

**I GANGLI MOTORI  
E I DISTURBI  
DEL MOVIMENTO**

**Neurobiologia Clinica**

**Dello stesso Editore:**

- AUCOUTURIER/LA PIERRE - Bruno. Psicomotricità e terapia  
ALVISI/GIULIONI - Fisiopatologia delle interazioni tra tessuto nervoso, flusso ematico cerebrale e liquor cerebrospinale  
AMABILE/DELL'ANNA/PARISI - L'emiplegia nell'adulto: aspetti fisiopatologici, clinici, riabilitativi  
AVANZINI - Manuale italiano di epilettologia  
BARR - Il sistema nervoso umano  
BONAVITA/QUATTRONE et al. - Terapia medica delle malattie del sistema nervoso  
BUCCIARELLI/GEITLINGER - Manuale per la rieducazione del bambino dislessico  
BUCCIARELLI/GIAMMINOLA - Manuale del bambino con problemi del linguaggio  
CARPENTER - Neuroanatomia  
CHRISTIAN - Elettroencefalografia clinica  
CHUSID/MCDONALD - Neuroanatomia correlazionistica e neurologia funzionale  
CONTI - I processi espansivi intraorbitari  
CRITCHLEY/HENSON - La musica e il cervello (Studi sulla neurologia della musica)  
DE NEGRI - Fondamenti fenomenologici della psichiatria maturazionale  
DE NEGRI - Neuropsichiatria infantile. Lesioni di neurologia, neuropsicologia, psicopatologia clinica  
DE JONG - L'esame neurologico  
DI GIORGI - La riabilitazione degli psicotici  
ECCLES - La conoscenza del cervello  
EISENSON - Afasia e disturbi correlati nel bambino  
GANONG - Fisiologia medica  
GARZOTTO - Psichiatria pratica  
GARZOTTO/LATTANZI - Elementi teorico-pratici di psichiatria per infermieri  
GIBERTI/ROSSI - Manuale di psichiatria  
GUYTON - Trattato di fisiologia medica  
GUZZETTA - Neurologia infantile  
JANZ - Le epilessie  
LARIZZA - Manuale di medicina interna, Vol. IX: Malattie del sistema nervoso centrale e periferico, a cura di MACCHI  
MARGARIA/DE CARO - Principi di fisiologia umana  
MOROCUTTI - Fisiopatologia del sistema nervoso  
MULLER - Lessico di psichiatria  
NIEUWENHUYS et al. - Sistema nervoso centrale  
PEELE - La basi anatomiche delle neurologia clinica  
POEK - Neurologia  
SAMUELS/MARTIN - Manuale di terapia neurologica  
SIEGENTHALER - Trattato di fisiopatologia clinica  
SPILLANE/SPILLANE - Atlante di neurologia clinica  
SUNDERLAND - Nervi e lesioni nervose  
VIZIOLI et al. - Vademecum delle epilessie  
VOJTA - I disturbi motori di origine cerebrale nella prima infanzia. Diagnosi e terapia precoci.

**ALBERTO ALBANESE**

*Istituto di Neurologia*

*Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma*

**I GANGLI MOTORI  
E I DISTURBI  
DEL MOVIMENTO**

**Neurobiologia Clinica**

**PICCIN**

TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun  
modo (compresi fotocopie e microfilms)  
senza il permesso scritto dell'Editore.

ISBN 88-299-0911-4

Stampato in Italia

---

© 1991 by Piccin Nuova Libreria S.p.A. - Padova

## PREFAZIONE

*La première chose qu'on y doit  
considerer est l'histoire des parties,  
dans laquelle il est necessaire de  
determiner ce qui est vray & certain,  
pour le pouvoir distinguer d'avec des  
propositions qui sont ou fausses ou incertaines.*

*Steno (1669)*

L'idea di analizzare i problemi legati al funzionamento dei gangli motori e i correlati neurobiologici dei disturbi del movimento risale a oltre dieci anni fa, quando, nella suddivisione del lavoro presso l'Istituto di neurologia della Università cattolica, il professor Macchi affidò a me il compito di condurre ricerche sulla organizzazione dei sistemi dopaminergici e colinergici centrali. Da allora ho sempre coltivato l'interesse per questo tema, che in clinica mi ha spinto ad occuparmi dei disturbi del movimento. La mia formazione neurobiologica mi ha naturalmente imposto di affrontare i problemi clinici con la logica analitica tipica delle scienze di base. In seguito l'incontro con il professor Marsden mi ha offerto la possibilità di osservare la figura di un grande scienziato, che si è applicato allo studio dei disturbi del movimento con il taglio della sua formazione di neurofisiologo di base. Questa monografia ha tratto spunto in primo luogo dagli appunti che ho preso in Inghilterra sui problemi discussi con il professor Marsden e dall'analisi critica delle questioni neurologiche e cliniche con le quali mi sono confrontato successivamente.

