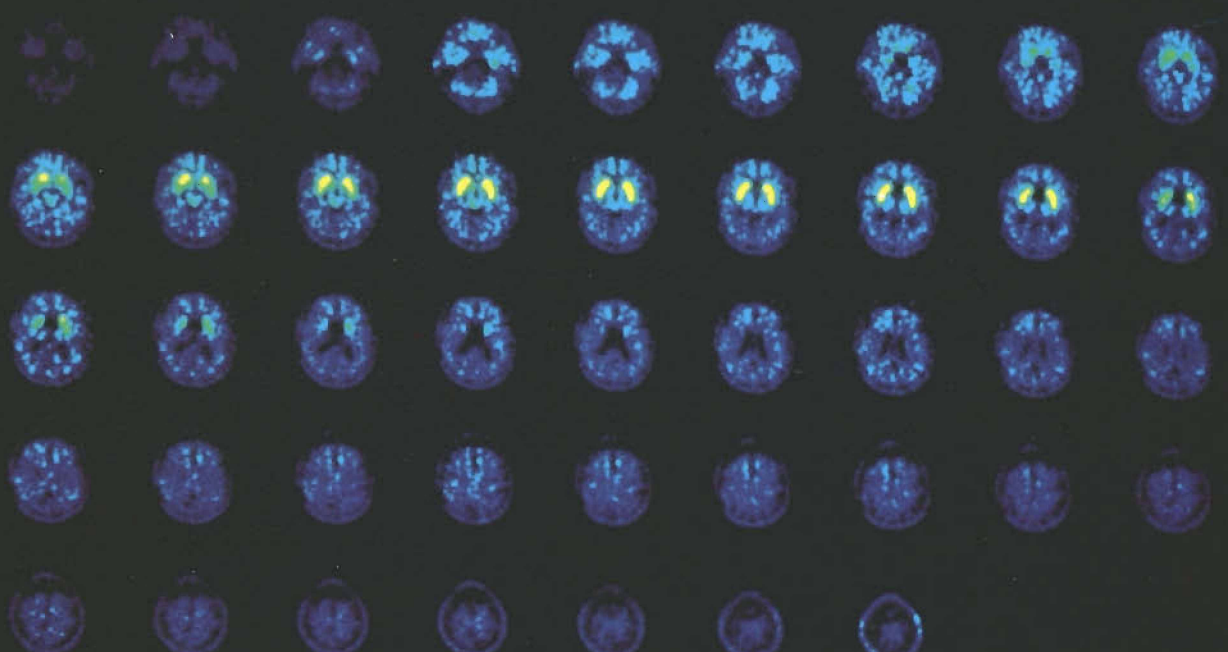
ALBERTO ALBANESE

I GANGLI MOTORI E I DISTURBI DEL MOVIMENTO



PICCIN

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 - Elettroencelografia 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 Libraria S.p.A. - Padova

PREFAZIONE

La première chose qu'on y droit
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 sclerozio 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 imcompatibile 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	*Bereitschaftspotential*
BMAA	β-N-metilamino-L-alanina
COMT	catecol-*O*-metiltransferasi
DDT	1,1,1-tricloro-2,2-bis(*p*-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, 3ª edizione
GABA	acido γ-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^+	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

Prefazione V

Abbreviazioni usate nel testo VIII

Sistema extrapiramidale, gangli motori e disturbi del movimento 1

Premesse storiche 1

Analisi dualistiche 3
Il fascio piramidale e le vie non piramidali 4
Le malattie extrapiramidali 8
Teorie integrative 9

Problemi di terminologia 14
Il sistema extrapiramidale 14
I gangli motori 15
I disturbi del movimento 18

2. Stuttura dei gangli motori 19

Il corpo striato 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

Il nucleo subtalamico 63
Citoarchitettura 63
Odologia 65

Il nucleo rosso 66
Citoarchitettura 67
Odologia 68
Connessioni afferenti 68
Connessioni efferenti 69

La sostanza nera 70
Citoarchitettura 73
Citologia 73
Neurotrasmettitori 76
Odologia 77
Connessioni afferenti 77
Connessioni efferenti 79

L'area tegmentale ventrale 82
Citoarchitettura 82
Odologia 83
Connessioni efferenti 84

Il nucleo peduncolopontino 85

Conclusioni 87

3. Organizzazione funzionale dei gangli motori 89

Organizzazione generale 89
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

La programmazione del movimento 99

I sistemi chimici di neurotrasmissione 102

Modelli normali e patologici 104

4. Segni e sintomi: semeiologia e patogenesi 115

Altarazioni del tono muscolare e della postura 117
Fisiopatologia del tono muscolare 120
I meccanismi riflessi 120
Spasticità 123
Rigidità 124
Fisiopatologia del controllo posturale 128

Acinesia, ipocinesia e bradicinesia 130
Patogenesi 133

Tremore 135
Semeiologia 135
Patogenesi 138
Tremore fisiologico 138
Tremore a riposo 140
Tremore posturale 144

Corea 145
Patogenesi 149

Atetosi 151

Ballismo 154

Mioclonia 156
Semeiologia 157
Fisiopatologia 162
Mioclonie corticali 164
Mioclonie sottocorticali 166
Altre forme miocloniche 168

Distonia 168
Semeiologia 169

Anatomia 173
Biochimica 176
Fisiopatologia 177

Tic 179
Semeiologia 181
Patogenesi 183

Soprassalto 185

5. Forme morbose rigido-acinetiche 187

Morbo di Parkinson e sindromi parkinsoniane 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

Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski 278
I segni principali 281
Alterazioni della motilità oculare 281
Distonia 282
Deterioramento intellettivo 282
Il quadro neurobiologico 284
Diagnosi 287
Terapia 287

Atrofia multisistemica 288
Degenerazione strionigrica 289
Sindrome di Shy-Drager 291

Altre forme morbose 292
Sindrome dell'uomo rigido 292
Degenerazione corticobasale 293

6. Forme morbose ipercinetiche 295

Morbo di Wilson 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

Tremori 304
Tremore essenziale 305
Terapia 307
Tremore ortostatico 308

Coree 309
Malattia di Huntington 309
Genetica (M. Frontali) 310
Genetica molecolare 311
Studio presintomatico 313
Epidemiologia genetica 315
Sintomatologia 316
Corea 316
Deterioramento intellettivo 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

Miocloni 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

Distonie 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

Sindrome di Gilles de la Tourette 396
I tic 398
I disturbi psichici 400
Terapia 402

Iperecplessie 402
Sindrome sussultoria 402
Malattia da soprassalto 404
Epilessia da soprassalto 405

Altre forme morbose 405
Malattia di Hallervorden-Spatz 405
Degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana 407
Degenerazioni pallido-luysio-nigriche 408
Emispasmo facciale 410

Bibliografia 411

Indice analitico 487

SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE, GANGLI MOTORI E DISTURBI DEL MOVIMENTO

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

Le sindromi extrapiramidali costituiscono un insieme eterogeneo, poiché sono caratterizzate dalla comparsa di sintomi clinici diversi, che si ritiene siano dovuti a lesioni di centri non piramidali né cerebellari responsabili del controllo non volontario del movimento. I correlati anatomici delle sindromi extrapiramidali sottolineano, in particolare, il ruolo delle strutture grigie sottocorticali e di numerose vie anatomiche ad esse collegate. Non è paradossale affermare che, mentre il concetto di sistema extrapiramidale (le lesioni del quale si ritiene producano malattie extrapiramidali) si basa essenzialmente sui dati di studi anatomoclinici, l'uso dell'espressione "extrapiramidale" è stato criticato sulla base di studi dello stesso tipo (Meyers 1953; Bucy 1957; Brodal 1981).

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

PREMESSE STORICHE

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

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

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

I primi dati sulla organizzazione anatomofunzionale del sistema motorio affondano le loro radici nella teoria frenologica (di cui l'anatomista Gall fu uno dei principali esponenti) e nella polemica culturale che ne seguì. Il declino ufficiale della frenologia come teoria scientifica è sancito dal lavoro di Flourens (1824). Dalla lettura del suo trattato, che è il frutto delle conferenze tenute presso l'Accademia reale delle scienze, si percepisce chiaramente il piglio sperimentale con cui l'autore tratta gli argomenti. Il rigore sperimentale (più che i dati raccolti) rappresenta proprio il principale contributo scientifico di Flourens, che nel suo libro dedica molto spazio (e anche interi capitoli, come il trentaduesimo) ai problemi del metodo sperimentale. Egli ha dimostrato che la corteccia cerebrale è elettricamente ineccitabile e funziona in modo unitario, senza che in essa vi sia alcuna localizzazione di funzioni. Nonostante questa impostazione sia apparsa presto datata, essa ha avuto per un certo periodo molta autorevolezza, poiché ne è apparso chiaro il fondamento metodologico sperimentale, che invece mancava alla frenologia.[2] L'esistenza di specializzazioni anatomiche e funzionali del mantello corticale è stata in seguito dimostrata dalle ricerche di Broca (1861) e poi gradualmente accettata da anatomisti e fisiologi, non senza grandi resistenze.

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

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

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

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

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

Alla luce delle conoscenze attuali, la prima affermazione di Starlinger suona senza dubbio radicale. Gli studi basati sulle piramidotomie hanno mostrato che il quadro clinico varia a seconda della specie animale e che i sintomi più gravi compaiono nelle specie più evolute. Tower (1940, 1944) ha dimostrato che i segni clinici prodotti nello scimpanzé sono più gravi di quelli osservati nelle scimmie non antropomorfe. La lesione piramidale influenza particolarmente i movimenti fini; la capacità motoria residua è priva di precisione, finezza e versatilità. Si associano ipotonia e il segno di Babinski. Le ricerche successive (Lawrence e Kuypers 1968; Gilman e Marco 1971; Lawrence e Hopkins 1976) hanno ampliato e sostanzialmente confermato questa impostazione. Il quadro semeiotico della sindrome piramidale osservata nell'uomo è arricchito dai segni clinici prodotti dalla lesione di assoni che non appartengono alle cellule piramidali della corteccia motoria primaria ed attraversano la capsula interna. Pertanto, è possibile affermare che la sindrome piramidale non è una sindrome del fascio corticospinale (tabella 1).

Tab. 1 - Correlati anatomoclinici della terminologia corrente

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

ANALISI DUALISTICHE

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

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

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

Il fascio piramidale e le vie non piramidali

Vent'anni dopo la scoperta che l'epilessia rappresenta un fenomeno elettrico corticale (Luciani 1878), Prus (1898) ha contestato la teoria di Unverricht sulla conduzione della epilessia corticale lungo la superficie cerebrale (secondo la legge detta dell'irradiazione). Egli ha anche osservato che il fascio piramidale non prende parte alla conduzione dell'impulso epilettico e ha perciò affermato che "per quanto riguarda l'epilessia corticale, la conduzione dell'eccitazione dalla corteccia motoria al bulbo avviene mediante la via motoria che io denomino extrapiramidale, che decorre dalla corteccia cerebrale al bulbo e al midollo spinale attraverso la parte superiore del mesencefalo e si decussa nel midollo allungato". Pertanto, secondo Prus la via extrapiramidale rappresenta un unico fascio anatomico, organizzato in modo esattamente parallelo al fascio piramidale. Nei primi anni del ventesimo secolo, Monakow (1906) ha introdotto il concetto di diaschisi, cioè di una perdita di funzione provocata da lesioni cerebrali localizzate in aree lontane da quelle che sono generalmente associate con tale perdita di funzione. L'introduzione di questo concetto ha suggerito l'esistenza di una complessa organizzazione odologica dei centri nervosi corticali e sottocorticali. Pertanto, in uno studio fisiologico sul fascio piramidale, Rothmann (1907) ha ritenuto che alcuni fenomeni, descritti da Monakow (1906) come esempi di diaschisi, fossero prodotti dall'attività di connessioni extrapiramidali. Egli ha affermato che "le vie extrapiramidali [...] sono certamente in grado di trasmettere taluni impulsi motori dalla corteccia cerebrale al midollo spinale. Le connessioni extrapiramidali sono di grande importanza per l'acquisizione di nuovi movimenti, mentre le connessioni piramidali, che collegano direttamente la corteccia cerebrale al midollo spinale, sono essenzialmente utilizzate per i movimenti che sono stati già acquisiti". In pratica, perciò, l'esistenza di una via extrapiramidale è stata ipotizzata con il ruolo di *deus ex machina* al fine di giustificare alcune difficoltà nella interpretazione dei dati relativi all'anatomia clinica del fascio piramidale. L'identificazione del termine in relazione ai disturbi del movimento è invece legata all'uso che alcuni anni dopo ne ha fatto Wilson (1912), per interpretare la eziopatogenesi del morbo di cui è eponimo.

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

Basandosi sul presunto parallelismo di organizzazione tra vie piramidali e quelle extrapiramidali, Vogt e Vogt (1907, 1919) hanno tentato di delimitare le "aree motorie extrapiramidali" mediante la valutazione degli effetti di stimolazioni corticali prima e dopo l'isolamento delle aree stimolate dalla corteccia motoria primaria. Dana (1908) ha studiato alcuni casi di avvelenamento acuto da gas associati a rammollimenti emorragici monolaterali o bilaterali dei gangli motori e, sulla scorta dei dati raccolti, ha affermato, in netto contrasto con Mingazzini: "il corpo striato non è dotato di alcuna funzione motoria indipendente o specifica; probabilmente è dotato di alcune funzioni motorie supplementari, specialmente in rapporto al linguaggio". Oppenheim e Vogt (1911) hanno descritto due casi di "paralisi pseudobulbare infantile congenita", l'esame autoptico di uno dei quali aveva mostrato un'atrofia con aspetto marmoreo bilaterale (*état marbré*) del corpo striato, che interessava il nucleo caudato, il putamen e il globo pallido. La capsula interna era intatta e piuttosto ipertrofica. Tra i segni clinici predominavano una contrattura spastica degli arti, disartria, movimenti coreoatetosici degli arti e del viso. Vogt (1911) ha definito, perciò, la "sindrome del corpo striato", caratterizzata "essenzialmente da spasmi, accompagnati da movimenti atetosici più o meno gravi, da oscillazioni ritmiche, da movimenti associati, da riso e pianto spastici, senza (o quasi senza) segni paralitici, senza alterazioni di sensibilità e senza disturbi intellettivi: in altre parole, una pura atetosi doppia".

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

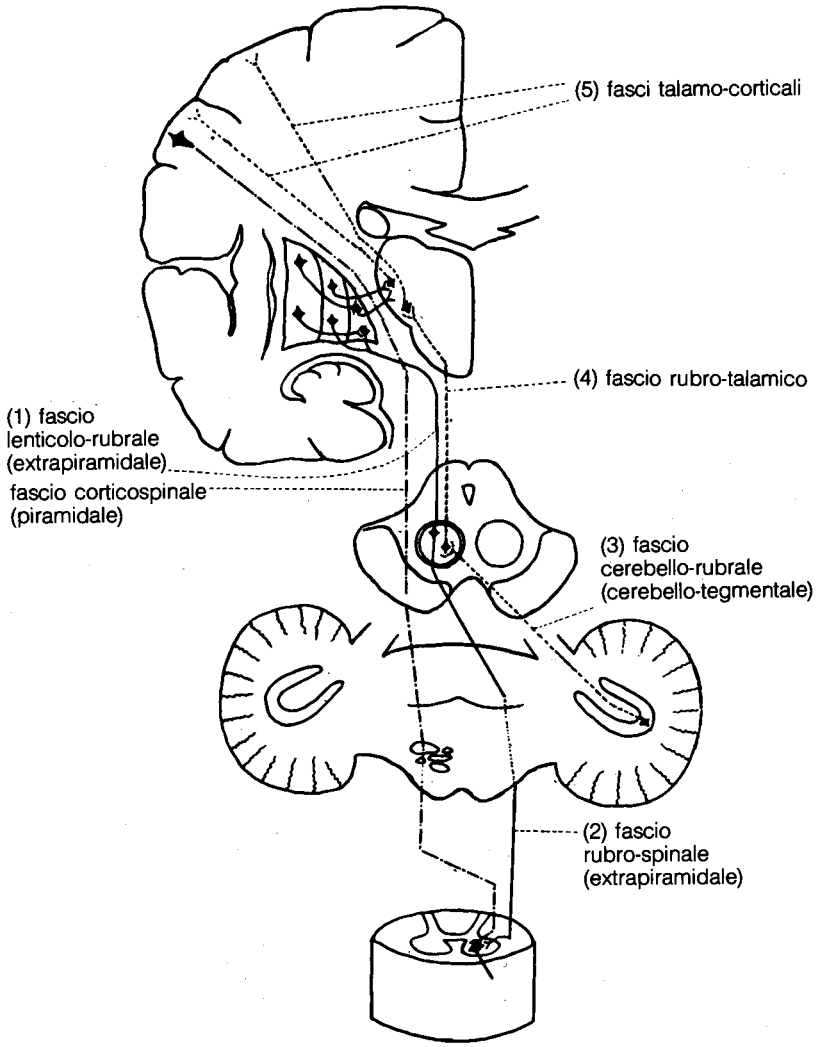


Fig. 1 - Secondo Wilson (1912), questo disegno schematico indica "le relazioni tra i sistemi piramidale e extrapiramidale, e il sistema afferente cerebellocorticale. (1) e (2) costituiscono la via lenticolo-rubo-spinale (efferente); (3), (4) e (5) costituiscono la via cerebello-rubro-talamo-corticale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

in questo contesto, una afferente e l'altra efferente (figura 1). La prima è la via cerebello-rubro-talamo-corticale, ben conosciuta dal punto di vista anatomico: dal nucleo dentato si dirige verso il peduncolo cerebellare superiore, raggiunge il nucleo rosso controlaterale, e da lì la parte ventrolaterale del talamo ottico per terminare nella corteccia sensorimo-

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

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

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

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

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

Le malattie extrapiramidali

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

Kleist (1918) ha usato per primo la dizione "malattie extrapiramidali" per classificare tutti i disturbi motori associati con lesioni delle strutture sottocorticali. La necessità di disporre di una terminologia adatta a definire la nuova categoria di sindromi cliniche che si delineava in quegli anni, è stata recepita da Vogt e Vogt (1920), i quali hanno proposto di usare l'espressione "sistemi striatali" per indicare l'insieme delle strutture sottocorticali responsabili del controllo del movimento. Essi hanno anche delineato un sistema organico di correlati anatomoclinici della patologia dei sistemi striatali (pag. 31 e pag. 152). Il termine extrapiramidale era, però, destinato a prevalere. Nel 1922, Hallervorden e Spatz hanno descritto "una peculiare malattia del sistema extrapiramidale con un particolare interessamento del globo pallido e della sostanza nera". In una serie di pubblicazioni apparse nella prima metà degli anni Venti, Wimmer (1921a, b; 1922; 1924; 1925) ha elencato le seguenti sindromi extrapiramidali: il morbo di Wilson (pseudosclerosi), gli spasmi di torsione progressivi infantili, le sindromi striatali dei pazienti affetti da neurolue, da encefalopatie infantili congenite, e quelle conseguenti ad intossicazione da ossido di carbonio. In una analoga serie di pubblicazioni, Gerstmann e Schilder (1920a, b, 1921a, b, 1923a, b, c; Schilder 1920) hanno proposto di adottare l'espressione "disturbi del movimento" (*Bewegungsstörungen*) per indicare le stesse forme morbose. Solo nella letteratura in lingua tedesca vi è stata, perciò, una certa indecisione terminologica, che si è riflettuta nella impostazione di due importanti monografie, in cui Lewy (1923) e Jakob (1923) hanno tentato di correlare i dati anatomici, fisiologici e clinici delle sindromi che essi hanno definito rispettivamente "malattie extrapiramidali" e "disturbi del movimento". La scelta di espressioni terminologiche diverse sottolinea l'esistenza di tre diverse posizioni interpretative sulla fisiopatologia dei disturbi del movimento, che sono state dibattute in quegli anni dai neurologi tedeschi. La dizione "malattie dei sistemi striatali", scelta dai Vogt, indica un ruolo patogenetico primario dei nuclei grigi sottocorticali (qualunque sia la terminologia anatomica usata per denominarli); la dizione "disturbi del movimento", invece, prescinde dall'identificazione di correlati anatomoclinici e definisce una categoria di sindromi caratterizzate da segni clinici comuni; infine, il termine "extrapiramidale", dotato di un significato sia anatomico (sistema extrapiramidale) che clinico (sindromi extrapiramidali) sottende l'esistenza di una corrispondenza biunivoca tra le due entità.

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

Teorie integrative

Hess (1954) ha tracciato un'analisi della motilità volontaria basata su concetti fisiologici, che è evidentemente dualistica ed include il tentativo di integrare diverse funzioni legate al movimento. Secondo Hess, infatti, i movimenti volontari sono caratterizzati da uno scopo specifico, per raggiungere il quale è necessario che il corpo assuma necessariamente una postura caratteristica di partenza. "Durante i movimenti volontari, a causa dell'attività muscolare, compaiono talune specifiche forze reattive che è necessario compensare. A tale scopo, gli impulsi di controllo derivano essenzialmente da meccanismi vestibolari e propriocettivi. La preparazione riflessa delle posizioni di partenza fornisce ciò che può essere definito il "sostegno dinamico" sul quale si instaurano i movimenti volontari finalizzati. In questa impostazione funzionale non vi è distinzione tra l'innervazione piramidale e quella extrapiramidale, poiché questi termini si riferiscono ad entità anatomiche. Al fine di sottolineare l'esistenza dei rapporti dinamici, qui verranno utilizzati i termini telocinetico (*telos* = scopo) per indicare la fase del movimento sotto il controllo volontario, ed il termine ereismatico (*ereisma* = sostegno) per indicare l'altra fase, che provvede alle condizioni di base necessarie per realizzare ciascun movimento accuratamente finalizzato" (Hess 1954).

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

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

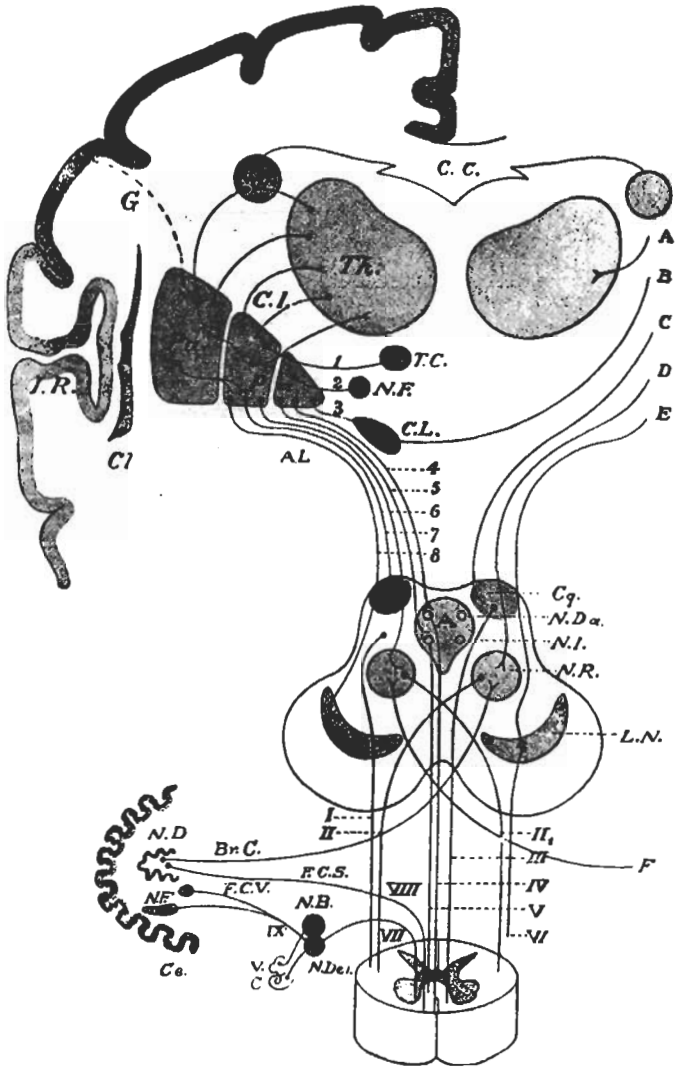


Fig. 2 - Rappresentazione schematica delle vie extrapiramidali proposta da Calligaris (1927). Questi ha affermato: "ho esaminato e contemplato a questo scopo quasi tutti gli schemi fino ad oggi tracciati o riproddotti da autori italiani (Mingazzini, Ayala, Sterzi, Bernardini, Furno, F. Negro, Gamna e Omodei-Zorini) e da altri stranieri (Edinger, Monakow, Wilson, Foix e Nicolesco), ed ho veduto che allorquando il disegnatore voleva tutto riprodurre in una figura, questa si presentava per lo più come un labirinto inestricabile che metteva a dura prova la pazienza dell'osservatore". Qui è descritta una rete di neuroni discendenti, che origina dai gangli motori ed è collegata con altri centri del sistema motorio (corteccia cerebrale, cervelletto, etc.). Sono indicati un unico sistema di connessioni tra il talamo ed il neostriato ed un collegamento reciproco tra il talamo e la parte laterale del globo pallido (si veda uno schema più aggiornato nella figura 22). **Abbreviazioni dei nuclei:** A., acquedotto; A.L., ansa lenticolare; Br.C., peduncolo cerebellare superiore; C., coclea; Ce., cervelletto; C.I., capsula interna; C.L., nucleo subtalamico; C.q., corpi quadrigemini; CL., claustro; I.R., insula, L.N., sostanza nera; N.B., nucleo di Bechterew; N.C., nucleo caudato; N.D., nucleo dentato; N.Da., nucleo di Darkschewich; N.Dei., nucleo di Deiters; N.F., nucleo del campo di Forel, oppure nucleo fastigiale; N.I., nucleo interstiziale; N.R., nucleo rosso; Pa., pallido; Pu., putamen; T.C., tuber cinereum; Th., talamo; V., vestibolo. **Abbreviazioni dei fasci:** I, fascio reticolospinale; II,II_1, fasci rubrospinali; III, fascio tettospinale; IV, fascio Darkschevich-spinale; V, fascio interstiziobulbare; VI, fascio nigro-peduncolo-spinale; VII, fascio vestibolospinale (Deiters-spinale); VIII, fascio cerebellospinale discendente (F.C.S.); IX, fascio cerebellospinale (F.C.V.). **Abbreviazioni dei tratti:** A, tratto corticotalamico; B, tratto corticoipotalamico; C, tratto corticotettale; D, tratto corticorubrale; E, tratto corticonigrico; F, tratto cerebellorubrale; G, tratto corticolenticolare. Da Calligaris (1927).

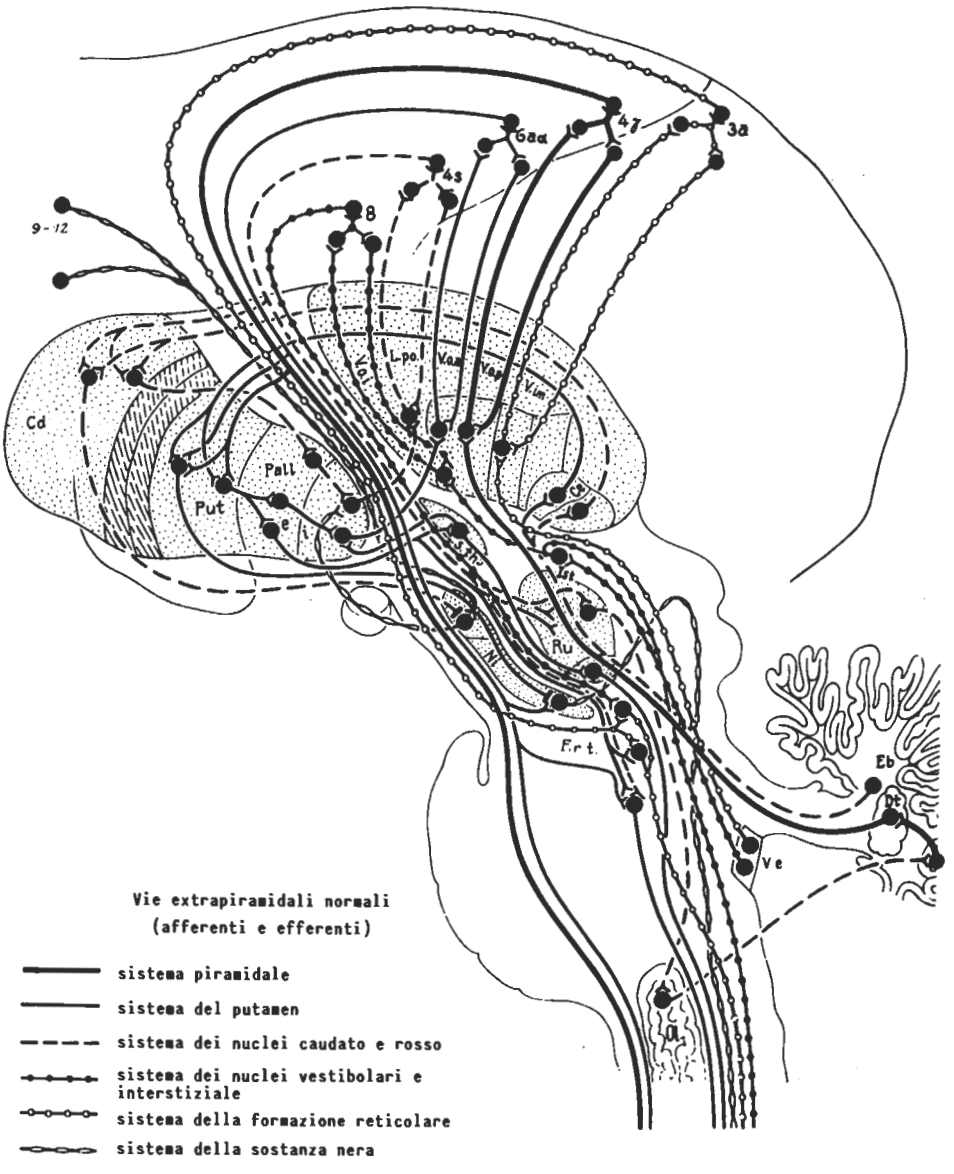


Fig. 3 - Schema della organizzazione del sistema piramidale e dei sistemi extrapiramidali descritti da Jung e Hassler (1960). Si tratta dell'ultimo tentativo di definire l'insieme dei sistemi extrapiramidali come una struttura organica e completa. Anche qui è possibile notare una impostazione dualistica. Secondo Jung e Hassler (1960), infatti, le connessioni afferenti del sistema piramidale e del complesso extrapiramidale derivano dal cervelletto (rispettivamente dai nuclei dentato ed emboliforme) e costituiscono vie anatomiche parallele e indipendenti. Le proiezioni efferenti del nucleo caudato raggiungono la sostanza nera ed il globo pallido; le vie efferenti dal putamen sono dirette alla sostanza nera ed al talamo (dopo aver attraversato la parte mediale del globo pallido). I meccanismi efferenti sono costituiti dal fascio reticolospinale, dal fascio piramidale e dal fascio tegmentale centrale diretto all'oliva inferiore, che svolge il ruolo di sistema a retroazione negativa attraverso il cervelletto. **Abbreviazioni:** Cd, nucleo centromediano; Dt, nucleo dentato; Eb, nucleo emboliforme; F.rt, formazione reticolare; Ist, nucleo interstiziale; L.po, nucleo lateropolare (probabilmente si tratta del nucleo reticolare); Ni, sostanza nera; Ol, oliva inferiore; Pall.e, parte laterale del globo pallido; Pall.i, parte mediale del globo pallido; Put, putamen; Ru, nucleo rosso; Ve, nuclei vestibolari; V.im, nucleo ventrale intermedio (laterale); V.o.a., nucleo ventrale anteriore, parte anteriore; V.o.i., nucleo ventrale anteriore, parte interna; V.o.p., nucleo ventrale anteriore, parte posteriore; i numeri si riferiscono alle aree corticali secondo la classificazione di Brodmann. Da Jung e Hassler (1960), con modifiche.

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

Barbeau (1971b) ha ripreso la distinzione tra sistema ergotrofo e tropotrofo[5] alla luce delle conoscenze sui neutrotrasmettitori. Egli ha ritenuto che il corpo striato svolga un ruolo di centro di raccordo con il sistema nervoso vegetativo, che ha il compito di regolare, attraverso un meccanismo a retroazione negativa, l'omeostasi dei centri effettori nel tronco encefalico e nell'ipotalamo. Secondo Barbeau, le proiezioni afferenti che attivano il tronco encefalico e l'ipotalamo informano anche il neostriato di ciò che avviene in periferia. Il corpo striato utilizza, invece, un sistema a retroazione negativa per correggere lo squilibrio omeostatico tra i sistemi ergotrofo e tropotrofo, che è prodotto nei centri inferiori. "In condizioni di predominio tropotrofo (oppure di insufficienza ergotrofa, come nel caso del trattamento con reserpina) la nozione di un'insufficiente attività adrenergica del tronco o della periferia è trasmessa al corpo striato (retroazione negativa dovuta ad una insufficiente stimolazione dei recettori adrenergici ed a una retroazione positiva dovuta alla eccessiva stimolazione dei recettori dopaminergici localizzati sui terminali colinergici). Contemporaneamente, nel cervello c'è un incremento di attività della tirosina idrossilasi e della DOPA decarbossilasi, che producono maggiori quantità di dopamina e noradrenalina. Ciò equivale ad una stimolazione dei sistemi effettori ergotrofi oppure, in termini clinici, alla correzione di una risposta insufficiente e ad un incremento dell'energia. Allo stesso tempo, l'incremento della concentrazione di dopamina nel corpo striato e la eccessiva stimolazione dei recettori dopaminergici producono variazioni della concentrazione relativa di serotonina e di acetilcolina nel corpo striato, a loro volta responsabili di una riduzione della proiezioni efferenti tropotrofe dirette ai centri effettori" (Barbeau 1971b).

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

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

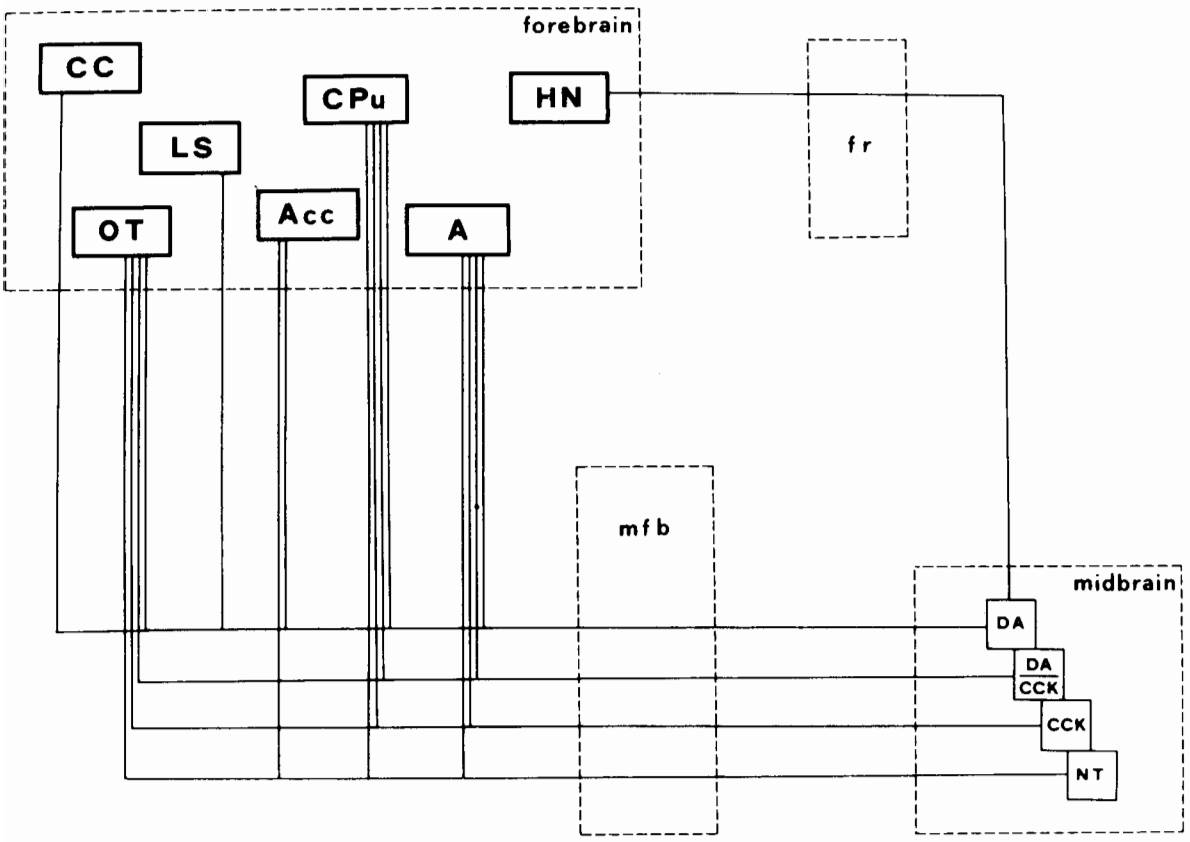


Fig. 4 - Schema della organizzazione del sistema mesencefalico efferente, che corrisponde a uno solo dei circuiti descritti da Jung e Hassler (1960). Nell'arco dei vent'anni trascorsi tra il disegno di questa figura e quello della figura precedente è avvenuto un enorme ampliamento di conoscenze. I neuroni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

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

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

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

PROBLEMI DI TERMINOLOGIA

Come già riferito, l'idea dell'esistenza del sistema extrapiramidale è nata dalle osservazioni anatomocliniche, prima di essere estesa alle analisi neurobiologiche. Si tratta di un processo opposto a quanto è avvenuto per la conoscenza del sistema piramidale, dato che lo studio delle piramidi e del fascio corticospinale ha preceduto di molti anni le osservazioni cliniche. A questo proposito è importante ricordare che le prime lesioni del sistema piramidale negli animali (cioè, le sindromi piramidali sperimentali) sono state eseguite nel secolo scorso e che la loro somiglianza con il quadro clinico osservato nella sindrome dell'uomo è stato oggetto di lunghi dibattiti (Macchi 1968, 1982; Wiesendanger 1984). Al contrario, i tentativi di produrre sintomi extrapiramidali mediante lesioni sperimentali hanno dato risultati scoraggianti fin a pochi anni fa. Gli studi morfologici classici (condotti durante la prima metà del secolo su pazienti con malattie extrapiramidali) hanno evidenziato la presenza di lesioni a carico della strutture sottocorticali ma non hanno permesso di rivelare correlati anatomoclinici precisi.[6] A questo proposito, conviene anche ricordare che gli studi morfologici sul corpo striato sono iniziati più tardi di quelli dedicati ad altre strutture cerebrali. Ad esempio, nella monografia di Retzius (1896), che condensa le conoscenze anatomiche del secolo scorso, si può osservare che lo spazio dedicato ai gangli motori è certamente molto più modesto di quello dedicato alla corteccia cerebrale o ad altre strutture sottocorticali.

Il sistema extrapiramidale

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

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

qualche esempio. Può anche darsi che con l'espressione "sistema extrapiramidale" i nostri avi neurologi abbiano poco ingegnosamente raccolto insieme un certo numero di sistemi nervosi sostanzialmente diversi, ma di significato ancora non identificato: le differenze che oggi riscontriamo tra questi diversi sistemi anatomici è del tutto paragonabile a quella esistente tra i sistemi piramidale ed extrapiramidale". Bucy (1957) ha concluso che "è necessario che le espressioni fascio piramidale, sindrome piramidale e fascio o sistema extrapiramidale siano abbandonate, e che venga compiuto uno sforzo di ricerca volto a comprendere e a definire i meccanismi nervosi responsabili del controllo dell'attività muscolare scheletrica". Nonostante le importanti critiche qui riferite, Jung e Hassler (1960) hanno invece sostenuto la tesi che il sistema motorio extrapiramidale costituisca un'entità sia anatomica che clinica, il cui nucleo è costituito dal "sistema striatale" ("sistema motorio extrapiramidale in senso stretto"). La sintesi di questi autori rappresenta il tentativo più evoluto di definire un sistema coerente di vie motorie con il nome di sistema extrapiramidale. Nella seconda edizione del suo trattato, Brodal (1969), modificando l'impostazione della edizione precedente, ha sostenuto con decisione la tesi che i termini piramidale ed extrapiramidale siano inaccettabili nel linguaggio neuroanatomico. Le ragioni sono ben argomentate e possono essere sintetizzate così: (1) l'espressione "fascio piramidale" ha un significato anatomico sufficientemente chiaro, nonostante il termine "sindrome piramidale" sia errato; (2) l'espressione "sistema extrapiramidale" è priva di qualunque significato anatomico ed è fuorviante in clinica; (3) le espressioni "gangli della base" e "malattie dei gangli della base" dovrebbero essere utilizzate, invece, per indicare l'insieme dei nuclei cerebrali che controllano il movimento e le malattie che colpiscono tali nuclei. Questa posizione è sostanzialmente analoga a quella di Vogt e Vogt (1920), che hanno utilizzato l'espressione "malattie dei sistemi striatali", perché non erano a conoscenza del ruolo svolto da altre strutture (quali la sostanza nera, il nucleo subtalamico o il nucleo peduncolopontino) nella patogenesi dei disturbi del movimento.

Tab. 2 - I gangli motori

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

I gangli motori

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

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

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

L'esistenza di somiglianze tra l'organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori e quella del cervelletto è stata oggetto di un certo dibattito. Wilson (1928) ha osservato per primo che "l'azione esercitata dagli impulsi striatali sul talamo ottico è simile a quella del sistema cerebello-mesencefalo-talamico, per il fatto che entrambi i sistemi sono afferenti o talamopeti, e che, in condizioni non ancora ben chiarite, la lesione di uno di questi circuiti è in grado di provocare la comparsa di movimenti coreoatetosici per mezzo di un'azione sul sistema corticospinale". L'esistenza di somiglianze anatomiche tra i gangli motori ed il cervelletto è stato poi sostenuta anche da Nauta e Mehler (1966) e da Kemp e Powell (1971a). Questi hanno difeso con forza l'idea che esistano importanti somiglianze tra l'organizzazione anatomofunzionale del corpo striato e quella del cervelletto. Le somiglianze osservate da questi autori non si basano su considerazioni sillogistiche, ma analogiche: (1) sia nel cervelletto che nel corpo striato vi sono due porzioni distinte, una delle quali svolge il compito di ricevere le proiezioni afferenti (rispettivamente, la corteccia cerebellare ed il neostriato), l'altra ha funzioni esclusivamente proiettive (i nuclei cerebellari ed il globo pallido); (2) sia il cervelletto che il corpo striato ricevono proiezioni afferenti dalla corteccia cerebrale e, attraverso le proiezioni dirette al talamo, sono in grado di influenzare la corteccia cerebrale; (3) sia il cervelletto che il corpo striato svolgono un ruolo specifico di avvio e di programmazione del movimento. A questo proposito è necessario precisare subito che, nonostante il cervelletto ed il corpo striato siano due strutture implicate nel controllo del movimento, le conoscenze attuali consentono di affermare che essi hanno un'organizzazione anatomofunzionale diversa e svolgono funzioni diverse e non paragonabili. In primo luogo, è evidente che l'organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori è del tutto opposta a quella del cervelletto: i primi hanno una struttura a mosaico e sono composti da un gran numero di circuiti a retroazione, il secondo ha collegamenti in va e vieni e possiede una struttura caratterizzata da una geometria cristallina. A questo proposito, è importante ricordare che le prime critiche all'idea che esista una somiglianza anatomofunzionale tra il cervelletto ed i gangli motori sono state avanzate proprio in relazione alla scoperta che questi ultimi sono organizzati con circuiti a retroazione (DeLong 1974). La funzione dei gangli motori è molto diversa da quella del cervelletto, poiché i primi, come si dirà, svolgono il ruolo di mettere in opera i programmi ed i comandi motori: il cervelletto, invece, è un centro di integrazione e di comparazione tra i programmi motori ed i movimenti eseguiti (si veda: Ghez e Fahn 1985).

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

Tab. 3 - I gangli motori

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

1 Comprende il neostriato dorsale e il neostriato ventrale con il nucleo accumbens.
2 Comprende il globo pallido dorsale e il globo pallido ventrale.

ferenti del cervelletto) come "le principali connessioni efferenti dei gangli della base". Vi è, in sostanza, la evidente necessità pratica di denominare chiaramente, e in modo collettivo, le strutture anatomiche responsabili del controllo motorio, che non appartengono né al sistema piramidale né a quello cerebellare. È necessario, perciò utilizzare una terminologia anatomica adeguata. A tal fine, è indispensabile risolvere il dubbio se mantenere l'uso dell'espressione "gangli della base", ed usarla impropriamente per comprendere i gangli situati nel tronco encefalico, oppure introdurre una nuova terminologia, il che espone al rischio di contrastare il tradizionale conservatorismo della terminologia anatomica. D'altra parte, se si considera che non esiste attualmente una definizione moderna dei gangli della base, è necessario adottare una terminologia parzialmente innovativa che: (1) eviti il rischio (inaccettabile nel linguaggio scientifico) che lo scrittore ed il lettore usino uno stesso termine per descrivere entità differenti; (2) non recida i legami con le conoscenze acquisite e con gli usi consolidati. Io ho proposto, perciò, di utilizzare l'espressione "gangli motori" per indicare "l'insieme dei nuclei sottocorticali che sono primariamente responsabili del controllo motorio [..e sono] collegati tra loro in modo reciproco" (Albanese 1990) (tabella 3).

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

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

I disturbi del movimento

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

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

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

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

STRUTTURA DEI GANGLI MOTORI

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

Certamente a de Diemerbroeck era sfuggito il pur noto trattato *Cerebri anatome* di Willis (1664), in cui c'è la prima descrizione dettagliata delle strutture grigie sottocorticali (figura 6) ed è usato per la prima volta il termine corpo striato, per indicare "due prominenze lentiformi poste all'apice del midollo allungato". Willis ha rispettato la teoria localizzatrice di tradizione scolastica, che distingue cinque qualità mentali; egli ha sostenuto che il corpo striato sia la sede del *sensus communis* di Aristotele, il corpo calloso la sede dell'immaginazione e la corteccia cerebrale la sede della memoria. Egli ha osservato che il corpo striato contiene due tipi di strie, le strie ascendenti e quelle discendenti, ed ha ritenuto che le prime costituiscano le proiezioni ascendenti della sensibilità somatica, che si proiettano sul corpo calloso come i raggi di luce su di uno schermo (figura 7). Willis appartiene al secolo delle grandi rivoluzioni scientifiche. Nel suo studio di neuroanatomia comparativa, il *De anima brutorum*, Willis (1672) ha poi osservato che questo tipo di organizzazione è presente in numerose specie animali (che oggi definiremmo di diverso livello filogenetico); egli ha perciò affermato che non esiste una base sperimentale per distinguere l'uomo dagli altri esseri viventi. L'importanza della sua opera nelle scienze biologiche (ed, in particolare, in neurobiologia) è paragonabile a quella dell'opera di Galileo nelle scienze fisiche. Al pari di Galileo, Willis non ha tagliato i ponti con la tradizione scolastica, ma ha spinto le conoscenze scientifiche ad un punto tale da condannare a vita breve la loro convivenza con la tradizione dettata dall'Aquinate. La difficoltà di conciliare la teoria scolastica con le osservazioni neuroanatomiche di Willis è stata sottolineata ben presto da Stenone (Steno 1669). A quell'epoca, però, vi era poco interesse per lo studio dei gangli motori. L'impostazione teorica di Cartesio (Descartes 1662) ha fatto sì che nel Seicento ed in gran parte del Settecento l'interesse dei neuroanatomisti sia stato prevalentemente indirizzato allo studio dei ventricoli cerebrali e dell'ipofisi. Nel Settecento, le trattazioni più dettagliate dei nuclei grigi sottocorticali si devono a Morgagni (1761) e a Vicq d'Azyr (1786); quest'ultimo ha fornito la prima descrizione della sostanza nera ed ha prodotto immagini di grande valore artistico. Poi, per tutto l'Ottocento, lo studio della corteccia cerebrale e i problemi legati alla teoria delle localizzazioni hanno carpito l'interesse degli anatomisti, fino a che Luys (1865), Meynert (1872) e Forel (1877) hanno posto le basi della ricerca sui gangli motori, che ha caratterizzato la prima metà del ventesimo secolo.

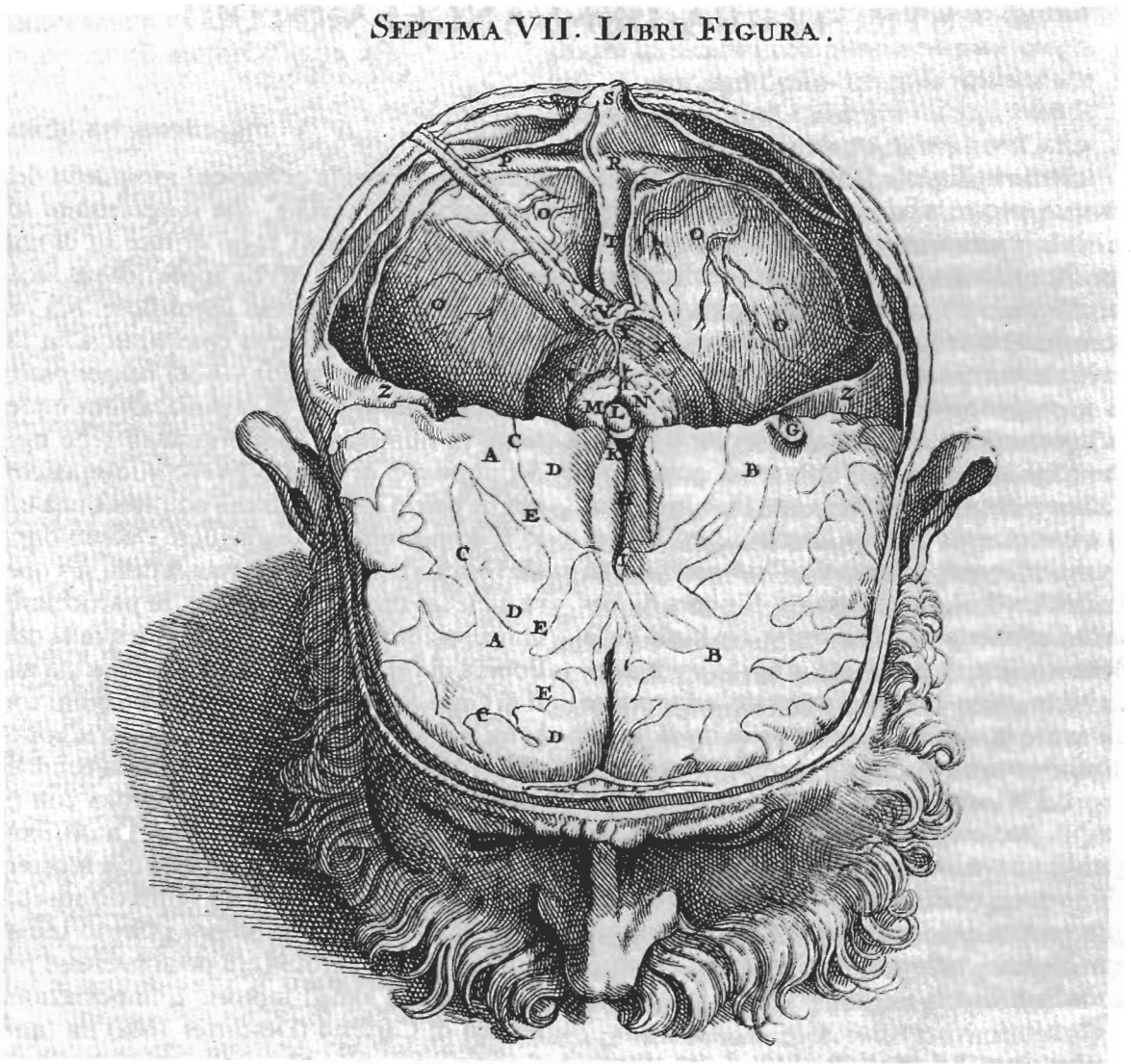


Fig. 5 - Le illustrazioni del settimo libro della *Fabrica* mostrano diverse dissezioni anatomiche dell'encefalo. Questa figura, la settima, illustra una sezione orizzontale dell'encefalo a livello dei gangli motori e della fossa cranica posteriore, da cui è stato asportato il cervelletto. Vesalio ha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

Fig. IIII.

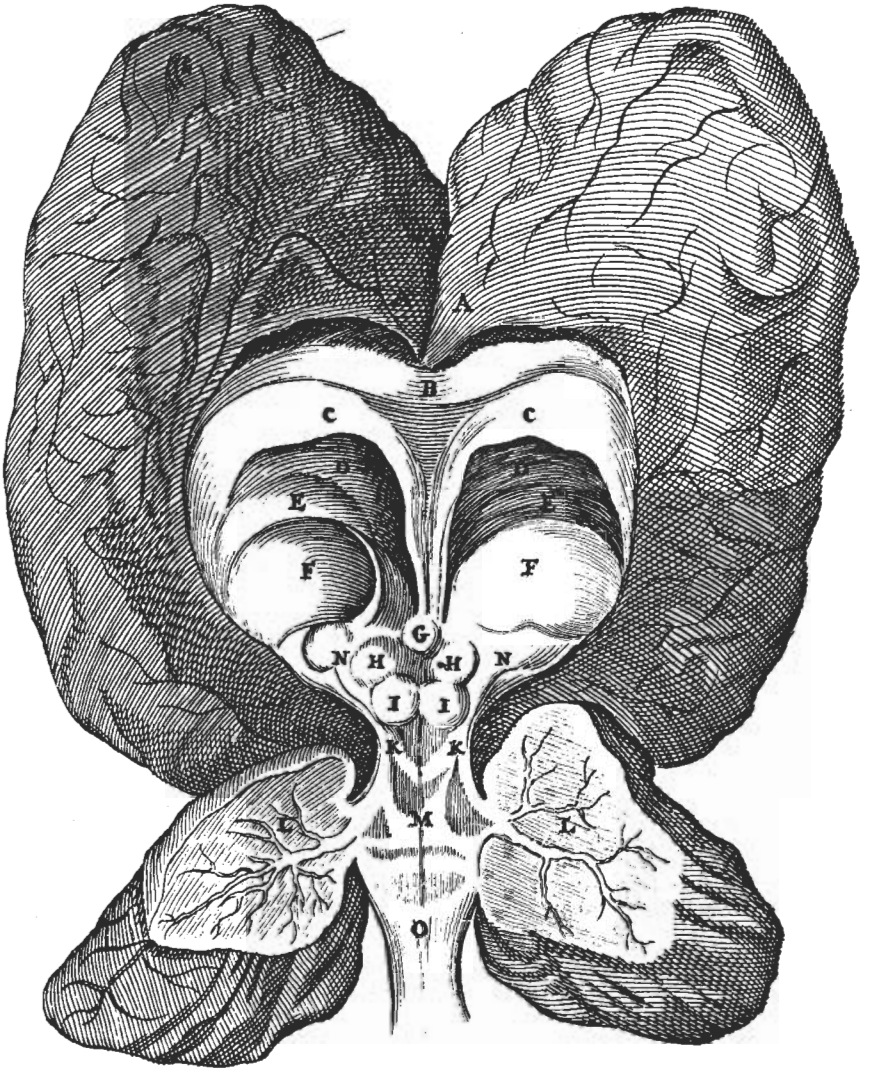


Fig. 6 - La quarta figura del *Cerebri anatome* rappresenta il cervello di un addolescente. Si tratta di una peculiare dissezione, eseguita a partire dalla convessità dorsale dell'encefalo, che mostra con chiarezza la testa del nucleo caudato (E) che protrude nei ventricoli laterali (D). Viene riportata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

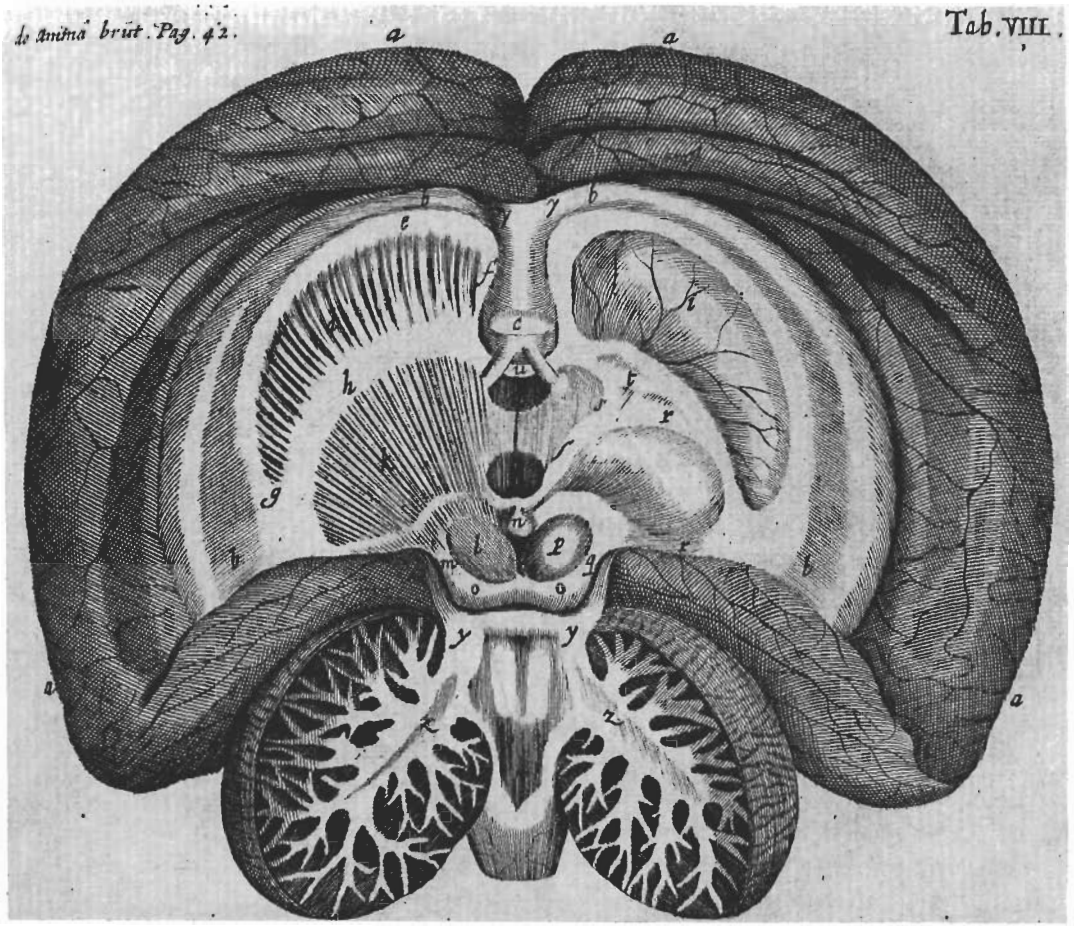


Fig. 7 - L'ottava tavola del *De anima brutorum* mostra un'altra dissezione del cervello umano con accesso dalla convessità. È possibile osservare con chiarezza la striatura che dà nome al corpo striato. Willis ha interpretato questo dato come la prova che queste informazioni rappresentino una via di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

IL CORPO STRIATO

Secondo Ramón y Cajal (1904), "il corpo striato, così denominato a causa delle striature biancastre costituite dai numerosi fascicoli di fibre che lo attraversano, è una voluminosa massa grigia situata in entrambi gli emisferi cerebrali, sul lato esterno del talamo ottico, intorno alla capsula interna. È costituito da due nuclei: il nucleo caudato, piriforme, più grosso in avanti, situato immediatamente di lato al talamo ottico, al di sopra e all'interno della capsula interna; e il nucleo lenticolare, che è posto lateralmente e ventralmente alla capsula, adiacente al lobo temporale". Le caratteristiche embriologiche, filogenetiche e citoarchitettoniche ne giustificano una ulteriore suddivisione in neostriato (nucleo caudato e putamen) e paleostriato (globo pallido). Il globo pallido merita una trattazione separata, in primo luogo per la diversa derivazione embriologica. Esso origina infatti dall'abbozzo mediale del corpo striato e si accolla successivamente al putamen (che, con il nucleo caudato, deriva dall'abbozzo laterale). Per questo taluni ritengono che il globo pallido, a differenza del neostriato, sia in realtà una struttura di derivazione diencefalica. Vogt e Vogt (1920) hanno ritenuto che tra il globo pallido e il neostriato esistano importanti differenze di sviluppo, tali da giustificare le differenze anatomiche e fisiopatologiche osservate nell'adulto. Da questo spunto ha preso il via il primo studio embriologico sull'argomento, in cui Spatz (1924) ha sostenuto l'ipotesi che il primordio del globo pallido venga inglobato nel telencefalo a causa della crescita differenziata delle formazioni poste lungo la giunzione tra telencefalo e diencefalo. Schneider (1949) ha descritto la migrazione di gruppi cellulari dal diencefalo talamico verso le creste ventricolari, e ha pertanto ritenuto che anche nel neostriato vi siano cellule di origine diencefalica. Secondo Richter (1966), invece, non vi sono dubbi sull'origine diencefalica del globo pallido e del nucleo subtalamico nell'uomo, così come sull'origine telencefalica del neostriato. D'altra parte, il globo pallido si differenzia nettamente dal neostriato anche per la citoarchitettura e per l'odologia, come verrà discusso in seguito. Queste considerazioni giustificano ampiamente la scelta di abbandonare l'espressione "nucleo lenticolare" (che, nelle descrizioni classiche, accomuna globo pallido e putamen, a causa del loro aspetto macroscopico di lente biconvessa; si veda la figura 8).

