aspetto è di non poco conto, poiché lo studio dei disturbi del movimento è stato a lungo caratterizzato da una certa abbondanza di teorie non basate su dati sperimentali.

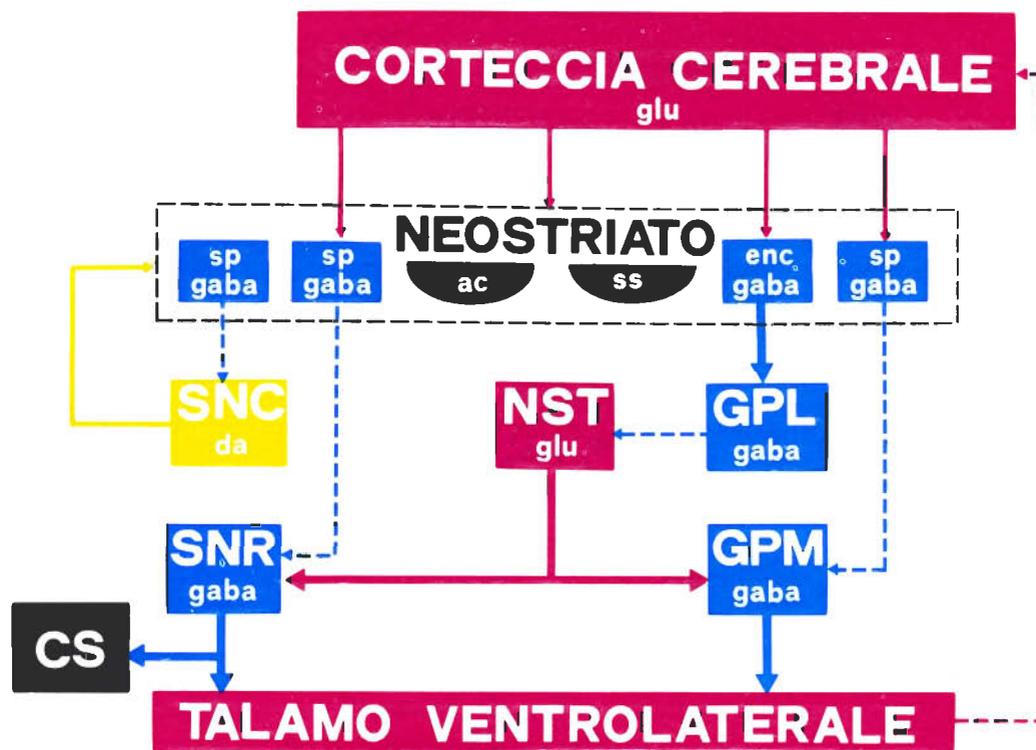


Fig. 39 - Questo schema a blocchi riassume le alterazioni fisiopatologiche dei gangli motori nel morbo di Parkinson. I colori e le sue abbreviazioni sono usati come nella figura 36. Il tratteggio indica una riduzione di attività, l'aumento di spessore delle linee indica un incremento di attività. Il colore giallo indica che i neuroni nigrostriatali sono in degenerazione. Ciò produce complesse alterazioni di attività dei neuroni proiettivi del neostriato. Secondo questa ipotesi è possibile che si verifichi un incremento di attività dei neuroni che proiettano alla parte laterale del globo pallido ed una riduzione di attività di tutti gli altri sistemi proiettivi. Si tratta di neuroni dotati di azione inibente, per cui il nuovo equilibrio funzionale è caratterizzato da un incremento dell'attività eccitante del nucleo subtalamico, che inibisce l'attività dei neuroni talamocorticali e provoca la comparsa di acinesia e di bradicinesia. Da Albin e coll. (1989), con modifiche.

Tab. 11 - Caratteri antitetici del morbo di Parkinson e della malattia di Huntington.

<i>Parametro di valutazione</i>	<i>M. di Parkinson</i>	<i>M. di Huntington</i>
Segno clinico prevalente	Acinesia	Ipercinesia (corea)
Tono muscolare	Rigidità	Ipotonia
Riflessi transcorticali	Accentuati	Ridotti
Sito della lesione cellulare primaria	Sostanza nera	Neostriato
Lesione circuitale primaria	Via nigrostriatale	Via strionigrica
Terapia	Farmaci dopaminergici	Farmaci neurolettici
Aggravamento dei sintomi	Farmaci neurolettici	Farmaci dopaminergici