Scrivere una monografia in italiano è forse un compito da non raccomandare, in un'epoca in cui l'inglese rappresenta la lingua ufficiale dei lavori scientifici e la diffusione delle specializzazioni consente di porre sul mercato un elevato numero di volumi collettanei. Io credo che sia giustificato porre mano ad una monografia quando si voglia applicare una metodologia di analisi unitaria. Nel caso di questo volume, la metodologia che ho usato si basa su due principi alquanto semplici. (1) L'armonizzazione, laddove possibile, delle conoscenze neurologiche con i dati clinici e l'astensione da forzature interpretative o da teorizzazioni discutibili. Insomma, una informazione critica sulle possibilità di contatto tra due sistemi di conoscenza. (2) L'applicazione dei metodi di ricerca neurobiologici alle conoscenze cliniche. Da qui derivano la scelta di evitare una certa genericità del linguaggio clinico ed il tentativo di inquadrare la neurologia clinica come una scienza esatta, della quale vi sia un patrimonio conoscitivo ancora molto limitato.

La scelta di scrivere il testo in italiano per un editore italiano risponde al mio profondo rispetto per la nostra lingua e per la nostra cultura neurologica. Per questa ragione ho anche cercato di evitare l'uso di inglesismi ed ho cercato di attenermi per quanto possibile all'uso di termini in lingua italiana. Nel caso dei nomi concreti si è trattato generalmente di un compito facile: per esempio la parola italiana scleroziosi è la traduzione corretta del diffuso termine francese (ed inglese) *ergot*. In altri casi mi è parso necessario indicare, per ragioni di chiarezza, la denominazione in lingua straniera di metodiche o procedimenti di recente introduzione (ad esempio, *backaveraging*).

La linea di metodo che ho utilizzato implica alcune scelte conseguenti. In primo luogo mi è sembrato corretto risalire alle radici storiche dei fenomeni che ho descritto e giustificare ciascuna affermazione con i giusti riferimenti bibliografici. Da qui deriva l'inserimento di oltre 3000 voci bibliografiche, che ho verificato singolarmente e ho elencato in modo completo, al fine di renderne facile l'identificazione. La scelta di fornire riferimenti bibliografici completi non è tipica delle monografie in lingua italiana, ma costituisce una prassi abituale nelle analoghe opere in lingua inglese. Il lavoro di reperimento bibliografico è stato oneroso, soprattutto per il tentativo di individuare le fonti storiche degli argomenti affrontati. In taluni casi la bibliografia potrà apparire incompleta o imprecisa a chi abbia approfondito in modo dettagliato alcuni argomenti specifici. Inoltre, come in tutte le bibliografie, anche qui certamente non mancheranno errori di battitura o di compilazione, che negli elenchi bibliografici sfuggono anche al controllo più attento. Spero, comunque, che questa bibliografia possa fornire un repertorio utile a chi voglia recuperare le fonti dei problemi trattati.