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

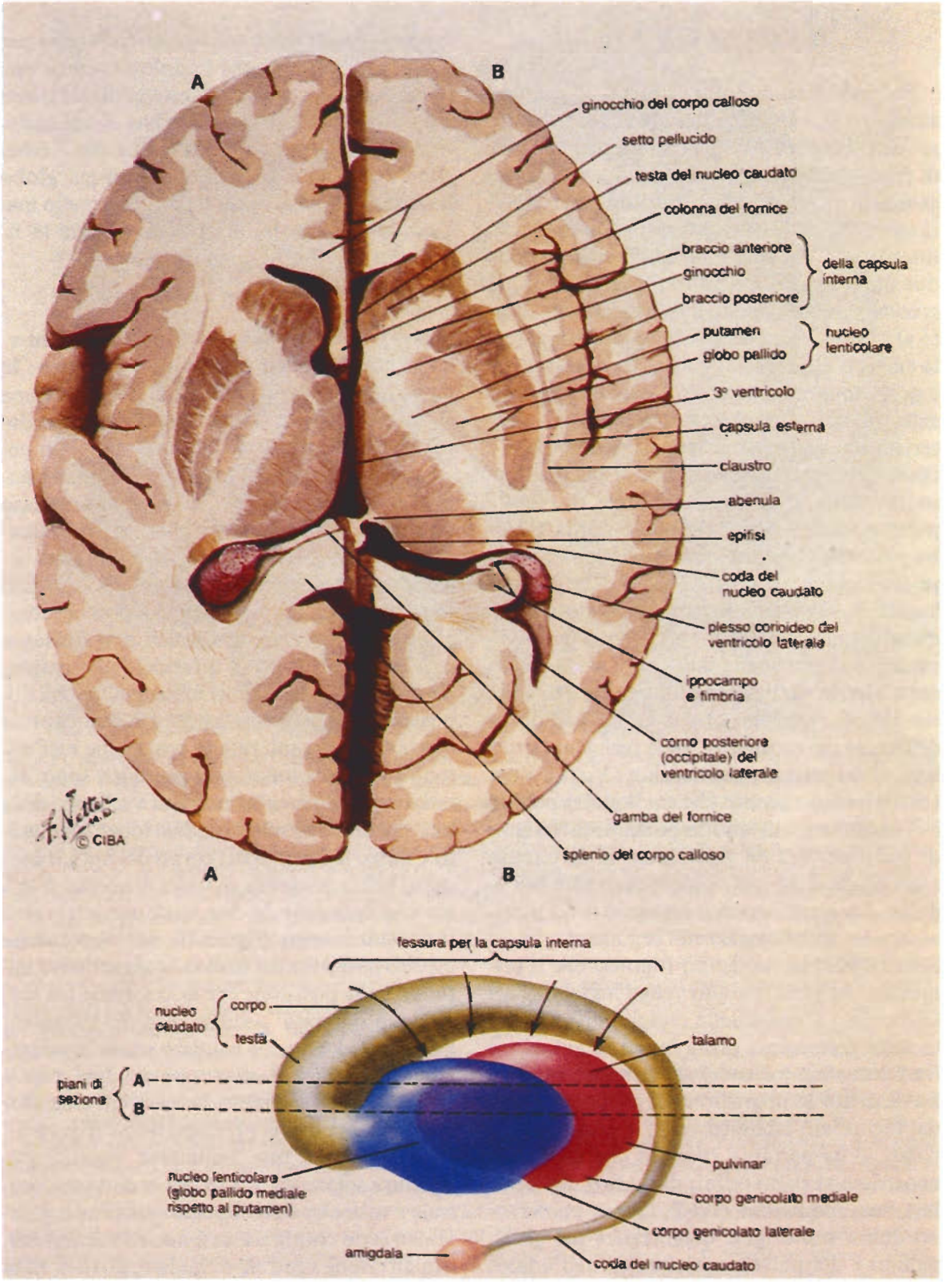


Fig. 8 - Illustrazione schematica dei rapporti tra i gangli motori, il talamo e l'amigdala in due sezioni orizzontali dell'encefalo (A, B) ed in un preparato ottenuto per dissezione. Da Netter (1985).

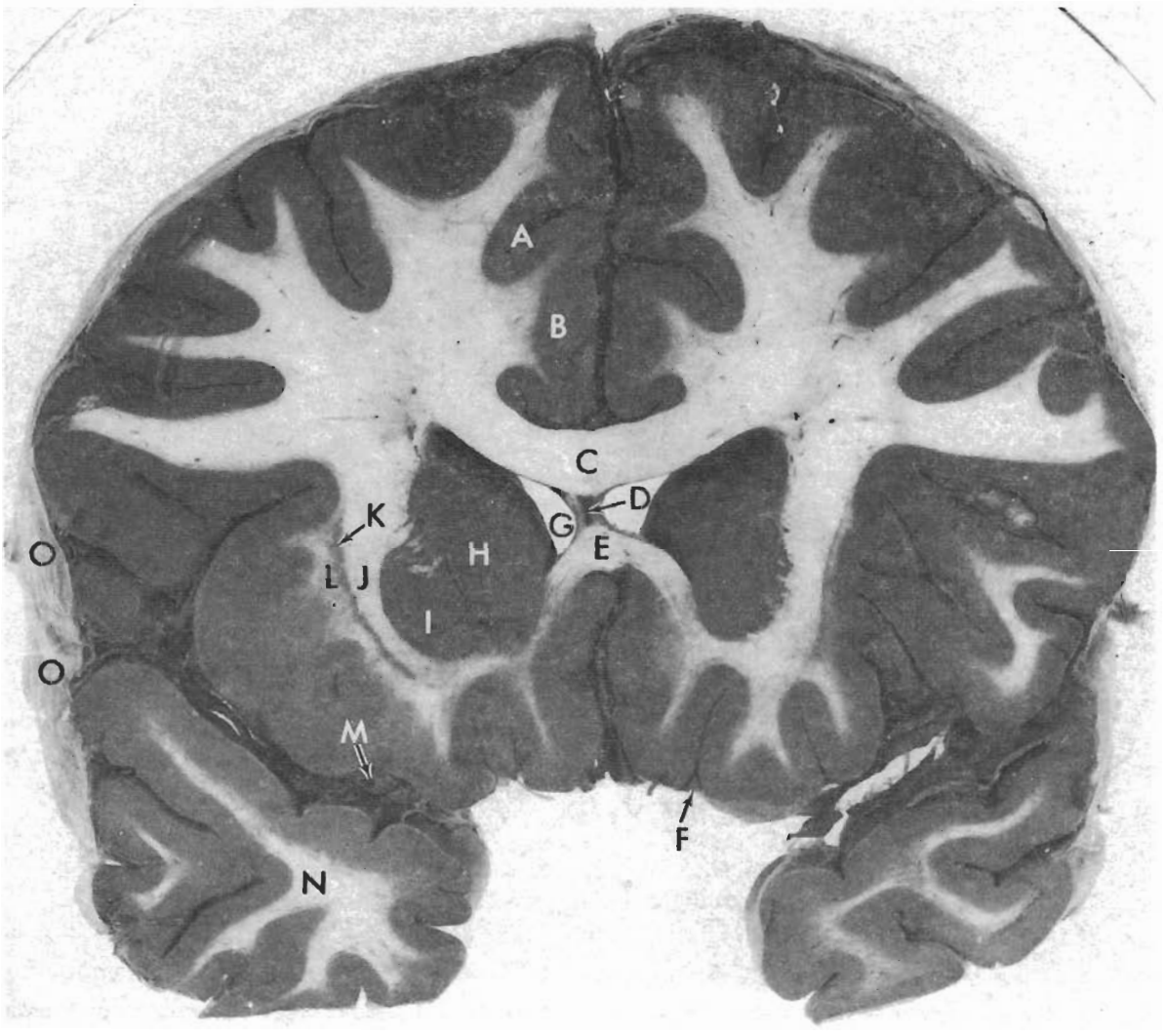


Fig. 9 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello del ginocchio del corpo calloso. Il livello di sezione è indicato con A nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, scissura sottofrontale o cingolare; B, circonvoluzione callosa o cingolare; C, corpo calloso (tronco); D, setto pellucido; E, corpo calloso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

Nei primati il **globo pallido** ha l'aspetto di un cuneo, chiaramente diviso in due parti (figura 11). La parte laterale è ben delimitata da due lamine midollari, fortemente ricurve e tra loro parallele: la lamina laterale definisce il confine tra il globo pallido e il putamen, la lamina mediale distingue la parte laterale da quella mediale. I confini sono meno netti ventralmente, dove il globo pallido è contiguo con il nucleo basale di Meynert, che ha un aspetto citoarchitettonico non facilmente distinguibile da quello del globo pallido. Nei mammiferi di livello filogenetico inferiore ai primati il globo pallido è costituito da una sola suddivisione, la parte laterale, poiché tra le fibre della capsula interna è possibile osservare il **nucleo**

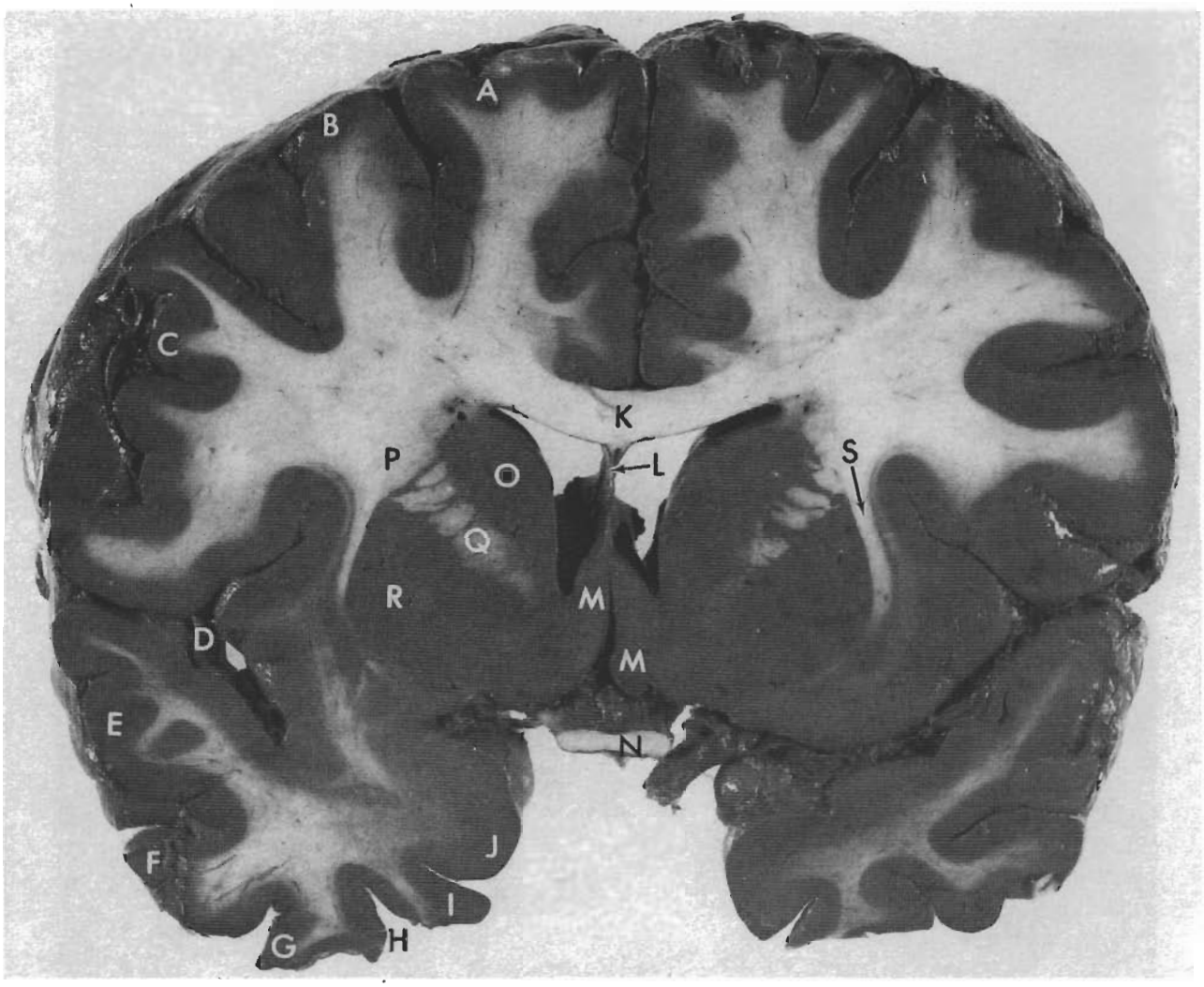


Fig. 10 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello del chiasma ottico. Il livello di sezione è indicato con B nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, circonvoluzione frontale superiore; B, circonvoluzione frontale media; C, circonvoluzione frontale inferiore; D, scissura laterale (di Silvio); E, circonvoluzione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

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

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

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

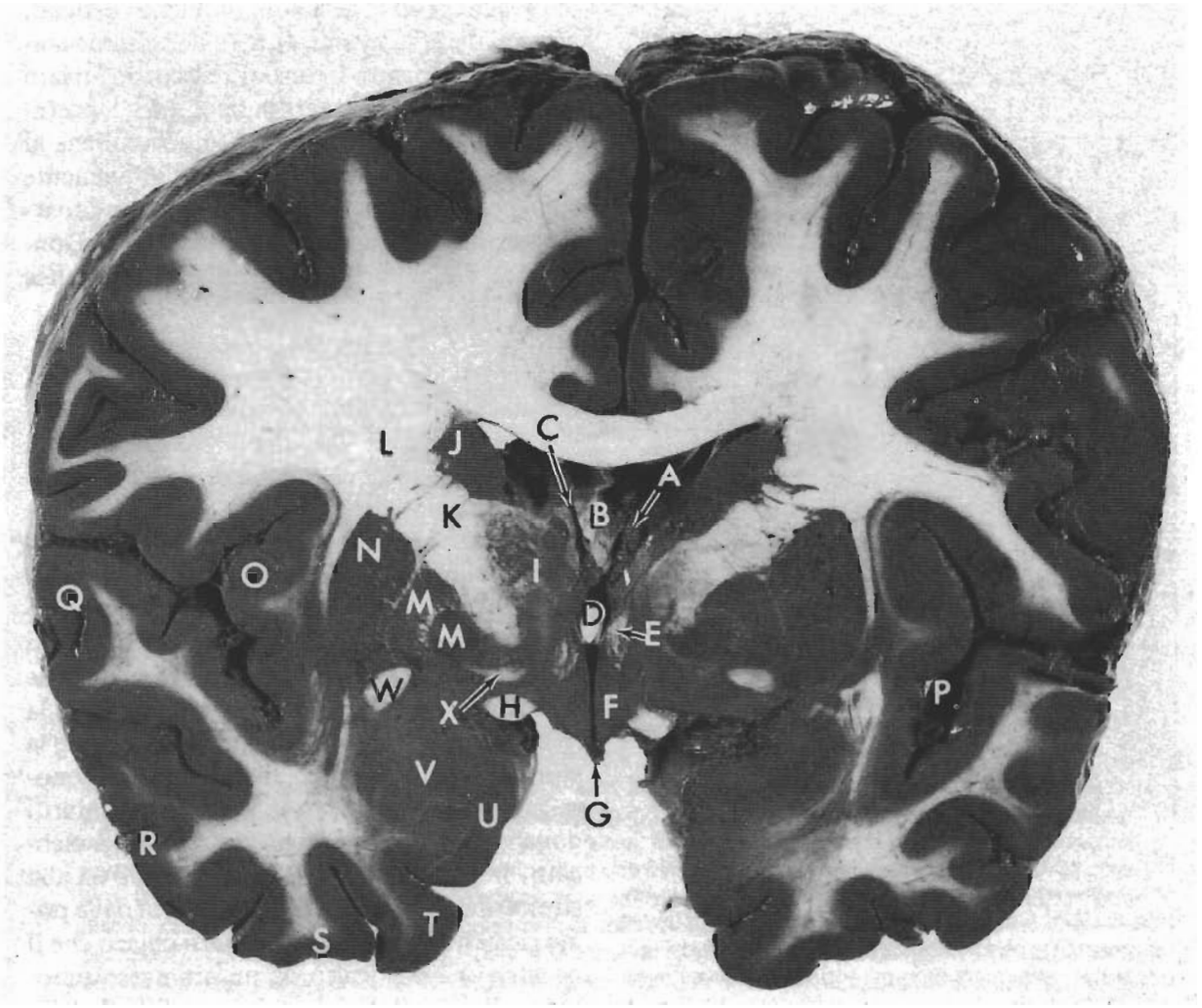


Fig. 11 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello dell'infundibolo. Il livello di sezione è indicato con C nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, plesso corioideo del ventricolo laterale; B, fornice (corpo); C, forame interventricolare; D, terzo ventricolo; E, fornice (colonna); F, ipotalamo; G,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

le della parte rostrale del neostriato, in prossimità del setto. Va notato, d'altro canto, che il nucleo accumbens è in continuità anatomica con il corpo striato, e possiede un unico confine anatomico ben delimitato, costituito dalla zona limitante che ne separa il margine mediale dalle isole di Calleja e dal nucleo laterale del setto (Johnston 1913). Herrick (1926) ha ritenuto che il nucleo accumbens costituisca il "corpo striato olfattivo", una formazione dotata di collegamenti e funzioni contemporaneamente striatali e rinencefalici. Questa impostazione è stata ripresa da Heimer (Heimer e Wilson 1975; Heimer 1978), al quale si deve l'ipotesi che il nucleo accumbens e il tubercolo olfattivo costituiscano nei mammiferi un in-

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

sieme denominato "corpo striato ventrale". Questo è caratterizzato da una organizzazione morfofunzionale perfettamente analoga a quella del corpo striato dorsale, ma è dotato di rapporti preferenziali con aree talamiche e corticali diverse da quelle caratteristiche del nucleo caudato e del putamen. Secondo Heimer il corpo striato ventrale invia proiezioni al globo pallido ventrale (che comprende parte della sostanza innominata, ma non il nucleo basale di Meynert; Heimer e coll. 1982; si veda la nota 19 a pag. 57) ed è collegato prevalentemente con formazioni limbiche corticali, come si dirà più avanti. Questa definizione amplia notevolmente i confini del corpo striato fino a fargli raggiungere la base del telencefalo. L'appartenenza del nucleo accumbens al corpo striato è accettata oggi unanimemente sulla base di criteri sia ontogenetici che citoarchitettonici (Swanson e Cowan 1975; ten Donkelaar e Dederen 1979; Chronister e deFrance 1981; Herkenham e coll. 1984).

Citoarchitettura del neostriato

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

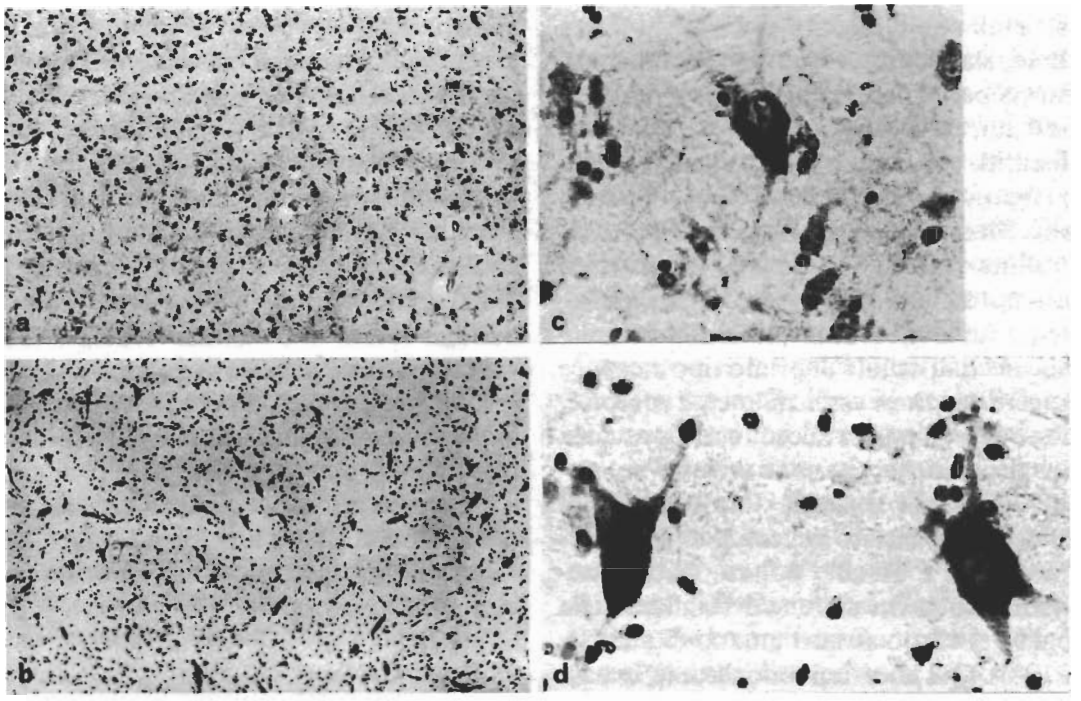


Fig. 13 - Le metodiche tradizionali di colorazione istologica hanno mostrato con chiarezza l'esistenza di differenze citoarchitettoniche tra il neostriato ed il globo pallido. Con la colorazione di Nissl è possibile osservare che, a piccolo ingrandimento, il neostriato è dotato di un aspetto citoarchitettonico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

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

Citologia

Gli studi condotti fino agli anni Sessanta hanno tracciato un quadro della citoarchitettura del neostriato, che possiamo definire classico. Esso si basa essenzialmente su informazioni raccolte mediante metodiche tradizionali (quali, ad esempio, le colorazioni di Nissl e di Golgi), non in grado di indagare l'anatomia chimica del tessuto nervoso. Come si dirà, i principali apporti conoscitivi forniti da queste ricerche sono stati la definizione generale dei tipi cellulari del neostriato e l'impostazione dei principali problemi di organizzazione anatomofunzionale. La prima descrizione citologica dettagliata del neostriato si deve a Luys (1865), che ha osservato nell'uomo la presenza di cellule grandi e piccole. Le illustrazioni mostrano chiaramente, però, che solo le prime rappresentano neuroni, mentre le seconde sono i nuclei delle cellule gliali. Marchi (1886) ha descritto per la prima volta i neu-

roni striatali con il metodo di Golgi: si tratta di cellule, sia di primo che di secondo tipo,[9] con forma per lo più triangolare e dimensioni di 20-50 μm, fornite di processi protoplasmatici (dendriti) e di un solo processo nervoso (assone) (figura 12). In linea con l'impostazione di Golgi, Marchi (1886) ha osservato la ricchezza di cellule di secondo tipo nel corpo striato e ha ritenuto che quest'organo svolga essenzialmente funzioni sensitive, a differenza del talamo, ricco di cellule di primo tipo e capace di svolgere funzioni essenzialmente motorie. In questo lavoro non si fa cenno alla presenza di spine dendritiche, che sono state invece notate per la prima volta da Ramón y Cajal (1895) nel corpo striato del coniglio di 8 giorni. Questi dati sono stati poi ampliati e integrati nella prima descrizione dettagliata della citologia del corpo striato umano (Ramón y Cajal 1904). Qui i neuroni sono distinti, in base alle dimensioni cellulari e alla lunghezza del prolungamento assonico, nei seguenti tipi: (a) cellule con cilindrasse corto, che possono essere di dimensioni voluminose, medie o piccole (le prime con caratteristiche morfologiche diverse dalle seconde due); (b) cellule con cilindrasse lungo, di dimensioni voluminose o giganti, con aspetto fusiforme, poligonale o stellato; (c) cellule nane o "neurogliformi", di forma rotonda, con dimensioni di 6-10 μm, "il cui aspetto ricorda, a prima vista, quello di un corpuscolo neurogliale a prolungamento corto". Gli stessi tipi cellulari sono anche presenti nei mammiferi inferiori (coniglio, gatto) dove i neuroni giganti sono, però, di dimensioni minori. Kölliker (1896), negando che le cellule neurogliformi siano neuroni, ha riconosciuto tre tipi di cellule nervose striatali: cellule spinose di forma stellata e grandezza media, dotate di assone lungo, grandi cellule spinose fusiformi, con assone lungo, e neuroni poligonali di grandi dimensioni con dendriti varicosi e assone breve. Gli studi di Dejerine (1901) e Turner (1903) non hanno fornito ulteriori dettagli di rilievo. Anche le ricerche successive, condotte durante la prima metà di questo secolo, hanno fornito pochi dati sperimentali innovativi, ma hanno hanno contribuito a mettere a fuoco due questioni di rilievo, rimaste a lungo non risolte: il problema della omogeneità citoarchitettonica del neostriato e la ricerca di un'interpretazione funzionale dei circuiti striatali.

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

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

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

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

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

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

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

È chiaro che la mancanza di un parametro di misura adeguato a discriminare le diverse popolazioni cellulari striatali ha indotto i ricercatori a enfatizzare anche le più piccole differenze osservabili con le metodiche in uso. Ciò spiega sia la elevata variabilità dei dati osservati, che la varietà delle interpretazioni proposte: bisogna attendere gli studi di Fox e collaboratori (1971a, b) per una classificazione citologica innovativa, basata sulla distinzione dei neuroni in spinosi e non, in relazione alla quantità di spine dendritiche da essi posseduta. I neuroni spinosi, molto numerosi, corrispondono alle cellule non cromatiche osservate con la colorazione di Nissl (Fox e coll. 1971b): hanno forme diverse, dimensioni medie, non presentano spine sui dendriti di prim'ordine e sulla parte prossimale di quelli di second'ordine, come già dimostrato da Leontovich (1958); per il resto sono fittamente coperti da spine sessili o peduncolate; il loro assone sembra terminare non lontano dal corpo cellulare, dopo aver dato origine a una ricca arborizzazione. I neuroni non spinosi sono di tre tipi (Fox e coll. 1971a): (1) grandi cellule allungate, a forma di bulbo, che corrispondono alle grandi cellule cromatiche dimostrate con il metodo di Nissl, dotate di dendriti spessi e rettilinei, e di un lungo assone mielinizzato; (2) cellule di dimensioni intermedie, forma rotonda, dendriti ad andamento circolare, e assone non identificabile, definite "neuroni aracniformi"; (3) cellule piccole, ricche di dendriti, corrispondenti alle cellule nane o neurogliformi descritte da Ramón y Cajal, e denominate "neuroni non spinosi con spine somatiche" (Fox e coll. 1974b). Si tratta, quindi, di quattro tipi cellulari, distinti in primo luogo per la presenza di spine dendritiche e quindi per altre caratteristiche morfologiche. Questa impostazione è stata ripresa e ampliata da DiFiglia e coll. (1976), i quali, dopo impregnazione argentica con la metodica di Golgi-Kopsch, hanno identificato sei diversi tipi cellulari nel neostriato dei primati. Essi hanno distinto due tipi di **neuroni spinosi**, entrambi caratterizzati dalla presenza di un assone lungo (figura 14): i neuroni **di primo tipo**[10] sono in media un po' più piccoli (ma la differenza può essere valutata solo con uno studio morfometrico), hanno un campo dendritico con raggio minore (200 μm, invece che i 600 μm dei neuroni del secondo tipo), e alcune peculiarità nella organizzazione delle spine dendritiche (queste compaiono a circa 22 μm di distanza dal corpo cellulare, e sono in genere più grosse e tozze), che permettono di distinguerli dai neuroni **di secondo tipo**. I tre tipi di neuroni **non spinosi** (figura 15) corrispondono solo in parte alle cellule non spinose descritte da Fox e coll. (1971a, b, 1974b); sono tutti neuroni del secondo tipo di Golgi. I neuroni non spinosi **di primo tipo** corrispondono alle cellule aracniformi e hanno dimensioni medie; i neuroni **di secondo tipo** corrispondono alle grandi cellule cromatiche osservate nei preparati colorati con tecnica di Nissl, si distinguono dagli altri neuroni non spinosi per le loro dimensioni; i neuroni **di terzo tipo** hanno dimensioni ridotte e dendriti delicati, dotati di ramificazioni sottili e di varicosità.

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

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

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

In sintesi, è possibile affermare che la metodica di Golgi ha permesso di classificare i neuroni striatali in due categorie principali: i neuroni spinosi, dotati di assone lungo (presumibilmente responsabile dei collegamenti efferenti con altri territori), e i neuroni non spinosi, dotati di assone corto e coinvolti in collegamenti intrinseci. La ulteriore distinzione di tipi cellulari diversi all'interno di queste due categorie è ai limiti delle possibilità metodologiche offerte dalle metodiche morfologiche classiche e può essere effettuata mediante lo studio dei neurotrasmettitori e l'uso delle metodiche di ricerca più recenti. I neuroni spinosi di dimensioni medie costituiscono la popolazione cellulare di gran lunga più numerosa del

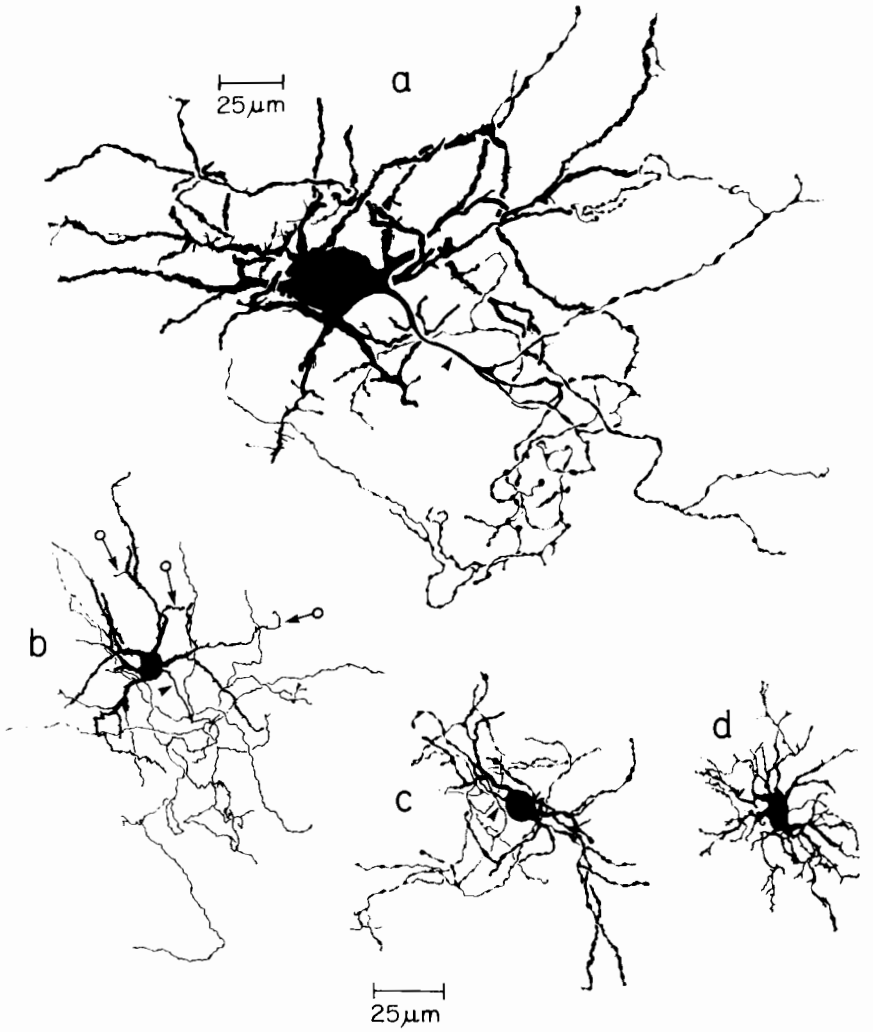


Fig. 15 - Disegni al microscopio di neuroni non spinosi osservati nel neostriato di scimmia con il metodo di Golgi. a, neurone di secondo tipo; b, neurone di terzo tipo, con appendici dendritiche e processi similspinosi indicati dalle frecce con cerchio; c, neuroni di primo tipo; d, neuroni neurogliformi.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

neostriato, poiché comprendono oltre il 95% del numero totale di cellule nervose contenute nel neostriato (Grofová 1975; Somogyi e Smith 1979; Bolam e coll. 1981; Somogyi e coll. 1981). È possibile affermare, perciò, che i neuroni spinosi di dimensioni medie costituiscano l'elemento portante dell'organizzazione del neostriato, poiché ricevono, sia sui dendriti (spine e fusto) che sul pericario, un gran numero di proiezioni afferenti e proiettano all'esterno del neostriato. Accanto ad essi vi sono i neuroni spinosi di grandi dimenoni, che hanno caratteristiche proiettive, e la popolazione dei neuroni non spinosi, che garantiscono i collegamenti intrinseci. Ai collegamenti intrinseci partecipano anche collaterali assoniche dei neuroni spinosi.

Neurotrasmettitori

Identità chimica dei neuroni

Prima della diffusione delle metodiche immunoistochimiche, capaci di identificare direttamente un gran numero di molecole implicate nei processi di neurotrasmissione, lo studio della identità chimica dei neuroni striatali si è basato a lungo su poche metodiche istochimiche. Tra queste, la più importante è quella per l'acetilcolinesterasi, messa a punto per la prima volta da Koelle e Friedenwald (1949) e utilizzata sia da Koelle (1954) che, un decennio dopo, da Shute e Lewis (1965, 1967; Lewis e Shute 1967), per identificare i territori centrali a presunta trasmissione colinergica. Tra questi, il neostriato spicca per l'intensità della colorazione istochimica, che permette di osservare solo la presenza diffusa degli ammassi irregolari dei prodotti di reazione. L'impossibilità di osservare neuroni striatali colorati con l'acetilcolinesterasi ha indotto Shute e Lewis (1967) a ritenere che qui vi fossero solo i terminali dei neuroni **colinergici** del "sistema reticolare ascendente". La scoperta della metodica di Butcher (Butcher e Bilezikjian 1975; Albanese e Butcher 1979, 1980; Butcher 1983), ha per la prima volta reso possibile osservare la morfologia dei neuroni neostriatali contenenti l'enzima (figura 16). Si tratta di cellule di dimensioni medie o grandi (20-44 μm), non spinose, di forma per lo più ovale (oppure, occasionalmente, fusiforme, triangolare, rotonda o poligonale), che costituiscono circa lo 1,2% dell'intera popolazione striatale e non proiettano all'esterno del neostriato[11] (Woolf e Butcher 1981). Pasik e coll. (1979) hanno affermato che i neuroni colinergici corrispondono alle cellule non spinose di primo tipo, mentre oggi si ritiene più probabile che queste cellule corrispondano ai neuroni non spinosi di secondo tipo (Phelps e coll. 1985). Lo studio immunoistochimico dell'enzima colina acetiltransferasi, che è localizzato esclusivamente nei neuroni colinergici, ha sostanzialmente confermato i dati osservati con la metodica di Butcher (Eckenstein e Sofroniew 1983; Wainer e coll. 1984).

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

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

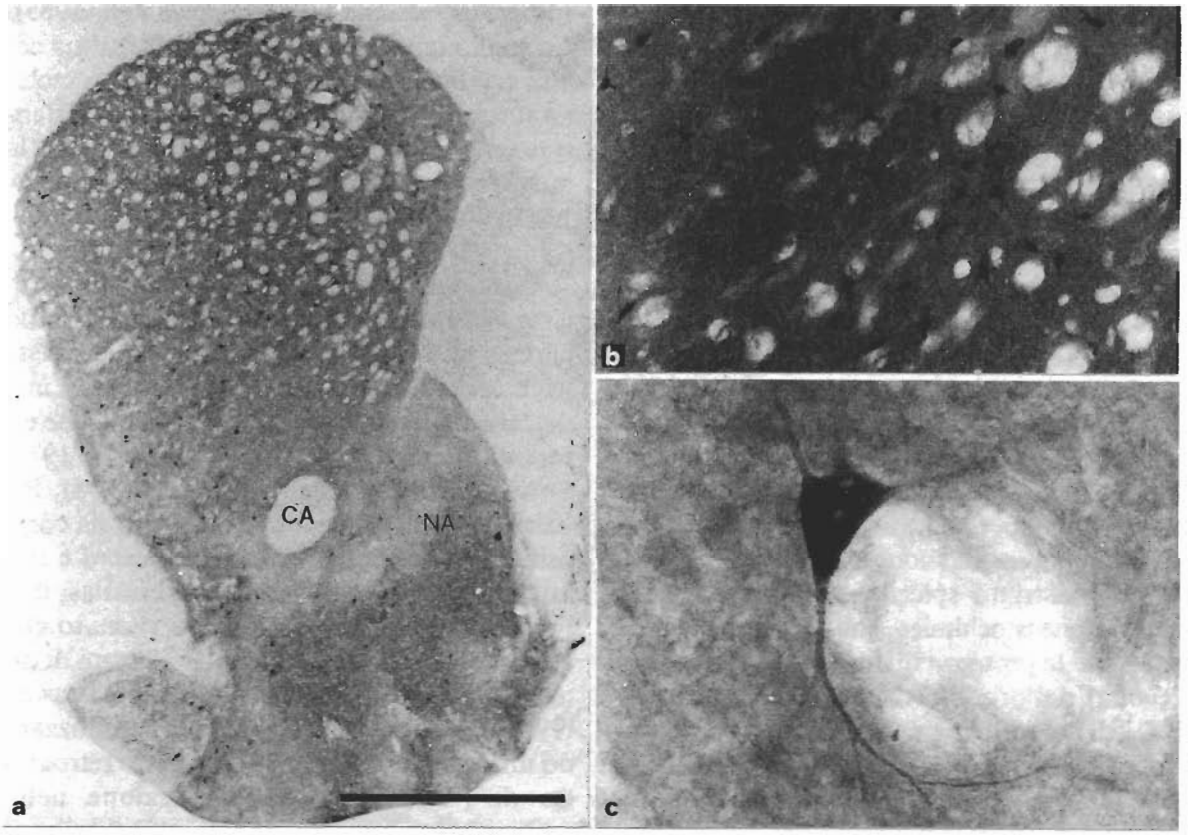


Fig. 16 - Colorazione istochimica ed immunoistochimica dei neuroni colinergici nel neostriato dei roditori (topi di ceppo DBA/2). **a**, Colorazione istochimica dell'acetilcolinesterasi con la metodica di Butcher. Il neostriato è osservato in sezione trasversale: non vi è distinzione tra nucleo caudato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

condizioni normali e una popolazione più numerosa di neuroni di dimensioni medie, che è osservata solo dopo trattamento con colchicina (Oertel e Mugnaini 1984).[12] In seguito, è stato possibile dimostrare nel gatto l'esistenza di neuroni spinosi di secondo tipo di dimensioni medie, che contengono GABA e proiettano alla sostanza nera (Fischer e coll. 1986). Secondo Parent e coll. (1987) i neuroni GABAergici del neostriato appartengono a due categorie: neuroni spinosi di dimensioni medie (la maggior parte) e neuroni spinosi di grandi dimensioni (meno del 5%). Inoltre, Pasik e coll. (1987) hanno osservato che il GABA è anche contenuto in neuroni non spinosi, forse nei neuroni non spinosi di primo tipo. Le conoscenze a questo riguardo sono ancora incomplete, è però evidente che l'esistenza di in-

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

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

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

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

Alcuni studi basati su lesioni sperimentali hanno dimostrato che il peptide **sostanza P** ha un ruolo di neurotrasmettitore nelle proiezioni strionigrica e strioentopeduncolare (o striopallidale). Infatti, la produzione di ampie lesioni del neostriato del ratto è in grado di ridurre del 70-75% la sostanza P contenuta nella sostanza nera (Brownstein e coll. 1977; Mroz e coll. 1977; Hong e coll. 1977; Jessel e coll. 1978; Staines e coll. 1980). Gli studi immunoistochimici nel ratto hanno mostrato che i neuroni striatali contenenti il neuropeptide sono cellule di dimensioni piccole o medie (Cuello e Kanazawa 1978); al contrario, Ljungdahl e coll. (1978) hanno invece osservato neuroni grandi. I dati ottenuti nel gatto hanno mostrato che i neuroni contenenti sostanza P hanno forma rotonda o triangolare e poco citoplasma: ricadono pertanto nella categoria dei neuroni spinosi di dimensioni medie (con diametro di 10-20 μm) di Kemp e Powell (1971a). È stato anche osservato che la sostanza P e il GABA sono contenuti in popolazioni separate di neuroni strionigrici (Gale e coll. 1977; Jessel e coll. 1978).

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

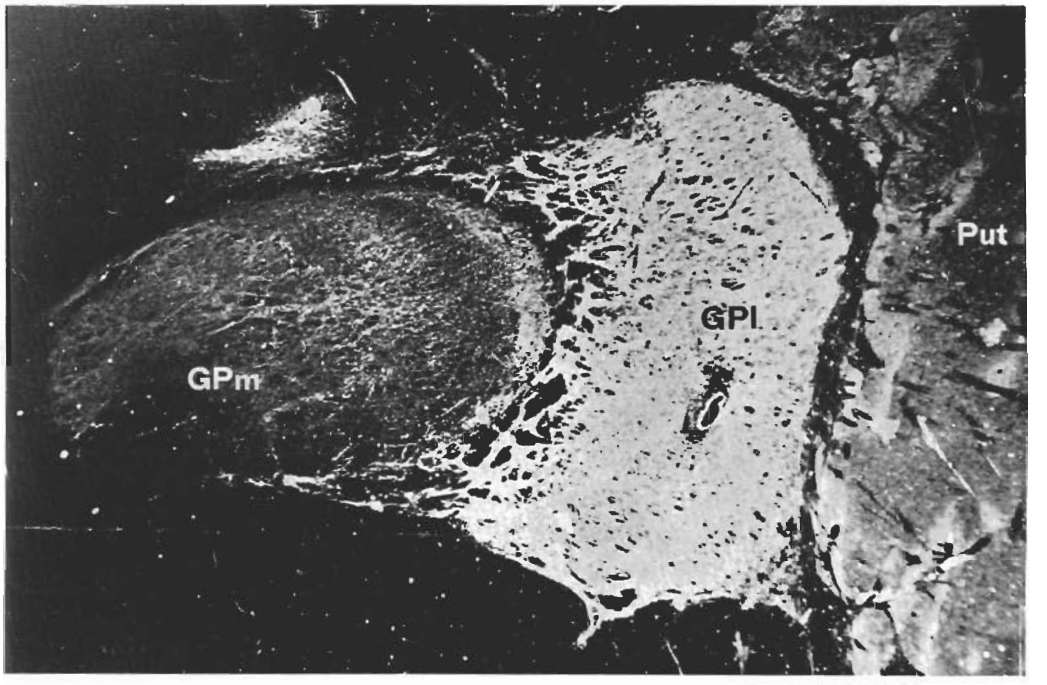


Fig. 17 - Sezione trasversale di un encefalo umano colorato con una metodica immunoistochimica in fluorescenza per le encefaline. Questa fotografia di S.P. Hunt mostra la netta differenza di organizzazione neurochimica delle due parti che compongono il globo pallido. La parte laterale del globo pallido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

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

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

Tab. 5 - Anatomia chimica del neostriato

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

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

gici contengano anche il **polipeptide pancreatico aviario (APP)** (Graybiel e Ragsdale 1983; Vincent e coll. 1983a). Le ricerche successive, basate sull'uso di antisieri più specifici, hanno invece dimostrato che la sostanza contenuta nei neuroni somatostatinergici è, in realtà il **neuropeptide Y (NPY)**, molto simile allo APP e dotato di immunoreattività crociata con questo (Smith e coll. 1985; si veda anche: Vincent e coll. 1983a). Nei primati è stato osservato che il neuropeptide Y è contenuto in neuroni striatali di dimensioni medie (Smith e coll. 1985), che costituiscono un sottogruppo dei neuroni somatostatinergici non spinosi (Smith e Parent 1986b), e sono presenti sia nel nucleo caudato che nel putamen e nel nucleo accumbens (Aoki e Pickel 1988). Vincent e Johansson (1983) hanno anche osservato che i neuroni del neostriato ricchi in somatostatina e neuropeptide Y contengono anche l'enzima NADPH diaforasi. La colorazione istochimica della diaforasi è stata poi usata, per la sua semplicità, da molti ricercatori per evidenziare questa classe di neuroni.[13] Kowall e coll. (1987a) hanno recentemente osservato che, anche nell'uomo, la diaforasi è contenuta in neuroni non spinosi ricchi in somatostatina e neuropeptide Y, distribuiti in tutto il neostriato. Secondo Parent e coll. (1987) il 99% (in pratica, la totalità) dei neuroni contenenti neuropeptide Y contiene anche somatostatina. Si tratta di cellule non spinose di primo tipo, con assone corto e molto ramificato. Lo studio dei neuropeptidi striatali rappresenta un campo in continua evolu-

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

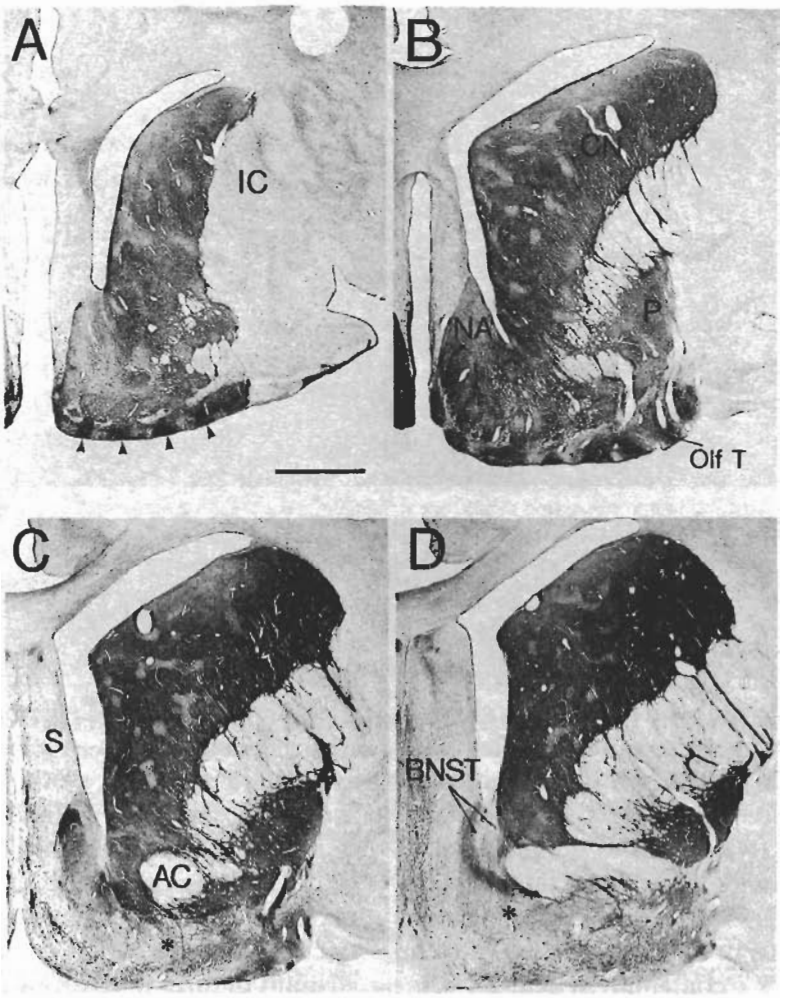


Fig. 18 - Colorazione con l'acetilcolinesterasi nel corpo striato del gatto, dimostrata, dopo trattamento con di-isopropil-fluorofosfato, in quattro sezioni trasversali del telencefalo disposte in ordine rostrocaudale. Il nucleo caudato (CN) ed il putamen (P) sono ben evidenti in tutte le sezioni. Nelle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

zione. Di recente è stata osservata la presenza di neuroni non spinosi di dimensioni medie contenenti **colecistochinina (CCK)** (Takagi e coll. 1984), e nel corpo striato è stata anche scoperta la presenza di neuroni contenenti **polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)**. Questi ultimi sono cellule non spinose, di dimensioni medie, diverse dai neuroni contenenti somatostatina e sostanza P (Theriault e Landis 1987).

Tab. 6 - Disposizione dei terminali afferenti sui neuroni spinosi

Provenienza	*Trasmettitore*	*Terminazione*	*Tipo di contatto*
Corteccia cerebrale	Glutammato	Spine dendritiche	Asimmetrico
Talamo		Spine dendritiche	
Mesencefalo	Dopamina	Fusto delle spine	Simmetrico
Neostriato	Acetilcolina	Tronco dendritico	Simmetrico
Neostriato	GABA	Tronco dendritico	Simmetrico
Neostriato	Sostanza P	Tronco dendritico	Simmetrico

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

Eterogeneità di organizzazione topografica

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

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

Graybiel e Ragsdale (1978) hanno dato corpo a un dato che, pur sotto gli occhi di molti, non era stato prima d'allora descritto con un'enfasi adeguata. Si tratta della irregolarità di colorazione del neostriato, che può essere osservata in sezioni colorate con la reazione istochimica per l'acetilcolinesterasi. Essi hanno evidenziato che nel nucleo caudato dell'adulto e, in misura minore, nel putamen, le aree di intensa colorazione enzimatica sono interrotte da territori circoscritti, gli "striosomi" con diametro di circa 0,5 mm, in cui l'attività enzimatica è molto ridotta (figura 18). Gli studi successivi, basati sulle metodiche di trasporto assonico (Graybiel e coll. 1979; Ragsdale e Graybiel 1981), hanno evidenziato che i terminali delle proiezioni corticostriatali sono disposti nelle zone ricche di acetilcolinesterasi, e che i neuroni striatali efferenti sono invece localizzati negli striosomi. È stato così possibile identificare un particolare piano architettonico del corpo striato, adatto a interpretare la sua organizzazione citologica, neurochimica e odologica. Le ricerche successive hanno aggiunto presto i seguenti dati: la distribuzione delle encefaline, della sostanza P, della neurotensina, dei recettori per gli oppioidi e dei recettori colinergici muscarinici coincidono con gli striosomi (Graybiel e coll. 1981; Herkenham e Pert 1981, Goedert e coll. 1983; Nastuk e Graybiel 1985), e così anche quella dei terminali dopaminergici, valutata durante lo sviluppo embriogenetico (Graybiel 1984a; Murrin e Ferrer 1984; si vedano anche pag. 41 e pag. 52). Goldman-Rakic (1982) ha osservato che, all'interno del neostriato del macaco, la distribuzione delle cellule rispetta la distinzione in due compartimenti: (1) le "isole" cellulari, che contengono da 1500 a 15000 neuroni densamente ammassati, e costituiscono aggregati di forma e dimensioni variabili, corrispondenti agli striosomi; (2) la "matrice", che comprende la maggior parte del nucleo caudato, e contiene neuroni di dimensioni leggermente maggiori, sparsi al suo interno. Le proiezioni corticostriatali terminano esclusivamente nella matrice striatale, che corrisponde, pertanto, ai territori ricchi in acetilcolinesterasi, di cui si è già detto.

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

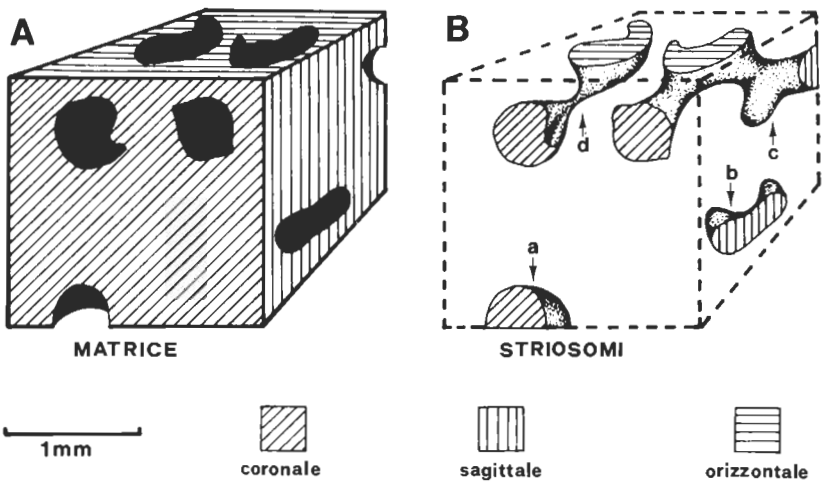


Fig. 19 - Questa ricostruzione tridimensionale dei compartimenti osservati nel corpo striato permette di valutare i rapporti reciproci tra la matrice e gli striosomi. **A.** La matrice, che comprende la maggior parte del neostriato, è descritta qui con l'aspetto omogeneo osservato nei preparati istologici. Le metodiche di studio basate sul trasporto di traccianti assonici permettono, invece, di identificare aree funzionali diverse contenute all'interno della matrice (figura 20). **B.** Gli striosomi sono formazioni irregolari e concamerate che si estendono in più direzioni all'interno della matrice. L'illustrazione mostra l'estensione di quattro striosomi (a, b, c, d) all'interno di un volume di circa 8 mm^3. Da Goldman-Rakic (1982), con modifiche.

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

	Striosomi	*Matrice*
Neuroni striopallidali	—	+
Neuroni strionigrici	+	—
Neuroni encefalinergici	+	—
Neuroni sostanza P-ergici	+	—
Neuroni contenenti somatostatina e neuropepide Y	—	+
Neuroni neurotensinergici	+	—
Neuroni dinorfinergici	+	—
Neuroni colinergici (acetilcolinesterasi)	—	+
Terminali corticostriatali	—	+
Terminali talamostriatali	—	+
Terminali mesencefalostriatali		
Fibre dopaminergiche di tipo A	—	+
Fibre dopaminergiche di tipo B	+	—
Fibre non dopaminergiche di tipo C	—	+
Recettori D1 (distribuzione preferenziale)	+	—
Recettori D2 (distribuzione preferenziale)	—	+
Recettori per GABA e benzodiazepine	+	—
Reccetori per gli oppioidi (prevalentemente μ)[1]	+	—
Recettori per la neurotensina[2]	+	—
Recettori colinergici muscarinici	+	—

1 Sono contenuti all'interno dell'anello striosomico
2 Sono contenuti nell'anello striosomico

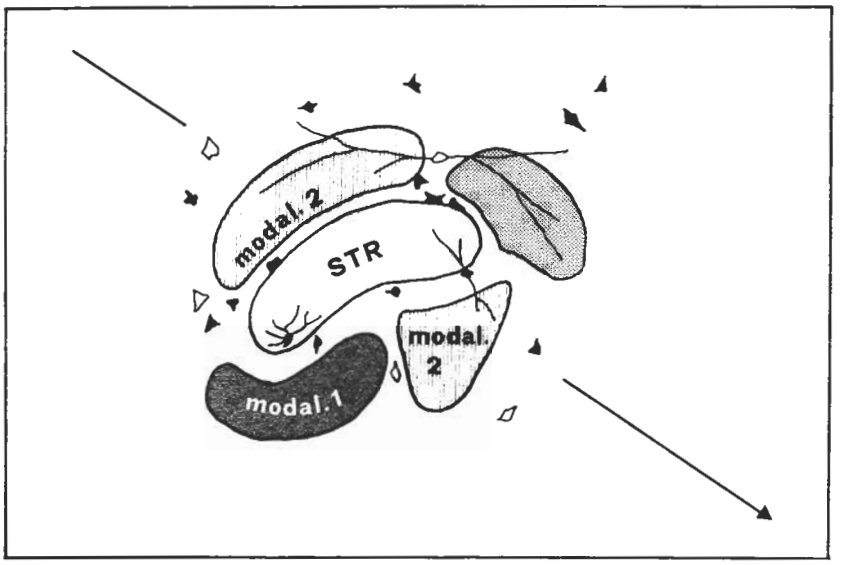


Fig. 20 - Questo è un possibile schema della organizzazione del neostriato, che è stato desunto dallo studio delle proiezioni somestesiche afferenti. La freccia indica l'orientamento caudorostrale del neostriato, del quale è illustrata la rappresentazione di una specifica area somatica. Questa è costituita,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

Alcune ricerche hanno anche rivelato che la matrice non costituisce una struttura omogenea, poiché è a sua volta composta da un insieme di formazioni di forma e dimensioni simili agli striosomi (figura 20), che costituiscono un livello organizzativo secondario (Malach e Graybiel 1986). Ciò porta alla conclusione che la struttura intrinseca del neostriato sia costituita da unità elementari, di forma molto irregolare, che hanno l'aspetto tridimensionale di strutture di forma irregolare ed allungata, disposte in modo intricato, e di ampiezza variabile da 300 a 600 μm. Queste formazioni elementari corrispondono agli striosomi oppure ad elementi simili ad essi, ancora privi di denominazione, contenuti nella matrice extrastriosomica. R.L.M. Faull (comunicazione personale) ha studiato con metodiche autoradiografiche la distribuzione dei terminali neurotensinergici nel corpo striato. Ha potuto così osservare che questi recettori sono contenuti negli striosomi, ma sono distribuiti soltanto lungo il margine esterno, ai confini con la matrice. Questa particolare disposizione è complementare a quella osservata per i recettori μ degli oppioidi, che sono contenuti nella parte interna degli striosomi. Faull ha perciò ipotizzato che all'interno degli striosomi possano essere distinte due regioni: l'anello e il nucleo (o striosoma in senso stretto).