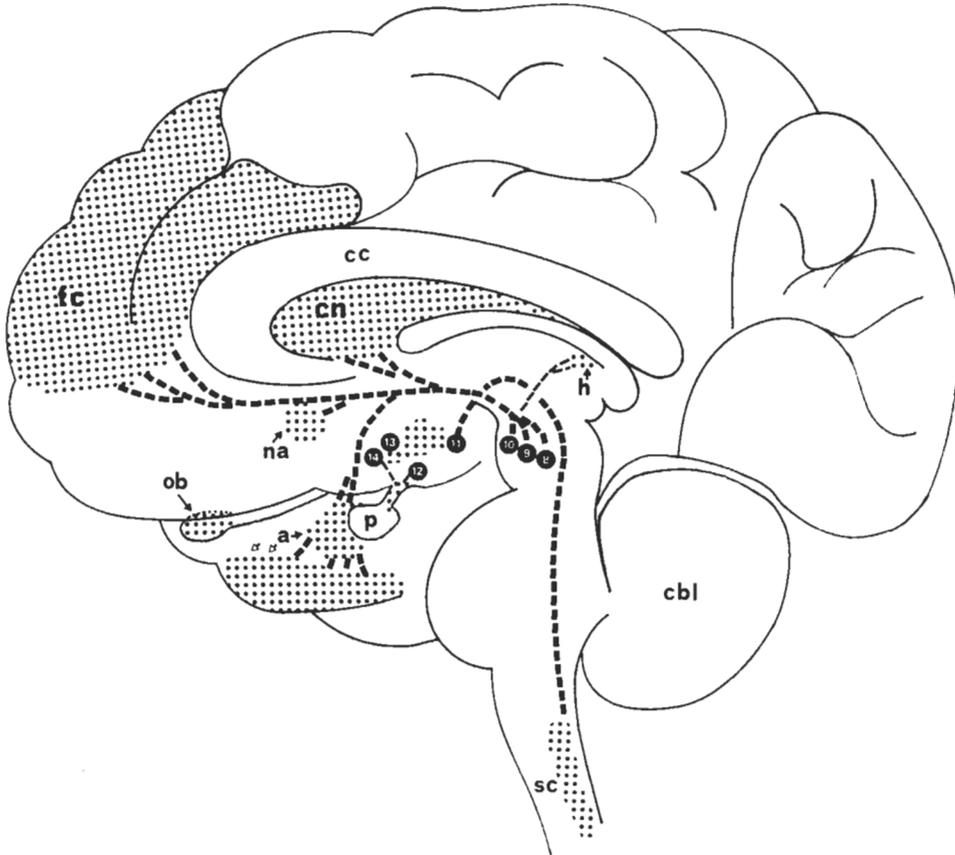


Fig. 40 - Rappresentazione schematica della organizzazione delle principali componenti del sistema dopaminergico centrale, osservate in proiezione sagittale lungo la linea mediana dell'encefalo. La distribuzione topografica dei neuroni dopaminergici è rappresentata da cerchi numerati; le linee tratteggiate indicano la distribuzione delle fibre dopaminergiche. Le aree punteggiate indicano i principali siti di terminazione delle proiezioni dopaminergiche. Per ragioni di chiarezza espositiva, le informazioni contenute in questo schema non sono complete (si veda, ad esempio, la tabella 8). Per una revisione aggiornata si veda Albanese e coll. (1986). **Abbreviazioni:** a, amigdala (frecce piene) e corteccia limbica periamigdaloidea (frecce vuote); cbl, cervelletto; cc, corpo calloso; cn, nucleo caudato; fc, corteccia frontale; h, abenula; na, nucleo accumbens; ob, bulbo olfattivo; sc, midollo spinale; 8-14, raggruppamenti cellulari A8-A14. Da Albanese e coll. (1986).

La teoria di Penney e Young è in buon accordo con i dati neurofarmacologici. Nel morbo di Parkinson è possibile compensare la perdita delle proiezioni dopaminergiche mediante la somministrazione di precursori della dopamina o di farmaci dopaminomimeti-

ci. Siccome la dopamina esercita un'azione inibente sugli interneuroni colinergici del neostriato, è possibile anche osservare effetti terapeutici mediante la somministrazione di farmaci anticolinergici. In base a questo modello, però, è necessario supporre che gli interneu-