Il taglio monografico giustifica in parte la incompletezza della trattazione. Mi rendo conto di aver privilegiato gli aspetti più consoni alla mia formazione (ad esempio, i dati morfologici rispetto a quelli fisiologici) e di aver sviluppato in modo incompleto alcuni degli aspetti trattati. Ad esempio nel terzo capitolo ho fornito pochi cenni sui sistemi chimici di neurotrasmissione, che rappresentano un aspetto importante per una trattazione moderna dei disturbi del movimento. A questo proposito, l'argomento certamente più sacrificato è costituito dall'organizzazione biochimica e funzionale dei recettori. In una prima stesura del testo ho cercato di descrivere l'organizzazione dei recettori contenuti nei gangli motori, ma l'argomento si è poi rivelato di tale ampiezza da farmi paventare di uscir fuori tema. Nei capitoli clinici si fa cenno all'esistenza di diversi tipi di recettori per ciascun sistema di neurotrasmissione; al lettore che desideri approfondire le basi neurobiologiche dell'argomento non mancherà la possibilità di consultare trattazioni monografiche. Questo testo non mira, infatti, ad essere una *summa* di conoscenze, ma piuttosto uno strumento di lavoro, dal quale si possa partire per ulteriori approfondimenti. Questa impostazione spiega anche perché la comprensione dei dati morfologici (dello *hardware*) rivesta un ruolo di centralità. Non è possibile proporre alcuna teoria neurobiologica o clinica che sia incompatibile con le attuali conoscenze sulla organizzazione dei gangli motori.

Il testo del volume è stato completato nell'estate del 1989, da allora sono stati pubblicati numerosi dati che in alcuni casi ampliano i temi che ho trattato o rispondono a quesiti che ho lasciato aperti. Tra questi, i principali riguardano la terapia del morbo di Parkinson. Nel testo ho riferito dello studio multicentrico DATATOP avviato nell'aprile del 1987, per il quale era prevista una durata di 5 anni (pag. 271). Il comitato scientifico di questo progetto ha deciso di interrompere lo studio dopo 2 anni poiché uno degli obiettivi primari era stato raggiunto prima della scadenza prefissata. I risultati, pubblicati di recente (*N. Engl. J. Med.*, 321:

1364-1371, 1989; *Arch. Neurol.*, 46: 1052-1060, 1989), indicano che i pazienti parkinsoniani trattati con l-deprenil hanno un decorso clinico più favorevole di quelli che non hanno assunto tale farmaco. Questo dato necessita di ulteriori verifiche, ma traccia le basi di una nuova prassi terapeutica per il morbo di Parkinson.

Devo infine ringraziare coloro che mi hanno più direttamente aiutato in questo lavoro. Sono grato a Marina Frontali, che ha accettato di trattare la genetica della malattia di Huntington, a Nico Leenders, che mi ha fornito alcuni dei suoi dati ottenuti con la tomografia ad emissione di positroni (figure 63, 64, 65, 66), e a Dirk Dressler, che mi ha inviato l'illustrazione riprodotta nella figura 55. Maria Concetta Altavista mi ha fornito un importante specchio critico. La dottoressa Eva Bosco ha curato con molta competenza il lavoro editoriale. Il dottor Giuseppe D'Onghia mi ha regalato le annate 1923-1938 della *Revue Neurologique* di suo padre Filippo. I tecnici del servizio fotografico dell'Università cattolica del Sacro cuore (B. Ghirotti, R. Mallucci e G. Rosi) hanno eseguito con notevole capacità e con molta pazienza il lavoro di riproduzione fotografica del materiale iconografico.

Roma, 23 maggio 1990

## ABBREVIAZIONI USATE NEL TESTO

ACTH	ormone adrenocorticotropo
BP	<i>Bereitschaftspotential</i>
BMAA	$\beta$ -N-metilamino-L-alanina
COMT	catecol-O-metiltransferasi
DDT	1,1,1-tricloro-2,2-bis( <i>p</i> -clorofenil)etano o dicloro-difenil-tricloroetano
DNA	acido desossiribonucleico
DOPA	diossi-fenil alanina
dl-DOPA	diossi-fenil alanina racemica
l-DOPA	diossi-fenil alanina levogira
DSM-III	manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 3 <sup>a</sup> edizione
GABA	acido $\gamma$ -amino-butirrico
GABA-T	4-aminobutirrato:2-oxoglutarato aminotransferasi (GABA transaminasi)
IgG	Immunoglobuline G
i.m.	per via intramuscolare
LSD	dietilamide dell'acido lisergico
MAO	monamino ossidasi
MAO A	monoamino ossidasi di tipo A
MAO B	monoamino ossidasi di tipo B
MPP <sup>+</sup>	ione 1-metil-4-fenil-piridinico
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
NADH	nicotinamide adenin dinucleotide in forma ridotta
NADPH	nicotinamide adenin dinucleotide fosfato in forma ridotta