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

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

Odologia del neostriato

I collegamenti intrattenuti dal neostriato indicano che questa struttura rappresenta il principale sito recettivo dei gangli motori. Infatti, a fronte di una importante varietà di vie afferenti, il neostriato proietta essenzialmente a due nuclei: il globo pallido e la sostanza nera. Questa organizzazione odologica è alla base della convergenza di dati svolta dal neostriato e rispetta la divisione in competenze tra matrice e striosomi (figura 21). La maggior parte delle proiezioni efferenti del neostriato trae origine dai neuroni spinosi di dimensioni medie, che, come già riferito, rappresentano in assoluto la popolazione cellulare più numerosa del corpo striato. Tutti i neuroni di proiezione contengono GABA ed almeno un neuropeptide; la natura del neuropeptide differenzia in modo caratteristico i neuroni che proiettano a territori differenti (figura 36). Nei primati, il nucleo caudato e il putamen svolgono compiti diversi e sono dotati di connessioni afferenti distinte: il primo riceve prevalentemente proiezioni dalle aree corticali associative ed è coinvolto in compiti di programmazione motoria, il secondo invece riceve proiezioni dalle aree corticali motoria e somatosensoriale e svolge prevalentemente compiti motori elementari.

Connessioni afferenti

Corteccia cerebrale

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

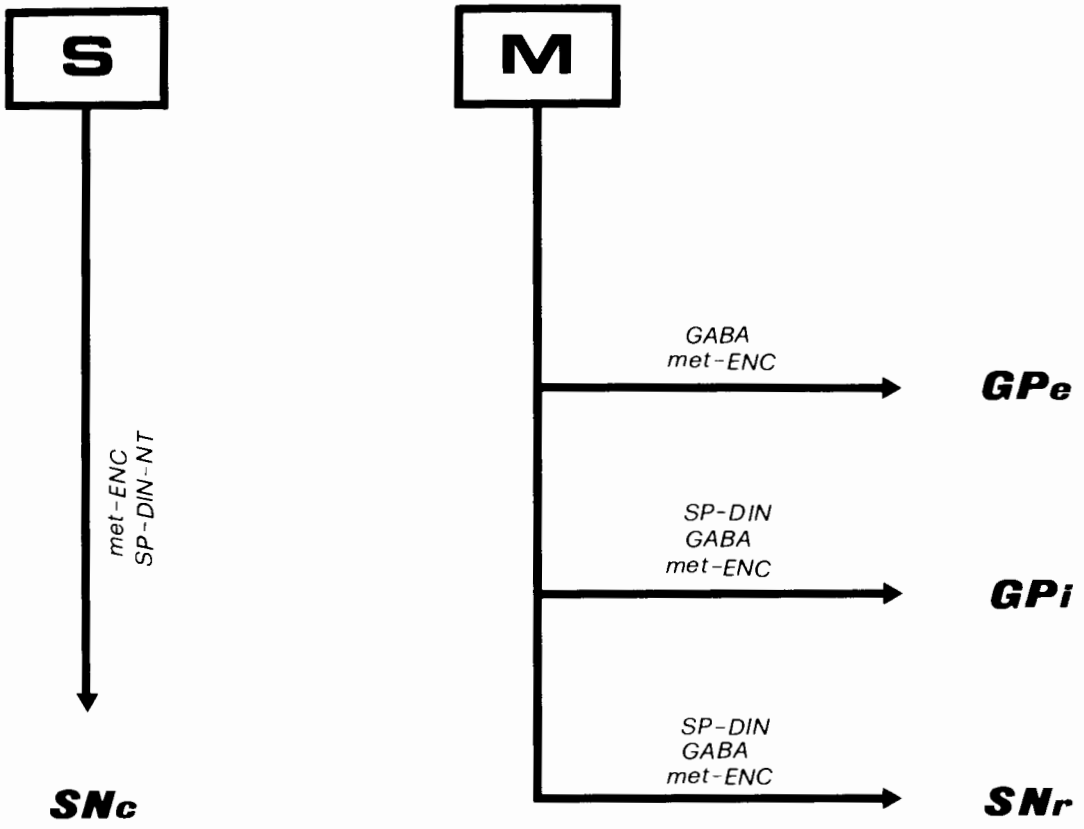


Fig. 21 - Gli striosomi e la matrice rappresentano due formazioni distinte, dotate di proiezioni differenti. I neuroni contenuti negli striosomi (S) proiettano prevalentemente alla parte compatta della sostanza nera (SNc), mentre i neuroni contenuti nella matrice proiettano al globo pallido (parte laterale,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

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

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

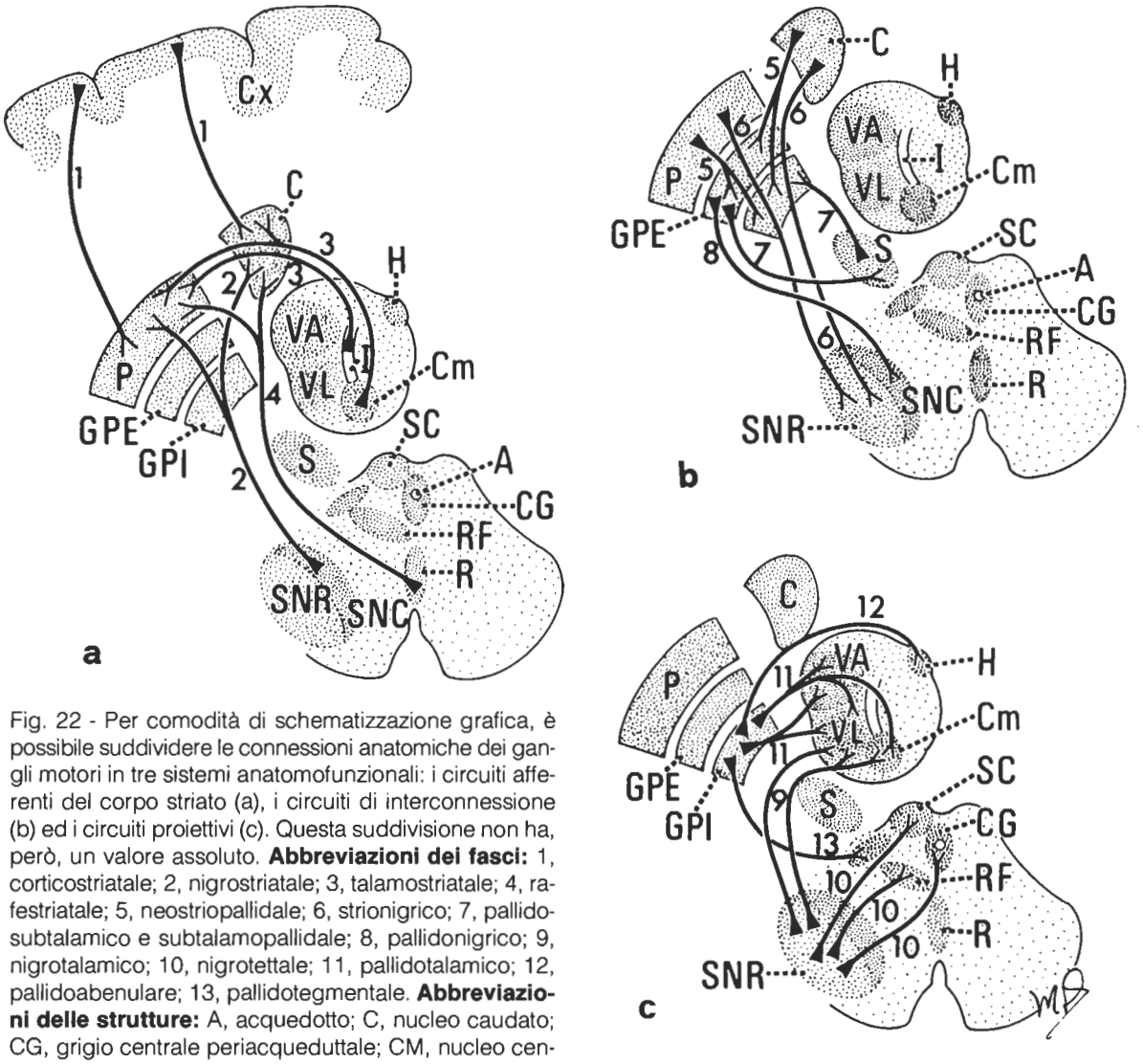


Fig. 22 - Per comodità di schematizzazione grafica, è possibile suddividere le connessioni anatomiche dei gangli motori in tre sistemi anatomofunzionali: i circuiti afferenti del corpo striato (a), i circuiti di interconnessione (b) ed i circuiti proiettivi (c). Questa suddivisione non ha, però, un valore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

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

Gli studi autoradiografici hanno anche mostrato che i terminali assonici corticostriatali si distribuiscono in modo non uniforme all'interno del corpo striato, dove formano chiazze e addensamenti di dimensioni variabili (Künzle 1975), che corrispondono, come già

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

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

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

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

detto, alla matrice striatale (Goldman-Rakic 1982) (tabella 7). I primi studi basati sulle metodiche di trasporto assonico anterogrado hanno indicato l'esistenza di un certo grado di convergenza delle proiezioni corticostriatali che derivano da aree associative collegate in modo reciproco (Yeterian e Van Hoesen 1978). Più recentemente, le metodiche di trasporto assonico di più traccianti hanno consentito di dimostrare che, pur nel rispetto di questo principio organizzativo, i terminali provenienti da aree corticali diverse si dispongono in territori contigui disposti ad incastro ma non sovrapposti (Selemon e Goldman-Rakic 1985). Secondo questi ricercatori, perciò, l'organizzazione a mosaico si sovrappone alla organizzazione topografica su piani mediolaterali, e la convergenza delle proiezioni corticostriatali segue criteri molto variabili non sempre correlati alla reciprocità delle connessioni cortico-corticali. È comunque evidente che nel corpo striato si realizza un meccanismo di condensazione delle informazioni presenti nella corteccia cerebrale, che rispetta precise regole somatotopiche (figura 33).

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

cleo caudato e l'altro nel talamo (Royce e Bromley 1984). Si tratta comunque di una popolazione cellulare minoritaria, poiché la maggior parte dei neuroni corticostriatali non invia collaterali assoniche a distanza. La stessa metodica è stata utilizzata per valutare il grado di collateralizzazione bilaterale della via corticostriatale: è stato così osservato che la maggior parte di questi neuroni invia solo proiezioni ipsilaterali o controlaterali al neostriato (nel gatto si tratta, rispettivamente, di circa 2/3 e 1/3 dei neuroni totali), mentre una piccola quota di cellule (meno dello 1% nel gatto) proietta bilateralmente (Fisher e coll. 1984a; Royce e Bromley 1984). I terminali corticostriatali formano contatti asimmetrici[15] sulle spine dendritiche dei neuroni spinosi di primo e secondo tipo su cui terminano (si vedano: Frotscher e coll. 1981; Somogyi e coll. 1981; Bouyer e coll. 1984) ed esercitano un influsso eccitante, trasmesso probabilmente dal glutammato. Le proiezioni corticali destinate al corpo striato ventrale (nucleo accumbens e tubercolo olfattivo) sono principalmente di derivazione allocorticale, poiché traggono origine dall'ippocampo e dalla corteccia olfattiva (Heimer e coll. 1982; Kelley e Domesick 1982; Groenewegen e coll. 1982; Jayaraman 1985).

Talamo

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

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

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

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

Il neostriato riceve proiezioni afferenti anche dai nuclei talamici a proiezione "specifica", in particolare dal nucleo ventrale anteriore, dal ventrale laterale, dal posterolaterale e dai nuclei sopragenicolati (Royce 1978b; Veening e coll. 1980; Hazlett e Bagley 1983; Beckstead 1984a; Royce e Mourey 1985; Takada e coll. 1985; Hu e Jayaraman 1986; Tanaka e coll. 1986). Nello scoiattolo e nella tupaia è stato dimostrato che anche il pulvinar e il corpo genicolato mediale proiettano a regioni separate del neostriato, in modo del tutto corrispondente alle proiezioni delle regioni corticali innervate da tali nuclei talamici (Lin e coll. 1984; Matelli e coll. 1988). Nel gatto sono state osservate anche proiezioni talamostriatali che originano nella porzione mediale del nucleo posteriore (Beckstead 1984b; Jayaraman 1985): dato che qui vengono elaborate informazioni somestesiche, è possibile che questa connessione spieghi la reattività funzionale di taluni neuroni striatali agli stimoli somestesici, come verrà discusso più avanti. Non è ancora chiaro se anche nei primati i nuclei a proiezione "specifica" proiettino al corpo striato; è certo, però, che anche nei primati i neuroni evidenziati in via retrograda dopo iniezioni nel corpo striato non sono perfettamente contenuti nei limiti citoarchitettonici dei nuclei intralaminari, e debordano verso i gruppi nucleari mediale, laterale e ventrale (Parent 1986).

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

Mesencefalo

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

penter 1981), è stata dimostrata per la prima volta con l'istofluorescenza per le monoamine, messa a punto dagli anatomisti svedesi negli anni Sessanta (Andén e coll. 1964). È stato però necessario attendere l'impulso dato dagli studi clinici sul morbo di Parkinson, per ottenere studi anatomici più approfonditi (Moore e coll. 1971; Carpenter e Peter 1972). La via nigrostriatale deriva principalmente dai neuroni localizzati nella parte compatta della sostanza nera, ma anche da alcuni neuroni localizzati nella parte reticolata e nei nuclei limitrofi: l'**area tegmentale ventrale** e l'**area retrorubrale** (Faull e Mehler 1978; Bentivoglio e coll. 1979; Szabo 1980a, b; Gerfen e coll. 1982). Dahlström e Fuxe (1964) hanno tracciato le prime mappe topografiche basate sulla rilevazione della istofluorescenza delle monoamine ed hanno utilizzato una classificazione in codice per indicare i diversi raggruppamenti cellulari da loro osservati. Si tratta di osservazioni in campo scuro, su materiale non colorato, la cui equivalenza con la terminologia anatomica è stata analizzata solo successivamente. Le sigle utilizzate negli studi in istofluorescenza sono entrate nel linguaggio neurobiologico corrente e sono state ampliate a più riprese (Björklund e Nobin 1973; Hökfelt e coll. 1984b). Con la lettera A sono stati elencati i neuroni contenenti catecolamine, con la lettera B sono stati invece elencati quelli contenenti serotonina. I primi corrispondono ai neuroni noradrenergici (A1-A7) e a quelli dopaminergici (A8-A17) distribuiti nel tronco e nel cervello (Moore 1982; Albanese e coll. 1986); i neuroni serotoninergici, invece, sono localizzati nei nuclei del rafe, per cui le sigle B1-B9 coincidono con i diversi nuclei di questa formazione mediana (Albanese e Tempesta 1979). Nel mesencefalo esistono tre raggruppamenti di cellule dopaminergiche: A8, corrispondente all'area retrorubrale, A9, che corrisponde alla parte compatta della sostanza nera; A10, che corrisponde all'area tegmentale ventrale (figura 29). Come si dirà più avanti, i neuroni situati nell'area tegmentale ventrale e nella porzione più mediale della parte compatta della sostanza nera sono collegati prevalentemente con il corpo striato ventrale (tubercolo olfattivo e nucleo accumbens), la corteccia cerebrale e diverse formazioni limbiche, mentre i neuroni localizzati nella sostanza nera, nell'area retrorubrale e in una parte dell'area tegmentale ventrale proiettano al neostriato (Beckstead e coll. 1979; Swanson 1982; Albanese e Minciacchi 1983). La via nigrostriatale contiene anche una piccola quota di neuroni che inviano collaterali assoniche a due o più siti di terminazione (Swanson 1982; Albanese e Minciacchi 1983), ed è diretta in piccola parte anche al neostriato controlaterale (Royce 1978b; Fass e Butcher 1981; Gerfen e coll. 1982; Consolazione e coll. 1985): la percentuale dei neuroni con connessioni controlaterali non supera il 5% di quelli diretti ipsilateralmente (Altar e coll. 1983; Parent e coll. 1983), ed esistono anche poche cellule dell'area tegmentale ventrale e della sostanza nera con connessioni bilaterali (Loughlin e Fallon 1982; Pritzel e coll. 1983; Fisher e coll. 1984b).

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

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

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

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

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

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

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

Le ricerche autoradiografiche ad alta risoluzione con dopamina marcata con tritio hanno rivelato che nel ratto i terminali dopaminergici consistono in piccole varicosità (con diametro di circa 0,5 μm), che contengono vescicole sinaptiche chiare e stabiliscono soprattutto sinapsi assodendritiche (Descarries e coll. 1980). I neuroni dopaminergici terminano prevalentemente sul tronco dei neuroni spinosi. Sulle spine e sul tronco dei dendriti dei neuroni strionigrici sono anche presenti sinapsi dopaminergiche "di passaggio" (Freund e coll. 1984). Siccome i contatti asimmetrici glutammatergici dei neuroni corticostriatali sono distribuiti, come già riferito, sulle spine dendritiche, è possibile supporre che i neuroni dopaminergici nigrostriatali modulino il flusso dell'informazione cortico-strio-nigrica a livello delle spine dendritiche nel neostriato (Freund e coll. 1984; Bouyer e coll. 1984).

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

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

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

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

Altre connessioni afferenti

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

Il neostriato riceve anche proiezioni dal **globo pallido** e dal **nucleo subtalamico**. La prima è quantitativamente modesta (Staines e coll. 1981; Beckstead 1983a; Parent e coll. 1983; Royce e Laine 1984) e deriva principalmente dalla parte laterale del globo pallido (Smith e Parent 1986a); nel ratto, è organizzata in modo che gli assoni pallidostriatali inviino fibre collaterali alla sostanza nera (Staines e Fibiger 1984). La via subtalamostriatale è dotata di una organizzazione topografica, osservata per la prima volta nel gatto (Beckstead 1983b). Nel saimiri, i due terzi dorsolaterali del nucleo subtalamico proiettano al putamen e il terzo ventromediale al caudato (Smith e Parent 1986a): si tratta di un contingente quantitativamente rilevante, che origina da neuroni dotati di attività fisiologica in relazione ai movimenti somatici (si veda: DeLong e coll. 1985). Gli studi eseguiti nel ratto hanno invece dimostrato che, in questa specie, il nucleo subtalamico proietta alla corteccia cerebrale e non al corpo striato (Jackson e Crossman 1981).

Connessioni efferenti

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

Le ricerche fisiologiche hanno suggerito l'i-

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

Féger e Crossman (1984) e Parent e coll. (1984a) hanno ristudiato il problema mediante l'uso di traccianti assonici anterogradi e retrogradi, e sono giunti a conclusioni contrastanti: nei primati, i neuroni striopallidali e strionigrici costituiscono due popolazioni distinte dotate di una diversa distribuzione topografica all'interno del neostriato: i neuroni striopallidali sono principalmente localizzati nei territori striatali con competenze sensorimotorie, che comprendono gran parte del putamen; i neuroni strionigrici sono principalmente localizzati nei territori con competenze integrative, cioè nel nucleo caudato; soltanto circa il 10% di tutti i neuroni proietta a entrambe le strutture. Le proiezioni efferenti dal nucleo caudato attraversano la capsula interna, si aggregano nel terzo dorsale del globo pallido, dove formano le fibre radiali (Fox e Rafols 1975), e decorrono poi nel peduncolo cerebrale, dove formano il sistema dei fascicoli a pettine[18] prima di terminare nei due terzi rostromediali della sostanza nera. Le proiezioni efferenti dal putamen, invece, penetrano direttamente nel globo pallido (fibre radiali) e terminano in gran parte nei due terzi ventrali di questa struttura; più caudalmente, un piccolo contingente di fibre provenienti dal putamen entra nel peduncolo cerebrale e termina quasi totalmente nel terzo laterocaudale della sostanza nera.

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

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

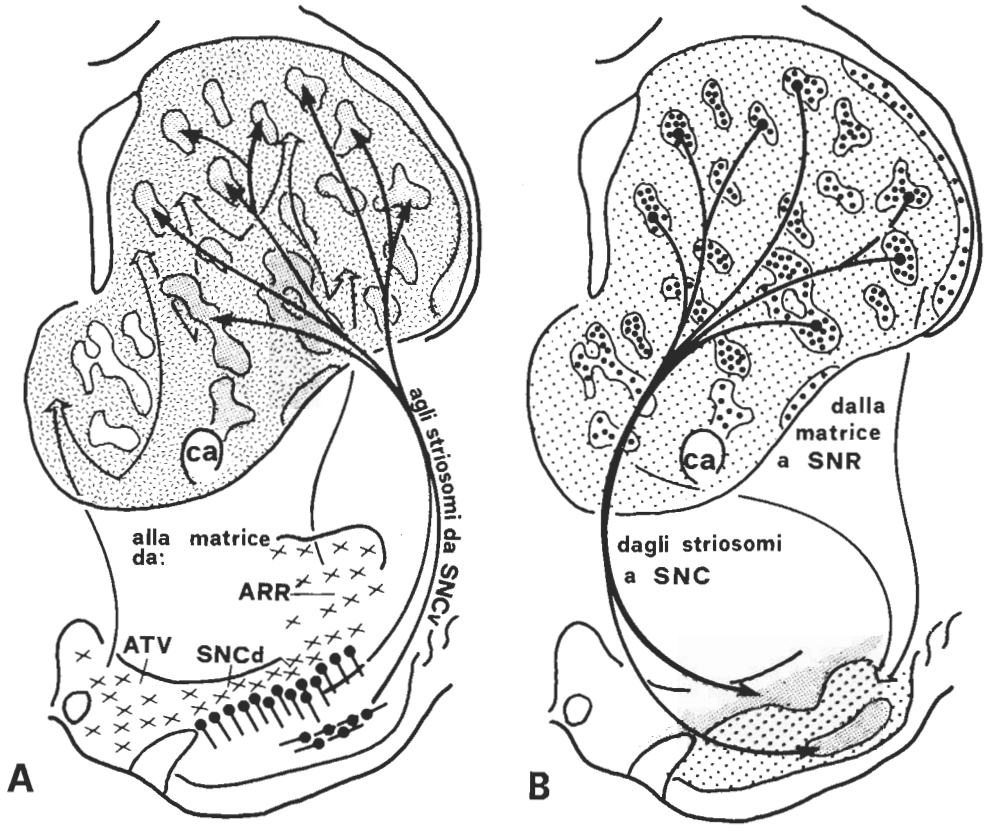


Fig. 23 - Diagramma schematico della organizzazione delle proiezioni reciproche tra la sostanza nera e il neostriato nel ratto. **A** indica la distribuzione delle proiezioni dopaminergiche mesencefalostriatali; le proiezioni dopaminergiche dirette alla matrice traggono origine dai neuroni contenuti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

ganizzazione a mosaico del neostriato. I neuroni strionigrici localizzati nella matrice proiettano direttamente sui corpi cellulari non dopaminergici localizzati nella parte reticolata della sostanza nera, mentre i neuroni strionigrici localizzati negli striosomi proiettano sui pericari dopaminergici localizzati nella parte compatta e in una piccola porzione della parte reticolata (figura 23).

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

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

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

È interessante notare che il corpo striato ventrale intrattiene connessioni efferenti del tutto analoghe a quelle del corpo striato dorsale, ma caratterizzate da un prevalente interessamento di strutture limbiche. Secondo Heimer e coll. (1982) la proiezione del nucleo accumbens al globo pallido ventrale[19] è equivalente alla via striopallidale, che trae origine nella parte dorsale, così come la proiezione diretta all'area tegmentale ventrale corrisponde alla via strionigrica (Nauta e coll. 1978; Mogenson e coll. 1983; Groenewegen e Russchen 1984). Questa schematizzazione non ha però un valore assoluto: esistono anche collegamenti diretti tra il nucleo accumbens e la sostanza nera o il globo pallido, i quali sono, però, quantitativamente molto esigui e sono dotati di caratteristiche fisiologiche diverse da quelle delle connessioni "dorsali" (Scarnati e coll. 1983).

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

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

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

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

Citoarchitettura del paleostriato

Secondo Fox e Rafols (1976) il globo pallido deriva il suo aspetto chiaro, per cui è così denominato, dalla presenza del massiccio fascio strio-pallido-nigrico, che lo attraversa. Questo fascio rende anche ragione della distribuzione poco compatta dei neuroni pallidali e della loro disposizione in relazione alle fibre afferenti (figura 24). La principale differenza citologica tra il globo pallido e il neostriato consiste nelle caratteristiche delle cellule nervose prevalenti: qui prevalgono largamente i neuroni di grandi dimensioni, laddove nel neostriato questi costituiscono circa l'uno per cento del numero totale delle cellule nervose (si veda: Pasik e coll. 1979). Le ricerche basate sulla metodica di Nissl (Foix e Nicolesco 1925) e sul metodo di Golgi (Fox e coll. 1966, 1974a; Danner e Pfister 1981; Iwahori e Mizuno 1981; DiFiglia e coll. 1982b; François e coll. 1984; Yelnik e coll. 1984) hanno infatti dimostrato che il globo pallido contiene un gran numero di cellule grandi e una minoranza di neuroni più piccoli. I grandi neuroni pallidali rappresentano una popolazione omogenea, che è presente, nelle diverse specie animali, in entrambe le parti del globo pallido e nel nucleo entopeduncolare. Hanno forma triangolare, fusata o poligonale, e dimensioni somatiche comprese tra 20 e 60 μm (figura 13); sono dotati di dendriti lunghi e spessi con sviluppo regolare; l'arborizzazione dendritica giace completamente su di un piano discoidale, che nei primati ha un diametro di circa 1,5 mm, con l'asse principale parallelo alle lamine midollari e perpendicolare, quindi, agli assoni striopallidali (figura 24). Nel globo pallido è possibile osservare anche neuroni di dimensioni medie e piccole. I primi, con diametro di 23-34 μm, forma triangolare, dendriti sottili e arborizzazione simile a quella dei neuroni di grandi dimensioni, non sono stati osservati nell'uomo; sembra che nei primati siano localizzati solo nel polo rostrale della parte mediale e lungo il confine laterale della parte laterale (François e coll. 1984). I neuroni piccoli, con diametro somatico di 15-21 μm e dendriti corti e sottili, hanno l'aspetto di cellule del secondo tipo di Golgi, sono presenti in tutte le porzioni del globo pallido e rappresentano probabilmente interneuroni.

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

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

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

Odologia del paleostriato

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

Connessioni afferenti

Come già accennato, le proiezioni che provengono dal **nucleo caudato** e dal **putamen** sono largamente prevalenti. Si tratta di un sistema organizzato in modo topografico, in cui le proiezioni del nucleo caudato occupano il terzo dorsale del globo pallido, quelle del putamen ne occupano i due terzi ventrali. I due contingenti caudatopallidale e putaminopallidale differiscono non solo per le caratteristiche di distribuzione topografica, ma anche per le loro competenze, che sono rispettivamente associative e sensorimotorie (figura 34; si veda pag. 92). Entrambi i fasci sono disposti in modo parallelo alle lamine midollari, ed entrano nel globo pallido con una disposizione regolare; la modalità di terminazione delle loro fibre è stata studiata recentemente (Chang e coll. 1982; Wilson e Phelan 1982). Gli assoni neostriopallidali sviluppano due ramificazioni distinte all'interno del globo pallido: subito dopo l'ingresso in questa struttura si ramificano in una arborizzazione terminale prossimale, che occupa uno spazio sviluppato più in senso dorsoventrale che lateromediale. Questa arborizzazione coincide con la già descritta distribuzione discoidale dei dendriti, che caratterizza l'organizzazione del globo pallido (Percheron e coll. 1984), e costituisce la base strutturale per realizzare una massiccia convergenza di informazioni sui neuroni del globo pallido mediante le fibre provenienti dal neostriato disposte tangenzialmente allo sviluppo dendritico. La seconda arborizzazione terminale degli assoni neostriopallidali è situata in profondità, e il suo significato funzionale non è noto. Nel ratto, la stimolazione elettrica del neostriato produce potenziali postsinaptici inibenti con una latenza di 5,1-9,8 ms (Park e coll. 1982); la natura inibente di questo collegamento conferma l'ipotesi, già discussa, che le fibre utilizzino come trasmettitore il GABA. Nel globo pallido esiste una particolare distribuzione di neuropeptidi: le fibre che terminano nella parte laterale del globo pallido contengono met-encefalina, mentre quelle che terminano nella parte mediale contengono sostanza P (Bouras e coll. 1984; Beckstead e Kersey 1985; Haber e Watson 1985). Non è chiaro quale sia il preciso ruolo funzionale di questa evidente differenza; tuttavia, è possibile affermare con Beckstead e Kersey (1985) che la parte laterale, che è dotata principalmente di circuiti intrinseci ai gangli motori, è sotto l'influsso encefalinergico, mentre la parte mediale, che rappresenta la principale struttura efferente dei gangli motori, è sotto l'influsso della sostanza P (figura 17).

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

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

Il globo pallido riceve anche proiezioni afferenti da diverse strutture del tronco. La **sostanza nera** invia collaterali assoniche delle fibre dopaminergiche destinate al neostriato (Lindvall e Björklund 1979). Si tratta di una innervazione certamente non paragonabile a quella del neostriato, che si distribuisce prevalentemente alla parte mediale del globo pallido e, in minima parte, anche alla parte laterale (Parent e Smith 1987a). Anche il **nucleo dorsale del rafe** invia collaterali assoniche, serotoninergiche, al globo pallido. Si tratta di terminali eccitanti che costituiscono contatti sinaptici asimmetrici con grandi neuroni pallidali di proiezione (Pasik e coll. 1984). Le connessioni afferenti dal **nucleo peduncolopontino** sono state scoperte di recente (Jackson e Crossman 1983). Si tratta di un collegamento reciproco, come si dirà più avanti, con questo nucleo che rappresenta il più importante aggregato di neuroni colinergici nel tronco (Sugimoto e coll. 1984a). La stimolazione elettrica del nucleo peduncolopontino ha un'influenza eccitante sui neuroni del globo pallido, che forse giustifica la caratteristica attività elettrica ad alta frequenza di queste cellule (Gonya-Magee e Anderson 1983).

Connessioni efferenti

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

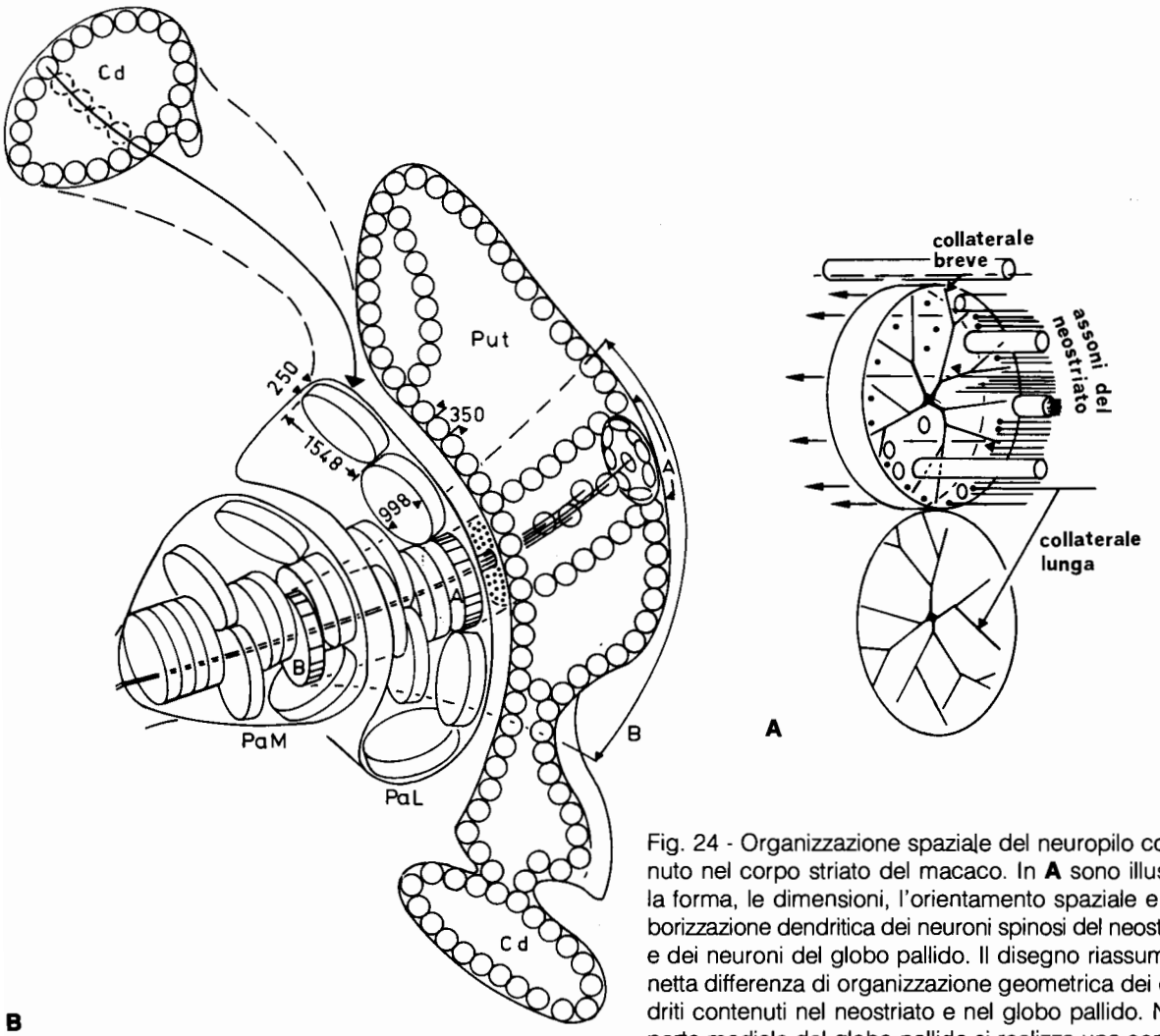


Fig. 24 - Organizzazione spaziale del neuropilo contenuto nel corpo striato del macaco. In **A** sono illustrati la forma, le dimensioni, l'orientamento spaziale e l'arborizzazione dendritica dei neuroni spinosi del neostriato e dei neuroni del globo pallido. Il disegno riassume la netta differenza di organizzazione geometrica dei dendriti contenuti nel neostriato e nel globo pallido. Nella parte mediale del globo pallido si realizza una convergenza di informazioni maggiore che nella parte laterale; infatti, sul disco dendritico A, contenuto nella parte laterale del globo pallido, convengono le informazioni contenute nella porzione A del putamen, mentre sul disco dendritico B, contenuto nella parte mediale del globo pallido, convergono le informazioni contenute nel ben più ampio territorio B del putamen. La figura **B** riassume i rapporti spaziali che intercorrono tra un disco dendritico contenuto nel globo pallido e gli assoni provenienti dal neostriato. **Abbreviazioni:** Cd, nucleo caudato; PaL, parte laterale del globo pallido; PaM, parte mediale del globo pallido; Put, putamen. I numeri indicano le dimensioni in micrometri. Da Percheron e coll. (1984), con modifiche.

grotalamiche (si vedano: Asanuma e coll. 1983; Ilinsky e coll. 1985). Nei primati è stato dimostrato che alcuni fasci collaterali dell'ansa lenticolare terminano nella porzione rostrale parvicellulare del nucleo centromediano (Nauta e Mehler 1966; Carpenter 1981); nel gatto sono state dimostrate proiezioni simili, con origine nel nucleo entopeduncolare, e terminazione nei nuclei ventrale anteriore, ventrale laterale e centromediano (Larsen e McBride 1979; Nauta 1979). Nel gatto, queste proiezioni sono apparentemente prive di una organizzazione topografica (Larsen e McBride 1979) e raggiungono anche gli stessi nuclei del talamo

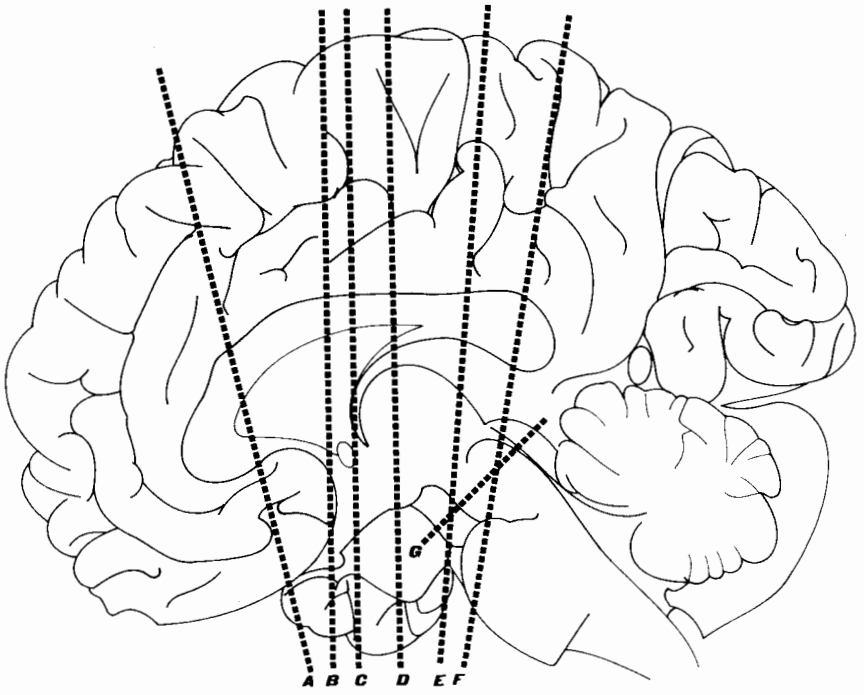


Fig. 25 - Rappresentazione di un encefalo umano sezionato sagittalmente lungo la linea mediana ed osservato dal lato mediale. Le linee tratteggiate indicano il livello delle sezioni rappresentate nelle figure 9 (A), 10 (B), 11 (C), 26 (D), 27 (E), 28 (F) e 30 (G).

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

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

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

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

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

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

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

IL NUCLEO SUBTALAMICO

L'esistenza del nucleo subtalamico è stata descritta per la prima volta nel trattato di Luys (1865): si tratta di una formazione di dimensioni non grandi, posta lungo la superficie dorsomediale della porzione peduncolare della capsula interna (figura 26). Nel corso dell'evoluzione filogenetica il nucleo subtalamico si ingrandisce, pur mantenendo un rapporto costante con le dimensioni globali del cervello (Bonin e Sharrif 1951). Non c'è accordo sull'origine embriogenetica del nucleo subtalamico. Dopo la prima descrizione di Gilbert (1935), che ne ha identificato il sito di origine in un'area immediatamente caudale al nucleo mammillare, Papez (1940) ha collegato l'origine del nucleo subtalamico e del tegmento prerubrale alla lamina basale del mesencefalo. In seguito sono state avanzate diverse altre ipotesi: secondo Kuhlenbeck (1948; Kuhlenbeck e Haymaker 1949), il nucleo subtalamico deriva dalla parte dorsocaudale della colonna cellulare ipotalamica laterale; per Richter (1965) esso deriva invece, così come entrambe le parti del globo pallido, dalla "zona longitudinale subtalamica" (si veda anche: Kahle 1956). In uno studio molto recente, basato sull'uso di traccianti radioattivi, Marchand (1987) ha avvalorato la prima ipotesi, poiché ha osservato che il sito di origine embriogenetica consiste in una zona germinativa situata caudalmente lungo la porzione dorsale del recesso mammillare; da qui i neuroni migrano, in direzione radiale e dorsale, lungo lo strato marginale del diencefalo ventrale.

Citoarchitettura

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

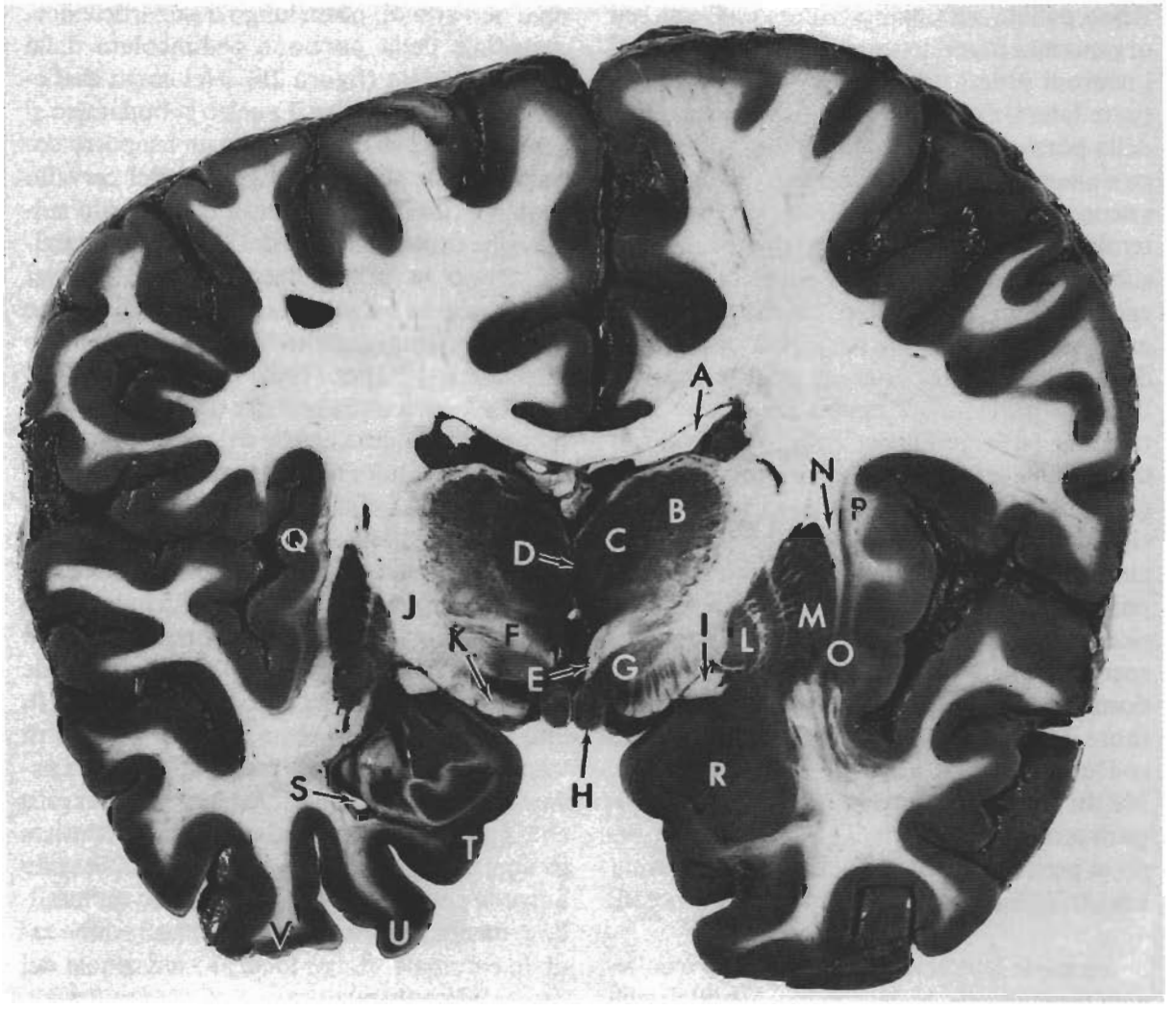


Fig. 26 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello dei corpi mammillari. Il livello di sezione è indicato con D nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, ventricolo laterale (parte centrale); B, nuclei laterali del talamo; C, nuclei mediali del talamo; D, commessura intertalamica; E, fascio mammillotalamico;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

bre capsulari lungo i margini del nucleo. Questa ricchezza cellulare contribuisce alla presenza di un neuropilo molto abbondante. I primi studi citologici sulle diverse varietà cellulari contenute nel nucleo subtalamico hanno fornito risultati in parte contrastanti (Foix e Nicolesco 1925; Kodama 1928a, b). In uno studio basato sulla metodica di Golgi, Rafols e Fox (1976) hanno descritto l'esistenza di tre principali varietà cellulari, di cui i due tipi principali sono i neuroni raggiati e i neuroni fusati e allungati. Le **cellule raggiate** sono dotate di poche spine somatiche delicate e di alcuni tronchi dendritici (da 5 a 8), i quali danno origine a ramificazioni molto ramificate, che si estendono per oltre 400 μm; i dendriti di queste cel-

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

Nonostante i primi studi istochimici ed immunoistochimici sul nucleo subtalamico abbiano dimostrato la presenza di neuroni contenenti decarbossilasi dell'acido glutammico e GABA (Mugnaini e Oertel 1985), è ormai inequivocabilmente accettato che questa struttura è composta da una popolazione omogenea di neuroni contenenti un aminoacido eccitante (probabilmente glutammato). Sono da considerare, pertanto, obsolete le ricerche basate sul trasporto selettivo dei precursori di neurotrasmettitori (Nauta e Cuénod 1982) e sulla risposta microiontoforetica di farmaci (Rouzaire-Dubois e coll. 1983), che hanno avvalorato l'ipotesi che la via subtalamopallidale sia GABAergica, quindi inibente. Smith e Parent (1988), infatti, hanno infatti utilizzato un antisiero altamente specifico per il GABA, con il quale è stato possibile osservare che non vi sono neuroni del nucleo subtalamico che contengono questo neurotrasmettitore, ma che la maggior parte di essi sono circondati da terminali GABAergici. Gli stessi autori hanno anche osservato che tutti i neuroni del nucleo subtalamico contengono glutammato, un aminoacido eccitante. Pertanto, è possibile affermare che il nucleo subtalamico rappresenti l'unica formazione eccitante dei gangli motori (figura 36).

Odologia

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

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

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

Jackson e Crossman (1981) hanno osservato che il nucleo subtalamico invia anche proiezioni alle stesse **aree corticali** da cui riceve informazioni dirette; si tratta di una connessione ipsilaterale quantitativamente meno importante della via corticosubtalamica, di cui rispetta l'organizzazione topografica (Miyata 1986). Ricerche recenti hanno poi mostrato che il nucleo subtalamico invia anche un contingente di proiezioni dirette al **neostriato** (Beckstead 1983b; Royce e Laine 1984). Secondo Parent e Smith (1987b), nei primati il nucleo subtalamico è organizzato in modo significativamente diverso che nelle specie inferiori: infatti, nel saimiri, la maggior parte delle proiezioni efferenti (80%) trae origine da neuroni localizzati nella porzione dorsale del nucleo e termina nel globo pallido e nel putamen, mentre un contingente minore di fibre (circa il 20%) trae origine da neuroni situati ventralmente, che proiettano alla sostanza nera o al nucleo caudato. In questa specie, solo il 10% dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico darebbe origine a proiezioni collaterali dirette sia al globo pallido che alla sostanza nera. Inoltre, il nucleo subtalamico intrattiene anche connessioni reciproche con il nucleo **peduncolopontino** (si veda: Hammond e coll. 1983a; Jackson e Crossman 1983).

IL NUCLEO ROSSO

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

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

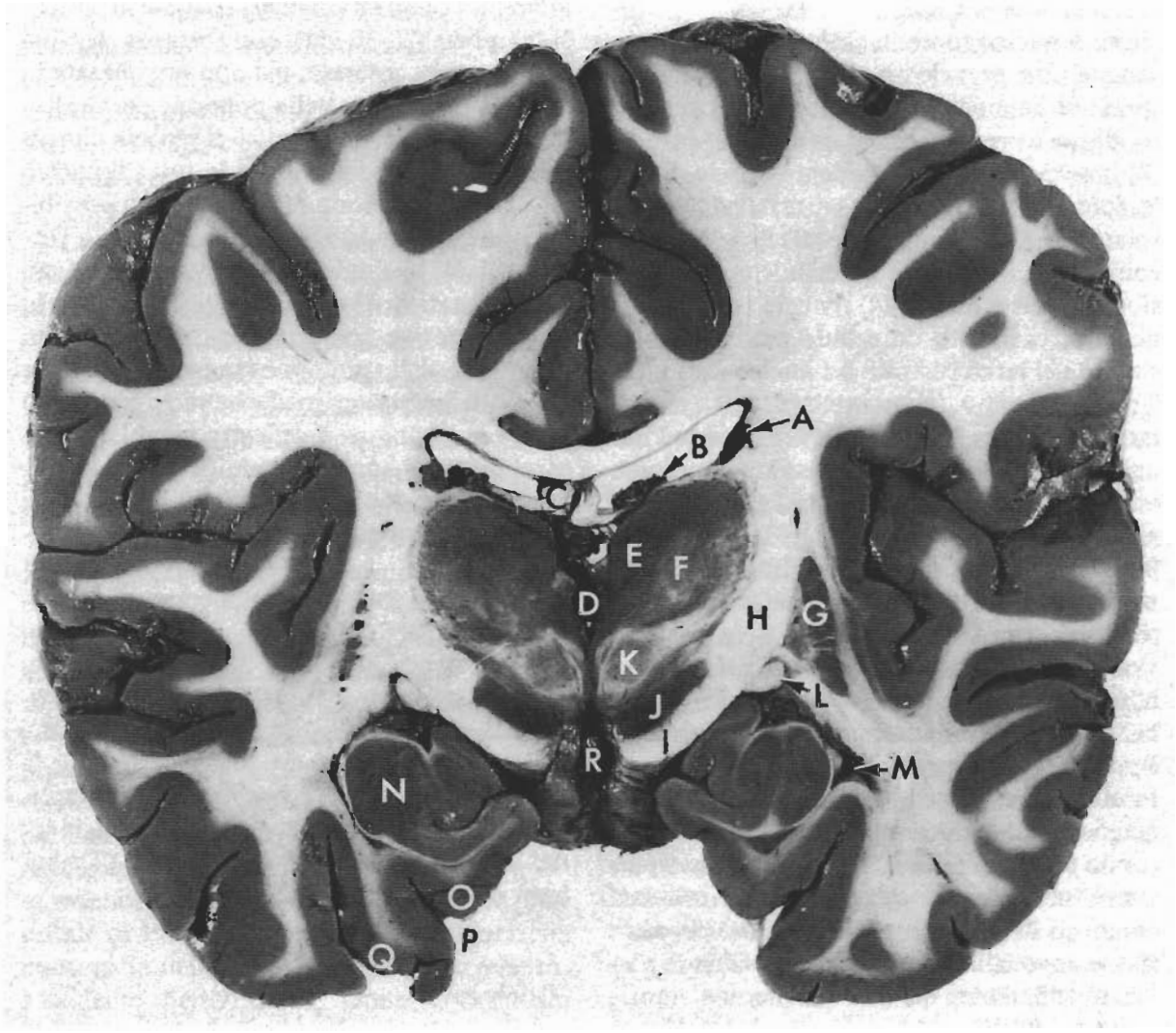


Fig. 27 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello della estremità rostrale del nucleo rosso. Il livello di sezione è indicato con E nella figura 25. **Abbreviazioni;** A, nucleo caudato (in prossimità della giunzione tra la testa e la coda); B, plesso corioideo nel ventricolo laterale; C, fornice;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

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

Citoarchitettura

Hatschek (1907) ha proposto per primo di distinguere il nucleo rosso in una porzione magnocellulare più caudale, contenente grandi cellule nervose multipolari, e in una porzione parvicellulare, con cellule più piccole di forma diversa. Lo stesso autore ha anche osservato che la porzione parvicellulare si estende in parallelo con l'evoluzione filogenetica. Questa impostazione è stata ampliata e resa più

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

Gli studi citologici hanno distinto, sia nei primati che in altre specie, tre tipi di neuroni (King e coll. 1971a, b): (1) neuroni multipolari di grandi dimensioni (diametro di 50-70 μm), con nucleoli molto evidenziati e grandi zolle di Nissl, localizzate nella porzione magnocellulare; (2) cellule triangolari o fusate di dimensioni medie (20-30 μm), con sostanza di Nissl intensamente colorata, ma non organizzata in granuli, localizzate nella porzione parvicellulare; (3) neuroni acromatici di piccole dimensioni (10-15 μm), distribuiti in tutto il nucleo rosso. Con il metodo di Golgi è stato possibile osservare che le cellule giganti hanno forma stellata, ovoidale o allungata e possiedono spine somatiche; i loro dendriti si irradiano in ogni direzione e sono completamente contenuti all'interno della porzione magnocellulare. Le cellule di dimensioni medie hanno dendriti più corti e meno massicci delle precedenti e un'assone dotato di numerose ramificazioni. Le cellule di dimensioni piccole hanno l'aspetto dei neuroni del secondo tipo di Golgi.

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

Odologia

Connessioni afferenti

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

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

La principale connessione afferente giunge al nucleo rosso dal **cervelletto**; questa trae origine dal nucleo interposito anteriore e termina con distribuzione topografica nei due terzi caudali del nucleo (Courville 1966; Flumerfelt e coll. 1973). Gli studi sulla somatotopia di questa proiezione hanno mostrato che le porzioni rostrali e caudali del nucleo interposito anteriore controllano rispettivamente gli arti inferiori e superiori (Pompeiano e Brodal 1957). Queste proiezioni terminano sul pericario o sui dendriti prossimali dei neuroni rubrali (Nakamura e Mizuno 1971). La loro azione è eccitante poiché, al pari di quella delle vie corticorubrali, la stimolazione del peduncolo cerebellare superiore o del nucleo interposito produce potenziali postsinaptici eccitanti nelle cellule del nucleo rosso (Tsukuhara e coll. 1964, 1967; Toyama e coll. 1970; Anderson 1971). Dato che il nucleo interposito anteriore è prevalentemente controllato dalle cellule di Purkinje localizzate nella porzione intermedia del lobo anteriore del cervelletto, è evidente che tali cellule hanno un controllo indiretto anche sul nucleo rosso. D'altro canto, a questa connessione se ne aggiungono altre di minore entità, provenienti dal nucleo dentato (Flumerfelt e coll. 1973) e dal nucleo interposito posteriore (Angaut 1970): le prime terminano nella porzione rostrale del nucleo rosso (Condé e Angaut 1970), le seconde nella porzione più mediale (Angaut 1970). Il fatto che la via cerebellotalamica passi in prossimità del nucleo rosso ha indotto ad ipotizzare la presenza di collaterali assoniche, appartenenti a neuroni del nucleo rosso, capaci di accollarsi alla via cerebellotalamica. L'esistenza della proiezione rubrotalamica è stata negata solo di recente. Hopkins e Lawrence (1975) hanno leso il nucleo rosso in scimmie private del cervelletto oltre un anno prima, al fine di produrre una degenerazione della via cerebellotalamica. In tali condizioni non è stato possibile osservare ulteriori segni di degenerazione a livello del talamo. La inesistenza di connessioni rubrotalamiche è stata anche confermata da Anderson (1971) con metodiche fisiologiche e da Edwards (1972) mediante esperimenti di trasporto assonico anterogrado.

Connessioni efferenti

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

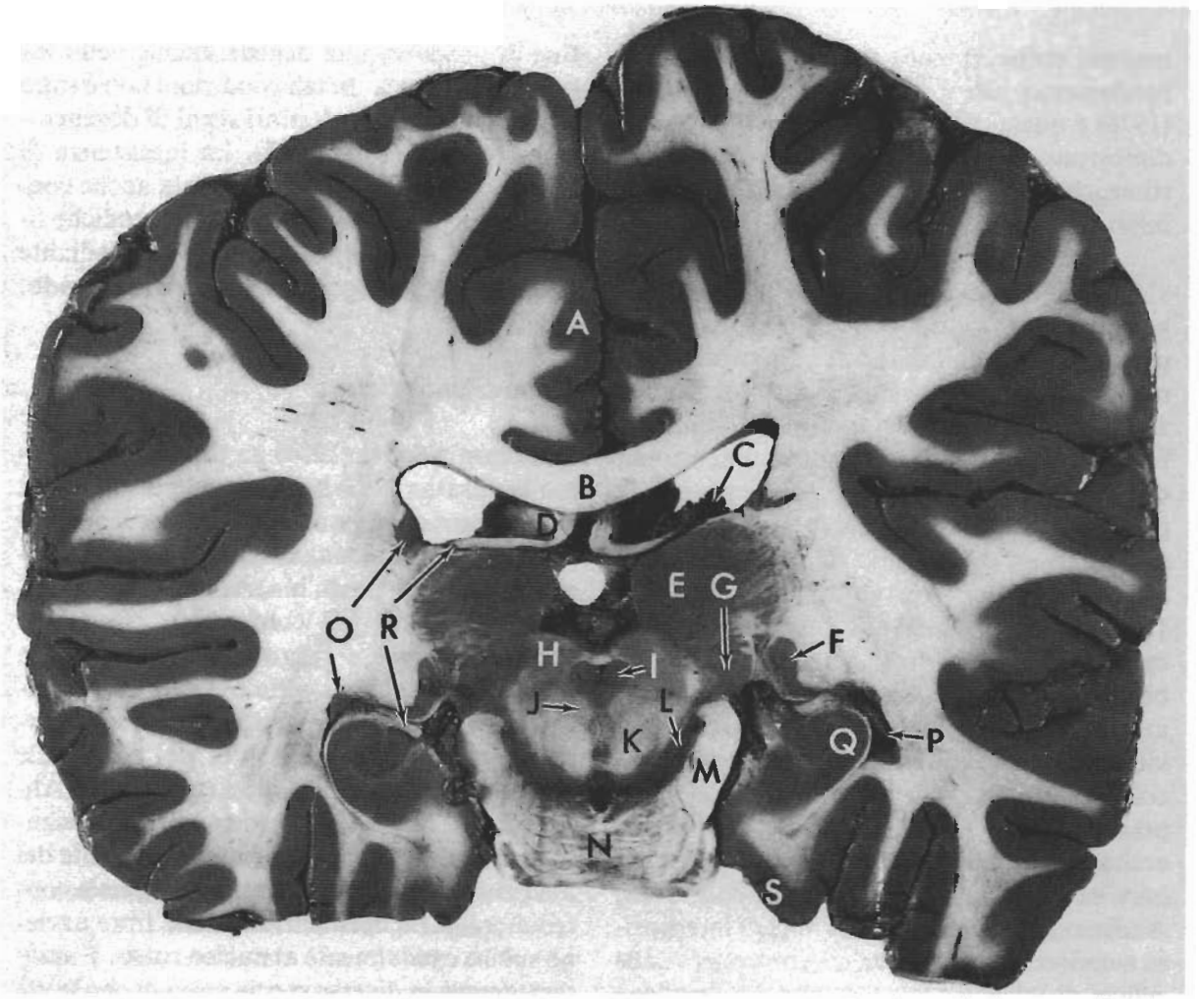


Fig. 28 - Sezione trasversale dell'encefalo a livello dei corpi genicolati. Il livello di sezione è indicato con F nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, circonvoluzione cingolare; B, corpo calloso (splenio); C, plesso corioideo nel ventricolo laterale; D, fornice; E, pulvinar; F, corpo genicolato laterale;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

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

Il nucleo rosso invia anche proiezioni al **cervelletto**, che raggiungono questa struttura direttamente o attraverso il nucleo reticolare laterale, l'oliva inferiore e il nucleo cuneiforme. Le proiezioni rubrocerebellari terminano nel nucleo interposito anteriore e sono organizzate in modo somatotopico (si veda: Courville e Brodal 1966); insieme alla proiezione cerebellorubrale, che deriva proprio dal nucleo interposito, questa connessione completa, perciò, un circuito di innervazione reciproca tra il nucleo rosso ed il nucleo interposito.