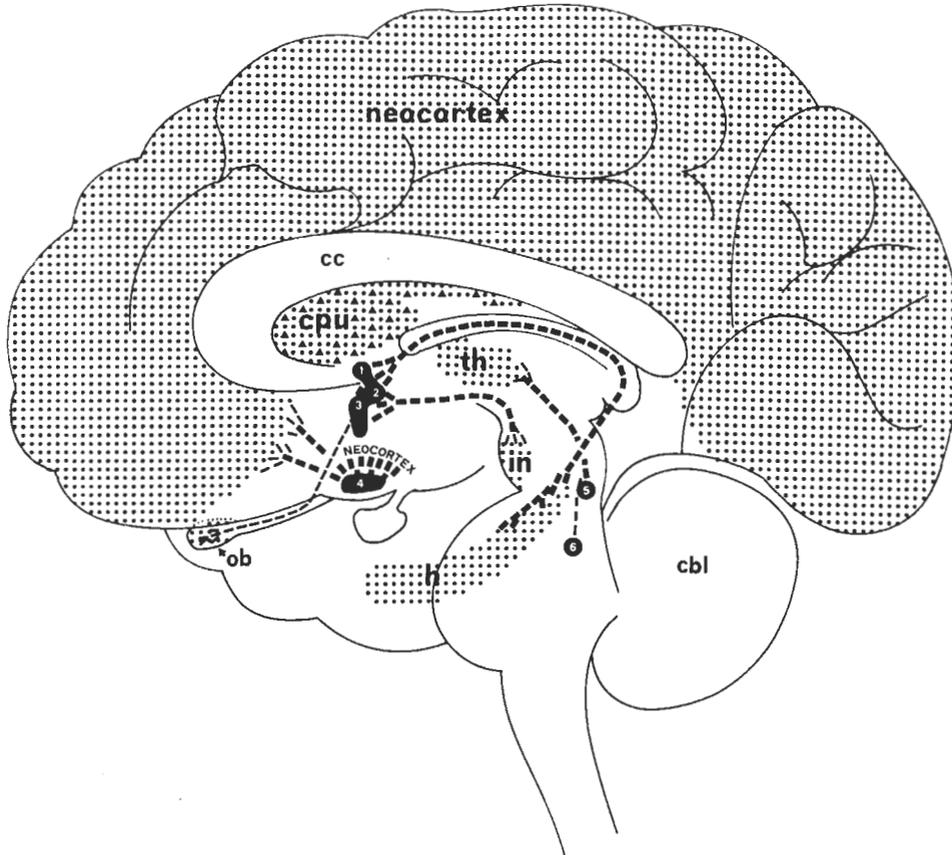


Fig. 41 - Rappresentazione schematica della organizzazione delle principali componenti del sistema colinergico centrale, osservate in proiezione sagittale lungo la linea mediana dell'encefalo. La distribuzione topografica dei neuroni colinergici proiettivi è rappresentata da cerchi numerati; gli interneuroni sono rappresentati da triangoli. Le linee tratteggiate indicano la distribuzione delle fibre colinergiche; le aree punteggiate indicano i principali siti di terminazione delle proiezioni dopaminergiche. Le informazioni contenute in questo schema non sono complete (si veda, ad esempio, la tabella 9). **Abbreviazioni:** cbl, cervelletto; cc, corpo calloso; cpu, neostriato; h, ippocampo; in, nucleo interpeduncolare; na, nucleo accumbens; ob, bulbo olfattivo; sc, midollo spinale; th, talamo; 1-6, raggruppamenti cellulari Ch1-Ch6.

roni colinergici influenzino i neuroni striatali che proiettano alla parte laterale del globo pallido, piuttosto che i neuroni che proiettano alla parte mediale del globo pallido o alla sostanza nera. La conoscenza delle connessioni intrinseche del neostriato è ancora troppo limitata perché possano essere avanzate interpretazioni analitiche a questo proposito.

L'uso di farmaci attivi sui sistemi GABAergici ha dato risultati insoddisfacenti sia nella malattia di Huntington che nel morbo di Parkinson (Shoulson 1979; Foster e coll. 1983). È probabile che ciò dipenda dalla necessità di rispettare l'attivazione sequenziale e spaziale dei numerosi sistemi GABAergici contenuti nei gangli motori durante la regolazione dei mo-