# INDICE GENERALE

---

<b>Prefazione</b>	V
-------------------	---

---

<b>Abbreviazioni usate nel testo</b>	VIII
--------------------------------------	------

---

<b>Sistema extrapiramidale, gangli motori e disturbi del movimento</b>	1
--	---

---

<b>Premesse storiche</b>	1
<b>Analisi dualistiche</b>	3
Il fascio piramidale e le vie non piramidali	4
Le malattie extrapiramidali	8
Teorie integrative	9
<b>Problemi di terminologia</b>	14
Il sistema extrapiramidale	14
I gangli motori	15
I disturbi del movimento	18

---

<b>2. Struttura dei gangli motori</b>	19
---------------------------------------	----

---

<b>Il corpo striato</b>	23
Citoarchitettura del neostriato	28
Citologia	29
Neurotrasmettitori	35
Identità chimica dei neuroni	35
Eterogeneità di organizzazione topografica	41
Odologia del neostriato	45
Connessioni afferenti	45

Corteccia cerebrale	45
Talamo	49
Mesencefalo	50
Altre connessioni afferenti	54
Connessioni efferenti	54
Citoarchitettura del paleostriato	58
Odologia del paleostriato	59
Connessioni afferenti	59
Connessioni efferenti	60
<b>Il nucleo subtalamico</b>	<b>63</b>
Citoarchitettura	63
Odologia	65
<b>Il nucleo rosso</b>	<b>66</b>
Citoarchitettura	67
Odologia	68
Connessioni afferenti	68
Connessioni efferenti	69
<b>La sostanza nera</b>	<b>70</b>
Citoarchitettura	73
Citologia	73
Neurotrasmettitori	76
Odologia	77
Connessioni afferenti	77
Connessioni efferenti	79
<b>L'area tegmentale ventrale</b>	<b>82</b>
Citoarchitettura	82
Odologia	83
Connessioni efferenti	84
<b>Il nucleo peduncolopontino</b>	<b>85</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>87</b>
<hr/>	
<b>3. Organizzazione funzionale dei gangli motori</b>	<b>89</b>
<hr/>	
<b>Organizzazione generale</b>	<b>89</b>
Circuiti a retroazione	89
Circuiti paralleli	92
Il circuito motorio	93
Il circuito oculomotore	96
I circuiti associativi prefrontali	97

Il circuito cingolare anteriore	98
Proiezioni discendenti	98
<b>La programmazione del movimento</b>	99
<b>I sistemi chimici di neurotrasmissione</b>	102
<b>Modelli normali e patologici</b>	104
<hr/>	
<b>4. Segni e sintomi: semeiologia e patogenesi</b>	115
<hr/>	
<b>Alterazioni del tono muscolare e della postura</b>	117
Fisiopatologia del tono muscolare	120
I meccanismi riflessi	120
Spasticità	123
Rigidità	124
Fisiopatologia del controllo posturale	128
<b>Acinesia, ipocinesia e bradicinesia</b>	130
Patogenesi	133
<b>Tremore</b>	135
Semeiologia	135
Patogenesi	138
Tremore fisiologico	138
Tremore a riposo	140
Tremore posturale	144
<b>Corea</b>	145
Patogenesi	149
<b>Atetosi</b>	151
<b>Ballismo</b>	154
<b>Mioclonia</b>	156
Semeiologia	157
Fisiopatologia	162
Mioclonie corticali	164
Mioclonie sottocorticali	166
Altre forme miocloniche	168
<b>Distonia</b>	168
Semeiologia	169

Anatomia	173
Biochimica	176
Fisiopatologia	177
<b>Tic</b>	179
Semeiologia	181
Patogenesi	183
<b>Soprassalto</b>	185
<hr/>	
<b>5. Forme morbose rigido-acinetiche</b>	187
<hr/>	
<b>Morbo di Parkinson e sindromi parkinsoniane</b>	187
Morbo di Parkinson	187
Sintomatologia	188
Sintomi motori	190
Sintomi prodotti dalla malattia	192
Sintomi prodotti dalla terapia	194
Funzioni cognitive	198
Disturbi vegetativi	202
Correlati fisiopatologici	204
Anatomia clinica	204
I corpi di Lewy	207
Neurochimica	211
Modelli di funzionamento patologico	215
Genotipo e influenza ambientale	222
Ereditarietà	222
Virus	225
Sostanze chimiche	228
Ipotesi patogenetiche	230
Problemi diagnostici	232
Morbo di Parkinson	232
Forme precoci e giovanili	237
Parkinsonismi	239
Modelli sperimentali	243
6-idrossidopamina	243
MPTP	245
Terapia	250
Chirurgia stereotassica	250
Farmaci anticolinergici	252
l-DOPA	256
Meccanismo d'azione	257
Modalità di somministrazione	260
Complicanze	263
Farmaci dopaminomimetici	265