LA SOSTANZA NERA

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

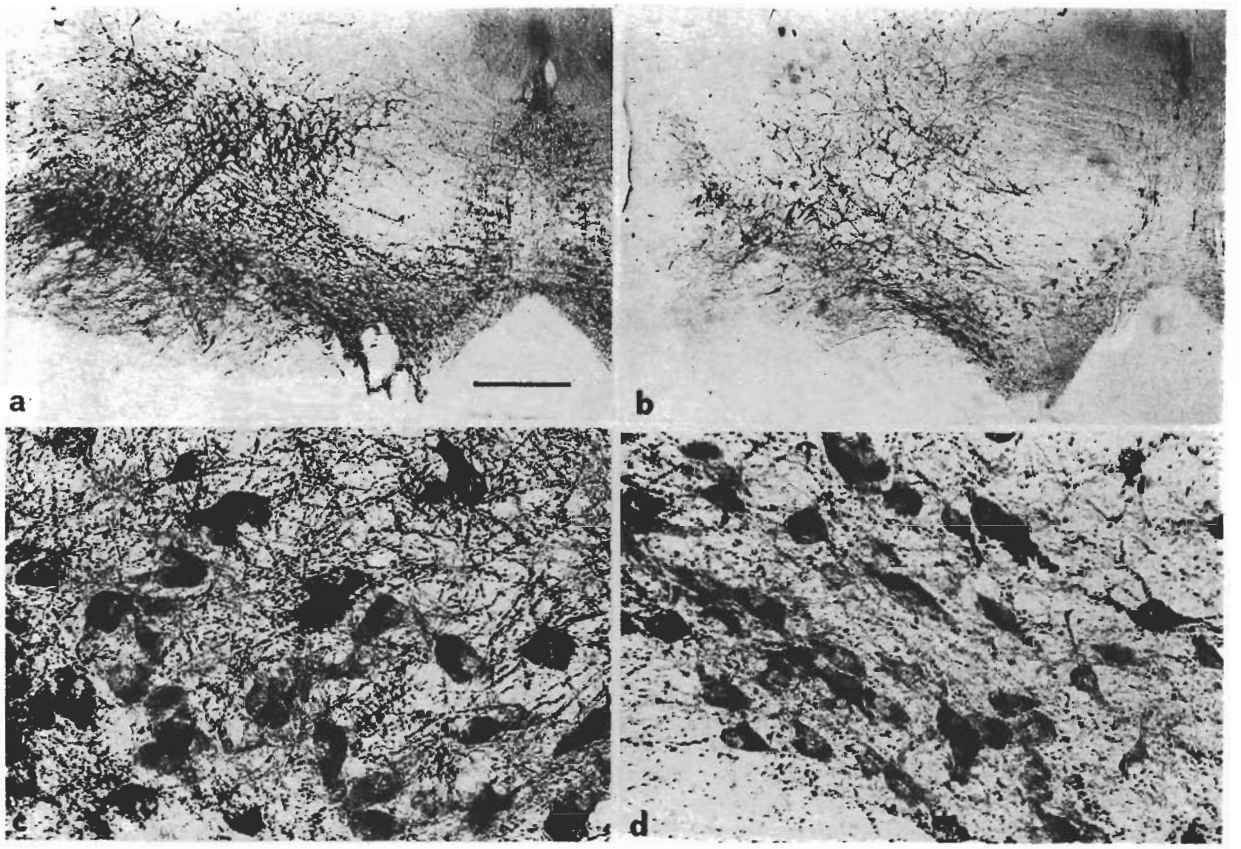


Fig. 29 - La colorazione immunoistochimica della tirosina idrossilasi permette di osservare i neuroni dopaminergici localizzati nel mesencefalo. Le quattro immagini mostrano sezioni trasversali dell'encefalo di uno uistitì normale (a, c) e di uno uistitì trattato con MPTP (b, d). Nei fotogrammi a basso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

di *locus niger crurum cerebri*, e poi da Sömmering (1788). Si tratta di una formazione che nei primati può essere facilmente identificata con il taglio a fresco a causa della sua caratteristica pigmentazione scura. È localizzata bilateralmente nel tegmento ventrale del mesencefalo, di cui occupa l'intera estensione rostrocaudale (figure 27, 28, 30). Mingazzini (1888), per primo, e poi Sano (1910) hanno descritto le due componenti della sostanza nera, osservabili anche a livello macroscopico: la **parte compatta**, che è ricca di cellule nervose ammassate fittamente e pigmentate per la presenza di melanina, ha un colorito nerastro; la **parte reticolata**, che è caratterizzata da cellule nervose circondate da una fitta rete di neuropilo, mostra a fresco un colore rosso bruno, simile a quello del globo pallido. Alcuni autori riconoscono anche l'esistenza di una terza porzione, la **parte laterale**, che corrisponde alla regione più fibrosa della sostanza nera e comprende i pericari e il neuropilo in posizione più rostrale e dorsolaterale (Poirier e coll. 1983; François e coll. 1985).

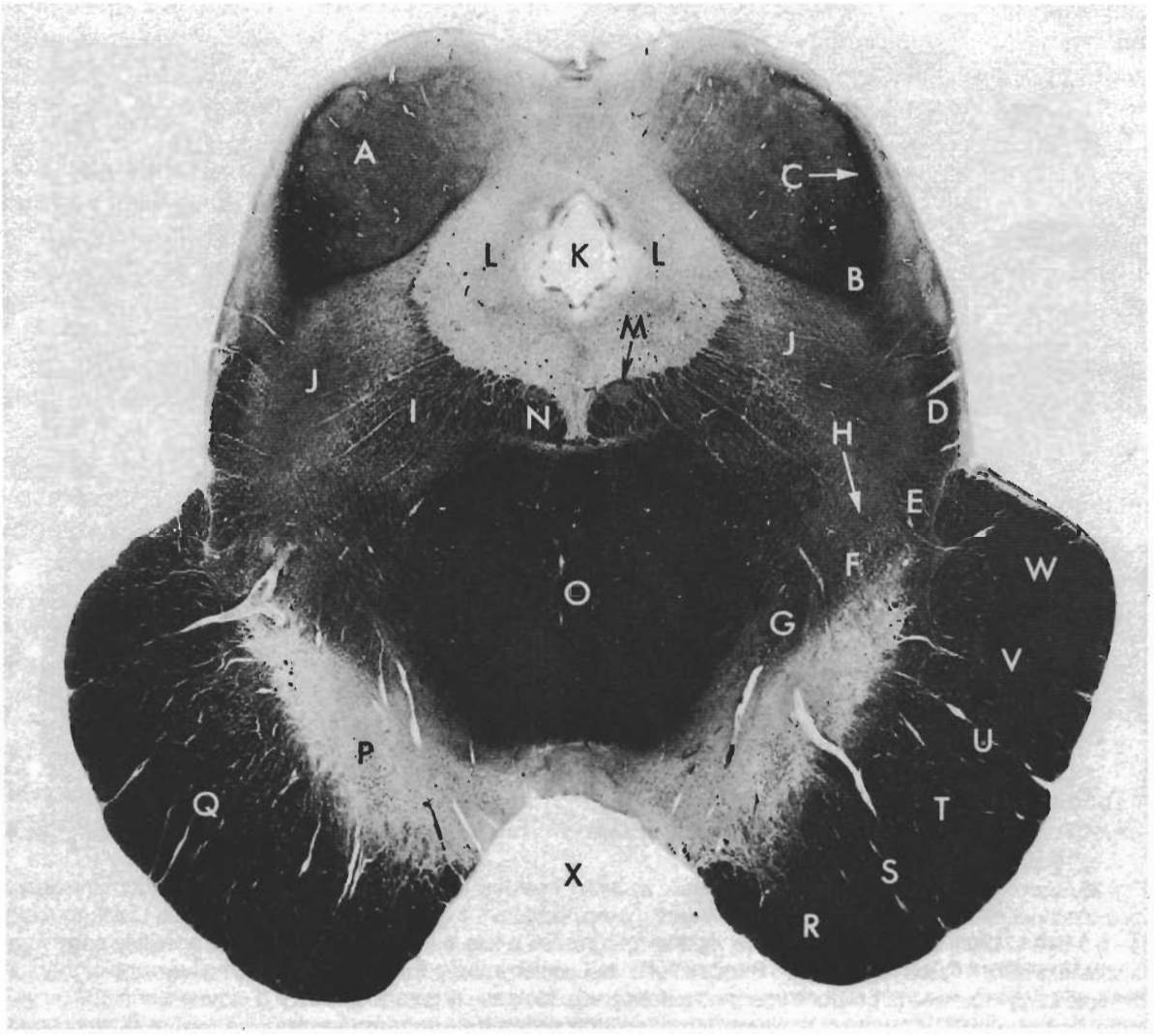


Fig. 30 - Sezione trasversale del mesencefalo a livello del collicolo inferiore: i fasci di fibre hanno una colorazione scura e i corpi cellulari sono incolori. Il livello di sezione è indicato con G nella figura 25. **Abbreviazioni:** A, collicolo inferiore; B, lemnisco laterale (al suo ingresso nel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

Nei vertebrati inferiori la sostanza nera ha un aspetto molto rudimentale; acquista la sua struttura definitiva nei mammiferi, e ha il massimo sviluppo nei primati. In tutte le specie, la parte reticolata è situata ventralmente alla parte compatta; tuttavia il confine tra le due strutture varia significativamente con l'evoluzione filogenetica. Nei roditori, ad esempio,

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

Citoarchitettura

Citologia

Bauer (1909) ha compiuto il primo tentativo di analisi citologica della sostanza nera, poiché ha suddiviso la parte compatta in un gruppo laterale, costituito da cellule rotonde, e in due altri gruppi, denominati intermedio e mediale, costituiti da cellule poligonali. In seguito, Foix e Nicolesco (1925) hanno confermato una suddivisione in tre parti. Ferraro (1929) ha studiato la parte compatta in diverse specie animali e vi ha distinto diversi gruppi cellulari, dei quali il gruppo mediale e quello laterale sono presenti in tutte le specie esaminate.[20] Winkler (1929) ha ritenuto di identificare all'interno della sostanza nera due formazioni distinte: la "paleonigra", che va incontro ad atrofia dopo lesioni dei gangli motori, e la "neonigra". L'incarico affidato da Oskar Vogt a Hassler, di eseguire uno studio analitico della sostanza nera nell'uomo, si è tramutato in un articolo anatomico, da cui è scaturita una complessa suddivisione citoarchitettonica della parte compatta e della parte reticolata.[21] Hassler (1937) ha proposto una suddivisione basata su criteri topografici e citoarchitettonici: sia nella parte compatta che in quella reticolata della sostanza nera egli ha distinto raggruppamenti cellulari diversi, che ha identificato in base alla loro posizione su piani rostrocaudali; all'interno di questi raggruppamenti ha poi identificato diversi gruppi cellulari in base alla posizione su piani mediolaterali. Nel complesso, secondo Hassler esistono almeno 22 raggruppamenti cellulari nella parte compatta e almeno 11 nella parte reticolata. Si tratta di un dato che contrasta nettamente con quanto osservato meno di vent'anni dopo da Olszewski e Baxter (1954), che hanno suddiviso la parte compatta dell'uomo semplicemente in tre strati sovrapposti in direzione ventrodorsale, denominati rispettivamente α, β e γ.

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

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

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

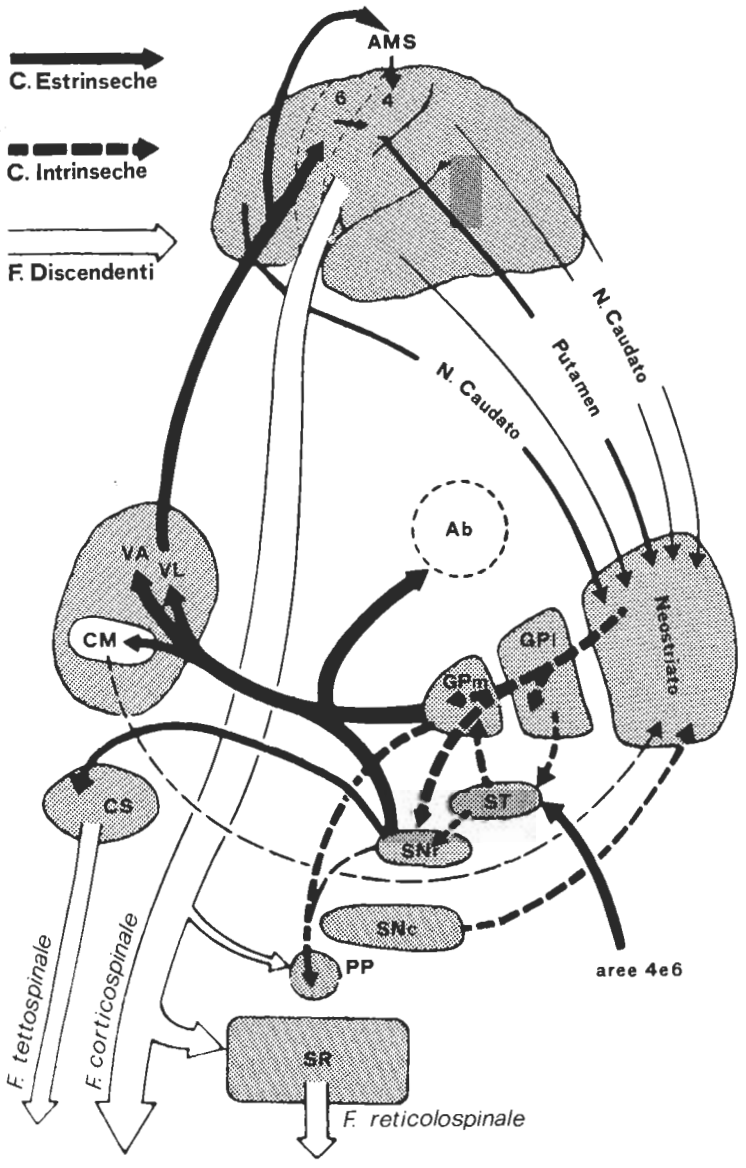


Fig. 31 - Questa illustrazione schematica mostra le principali connessioni dei gangli motori in relazione ai fasci discendenti al midollo spinale. Oltre che al fascio corticospinale (che costituisce la principale via anatomica attraverso cui le informazioni elaborate dai gangli motori raggiungono i motoneuroni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

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

Non vi sono dati definitivi sulla significatività delle differenze citologiche osservate nelle diverse popolazioni cellulari della sostanza nera. Nel gatto è stato valutato che tutti i neuroni della sostanza nera presentano un abbondante reticolo endoplasmatico rugoso e numerosi ribosomi liberi; questi ultimi sono molto più numerosi nei neuroni di dimensioni minori (Rinvik e Grofová 1970; Bak e coll. 1975). Nei primati, invece, è stata osservata la presenza di cellule nervose di dimensioni e forma molto diverse (con diametri compresi tra 19 e 99 μm), senza evidenti differenze citologiche tra cellule piccole e grandi (Schwyn e Fox 1974). In uno studio comparativo della sostanza nera, eseguito recentemente in tre specie diverse (ratto, gatto e reso), è stata osservata la presenza di quattro tipi di neuroni dotati di caratteristiche citologiche distinte (Poirier e coll. 1983): (1) neuroni tipici della parte compatta, con dimensioni cellulari grandi, sostanza di Nissl colorata intensamente e distribuita in modo irregolare; (2) neuroni tipici della parte reticolata, con forma triangolare o rotonda e zolle di Nissl ben distanziate; (3) neuroni triangolari o fusiformi di tipo intermedio, con zolle di Nissl colorate poco intensamente e distribuite in modo omogeneo, dotati di un neuropilo più sottile di quello che caratterizza i primi due tipi; (4) neuroni di tipo globoso, con da un elevato rapporto tra nucleo e citoplasma e dimensioni molto minori dei primi tre tipi. Braak e Braak (1986) hanno osservato nella sostanza nera solo due tipi morfologici di neuroni: le cellule di primo tipo, che sono distribuite prevalentemente nella parte compatta, sono ricche di granuli di melanina e mostrano le stesse caratteristiche citologiche dei neuroni tipici della parte compatta; le cellule di secondo tipo, che sono distribuite prevalentemente nella parte reticolata, sono simili ai neuroni tipici della parte reticolata. Braak e Braak (1986) non hanno osservato neuroni di tipo intermedio, che a loro parere sono in realtà cellule di secondo tipo, né neuroni di tipo globoso. Gli studi quantitativi hanno mostrato che il numero totale di cellule nervose contenute nella sostanza nera è significativamente più elevato nel macaco che nel gatto e nel ratto, e che i neuroni tipici della parte compatta sono di gran lunga prevalenti, poiché nei primati essi rappresentano circa lo 85% della popolazione totale, nel gatto il 58% e nel ratto il 44% (Poirier e coll. 1983). Al contrario, l'aspetto morfologico dei tipi cellulari è molto costante nelle diverse specie.

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

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

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

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

Neurotrasmettitori

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

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

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

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

Nella parte reticolata è possibile evidenziare una piccola percentuale di neuroni dopaminergici, che rappresentano verosimilmente cellule della parte compatta che debordano dai confini anatomici di quest'ultima. La maggior parte dei neuroni contenuti nella parte reticolata contiene, invece, **GABA**: la loro natura chimica è stata confermata da una ricca serie di studi istochimici (Oertel e coll. 1982; Nagai e coll. 1983; Mugnaini e Oertel 1985; Parent e Smith 1986). Le fibre nervose che proiettano su tali neuroni sono molto abbondanti nella parte reticolata; esse contengono i neurotrasmettitori utilizzati dai neuroni afferenti, cioè GABA, sostanza P, encefaline oppure serotonina, come si dirà più avanti.

Odologia

Connessioni afferenti

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

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

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

Le proiezioni provenienti dal **globo pallido** rappresentano un contingente meno importante di quello strionigrico. Come già riferito, nei primati, a differenza che nei mammiferi inferiori, questa proiezione deriva esclusivamente dalla parte laterale del globo pallido: è composta da neuroni che contengono sostanza P e GABA. Nel ratto, la via pallidonigrica è in gran parte composta da collaterali assoniche dei neuroni pallidostriatali (Staines e Fibiger 1984) e raggiunge sia i neuroni GABAergici della parte reticolata che, in misura prevalente, i neuroni dopaminergici della parte compatta. Nei primati, invece, esiste una via strionigrica distinta, che trae origine esclusivamente dalla porzione dorsale della parte laterale del globo pallido (Parent e De Bellefeuille 1983).

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

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

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

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

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

Connessioni efferenti

Le connessioni efferenti della parte compatta, prevalentemente dopaminergiche, non possono essere trattate in modo separato dalle proiezioni che traggono origine dagli altri raggruppamenti dopaminergici del mesencefalo, cioè dall'area tegmentale ventrale e dall'area retrorubrale. Si tratta di un massiccio contingente di fibre, in gran parte ascendenti, che decorre prevalentemente nel fascicolo telencefalico mediale, e si distribuisce in numerose strutture diencefaliche e telencefaliche. Il fascicolo telencefalico mediale rappresenta la principale via di comunicazione longitudinale per i sistemi dopaminergici e noradrenergici, poiché collega le strutture reticolari del tronco con il diencefalo e il telencefalo. La via nigrostriatale occupa la porzione più dorsale del fascicolo, dal quale si distacca presto per distribuirsi al neostriato. Gli altri fasci di fibre ascendenti si sfioccano lateralmente e dorsalmente in vari punti per distribuirsi nei territori di terminazione. Dopo aver superato il nucleo accumbens lungo il suo confine mediale, il fascicolo si divide in quattro componenti: (1) il ramo principale raggiunge gli strati profondi della corteccia frontale e si distribuisce anche alla capsula esterna; (2) un altro ramo si dirige dorsalmente e caudalmente al di sopra del corpo calloso per raggiungere la corteccia cingolare; (3) un terzo ramo decorre in direzione dorsocaudale per distribuirsi al setto; (4) la componente più esigua decorre in direzione rostrale lungo il tratto olfattivo mediale, per distribuirsi nei nuclei olfattivi anteriori e nel bulbo olfattivo.

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

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

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

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

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

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

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

Le proiezioni dirette al corpo striato ventrale raggiungono il nucleo accumbens, il tubercolo olfattivo e il nucleo della stria terminale. Come già detto, esse derivano prevalentemente dall'area tegmentale ventrale, ma anche dalla porzione più mediale della parte compatta (Simon e coll. 1976, 1979; Carter e Fibiger 1977; Fallon e Moore 1978b; Beckstead e coll. 1979; Lindvall e Stenevi 1978; Nauta e coll. 1978; Albanese 1982). Anche il nucleo retrorubrale invia una proiezione, per la verità non molto ricca, al nucleo accumbens (Nauta e coll. 1978; Swanson 1982). Nel corpo striato ventrale è rispettato il principio di proiezione mediolaterale. Le isole di Calleja, che sono collegate con il tubercolo olfattivo, non sono state incluse da Heimer e Wilson (1975) nella definizione di corpo striato ventrale. Queste formazioni sono, però, circondate da un denso plesso di assoni dopaminergici e contengono al loro interno terminali dopaminergici (Fallon e coll. 1978a); l'ipotesi che questa innervazione derivi essenzialmente dall'area tegmentale ventrale (Fallon e coll. 1978a) è stata smentita da studi successivi (Beckstead e coll. 1979; Björklund e Lindvall 1984).

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

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

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

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

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

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

L'AREA TEGMENTALE VENTRALE

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

Citoarchitettura

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

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

La maggior parte dei neuroni contenuti nell'area tegmentale ventrale contiene dopamina; tra di essi è sparsa una quota minoritaria di cellule non dopaminergiche (dal 5 al 15 per cento del totale; van der Kooy e coll. 1981a; Albanese 1982; Albanese e Bentivoglio 1982; Felten e Sladek 1983). Al pari dei neuroni localizzati nella parte compatta della sostanza nera, una quota dei neuroni situati nell'area tegmentale ventrale (si tratta in gran parte, ma non esclusivamente, di neuroni dopaminergici; figura 4) contengono colecistochinina (Hökfelt e coll. 1980). L'area tegmentale ventrale è anche molto ricca di neuroni dotati di reattività immunoistochimica per la neurotensina (Uhl e coll. 1977, 1979; Jennes e coll. 1982; Hökfelt e coll. 1984a). La neurotensina è localizzata prevalentemente, ma non esclusivamente, in neuroni dopaminergici e colecistochininergici (Seroogy e coll. 1987). I neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale hanno caratteristiche elettrofisiologiche simili a quelle già descritte a proposito dei neuroni dopaminergici della parte compatta e del tutto diverse da quelle dei neuroni non dopaminergici (Deniau e coll. 1980; German e coll. 1980; Yim e Mogenson 1980). Tuttavia in tutte le specie animali, i neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale differiscono dai neuroni dopaminergici della parte compatta per le loro minori dimensioni (Phillipson 1979a; osservazioni personali) oltre che per la presenza di peculiari proprietà farmacologiche (Mereu e coll. 1987). Pertanto, nonostante i tre raggruppamenti dopaminergici mesencefalici (la parte compatta della sostanza nera, l'area tegmentale ventrale e l'area retrorubrale) costituiscano una formazione unitaria sia dal punto di vista neurochimico che funzionale, essi sono dotati di differenze regionali non trascurabili. Nei primati è stata anche osservata la presenza di una organizzazione dendritica, che si distacca a raggiera dal pericario e ricorda la struttura isodendritica della formazione reticolare (Felten e Sladek 1983). I dendriti si organizzano anche in numerosi fascicoli e costituiscono un gran numero di contatti dendrodendritici, che interessano sia neuroni dopaminergici che non.

Odologia

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

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

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

Connessioni efferenti

La proiezione **mesencefalocorticale** comprende le vie dirette alla neocorteccia, ma non quelle dirette alla corteccia piriforme ed alla corteccia entorinale, che sono incluse nella proiezione mesencefalolimbica. La via mesencefalocorticale trae origine da neuroni prevalentemente dopaminergici situati nella regione più mediale della parte compatta e nell'area tegmentale ventrale (Albanese e Bentivoglio 1982). L'esistenza di un circuito dopaminergico diretto alla corteccia frontale è stata dapprima ipotizzata sulla base di dati biochimici (Thierry e coll. 1973) e poi è stata confermata da studi istochimici (Berger e coll. 1974, 1976; Hökfelt e coll. 1974a, b; Lindvall e coll. 1974). Secondo Lindvall e coll. (1978) la via mesencefalocorticale è composta da tre sistemi di proiezione, denominati anteromediale, sopraprinale e sopragenuale. Il **sistema anteromediale** si distribuisce soprattutto agli strati basali della porzione pregenuale della corteccia frontale anteromediale e deriva dall'area tegmentale ventrale e dalla porzione più mediale della sostanza nera (Lindvall e coll. 1974, 1978; Beckstead 1976; Beckstead e coll. 1979; Swanson 1982; Albanese e Minciacchi 1983). Il **sistema soprarinale** proietta prevalentemente agli strati corticali profondi del solco rinale, nel lobo frontale e deriva dalla porzione dorsolaterale dell'area tegmentale ventrale (Lindvall e coll. 1974, 1978; Fallon e coll. 1978a; Gerfen e Clavier 1979). Il **sistema sopragenuale** innerva invece gli strati superficiali (il secondo, il terzo e la parte esterna del primo strato) della corteccia cingolare anteriore, e trae origine prevalentemente dalla porzione mediodorsale della sostanza nera (Lindvall e coll. 1974, 1978; Carter e Fibiger 1977; Emson e Koob 1978; Swanson 1982).[22] Il **sistema pararinale** comprende invece un fascio di proiezioni dopaminergiche, che terminano intorno al solco rinale e sono in stretti rapporti topografici con il claustro (Fallon e coll. 1978a; Lindvall e coll. 1978). I terminali sono localizzati negli strati corticali profondi e rostralmente sono in continuità con quelli del sistema soprarinale. In parziale disaccordo con queste osservazioni, Markowitsch e Irle (1981) hanno osservato che le proiezioni corticali dell'area tegmentale ventrale sono più ampie di quanto qui descritto e si diffondono a tutti i territori della neocorteccia.

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

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

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

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

Vi è accordo generale sul fatto che i circuiti mesencefalici ascendenti siano organizzati in modo topografico. Questa affermazione è confermata dai dati raccolti sull'organizzazione della proiezione mesencefalostriatale e delle altre proiezioni di cui si è già detto (si veda pag. 80). Il problema ancora non risolto riguarda, però, la possibilità che esista un criterio organizzativo globale di questo ricco sistema di proiezioni ascendenti. La prima teoria a questo riguardo è stata formulata da Fallon e Moore (1978b), secondo cui vi sono tre principi organizzativi comuni a tutte le vie dopaminergiche mesencefalotelencefaliche. (1) Topografia dorsoventrale inversa: le cellule più ventrali del complesso dopaminergico mesencefalico proiettano a territori più dorsali del telencefalo, e viceversa (si vedano anche: Fallon e coll. 1978b). (2) Topografia mediolaterale: i neuroni con disposizione mediale nel mesencefalo proiettano a siti mediali del telencefalo. (3) Topografia anteroposteriore: le porzioni anteriori del complesso dopaminergico mesencefalico proiettano alle regioni più rostrali del telencefalo. Le ricerche successive hanno, però, mancato di confermare un'organizzazione così rigida, che peraltro non si integra nella struttura a mosaico del neostriato. Le ricerche condotte presso il laboratorio di Parent (1986) hanno mostrato che, nei primati, i neuroni della sostanza nera che proiettano al nucleo caudato ed al putamen sono distribuiti a mosaico all'interno della sostanza nera. Questo autore ritiene, perciò, che nella parte compatta esista una distribuzione topografica a mosaico e nella parte reticolata vi sia una distribuzione a strati.

IL NUCLEO PEDUNCOLOPONTINO

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONI

In sintesi, è possibile affermare che le conoscenze anatomiche sulla struttura e sull'organizzazione dei gangli motori consentono oggi di tracciare per la prima volta un quadro sintetico. In primo luogo, è possibile identificare quali siano le strutture anatomiche che compongono i gangli motori (tabella 3) e di escludere da questo insieme formazioni che vi erano tradizionalmente incluse (ad esempio, il nucleo rosso). Inoltre, oggi vi è la disponibilità di molte nuove informazioni sui neurotrasmettitori utilizzati dai neuroni e sul significato funzionale dei collegamenti. Pertanto, i tentativi di interpretare la fisiopatologia dei gangli motori, a cui si farà cenno nel capitolo seguente, oggi si basano su conoscenze consolidate e coerenti. D'altra parte, le conoscenze anatomiche sono ancora evidentemente incomplete, come risulta da quanto è stato fin qui riferito. Il principale aspetto che richiede approfondimenti è rappresentato dalla conoscenza della organizzazione intrinseca del neostriato. È chiaro che all'interno del neostriato si verificano importanti interazioni tra le proiezioni afferenti, le proiezioni efferenti e gli interneuroni striatali. La conoscenza dettagliata di tali interazioni è indispensabile per interpretare i meccanismi di funzionamento di tutto il sistema dei gangli motori.

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

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

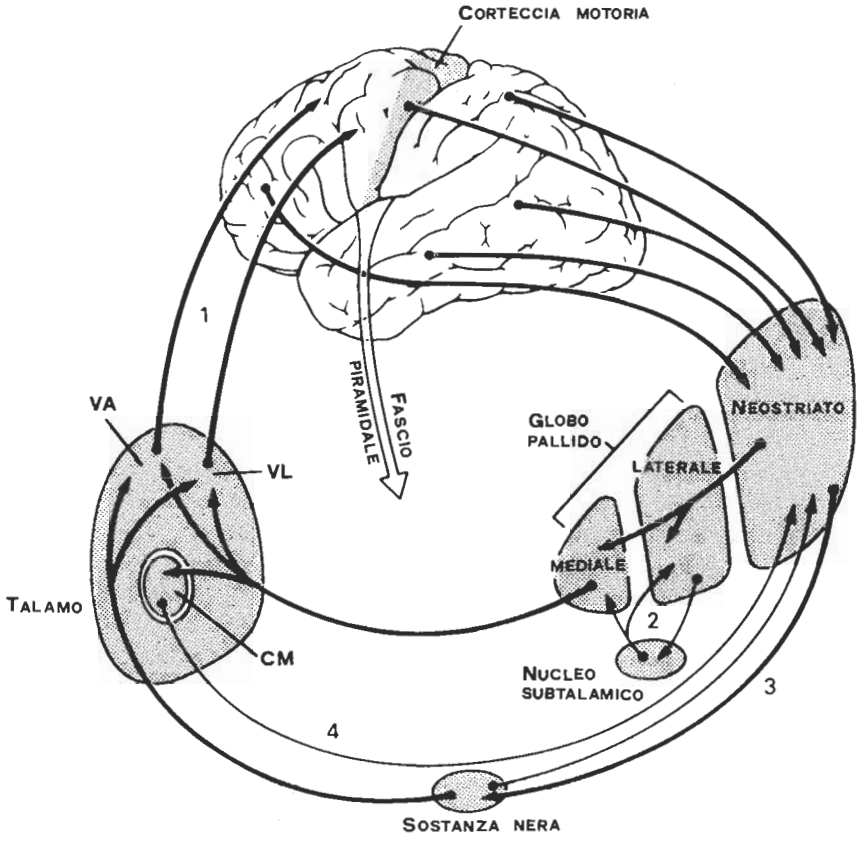


Fig. 32 - La complessa organizzazione anatomica dei circuiti che fanno capo ai gangli motori è stata semplificata da DeLong (1974) in questo schema, che illustra le principali connessioni afferenti, efferenti ed intrinseche dei gangli motori. **1.** Il circuito principale incanala le informazioni dalla 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 aggiungere 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 cortico-strio-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).

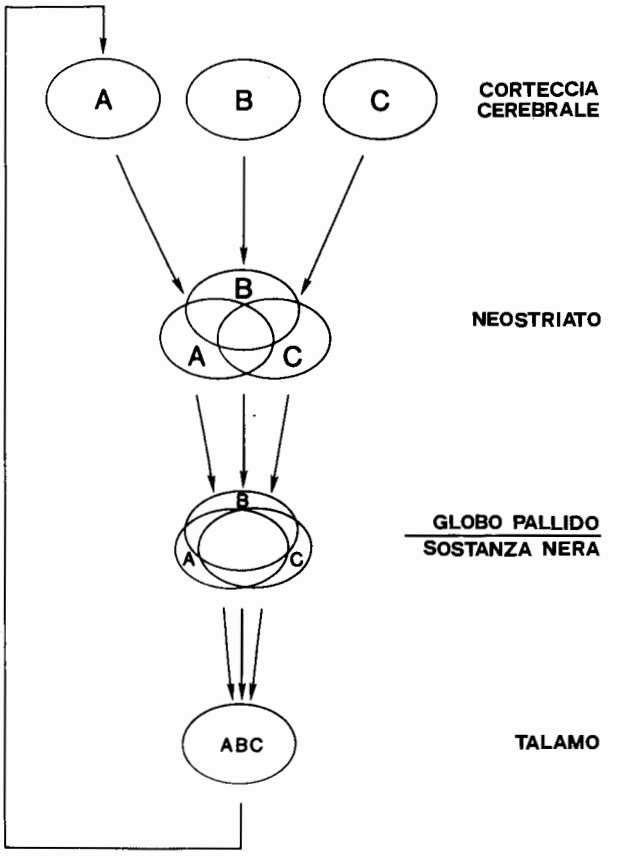


Fig. 33 - Oganizzazione generale del flusso di informazioni che vengono elaborate nel tragitto attraverso i gangli motori, il talamo e la corteccia cerebrale. Ciascun circuito riceve informazioni da diverse aree corticali con competenze funzionali tra loro correlate (A, B, C). Queste inviano proiezioni 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 infomazioni si sovrappongono del tutto a livello del talamo. L'unità regionale talamica, così costituita dalla sovrapposizione di più informazioni, invia un riscontro rettroattivo 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

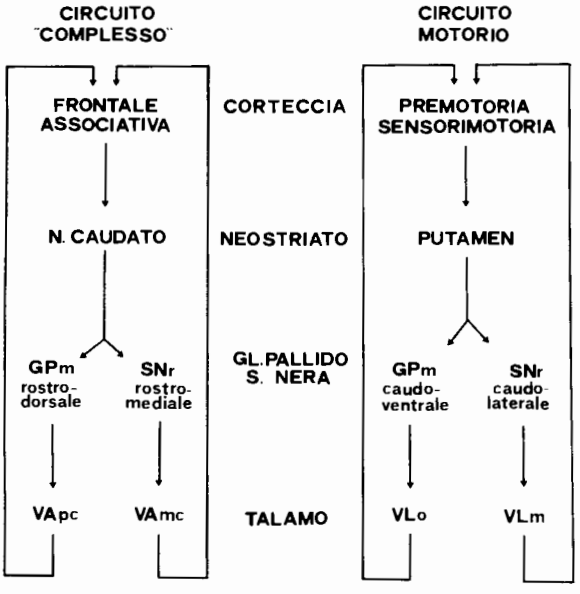


Fig. 34 - I due principali circuiti di elaborazione del corpo striato: il circuito di sinistra, che fa capo al nucleo caudato, svolge soprattutto compiti associativi; quello di destra, che fa capo al putamen, svolge soprattutto compiti motori. I due circuiti hanno un'organizzazione simile, ma una topografia 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.

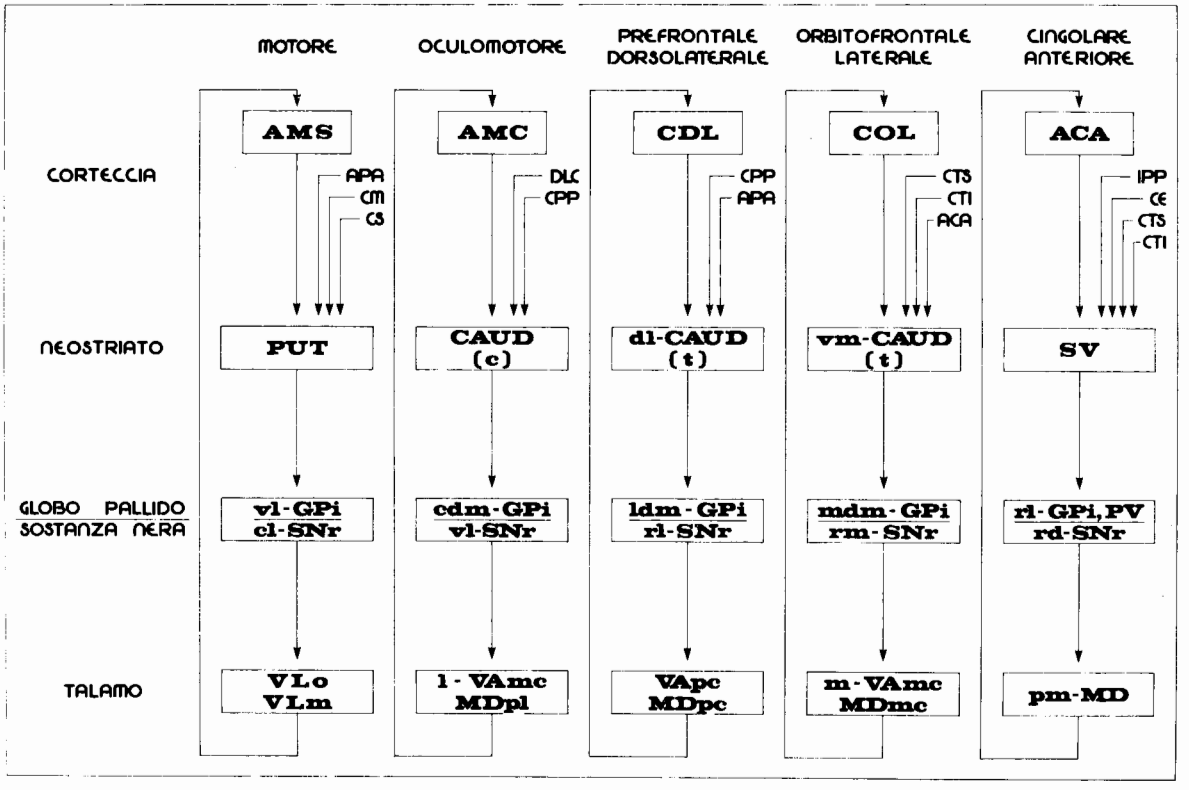


Fig. 35 - Organizzazione parallela dei cinque circuiti che collegano la corteccia cerebrale, i gangli motori ed il talamo. Come descritto nel testo, ciascuno di questi circuiti è collegato a porzioni specifiche della corteccia cerebrale, del neostriato, del globo pallido, della sostanza nera e del talamo. **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); 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-, rostrodorsale; rl-, rostrolaterale; rm-, rostromediale; 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 mobilizzazione 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 mobilizzazione 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 ne 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; Selemon 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 paralamellare 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 origine 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; Baleydier e Mauguiere 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 precommissurale 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 rostrodorsale della sostanza nera, ma anche alla porzione rostrolaterale 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; Baleydier e Mauguiere 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, come 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 somestesiche 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 rubrospinale, 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 rubrospinale 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)

Tipi di movimento	*Livello di programmazione motoria*[1]
	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, poiché 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 avvengano 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 Khoshbin 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 neurotrasmissione, 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 farmacobiochimico 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 dopaminergico 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 neurolettici, 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 laterale) 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 pallidosubtalamici. (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 encefalinergici, 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.

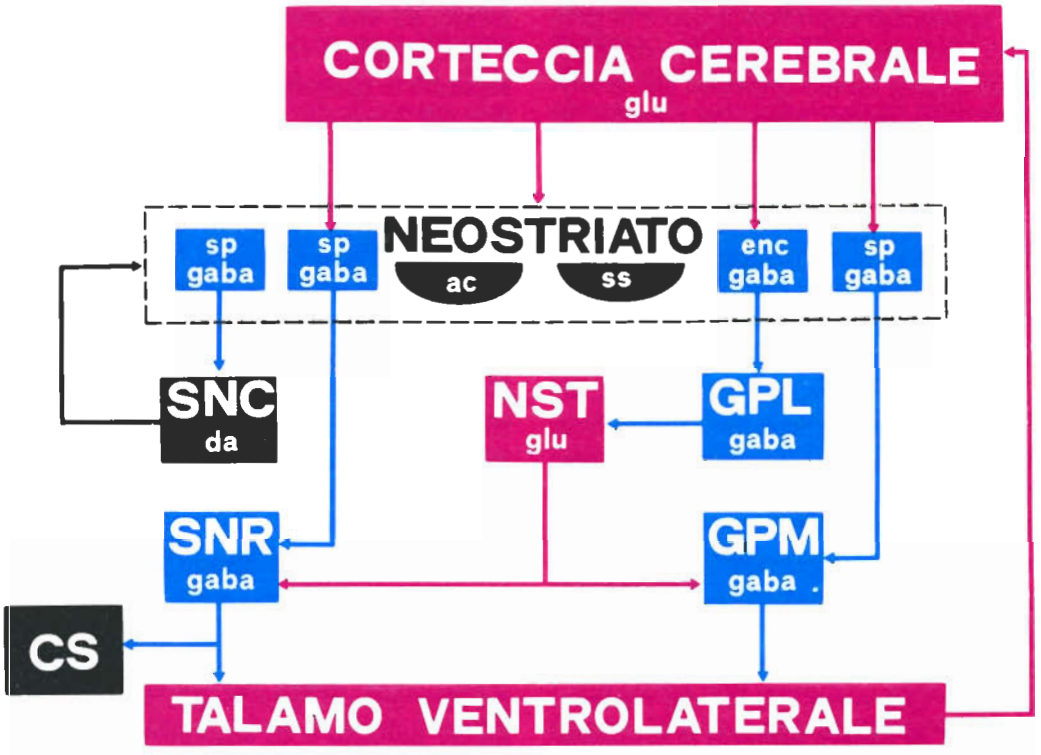


Fig. 36 - Schema a blocchi della organizzazione anatomofunzionale dei gangli motori in condizioni normali. Il colore rosso indica eccitazione, il colore blu indica inibizione. Il nero è utilizzato per le strutture con attività duplice o complessa (ad esempio, per il circuito dopaminergico nigrostriatale) 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'ipercinesia (figura 37). Secondo Albin e coll. (1989), nelle fasi iniziali della malattia di Huntington si verifica un'analoga 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-

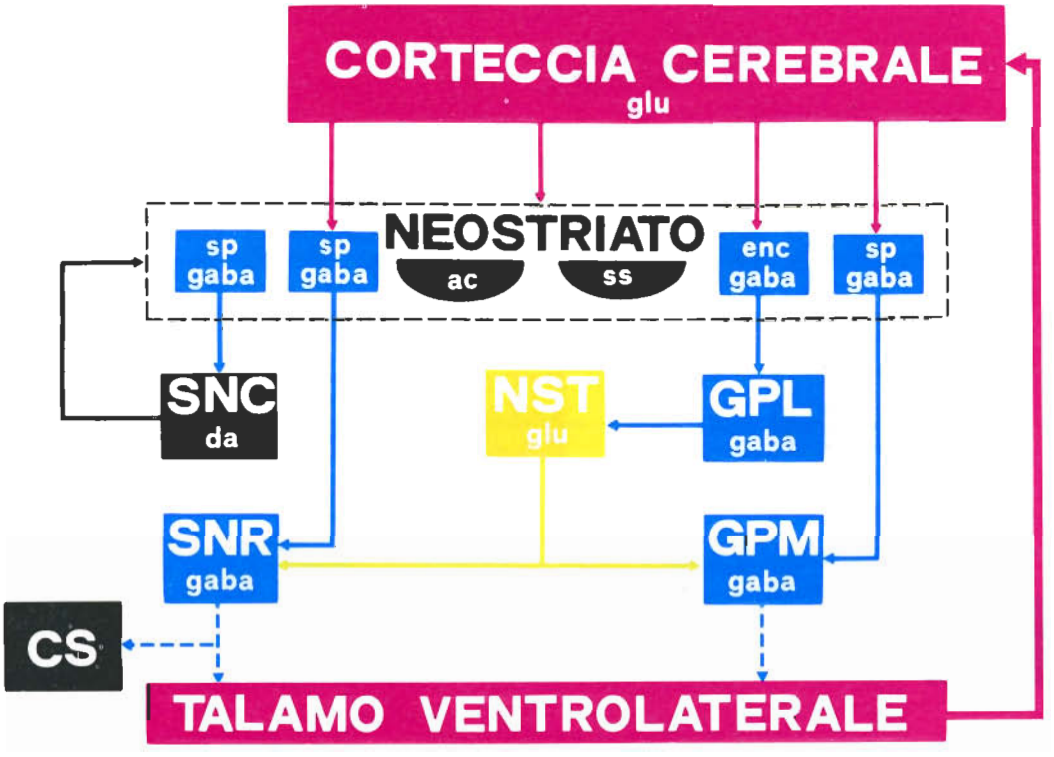


Fig. 37 - Questo schema a blocchi riassume le alterazioni fisiopatologiche dei gangli motori nell'emiballismo. I colori e le abbreviazioni sono usati come nella figura 36. Il tratteggio indica una riduzione di attività, l'aumento di spessore delle linee indica un incremento di attività. Il colore giallo 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 pallidosubtalamici 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

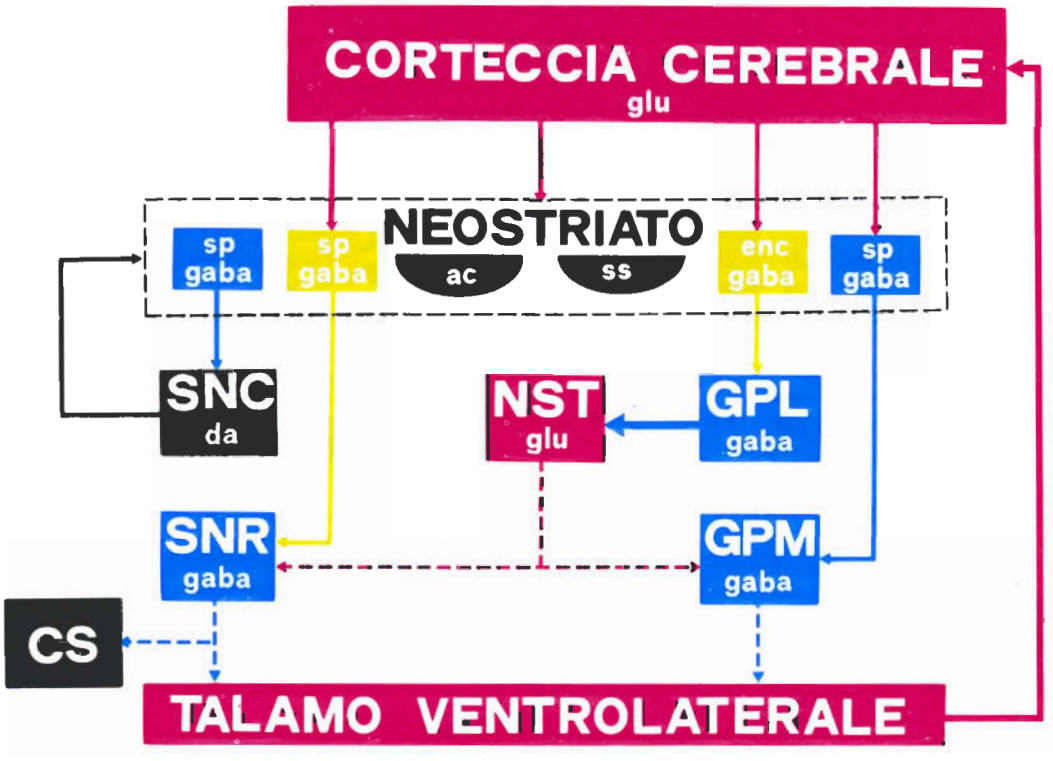


Fig. 38 - Questo schema a blocchi riassume le alterazioni fisiopatologiche dei gangli motori nelle fasi iniziali della malattia di Huntington. I colori e le abbreviazioni sono usati come nella figura 36. Il tratteggio indica una riduzione di attività, l'aumento di spessore delle linee indica un incremento 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.

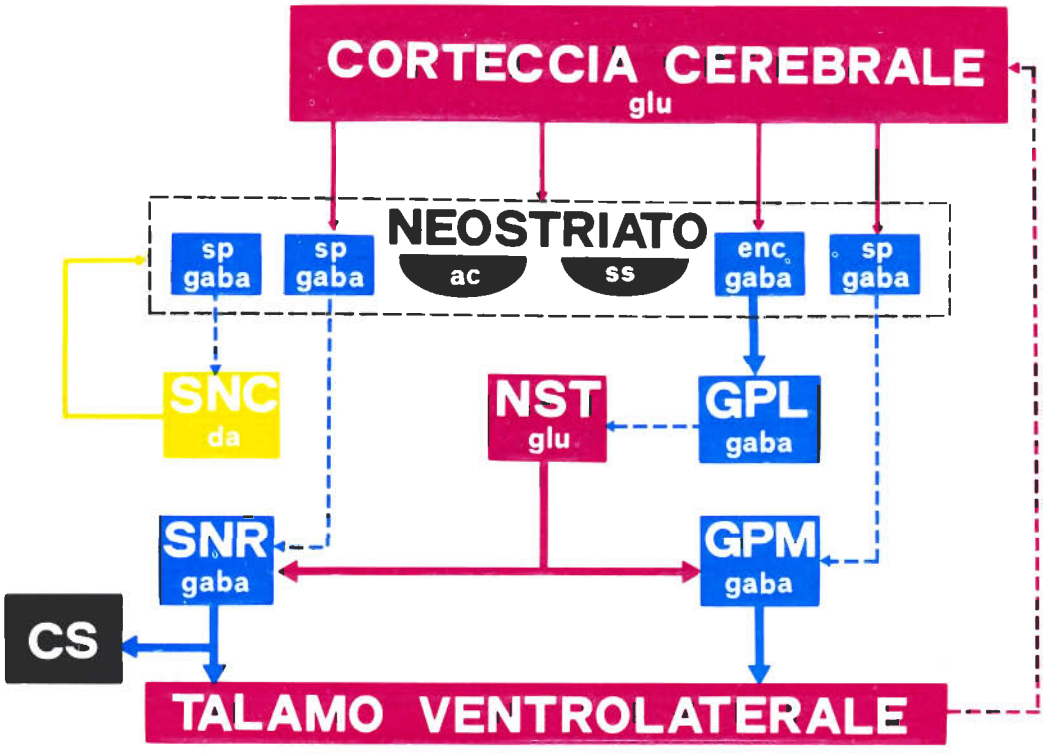


Fig. 39 - Questo schema a blocchi riassume le alterazioni fisiopatologiche dei gangli motori nel morbo di Parkinson. I colori e le sue abbreviazioni sono usati come nella figura 36. Il tratteggio indica una riduzione di attività, l'aumento di spessore delle linee indica un incremento di attività. Il 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.

Parametro di valutazione	*M. di Parkinson*	*M. di Huntington*
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

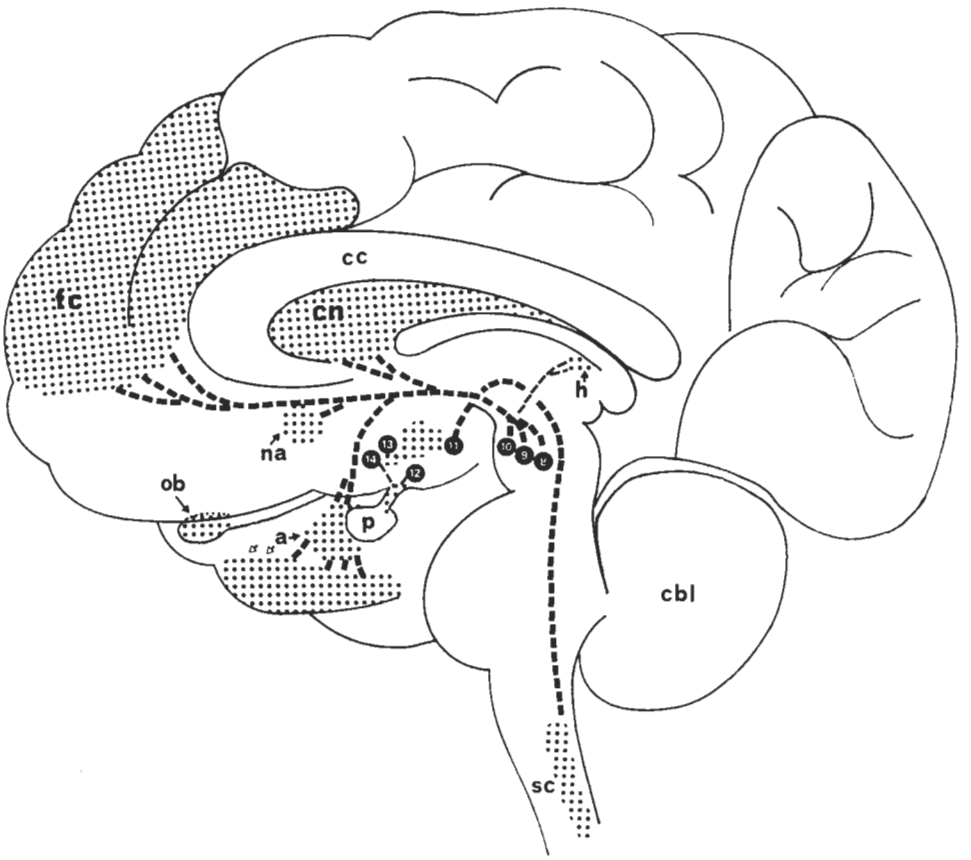


Fig. 40 - Rappresentazione schematica della organizzaione delle principali componenti del sistema dopaminergico centrale, osservate in proiezione sagittale lungo la linea mediana dell'encefalo. La distribuzione topografica dei neuroni dopaminergici è rappresentata da cerchi numerati; le linee tratteggiate 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 dopaminomimetici. 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-

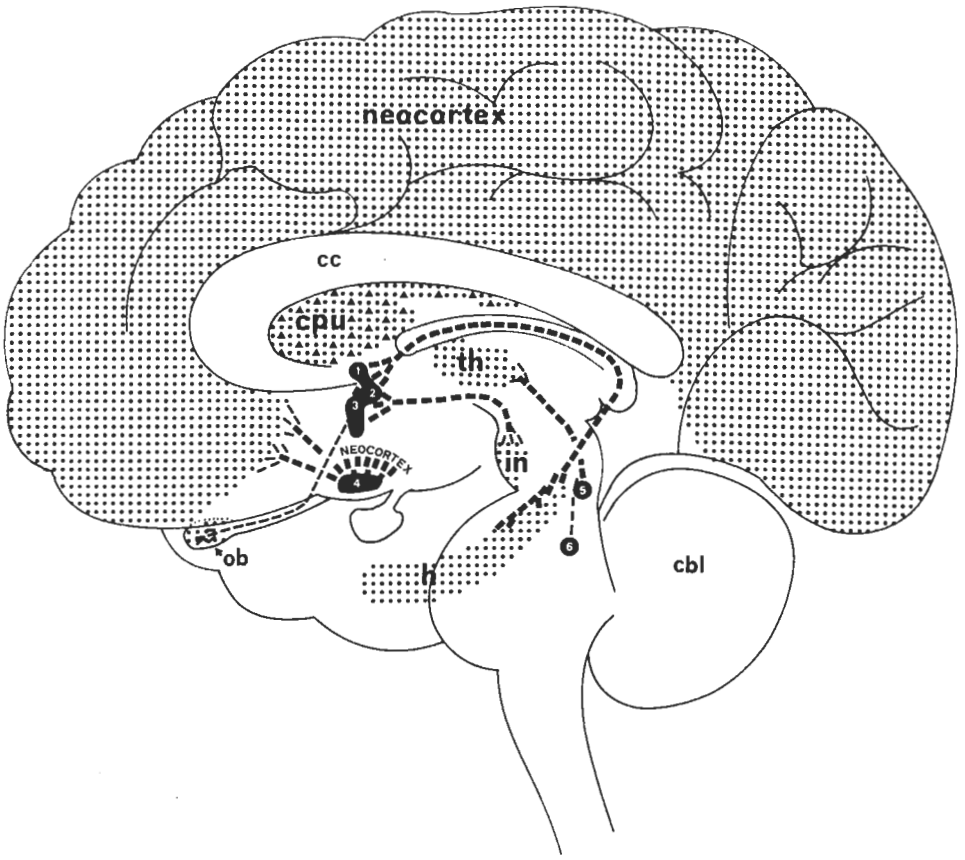


Fig. 41 - Rappresentazione schematica della organizzazione delle principali componenti del sistema colinergico centrale, osservate in proiezione sagittale lungo la linea mediana dell'encefalo. La distribuzione topografica dei neuroni colinergici proiettivi è rappresentata da cerchi numerati; gli interneuroni 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, ragruppamenti 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-

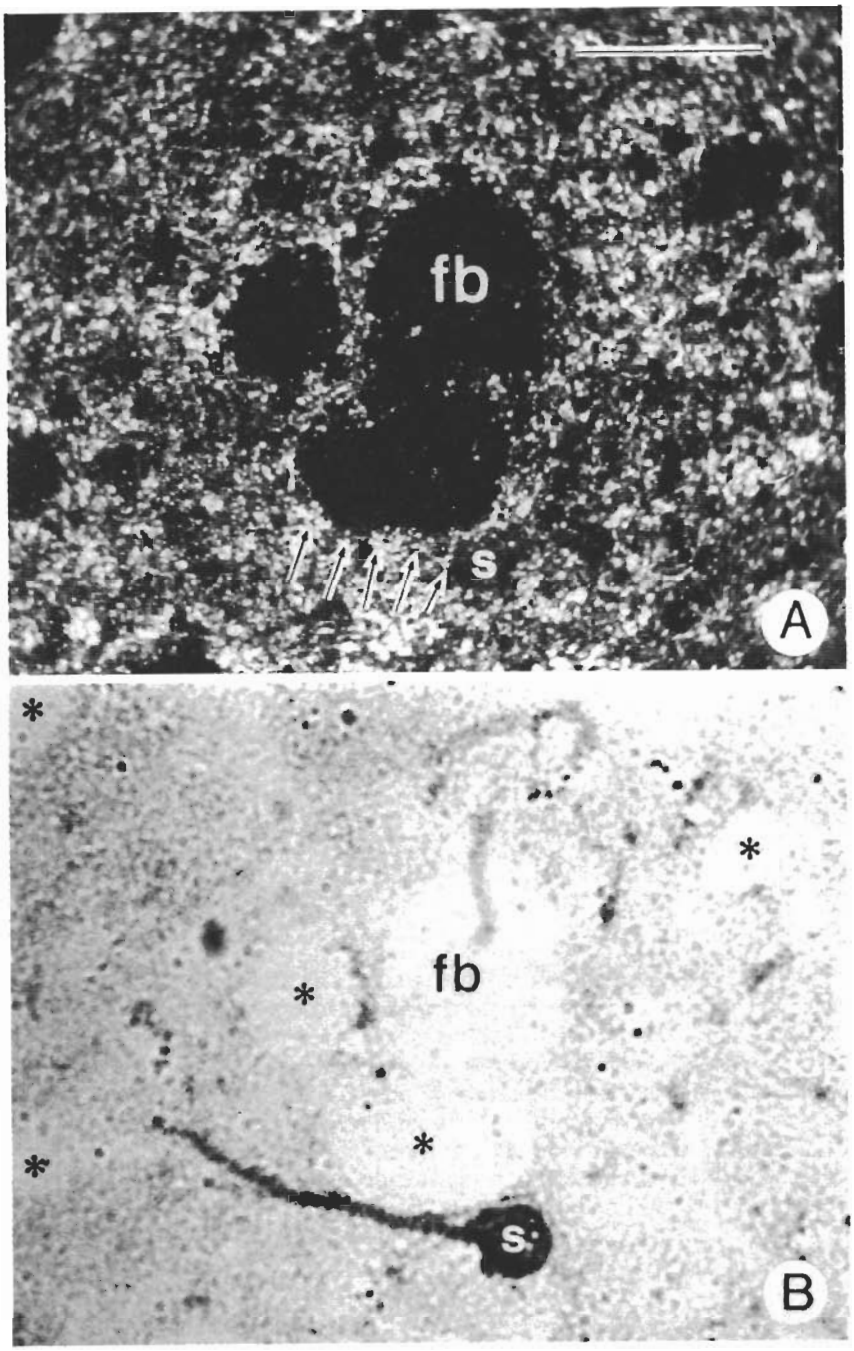


Fig. 42 - Questa immagine, scattata nel laboratorio del professor Butcher presso la università di California a Los Angeles, costituisce la prima dimostrazione che i terminali dopaminergici giungono in diretto contatto con gli interneuroni colinergici striatali. **A,** colorazione delle catecolamine con 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).