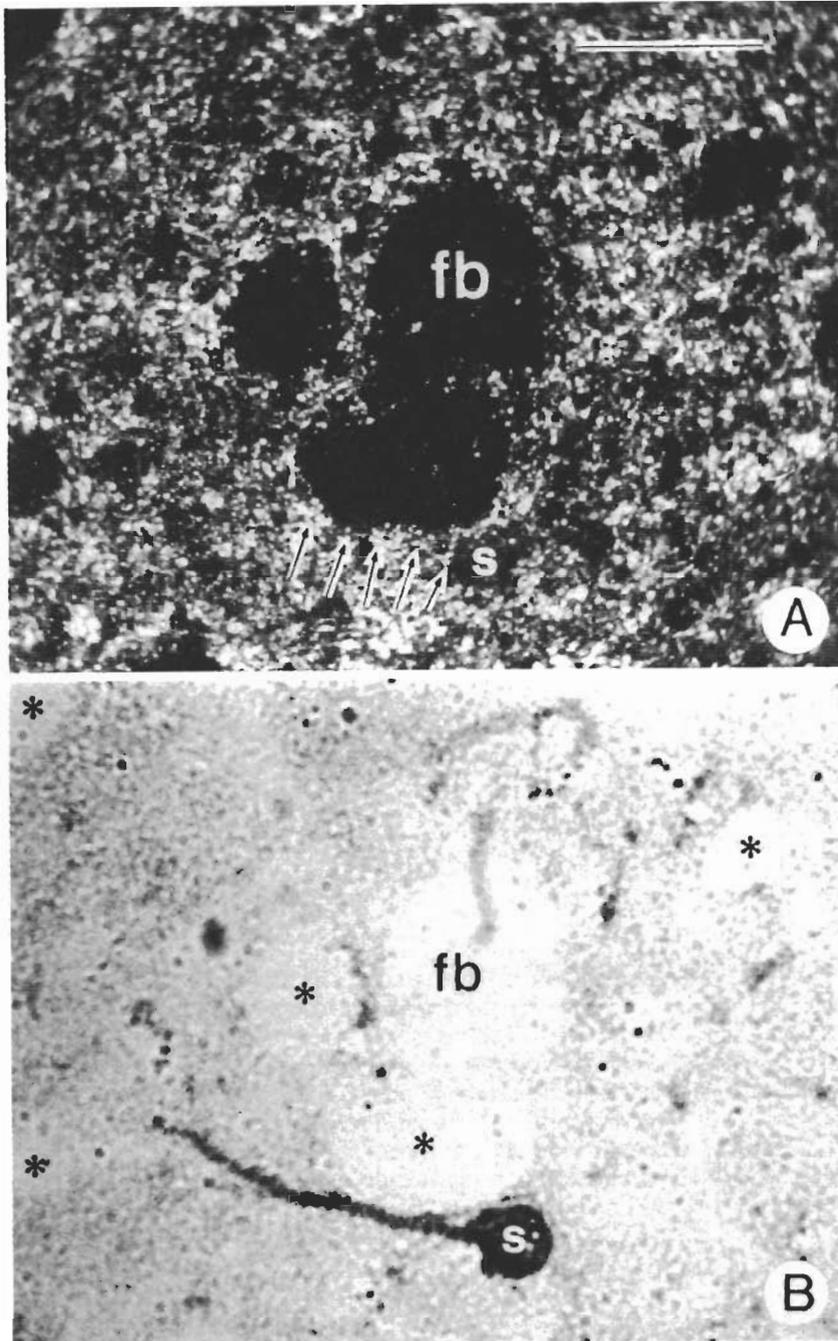


Fig. 42 - Questa immagine, scattata nel laboratorio del professor Butcher presso la università di California a Los Angeles, costituisce la prima dimostrazione che i terminali dopaminergici giungono in diretto contatto con gli interneuroni colinergici striatali. **A**, colorazione delle catecolamine con istofluorescenza: i granuli chiari indicano i terminali dopaminergici ammassati nel neostriato, le aree scure indicano l'assenza di terminali laddove decorrono fasci di fibre (fb) o esistono pericari (s). **B**, la metodica di Butcher, eseguita successivamente sulla stessa sezione, ha rivelato che la cellula nervosa già osservata in negativo con l'istofluorescenza rappresenta un neurone colinergico (s) dotato di un grosso dendrite. Gli asterischi in B corrispondono agli stessi fasci di fibre osservati in negativo nell'immagine A; le frecce in A indicano i terminali dopaminergici distribuiti sul dendrite del neurone colinergico. Misura di riferimento = 50 μm . Da Butcher e coll. (1981).