Altri farmaci	269
Amantadina	269
Farmaci antiMAO	270
Altri farmaci	271
Trapianti	272
Autotrapianti di midollare del surrene	274
Xenotrapianti di tessuto fetale	276
<b>Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski</b>	278
I segni principali	281
Alterazioni della motilità oculare	281
Distonia	282
Deterioramento intellettivo	282
Il quadro neurobiologico	284
Diagnosi	287
Terapia	287
<b>Atrofia multisistemica</b>	288
Degenerazione strionigrica	289
Sindrome di Shy-Drager	291
<b>Altre forme morbose</b>	292
Sindrome dell'uomo rigido	292
Degenerazione corticobasale	293
<hr/>	
<b>6. Forme morbose ipercinetiche</b>	295
<hr/>	
<b>Morbo di Wilson</b>	295
Ereditarietà	295
Sintomatologia	295
Segni neurologici	296
Segni psichici	297
Altri segni	298
Neurobiologia	299
Anomalie biochimiche	299
Anatomia patologica	300
Terapia	301
Criteri diagnostici	303
<b>Tremori</b>	304
Tremore essenziale	305
Terapia	307
Tremore ortostatico	308

<b>Coree</b>	309
Malattia di Huntington	309
Genetica (M. Frontali)	310
Genetica molecolare	311
Studio presintomatico	313
Epidemiologia genetica	315
Sintomatologia	316
Corea	316
Deterioramento intellettuale e sintomi psichici	320
La forma ipocinetica	324
Neurobiologia clinica	325
Terapia	330
Modelli sperimentali	332
Corea di Sydenham	335
Eziopatogenesi	336
Forme cliniche associate	336
Corea benigna ereditaria	337
Neuroacantocitosi	338
Discinesie tardive	339
Sindrome discinetica orofacciale	341
Altre sindromi	343
Terapia	344
<b>Miocloni</b>	345
Mioclono essenziale	345
Mioclono postipossico	348
Modelli sperimentali	350
I miocloni notturni	351
Mioclono notturno	351
Sindrome delle gambe senza riposo	352
Mioclono palatale	352
I miocloni da farmaci	355
Modelli sperimentali	355
l-DOPA	356
Farmaci antidepressivi	356
<b>Distonie</b>	357
Forme cliniche	359
Le distonie generalizzate idiopatiche	361
Distonia mioclonica	363
Distonia sensibile alla l-DOPA	364
Distonie parossistiche	367
Le distonie focali	368
Distonie craniche	368
Distonia laringea	370
Torcicollo spasmodico	371
Distonie professionali degli arti superiori	375

Le distonie sintomatiche	377
Distonie psicogene	384
Modelli sperimentali	385
Forme idiopatiche	386
Forme acquisite	387
Terapia	389
Trattamenti chirurgici	389
Chirurgia stereotassica	389
Chirurgia del sistema nervoso periferico	390
Trattamenti farmacologici per via generale	391
Carbamazepina	391
l-DOPA e farmaci dopaminomimetici	391
Farmaci anticolinergici	393
Farmaci neurolettici	394
Altri farmaci	394
Il trattamento con tossina botulinica	394
<b>Sindrome di Gilles de la Tourette</b>	396
I tic	398
I disturbi psichici	400
Terapia	402
<b>Ipereclessie</b>	402
Sindrome sussultoria	402
Malattia da soprassalto	404
Epilessia da soprassalto	405
<b>Altre forme morbose</b>	405
Malattia di Hallervorden-Spatz	405
Degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana	407
Degenerazioni pallido-luysio-nigriche	408
Emispasmo facciale	410
<hr/>	
<b>Bibliografia</b>	411
<hr/>	
<b>Indice analitico</b>	487
<hr/>	