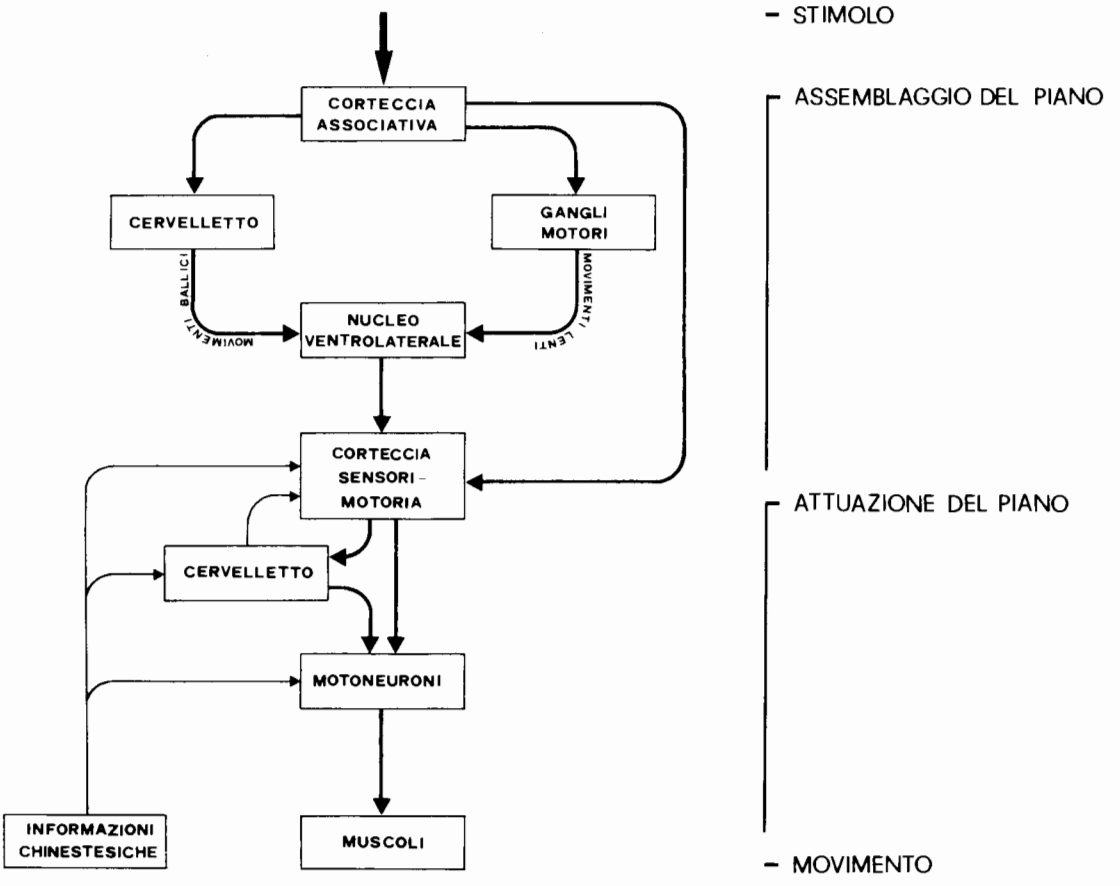


Fig. 43 - Rappresentazione schematica delle strutture e delle connessioni responsabili dell'assemblaggio e dell'attuazione dei piani di moto. Lo stimolo a muoversi può derivare dall'ambiente esterno (attraverso i sensi) o può essere, invece, il frutto dell'attività ideativa. Il piano di moto, assemblato 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.

SEGNI E SINTOMI: SEMEIOLOGIA E PATOGENESI

I disturbi del movimento sono caratterizzati dalla comparsa di sintomi che alterano la corretta esecuzione dei movimenti. La identificazione di segni **positivi**, che danno l'impressione di aggiungersi al movimento normale, e di segni **negativi**, che rappresentano un impedimento alla esecuzione di movimenti corretti, risale a Jackson (1868, 1873, 1884). Questi ha ritenuto infatti, che i segni negativi siano l'espressione diretta degli effetti di una lesione cerebrale e che i segni positivi derivino dalla liberazione o dalla disinibizione, in seguito alla lesione, di altre parti del sistema nervoso. Questa impostazione è alla base di schematismi talora troppo riduttivi, come nel caso della descrizione della semeiologia del morbo di Parkinson, in cui l'acinesia (segno negativo) si associa in modo così caratteristico con il tremore (segno positivo), da aver indotto Parkinson (1817) a coniare l'ossimoro "paralisi agitante" (*shaking palsy* oppure *paralisis agitans*, secondo la dizione latina, più diffusa, introdotta da Hall nel 1841). Il riduzionismo descrittivo nella semeiologia dei disturbi del movimento deriva anche dalla tradizionale necessità di distinguere il campo di azione dello psichiatra da quello del neurologo. Si tratta di un'esigenza difficile da soddisfare, poiché non c'è dubbio che i disturbi del movimento comprendano segni tipicamente psichiatrici accanto ad altri neurologici o comuni alle due discipline. Lees (1985) ha indicato la ricchezza semeiologica del sistema motorio nell'ambito delle discipline neuropsichiatriche, e ha sottolineato come la possibilità di suddividere i diversi quadri semeiologici in categorie autonome si basi soprattutto su di un approccio privo di pregiudizi. Va tuttavia precisato che il campo semeiologico dei disturbi del movimento è quasi completamente compreso nell'ambito della semeiotica neurologica (figura 44). Di questa fanno parte anche disturbi, che nella pratica clinica taluni ancora ritengono di natura funzionale, quali i tic, le iperecplessie o alcune forme distoniche localizzate (ad esempio, il blefarospasmo). La semeiologia del movimento di stretta pertinenza psichiatrica comprende i quadri inclusi nella sintomatologia della schizofrenia (ad esempio, i manierismi e le stereotipie) e le attività manipolatorie del corpo (ad esempio, la tricotillomania).

La varietà dei segni associati ai disturbi del movimento rende ragione della fortuna del termine extrapiramidale, di cui si è già detto nel primo capitolo, e dello sviluppo di espressioni usate per indicare categorie di segni, sull'uso delle quali non vi è accordo unanime. Le **ipercinesie** comprendono tutti i movimenti involontari caratterizzati da segni positivi: si tratta di una espressione di carattere generale, che esclude in pratica solo l'acinesia (o ipocinesia) e le alterazioni del tono muscolare; il suo uso risale alla distinzione dicotomica citata all'inizio del capitolo. Le **discinesie** sono più difficili da definire, qualora si voglia rispettare il significato etimologico del prefisso, che indica una anomalia del movimento non caratterizzata in senso ipercinetico o ipocinetico. Secondo Marsden (1986) le discinesie rappresentano una "espressione clinica che indica cinque categorie principali di segni: i tremori, la corea e il ballismo, le mioclonie, i tic, e le distonie". In pratica questa espressione viene utilizzata nella letteratura anglosassone corrente come un termine generale, per indicare tutti i disturbi del movimento con l'esclusione della rigidità e dell'acinesia, oppure, in modo specifico, per indicare i disturbi del movimento indotti da neurolettici (discinesie tardive).

La varietà semeiologica delle discinesie co-

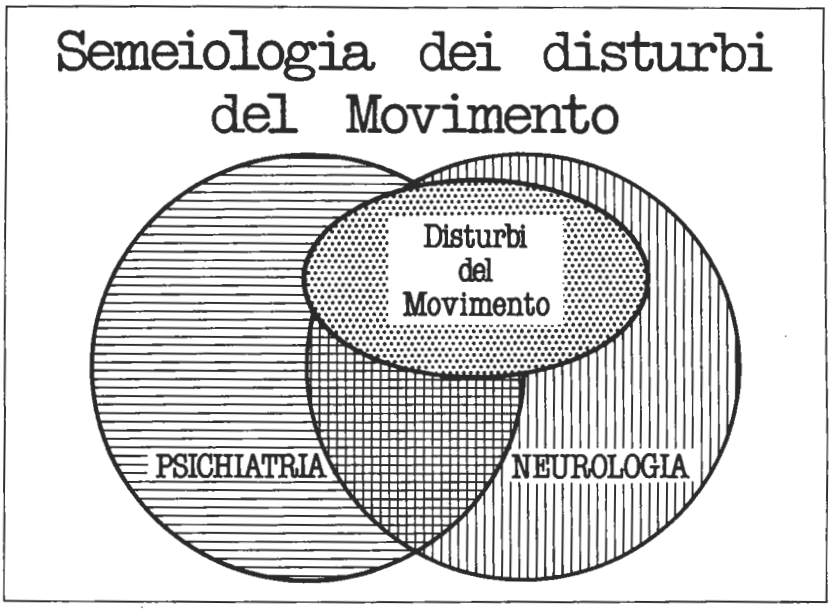


Fig. 44 - I disturbi del movimento sono contenuti quasi esclusivamente nel campo semeiologico della neurologia; tuttavia, la maggior parte del campo semeiologico dei disturbi del movimento ha anche rilevanza nella semeiologia psichiatrica.

stituisce un aspetto molto peculiare, che ha stimolato l'analisi di molti ricercatori. La categorizzazione clinica consente di distinguere le principali forme semeiologiche di movimenti involontari (il tremore, la corea, l'atetosi, il ballismo, la mioclonia, la distonia e il tic) e suggerisce che le differenze semeiologiche dipendano da cause o da meccanismi patogenetici diversi. In realtà, come si vedrà più avanti, la corea, il ballismo e l'atetosi rappresentano espressioni diverse di un'unica forma ipercinetica, che può comparire in forma tipica (la corea), in forma molto accentuata e localizzata (il ballismo), in forma distrettuale ed attenuata (l'atetosi), oppure in forma combinata (la coreoatetosi). L'identificazione semeiologica delle ipercinesie costituisce un compito non sempre facile, che si basa soltanto sull'esame clinico, poiché non esistono prove di laboratorio in grado di confermare l'identità semeiologica di quanto osservato. Questa considerazione spiega perché le diverse ipercinesie siano state riconosciute con una certa gradualità. L'identificazione del tremore risale alla tradizione antica ed alle nozioni comuni. L'uso del termine corea in medicina risale al Cinquecento ed al Seicento. In pratica, fino al secolo scorso, la maggior parte dei disturbi del movimento sono stati classificati come corèe o tremori; lo stesso tipo di generalizzazione può essere riconosciuta nelle osservazioni di persone poco esperte, come si nota, ad esempio, nella raccolta dell'anamnesi di pazienti con disturbi del movimento. Le osservazioni cliniche eseguite nell'Ottocento e nel Novecento hanno permesso di identificare diverse nuove forme semeiologiche di ipercinesie; alcune di queste hanno mantenuto una individualità clinica, altre, invece, hanno rappresentato descrizioni episodiche. È questo il caso, ad esempio, della corea elettrica.

Le ricerche fisiologiche, biochimiche e anatomiche dei singoli disturbi del movimento indicano che alle diverse entità semeiologiche non corrisponde sempre un solo meccanismo patogenetico. È questo il caso, ad esempio, della mioclonia, il più semplice dei movimenti in-

volontari, che si manifesta semplicemente come una brusca contrazione muscolare, ma deriva, in realtà, da forme morbose eterogenee. La comparsa di ipercinesie si associa talora a variazioni del tono muscolare e della postura, che caratterizzano il quadro semeiologico in modo così caratteristico da costituire elementi indispensabili per la diagnosi; è questo il caso, ad esempio, della rigidità parkinsoniana o della ipotonia coreica. Vi è poi il caso della distonia, che non si accompagna a variazioni del tono muscolare, ma trae il nome proprio dalla convinzione di Oppenheim (1911) che la distonia sia causata dalla combinazione di ipotonia ed ipertonia. Queste considerazioni indicano la necessità di definire le caratteristiche delle alterazioni del tono muscolare e della postura prima di affrontare lo studio semeiologico dei disturbi del movimento.

ALTERAZIONI DEL TONO MUSCOLARE E DELLA POSTURA

Lo studio del tono muscolare pone importanti problemi terminologici, fisiopatologici e clinici. Il termine deriva dal greco *τόνος*, che significa tensione; Sherrington (1919) ha sostenuto che la parola tono sia stata usata da Galeno per designare un'attività posturale, e sia stata poi ripresa da Fabricius (Von Hilden 1646). L'uso di questo termine per descrivere l'attività muscolare deriva da Müller (1908), che ha definito il tono una "leggera tensione contrattile a riposo". Hall (1850) e Goltz (1874) hanno sottolineato il ruolo delle proiezioni afferenti sensitive cutanee nella genesi del tono muscolare. Charcot (1872-1873) ha ritenuto che il tono muscolare derivi da una leggera tensione attiva che produce una contrazione permanente; questa impostazione è stata poi accettata anche da Bennett (1887) e da Brissaud (1895).

La convinzione che esista una tensione muscolare a riposo ha permesso di definire il concetto clinico di ipotonia, osservata per la prima volta nella tabe dorsale come "uno speciale stato di flaccidità dei muscoli" (Frenkel 1896). La possibilità che il tono muscolare possa essere alterato anche in eccesso è stata presa in considerazione solo più tardi, quando si è affermata la definizione semeiologica del tono muscolare basata sulla valutazione della resistenza opposta alla mobilizzazione passiva in condizioni di riposo (Holmes 1939; Hoefer 1941). L'incremento della resistenza passiva degli arti, che oggi viene comunemente definito spasticità o ipertonia piramidale, è stato inizialmente descritto con il termine contrattura. Infatti, secondo Charcot (1872-1873) la sindrome piramidale è caratterizzata da una ipotonia che progressivamente diviene non più valutabile a causa dello sviluppo della "contrattura piramidale". Il termine ipertonia (*hypertonicity*) è stato introdotto nel linguaggio sperimentale dalle ricerche di Ferrier (1876), di Jackson (1881) e di Bastian (1886), volte a chiarire il ruolo svolto dal cervelletto nel controllo dell'attività riflessa spinale. In seguito, altri autori hanno cercato di distinguere, nella valutazione della resistenza passiva alla mobilizzazione, una componente dovuta alla contrazione riflessa da un'altra dovuta alle proprietà intrinseche (in particolare, l'elasticità) del muscolo (McKinley e Berkwitz 1933; Weddel e coll. 1944; Broman 1949; Foley 1961; Stolov 1966; Herman 1970). Thomas e Ajuriaguerra (1949) hanno distinto tre caratteristiche del tono muscolare: la "consistenza", che indica la capacità di sostegno posturale, la "passività", che indica l'ampiezza dei movimenti pendolari che le estremità compiono dopo scuotimento passivo e la "estensibilità", che indica la resistenza opposta da un muscolo rilassato allo stiramento passivo. La valutazione della resistenza passiva alla mobilizzazione si basa su criteri empirici, la cui interpretazione fisiopatologica non è unanime; essa rappresenta, però, il mezzo più comunemente usato in clinica per studiare il tono muscolare.

Nel 1931, una sessione molto animata del congresso internazionale di neurologia di Ber-

na è stata dedicata alla definizione del concetto di tono muscolare. In quella occasione, Sherrington ha condannato con decisione l'uso di questa espressione. D'altra parte, un problema analogo si pone per il termine contrattura, che è stato utilizzato da autori francesi (Charcot 1872-1873; Brissaud 1880; Richet 1881), per indicare una contrazione attiva quale quella osservata nella sindrome piramidale. Contemporaneamente lo stesso termine è stato anche utilizzato da autori in lingua anglosassone per indicare "spasmi tonici muscolari di lunga durata" (Dana 1897). Cooper (1917) ha definito la contrattura un termine "non scientifico e inadeguato" e Gasser (1930) ha ritenuto che l'eterogeneità delle sindromi indicate con questo termine ne imponga l'abbandono. Ranson e Sams (1928) hanno coniato l'espressione "contrattura miostatica" per designare le condizioni di raccorciamento permanente dei muscoli osservati al di fuori di qualunque attività nervosa.

Sulla base delle considerazioni critiche avanzate da diverse fonti (Cobb e Wolff 1932; Hoefer 1941; Weddel e coll. 1944; Broman 1949; Clemmesen 1951; Rushworth 1962), oggi vengono generalmente valutati solo gli ultimi due criteri di Thomas e Ajuriaguerra (1949) per definire i caratteri di normalità del tono muscolare o per identificare le ipotonie dovute a lesioni periferiche o centrali. La tensione muscolare osservata in clinica (il tono) è l'espressione delle variazioni della rigidità[30] e della viscosità dei muscoli in funzione del carico applicato e dei gradi di libertà del sistema (si veda: Houk e Rymer 1981). La rigidità deriva sia da componenti intrinseche del muscolo (è, in pratica, l'inverso dell'elasticità) che da meccanismi riflessi legati all'innervazione neuromuscolare (figura 45). La viscosità è invece una caratteristica fisica del muscolo. Questi principi possono essere naturalmente anche applicati allo studio dei muscoli lisci. Ad esempio, Bozler (1948) ha usato il termine "tono" per indicare "il grado di fluttuazione della tensione o della lunghezza [dei muscoli viscerali], a cui possono sovrapporsi brevi contrazioni". Il concetto di "tono vegetativo" si è poi ampliato fino ad includere i meccanismi omeostatici che controllano l'equilibrio tra il sistema ortosimpatico ed il parasimpatico (si veda Ferrari 1985). Da qui deriva anche l'uso del termine "distonia neurovegetativa", che non ha alcun rapporto con le distonie di cui si dirà più avanti.

A causa della sua imprecisione, in questo testo non verrà utilizzato il termine ipertonia, che è ancora diffuso nel linguaggio clinico corrente come espressione generale, per indicare sia la spasticità (ipertonia piramidale o spastica) che la rigidità[31] (ipertonia "extrapiramidale" o plastica) ed è talora confuso con la paratonia (ipertonia da opposizione). Nonostante il termine **spasticità** sia stato oggetto di critiche,[32] così come la maggior parte dei termini che si riferiscono alle alterazioni del tono e della postura, il suo uso è avvalorato da una ricca tradizione neurofisiologica (si veda, ad esempio: Ruch 1965). Il termine spasticità verrà utilizzato in questo testo per indicare le alterazioni del tono che costituiscono la sindrome piramidale; queste sono caratterizzate da "un incremento della resistenza ai movimenti passivi prodotto da una riduzione della soglia di eccitabilità dei riflessi da stiramento tonico e fasico" (Holmes 1946). Il fenomeno del coltello a serramanico è un segno clinico di spasticità. Il termine **rigidità** indica, inve-

30. In questo capoverso il termine rigidità è utilizzato per indicare le caratteristiche fisiche del muscolo, cioè la *stiffness*, che sono paragonabili a quelle di una molla. Non vi è alcuna relazione con la terminologia clinica omonima.

31. L'uso del termine ipertonia, come sinonimo di rigidità, implica in sostanza l'accettazione dell'ipotesi che la rigidità sia dovuta ad un'accentuazione del riflesso tonico miotatico (Hoffman 1934; Wiesendanger 1972), il che, come si vedrà, è vero solo in parte.

32. Broman (1962) ha sottolineato che la definizione di spasticità è divenuta così vasta da essere inaccettabile, poiché, come commentano Pedersen e Arlien-Sborg (1972), ciascun autore utilizza una sua definizione personale.

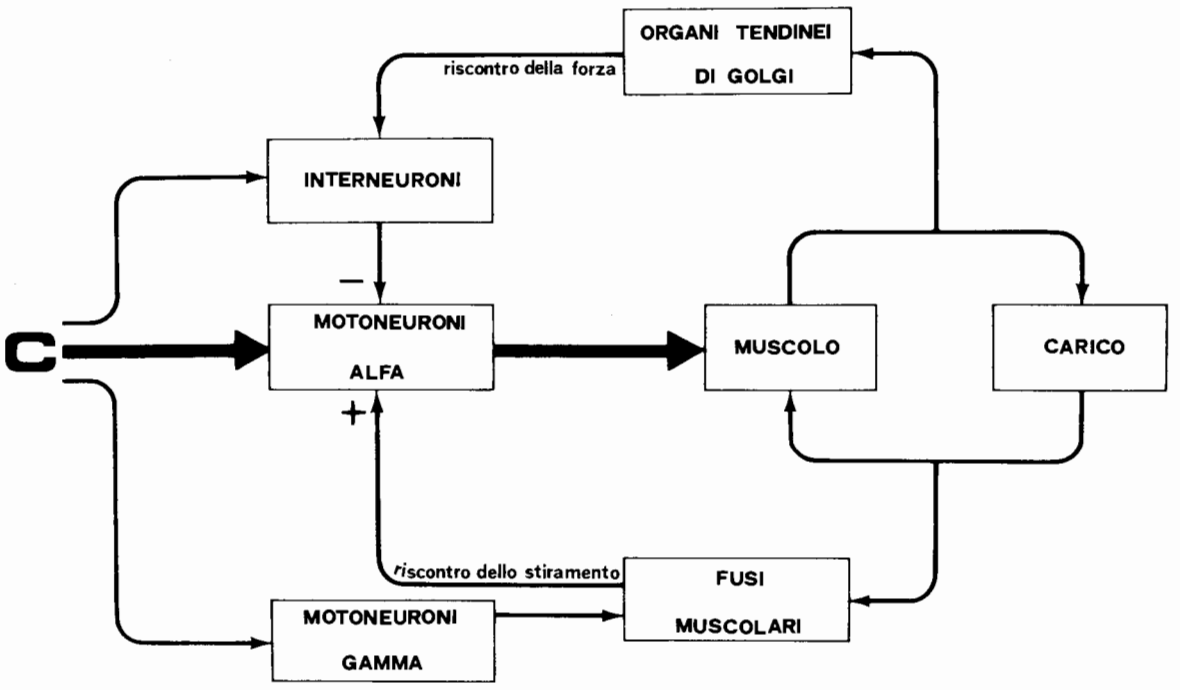


Fig. 45 - La rigidità muscolare è sotto il controllo retroattivo delle variazioni di forza e di lunghezza applicate al muscolo. Questo schema semplifica le condizioni reali ed indica che il carico produce sia variazioni di lunghezza che di tensione dei muscoli. Le variazioni di lunghezza sono percepite dai fusi muscolari, la cui innervazione sensitiva facilita (come indicato dal segno +) l'attività dei motoneuroni alfa che innervano il muscolo. Le variazioni di tensione sono percepite dagli organi tendinei di Golgi, che inibiscono i motoneuroni alfa mediante l'azione di interneuroni (come indicato dal segno -). I segnali centrali di controllo (C) possono influenzare sia il circuito sensibile alle variazioni di lunghezza (poiché agiscono sui fusi attraverso i motoneuroni gamma), che quello sensibile alle variazioni di forza (poiché agiscono sugli interneuroni inibenti). Da Carew (1985), con modifiche.

ce, un incremento della resistenza ai movimenti passivi prodotto da un'accentuazione dei riflessi transcorticali. La rigidità non si manifesta con il segno del coltello a serramanico, poiché è caratterizzata da una resistenza uniforme e continua per tutto l'arco dello stiramento passivo di un'articolazione. Il fenomeno della ruota dentata[33] è un segno clinico di rigidità.

La rigidità può essere valutata con la mobilizzazione passiva degli arti. Nella maggior parte dei pazienti è presente per tutta l'estensione del movimento passivo, ha una intensità costante sia nei muscoli flessori che in quelli estensori ed è interrotta regolarmente (con frequenza di 5-6 Hz) dal fenomeno della ruota dentata. La rigidità persiste per tutto il tempo dello stiramento passivo di un'articolazione ed

33. Il fenomeno della ruota dentata è detto impropriamente anche troclea (un vocabolo che deriva dai termini greco τροχιλία e latino *trochlea* e significa puleggia); esso accompagna in modo così caratteristico la rigidità nelle sindromi rigido-acinetiche, da giustificare l'espressione "rigidità con segno della ruota dentata" (*cogwheel rigidity*, secondo l'uso inglese). È possibile, però, che la patogenesi di questo segno sia indipendente da quella della rigidità e sia invece da ricondurre alla fenomenologia del tremore (Barbeau 1986).

è, in genere, indipendente dalla sua velocità. In alcuni pazienti è possibile osservare che la resistenza allo stiramento passivo è tanto maggiore quanto minore è la sua velocità; in altri casi, invece, la mobilizzazione passiva produce una contrazione paradossale dei muscoli raccorciati (fenomeno di Westphal o reazione di accorciamento). Angel (1983) ha osservato che la reazione di accorciamento non rappresenta un fenomeno paradossale, poiché deriva dall'accentuazione del riflesso di accorciamento fisiologico. La rigidità interessa in modo sostanzialmente equivalente sia i distretti prossimali che quelli distali degli arti ed è accentuata dai movimenti degli arti controlaterali (sia volontari, che passivi), dalla tensione emotiva e dall'ansia.

La **postura** è definita come la posizione assunta dal corpo nello spazio e mantenuta in modo attivo contro le forze che tendono a modificarla, prima, tra tutte, la forza di gravità. La postura è influenzata dal tono muscolare, come già dimostrato da Liddell e Sherrington (1924), ma non ne rappresenta un effetto diretto, come hanno sostenuto Thomas e Ajuriaguerra (1949) quando hanno definito la "consistenza del tono muscolare". Pertanto in questo testo non verrà utilizzata l'espressione tono posturale, che può generare confusione. La postura somatica viene mantenuta nei mammiferi anche per mezzo di riflessi posturali, che sono normalmente difficili da misurare, ma risultano evidentemente alterati in condizioni patologiche. Nei paragrafi che seguono si cercherà di riassumere l'evoluzione storica delle conoscenze sulla fisiopatologia del tono e della postura, che costituiscono un ricco bagaglio culturale per ogni neurologo e rappresentano le premesse delle conoscenze attuali. Il lettore si accorgerà che l'uso dei termini è talora diverso da quanto è stato appena definito (ad esempio: "rigidità decerebrata") poiché riflette la nomenclatura sperimentale usata dai ricercatori.

Fisiopatologia del tono muscolare

I meccanismi riflessi

Fino a che Fulton e Kennard (1934) non hanno dimostrato la possibilità di produrre una sindrome spastica nei primati mediante lesioni della corteccia cerebrale, il miglior modello animale per studiare la spasticità è stato offerto dai gatti decerebrati. Mezzo secolo dopo la prima definizione dei riflessi nervosi e dell'arco riflesso (Hall 1833), gli esperimenti di Sherrington (1898, 1909), eseguiti su gatti decerebrati, hanno dimostrato che il tono muscolare rappresenta un fenomeno riflesso, prodotto dal continuo flusso di impulsi afferenti dai fusi muscolari, che attivano i motoneuroni alfa e gamma. La definizione della rigidità decerebrata come di una condizione caratterizzata dall'accentuazione patologica del tono muscolare ha conferito al concetto di tono un importante ruolo per studiare sia le attività posturali che la fenomenologia della spasticità. In quell'epoca le interpretazioni fisiologiche erano centrate sul concetto di retroazione negativa, che è stato ormai integrato nel concetto di analisi cibernetica dei sistemi di controllo (Houk e Rymer 1981). Gli esperimenti di Liddell e Sherrington (1924) hanno identificato il riflesso da stiramento (o miotatico, dal greco μῦς, muscolo, e τείνω, distendere), che è prodotto nel gatto decerebrato dallo spostamento attivo di un muscolo in estensione. Il riflesso è costituito da: (1) una componente fasica, di breve durata e forte intensità, che è attivata da variazioni nella lunghezza del muscolo (reazione di allungamento), e (2) una componente tonica, più debole e prolungata, che è attivata dallo stiramento del muscolo (reazione di stiramento). In seguito, è stato osservato che questi riflessi possono essere attivati anche da altre manovre, quali l'interruzione di una reazione di accorciamento, la stimolazione elettrica delle fibre afferenti dal muscolo, la stimolazione vibratoria dei recettori muscolari e, con effetto opposto, la riduzione del carico muscolare. L'epiteto miotatico

è da preferire a quello di propriocettivo, poiché, nella classificazione di Sherrington, i riflessi propriocettivi sono quelli di origine vestibolare. Il substrato anatomico del riflesso miotatico spinale è costituito da una via afferente e da una efferente, che si integrano a livello del midollo spinale e sono soggette all'influsso del controllo sovrasegmentale discendente.

Il meccanismo del controllo riflesso dell'attività muscolare segmentale è stato approfondito con l'identificazione della struttura sinaptica dell'arco nervoso, e con lo studio del ruolo svolto dai motoneuroni alfa e gamma (si veda Carew 1985) (figura 45). Non è facile, però, estrapolare i dati sperimentali a quanto accade nell'uomo vigile in condizioni di riposo. Esiste una certa somiglianza tra i dati sperimentali e le condizioni di alcuni muscoli impegnati nel mantenimento della postura eretta (ad esempio, gli estensori spinali, l'ileopsoas e il soleo), che sono caratterizzati da un'attività elettrica continua o intermittente (Basmajian 1974). D'altra parte, non è stato dimostrato che l'attività posturale di questi muscoli sia dovuta ad un riflesso segmentale da stiramento (Gurfinkel e coll. 1976; Burke e Eklund 1977), né vi è una dimostrazione che l'afflusso di proiezioni afferenti dai fusi determini il tono muscolare a riposo. Il problema è reso ancora più complesso dalla dimostrazione che i fusi neuromuscolari non presentano alcuna attività tonica sia negli arti a riposo (Vallbo 1974), che nei muscoli della gamba in soggetti che mantengano una posizione ortostatica rilassata (Burke e Eklund 1977). Le variazioni di resistenza allo stiramento passivo dei muscoli inattivi, che compaiono sia in soggetti diversi che in uno stesso individuo in condizioni diverse, non dipendono solo e necessariamente dal riflesso miotatico. Infatti, qualora si escludano o si trascurino variazioni delle caratteristiche intrinseche dei muscoli, è possibile ipotizzare almeno altri due meccanismi per questo fenomeno: (1) una diversa sensibilità dei fusi neuromuscolari (conseguente a diversi livelli di attività dei neuroni fusimotori), oppure (2) una diversità di risposta dei gruppi di motoneuroni localizzati nel midollo spinale.

La prima descrizione delle componenti a lunga latenza del riflesso miotatico si deve a Hammond (1955), che ha eseguito registrazioni elettromiografiche in muscoli sottoposti a movimenti bruschi. In seguito, Phillips (1969) ha ipotizzato che le componenti tardive siano l'espressione di un arco riflesso polisinaptico che attraversa la corteccia cerebrale. Questa ipotesi è stata poi confermata da Marsden e coll. (1972, 1973, 1976b), che hanno osservato in dettaglio la fenomenologia delle componenti tardive registrate nei muscoli dopo l'attivazione del riflesso da stiramento.[34] Le componenti tardive possono essere identificate in base alla latenza di comparsa, che è molto maggiore di quella che caratterizza i riflessi spinali, ma è più breve di quella necessaria per una semplice contrazione volontaria in risposta a un ordine. L'analisi computerizzata, lo studio delle medie ottenute in più registrazioni (Tatton e coll. 1975; Marsden e coll. 1978; Mortimer e Webster 1978) e la stimolazione elettrica dei nervi periferici (Upton e coll. 1971; Milner-Brown e coll. 1975) hanno permesso di individuare la presenza di tre componenti principali di attività riflessa: si tratta delle onde convenzionalmente denominate M1, M2 e M3 (Lee e Tatton 1975), che sono presenti, con un aspetto analogo, sia nell'uomo che nelle scimmie (Tatton e coll. 1978). Vi sono molti dati a favore dell'ipotesi che le componenti con latenza lunga (e, in particolare, le onde M2 e M3) siano l'espressione, almeno in parte, di riflessi polisinaptici che attraversano la corteccia cerebrale (per una discussione di questa e di altre ipotesi interpretative, si veda: Tatton e coll. 1978; Wiesendanger 1978). In particolare, è an-

34. Brooks (1986) ritiene non appropriato l'uso del termine riflesso per indicare le componenti tardive, poiché, per evidenziare queste componenti, è necessario compiere un movimento volontario.

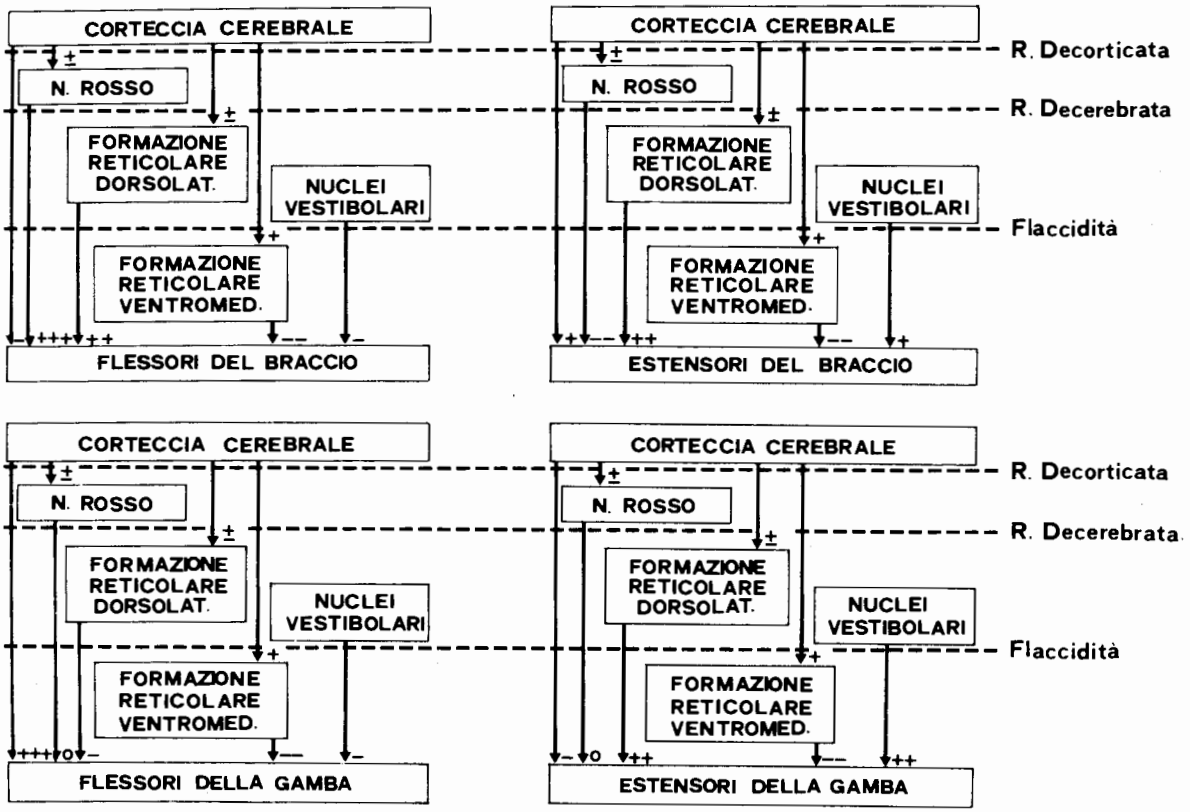


Fig. 46 - Interpretazione schematica degli effetti prodotti sul tono muscolare e sulla postura da sezioni del tronco encefalico eseguite a livelli diversi. Le sezioni del tronco che producono rigidità decorticata, rigidità decerebrata e flaccidità interrompono un numero progressivamente maggiore di proiezioni discendenti. L'azione esercitata da tali proiezioni è indicata da segni positivi (+), che indicano eccitazione, da segni negativi (-), che indicano inibizione, o dal valore zero, che indica nessuna attività. Le conseguenze di ciascuna delle tre lesioni, indicate qui in modo schematico, possono essere interpretate mediante la somma algebrica degli effetti residui. Ad esempio, nei pazienti decerebrati tutte le estremità sono in estensione, in quelli decorticati le gambe sono in estensione e le braccia sono in flessione. La differenza tra queste due condizioni è giustificata essenzialmente dal fatto che il nucleo rosso è dotato prevalentemente di collegamenti con i metameri spinali rostrali; pertanto, nelle sezioni eseguite caudalmente al nucleo rosso viene perduta l'azione esercitata da questa struttura sulla muscolatura dell'arto superiore, e vi è poca o nessuna variazione a carico degli arti inferiori. L'azione qui imputata ai nuclei vestibolari è svolta prevalentemente dal nucleo vestibolare laterale. Da Daube e Sandok (1978).

cora valida l'ipotesi che le componenti con latenza breve corrispondano all'attività riflessa spinale (Hammond 1955), e che le componenti con latenza lunga (in modo particolare la componente M2) siano generate da vie che attraversano la corteccia motoria (riflesso transcorticale) (Marsden e coll. 1972, 1973, 1977; Tatton e coll. 1975; Adam e coll. 1976). Le risposte provocate dal movimento del polso hanno una latenza media di 30 ms (M1, riflesso spinale), 50 ms (M2, componente con latenza media) e di 80 ms (M3, componente con latenza lunga); le analoghe risposte della gamba hanno una latenza molto più lunga in relazione alla necessità di percorrere quasi tutto il midollo spinale. Le componenti M2 e M3 sono talora fuse in un'onda unica denominata M2-3. Le componenti di lunga latenza costituiscono l'arco riflesso transcorticale, che ha una notevole importanza nella patogenesi di

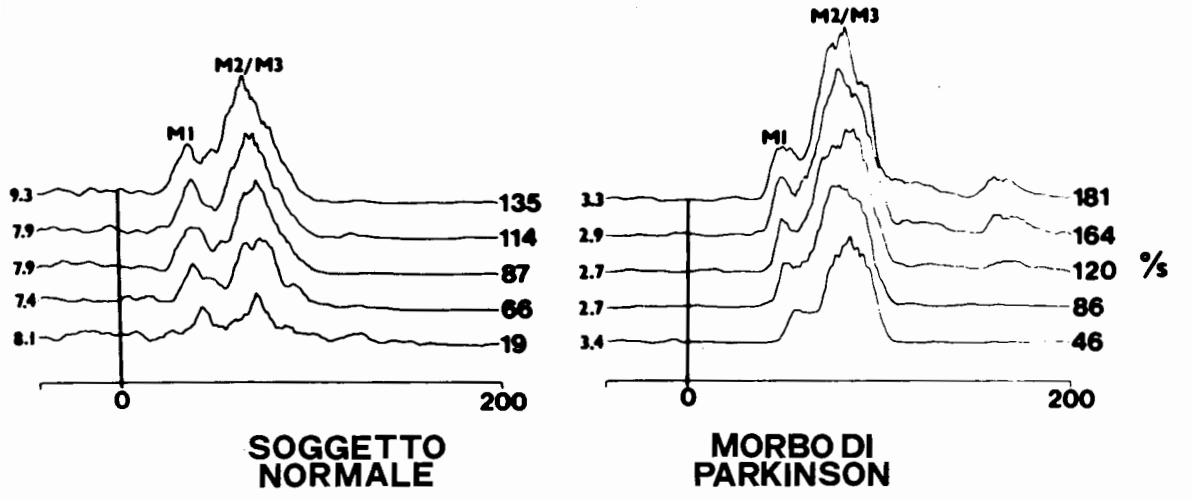


Fig. 47 - I riflessi transcorticali di un soggetto normale e di un paziente con morbo di Parkinson. Ogni traccia rappresenta la media di più tracce elettromiografiche registrate con elettrodi di superficie nei muscoli flessori, in risposta a movimenti passivi del polso, prodotti in sequenze con rapporto cronologico irregolare. I numeri posti a sinistra di ciascuna traccia indicano quale percentuale dell'attività elettromiografica registrata durante una contrazione volontaria massimale sia costituita dall'elettromiografia di base. I numeri posti a destra di ciascuna traccia indicano la velocità media dell'articolazione (in gradi al secondo) durante i primi 30 ms del movimento che evoca la risposta. Da Lee e coll. (1983).

talune alterazioni del movimento e, in particolare, della rigidità (figura 47). In taluni distretti di particolare importanza per la destrezza motoria (ad esempio, nella mano dell'uomo, ma non in quella delle scimmie) il riflesso transcorticale prevale sul quello spinale (Marsden e coll. 1983b).

Spasticità

Le ricerche volte a provocare sindromi piramidali sperimentali (di cui si è già fatto cenno nel primo capitolo; si veda pag. 3) hanno mostrato la difficoltà di riprodurre sperimentalmente la spasticità; da qui sono derivati i tentativi di produrre la sintomatologia clinica completa che caratterizza la sindrome piramidale nell'uomo. Fulton e Kennard (1934; si veda anche: Fulton 1949) hanno osservato nello scimpanzé che l'asportazione isolata dell'area 4 di Brodmann produce flaccidità e il segno di Babinski, mentre l'ablazione combinata delle aree 4 e 6 produce una evidente spasticità e la comparsa dei segni di Rossolimo e di Hoffmann. Pertanto essi hanno affermato che la spasticità (o ipertonia spastica) sia dovuta alla lesione del "sistema extrapiramidale di origine corticale" (Fulton e Kennard 1934), del quale l'area 6 farebbe parte. L'uso di questa definizione, che ricalca comunque l'impostazione anatomoclinica di Vogt e Vogt (1907, 1919), ha portato gli autori ad affermare, con un bisticcio di parole, che la spasticità piramidale sia, in realtà, una spasticità extrapiramidale.

Siccome le piramidotomie (cioè le sezioni delle piramidi bulbari) producono flaccidità (Hines 1943; Tower 1944), è necessario ritenere che il contingente proveniente dall'area 6 (e forse anche da altre regioni della corteccia frontale) sia contenuto nel fascio piramidale a livello della capsula interna (ove può essere leso dalle lesioni capsulari, che generalmente producono spasticità) e se ne distacchi prima di raggiungere le piramidi bulbari. La

spasticità è probabilmente causata dalla perdita del controllo esercitato da alcune componenti del fascio piramidale sui neuroni reticolospinali situati nel ponte. Da queste considerazioni deriva l'impostazione di Magoun e Rhines (1947), i quali hanno affermato che la spasticità ha un'origine sovraspinale e deriva da un'alterazione dell'equilibrio tra le influenze facilitanti e quelle inibenti dirette al midollo spinale. In seguito, Granit e Kaada (1952) hanno studiato gli effetti prodotti dalla stimolazione di numerose formazioni centrali sull'attività dei motoneuroni spinali gamma e hanno osservato che la via reticolospinale ha, in particolare, un'azione inibente. Da queste e da altre ricerche deriva l'idea che, alla distinzione dualistica, ormai anacronistica, tra la via piramidale (il fascio corticospinale) e le vie extrapiramidali (di cui farebbe parte il fascio reticolospinale), corrisponda la distinzione, anch'essa oggi obsoleta, tra l'ipertonia piramidale (da innervazione dei motoneuroni gamma) e l'ipertonia extrapiramidale (da innervazione dei motoneuroni alfa) (Brooks 1986).

Rigidità

I primi studi sulla rigidità hanno tratto spunto dalle tesi sherringtoniane sulla natura riflessa dell'incremento del tono muscolare. Walshe (1924) ha osservato che l'iniezione intramuscolare di procaina in pazienti affetti da morbo di Parkinson è in grado di abolire localmente la rigidità, senza alterare la forza muscolare; siccome questo anestetico agisce essenzialmente sulla funzione afferente di derivazione fusale, Walshe ha ritenuto che la rigidità sia conseguente all'iperattività dei riflessi miotatici. La conclusione è, però, evidentemente viziata dal contesto culturale allora prevalente, poiché, l'esperimento di Walshe indica soltanto che l'integrità dell'arco riflesso è necessaria perché la rigidità parkinsoniana si manifesti. Gli esperimenti successivi hanno dato vita a tre fondamentali interpretazioni della rigidità, basate sull'attività dell'arco riflesso sherringtoniano. (1) La rigidità dipende da un incremento di risposta delle terminazioni fusali ai movimenti eseguiti dall'esaminatore, che provocano un incremento del flusso di informazioni afferenti eccitanti dirette ai motoneuroni gamma. Vi sono dati pro e contro questa ipotesi: infatti, alcuni ricercatori hanno riscontrato nel morbo di Parkinson un incremento di attività dei motoneuroni gamma (Rushworth 1960; Dietrichson 1971a, b; Wallin e coll. 1973; Wallin e Hagbarth 1978), mentre altri hanno osservato una riduzione (Hassler 1978) o nessuna variazione della loro attività in confronto ai controlli normali (Landau e coll. 1960; Yap 1967; Andrews e coll. 1972). (2) La rigidità dipende da un incremento di eccitabilità dei motoneuroni alfa, conseguente ad un aumento della convergenza su di essi di informazioni eccitanti provenienti da elementi nervosi esterni al circuito riflesso; in questo modo, perciò, si suppone che l'arco afferente sia dotato di una normale soglia di eccitabilità e che la rigidità derivi da un aumento della risposta dei motoneuroni alfa a stimoli afferenti normali, di qualunque origine. Le ricerche che sembrano confermare questa ipotesi suggeriscono, infatti, che la rigidità sia dovuta alla presenza di un incremento prolungato dell'attività soprasegmentale che eccita i motoneuroni alfa (Landau e coll. 1966; Yap 1967; Zandler e coll. 1967; Fu e coll. 1978). Tuttavia, la dimostrazione che nel morbo di Parkinson esista una iperattività dei motoneuroni spinali (sia dei motoneuroni gamma che di quelli alfa) non spiega la presenza di alterazioni selettive di talune funzioni riflesse che dipendono dalle proiezioni afferenti dai fusi. In questa forma morbosa, infatti, vi è un normale riflesso miotatico fasico (Dietrichson 1971a; McLellan 1973),[35] ma il posizionamento dei muscoli in estensione, che evoca il riflesso miotatico to-

35. Questo dato è in accordo con l'esperienza clinica che mostra la presenza di riflessi osteotendinei normali nei pazienti parkinsoniani.

nico, genera una forte rigidità ed è accompagnato da un netto incremento di attività elettromiografica (Denny-Brown 1960; Rushworth 1961; Dietrichson 1971b; Andrews e coll. 1972). La caratteristica selettività della rigidità suggerisce la possibilità che questa sia generata da riflessi polisinaptici, attivati dalla risposta di stiramento o dal riposizionamento articolare. Da qui deriva l'ipotesi che (3) la rigidità dipenda da una alterazione delle proiezioni afferenti agli interneuroni che connettono l'arco afferente miotatico con i motoneuroni alfa; in questo modo non si realizza un'iperattività generalizzata dei motoneuroni alfa, ma un loro incremento selettivo, conseguente all'attivazione di quei circuiti riflessi contenenti interneuroni divenuti ipereccitabili.

In sintesi, gli esperimenti fisiologici hanno nel loro complesso escluso che la rigidità dipenda da meccanismi riflessi spinali. Alla notazione clinica che i riflessi osteotendinei sono normali fa riscontro la dimostrazione che nei pazienti parkinsoniani l'eccitabilità dei motoneuroni spinali (misurata in base al rapporto tra riflesso H e riflesso M) è normale, oppure è accentuata in modo non significativo (Angel e Hoffmann 1963; Dietrichson 1971b). Il riflesso tonico vibratorio, che è attivato dalle vie afferenti Ia, ha una morfologia sovrapponibile a quella osservata nei soggetti di controllo (Hagbarth e Eklund 1968; Lance e coll. 1973).

La rigidità scompare o si riduce qualora sia lesa l'integrità del fascio corticospinale o delle radici spinali posteriori (Putnam e Herz 1950; Fields 1958): queste osservazioni indicano che il meccanismo patogenetico richiede l'integrità sia del fascio corticospinale che dell'arco riflesso spinale. È possibile ridurre o abolire la rigidità anche mediante l'interruzione dell'ansa lenticolare oppure con una lesione della porzione mediale del globo pallido o del nucleo lateroventrale del talamo (Fields 1958), cioè del sistema proiettivo pallido-talamocorticale. Questi dati indicano complessivamente che la rigidità si realizza attraverso un iperafflusso di dati dai gangli motori alla corteccia motoria, con la conseguente alterazione dell'informazione trasmessa lungo il fascio corticospinale.

I dati sperimentali sono in accordo con questa interpretazione. In primo luogo, è stato dimostrato che il nucleo ventrolaterale del talamo esercita un'azione facilitante sui motoneuroni alfa, e inibente sui motoneuroni gamma, probabilmente attraverso il fascio corticospinale. Stern e Ward (1960) hanno studiato per primi gli effetti della stimolazione di questo nucleo talamico nel gatto anestetizzato con barbiturici, e hanno osservato che la stimolazione elettrica produce una inibizione molto caratteristica dell'attività dei fusi neuromuscolari controlaterali; ad esempio, una stimolazione di 5 secondi (50 Hz) è in grado di abolire l'attività fusale per un periodo di 50 secondi. L'integrità della corteccia sensorimotoria è indispensabile perché questo effetto si osservi, il che indica che l'azione si attua attraverso le proiezioni talamocorticali del nucleo stimolato. Gli stessi ricercatori hanno osservato che la stimolazione del globo pallido produce un effetto simile. Shimazu e coll. (1962) hanno osservato che, nel corso di una anestesia profonda, la stimolazione del globo pallido, della capsula interna o del nucleo caudato inducono un aumento dell'attività fusale dei muscoli flessori e una inibizione di quella degli estensori; qualora si pratichi una anestesia leggera, si può invece osservare un'attività facilitante non reciproca sia nei muscoli flessori che in quelli estensori, indipendentemente dalla intensità della stimolazione. Ward e Stern (1963) hanno studiato nell'uomo l'effetto della stimolazione del nucleo ventrolaterale sui riflessi miotatici[36] e hanno osservato che, in assenza di anestesia, questa stimolazione inibisce

36. Il riflesso miotatico rappresenta un indice efficace dell'attività dei motoneuroni gamma, a patto che non vi siano variazioni della eccitabilità dei motoneuroni alfa.

o sopprime il riflesso patellare controlaterale, in accordo con quanto osservato sperimentalmente nel gatto. Sia i gangli motori che il nucleo ventrolaterale del talamo esercitano anche un controllo sull'attività alfa. Stern e Ward (1962) hanno osservato che, in gatti curarizzati e non anestetizzati, la stimolazione del globo pallido produce facilitazione nei motoneuroni alfa di entrambi i lati. Quest'azione non è modificata dalla rimozione della corteccia sensorimotoria; pertanto, è probabile che essa non sia mediata dalla via pallido-talamica. La stimolazione del nucleo ventrolaterale del talamo, invece, produce una facilitazione dei motoneuroni alfa controlaterali, che dipende dalla integrità della corteccia sensorimotoria ed è ridotta o abolita dai barbiturici. Sasaki e Tanaka (1964) hanno eseguito registrazioni intracellulari dei motoneuroni alfa e hanno confermato che la stimolazione del nucleo ventrolaterale produce potenziali eccitanti simili a quelli conseguenti a stimolazione della decussazione piramidale, della formazione reticolare bulbopontina e del nucleo dentato. La latenza dell'effetto fisiologico varia, però, in relazione al sito della stimolazione.

I tentativi di riprodurre la rigidità mediante lesioni cerebrali hanno fornito risultati alquanto insoddisfacenti in più di una specie, poiché, nei casi in cui compaiono alterazioni del tono queste sono in genere di tipo spastico (Fulton e Kennard 1934; Granit 1955). D'altra parte, bisogna considerare che le lesioni del tegmento ventromediale, che producono tremore, si associano frequentemente a ipotonia (Poirier 1960; Poirier e coll. 1966, 1969), un dato che è stato anche osservato nei casi di parkinsonismo secondari a lesioni traumatiche del mesencefalo (Kremer e coll. 1947). Nelle scimmie è talora possibile osservare rigidità, ipocinesia e tremore degli arti in seguito ad estese lesioni bilaterali della porzione superiore del ponte e del mesencefalo (Ward e coll. 1948; Poirier 1960). Si tratta, comunque, di lesioni troppo estese perché si possano trarre conclusioni anatomofunzionali specifiche.

Più recentemente è stato osservato che nel morbo di Parkinson le componenti tardive (M2, M3) del riflesso miotatico sono selettivamente ritardate rispetto alle componenti precoci (M1); in particolare, è possibile osservare un significativo allargamento della componente M2-3 generata dal movimento del polso (Lee e coll. 1983). È stato anche osservato che i pazienti parkinsoniani soffrono di una riduzione della capacità di modulare l'attività dei riflessi transcorticali in funzione dei movimenti volontari. Quando il soggetto si oppone attivamente ad uno spostamento articolare la componente M2-3 è indistinguibile da quella misurata durante lo stiramento passivo. È stato perciò ipotizzato che l'incapacità di incrementare volontariamente l'attività riflessa di lunga latenza costituisca il correlato fisiopatologico della rigidità (Lee e Tatton 1975; Tatton e Lee 1975). Questa ipotesi è stata confermata da Mortimer e Webster (1978, 1979), i quali hanno osservato che il ritardo delle componenti tardive del riflesso miotatico è in correlazione diretta con l'intensità della rigidità. Il riflesso transcorticale non attraversa i gangli motori, ma è verosimilmente inibito dalla normale attività di questi. Pertanto, è possibile affermare che il meccanismo della rigidità si basi sulla disinibizione dei riflessi di lunga latenza (Berardelli e coll. 1983; Rothwell e coll. 1983b). Il fenomeno opposto avviene, invece, nella malattia di Huntington, in cui si osserva una riduzione o la scomparsa dei riflessi miotatici di lunga latenza (Lee e Tatton 1975; Noth e coll. 1983, 1985; Thompson e coll. 1988). Pertanto, è possibile affermare che la spasticità è caratterizzata da un'accentuazione dell'arco riflesso spinale conseguente ad un'alterazione del controllo discendente sopraspinale, la rigidità, invece, è caratterizzata da un'alterazione (un'accentuazione, nel parkinsonismo, o una riduzione, nella corea) dell'arco riflesso transcorticale (figura 48).