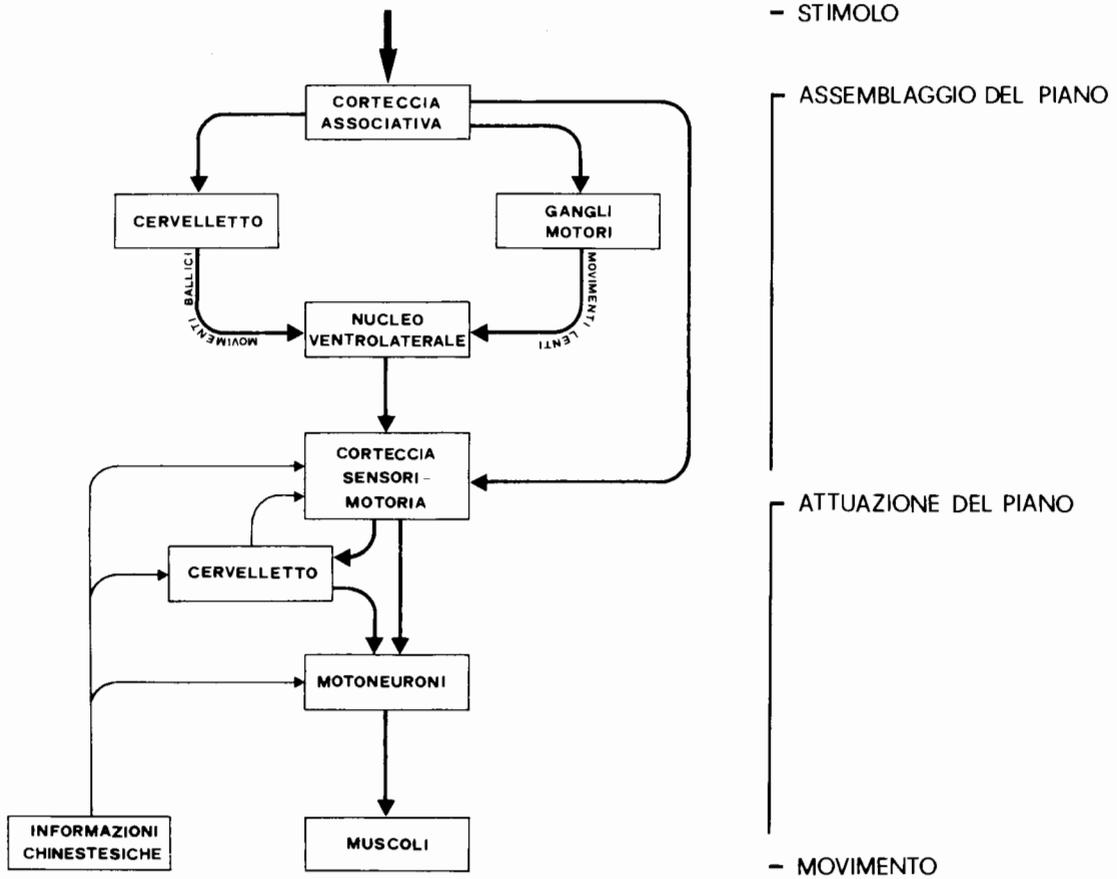


Fig. 43 - Rappresentazione schematica delle strutture e delle connessioni responsabili dell'assemblaggio e dell'attuazione dei piani di moto. Lo stimolo a muoversi può derivare dall'ambiente esterno (attraverso i sensi) o può essere, invece, il frutto dell'attività ideativa. Il piano di moto, assemblato dalla corteccia cerebrale associativa, si realizza attraverso l'attività della corteccia sensorimotoria e delle strutture ad essa collegate. Questo schema indica anche quanto sia differente il ruolo svolto dal cervelletto e dai gangli motori nel controllo del movimento.

vimenti. I neuroni GABAergici contengono anche neuropeptidi, che differiscono nei diversi sistemi. Ad esempio, l'osservazione clinica che i farmaci ad azione oppioide sopprimono l'acatisia (Walters e coll. 1985) fa supporre che questo effetto collaterale della terapia neurolettica sia mediato dalle proiezioni striatali dirette alla parte laterale del globo pallido, che contengono sia GABA che encefaline.

Come si dirà in un prossimo capitolo (pag. 216), Klockgether e Turski (1989) hanno recentemente indicato la possibilità che nel morbo di Parkinson si verifichi uno sbilanciamento del normale equilibrio tra le proiezioni glutammatergiche dirette al neostriato ed al nucleo subtalamico e le proiezioni GABAergiche dirette al nucleo subtalamico, alla parte mediale del globo pallido ed alla parte reticolata della sostanza nera.