Quali sono le cause che producono un'accentuazione dell'arco riflesso transcorticale e quindi la comparsa di rigidità? L'arco riflesso transcorticale non attraversa i gangli mo-

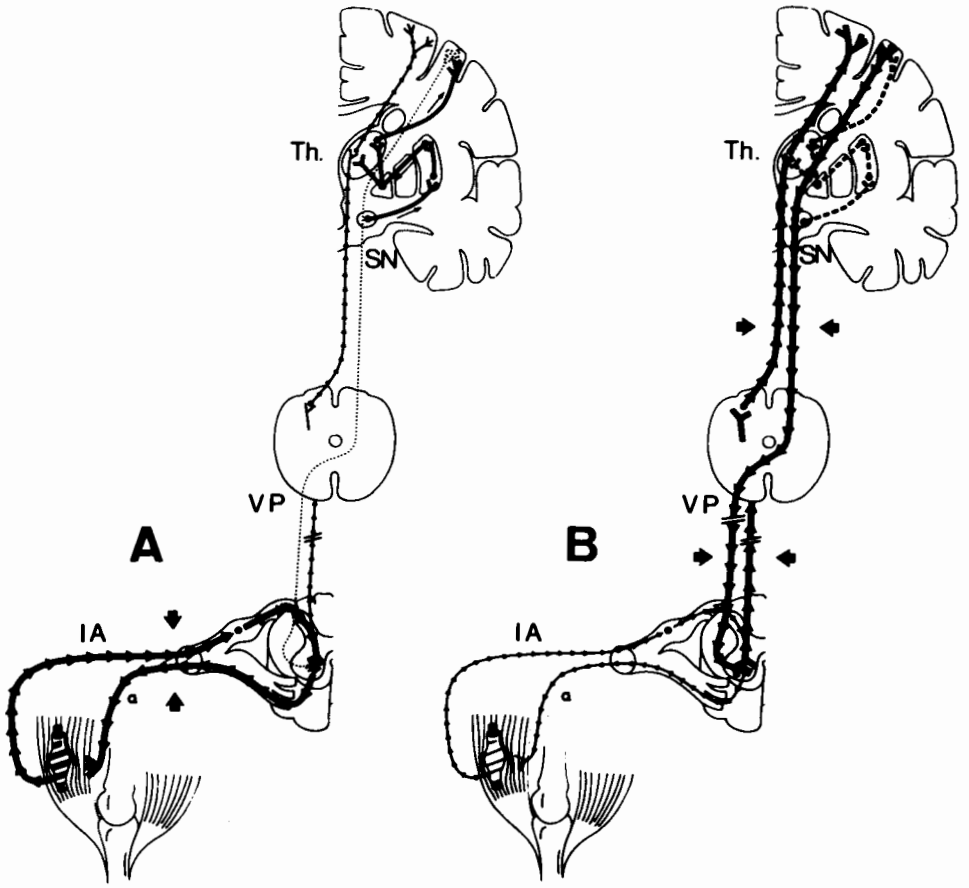


Fig. 48 - Rappresentazione schematica delle alterazioni riflesse che producono la rigidità e la spasticità. **A.** Nella spasticità, c'è un'iperattività dell'arco riflesso miotatico (frecce) causata dalla perdita o da una riduzione del controllo inibente discendente (linea punteggiata). **B.** Nella rigidità, l'arco riflesso spinale funziona in modo normale, ma c'è una ipereccitabilità del riflesso transcorticale (frecce) causata da una riduzione del controllo esercitato dai gangli motori (linee tratteggiate): **Abbreviazioni:** a, motoneuroni α; IA, fibre afferenti dai fusi; SN, sostanza nera; Th, talamo; VP, fascio corticospinale. Da Delwaide e coll. (1986).

tori, mentre le alterazioni che producono la rigidità sono certamente localizzate nei gangli motori. Secondo DeLong e coll. (1986) vi sono ormai dati sufficienti per affermare l'esistenza di un rapporto causale diretto tra la modificazione delle informazioni efferenti dai gangli motori e la comparsa di rigidità. Essi ritengono che il meccanismo patogenetico implichi un'alterazione dell'attività tonica dei neuroni localizzati nella parte mediale del globo pallido, che produce un incremento dell'attività riflessa soprasegmentale ed un'attenuazione del riflesso tonico da stiramento. La causa principale di questo fenomeno risiede nella perdita di attività dei neuroni nigrostriatali e nelle conseguenti alterazioni dell'attività dei circuiti a retroazione che collegano i gangli motori (si veda pag. 105). In sintesi, quindi, il morbo di Parkinson ed i parkinsonismi sono caratterizzati da un'alterazione del flusso di informazione attraverso i gangli motori, che si associa ad un'alterazione dei meccanismi di programmazione motoria (da cui deriva l'acinesia, come si dirà più avanti) e ad un'iperat-

tività dei riflessi transcorticali (da cui deriva la rigidità).

Fisiopatologia del controllo posturale

Basandosi su ricerche condotte su gatti decerebrati, Sherrington (1898) ha ipotizzato che il riflesso miotatico sia alla base del mantenimento della postura ("tono posturale"). Questa ipotesi oggi non è più accettata, poiché è stato dimostrato che il sistema nervoso centrale dei mammiferi possiede numerosi riflessi posturali statici e di raddrizzamento, che consentono di eseguire adeguamenti automatici del capo e del corpo in risposta a stimoli ambientali e propriocettivi. I **riflessi di raddrizzamento** sono risposte motorie fasiche che riconducono l'organismo nella posizione normale che questo aveva prima che il suo orientamento posturale fosse stato modificato da forze esterne o da movimenti volontari (Magnus 1926). I **riflessi posturali statici** (che comprendono il riflesso tonico del collo, i riflessi lombari e labirintici, il riflesso di estensione crociata e le reazioni di sostegno locale) sono caratterizzati da atteggiamenti posturali fissi che vengono mantenuti per la durata dello stimolo (tattile, propriocettivo o labirintico) che li ha provocati (Magnus 1926). Sia i riflessi di raddrizzamento che quelli posturali statici sono mediati principalmente da vie discendenti che originano nel tronco. A questa regola generale fanno eccezione il riflesso di raddrizzamento visivo, che dipende dalle proiezioni afferenti che giungono alla corteccia visiva, e alcuni riflessi statici segmentali e intersegmentali, che sono integrati interamente a livello spinale. Negli animali adulti in stato di coscienza e, particolarmente, nei primati è possibile osservare che di norma questi riflessi sono aboliti o modificati dall'azione delle vie corticali e sottocorticali discendenti. Anche in presenza di queste influenze inibenti, nelle scimmie è normalmente possibile evocare tutti i riflessi di raddrizzamento (Magnus 1926); nell'uomo sono state osservate caratteristiche analoghe mediante l'uso di registrazioni elettromiografiche, che hanno permesso di apprezzare l'attività di alcuni riflessi statici posturali (tonico del collo, lombare e labirintico), che in condizioni normali sono in gran parte subliminali (Tokizane e coll. 1951).

Le lesioni del tronco encefalico sottraggono i riflessi posturali statici al controllo corticale e sottocorticale, il che provoca lo sviluppo di variazioni esagerate del tono e della postura in relazione a minimi stimoli ambientali. Questa condizione è stata descritta in dettaglio all'inizio del secolo da Sherrington (1898, 1909), il quale ha osservato che, sia nei primati che in altre specie di mammiferi, la sezione del mesencefalo a livello intercollicolare produce una condizione che egli ha definito "rigidità decerebrata". Gli animali decerebrati sono caratterizzati da una netta prevalenza dei muscoli estensori, che colpisce il collo e le estremità, sicché la testa e gli arti sono spinti all'indietro e tenuti in estensione forzata contro la gravità, quando il tronco venga sospeso in posizione prona. In seguito è stato osservato che lo stato decerebrato può essere prodotto da una sezione del tronco situata caudalmente al nucleo rosso e rostralmente ai nuclei vestibolari (Magnus 1926). Le sezioni unilaterali producono solo segni ipsilaterali, che possono essere aboliti da lesioni dei nuclei vestibolari dello stesso lato (Magnus 1926). Questi dati indicano il ruolo patogenetico della perdita delle proiezioni rubrospinali nel determinare le variazioni del tono muscolare e della postura osservate nello stato decerebrato (figura 46).

L'attività motoria volontaria coinvolge continuamente i meccanismi di regolazione posturale; ad esempio, il semplice gesto di afferrare un oggetto e di applicare forza alla presa altera l'equilibrio posturale del soggetto. Pertanto, non meraviglia il fatto che l'attività motoria volontaria sia preceduta dall'attivazione dei muscoli posturali necessari a conferire stabilità al movimento (Paltsev e Elner 1967; Marsden e coll. 1978); non deve neppure meravigliare il fatto che i disturbi del movimento si accompagnino ad alterazioni dei ri-

flessi posturali: l'anomalia più comune consiste nella tendenza a cadere dopo una spinta o una trazione decisa esercitate dall'esaminatore, oppure in una perdita dell'equilibrio o del riflesso di raddrizzamento (Brock e Wechsler 1927).

Martin (1967) ha osservato che nelle malattie dei gangli motori vi è un'alterazione sia delle reazioni di ribaltamento che degli altri riflessi posturali. Dopo aver studiato nove cervelli di pazienti con parkinsonismo postencefalitico egli ha ipotizzato che la degenerazione del globo pallido (che, a suo parere, svolge un importante ruolo di integrazione mediante movimenti correttivi degli arti) sia principalmente responsabile della perdita dei riflessi di raddrizzamento e degli altri riflessi posturali. A questo proposito è indicativo anche l'esperimento condotto da Fukuda (1981), che ha addestrato per trenta giorni una gallina a restare in equilibrio ad occhi chiusi su di una altalena dotata di un movimento continuo e regolare. L'ablazione dello striato e dell'iperstriato ha completamente annullato la capacità di equilibrio così acquisita, mentre l'ablazione del verme cerebellare ha influito molto poco su questo peculiare esperimento. Anderson (1977) ha analizzato l'attività elettrica dei neuroni del putamen e del globo pallido in scimmie poste su di una sedia altalenante: la maggior parte dei neuroni del globo pallido e un numero molto esiguo di neuroni del putamen ha subìto variazioni di attività durante il ribaltamento della sedia di supporto. Sulla base di questi dati è possibile affermare che il corpo striato svolga un ruolo preminente nel controllo posturale e certamente più importante di quello svolto dal cervelletto. D'altra parte Reichert e coll. (1982) hanno osservato una correlazione tra le anomalie posturali presenti nel morbo di Parkinson e la riduzione o la perdita delle risposte riflesse vestibolari, il che indica l'importanza di queste strutture nel controllo posturale.

Le caratteristiche fisiopatologiche delle alterazioni posturali osservate nel morbo di Parkinson sono state studiate da diversi autori. Traub e coll. (1980) hanno misurato le risposte posturali negli arti inferiori di pazienti parkinsoniani in posizione ortostatica: dopo aver eseguito una trazione per le braccia, essi non hanno osservato le risposte posturali di anticipazione, che in condizioni normali vengono registrate con l'elettromiografia. Nakano e coll. (1980) hanno misurato la posizione del centro di gravità del corpo e l'attività elettrica dei muscoli della gamba, prima e dopo aver spinto il paziente sul torace: nei pazienti parkinsoniani è stato misurato un intervallo significativamente più lungo del normale tra l'inclinazione all'indietro del centro di gravità e l'insorgenza di attività elettrica nel muscolo tibiale anteriore. Inoltre, negli stessi pazienti è stato osservato un intervallo medio più lungo del normale tra l'inizio del rallentamento dell'inclinazione all'indietro e l'escursione massima del tronco in direzione posteriore. Questi esperimenti permettono di affermare che nei pazienti parkinsoniani non esista un ritardo nell'insorgenza della risposta posturale, ma piuttosto una perdita di efficacia nel recuperare l'equilibrio.

Secondo Marsden (comunicazione personale) l'integrazione dei dati di fisiopatologia sperimentale con la pratica clinica porta a disegnare il diagramma a blocchi di figura 49. Il livello cronologico di intervento posturale è dato dalla sequenza di tre meccanismi di compenso posturale, che intervengono con gradualità in relazione alle esigenze: (1) la reazione di anticipazione, che programma in anticipo gli adeguamenti posturali necessari ad eseguire un movimento volontario (stimolo interno) o conseguenti al movimento ipotizzato sulla base delle informazioni visive e propriocettive (stimolo esterno); (2) i riflessi di raddrizzamento, che intervengono in modo automatico durante il movimento volontario (programmato o evocato) qualora la reazione di anticipazione sia stata inefficace o insufficiente; (3) la reazione di salvataggio, che avviene dopo la esecuzione di movimenti volontari non associati a un compenso posturale, e tende a recuperare l'equilibrio posturale. Nel caso in cui anche la reazione di salvataggio fallisca inter-

viene (4) il riflesso di protezione, che tende ad eseguire gli atti motori necessari a limitare i danni conseguenti alla caduta.

ACINESIA, IPOCINESIA E BRADICINESIA

Dei tre, il termine più antico è acinesia,[37] che è stato usato inizialmente come sinonimo di paralisi, per indicare una perdita di forza distrettuale. Questo uso è testimoniato dalle definizioni riportate nei testi neurologici del secolo scorso (Dana 1897) e da talune espressioni ancora citate nel *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (Friel 1981): acinesia algica (*akinésie algère* o sindrome di Möbius; Roussy 1911), in cui è impossibile eseguire alcun movimento senza provare dolore; acinesia di O'Brien, per indicare la paralisi del muscolo orbicolare dell'occhio causata da iniezione locale di soluzioni anestetiche. Va ricordato, d'altra parte, che oggi è ancora ampiamente utilizzata l'espressione "mutismo acinetico", con la quale Cairns (1952) ha descritto una paziente colpita da un craniofaringioma che comprimeva le pareti del terzo ventricolo. La paziente di Cairns era cosciente, nonostante potesse rispondere verbalmente solo sussurrando monosillabi. In seguito, soprattutto dopo lo studio monografico di Plum e Posner (si veda la terza edizione del 1980), il concetto di mutismo acinetico è stato utilizzato da numerosi autori per descrivere pazienti privi di iniziativa verbale e motoria in seguito a lesioni frontali bilaterali, che risparmiano le vie sensorimotorie. È interessante notare che l'accento sui lobi frontali lega questo termine al meccanismo della programmazione motoria e lo avvicina al concetto di acinesia, quale è descritta nella patologia del movimento.

L'uso attuale del termine risale alle ricerche sulla encefalite letargica. La "mancanza di impulso" (*Mangel an Antrieb*) descritta originariamente in questi pazienti da Economo (1917), è stata interpretata da Hauptmann (1922) come il correlato psichico di un segno motorio elementare, presente anche nel morbo di Parkinson, da lui definito "povertà di movimento" (*Bewegungsarmut*) o, più semplicemente, "acinesia". Gerstmann e Schilder (1923a) hanno osservato la presenza di "attacchi acinetici", durante i quali è perduto l'impulso istintivo della reazione agli stimoli esterni e mancano sia i movimenti di difesa che le espressioni mimiche ad essi correlate. Jakob (1923) ha ritenuto che l'acinesia costituisca una perdita di innervazione nell'inizio dei movimenti attivi, caratterizzata dall'assenza dei movimenti automatici e dall'assenza o dalla comparsa tardiva dei "movimenti reattivi riflessi" suscitati dagli stimoli sensitivi, sensoriali o emotivi. Wilson (1925) ha misurato per primo la durata della esecuzione dei movimenti in pazienti affetti da morbo di Parkinson e da parkinsonismo postencefalitico, per riscontrare che questi sono eseguiti in modo sequenzialmente corretto, ma più lento. Egli ha descritto questo fenomeno come "rallentamento motorio" (*slowness of movement*), ma non lo ha distinto dall'acinesia, che egli ha invece definito come la "perdita o la grave riduzione dei normali impulsi a muoversi, sia di quelli di tipo volontario che di quelli spontanei" (Wilson 1925). In seguito, nel suo trattato Wilson (1940) ha usato il termine acinesia come sinonimo di immobilità, per indicare l'assenza di movimento che caratterizza condizioni patologiche diverse tra loro: alcune encefalopatie tossiche, talune forme epilettiche, il parkinsonismo postencefalitico e il morbo di Parkinson. Secondo lo stesso autore il termi-

37. È stato inizialmente utilizzato nella forma acinesi (*akinesis*, nella letteratura in lingua inglese), come composto privativo di *kinesis*. Ora è più comune la forma dotta, che deriva dalla parola greca αχινησία, già usata da Aristotele con il significato di immobilità. Ipocinesia e bradicinesia sono invece composti di *kinesis*, introdotti successivamente nel linguaggio medico con la stessa desinenza di acinesia per semplice assonanza con questa parola. Per rispettare la prassi vigente, in questo testo si rinuncerà ad adottare le forme grammaticalmente corrette ipocinesi e bradicinesi.

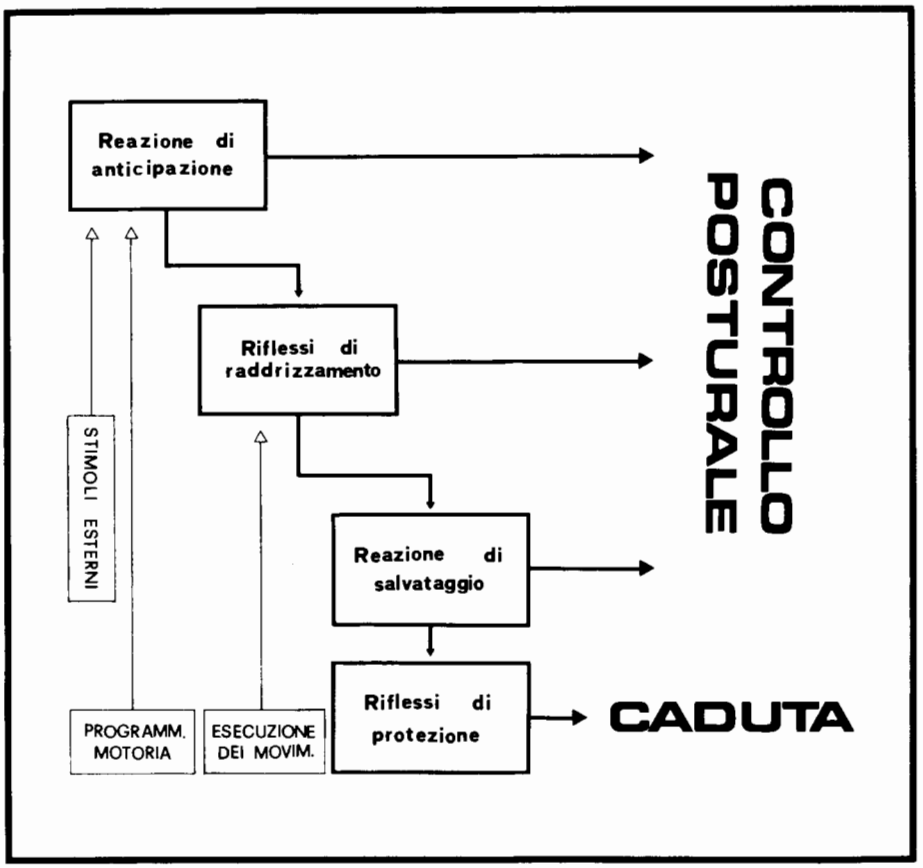


Fig. 49 - I riflessi di raddrizzamento intervengono dopo il fallimento della reazione di anticipazione, che, sotto l'influsso della programmazione motoria e degli stimoli esterni, tende a compensare la comparsa di alterazioni posturali nei movimenti in corso di programmazione. I riflessi di raddrizzamento si attivano durante l'esecuzione dei movimenti e correggono le alterazioni posturali che compaiono in relazione agli atti motori. La loro inefficacia innesca una reazione di salvataggio, che mira a recuperare il controllo posturale mediante l'esecuzione di movimenti successivi a quelli già compiuti. I movimenti attivati dalla reazione di salvataggio sono finalizzati esclusivamente al recupero dell'equilibrio posturale; essi alterano, perciò, la fluidità degli atti motori già in corso. Qualora anche la reazione di salvataggio risulti inefficace, la caduta a terra diviene inevitabile e vengono perciò attivati i riflessi di protezione, che producono movimenti finalizzati a limitare i danni conseguenti all'impatto.

ne bradicinesia va usato per indicare due fenomeni completamente diversi: (1) il rallentamento dei movimenti che si osserva nel morbo di Parkinson; (2) taluni movimenti lenti, presenti nel parkinsonismo postencefalitico, e descritti come "movimenti complessi, distinti dalla corea, che somigliano ai tic, anche se sono più lenti e composti, apparentemente finalizzati" (Wilson 1940).

Nel corso degli anni più recenti, il termine acinesia è apparso con significati non univoci per descrivere le alterazioni del movimento osservate soprattutto nel morbo di Parkinson. Nelle descrizioni di diversi autori, il termine "è stato usato in modo abbastanza vago per descrivere collettivamente diverse alterazioni del movimento, quali l'amimia facciale, la perdita dell'ammiccamento, la voce monotona con prosodia festinante, la difficoltà e il rallentamento dei movimenti coordinati (osservati, ad esempio, nella prova di supinazione

Tab. 12 - Semeiologia dell'acinesia.

Ipomimia *(facies amimica)*
Fissità dello sguardo, con riduzione dell'ammiccamento e retrazione palpebrale
Presenza di saccadi ipometriche
Incapacità a far convergere lo sguardo
Incapacità a guardare verso l'alto
Ipofonia
Perdita della prosodia
Palilalia
Scialorrea[1]
Rallentamento nell'iniziare i movimenti a comando
Perdita dei movimenti spontanei (della gesticolazione, dell'accomodarsi in posizione seduta, etc.)
Riduzione dell'ampiezza di movimenti ripetuti
Micrografia
Difficoltà ad alzarsi da un sedia o a girarsi nel letto
Rallentamento nello svolgimento di attività quotidiane, quali tagliare cibo, vestirsi, curare l'igiene personale
Riduzione d'ampiezza dei passi e rallentamento della marcia
Perdita dei movimenti pendolari durante la marcia
Comparsa di acinesia paradossale durante l'esecuzione di movimenti volontari

1 La scialorrea deriva generalmente da un riduzione della normale attività di deglutizione della saliva, che fa parte dei segni dell'acinesia. Il quadro può anche essere aggravato da un incremento della produzione di saliva.

ed estensione), l'andatura a piccoli passi, il mancato sollevamento del tallone durante la marcia o il cammino, e, infine, la riduzione dei movimenti involontari degli arti, che si accompagnano a gesti naturali, quali il sedersi" (Narabayashi 1983). Secondo Narabayashi (1980), l'acinesia è un segno tipico del morbo di Parkinson che comprende tre principali categorie semeiologiche: (1) il rallentamento dei movimenti o bradicinesia; (2) la povertà di movimento, indipendente dalla presenza di rigidità e dal suo grado, caratteristica dei pazienti parkinsoniani, che possono trascorrere diverse ore seduti senza provare il bisogno di eseguire alcuno dei movimenti tipici degli individui normali (quali, ad esempio, incrociare le gambe); (3) l'acinesia paradossale o "congelamento" (*freezing*), che si osserva tipicamente nel morbo di Parkinson dopo alcuni anni dall'esordio dei sintomi; quest'ultima è costituita da particolari crisi acinetiche, che compaiono in genere all'inizio o durante l'esecuzione di movimenti ritmici e ripetitivi e sono particolarmente evidenti nel cammino, ma colpiscono anche la parola e la scrittura (si veda pag. 192). Secondo questa ed altre definizioni (Adams e Victor 1986) la bradicinesia e l'ipocinesia costituiscono gradi meno accentuati dell'acinesia.

In questo testo verrà, però, utilizzata l'impostazione di Marsden (1986), che corrisponde anche alla mia esperienza clinica, secondo cui i termini usati per descrivere una riduzione della normale espressione motoria sono i seguenti: **acinesia** è l'incapacità di muoversi (con particolare riferimento alla difficoltà nell'iniziare i movimenti), **ipocinesia** la povertà del movimento e **bradicinesia** la sua lentezza. Queste definizioni hanno la peculiarità di interpretare i tre termini come entità parzialmente distinte, invece che come aspetti di diversa gravità di un unico quadro semeiologico. Questa impostazione rende anche più corretto l'uso dell'espressione acinesia paradossale. Questi tre segni si associano ad alterazioni motorie specifiche, che possono essere rivelate dall'esame clinico (tabella 12) e sono presenti in associazione a rigidità nel morbo di Parkinson e in altre forme morbose, che è d'uso indicare con il nome collettivo di **sindromi rigido-acinetiche**. Queste sono elencate in tabella 13 e saranno descritte nel prossimo capitolo.

Dal punto di vista semeiologico, l'acinesia differisce dalla paralisi per l'assenza di una riduzione della forza muscolare e dall'aprassia perché non vi è perdita di dati relativi alla sequenza dei movimenti necessari a compiere

Tab. 13 - Sindromi rigido-acinetiche

Dell'adulto	*Giovanili*
Parkinsonismi[1]	Morbo di Wilson
Morbo di Parkinson	Malattia di Hallervorden-Spatz
Parkinsonismo postencefalitico	Degenerazione pallidale
Parkinsonismo da farmaci	Malattia di Huntington (forma ipocinetica)
Parkinsonismi plus	
Malattia di Steele-Richardson-Olszewski	
Atrofia multisistemica	
Atrofia olivo-ponto-cerebellare	
Degenerazione strionigrica	
Sindrome di Shy-Drager	
Calcificazioni dei gangli motori	
Demenza con parkisonismo	
Malattia di Alzheimer	
Demenza cerebrovasolare	
multinfartuale	
di Bingswanger	
Traumi cranici	
Anossia	
Idrocefalo	

1 Per semplicità descrittiva, in questa tabella il morbo di Parkinson è elencato insieme ai parkinsonismi. La classificazione nosografica del morbo di Parkinson e dei parkinsoniani è riassunta nella tabella 33.

l'atto voluto. L'acinesia, in sostanza, non è una incapacità di eseguire i movimenti, ma un'alterazione caratterizzata dalla impossibilità di eseguire i programmi motori in modo corretto.

Patogenesi

Gran parte delle conoscenze sulla patogenesi dell'acinesia deriva dallo studio del morbo di Parkinson. Le ricerche biochimiche su pazienti parkinsoniani hanno dimostrato l'esistenza di uno stretto rapporto tra la deplezione dopaminergica del neostriato e la gravità dell'acinesia (Hornykiewicz 1966; Rinne e Sonninen 1972; Bernheimer e coll. 1973). Nel prossimo capitolo (pag. 218) verranno elencate le ragioni per cui è possibile affermare che l'acinesia parkinsoniana rappresenta la diretta conseguenza di una perdita di funzione delle proiezioni dopaminergiche mesencefalostriatali. Nei parkinsonismi da neurolettici l'acinesia è causata dall'inibizione farmacologica dei recettori dopaminergici contenuti nel corpo striato, cioè da un meccanismo diverso, che agisce sullo stesso circuito anatomochimico. Nelle altre forme acinetiche, elencate nella tabella 13, il sito di lesione è probabilmente lo stesso, anche se non è possibile escludere che la lesione di altri gangli motori possa produrre segni acinetici. Nella malattia di Huntington è stato dimostrato che la corea è associata alla presenza di una iperattività dopaminergica, come sarà discusso più avanti. Lo stesso genotipo, però, è in grado di produrre, attraverso meccanismi patogenetici ancora poco chiari, una forma clinica ipocinetica.

L'assenza di alterazioni della via piramidale e dell'innervazione reciproca dei muscoli permettono di affermare che la causa dell'acinesia consista necessariamente in un alterato flusso di informazioni che dai gangli motori giungono alla corteccia motoria supplementare e, da qui, alla corteccia motoria (Marsden 1986). Un ulteriore aspetto è dato dall'associazione praticamente costante tra l'acinesia e la rigidità, che ha suggerito l'ipotesi che la bradicinesia e l'acinesia siano conseguenti alla ri-

gidità. I risultati ottenuti con l'uso della chirurgia stereotassica nel morbo di Parkinson hanno, però, mostrato chiaramente che è possibile abolire selettivamente il tremore e la rigidità, ma non l'acinesia (si veda, ad esempio, Selby 1987). Perciò, nonostante l'associazione clinica tra acinesia e rigidità sia così caratteristica da giustificare l'uso dell'espressione "sindromi rigido-acinetiche", la fisiopatologia dei due segni è certamente distinta.

Gli studi fisiologici dell'acinesia, basati in gran parte su pazienti parkinsoniani, hanno analizzato i due aspetti principali di questo fenomeno, il rallentamento motorio (o bradicinesia) e la difficoltà di iniziare i movimenti, come espressioni dell'alterazione delle funzioni di programmazione motoria.

Marsden (1982) ha imputato l'acinesia dei pazienti parkinsoniani ad un'alterazione delle funzioni di svolgimento automatico dei piani di moto, che sono caratteristiche dei gangli motori (pag. 99). Infatti, è stato dimostrato sperimentalmente che nei pazienti parkinsoniani non vi sono anomalie a carico delle funzioni di pianificazione del movimento, poiché (1) i pazienti parkinsoniani sono in grado di selezionare per tempo i programmi motori appropriati, come dimostrato dal fatto che la differenza tra i tempi di reazione semplici e quelli con scelta (cioè, il tempo di elaborazione centrale) in questi pazienti non è maggiore che nei soggetti normali (Evarts e coll. 1981; Bloxham e coll. 1984); (2) i pazienti parkinsoniani possono accorciare i tempi di reazione in modo simile ai soggetti normali (Heilman e coll. 1976) e possono correggere efficacemente gli errori di scelta (Angel e coll. 1970; Rafal e coll. 1983).

Dopo aver selezionato ed assemblato i programmi motori appropriati, i pazienti parkinsoniani debbono iniziare, svolgere e terminare il piano di moto e debbono poter modificare la strategia motoria ogni volta che ciò sia reso necessario dal sopraggiungere di stimoli esterni (figura 43). Il compito più difficile per i pazienti parkinsoniani consiste nello svolgimento del piano di moto; le difficoltà a questo riguardo sono direttamente proporzionali alla complessità del compito da svolgere. Schwab e coll. (1954, 1959) hanno dimostrato che i pazienti parkinsoniani presentano una particolare difficoltà nell'eseguire movimenti ripetitivi o due compiti contemporaneamente. Queste ricerche hanno richiamato l'attenzione sulla difficoltà che i pazienti parkinsoniani hanno nel cambiare tipo di movimento. In una ricerca di Berardelli e coll. (1986) è stato chiesto ai pazienti di disegnare triangoli di misura e forma differenti. I movimenti sono risultati accurati, ma i pazienti hanno impiegato un tempo più lungo del normale per disegnare le figure ed hanno compiuto pause prolungate negli angoli. La difficoltà di svolgere il piano di moto è stata anche studiata da Benecke e coll. (1986) che hanno misurato il tempo che i pazienti impiegano nello svolgere contemporaneamente o in modo isolato due compiti motori, quali la flessione isotonica del gomito e la stretta isometrica del pugno. I pazienti parkinsoniani hanno impiegato un tempo più lungo del normale nello svolgimento dei due compiti in modo separato, ma hanno impiegato tempi ancora più lunghi quando i due compiti sono stati eseguiti contemporaneamente e con lo stesso arto. Nel morbo di Parkinson esiste perciò una difficoltà specifica a svolgere contemporaneamente due programmi motori, che provoca un'accentuazione della bradicinesia. Inoltre, nonostante in questi pazienti esista un normale apprendimento delle sequenze motorie, non è presente la normale facilitazione conseguente alla conoscenza anticipata delle variazioni di uno stimolo (Day e coll. 1984). I pazienti parkinsoniani, perciò, sono indotti a non utilizzare i benefici dati dalla previsione dell'evento; in questo modo, tutte le volte in cui vi sia una variazione dei compiti motori, essi utilizzano la precisione consentita dall'esecuzione di movimenti correttivi lenti.

La difficoltà nell'iniziare i movimenti rappresenta un'altra caratteristica dell'acinesia

parkinsoniana già descritta in dettaglio da Wilson (1925). Questo fenomeno è connesso con l'acinesia paradossale, che compare spesso all'inizio del movimento. La scoperta del potenziale premotorio negativo (pag. 101) ha stimolato la ricerca delle alterazioni di quest'onda nei pazienti parkinsoniani. Nonostante Shibasaki e coll. (1978) abbiano inizialmente osservato alterazioni del potenziale premotorio nella maggior parte dei pazienti parkinsoniani da essi esaminati, le ricerche successive hanno negato il dato (Barrett e coll. 1985). La patogenesi della difficoltà ad iniziare i movimenti non è stata ancora chiarita in modo definitivo. Hallett e Khoshbin (1980) hanno studiato il quadro elettromiografico dei pazienti parkinsoniani nel corso dell'attuazione di movimenti flessori e estensori del gomito. Essi hanno osservato che, durante l'esecuzione di movimenti rapidi, è possibile osservare normali sequenze trifasiche agonista-antagonista-agonista, ma i pazienti non sono in grado di sviluppare un'attività sufficiente affinché la prima contrazione dell'agonista sia in grado di produrre un movimento di ampiezza sufficiente a raggiungere il bersaglio. Pertanto, nei pazienti parkinsoniani, la componente Ag1 (si veda pag. 156) è suddivisa in più componenti separate e sono necessari più cicli trifasici per completare il movimento. Hallett e Khoshbin (1980) hanno perciò ipotizzato che nel morbo di Parkinson esista una incapacità di selezionare ed attivare in modo appropriato l'attività iniziale nei muscoli agonisti e di inibire i muscoli antagonisti.

TREMORE

Semeiologia

Il tremore costituisce il movimento involontario di più semplice definizione e, certamente, uno dei più facili da riconoscere in clinica. La definizione proposta da Dejerine (1914) nel suo trattato di semeiotica neurologica è ancora oggi valida: "i tremori sono caratterizzati da oscillazioni ritmiche, involontarie, che il corpo o alcune sue parti compiono intorno a un punto di equilibrio". Il termine ha radici etimologiche antiche, che offrono una chiara indicazione semeiologica poiché associano il tremore alla paura,[38] secondo la nozione comune che, in diverse condizioni della vita quotidiana (quali, ad esempio, la paura o un'emozione), può naturalmente svilupparsi il tremore. La prima classificazione dei tremori risale al secondo secolo dopo Cristo, quando Galeno ha definito "tremore" soltanto quello che noi oggi denominiamo tremore d'azione, ed ha usato il termine "palpitazione" per indicare il tremore a riposo. Galeno ha affermato che "nessuno trema se non sceglie di muovere gli arti, ma le parti del corpo che palpitano, lo fanno anche se sono a riposo o se si cerchi di mantenerle immobili" (Sider e McVaugh 1979). Silvio (de la Boë 1663) ha distinto il *motus tremulus*, che è presente durante il movimento e cessa a riposo, dal *tremor coactus*, che è presente solo a riposo. Van Swieten (1754) ha ripreso questa distinzione per modificare solo la denominazione della prima forma in *tremor a debilitate*. Parkinson (1817) ha poi identificato il *tremor coactus* come uno dei segni cardinali del morbo di cui è eponimo. Charcot (1872-1873) ha descritto e registrato graficamente (figura 50) l'andamento ritmico del tremore, e ha tracciato la prima distinzione scientifica tra questo e la corea, che rappresenta invece un movimento irregolare. Charcot (1872-1873) ha anche introdotto una nuova classificazione, basata sulla frequenza: i tremori "a oscillazioni lente", con frequenza di 4-5 oscillazioni al secondo, e i "tremori vibranti", con frequenza di 8-9 oscillazioni al secondo.

La tabella 14 fornisce una classificazione

38. Dalla radice primitiva TER, presente nelle aree indoiranica, greca e celtica, derivano sia il verbo greco τρέμω (che significa sia tremare che temere), che i verbi latini *tremere* e *terrere* (Devoto 1968).

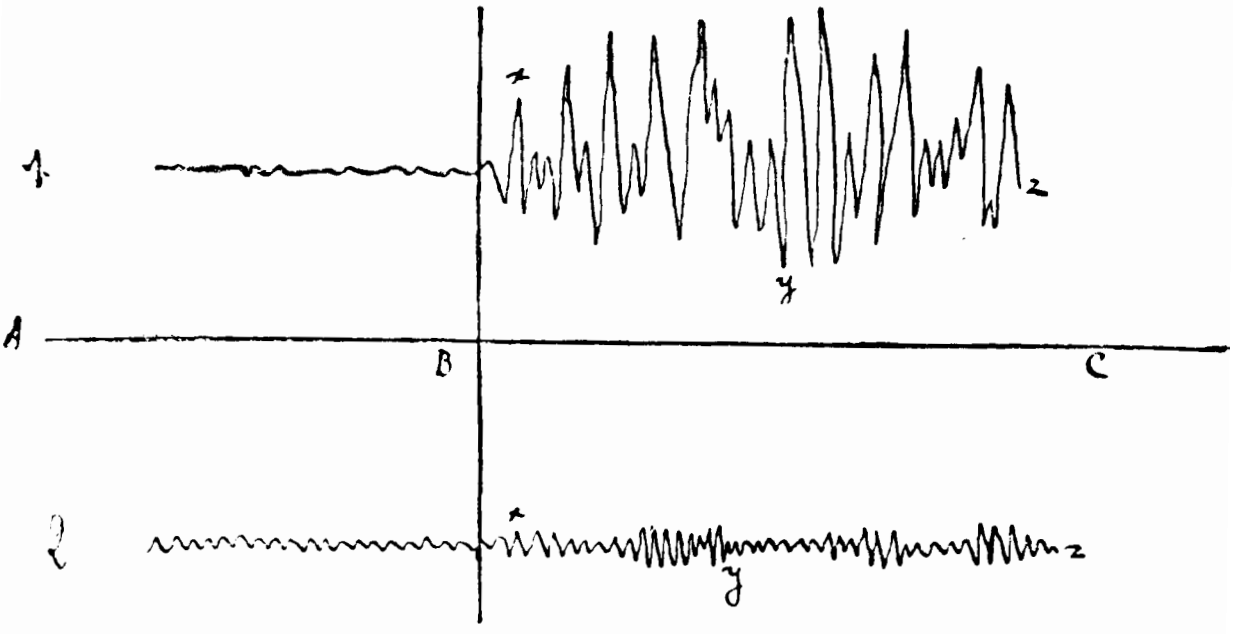


Fig. 50 - Questa è la registrazione del tremore cerebellare di un paziente con sclerosi multipla (traccia superiore) e del tremore di un paziente con morbo di Parkinson (traccia inferiore). È possibile osservare chiaramente il contrasto tra la minor frequenza e la maggiore ampiezza del tremore intenzionale di natura cerebellare e la regolarità periodica del tremore parkinsoniano. Da Charcot (1872-1873).

clinica dei tremori basata su caratteristiche semeiologiche. Il **tremore fisiologico** è presente in modo continuo durante la veglia e compare anche in alcune fasi del sonno. È molto difficile da osservare a occhio nudo, a causa della sua ampiezza molto ridotta, che viene amplificata, come già detto, da vari fattori, quali le emozioni o la paura. La sua frequenza, che può essere misurata con strumenti idonei, è compresa tra 5 e 15 Hz (Halliday e Redfearn 1956); la frequenza dominante varia, invece, con l'età: è di 6 Hz a 9 anni, di 10 Hz dai 16 ai 50 anni circa, per poi ridursi gradualmente fino a raggiungere 6 Hz intorno a 80 anni (Marshall 1959, 1961). Il tremore fisiologico è assente a riposo, compare durante le posture e persiste, senza accentuazioni, durante il movimento. I **tremori patologici**, invece, compaiono in diverse forme morbose e sono presenti a riposo, durante la postura statica o durante i movimenti; come si dirà, esiste una sola forma patologica associata a tremore continuo. I tremori **a riposo** comprendono essenzialmente il tremore parkinsoniano; questo compare quando gli arti non siano impegnati in compiti posturali o cinetici. Il tremore parkinsoniano produce generalmente movimenti di flessione-estensione o di adduzione-abduzione delle dita della mano e movimenti di pronazione-supinazione della mano e dell'avambraccio. Ciò non esclude che gli arti (e in particolare quelli superiori) siano soggetti alla postura in flessione così tipica del morbo di Parkinson. La combinazione di questi movimenti produce il tipico aspetto del "contar monete", osservato nel morbo di Parkinson. Negli arti inferiori, invece, vi sono in genere movimenti di flessione-estensione del piede; nel capo, il movimento produce sollevamento e abbassamento della mandibola o delle labbra. Il tremore **posturale** compare quando gli arti o il tronco vengano mantenuti attivamente in talune particolari posizioni (ad esempio, distesi in avanti, oppure flessi e abdotti con le mani puntate in direzioni opposte) e persiste per tutta la durata del movimento volontario. Ai fini di

Tab. 14 - Classificazioni del tremore

Relazione con i movimenti volontari

Tremore fisiologico
a. Posturale

Tremori patologici
a. A riposo (o parkinsoniano): morbo di Parkinson, tremore mesencefalico.
b. Posturale:[1] tireotossicosi, alcolismo, epatopatie, tremore essenziale, tremore ortostatico, sindrome paleocerebellare, morbo di Parkinson[2], tremore mesencefalico, neuropatie periferiche.
c. Cinetico[1] (o intenzionale o atassico): lesioni tegmentali, sindrome neocerebellare, tremore mesencefalico.

Frequenza

1-4 Hz	tremore cerebellare
4-5 Hz	tremore parkinsoniano
5-8 Hz	tremore essenziale
7-8 Hz	tremore da freddo o da paura
8-12 Hz	tremore fisiologico
8-16 Hz	tremore ortostatico
10-16 Hz	tremore tireotossico

1 Il termine tremore d'azione è usato per indicare colletivamente i tremori posturale e cinetico.
2 Il tremore parkisoniano è generalmente caratterizzato anche da una modesta componente posturale con frequenza di 5-8 Hz.

una corretta valutazione semeiologica va ricordato che il tremore posturale si manifesta soltanto o in prevalenza quando il distretto colpito assuma una posizione opportuna. Pertanto, la mancata osservazione di tremore negli arti distesi in avanti non costituisce un criterio sufficiente per escludere la presenza di tremore posturale. In pratica, il tremore è assente in posizione di riposo muscolare, compare ogniqualvolta i muscoli siano attivati e si accentua quando sia richiesta precisione di esecuzione, pur senza raggiungere l'intensità osservata nel tremore cinetico. A differenza del tremore a riposo, in cui è possibile osservare la contrazione alternante di muscoli tra loro antagonistici, l'aspetto ritmico del tremore posturale è dovuto alla presenza di scariche ritmiche dei motoneuroni alfa. Il tremore essenziale rappresenta la forma paradigmatica di questo gruppo. Il tremore **cinetico**, o intenzionale o atassico, corrisponde al tremore cerebellare, che può essere osservato durante l'esecuzione dei compiti motori più complessi e, in particolare, durante i movimenti ampi che richiedano precisione. È generalmente assente a riposo e nelle fasi iniziali del movimento volontario; esso compare gradualmente man mano che l'azione richieda aggiustamenti motori progressivi (come accade, ad esempio, nell'eseguire la prova indice-naso). Ha l'aspetto di un'interruzione irregolare di bassa frequenza (2-3 Hz) della progressione motoria, che dura per qualche istante dopo il raggiungimento della mira. Young (1984) ha osservato un'importante differenza semeiologica con il tremore essenziale: a differenza di quest'ultimo, nel tremore cinetico le oscillazioni avvengono su più di un piano geometrico.

L'analisi elettromiografica permette di registrare le modalità di attivazione dei muscoli implicati nel movimento e consente di distinguere i tremori con attivazione alternata dei muscoli antagonisti da quelli con attivazione sincrona. Il tremore parkinsoniano a riposo è sempre caratterizzato da un'attività alternata (Findley e coll. 1981), mentre i tremori posturali e cinetici di frequenza più elevata sono generalmente caratterizzati da un'attività sincrona (Lance e coll. 1963). Il tremore essenziale è generalmente caratterizzato da un'attività sincrona, ma quando vi sono movimenti di notevole ampiezza la modalità di attivazione è in genere alternata (Sabra e Hallett 1984). Se si eseguono registrazioni elettromiografiche prolungate in pazienti con tremore essenzia-

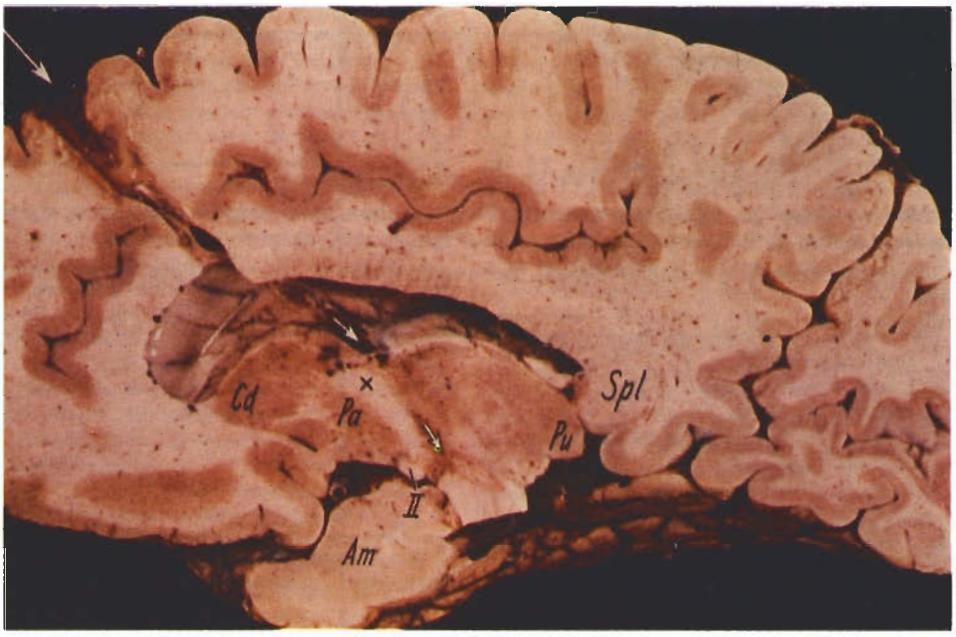


Fig. 51 - Sezione sagittale attraverso l'emisfero destro di un paziente con parkinsonismo postencefalitico, trattato con talamotomia stereotassica e deceduto per cause internistiche cinque anni dopo l'intervento. Le frecce indicano il percorso compiuto dall'elettrodo. A livello della sostanza bianca il tragitto è circondato da tessuto necrotico di colore giallo e marrone; il percorso compiuto dall'elettrodo attraverso il ventricolo laterale è indicato dalla presenza di sanguinamento dell'ependima. Nel diencefalo, il tragitto dell'ago attraversa la superficie caudale della capsula interna e la porzione rostrale del talamo. L'area necrotica situata subito dietro il tratto ottico (II) è stata causata dall'elettrodo laterale. **Abbreviazioni:** Am, amigdala; Cd, nucleo caudato; Pa, globo pallido; Pu, pulvinar; Spl, splenio del corpo calloso; II, nervo ottico. Da Hassler e coll. (1979).

le, è possibile osservare la comparsa di brevi periodi di attivazione alternata senza che vi siano variazioni della frequenza del tremore (Findley e coll. 1984). Il tremore posturale o cinetico dei pazienti con sclerosi multipla o con patologia cerebellare presenta generalmente un'attivazione alternata dei muscoli antagonisti. La registrazione di singole unità motorie ha permesso anche di dimostrare che nel tremore essenziale vi è un ordine di reclutamento delle unità motorie diverso da quello osservato nel morbo di Parkinson o nel tremore fisiologico (Shahani e Young 1978; Young e Shahani 1979). Di norma, questo tipo di valutazione non è, però, eseguita a scopo diagnostico.

La valutazione della risposta ai farmaci ha un certo valore diagnostico. Come si dirà, in un elevato numero di casi il tremore essenziale si attenua dopo somministrazione di alcol e di farmaci β-bloccanti, per cui la somministrazione di queste sostanze rappresenta un complemento *ex adiuvantibus* per la diagnosi. Si tratta di un effetto farmacologico non patognomonico, che può essere utilizzato anche per attenuare l'ampiezza del tremore fisiologico o del tremore parkinsoniano (si veda pag. 140). Vi sono, poi, numerose altre sostanze capaci di attenuare o di aggravare diverse forme di tremore; la loro azione, però, non è specifica e la loro somministrazione non riveste utilità diagnostica.

Patogenesi

Tremore fisiologico

Un problema interessante, ancora non risolto, riguarda la patogenesi del tremore fisio-

logico. Le teorie proposte finora hanno cercato di interpretare la patogenesi del tremore essenziale con le conoscenze sul sistema motorio (Marshall 1968; Marsden 1978). Vi sono diversi fattori capaci di produrre o di modificare un'attività oscillante nel sistema motorio. La prima variabile da considerare è rappresentata dalle proprietà meccaniche passive del corpo umano, che attribuiscono una frequenza e un'ampiezza caratteristiche a ciascuna sua parte, in relazione alla massa ed alla posizione. Siccome l'azione di qualunque fattore tremorigeno è modificata dall'influenza delle caratteristiche oscillatorie intrinseche della componente interessata, è possibile che il tremore fisiologico sia generato da strutture che oscillano con frequenza diversa da 8-10 Hz, cioè da quella tipica del tremore fisiologico. È possibile sintetizzare nel modo seguente le principali teorie patogenetiche finora proposte.

(1) Una ipotesi attraente ha indicato nel battito cardiaco il principale fattore tremorigeno naturale. Infatti, il battito del cuore produce piccole oscillazioni che possono essere registrate in ogni parte del corpo (il ballistocardiogramma).[39] Questo problema è stato analizzato da Marsden e coll. (1969), i quali hanno dimostrato che la frequenza dominante generata dal cuore è di 1 Hz, e che questa contribuisce per non più del 10% dell'entità del tremore fisiologico, la cui frequenza dominante, come già detto, è più elevata.

(2) Un ulteriore fattore da considerare è dato dall'attività elettrica dei motoneuroni. Questa probabilmente svolge un non trascurabile ruolo patogenetico nel tremore fisiologico, poiché la maggior parte delle unità motorie ha una frequenza iniziale di circa 8 Hz, che aumenta progressivamente con l'incremento della tensione muscolare; a questo punto, però, vengono reclutate nuove unità motorie dotate di frequenza iniziale di 8 Hz. L'interazione tra la frequenza iniziale dei motoneuroni e le caratteristiche di filtro passa-basso del sistema muscolare (che taglia via tutte le frequenze al di sopra dei 10 Hz) possono spiegare lo sviluppo di un tremore ritmico legato al movimento. A ciò si aggiunge l'azione delle proiezioni afferenti dai fusi, che tendono a sincronizzare l'attività dei motoneuroni a 8-12 Hz, a causa dei ritardi provocati dall'arco riflesso spinale. Il tremore generato dalle unità motorie è anche sotto il controllo di strutture soprasegmentali, mediante meccanismi ancora poco conosciuti; l'influenza del controllo visivo ha invece rilievo solo in circostanze specifiche (Marsden 1978).

(3) L'esistenza di un'attività elettroencefalografica alfa di circa 8 Hz ha suggerito l'ipotesi che esista una struttura sincronizzante centrale, un metronomo che conferisce una frequenza comune ai motoneuroni e produce tremore. Lindqvist (1941) ha però dimostrato che non vi è una corrispondenza diretta tra il ritmo alfa e il tremore fisiologico, e Marsden e coll. (1969) hanno anche osservato che il tremore digitale non è sincrono nelle due mani, come ci si attenderebbe nel caso in cui vi sia una struttura sincronizzante centrale. Va infine segnalato che il ruolo svolto dalle catecolamine circolanti, che influenzano significativamente il tremore attraverso un'azione sui recettori β-adrenergici periferici, non è stato ancora valutato appieno (Marsden e coll. 1967, 1968).

(4) Molti dati sperimentali indicano che il tremore fisiologico dipende in parte anche dalle oscillazioni causate dall'instabilità dei servomeccanismi associati con i riflessi spinali da stiramento (Halliday e Redfearn 1956; Henatsch 1967; Lippold 1970; Joyce e Rack 1974). È noto, infatti, che in un sistema meccanico a retroazione positiva l'introduzione di meccanismi ritardanti produce la comparsa di oscillazioni (Rack 1981). Il tremore fisiologi-

39. Il ballistocardiogramma misura le vibrazioni del corpo legate al battito cardiaco.

co è assente nei pazienti tabetici, in cui la componente afferente dell'arco riflesso è interrotta (Halliday e Redfearn 1958). Bisogna considerare che la deafferentazione influisce anche sull'eccitabilità dei motoneuroni; tuttavia, questa osservazione avvalora l'idea che l'oscillazione dei circuiti riflessi contribuisca al tremore fisiologico. Lippold (1970) ha raccolto altri dati a favore di questa interpretazione, poiché ha dimostrato che il tremore fisiologico può essere modificato o sincronizzato mediante l'applicazione di stimoli alle dita quando queste siano estese in avanti. In disaccordo con questa interpretazione, però, altri ricercatori hanno osservato che il tremore fisiologico persiste negli arti completamente deafferentati (Marsden e coll. 1967), che la frequenza del tremore è costante anche in territori molto distanti e non è alterata dalle differenze di lunghezza degli archi riflessi (Lance e coll. 1963), e che la frequenza del tremore non varia in seguito all'ischemia di un arto che sia sufficientemente grave da interrompere l'arco riflesso (Lance e coll. 1963; Bawa e coll. 1976).

In diverse condizioni è possibile osservare un'accentuazione del tremore fisiologico caratterizzata da un incremento di ampiezza dei movimenti, che mantengono una frequenza tipica. L'accentuazione del tremore fisiologico deriva dalla sincronizzazione dell'attività di unità motorie causata dall'accentuazione dei meccanismi a retroazione lungo l'arco riflesso periferico. In genere, questo fenomeno deriva da un incremento dell'attività β-adrenergica periferica prodotto da un aumento della quantità di catecolamine circolanti, da alterazioni dell'attività dei recettori, o da entrambi questi fattori. I recettori periferici $\beta 2$ sono localizzati sia sulle fibre muscolari extrafusali che sui fusi neuromuscolari. La stimolazione di questi recettori aumenta la velocità di contrazione dei muscoli ed accentua la tendenza alla fusione delle scariche tetaniche. Questo meccanismo produce: (1) un'accentuazione delle oscillazioni anche qualora le unità motorie non varino la frequenza di attività; (2) un'alterazione dell'informazione efferente dai fusi neuromuscolari. Entrambi i meccanismi accentuano l'ampiezza dell'attività delle fibre Ia durante la fase di allungamento che intercorre tra le contrazioni (Hagbarth e Young 1979).

Il tremore fisiologico si accentua negli stati d'ansia ed in diverse condizioni caratterizzate da un'incremento dell'attività β-adrenergica periferica (ad esempio, nella tireotossicosi, nell'ipoglicemia da feocromocitoma). Inoltre, diversi agenti farmacologici (ad esempio, le catecolamine e le metilxantine) producono un'accentuazione del tremore fisiologico poiché stimolano direttamente i recettori. La sospensione della somministrazione di farmaci con attività β-bloccante, di morfina o di alcol produce un effetto analogo, poiché incrementa l'attività dei recettori β-adrenergici periferici (Kilfeather e coll. 1984). L'accentuazione del tremore fisiologico può essere controllata dalla somministrazione di farmaci β-bloccanti ad azione non selettiva (ad esempio, il propanololo; Marsden e coll. 1967). L'incremento dell'attività adrenergica $\beta 2$ periferica accentua anche tutti i tipi di tremore patologico. Per questa ragione, la somministrazione di farmaci β-bloccanti può essere utile, ad esempio, i quei casi di tremore parkinsoniano in cui vi sia una iperattività β-adrenergica. Lo stesso approccio terapeutico vale per il tremore essenziale che, come si dirà, risponde ai farmaci β-bloccanti in un'elevata percentuale di casi.

Tremore a riposo

Il tremore a riposo del morbo di Parkinson è stato notato fin dalla prima descrizione analitica di questa forma morbosa (Parkinson 1817). La produzione sperimentale di tremore a riposo ha costituito l'obiettivo di molti studi volti a riprodurre sperimentalmente il morbo di Parkinson. Le prime ricerche hanno avuto per obiettivo lo studio del neostriato; in seguito, l'attenzione si è focalizzata sul mesencefalo e sulla sostanza nera; infine, vi sono state le ricerche sul talamo. Oggi si ritiene che il tre-

more a riposo derivi dall'attività di un centro tremorigeno talamico.

Il primo tentativo di provocare un tremore sperimentale simile a quello parkinsoniano è stato eseguito da Schuller (1906), che ha lesionato il nucleo caudato senza ottenere, però, alcun risultato. Negli anni Trenta è stato osservato per la prima volta che le lesioni sperimentali del cervelletto producono tremore posturale nelle scimmie (Ferraro e Barrera 1936; Walker e Botterell 1937; Mettler 1946; Mettler e Whittier 1947). Sulla base dei primi esperimenti di chirurgia stereotassica eseguiti sull'uomo, Meyers (1942) ha sostenuto l'ipotesi che il globo pallido svolga un ruolo fondamentale nella produzione del tremore parkinsoniano. Kennard (1944) ha cercato di produrre sperimentalmente il tremore parkinsoniano mediante la distruzione unilaterale o bilaterale del neostriato e del globo pallido nel macaco; ne è risultato un tremore diverso da quello atteso, più lento, assente a riposo, che compare durante la postura e si accentua con il movimento. Kennard ha anche notato la presenza di coreoatetosi e di bradicinesia, e la mancanza di correlazione tra l'entità della lesione e la sintomatologia tremorigena. Mettler (1945, Mettler e Mettler 1942; Mettler e Whittier 1947) ha praticato lesioni di diversa ampiezza nei nuclei grigi centrali della scimmia senza osservare la comparsa né di tremori, né di altri movimenti involontari; egli è stato invece in grado di produrre ipocinesia, turbe metaboliche e nutrizionali.

Secondo gli stessi ricercatori, la distruzione isolata dalla sostanza nera non dà luogo ad alcun segno. In seguito, Ward e coll. (1948) hanno provocato per la prima volta un tremore molto simile a quello parkinsoniano mediante lesioni elettrolitiche localizzate nella porzione ventrale del mesencefalo, in posizione paramediana, tra la sostanza nera e il nucleo rosso. Questo tremore è caratterizzato da una frequenza superiore a quella osservata nel morbo di Parkinson (7-10 Hz) e non varia dopo lesioni dell'ansa lenticolare. Sulla base di questi dati, l'interesse dei ricercatori si è concentrato sulla possibilità di provocare sindromi tremorigene mediante lesioni della porzione rostrale del mesencefalo. È stato così possibile produrre tremori a riposo degli arti, mediante lesioni del tegmento mesencefalico (Peterson e coll. 1949; Carpenter 1956; Poirier 1960; Lamarre e Cordeau 1963; Cordeau e Lamarre 1966; Poirier e coll. 1966, 1969). Lo studio istologico di questi casi ha permesso di dimostrare la presenza di lesioni della formazione reticolare, della parte compatta della sostanza nera e del nucleo rosso.

In clinica è ancora utilizzata la denominazione "tremore rubrale" per indicare un peculiare disturbo del movimento, caratterizzato dalla presenza di tremore continuo (a riposo, posturale e cinetico) di bassa frequenza (circa 4 Hz), che si osserva in presenza di lesioni circoscritte, situate in prossimità del nucleo rosso. Nella maggior parte dei casi, la lesione è causata da aree di demielinizzazione in pazienti colpiti da sclerosi multipla. La prima associazione del tremore con le lesioni del nucleo rosso si deve a Holmes (1904), che ha descritto alcuni pazienti colpiti da tremore, in cui erano presenti lesioni del mesencefalo. Non vi è perciò alcun dubbio sul fatto che talune lesioni situate in prossimità del nucleo rosso possano produrre tremore, ma è molto probabile che la sintomatologia sia dovuta soprattutto all'interessamento delle vie che attraversano il peduncolo cerebellare superiore, e, in particolare, della proiezione cerebellotalamica (si vedano anche gli esperimenti di Carpenter 1956). D'altra parte, le ricerche di Poirier e coll. (1966, 1969), discusse qui di seguito, hanno mostrato con chiarezza che, per provocare il tremore sperimentale, è necessario eseguire lesioni combinate del nucleo rosso e della sostanza nera. Per questa ragione è più opportuno usare il termine "tremore mesencefalico" per descrivere i casi clinici caratterizzati dalla presenza di tremore misto (a riposo, posturale e cinetico) conseguente a lesioni del tegmento mesencefalico (tabella 14).

Il tremore sperimentale da lesioni del tegmento ventromediale del mesencefalo ha una frequenza di 3-5 Hz e scompare durante il movimento; Carpenter e McMasters (1964) hanno suggerito che esso derivi dalla interruzione delle fibre efferenti dal cervelletto, perché la presenza di lesioni del peduncolo cerebellare superiore è sempre necessaria affinché il tremore si verifichi. Inoltre, al pari del tremore cerebellare, anche questo è abolito da lesioni stereotassiche del globo pallido o del nucleo ventrolaterale del talamo (Carpenter e coll. 1958; Battista e coll. 1969). In seguito alla osservazione che le lesioni tremorigene del tegmento ventromediale, a livello della giunzione pontomesencefalica, interrompono sia la via nigrostriatale che il circuito rubro-olivocerebello-dentato-rubrale, Poirier e coll. (1969) hanno ipotizzato che il tremore sperimentale da lesioni del tegmento ventrale del mesencefalo sia il frutto della lesione combinata di entrambi questi sistemi anatomici. Lamarre e coll. (1975) hanno invece ritenuto che il tremore di tipo parkinsoniano, osservato in questi animali, sia generato da meccanismi talamocorticali, e che il sistema olivocerebellare sia responsabile delle componenti più rapide ("fisiologiche") osservate negli stessi preparati (figura 52).

Nelle scimmie con tremore da lesione mesencefalica, Lamarre e Cordeau (1963) hanno registrato un'attività elettrica a 5 Hz in diverse formazioni dell'emisfero ipsilaterale alla lesione: nella corteccia sensorimotoria, nel nucleo lenticolare, nel nucleo ventroposterolaterale del talamo, nella porzione posteriore della capsula interna, nelle piramidi bulbari e nel nucleo ventrolaterale del talamo. La paralisi periferica con curaro ha causato la scomparsa dell'attività elettrica nelle formazioni centrali in cui essa era riverberata dalla periferia, ed ha così permesso di identificare le aree tremorigene primarie: la corteccia motoria, il fascio piramidale e il nucleo ventrolaterale del talamo, dove, in particolare, è possibile registrare una frequenza di 4-6 Hz, anche in assenza di tremore periferico. Questa linea di ricerche ha portato alcuni autori (Cordeau e Lamarre 1966; Cooper 1969) a ipotizzare l'esistenza di un "centro tremorigeno" nel nucleo ventrolaterale del talamo, un'ipotesi che si basa prevalentemente su tre punti: (1) la lesione del nucleo ventrolaterale è più efficace di quella del globo pallido nell'interrompere il tremore; (2) nella scimmia con tremore sperimentale è possibile registrare in questa struttura un ritmo a 5 Hz anche dopo curarizzazione; (3) la stimolazione elettrica del nucleo ventrolaterale è più efficace di quella del globo pallido nel modificare il tremore. Questa impostazione non spiega in modo esauriente tutti gli aspetti della fenomenologia del tremore (ad esempio, la caratteristica differenza di frequenza e di ampiezza tra gli arti, l'esistenza di localizzazioni prevalenti o esclusive in distretti specifici, oppure la sua evoluzione progressiva), ma essa ha avuto il merito di concentrare l'interesse dei ricercatori sul ruolo svolto dal talamo.

Albe-Fessard e coll. (1963) hanno applicato per la prima volta la tecnica di registrazione microelettrodica alla chirurgia stereotassica del talamo. Essi hanno così potuto osservare che nel nucleo ventrale intermedio sono presenti scariche elettriche ritmiche con frequenza simile a quella del tremore parkinsoniano (5 Hz). Queste osservazioni sono state poi confermate da numerosi autori (Gaze e coll. 1964; Jasper e Bertrand 1964, 1966; Hardy 1966; Bates 1967; Bertrand e coll. 1969). Secondo Albe-Fessard (1973) la registrazione mediante microelettrodi consente di identificare con precisione i nuclei talamici, poiché nel nucleo ventrale intermedio vi è un'attività elettrica ritmica composta da sequenze di 3-4 scariche, che è assente nel nucleo ventrale posteriore, nel nucleo ventrale laterale e nel nucleo ventrale anteriore. Secondo Ohye e coll. (1974), l'attività elettrica del talamo può essere classificata in tre categorie: (1) attività regolare e ritmica correlata al tremore, (2) attività regolare e ritmica non correlata al tremore, (3) attività irregolare ed aritmica. Il primo tipo di attività è localizzata nel nucleo ventrale intermedio,

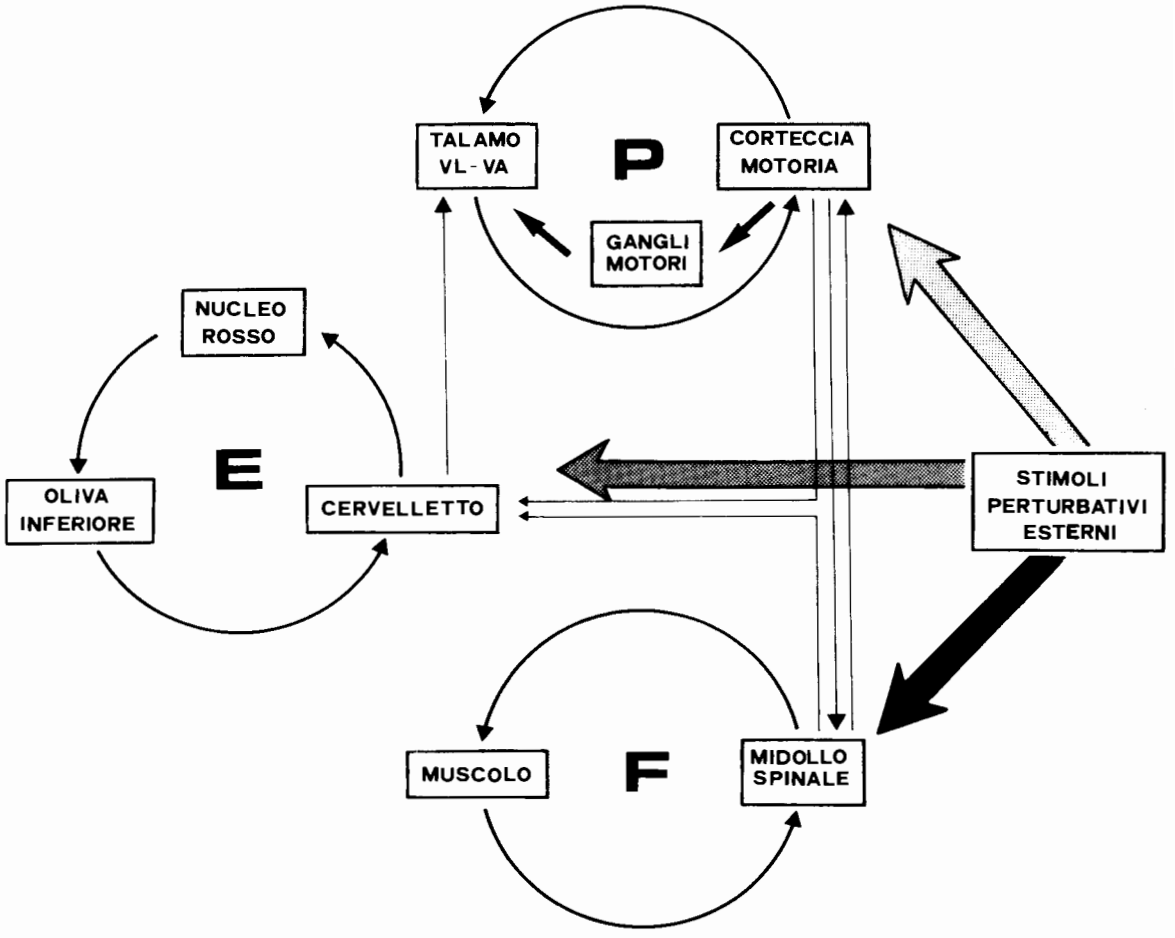


Fig. 52 - Ipotesi sulla patogenesi delle diverse forme di tremore. Sono illustrati tre circuiti nervosi, ciascuno dei quali è potenzialmente in grado di dar luogo ad oscillazioni che producono tremore. Il tremore parkinsoniano (P) deriva dalle oscillazioni del circuito che lega la corteccia cerebrale ai gangli motori ed al talamo; il tremore essenziale (E) deriva dalle oscillazioni del circuito che lega il cervelletto al nucleo rosso ed all'oliva inferiore; il tremore fisiologico (F) deriva dalle oscillazioni del circuito che lega il midollo spinale ai muscoli. Gli stimoli esterni influenzano tutti e tre i circuiti; la possibilità di sincronizzare le oscillazioni mediante stimoli esterni (frecce grandi) è maggiore per il tremore fisiologico e progressivamente minore per il tremore essenziale e per quello parkinsoniano. **Abbreviazioni:** VA, nucleo ventrale anteriore del talamo; VL, nucleo ventrale laterale del talamo. Da Lee e Stein (1981).

che occupa una regione ristretta situata subito al davanti dell'area tattile del nucleo ventrale posteriore, ed è presente solo nelle forme parkinsoniane con tremore. Il nucleo ventrale intermedio, che contiene neuroni dotati di attività spontanea, e il nucleo ventrale posteriore, che contiene neuroni sensibili alla stimolazione tattile, sono separati da una precisa zona di transizione la cui identificazione rappresenta un criterio neurofisiologico molto utile per posizionare gli strumenti con metodica stereotassica (Bertrand e coll. 1969; Albe-Fessard 1973). Hassler (1964) ha osservato che il tremore può essere interrotto temporaneamente mediante la stimolazione di diverse strutture centrali e, in particolare, del nucleo ventrolaterale e del globo pallido. In pazienti con tremore delle mani, Goto e coll. (1968) hanno osservato che la stimolazione del nervo ulnare al gomito provoca l'attivazione dei neuroni dotati di attività correlata al tremore; questa compare, con una latenza di 10-12

ms, anche nel caso in cui lo stimolo abbia una intensità insufficiente a produrre una contrazione muscolare. Narabayashi (1982a) ha osservato che la stimolazione elettrica ad alta frequenza nell'area del nucleo ventrale intermedio provoca l'immediato aumento o, al contrario, la scomparsa del tremore. Talora basta la semplice inserzione di un microelettrodo in questa regione per produrre la scomparsa del tremore. Una lesione delle dimensioni di 3-4 mm posta in questa regione produce quasi sempre la scomparsa del tremore, senza che vi siano alterazioni motorie o sensitive di rilievo. Lee e Stein (1981) hanno osservato che il tremore a riposo di 5 Hz ha una frequenza molto costante ed è molto difficile da sincronizzare mediante stimoli periferici. Tutti questi dati suggeriscono che nel talamo abbia sede un'attività elettrica ritmica, che le proiezioni talamiche trasmettono alla corteccia cerebrale ed il fascio corticospinale irradia poi ai motoneuroni spinali.

La scoperta dell'esistenza di un'attività elettrica fasica nel nucleo ventrale intermedio ha fatto sorgere il quesito se il tremore tragga origine da questa piccola porzione del talamo o se derivi da altre strutture che vi proiettano (Albe-Fessard e coll. 1966). Bates (1969) ha avanzato l'ipotesi che l'attività ritmica possa essere generata da una deafferentazione parziale di questo nucleo. Le principali proiezioni dirette ai nuclei ventrolaterali del talamo derivano dal globo pallido, dal cervelletto e dalla sostanza nera. Pertanto, Narabayashi (1974) ha suggerito la possibilità che il tremore parkinsoniano derivi, almeno in parte, da una deafferentazione delle vie cerebellotalamiche. Ohye (1986) ritiene che il centro tremorigeno sia localizzato nel nucleo ventrale intermedio del talamo, poiché la lesione selettiva di questo nucleo abolisce il tremore parkinsoniano senza alterare la rigidità. È comunque necessario ricordare che non esiste un accordo unanime su quale sia l'obiettivo esatto delle talamotomie stereotassiche. Sia le campotomie (cioè le lesioni dei campi di Forel), che le lesioni del complesso ventrolaterale (l'intervento più diffuso) o le lesioni più ampie eseguite da Narabayashi (Walker 1982) sono in grado di attenuare il tremore. La verifica autoptica dei siti di lesione (figura 51) ha permesso di osservare l'esistenza di casi con buona risposta terapeutica in cui le lesioni erano state poste fuori bersaglio accanto a casi privi di effetti terapeutici in cui le lesioni erano state, invece, ben centrate (Hassler e coll. 1965).

Pertanto, è possibile affermare in modo schematico che il tremore a riposo sia prodotto da un centro tremorigeno talamico (forse il nucleo ventrale intermedio). L'attività di questo centro, ed in particolare la frequenza, è anche influenzata dall'arco riflesso spinale, poiché l'attività elettrica dei neuroni talamici correlati al tremore varia in seguito allo stiramento passivo dei muscoli su cui essi agiscono. La stimolazione tattile o nocicettiva dei dermatomeri cutanei corrispondenti non produce, invece, alcun effetto (Narabayashi 1982a). Rack e Ross (1986) hanno recentemente ristudiato il ruolo svolto dall'arco riflesso miotatico, mediante l'analisi delle variazioni del tremore in seguito a movimenti passivi di flessione e di estensione degli arti. È stato osservato che i movimenti passivi degli arti sono in grado di influenzare il tremore a riposo. Questo dato è in accordo con la possibilità che il centro tremorigeno talamico sia inserito nell'arco riflesso transcorticale attraversato dalle componenti tardive del riflesso miotatico, come già ipotizzato da Marsden (1984a). Nel morbo di Parkinson questo riflesso è accentuato; pertanto, esiste un iperafflusso di informazioni provenienti dai fusi neuromuscolari, che raggiungono il talamo e la corteccia cerebrale, per tornare poi ai muscoli attraverso il fascio piramidale. Questa attività riflessa è quindi in grado di influire sull'attività tremorigena centrale.

Tremore posturale

Gli studi sperimentali hanno indicato in mo-

do unanime il coinvolgimento dei circuiti cerebellari nel determinismo del tremore posturale. Diversi ricercatori (Ferraro e Barrera 1936; Walker e Botterel 1937; Carrea e Mettler 1947; Carpenter 1957) hanno sezionato i peduncoli cerebellari superiori, talora in associazione con lesioni del nucleo rosso; altri ricercatori hanno eseguito lesioni isolate del nucleo rosso (Keller e Hare 1934) o del nucleo dentato (Peterson e coll. 1949). In tutti questi casi compare un tremore posturale associato a dismetria cerebellare. Mettler (1946; Mettler e Whittier 1947) ha osservato che la lesione del fascicolo dentatorubrale è in grado di produrre un tremore posturale, mentre quella delle vie rubrospinali non produce tremore né atassia cerebellare. Secondo Carpenter (1956), il tremore prodotto nella scimmia mediante lesioni del nucleo rosso non sarebbe dovuto alla distruzione delle cellule rubrali, ma piuttosto alla lesione delle fibre provenienti dal peduncolo cerebellare superiore, che lo attraversano (si veda pag. 141). D'altra parte, lo stesso autore ha osservato che una lesione incompleta del peduncolo cerebellare superiore, associata ad una lesione del nucleo rosso, produce un'attività motoria disordinata, di tipo coreico; invece, la sezione bilaterale dei peduncoli cerebellari superiori produce un tremore bilaterale, la cui intensità totale è superiore alla somma degli effetti di due sezioni unilaterali. I dati fin qui riportati indicano chiaramente che quando venga lesa sperimentalmente la via dentatorubrale (e si realizzi, perciò, un'anomalia di comunicazione tra il cervelletto e la corteccia cerebrale), compare un tremore posturale. Le lesioni che interessano gli emisferi cerebellari o le proiezioni che derivano da questi producono tremore degli arti; le lesioni dei circuiti paleocerebellari producono invece un tremore posturale assiale. In entrambi i casi la frequenza è tipicamente inferiore a 5 Hz (tabella 14).

COREA

La corea (dal greco χορεία, danza corale) è un disturbo motorio conosciuto fin dalla antichità; la sua fenomenologia è legata a valori di comunicazione sociale e taumaturgici presenti in tutte le culture. L'uso scientifico di questo termine è iniziato, non a caso, nel diciassettesimo secolo, dopo la grande epidemia di danza del 1518 e quella più circoscritta del 1564, così ben illustrata nei dipinti di Pieter Bruegel.[40] Infatti, proprio agli inizi del diciassettesimo secolo si sono sviluppate le prime relazioni analitiche e le riflessioni scientifiche su questi fenomeni: nelle *Observationes*, Schenk à Grafenberg (1609) ha riferito in dettaglio, su base documentale, la grande epidemia di danza del 1374 e, per suffragare la incredibile veridicità di quel fatto antico, ha ripreso i tratti salienti delle epidemie del secolo precedente, allora ancora molto vive nella tradizione popolare. Alcuni anni dopo, nella sua collezione di casi medici memorabili, Camerarius (Kammermeister 1624) ha descritto le epidemie di danza e la fenomenologia del ballo di san Vito, e Horst (Horstius 1660) ha fornito cronache scientifiche di coreomaniaci osservati personalmente. Nel 1686 Sydenham ha osservato l'esplosione di una epidemia circoscritta, caratterizzata dalla comparsa improvvisa in bambini di movimenti involontari, che gli erano parsi simili a quelli già osservati nelle grandi epidemie di danza (*chorea major*). Sydenham ha così descritto la *chorea sancti Viti*, da lui osservata. "Quando le braccia sono appoggiate sul petto, o altrove, il malato dice di non riuscire a trattenerle per un solo momento nella

40. Si rinvia il lettore interessato al volume di Backman (nella traduzione inglese del 1952), in cui si possono trovare i segni documentali dello sviluppo delle danze religiose e taumaturgiche, dalla prima cristianità fino al secolo scorso. Per quanto riguarda in modo più specifico il ballo di san Vito, e il suo uso rituale in Italia meridionale, trovo molto interessante la lettura de "La terra del rimorso" (De Martino 1961). Si tratta di un volume poco conosciuto, perché esaurito da molto tempo, in cui c'è l'abbozzo di un'analisi scientifica interdisciplinare del fenomeno delle danze rituali e del tarantismo.

stessa posizione; nonostante egli compia il massimo sforzo, la distorsione convulsiva obbliga l'arto a cambiare continuamente posizione. Quando il malato vuole portare un bicchiere alla bocca per bere, non può farlo direttamente, ma solo dopo mille gesticolazioni, alla maniera dei giocolieri; poi, quando, per caso, il bicchiere raggiunge la bocca, egli lo vuota rapidamente e lo trangugia tutto d'un tratto: si potrebbe dire che non cerchi altro che di far ridere gli astanti" (Sydenham 1686).

Date le dimensioni circoscritte del fenomeno, questa forma è stata conosciuta con l'espressione *chorea minor*. Sydenham ha ritenuto che questa forma coreica rappresentasse un'epidemia locale del ballo di san Vito; tuttavia, come si nota dal testo qui riportato, egli ha identificato i punti salienti del movimento coreico e ne ha notato la natura involontaria, che contrasta con il desiderio di collaborazione dimostrato dal giovane paziente. Si spiega così la ragione per cui l'espressione "ballo di san Vito" sia stata utilizzata da taluni semplicemente come sinonimo di corea reumatica. La descrizione della corea di Sydenham si intreccia con i resoconti delle descrizioni di altri disturbi del movimento. Nel corso del diciottesimo secolo il nome corea è stato usato per descrivere tutte le principali anomalie motorie, con l'esclusione di alcune forme di tremore. La natura organica del disturbo coreico (ma non la sua definizione semeiologica) è divenuta chiara quando Bouteille (1810) ha riconosciuto l'associazione tra la corea di Sydenham e l'artrite, e poi Bright (1831) ha classificato la corea di Sydenham come una manifestazione reumatica.

Nel 1846, Dubini ha usato il termine "corea elettrica" per descrivere un quadro morboso caratterizzato dalla comparsa di scosse muscolari simili a quelle generate, appunto, da scariche elettriche. La malattia ha un esordio brusco, caratterizzato da cefalea, dolore nucale e lombare, e dalla insorgenza delle scosse muscolari già citate. Queste sono localizzate inizialmente a un braccio o a metà del volto; ma non tardano a estendersi a numerosi territori somatici, e gradualmente (nell'arco di una o due settimane) possono giungere a interessare una metà del corpo. Nel corso di questa attività motoria possono comparire, con frequenza di più d'una al dì, crisi convulsive generalizzate senza perdita di coscienza, a cui seguono fenomeni paretici. Le crisi di corea elettrica possono essere scatenate da stimoli sensitivi anche minimi e divengono sempre più frequenti, finché, al più tardi nell'arco di qualche mese, giungono il coma e la morte. La corea elettrica di Dubini è stata a lungo riconosciuta come una forma particolare di corea (si vedano, ad esempio, Dejerine 1914; Wilson 1940); ma oggi è chiaro che i trentotto pazienti osservati da Dubini erano affetti da mioclono.

Il termine corea elettrica ha avuto una certa fortuna, poiché è stato usato anche da altri autori. I pazienti con corea elettrica descritti da Bergeron (1880) erano adolescenti (7-14 anni) che accusavano all'improvviso, in genere dopo uno spavento, la comparsa di scatti regolari del collo, delle spalle e delle braccia, che "sembrava fossero prodotti dalle scariche ritmiche di una batteria elettrica". La malattia aveva un andamento benigno e generalmente favorevole. Dejerine (1914) ha ritenuto che questa sindrome fosse da inquadrare tra le forme isteriche. Hennig (1864) ha poi usato l'espressione "corea elettrica" per denominare alcuni casi di corea infantile descritti da Henoch (1861). I segni cardinali della malattia, osservata in 30 adolescenti (9-15 anni) di entrambi i sessi, consistono in guizzi muscolari improvvisi, localizzati soprattutto sul collo e sulle spalle, che somigliano ai movimenti prodotti da stimolazione faradica (Henoch 1861). Questi possono essere distribuiti in territori diversi, non sono necessariamente simmetrici, hanno un'intensità variabile e scompaiono durante il sonno. La malattia è evolutiva, con prognosi sfavorevole. Remak (1881), poi seguito da molti altri, ha ritenuto che la descrizione di Henoch corrispondesse ad una sindrome mioclonica. L'espressione "corea

elettrica di Bergeron-Henoch'' è basata sulla presunta identità tra le forme morbose descritte da questi due autori, come ipotizzato dallo stesso Henoch, e si è diffusa soprattutto nella letteratura in lingua francese. Con questo nome, van Bogaert e Sweerts (1931) hanno poi descritto il caso clinico di un bambino di 8 anni che presentava movimenti coreici associati a mioclonie.

Il rapporto eziologico tra la corea di Sydenham e la febbre reumatica è stato chiarito in modo definitivo verso la metà del secolo scorso (Sée 1850; Roger 1866), allorquando la definizione semeiologica della corea era ancora molto vasta. Pochi anni dopo la descrizione della corea familiare (Huntington 1872), Charcot (1872-1873) ha fornito il primo tentativo di classificazione scientifica delle sindromi coreiche, poiché ha identificato con questo nome diverse forme cliniche, che appaiono oggi alquanto eterogenee: (1) *chorea major*, o corea epidemica o ballo di san Vito; (2) *chorea minor*, o corea volgare o di Sydenham; (3) corea pre-emiplegica, con o senza atetosi; (4) corea postemiplegica di Mitchell, con o senza atetosi; (5) corea ritmica o isterica.

Successivamente, Morvan (1890) ha descritto con il nome ''corea fibrillare'' una malattia dell'adolescenza (16-20 anni) caratterizzata da ''contrazioni fibrillari'' diffuse, la cui identità nosografica è oggi generalmente negata. Dei cinque pazienti su cui si basa l'articolo di Morvan, solo il primo è descritto in dettaglio nel modo seguente. Dopo otto giorni di debolezza e astenia, sono comparsi movimenti ''fibrillari'' continui dei polpacci, visibili solo a pelle nuda perché incapaci di produrre spostamenti articolari (si tratta, quindi, di fascicolazioni), che in pochi giorni si sono estesi gradualmente alle braccia e al tronco. Il distretto orofacciale e i piedi sono rimasti indenni. I movimenti volontari dei muscoli interessati erano in grado di interrompere l'attività motoria involontaria, ma provocavano dolori intensi e sudorazione profusa. In questo paziente, la malattia era accompagnata da iperpiressia e ha avuto un decorso fatale in meno di un mese. Negli altri quattro pazienti l'andamento è stato invece benigno. In seguito, la corea fibrillare è stata descritta come ''un'affezione non grave, che guarisce sempre, ma è soggetta a frequenti ricadute'' (Dejerine 1914); la stessa denominazione è ancora mantenuta nella nosografia contemporanea in lingua francese, per indicare ''un'affezione rara, caratterizzata dalla coesistenza singolare di un acroeritema doloroso, di fibrillazioni muscolari generalizzate associate a disturbi vegetativi e neuropsichici, che si traducono in una disfunzione a molti livelli dei sistemi nervoso e muscolare, la cui origine tossica è verosimile'' (Autret 1987). È certamente opportuno abbandonare oggi la terminologia coniata da Morvan, per ragioni sia di chiarezza che di sistematica, dato che la corea fibrillare è stata oggetto di definizioni troppo diverse tra loro, che non corrispondono ad alcuna sindrome accettata da nosografie in lingua diversa dalla francese.

Brissaud (1896) ha poi descritto un ulteriore movimento involontario, definito ''corea variabile e polimorfa dei degenerati'', che si osserva in soggetti dotati di particolari ''stigmate'' fisiche (infantilismo, malformazioni genitali, microcefalia) e psichiche (insufficienza intellettiva, manie ed allucinazioni) e corrisponde evidentemente ad una serie eterogenea di disturbi del movimento osservati in pazienti encefalopatici.

Da quanto ho riferito è chiaro che il termine corea sia stato usato in modo generico e non appropriato per indicare una gran quantità di disturbi ipercinetici non tremorigeni. È avvenuto, perciò, che in questa categoria siano state annoverate forme, che oggi definiamo a buon diritto coreiche, accanto a sindromi mioclonie, fascicolatorie, distoniche e isteriche. È accaduto, però, anche che i segni coreici siano stati minimizzati. Come riferito nel capitolo sulla malattia di Huntington, la pseudosclerosi descritta da Westphal (1883) era, in realtà, una forma ipocinetica di malattia di Huntington. Westphal (1883) ha correttamente riferito che

il padre e quattro zii paterni del paziente da lui descritto soffrivano del ballo di san Vito, ma non ha attribuito un'importanza adeguata a questo elemento. Un'altra famiglia di coreici è stata descritta più tardi da Unverricht (1895), che ha ritenuto si trattasse di casi clinici di mioclono.[41] In seguito, Landsbergen (1912) ha descritto tre sorelle coreiche a cui ha posto diagnosi di eredoatassia cerebellare di Marie. Altri casi di malattia di Huntington sono stati invece mal diagnosticati da Fossey (1922), come forme di distonia muscolare, e da Rakonitz (1933), che ha ritenuto di aver descritto il primo caso di ballismo eredodegenerativo.

L'identificazione degli elementi semeiologici caratteristici dei disturbi del movimento ha permesso di limitare gradualmente il campo semeiologico della corea e di precisarne le caratteristiche fenomenologiche. Dal punto di vista semeiologico la corea è un movimento involontario irregolare e imprevedibile. Questi due aggettivi possono apparire generici, ma denotano, invece, nel modo più chiaro possibile, le caratteristiche del movimento. La corea interessa in modo irregolare e imprevedibile la muscolatura di tutto il corpo; questa si muove con sequenze variabili e irregolari e produce movimenti di durata variabile e irregolare. I movimenti coreici possono essere, perciò, molto brevi (e somigliano allora alle mioclonie) oppure di durata più lunga, paragonabile a quella dei movimenti distonici. I movimenti coreici sono (e appaiono chiaramente) completamente al di fuori del controllo volontario; d'altra parte, però, nelle forme più lievi essi possono essere soppressi volontariamente per un breve periodo di tempo.

Un aspetto molto caratteristico è dato dal fatto che i movimenti involontari vengono notati da chi osserva il paziente (in genere dai suoi parenti) molto prima che questi si accorga della loro presenza. Ciò è in parte dovuto al fatto che i movimenti involontari, appena generati, vengono comunemente inseriti in modo automatico in una sequenza motoria finalizzata. Vi sono due possibilità. Nel caso in cui siano già in corso atti motori, questi vengono automaticamente arricchiti con i movimenti coreici e danno luogo, così, a gesti complessi dotati di una fluidità irregolare; ad esempio, l'andatura è comunemente alterata dalla comparsa delle ipercinesie e diviene, allora, un passo di danza.[42] Altre volte, invece, vengono eseguiti movimenti volontari non necessari, con lo scopo di inserire un movimento coreico in un gesto apparentemente finalizzato: allora, la corea di un arto può dar luogo, ad esempio, a uno strano gesto di grattamento del capo. Un interessante aspetto semeiologico è rappresentato dal fatto che, nei coreici, i movimenti volontari non possono essere mantenuti a lungo e vengono, perciò, interrotti per pochi istanti in cui la contrazione muscolare si riduce: si spiegano così le oscillazioni di presa della mano, che diviene la "mano del mungitore", e la protrusione oscillante della lingua denominata "lingua saettante". I movimenti coreici della faccia interessano sia la muscolatura superiore (con ammiccamenti, inarcamenti delle sopracciglia, movimenti oculari improvvisi, etc.) che quella inferiore (con smorfie, boccacce, protrusioni della lingua, etc.); i due distretti possono essere interessati in modo difforme, come accade comunemente nelle discinesie tardive, che colpiscono prevalentemente la metà inferiore del volto. Nelle forme più lievi, i movimenti coreici danno l'impressione che il paziente alluda o mandi messaggi tra le righe; nelle forme gravi, invece, essi costituiscono un reperto molto caratteristico e invalidante.

41. Boettiger (1896) e Facklam (1898) hanno dimostrato in modo dettagliato che i piccoli pazienti in cui Unverricht (1895) aveva ravvisato una sintomatologia mioclonica ad incidenza familiare erano in realtà affetti da malattia di Huntington.

42. Il paragone con la danza deriva, infatti, non tanto dalla semeiologia elementare dei movimenti coreici, quanto dall'aspetto che essi generano quando vengono incorporati nei movimenti volontari.

La corea si associa a ipotonia (il che ne ha fatto ipotizzare una patogenesi cerebellare, come si dirà più avanti), che agisce da fattore aggravante l'intensità del movimento involontario. I movimenti coreici sono il segno dominante in alcune malattie definite semplicemente coree (di Huntington, di Sydenham, gravidica) e compaiono, in forma isolata o in associazione con movimenti atetosici, in altre condizioni morbose elencate in tabella 15.

Patogenesi

Come già riferito nel primo capitolo (si veda la nota 6), i primi studi neuropatologici sulla corea di Sydenham sono stati eseguiti da Meynert (1868) e Broadbent (1869), che hanno osservato la presenza grossi focolai embolici nel neostriato; Anton (1895), invece, ha riportato la presenza di lesioni microscopiche dei gangli motori. Tuttavia, le conoscenze sulla patogenesi del movimento coreico derivano essenzialmente dallo studio della malattia di Huntington. La prima identificazione di anomalie strutturali dei gangli motori in questa malattia si deve a Golgi (1874), che ha descritto il caso di un paziente con malattia di Huntington, morto a 42 anni di polmonite presso l'ospizio degli Incurabili di Abbiategrasso, ove egli era primario. L'articolo è redatto nello stile critico e deciso che caratterizza la prosa dell'autore; l'esame autoptico del paziente ha evidenziato la presenza di gravi alterazioni dei corpi striati soprattutto a sinistra. "In questo [lato] notansi in primo luogo varie chiazzette, la più grande delle quali, che trovasi verso il mezzo del corpo striato, del diametro di 6-8 millim. [...]; la modificazione del tessuto consiste nella grande diminuzione di consistenza, di guisa che [... esso assume l'] aspetto gelatinoso quale s'osserva nel tessuto del glioma o meglio nelle neoformazioni o trasformazioni infiammatorie della sostanza grigia degli organi nervosi centrali. [All'esame istologico,] le cellule gangliari [cioè, i neuroni] ben conservate si rinvennero in numero cospicuo soltanto nella parte profonda della sostanza grigia; in tutta la metà esterna l'alterazione delle cellule gangliari era pressoché generale". In seguito, nonostante alcuni tra i più eminenti ricercatori dell'epoca (Meynert 1877, 1885; Harbinson 1880; Anton 1895) abbiano descritto con chiarezza la presenza di lesioni specifiche dei gangli motori, e ne abbiano ipotizzato il ruolo patogenetico nella corea, questa nozione non è stata accettata dalla dottrina dell'epoca. Ha avuto, anzi, un certo seguito l'ipotesi di Bonhoeffer (1897), che, sulla base di un caso clinico associato a una lesione dei peduncoli cerebellari superiori, ha sostenuto la patogenesi cerebellare della corea. È probabile che il disturbo del movimento osservato da Bonhoeffer fosse in realtà un tremore rubrale (si veda: Martin 1968). Da questa osservazione deriva, però, l'ipotesi che l'ipotonia osservata nella corea sia dovuta alla lesione delle vie cerebellari. Inoltre, la somiglianza clinica con la corea di Sydenham, la cui natura infettiva era nota, ha fatto prevalere la convinzione che la patogenesi della malattia di Huntington fosse anch'essa infettiva (Charcot 1872-1873). Numerosi studi patologici hanno perciò classificato la malattia di Huntington come una forma particolare di encefalite cronica non purulenta disseminata (Golgi 1874; Oppenheim e Hoppe 1893; Kronthal e Kalischer 1895; Facklam 1898; Lannois e Paviot 1898; Kéraval e Raviart 1900; Lannois e coll. 1901; Schulz 1908), ed è stato necessario attendere lo studio anatomoclinico di Alzheimer (1911), per chiarire in modo definitivo il ruolo svolto dal corpo striato in questa forma morbosa ed il suo carattere degenerativo.

Vogt e Vogt (1920) hanno identificato il substrato neuropatologico della malattia di Huntington nella grave perdita cellulare del neostriato, con conseguente prevalenza della componente fibrosa residua ("stato fibroso", si veda pag. 151). In base alla loro teoria generale della organizzazione del corpo striato (si veda pag. 31), i Vogt hanno sostenuto che il movimento coreico derivi dalla perdita del controllo neostriatale sul globo pallido. Bielschowsky (1922) ha osservato che nella malat-

tia di Huntington i neuroni neostriatali di maggiori dimensioni sono relativamente risparmiati, mentre Jakob (1923) ha riferito che "le piccole cellule gangliari sono quasi completamente assenti".[43] Questa notazione è stata ripresa da diversi ricercatori: i primi dati quantitativi si devono a Kiesselbach (1914) e a Dunlap (1927), che ha osservato una riduzione del rapporto tra cellule grandi e piccole da 1:60 (cervello normale) a 1:15. Questo dato neuropatologico, che indica la perdita di neuroni spinosi di secondo tipo (spesso indicati erroneamente come neuroni del secondo tipo di Golgi), è stato sostanzialmente confermato dagli studi successivi. Come già detto nel capitolo precedente, il rapporto quantitativo tra le diverse popolazioni cellulari del neostriato è stato oggetto di numerosi studi, che hanno globalmente fornito risultati poco omogenei. Ciò spiega perché non vi sia accordo generale sull'entità del rapporto normale tra cellule grandi e piccole. Ad esempio, McCaughey (1961), pur confermando i dati di Dunlap, ha riscontrato una riduzione di questo rapporto citoarchitettonico da 1:30, nel normale, a 1:5, nella corea. Le ricerche più recenti indicano che il rapporto di normalità (che varia da 1:145 a 1:175) nella malattia di Huntington è ridotto a valori compresi tra 1:26 e 1:40 (Dom e coll. 1973; Lange e coll. 1976).

Un'importante svolta conoscitiva si deve alle ricerche farmacologiche di Barbeau (1960), che nel plasma di cinque soggetti con malattia di Huntington ha riscontrato un'eccessiva quantità di una sostanza pressogena, che non aveva le caratteristiche della serotonina né dell'acido 5-idrossi-indolacetico. L'anno successivo, lo stesso autore ha ipotizzato (Barbeau 1961) che nella malattia di Huntington avvenga un fenomeno biochimico esattamente opposto a quello che Ehringer e Hornykiewicz (1960) avevano osservato nel morbo di Parkinson, cioè un accumulo eccessivo di dopamina. L'ipotesi di Barbeau ha dato un nuovo significato alle osservazioni neuropatologiche classiche che avevano chiarito la complementarità delle lesioni osservate nella malattia di Huntington e nel morbo di Parkinson (si vedano, ad esempio: Vogt e Vogt 1920; Jakob 1923). Questa ipotesi ha stimolato molte ricerche sperimentali (si vedano le revisioni di Bruyn 1968; Barbeau 1973) e, tra queste, lo studio biochimico di Bernheimer e Hornykiewicz (1973), i quali hanno affermato che la malattia di Huntington è caratterizzata da una "preponderanza dopaminergica striatale" con un contenuto normale di dopamina. Inoltre, i successi terapeutici ottenuti nel corso degli stessi anni, sia nel morbo di Parkinson mediante l'uso di farmaci dopaminergici (l-DOPA),[44] che nella malattia di Huntington mediante la somministrazione di farmaci antidopaminergici (reserpina, α-metil-DOPA e fenotiazine), hanno contribuito alla formulazione della teoria di Barbeau, secondo cui l'alterazione dell'equilibrio tra dopamina ed acetilcolina è responsabile della comparsa di acinesia (ridotta attività dopaminergica, incremento dell'attività colinergica) o di corea (l'opposto) (pag. 213; figura 60).

La possibilità che il movimento coreico sia prodotto da alterazioni associate ad una iperattività dopaminergica è avvalorata dall'osservazione che le terapie antidopaminergiche sono in grado di ridurre anche i movimenti coreici indotti da condizioni morbose diverse dalla malattia di Huntington. Inoltre, la somministrazione di terapie dopaminergiche in soggetti con malattia di Huntington prima della comparsa dei sintomi può provocare la comparsa dei movimenti coreici (si veda pag. 330). A differenza che nel morbo di Parkinson, in

43. Nel capitolo precedente si è già detto del graduale sviluppo delle conoscenze sulla citologia striatale e dell'ipotesi dualistica, allora prevalente, che esistano due soli tipi di cellule neostriatali.

44. La scoperta che il morbo di Parkinson può essere curato con l-DOPA si deve a Birkmayer e Hornykiewicz (1961).

cui la lesione dei neuroni dopaminergici costituisce un elemento precoce della malattia (e forse rappresenta proprio il danno causale), nella malattia di Huntington l'iperattività dopaminergica costituisce con ogni probabilità un fenomeno secondario. Infatti, la scoperta che il danno striatale è probabilmente legato all'azione di eccitotossine che ledono selettivamente i neuroni GABAergici (si veda pag. 333) suggerisce l'ipotesi che l'iperattività dei neuroni dopaminergici mesencefalostriatali sia conseguente alla perdita della inibizione GABAergica strionigrica (figura 38). Mediante la tecnica autoradiografica del 2-deossiglucosio, Crossman e coll. (1987) hanno osservato nella scimmia che la corea ed il ballismo sono associati ad una iperattività delle proiezioni subtalamopallidale e pallidotalamica; al contrario, nel parkinsonismo da MPTP entrambe queste connessioni anatomiche sono meno attive (si veda anche pag. 155). L'ipotesi più accreditata imputa la comparsa delle ipercinesie coreiche proprio all'alterazione delle proiezioni subtalamopallidale e pallidotalamica (pag. 105). In aggiunta, bisogna ricordare che la corea si accompagna ad una riduzione dei riflessi transcorticali, come già riferito (pag. 126).

ATETOSI

Il termine atetosi[45] è stato coniato da Hammond (1871) per descrivere i movimenti involontari comparsi in due pazienti che avevano ripreso la funzione motoria del lato leso dopo una ischemia cerebrale. In questi soggetti vi era "l'impossibilità di mantenere le dita della mano o del piede in qualunque posizione venissero posti, a causa del loro movimento continuo". In entrambi i pazienti era anche presente un'alterazione del senso somatico nel lato colpito. Lo studio autoptico di un paziente ha rivelato la presenza di lesioni fibrosiche localizzate nel terzo ventrale del nucleo caudato, nella parte contigua del braccio anteriore della capsula interna, nel globo pallido, nel talamo laterale e nel nucleo subtalamico. L'importanza di questa ipercinesia è stata negata da taluni contemporanei (Charcot 1872-1873; Bernhardt 1876; Bonhoeffer 1897; Rosenbach 1876) ed è stata invece riconosciuta da Gowers (1876, 1878) e da Oulmont (1878). Charcot (1872-1873), in particolare, ha osservato che le emiplegie possono essere seguite sia da atetosi che da corea; a suo parere, l'atetosi differisce dalla corea solo perché produce movimenti meno bruschi, "simili a quelli dei tentacoli di un polipo". Anche Gowers (1876) ha analizzato il rapporto tra l'atetosi e gli altri disturbi del movimento postemiplegici ed ha affermato che i casi osservati da Hammond non differiscono dalle "forme già note di spasmi mobili osservati negli arti parzialmente paralizzati, [...] in cui gli spasmi seguono una paralisi, che inizialmente rappresenta il sintomo predominante". Gowers (1876) ha classificato i disturbi postemiplegici del movimento in quattro gruppi: (1) spasmi clonici, rapidi; (2) spasmi mobili, lenti; (3) spasmi immobili, tonici; (4) rigidità fissa.

Il ruolo dei gangli motori nella patogenesi dell'atetosi è stato identificato per la prima volta da Vogt e Vogt (1920), che hanno riscontrato questo segno nei pazienti con stato marmoreo e con stato dismielinico del corpo striato. Nella monografia sulle malattie dei sistemi striatali, Vogt e Vogt (1920) hanno tentato di tracciare una impostazione sistematica dei casi anatomoclinici di malattie dei gangli motori. Sulla base di valutazioni in parte già riferite nel secondo capitolo, essi hanno distinto cinque principali condizioni patologiche. (1) Lo stato marmoreo (*état marbré*) rappresenta una patologia neostriatale che colpisce prevalentemente la porzione interna del nucleo caudato e la parte dorsale del putamen; il nome indica il particolare aspetto che assume il corpo striato a causa dell'atrofia associata a ri-

45. La parola significa "mancanza di fissità" e deriva dall'aggettivo greco ἄθετος, "senza posto o posizione".

Tab. 15 - Forme morbose coreiche

Forme ereditarie
a) Malattia di Huntington
b) Neuroacatocitosi
c) Corea benigna ereditaria
d) Coreoateosi parossistiche
Distonia (o coreoatetosi) parossistica (non cinesigenica)
Distonia (o coreoatetosi) cinesigenica parossistica

Forme idiopatiche
a) Corea di Sydenham
b) Corea gravidica
c) Corea indotta da contraccettivi

Forme sintomatiche
a) Coreoatetosi ischemica
b) Corea da farmaci
c) Coreoatetosi tireotossica
d) Coreoatetosi lupoide

maneggiamento della componente fibrosa; il corrispettivo clinico consiste in una sintomatologia rigido-ipercinetica, con atetosi doppia e movimenti coreici, e talora anche una sintomatologia pseudobulbare con disartria. (2) Lo stato fibroso (*état fibreux*) progressivo è caratterizzato da una distruzione necrobiotica bilaterale dei neuroni di piccole dimensioni localizzati nel neostriato e da lesioni meno gravi del paleostriato, della regione subtalamica e di altri territori; il nome sottolinea la scomparsa degli elementi cellulari e la prevalenza della componente fibrosa residua; il corrispettivo clinico consiste in una sindrome coreica progressiva (malattia di Huntington). (3) Lo stato dismielinico (*état dysmyélinique*) consiste in un processo di atrofia progressiva del globo pallido che colpisce prevalentemente le fibre mieliniche; ad esso si associa una sintomatologia clinica progressiva caratterizzata da tetraparesi spastica, atetosi, corea e paralisi pseudobulbare. (4) La necrosi striatale totale rappresenta il correlato neuropatologico del morbo di Wilson. (5) Lo stato di disintegrazione (*état de désintégration*) è caratterizzato da un processo di invecchiamento precoce del corpo striato su base malacica, e rappresenta il correlato neuropatologico del morbo di Parkinson.

Pertanto, secondo Vogt e Vogt (1920) l'atetosi compare sia nei casi di stato marmoreo che nei casi di stato dismielinico del corpo striato; essi hanno anche ipotizzato che l'interruzione delle connessioni striopallidali svolga un ruolo primario nella patogenesi dell'atetosi e della corea. Carpenter (1950) ha raccolto i dati riportati in 71 casi di atetosi descritti in letteratura, 32 dei quali erano stati classificati come emiatetosi postemiplegiche. In 17 casi di emiatetosi erano presenti infarti localizzati nel nucleo lenticolare, talora associati a lesioni precedenti o concomitanti della capsula interna o del talamo. In altri pazienti erano presenti invece lesioni del talamo posterolaterale e del braccio posteriore della capsula interna. Solo in tre casi vi erano lesioni corticali. In un solo caso vi erano alterazioni di rilievo nel nucleo subtalamico. Carpenter (1950) ha perciò ritenuto che l'emiatetosi sia generalmente causata da una lesione combinata del corpo striato e della capsula interna, che risparmi parzialmente quest'ultima. In seguito, Oppenheimer (1967) ha osservato il caso di una paziente con un complesso quadro ipercinetico prodotto da un angioma del lobo temporale, che aveva distrutto il corpo striato e provocato lesioni lievi della capsula interna. Più recentemente, Dooling e Adams (1975) hanno studiato quattro pazienti con emiatetosi postemiplegica, in cui hanno osservato la presenza di lesioni distruttive del nucleo caudato e, in particolare,

Tab. 16 - Sindromi atetosiche

Forme perinatali
a) Coreoatetosi congenita (atetosi doppia)
b) Ittero nucleare

Forme ereditarie
a) Malattia di Hallervorden-Spatz
b) Sindrome di Lesch-Nyhan
c) Pseudoipoparatiroidismo con calcificazioni intracerebrali
d) Atrofia pallidale progressiva (di van Bogaert)
e) Atassia-teleangiectasia
f) Morbo di Wilson
g) Malattia di Huntington

Forme sintomatiche
a) Calcificazioni dei gangli motori
b) Coreoatetosi da lesioni cerebrali focali
c) Intossicazioni (fenotiazine, aloperidolo)
d) Da farmaci (l-DOPA)
e) Gravi alterazioni somestesiche (atetosi sensoriale)

del putamen. Essi hanno affermato che tali lesioni sono in grado di produrre movimenti involontari soltanto se vi sia un risparmio, almeno parziale, del fascio corticospinale e delle altre principali vie di moto. In sintesi, è possibile affermare che le osservazioni di Vogt e Vogt (1920), di Carpenter (1950), di Oppenheimer (1967) e di Dooling e Adams (1975) hanno sottolineato l'importanza del ruolo patogenetico delle lesioni dei gangli motori.

La definizione semeiologica di Déjerine (1914) rappresenta ancora oggi una delle descrizioni più chiare di questa ipercinesia: "L'atetosi è caratterizzata da movimenti involontari lenti, aritmici, irregolari, e di modesta ampiezza, che predominano alle estremità e sono particolarmente pronunciati nell'arto superiore. Le dita, ad esempio, sono la sede di movimenti incessanti, che si succedono con lentezza: colpiscono ciascun dito isolatamente e in modo autonomo, realizzano le posture più bizzarre e somigliano ai movimenti striscianti dei tentacoli del polipo. [...] I movimenti atetosici sono incessanti: il riposo diminuisce la loro intensità senza interromperli completamente, e solo il sonno è in grado di farli scomparire. [...] In qualche caso, questi movimenti presentano una tale intensità da simulare i movimenti coreici (movimenti coreoatetosici)". In un'analisi comparativa tra atetosi e corea, basata su riprese cinematografiche, Herz (1931) ha osservato che i movimenti atetosici sono meno variabili di quelli coreici, ma molto più discontinui, a causa dell'aumento imprevedibile del tono muscolare durante l'esecuzione del movimento. Inoltre, egli ha affermato che i movimenti atetosici sono nettamente più lenti di quelli coreici, e possono essere facilmente distinti da questi. Wilson (1925), però, ha notato che la "corea confluente" può produrre un rallentamento dei movimenti che somiglia all'atetosi. Pertanto, seguendo i suggerimenti di Charcot (1872-1873), di Wilson (1940) e di Adams e Victor (1986), bisogna ammettere che la distinzione tra corea e atetosi non rappresenti una categorizzazione di primaria importanza, il che è anche indicato dalla facilità con cui entrambe le ipercinesie si sommano per costituire un movimento coreoatetosico (tabelle 15 e 16). La tabella 16 fornisce un elenco delle sindromi atetosiche, con esclusione di quelle già considerate nel paragrafo sulla corea.

Gli studi elettrofisiologici dell'atetosi hanno indicato talune somiglianze con la fisiopatologia della distonia. In entrambe le forme esiste un'attività contrattile contemporanea di

muscoli agonisti e antagonisti (Hoefer e Putnam 1940), che varia continuamente nel tempo. In uno studio dettagliato sulla possibilità di eseguire movimenti del braccio in pazienti affetti da atetosi postemiplegica, Hallett e Alvarez (1983) hanno indicato che la contrazione simultanea di muscoli agonisti ed antagonisti del movimento può essere interpretata come un movimento di iperafflusso verso i muscoli antagonisti. È come se gli antagonisti contrastino (e possano talora invertire) i tentativi dei muscoli agonisti di muovere l'arto. In condizioni rilassate, i pazienti eseguono movimenti più accurati se "lasciano che il movimento accada", piuttosto che quando "tentino di eseguire il movimento". La risposta alla terapia farmacologica differenzia però, in modo evidente, l'atetosi dalla distonia (Sweet 1984).

BALLISMO

Il termine ballismo è stato coniato da Kussmaul (1885) che ha notato la somiglianza di questo movimento involontario (dal greco βάλλω, scagliare) e quello eseguito per lanciar lontano gli oggetti (Barbeau 1981). In clinica viene generalmente usato il termine emiballismo, poiché il disturbo è quasi costantemente unilaterale. In letteratura si trovano anche descrizioni di monoballismo (con interessamento di un solo arto), di diballismo (due arti di un lato, con esclusione del capo), di paraballismo (o ballismo bilaterale).

Non è facile differenziale il ballismo dalla corea: infatti, Bianchi (1886) ha descritto come corea il primo caso di ballismo riportato in letteratura. Lo stesso autore ha poi descritto diversi pazienti, alcuni dei quali erano colpiti da emicoreoatetosi, altri da emiballismo (Bianchi 1909). Secondo la definizione clinica corrente, il ballismo è caratterizzato da movimenti "massivi" (Jakob 1923), che coinvolgono più segmenti in modo coordinato. Si tratta di movimenti "prossimali violenti, che hanno l'aspetto di un lancio [... oppure producono] un'attività [motoria] involontaria coordinata, violenta e massiva, che interessa la muscolatura assiale e degli arti, così che questi vengono lanciati nell'aria" (Research group on extrapyramidal disorders of the World Federation of Neurology 1981). Vi è stato un ampio dibattito sul rapporto intercorrente tra corea e ballismo. La tradizione di distinguere queste due forme ipercinetiche deriva dall'identificazione di differenze semeiologiche dei movimenti involontari (si veda: Rondot 1983) e dalla tradizione anatomoclinica che ha etichettato il ballismo come il correlato clinico di lesioni del nucleo subtalamico. Conviene subito anticipare che le ricerche più recenti hanno dimostrato in modo convincente che sia il ballismo che la corea sono generati dallo stesso meccanismo patogenetico. Sulla base degli studi di cui si dirà più avanti, oggi è possibile affermare che il ballismo rappresenti soltanto una forma coreica degli arti particolarmente accentuata.

La prima osservazione anatomoclinica si deve a Jakob (1923), che ha commentato così: "l'emiballismo [si manifesta] nei casi di lesioni del corpo di Luys. Non si può in alcun modo ascrivere al caso il fatto che la casistica da noi descritta finora (nonostante si tratti complessivamente di soli tre casi) abbia in comune la grave distruzione focale di questo nucleo grigio. D'altro canto questa constatazione induce a una particolare cautela, poiché [...] non è possibile escludere che siano stati osservati effetti di disinibizione o comunque effetti a distanza sul globo pallido". Da qui deriva l'idea, poi ampiamente confermata, che i movimenti ballici siano prodotti da lesioni del nucleo subtalamico, che provocano un alterato funzionamento delle proiezioni subtalamopallidali di ipotetica natura GABAergica e con presunta attività inibente (Buruma e Lakke 1986). La nota di cautela riportata da Jakob è peraltro molto opportuna, poiché il rapporto tra emiballismo e lesioni del nucleo subtalamico non è biunivoco: Martin e Alcock (1934) hanno osservato la comparsa di emicorea dopo lesioni del nucleo subtalamico; inol-

tre, Whittier e Mettler (1949b) hanno affermato che è necessario che si verifichino lesioni di almeno il 20% del volume del nucleo subtalamico perché il ballismo sia clinicamente evidente; infine, Cravioto e Korein (1957) hanno osservato casi di lesione del nucleo subtalamico prive della sintomatologia clinica attesa. D'altra parte sono stati osservati casi di ballismo dovuti a lesione di strutture diverse dal nucleo subtalamico (si veda: Meyers 1968). Secondo Dierssen e Gioino (1961), nella quasi totalità dei casi di emiballismo descritti in letteratura sono presenti lesioni singole o combinate delle seguenti strutture: neostriato, globo pallido, sostanza nera, talamo, nucleo subtalamico, o delle loro vie di connessione reciproca.

Gli esperimenti eseguiti su scimmie (Whittier e Mettler 1949b; Carpenter e coll. 1950; Hammond e coll. 1979) hanno mostrato che le lesioni parcellari del nucleo subtalamico possono produrre una "discinesia subtalamica", che somiglia al ballismo osservato in patologia umana. L'integrità delle aree corticali motoria e premotoria è necessaria perché il fenomeno si verifichi (Carpenter e Mettler 1951). Più recentemente è stata osservata la possibilità di produrre ipercinesie nei primati mediante l'iniezione di farmaci o di tossine nei gangli motori. Crossman e coll. (1980) hanno osservato che è possibile produrre ipercinesie nei macachi mediante l'iniezione di picrotossina (un farmaco antiGABAergico) in diverse regioni dei gangli motori. L'iniezione nel nucleo subtalamico produce una sindrome ipercinetica controlaterale molto simile al ballismo umano. Crossman e coll. (1984) hanno poi osservato che le iniezioni di farmaci antiGABAergici nel nucleo subtalamico producono ipercinesie con una latenza significativamente minore di quella osservata quando le iniezioni siano localizzate in altri gangli motori. Pertanto, Crossman e coll. (1984) hanno ritenuto che l'azione antiGABAergica del farmaco si realizzi a livello del nucleo subtalamico, attraverso l'inibizione dei neuroni subtalamopallidali, di cui fino a qualche anno fa era stata ipotizzata la natura GABAergica. Oggi è noto che i farmaci antiGABAergici agiscono attraverso un'azione di blocco dei terminali GABAergici contenuti nel nucleo subtalamico. Lo studio semeiologico delle ipercinesie causate dall'iniezione di farmaci antiGABAergici nei gangli motori ha mostrato che le iniezioni localizzate in prossimità dell'estremità ventrolaterale della parte laterale del globo pallido producono movimenti indistinguibili dalla corea osservata nell'uomo (Jackson e Crossman 1984). L'uso della metodica del 2-deossiglucosio ha permesso di studiare l'attività funzionale dei gangli motori in animali con ipercinesie generate sperimentalmente. Mitchell e coll. (1985b) hanno osservato che sia negli animali con emicorea (iniezioni nel globo pallido) che in quelli con emiballismo (iniezioni nel nucleo subtalamico) vi è un identico quadro caratterizzato da una ridotta attività funzionale nel nucleo subtalamico e nel globo pallido. Le ricerche successive basate sulla stessa metodica hanno confermato che l'emiballismo e l'emicorea sperimentali configurano un quadro di attività metabolica e funzionale tra loro simili ed opposti a quelli osservati nel parkinsonismo sperimentale da MPTP (Crossman e coll. 1987). Esiste un rapporto di reciprocità tra l'attività dei neuroni contenuti nella parte mediale e quelli contenuti nella parte laterale del globo pallido. Nelle ipercinesie coreoatetosica e ballica c'è un'iperattività funzionale della parte laterale del globo pallido ed una ridotta attività della parte mediale. Nel parkinsonismo avviene, invece, l'opposto. Questa affermazione deriva sia dalle osservazioni basate sull'uso della metodica del 2-deossiglucosio, che dalle registrazioni elettrofisiologiche dell'attività dei neuroni contenuti nel globo pallido (Crossman e coll. 1987; Miller e DeLong 1987).

In sintesi, le ricerche più recenti hanno sostanzialmente confermato le osservazioni anatomocliniche e sperimentali che legano il ballismo ad un'alterazione del nucleo subtalamico, ma hanno chiarito che lo stesso meccanismo è implicato nella patogenesi della

corea. Uno degli aspetti che hanno reso difficile la soluzione del rebus legato all'anatomia clinica del ballismo è dato dalla convinzione errata che i neuroni del nucleo subtalamico fossero GABAergici. Pertanto, a questo nucleo è stata attribuita un'attività inibente e la comparsa di ipercinesie è stata attribuita alla perdita di tale inibizione. In realtà, come discusso a pag. 65, è ormai accertato che i neuroni del nucleo subtalamico sono glutammatergici, cioè eccitanti. Il GABA è invece contenuto nei terminali pallidosubtalamici e pallidotalamici. Quindi, le iniezioni di farmaci antiGABAergici nel globo pallido (Crossman e coll. 1984) equivalgono ad una inibizione del nucleo subtalamico. La perdita di attività delle proiezioni subtalamopallidale e pallidotalamica rappresenta il correlato anatomico delle ipercinesie coreiche e balliche così generate (pag. 105).

Accanto alla definizione clinica si è sviluppata una definizione neurofisiologica dei movimenti ballistici, del tutto diversa dalla precedente, poiché si riferisce alle caratteristiche dei movimenti eseguiti con rapidità. Questo aspetto riveste una certa importanza poiché vi si è già fatto e vi si farà ancora cenno a più riprese. Le prime ricerche sperimentali sull'attività muscolare durante l'esecuzione di movimenti rapidi risalgono a Richer (1895a, b), il quale ha osservato che tali movimenti sono caratterizzati da contrazioni muscolari di durata così breve, che cessano prima che il movimento sia completato. L'interesse per questo tipo di movimenti deriva dal fatto che essi sono così rapidi da non essere influenzati dall'informazione retroattiva proveniente dalla periferia. Siccome sono indipendenti da attività riflesse, tali movimenti sono necessariamente già programmati nel sistema nervoso. Da qui deriva la prima definizione clinica, ripresa da Stetson e McDill (1923), i quali hanno affermato che i movimenti ballistici, una volta iniziati, non possono essere modificati a causa della loro breve durata. Wachholder e Altenburger (1926) hanno osservato per primi che la fase iniziale dei movimenti rapidi è caratterizzata dalla presenza di un quadro elettromiografico di attivazione trifasica. Vi è prima l'attività del muscolo agonista (denominata Ag1), segue poi l'attività del muscolo antagonista mentre il muscolo agonista è silente (Ag2), infine vi è poi un'altra scarica elettrica del muscolo agonista (Ag3). Nei movimenti molto rapidi, la durata delle componenti Ag1 e Ag2 è costante e non varia in relazione all'ampiezza del movimento quando si eseguano movimenti di ampiezza inferiore a 30 gradi (Freund e Büdingen 1978; Hallett e Marsden 1979); il loro aspetto elettrofisiologico diviene invece più variabile quando si eseguano movimenti con escursione maggiore (Berardelli e coll. 1984). Desmedt e Godaux (1977, 1978) hanno osservato che questi movimenti possiedono un quadro di attivazione significativamente diverso da quello che caratterizza le unità motorie durante i movimenti più lenti. In pratica, i soggetti normali ed i pazienti producono movimenti ballistici con questo meccanismo fisiologico quando cercano di eseguire movimenti il più rapidamente possibile. Perciò, anche nei pazienti in cui vi sia una riduzione di forza dovuta a lesioni piramidali è possibile osservare un'attivazione trifasica se essi cercano di eseguire un movimento il più rapidamente possibile. È naturale, però, che in questi casi il movimento sarà più lento di quello osservato nei soggetti sani.

MIOCLONIA

La prima descrizione di un caso clinico di mioclono si deve, come già detto, a Dubini (1846), che ha usato il termine "corea elettrica" per descrivere questo tipo di contrazioni muscolari rapide. Il termine mioclonia è stato invece coniato da Friedreich (1881a), che ha fornito la descrizione di un paziente affetto da contrazioni diffuse a tutti i muscoli del corpo, con eccezione di quelli della faccia. Queste avevano una frequenza di 10-50 movimenti al minuto, erano più evidenti a riposo, scom-

parivano con i movimenti ed erano indotte da stimoli tattili o propriocettivi. Friedreich ha usato il termine "paramioclono multilaterale" (*Paramyoklonus multiplex*), per indicare la presenza di movimenti rapidi, di natura non epilettica né elettrica[46] (dal greco μῦς, muscolo, e κλόνος, movimento veemente), simmetrici (para-) e multilaterali (dal latino *multiplex*). Questa nuova forma clinica ha suscitato molto interesse; negli anni successivi diversi tipi di disturbi del movimento sono stati erroneamente classificati come forme miocloniche. Alcuni anni dopo, in una monografia sulla mioclonia, Unverricht (1891) ha descritto una famiglia di due ragazzi e otto ragazze affetti da contrazioni miocloniche ed epilessia, con esordio tra i 9 e i 15 anni, e ha rintracciato quaranta casi di mioclono descritti in letteratura nell'arco dei dieci anni trascorsi dall'articolo di Friedreich. Secondo Unverricht (1891), oltre trenta di questi casi erano stati denominati in modo non appropriato. Pur con talune limitazioni, questa revisione ha chiarito in modo definitivo l'esistenza di una forma morbosa caratterizzata da contrazioni multifocali in assenza di altri segni patologici a carico del sistema nervoso. La storia del mioclono si incrocia con quelle della corea e dell'epilessia, come descritto da Marsden e coll. (1981a).

La somiglianza con l'epilessia è stata notata fin dal 1861, quando Reynolds ha osservato che 32 su 47 pazienti epilettici da lui studiati presentavano "spasmi clonici" nei periodi intercorrenti tra gli attacchi epilettici. Dawson (1946, 1947) ha studiato in dettaglio i rapporti tra le alterazioni elettroencefalografiche e la comparsa degli scatti mioclonici. In seguito, Symonds (1953) ha affermato che la presenza di mioclonie notturne ricorrenti configura un quadro clinico di passaggio tra le condizioni normali e l'epilessia. Watson e Denny-Brown (1953) hanno poi sottolineato l'importanza delle mioclonie in relazione alla presenza di processi morbosi che colpiscono il sistema nervoso in modo diffuso, come nel caso delle malattie da accumulo lipidico, della malattia di Jakob-Creutzfeldt o della encefalite subacuta da corpi inclusi. La prima revisione generale sulla fenomenologia del mioclono è stata tracciata da Gastaut e Rémond (1952), i quali hanno affermato la possibilità di distinguere le mioclonie generalizzate in tre tipi sulla base delle registrazioni elettrofisiologiche. Le mioclonie di tipo A sono caratterizzate da scatti muscolari improvvisi ed esplosivi, il cui corrispettivo elettromiografico è costituito da un'onda isolata, che somiglia a quella di un riflesso tendineo; le alterazioni elettroencefalografiche consistono in sequenze di punte ("polipunte") seguite da una o da più onde lente. Le mioclonie di tipo B sono scatti di durata maggiore, che hanno la tendenza ad essere ritmici e possono provocare una flessione generalizzata del corpo; il correlato elettroencefalografico è costituito da un complesso onda lenta-punta; questa forma è più frequente nei primi due anni di vita. Le mioclonie di tipo C sono generalmente ritmiche; il reperto elettromiografico è caratterizzato da sequenze di potenziali di breve durata, che somigliano al comune quadro di interferenza piuttosto che all'attività elettrica osservata nelle mioclonie di tipo A; il correlato elettroencefalografico è caratterizzato da sequenze di onde lente con distribuzione diffusa.

Semeiologia

Le mioclonie[47] sono movimenti involontari che appaiono come scatti rapidi e di breve du-

46. Infatti, la malattia che più si avvicinava alla descrizione del caso clinico di Friedreich era, per sua stessa ammissione, la corea elettrica di Dubini.

47. Il lettore avrà notato che in questo testo i termini mioclonia e mioclono sono usati con le accezioni ormai consolidate nel linguaggio neurologico. Queste sono esattamente opposte a quelle definite dall'edizione italiana del dizionario medico Dorland (Bologna e coll. 1987), che offre una traduzione letterale dell'uso terminologico

rata. Sono generate da contrazioni muscolari improvvise (mioclonie positive) o da una improvvisa inibizione della contrazione muscolare (mioclonie negative), che originano nel sistema nervoso centrale. La precisazione della natura centrale del movimento, esclude dalla definizione di mioclonia le contrazioni muscolari e le fascicolazioni dovute a lesioni del motoneurone inferiore.[48] Il concetto di mioclonia negativa deriva da uno studio di Lance e Adams (1963), i quali hanno osservato che gli scatti muscolari riscontrati nel mioclono d'azione postipossico sono associati a periodi di silenzio elettrico dei muscoli. In seguito, Leavitt e Tyler (1964) hanno riferito che lo asterixis è caratterizzato da silenzio elettrico muscolare. Pertanto, sulla base di questi dati e degli studi fisiologici di Marsden e coll. (1973), è stato possibile chiarire il meccanismo patogenetico delle mioclonie negative, come si dirà più avanti.

Le mioclonie possono assumere aspetti molto variabili, il che rende talora difficile porre diagnosi solo sulla base dell'esame clinico. Le contrazioni sono talora isolate, altre volte si ripetono; l'ampiezza dell'escursione motoria è anche molto variabile: si osservano contrazioni di ampiezza ridotta e dotate di forza insufficiente a muovere un'articolazione, o altre ben più massicce, che scuotono gli arti, la testa e il tronco. Il movimento può interessare i muscoli singolarmente o in gruppi, con una frequenza che varia da pochi eventi motori isolati ad un numero elevato di contrazioni al minuto. In base alla localizzazione somatica, le mioclonie possono avere una distribuzione focale (se interessano sempre e soltanto una sola regione), multifocale (mioclonie focali che interessano diversi territori non contemporaneamente) o generalizzata (le mioclonie interessanti più territori contemporaneamente). I movimenti mioclonici possono essere bilaterali (simmetrici o asimmetrici) o unilaterali (tabella 17).

Tab. 17 - Classificazione semeiologica delle mioclonie

Distribuzione
Focali, multifocali, generalizzate

Regolarità
Aritmiche, ritmiche, fluttuanti

Sincronismo
Sincrone, asincrone

Rapporto con i fattori d'induzione
Spontanee, d'azione, riflesse

Rapporto con l'attività muscolare
Positive, negative

Le mioclonie sono spesso sincrone, cioè caratterizzate dalla comparsa quasi simultanea (nell'arco di pochi millisecondi) di movimenti in gruppi muscolari diversi, un aspetto che non deve essere considerato, però, indispensabile per porre diagnosi. Un'altra caratteristica alquanto specifica delle mioclonie è la possibilità di essere indotte da stimoli. Ad esempio, la comparsa improvvisa o inattesa di un rumore o di una luce, un gesto di minaccia, oppure una stimolazione nocicettiva o propriocettiva, possono attivare le scosse miocloniche. In alcuni pazienti l'induzione può essere provocata semplicemente da movimenti ballistici, cioè rapidi (Hallett e coll. 1977b), da movimenti passivi improvvisi o persino dal comando "cerchi di non muoversi" (Fahn 1984b).

In alcuni casi gli scatti mioclonici sono spontanei (mioclonie spontanee), in altri so-

in lingua inglese. La mioclonia è un sintomo, che compare in numerose condizioni fisiologiche e patologiche, la cui fenomenologia sarà descritta qui di seguito. I miocloni sono quadri nosografici caratterizzati da mioclonie, di cui si dirà nell'ultimo capitolo.

48. È ormai accertato che scatti muscolari molto simili alle mioclonie possono essere prodotti anche da lesioni periferiche o dei plessi (Marsden e coll. 1984b). Non si conosce, però, il meccanismo con cui le lesioni periferiche possano produrre tali movimenti, ma si ritiene probabile che in questi casi entrino in gioco alterazioni dei circuiti centrali.

no indotti dall'attività motoria volontaria (mioclonie d'azione) oppure compaiono in risposta a stimoli sensitivi specifici (mioclonie riflesse). I pazienti possono presentare un solo tipo di mioclonie oppure tutte e tre le forme in combinazione (Halliday 1967a, 1975; Marsden e coll. 1981a). Le mioclonie spontanee compaiono soprattutto quando il paziente è a riposo, mentre le mioclonie d'azione compaiono durante l'attività motoria, soprattutto quando il paziente cerca di eseguire movimenti precisi (ad esempio, il tentativo di toccare una mira). Il movimento mioclonico può essere regolare nel tempo (ritmico) o, al contrario, irregolare (aritmico). Le mioclonie ritmiche tendono a produrre movimenti uniformi; questa caratteristica le differenzia dalle mioclonie fluttuanti, che in genere compaiono in concomitanza di un movimento volontario, durano pochi secondi, e poi scompaiono gradualmente (Fahn e Singh 1981; Obeso e coll. 1983a). Le mioclonie ritmiche sono frequentemente in relazione con lesioni del tronco cerebrale, ma sono state descritte anche forme morbose con mioclonie ritmiche idiopatiche (Bressman e Fahn 1986).

Le mioclonie possono essere osservate sia nei miocloni (ad esempio, nel mioclono essenziale; si veda pag. 345), che nelle forme miocloniche comiziali ed encefalopatiche, la cui trattazione esula dagli scopi di questo volume. A causa della eterogeneità dei processi morbosi che si associano a mioclonie, in clinica è generalmente utilizzata una classificazione eziologica, che consente di ottenere dati utili a valutare la prognosi e a definire la condotta terapeutica (Aigner e Mulder 1960). Marsden e coll. (1981a) hanno identificato quattro categorie eziologiche di mioclonie, la cui classificazione è riportata in tabella 18 in forma aggiornata (Fahn e coll. 1986). Le mioclonie sono state considerate a lungo un equivalente epilettico, perché compaiono frequentemente in associazione con epilessie idiopatiche e altre forme comiziali, in cui le mioclonie subentranti possono precedere la comparsa di crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate. D'altra parte, le mioclonie possono comparire anche in forma isolata, senza che vi siano crisi comiziali né anomalie elettroencefalografiche, come nel caso del mioclono essenziale e del mioclono da farmaci.

Lo asterixis è una mioclonia negativa. È caratterizzato da interruzioni brusche e aritmiche della capacità di mantenere la postura. La prima descrizione di questo disturbo risale a uno studio sulla encefalopatia epatica, in cui Adams e Foley (1949) hanno descritto un "tremore a battito d'ala" (*flapping tremor*)[49] "quasi ritmico", che compare solo durante il mantenimento attivo della postura ed è accompagnato da "scariche occasionali di esacerbazioni e accelerazioni". In seguito, gli stessi autori (Adams e Foley 1953) hanno osservato che questo movimento non è caratterizzato da contrazioni muscolari di breve durata, come già ipotizzato, ma piuttosto da pause intermittenti nell'attività elettrica muscolare degli arti: ad essi si deve il termine asterixis ("mancanza di stabilità", dal greco, solido, stabile). Leavitt e Tyler (1964) hanno poi mostrato che il tremolio, che abitualmente accompagna lo asterixis, è anch'esso caratterizzato da pause di attività elettromiografica, più brevi di quelle che producono lo asterixis, spesso incomplete e asincrone. Ad essi si deve perciò l'uso del termine "tremore metabolico" per indicare questo movimento che è "una manifestazione dello stesso fenomeno che provoca lo asterixis". La prima dimostrazione che lo asterixis non deriva solo da insulti metabolici e tossici, capaci di provocare una sofferenza cerebrale diffusa associata ad alterazioni del livello di coscienza, si deve a Young e Shahani (1973), i quali hanno osservato casi di asterixis dovuti a lesioni cerebrali focali e all'uso

49. Questa espressione è purtroppo utilizzata ancora oggi impropriamente per indicare forme di tremore posturale che "somigliano al battito di un'ala".

Tab. 18 - Classificazione eziologica delle mioclonie (da Fahn e coll. 1986).

1. **Mioclonie fisiologiche** (si osservano negli individui normali)
   a) Notturne
   b) Da ansietà
   c) Da esercizio fisico
   d) Singhiozzo
   e) Mioclonie infantili alimentari benigne (di Lombroso-Fejerman)
2. **Mioclono essenziale** (l'eziologia è ignota e non vi è alcun altro segno neurologico)
   a) Ereditario (con trasmissione autosomica dominante)
   b) Sporadico
3. **Epilessie miocloniche** (il quadro è dominato da crisi comiziali; non vi è, almeno inizialmente, encefalopatia)
   a) Forme epilettiche frammentarie
      Scatti mioclonici epilettici isolati
      Epilessia parziale continua
      Mioclono idiopatico sensibile agli stimoli
      Mioclono fotosensibile
      Assenze miocloniche nel piccolo male
   b) Epilessie miocloniche infantili
      Spasmi infantili
      Epilessia astatica mioclonica (di Lennox-Gastaut)
      Epilessia mioclonica criptogenica (di Aicardi)
      Epilessia mioclonica del risveglio (di Janz)
   c) Epilessia familiare mioclonica benigna (di Rabot)
   d) Epilessia mioclonica progressiva
4. **Mioclonie sintomatiche** (il quadro è dominato da una encefalopatia stazionaria o progressiva)
   a) Malattie da accumulo
      Malattia con corpi di Lafora
      Lipidosi (gangliosidosi GM2, malattie di Tay-Sachs, di Krabbe, etc.)
      Ceroidolipofuscinosi
      Sialidosi
   b) Degenerazioni spinocerebellari
      Sindrome di Hunt
      Atassia di Friedreich
      Atassia-teleangiectasia
   c) Malattie degenerative dei gangli motori
      Morbo di Wilson
      Distonia
      Malattia di Hallervorden-Spatz
      Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
      Malattia di Huntington
      Morbo di Parkinson
   d) Demenze
      Malattia di Creutzfeldt-Jakob
      Malattia di Alzheimer
   e) Encefalopatie virali
      Panencefalite sclerosante subacuta
      Encefalite letargica
      Encefalite da arbovirus
      Encefalite erpetica
      Encefalite postinfettiva
   f) Encefalopatie metaboliche
      Insufficienza epatica
      Insufficienza renale
      Sindrome dialitica
      Iponatriemia
      Encefalopatia mioclonica infantile (polimioclono, con o senza neuroblastoma)
      Iperglicemia non chetogena
      Carenze multiple di carbossilasi
      Carenza di biotina
   g) Encefalopatie tossiche
      Encefalopatie da bismuto

Avvelenamento da metalli pesanti
Avvelenamento da metilbromuro, da DDT
Intossicazione da farmaci (inclusa la l-DOPA)
h) Encefalopatie da agenti fisici
Encefalopatia postipossica
Encefalopatia postraumatica
Colpo di calore
Folgorazione
Trauma decompressivo
i) Danno cerebrale focale
Esiti di infarto cerebrale
Esiti di talamotomia
Tumori
Traumi
Lesioni olivodentate (mioclonie palatali)

di farmaci anticonvulsivi. Dopo aver chiarito che lo asterixis non costituisce un segno generico di intossicazione cerebrale, ma un disturbo del movimento caratterizzato da una fisiopatologia specifica, Shahani e Young (1976) hanno coniato il termine "mioclonia negativa", per indicare la presenza di periodi di silenzio elettromiografico capaci di produrre un movimento anormale che somiglia alla mioclonia (figura 53). In una recente revisione, Young e Shahani (1986) hanno elencato numerose lesioni focali capaci di provocare asterixis unilaterale o bilaterale (tabella 19).

La precisazione dei caratteri elettromiografici ed elettroencefalografici delle mioclonie ha consentito di identificare alcuni criteri neurofisiologici, che sono indispensabili per differenziare le mioclonie dalle altre ipercinesie, e di distinguere forme diverse di mioclonie. In primo luogo, la registrazione elettromiografica dell'attività dei muscoli colpiti permette di

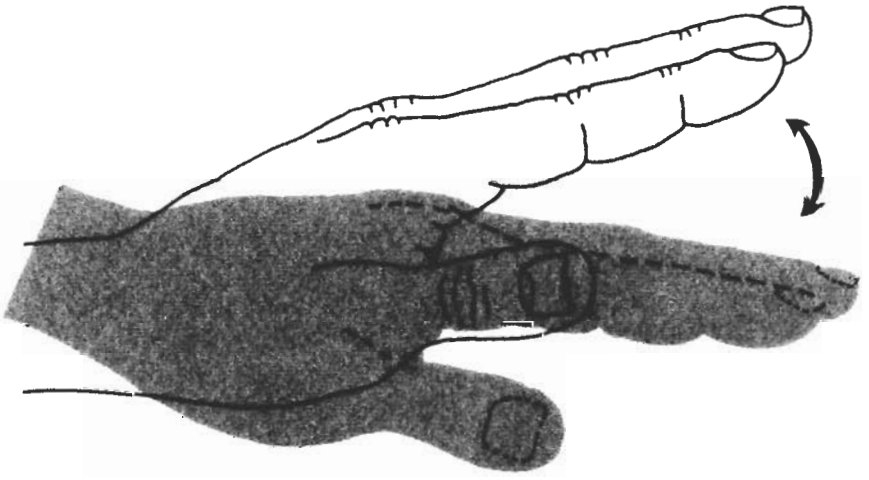


Fig. 53 - Lo asterixis può essere dimostrato chiedendo al paziente di stendere le braccia in avanti. In queste condizioni è possibile osservare che la mano si flette improvvisamente a livello del polso e ritorna poi nella posizione originaria. Da Shahani e Young (1976).

Tab. 19 - Eziologia dello asterixis

Encefalopatie diffuse (con ipossia, alterazioni dell'equilibrio acido-base, intossicazione, ipertensione endocranica, etc.)
Insufficienza respiratoria cronica con ipercapnia.
Encefalopatia epatica.
Iperammoniemia.
Encefalopatia uremica.
Encefalopatia (o demenza) dialitica.
Terapia anticomiziale (fenitoina, primidone, valproato, carbamazepina, bromuri)
Alterazioni elettrolitiche (carenza di sodio, potassio, magnesio, etc.).
Intossicazione da saliciati.
Lesioni focali (ischemia, emorragie, infezioni, neoplasie, lesioni chirurgiche, etc.).
del talamo[1]
del lobo parietale
della capsula interna
della corteccia frontale.

1 Molte di queste lesioni sono esiti di talamotomia.

analizzare la durata dell'attività muscolare che produce il movimento mioclonico e la relazione tra l'attività dei muscoli agonisti e di quelli antagonisti. Il reperto elettromiografico paradigmatico mostra la presenza di: (1) attività elettrica della durata di 30-60 ms, che raramente raggiunge 100 ms, con attivazione sincrona di muscoli tra loro antagonistici; (2) attività trifasica di 75-125 ms con attivazione reciproca; (3) attività di durata superiore a 150 ms con attivazione sincrona.

In secondo luogo, va osservato che in alcune forme miocloniche la registrazione elettroencefalografica mostra la presenza di reperti elettrici correlati cronologicamente con l'attività muscolare. Sono stati finora identificati diversi tipi di correlazione, che non possono essere evidenziati mediante la semplice registrazione dell'elettroencefalogramma. Per questa ragione, è in genere necessario misurare le medie dell'attività elettrica che precede, accompagna e segue la comparsa delle mioclonie. L'attività che precede l'attività muscolare rappresenta, naturalmente, l'aspetto più importante; questa viene in genere misurata mediante lo studio retrospettivo dei segnali che precedono l'evento motorio (*backaveraging*). Infine, la terza modalità di studio neurofisiologico consiste nella valutazione della possibilità di indurre attività mioclonica riflessa. Viene generalmente stimolato elettricamente un nervo (ad esempio, il nervo mediano) e si registra poi l'attività elettromiografica correlata cronologicamente con lo stimolo. Questa risposta è stata denominata riflesso C (Sutton e Mayer 1974) ed è equivalente ad uno scatto mioclonico. L'analisi del riflesso C può essere associata allo studio elettroencefalografico ed all'analisi delle risposte cerebrali evocate. La tabella 20 riassume le principali caratteristiche elettrofisiologiche dei diversi tipi di mioclonia.

Fisiopatologia

Le mioclonie non presentano un meccanismo patogenetico unitario né hanno una eziologia comune. Le prime ricerche elettrofisiologiche hanno legato le mioclonie all'epilessia, cioè alla presenza di un'attività bioelettrica corticale di tipo irritativo. Oggi è chiaro che, in un certo numero di casi, le mioclonie dipendono da un meccanismo patogenetico simile a quello delle contrazioni epilettiche, poiché derivano da una depolarizzazione parossistica delle cellule nervose. Questo meccanismo patogenetico è implicato nelle mioclonie corticali dell'uomo e nelle mioclonie da stimolazione luminosa osservate nei babbuini (Naquet e Meldrum 1986). In altri casi, invece, l'epilessia e la mioclonia rappresentano entità pa-

Tab. 20 - Caratteristiche elettrofisiologiche delle diverse forme di mioclonia (da Obeso e coll. 1988)

Mioclonie	*Caratteristiche cliniche*	*Attività elettromiografica*	*Correlazioni tra elettroencefalogramma ed elettromiografia*	*Ampiezza del potenziale evocato somestesico*
Corticali	a) Focali e distali b) Multifocali c) D'azione, riflesse	10-50 ms Attivazione discendente	Le mioclonie sono precedute da un'attività corticale focale con latenza breve	Aumentata (>12 μV)
Sottocorticali	a) Generalizzate b) Spontanee, generalizzate, riflesse (reticolari)	>100 ms Ascendenti lungo il tronco e discendenti lungo il midollo spinale (10-50 ms)	Nessun potenziale elettroencefalografico precede le mioclonie	Normale
Cortico-sottocorticali	Multifocali o generalizzate	10-100 ms. Contrazione simultanea di muscoli antagonisti	Vi sono potenziali corticali che precedono le mioclonie di parecchi millisecondi (>50 ms)	Normale o aumentata bilateralmente
Spinali	Segmentali o focali, spontanee, ritmiche	>100 ms. Sincrone	Nessun correlato	
Periferiche	Segmentali o focali, spontanee, ritmiche	>100 ms. Sincrone	Nessun correlato	Normale

togenetiche distinte. Come si dirà, la maggior parte delle mioclonie costituisce un fenomeno riflesso, che impegna circuiti corticali o sottocorticali e assume l'aspetto di un movimento spontaneo, quando la presenza dello stimolo attivante non sia evidente. Ad esempio, nel caso delle mioclonie d'azione il movimento volontario costituisce lo stimolo.

Fin dai primi studi di elettroencefalografia è stata notata la presenza di un'associazione tra i movimenti mioclonici e l'attività elettrica registrata mediante elettroencefalogramma (Gibbs e coll. 1935; Jasper e Andrews 1938). La prima registrazione di scariche di polipunte correlate con scatti mioclonici è stata eseguita da Grinker e coll. (1938) in una famiglia colpita da epilessia mioclonica progressiva. Gli studi di Adrian e Moruzzi (1939), sulle mioclonie indotte da cloralosio nel gatto, hanno poi segnato l'inizio di una lunga fase di ricerche neurofisiologiche sperimentali (si veda la revisione di Halliday 1986). La prima impostazione teorica generale sulla fisiopatologia delle mioclonie risale a Halliday (1967a), il quale, sulla base dei correlati elettrofisiologici, ha distinto le mioclonie in tre categorie principali: piramidali, extrapiramidali e segmentali. Si tratta di una classificazione di valore ormai soltanto storico, che è opportuno ricordare. Le mioclonie piramidali sono caratterizzate da scatti che compaiono in sincronia con brevi scariche di potenziali d'azione nei muscoli attivi. In relazione alla brevità della latenza (circa 15-40 ms), che intercorre tra l'attività corticale (registrata con l'elettroencefalogramma) e l'attività elettromiografica del muscolo interessato, Halliday (1967a, b) ha ritenuto che le mioclonie piramidali (o rapide) siano causate da una scarica elettrica generata nella corteccia cerebrale, che si propaga ai muscoli attraverso il fascio piramidale. Nelle mioclonie extrapiramidali, invece, la caratteristica principale consiste in una maggior durata dell'attività elettromiografica nel muscolo interessato; inoltre, il correlato elettroencefalografico dell'attività corticale non mostra un rapporto temporale costante con l'attività muscolare, per cui Halliday ha ritenuto che queste forme di mioclonia derivino da un sito

"extrapiramidale". La panencefalite sclerosante subacuta costituisce un tipico esempio di mioclonia extrapiramidale, con movimenti involontari la cui durata è sufficientemente lunga da essere valutata anche nel corso dell'osservazione clinica. Il terzo tipo di mioclonia è stato definito da Halliday segmentale, perché rappresenta una forma mioclonica locale, secondaria a lesioni del midollo spinale o del tronco encefalico. Sono forme segmentali gli scatti mioclonici ripetitivi degli arti, provocati da lesioni traumatiche, tumorali o virali del midollo spinale.

Marsden e coll. (1981a) hanno proposto una classificazione fisiologica più aggiornata, in cui le mioclonie corticali vengono distinte dalle mioclonie sottocorticali. Obeso e coll. (1988) hanno distinto quattro principali categorie fisiologiche di mioclonie. Nelle **mioclonie corticali** l'attività anormale trae origine dalla corteccia sensorimotoria ed è trasmessa al midollo spinale attraverso il fascio piramidale. Le **mioclonie sottocorticali** derivano da strutture situate tra la corteccia cerebrale ed il midollo spinale; questa forma comprende anche le mioclonie reticolari riflesse, che traggono origine dal tronco encefalico e sono indotte da stimoli esterni. Le **mioclonie cortico-sottocorticali** comprendono le forme in cui una scarica elettrica corticale anormale si diffonde lungo le vie cortico-reticolo-spinali e produce mioclonie generalizzate, oppure le forme in cui un'attività elettrica sottocorticale produce i suoi effetti attraverso la corteccia cerebrale ed il fascio piramidale. Le **mioclonie spinali** sono generate da una iperattività dei neuroni spinali. Le cosiddette **mioclonie periferiche** derivano da lesioni che colpiscono le radici spinali, i plessi o i tronchi nervosi e producono, con meccanismi ancora sconosciuti, un'attivazione dei neuroni spinali o sovraspinali (tabella 20).

Mioclonie corticali

Nelle mioclonie corticali lo scatto muscolare è causato da una scarica elettrica generata nella corteccia sensorimotoria. Le mioclonie corticali derivano probabilmente da una accresciuta eccitabilità della corteccia sensorimotoria, che provoca un'ampia scarica elettrica sincrona che si manifesta con lo scatto muscolare. È possibile che vi sia una peculiare eccitabilità dei motoneuroni corticali o di altri territori corticali che proiettano alla corteccia motoria. Questa può essere scatenata da stimoli esterni (mioclonia corticale riflessa), può avvenire spontaneamente (mioclonia corticale spontanea) oppure in modo ripetitivo (epilessia parziale continua). Le relazioni esistenti tra questi fenomeni e l'epilessia sono illustrate nella figura 54. L'epilessia e le mioclonie corticali derivano probabilmente dalla stessa alterazione cellulare, cioè da una depolarizzazione parossistica, che provoca la comparsa di un'attività sincrona delle cellule nervose. Questa considerazione permette di considerare le mioclonie corticali una forma "frammentaria" di epilessia.

Le mioclonie corticali interessano generalmente un ristretto numero di muscoli, hanno topografia prevalentemente distale e prediligono i muscoli flessori. Di norma, le mioclonie corticali hanno una topografia focale o, più frequentemente, multifocale. Esse hanno generalmente l'aspetto clinico di mioclonie d'azione o riflesse. In quest'ultimo caso, un esame clinico accurato permette spesso di osservare che le mioclonie sono indotte da specifiche modalità di stimolazione (Obeso e coll. 1985). La comparsa di frequenti mioclonie corticali spontanee, in particolare se ritmiche, configura un quadro di transizione verso l'epilessia parziale continua. Vi sono numerose lesioni che possono provocare la comparsa di mioclonie corticali, ad esempio processi espansivi o encefaliti. È da notare, però, che in molti casi di epilessia parziale continua lo studio neuropatologico non rivela la presenza di lesioni corticali (Kugelberg e Widen 1954; Obeso e coll. 1985); talora è possibile osservare soltanto lesioni di strutture sottocorticali, come nel caso di pazienti con degenerazione spinocerebella-

re o dentatorubrale (Obeso e coll. 1985, 1986a). D'altra parte, nell'atrofia multisistemica è possibile osservare soltanto mioclonie riflesse indotte da stimoli nocicettivi o tattili (Obeso e coll. 1986a).

Le mioclonie multifocali rappresentano la forma più comune di mioclonia corticale e derivano probabilmente da un'accentuazione della eccitabilità della corteccia sensorimotoria. Nei pazienti con forme miocloniche riflesse e con potenziali evocati somestesici di ampie dimensioni è logico supporre che vi sia un'alterazione dell'arco riflesso transcorticale. Altre forme di mioclonie corticali consistono in scatti focali di ampiezza ridotta, che spesso interessano soltanto le dita. Questi hanno l'aspetto di mioclonie multifocali, ma costituiscono in realtà frammenti di mioclonie generalizzate e sincrone e sono state anche definite "minipolimioclonie" (Wilkins e coll. 1985). Anche le mioclonie epilettiche generalizzate possono avere un'origine corticale; queste sono caratterizzate da movimenti generalizzati e sincroni di interi segmenti del corpo. Le minipolimioclonie e le mioclonie epilettiche generalizzate derivano probabilmente da un'attività della corteccia sensorimotoria indotta in modo sincrono da impulsi sottocorticali ascendenti (Hallett 1985; Wilkins e coll. 1985). Infatti, gli scatti mioclonici si verificano con perfetta sincronia nei due lati del corpo. Nel caso di mioclonie di una certa ampiezza questo fatto può essere facilmente osservato durante l'esame clinico; nel caso di scatti mioclonici di entità ridotta, è necessario invece eseguire registrazioni elettromiografiche. In entrambi i casi, le mioclonie sono l'espressione di un'attività generalizzata del sistema nervoso centrale, che in talune circostanze (ad esempio, nel caso delle mioclonie di intensità ridotta) si manifesta in forma frammentaria.

In una ricerca condotta su di un paziente con mioclono essenziale sensibile agli stimoli, Dawson (1947) ha descritto per la prima volta la presenza di potenziali d'azione corticali giganti in risposta a stimoli periferici. In seguito, i primi studi sulle **mioclonie corticali riflesse** sono stati condotti da Chadwick e coll. (1977) in pazienti con mioclono d'azione postipossico; i dati sono stati poi ampliati da Hallett e coll. (1979). La mioclonia corticale riflessa è caratterizzata da: (1) esistenza di un territorio sensitivo focale, in genere sulla mano o sull'avambraccio, la cui stimolazione tattile o propriocettiva provoca la comparsa di mioclonie; (2) comparsa di scosse miocloniche focali, che sono in genere limitate a un numero ristretto di muscoli della stessa regione del corpo e sono caratterizzate da (3) scariche di attività elettromiografica di breve durata (10-30 ms); (4) nel caso in cui le scosse miocloniche interessino più distretti, questi sono attivati in sequenza lungo il tronco encefalico e il midollo spinale; (5) nella corteccia cerebrale controlaterale al lato sensibile agli stimoli è quasi sempre possibile osservare un potenziale evocato somestesico di ampie dimensioni; (6) la latenza del potenziale evocato (18-25 ms per l'arto superiore, 30-35 ms per l'arto inferiore) è all'incirca la metà della latenza del riflesso miotatico (36-50 ms, per l'arto superiore, 60-70 ms, per l'arto inferiore); (7) se sono presenti anche mioclonie spontanee o d'azione, queste sono precedute, con un rapporto cronologico costante, da un potenziale corticale che ha le caratteristiche di un potenziale evocato somestesico di ampie dimensioni.

Le **mioclonie corticali spontanee** hanno una fenomenologia del tutto simile a quella della mioclonia riflessa, da cui differiscono per la impossibilità di identificare stimoli inducenti (figura 54). Non esistono differenze fisiopatologiche che giustifichino la distinzione delle mioclonie spontanee da quelle riflesse. Inoltre, queste due forme coesistono frequentemente negli stessi pazienti. L'**epilessia parziale continua** è caratterizzata da scosse muscolari cloniche ripetitive, che compaiono in un territorio somatico specifico e possono durare giorni o settimane. In genere, c'è sempre un potenziale elettrico corticale che precede l'attività elettrica muscolare con un preciso rapporto cronologico. È stato anche osservato che

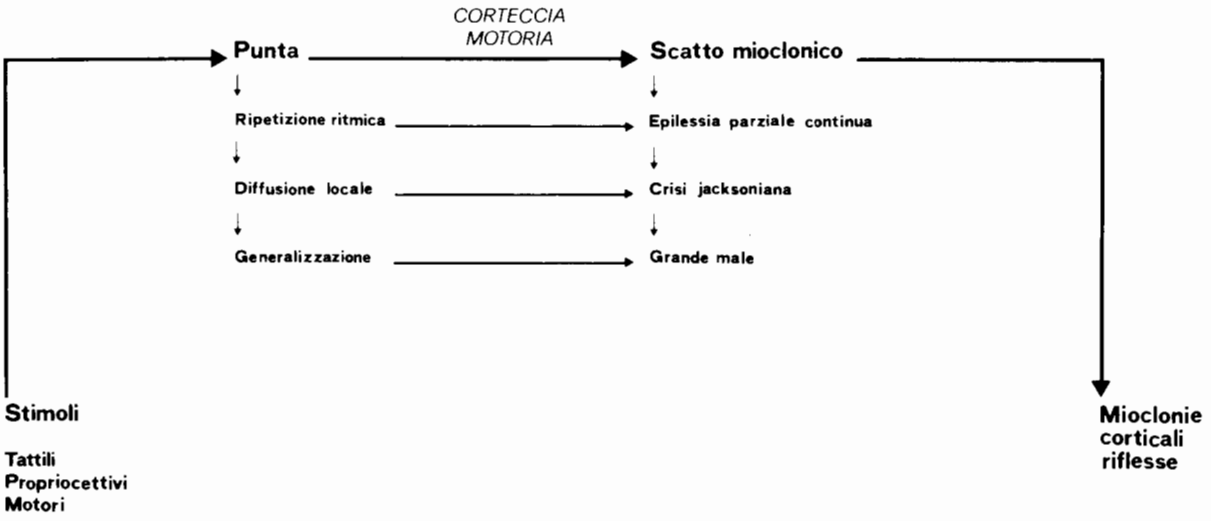


Fig. 54 - Gli studi elettrofisiologici sull'epilessia suggeriscono di tracciare una interpretazione unitaria della patogenesi delle mioclonie corticali riflesse ed epilettiche. Le punte interittali sono la rappresentazione, a livello di superficie, di una variazione parossistica dell'attività elettrica cellulare. Gli studi sperimentali suggeriscono che si tratti, in pratica, di un potenziale postsinaptico eccitante gigante. Questa scarica elettrica può dar luogo ad un'attività ripetitiva; le punte interittali locali, ritmiche e ripetitive, possono poi diffondersi e divenire generalizzate. Quando la punta spontanea interittale è localizzata nella corteccia motoria (se la localizzazione è diversa, è necessario considerare anche altri parametri) si ha un movimento clonico della faccia o degli arti controlaterali. Le punte ripetitive producono l'epilessia parziale continua oppure, se si diffondono alle aree motorie circostanti, un attacco jacksoniano. La generalizzazione produce un attacco di grande male. Da Marsden e coll. (1981a), con modifiche.

l'epilessia parziale continua scompare dopo la rimozione della corteccia cerebrale colpita (Kugelberg e Widen 1954).

In sintesi, lo studio elettrofisiologico dei pazienti con mioclonie corticali permette di osservare la presenza di scariche elettromiografiche sincrone, della durata di 30-60 ms, nei muscoli agonisti e antagonisti (Hallett e coll. 1979; Shibasaki e coll. 1981; Obeso e coll. 1985; Shibasaki e coll. 1985). L'elettroencefalogramma generalmente mostra una variazione di potenziale positiva-negativa transitoria, con distribuzione focale sulla corteccia sensorimotoria controlaterale alla mioclonia. La variazione di potenziale ha una precisa correlazione cronologica con lo scatto mioclonico. Nelle forme sensibili a stimoli è possibile evocare il riflesso C, che è correlato con la comparsa di un potenziale evocato somestesico di grandi dimensioni. L'onda P_1-N_2 del potenziale evocato ha con il riflesso C la stessa relazione cronologica che il potenziale elettroencefalografico ha con la mioclonia. Infine, è stato osservato che, nel caso in cui il paziente usi i muscoli innervati dai nervi cranici, questi si attivano nell'ordine rostrocaudale di origine dei nervi. Ad esempio, il massetere (quinto nervo) si attiva prima dell'orbicolare dell'occhio (settimo nervo), che a sua volta si attiva prima dello sternocleidomastoideo (undicesimo nervo).

Mioclonie sottocorticali

Al pari delle mioclonie corticali, anche le forme sottocorticali possono essere spontanee o indotte da stimoli. Le mioclonie sottocorticali sono meno frequenti di quelle corticali (circa il 10-15%). Le cause più frequenti di mioclonie sottocorticali sono l'anossia cerebrale, encefaliti virali acute (in particolare, erpetiche), encefalopatie metaboliche (ad esempio, uremia o insufficienza epatica) oppure ence-

falomieliti (Hallett e coll. 1977a; Chadwick e French 1979; Leigh e coll. 1980).

Il meccanismo delle **mioclonie reticolari riflesse** è stato individuato per la prima volta da Hallett e coll. (1977a). È caratterizzato da: (1) presenza di mioclonie generalizzate; (2) attività elettromiografica con scariche di durata superiore a quella delle mioclonie corticali; (3) attivazione del movimento da parte di stimoli sensitivi periferici (tattili o propriocettivi) o dalla attività muscolare volontaria; (4) nelle mioclonie riflesse non è possibile evidenziare un ampliamento del potenziale evocato somestesico (5) nelle mioclonie d'azione non è possibile osservare potenziali elettroencefalografici che precedono le mioclonie con una latenza costante; (6) vi è un'attivazione sequenziale dei muscoli, in ordine caudorostrale lungo il tronco encefalico (nervi cranici) e rostrocaudale lungo il midollo spinale (nervi spinali). Questa forma di mioclonia, inizialmente osservata in un paziente con mioclono d'azione postipossico (Hallett e coll. 1977a), è stata poi descritta in pazienti uremici (Chadwick e French 1979). Zuckerman e Glaser (1972) hanno dimostrato che le mioclonie indotte sperimentalmente nel gatto da infusioni di urea sono generate dall'attività dei neuroni localizzati nel nucleo gigantocellulare del bulbo (si veda pag. 350). Secondo Marsden e coll. (1981a) le mioclonie reticolari riflesse rappresentano la forma più comune di mioclonie sintomatiche osservate nelle patologie metaboliche: l'attività elettrica generata nel tronco si diffonde caudalmente, scatenando movimenti clonici nei muscoli innervati dai nervi spinali, e rostralmente, con la produzione di movimenti nei distretti dei nervi cranici e di anomalie elettrocorticali diffuse. Le **mioclonie reticolari spontanee** sono del tutto simili alle mioclonie riflesse dalle quali differiscono soltanto per l'assenza di stimoli inducenti.

A differenza delle mioclonie corticali, le mioclonie reticolari sono di norma generalizzate, colpiscono prevalentemente i distretti prossimali e prediligono i muscoli flessori rispetto agli estensori (Hallett e coll. 1977a). In alcuni pazienti è colpito un solo segmento somatico (ad esempio, i due arti inferiori); di norma sono interessati tutti i muscoli del segmento colpito. Così come per le mioclonie corticali, nelle mioclonie reticolari è possibile osservare l'esistenza di stimoli specifici. Diversi dati sperimentali suggeriscono che le mioclonie derivino da un'attività dei neuroni localizzati nel nucleo reticolare gigantocellulare. In primo luogo, il quadro di attivazione muscolare (con distribuzione generalizzata e prevalenza nei muscoli prossimali e flessori) è compatibile con l'ipotesi che vi sia un'attivazione della formazione reticolare e del fascio reticolospinale. L'origine bulbare delle mioclonie è anche indicata dall'attività dei nervi cranici, che interessa prima l'undicesimo nervo cranico e poi tutti gli altri in ordine caudorostrale. Spesso le mioclonie sono accompagnate dalla presenza di un potenziale elettroencefalografico, che ha una distribuzione generalizzata ed un'ampiezza massima al vertice, e generalmente non precede, ma segue la comparsa dell'attività elettromiografica correlata con la mioclonia. Inoltre, l'osservazione che il potenziale elettroencefalografico non è correlato cronologicamente con la mioclonia rappresenta un ulteriore dato indicativo del fatto che il reperto elettroencefalografico non è un correlato diretto dell'attività mioclonica, ma un fenomeno di diffusione. La normalità del potenziale evocato somestesico indica l'assenza di una ipereccitabilità corticale.

Hallett e coll. (1977b) hanno studiato due pazienti con mioclono essenziale, in cui erano presenti mioclonie generalizzate ed era possibile registrare il quadro elettromiografico di attivazione trifasica caratteristico dei movimenti ballistici (e di cui si è detto a pag. 156). Le mioclonie comparivano all'inizio del movimento, quando nei distretti interessati ai movimenti volontari è normalmente possibile osservare un quadro di attivazione ballistica dei muscoli antagonisti, ed interessavano anche distretti muscolari la cui attività non era necessaria per eseguire i movimenti. Ad esem-

pio, nei pazienti descritti da Hallett e coll. (1977b) la semplice flessione rapida del pollice sinistro era in grado di provocare la contrazione dei muscoli del braccio destro o, perfino, degli arti inferiori. Sembrava, perciò, che il difetto strutturale consistesse nell'impossibilità di limitare l'esecuzione di un'attività motoria rapida ai muscoli interessati; da qui deriva il conio dell'espressione "mioclonia da iperafflusso di movimenti ballistici".

Altre forme miocloniche

Le mioclonie corticali e quelle sottocorticali possono coesistere in uno stesso paziente (**mioclonie cortico-sottocorticali**). In questi casi è generalmente possibile osservare sia mioclonie multifocali, di origine corticale, che mioclonie generalizzate, di origine reticolare. L'analisi neurofisiologica permette di evidenziare le caratteristiche di entrambe le forme (Hallett e coll. 1979).

È molto probabile che esistano **altre forme di mioclonie sottocorticali**. Infatti, nelle epilessie miocloniche generalizzate (spasmi infantili, epilessia astatica mioclonica e epilessia mioclonica criptogenetica) il rapporto tra le scosse cloniche e i complessi irritativi elettroencefalografici è molto variabile: gli eventi corticali possono comparire in assenza di mioclonie (il che suggerisce che le scariche elettriche non interessino necessariamente i motoneuroni corticali), oppure le scosse cloniche possono essere precedute da punte o da complessi punta-onda (con latenze molto variabili, che non permettono di chiarire se siano interessate o meno le vie corticospinali a conduzione rapida), oppure, infine, è possibile osservare un'attività mioclonica molto abbondante con un elettroencefalogramma silente oppure caratterizzato soltanto da attività rapida e di ampiezza ridotta. In sintesi, l'assenza di chiari correlati morfologici e di precisi rapporti cronologici induce a ritenere che nelle epilessie miocloniche generalizzate le scosse cloniche abbiano una origine sottocorticale. È possibile che anche nella panencefalite sclerosante subacuta si verifichi una tale condizione, poiché (1) le scariche elettromiografiche prolungate (che durano circa 500 ms) spesso precedono i correlati elettroencefalografici, e (2) le scosse possono continuare anche quando l'attività elettroencefalografica periodica non sia più evidente (Petsche e coll. 1961).

Le **mioclonie spinali** (o mioclonie segmentali) sono generalmente ritmiche e spontanee; nella maggior parte dei casi persistono durante il sonno. Le mioclonie spinali danno raramente origine a forme generalizzate. Si tratta in genere di forme focali, che colpiscono un arto, talora in associazione con il tronco, oppure i due arti inferiori. Le cause principali sono rappresentate da infezioni, da malattie degenerative, da tumori, da mielopatia cervicale, da malattie demielinizzanti; sono state anche osservate forme secondarie ad anestesia spinale o all'introduzione di mezzo di contrasto endorachideo (Jankovic e Pardo 1986; Silfverskiold 1986). D'altra parte, va sottolineato che la presenza di mioclonie focali e ritmiche non indica necessariamente un'origine spinale, poiché forme del tutto simili possono comparire in associazione a lesioni della corteccia sensorimotoria, del nucleo subtalamico, del nucleo dentato, del peduncolo cerebellare superiore o dei tronchi nervosi periferici. D'altra parte, esistono anche forme di mioclonie spinali aritmiche indotte da stimoli (Davis e coll. 1981).

DISTONIA

Le osservazioni cliniche che hanno portato alla definizione semeiologica della distonia ed alla sua distinzione dagli altri movimenti involontari risalgono all'inizio del secolo. Destarac (1901) ha descritto come movimenti di natura funzionale gli spasmi di torsione generalizzati osservati in una giovinetta di 17 anni. Nella sua tesi di dottorato in psichiatria, Schwalbe (1908) ha descritto una famiglia in cui tre fratelli erano affetti da un quadro cli-

nico che egli ha definito "sindrome crampiforme cronica con sintomi isterici", poiché ne ha ipotizzato un'eziologia psicogena. Oppenheim (1911) ha raccolto altri sei nuovi casi clinici, caratterizzati dalle stesse alterazioni del tono muscolare già descritte da Schwalbe, ed ha utilizzato per la prima volta il termine distonia per indicare che "il tono muscolare è in alcuni momenti ipotonico e in altri momenti soggetto a spasmi muscolari, generalmente (ma non esclusivamente) indotti da movimenti volontari". In disaccordo con Schwalbe, Oppenheim ha ritenuto che si trattasse di una patologia organica e ne ha arricchito la descrizione semeiologica con altri segni caratteristici: posture in torsione degli arti e del tronco associate a spasmi muscolari; andatura bizzarra, con flessione e torsione del torso; scatti rapidi, talora ritmici; progressione dei sintomi fino alla comparsa di deformità posturali fisse. Oppenheim ha utilizzato due termini, che sottolineano due importanti aspetti di questa malattia: *dysbasia*[50] *lordotica progressiva* indica la natura evolutiva della malattia e la presenza di un'alterazione del cammino (l'andatura "a dromedario") con anomalie posturali del tronco; *dystonia musculorum deformans*, che indica un'alterazione del tono muscolare e l'evoluzione con comparsa di deformità posturali. Quest'ultima dizione è stata utilizzata dalla comunità neurologica fino ai nostri giorni. Nello stesso periodo, Flatau e Sterling (1911), nel descrivere la malattia in due giovani, hanno sottolineato non solo la natura organica del disturbo, ma anche la possibilità che si tratti di una sindrome ereditaria. Essi hanno rifiutato di utilizzare il termine distonia, poiché hanno ritenuto che l'alterazione del tono muscolare non fosse il segno clinico più caratteristico di questo quadro, e hanno proposto di utilizzare invece la locuzione "spasmo di torsione progressivo", che non ha avuto molta fortuna.

Come verrà discusso in seguito, la malattia descritta da Oppenheim (1911) e da Flatau e Sterling (1911) oggi viene semplicemente definita *distonia*. Questo termine, perciò, è utilizzato oggi per indicare sia l'entità nosografica che la discinesia (i movimenti distonici). Le distonie sono presenti anche in forme morbose diverse dalla distonia (quali, ad esempio, il morbo di Wilson e il morbo di Parkinson) e sono dotati di peculiari caratteristiche semeiologiche, che verranno riassunte qui di seguito. La distonia, invece, rappresenta un'entità nosografica caratterizzata da segni distonici e da disturbi del movimento di carattere non distonico (quali, ad esempio, le mioclonie), come si dirà in un capitolo successivo.

Semeiologia

L'aspetto semeiologico della distonia è stato definito in modo ufficiale solo pochi anni fa da un comitato *ad hoc*, costituito dai consulenti scientifici della *Dystonia Medical Research Foundation*, riunitosi nel febbraio 1984. Il comitato ha proposto di definire la distonia "una sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari prolungate, che producono frequentemente torsioni, movimenti ripetitivi o posture anomale" (Fahn e coll. 1987). È interessante notare quanto sia stato lungo e laborioso il processo di definizione semeiologica della distonia (tabella 21), soprattutto per la difficoltà di identificare gli elementi associati in modo costante con questo movimento involontario. La definizione del comitato *ad hoc* attribuisce al termine distonia un significato diverso da quello di alterazione del tono muscolare, originariamente proposto da Oppenheim (1911), e del tutto slegato dalla radice etimologica del termine. D'altra parte, già Flatau e Sterling (1911) avevano sostenuto che l'alternanza del tono muscolare non rappresenti il segno caratteristico della malattia, che a loro parere è caratterizzata soprattutto da movimenti di torsione prolungati. Herz (1944) ha

50. Dal greco: δῦσ- (prefisso peggiorativo, opposto ad ευ-), βάσις (andatura).

Tab. 21 - Definizioni cliniche della distonia.

Anno	*Autori*	*Caratteristica semieologica*
1911	Oppenheim	Tono muscolare alternante.
1911	Flatau e Sterling	Spasmo di torsione progressivo.
1922	Wechsler e Brock	Forme ipercinetiche e toniche.
1944	Herz	Movimenti rotatori lenti e prolungati.
1962	Denny-Brown	Atteggiamenti fissi o relativamente fissi.
1976	Fahn e Eldridge	Movimenti involontari di torsione prolungata, lenti o rapidi.
1981	Gruppo FMN[1]	Posture anormali causate da contrazioni muscolari lente o protratte, che distorcono gli arti, il tronco, il collo, la faccia o la bocca in posture caratteristiche.
1982b	Fahn	Movimenti involontari anormali, in genere di torsione; l'apice del movimento dura almeno un secondo.
1984a	Fahn	Movimenti anormali, generalmente con carattere di torsione, con velocità variabile, lenta o rapida, che in genere durano, all'apice della contrazione, per almeno un secondo.
1984	Comitato *ad hoc*[2]	Sindrome caratterizzata da contrazioni muscolari prolungate, che causano frequentemente torsioni, movimenti ripetitivi o posture anormali.

1 Gruppo di ricerca sui disturbi extrapiramidali della federazione mondiale di neurologia composto da A. Barbeau, R.C. Duvoisin, F. Gesterbrand, J.P.W.F. Lakke, C.D. Mardsen, G. Stern (Research group on extrapyramidal disorders of the Wold Federation of Neurology 1981).
2 Comitato *ad hoc* della fondazione medica per la ricerca sulla distonia, composto da A. Barbeau, D.B. Calne, S. Fahn, C.D. Mardsen, J. Menkes, G.F. Wooten (Fahn e coll. 1987b).

osservato al rallentatore le riprese cinematografiche ed elettromiografiche eseguite su pazienti distonici e ha ritenuto che la principale caratteristica di questa discinesia fosse costituita dalla presenza di "posture prolungate". Denny-Brown (1962) ha ampliato questa definizione con l'indicazione di "atteggiamenti posturali fissi o relativamente fissi in associazione con altri disturbi extrapiramidali del movimento". Lo studio di scimmie con lesioni della "corteccia extrapiramidale" ha indotto, poi, Denny-Brown (1966) ad estendere ulteriormente la definizione di distonia per "indicare la presenza di posture persistenti sostenute da contratture muscolari in assenza di segni indicativi di spasticità (fenomeno del coltello a serramanico o iperreflessia osteotendinea)". In questo modo vengono praticamente incluse tutte le forme di rigidità in cui non siano presenti segni piramidali. Le scimmie di Denny-Brown, in cui era stata asportata bilateralmente una parte più o meno estesa di corteccia cerebrale, con l'assoluto risparmio della corteccia motoria primaria, presentavano, infatti, posture fisse, invincibili, con la conservazione di alcuni riflessi posturali. L'entità della rigidità, che Denny-Brown aveva definito "distonia corticale", era in rapporto diretto con l'estensione delle lesioni corticali.

Uno dei problemi posti nell'ambito del comitato *ad hoc* è stato quello della definizione di una caratterizzazione semeiologica della distonia che escluda altri quadri con anomalie posturali non distoniche e invece includa i movimenti involontari associati alla distonia. Questi movimenti ritmici e rapidi, che si associano alle posture distoniche, erano stati già definiti da Herz (1944) con il termine "mioritmia"[51] e ora sono inclusi nella definizione generale del movimento distonico.

In base alla definizione elaborata dal comitato *ad hoc* (Fahn e coll. 1987), è possibile

51. Come verrà discusso più avanti, la definizione di mioritmia corrisponde a un quadro elettromiografico caratteristico, il cui correlato clinico è abbastanza tipico.

affermare che la distonia è un movimento involontario caratterizzato da posture distoniche e da movimenti distonici, che si combinano in modo variabile e possono colpire qualunque distretto somatico.

Le **posture distoniche** rappresentano spesso il primo segno della distonia e si associano ad una sensazione di trazione e di rigidità. Compaiono in genere agli arti, dove hanno una distribuzione prevalentemente prossimale, e interessano, poi, anche il tronco. Vi può essere la rotazione di un piede, la flessione o l'estensione delle dita di una mano, oppure anche la torsione del tronco: si tratta di movimenti involontari che obbligano taluni distretti corporei ad assumere posizioni forzate e durature. Le posture distoniche sono scatenate o aggravate dai movimenti volontari, hanno un carattere transitorio con durata molto variabile (da pochi minuti a una giornata intera) e scompaiono durante il sonno.

I **movimenti distonici** hanno una velocità molto variabile; sono talora lenti e altre volte rapidi; possono essere ritmici o irregolari, ma mostrano sempre una certa ripetitività; generalmente variano quando venga modificata la posizione della regione colpita; tendono ad aggravarsi con l'affaticamento e con l'emozione ed a ridursi con il rilassamento, l'ipnosi e il riposo. I movimenti distonici possono essere indotti dai movimenti volontari (spesso anche dai movimenti passivi), ed hanno la caratteristica di aumentare in intensità e di interessare gradualmente i muscoli adiacenti a quelli colpiti inizialmente, per assumere, così, l'aspetto di movimenti di torsione. Nelle forme lievi o iniziali della malattia i movimenti generalmente compaiono in modo incostante, in particolare quando si eseguano talune attività specifiche. Questa condizione viene spesso descritta con l'espressione "distonia d'azione". In altri casi e, in particolare, nelle distonie professionali i movimenti distonici compaiono esclusivamente in relazione ad attività specifiche. Il blefarospasmo e pochi altri casi fanno eccezione a questa regola generale; infatti, nel 60% dei casi di blefarospasmo le contratture facciali sono alleviate dai movimenti volontari, ad esempio dal parlare, dal fischiare, dal mugugnare (Fahn e coll. 1985a). In genere, con l'aggravamento del quadro, la distonia d'azione si estende ad altre parti del corpo. Inizialmente è generalmente possibile osservare che le ipercinesie sono scatenate dai movimenti della parte colpita per prima; in seguito, i movimenti distonici compaiono anche dopo la contrazione di gruppi muscolari in territori non colpiti dalla distonia. È possibile notare che, anche in fasi avanzate della malattia, molti pazienti affermano che i sintomi sono aggravati da attività specifiche, ad esempio dal camminare, dallo scrivere, dal mangiare, dal guardare la televisione. L'evoluzione del quadro clinico permette di tracciare alcune differenze semeiologiche tra le forme distoniche idiopatiche e quelle secondarie: le prime in genere progrediscono gradualmente da quadri di distonia d'azione a quadri di distonia a riposo; nelle forme secondarie, invece, è possibile osservare più precocemente quadri di distonia a riposo.

I movimenti distonici sono generalmente attenuati da "trucchi sensoriali", in genere tattili o propriocettivi, a cui il paziente ricorre spontaneamente. Nei pazienti con torcicollo è possibile osservare un esempio molto caratteristico a questo riguardo, poiché questi soggetti si toccano frequentemente il mento, la faccia o il collo per attenuare l'intensità dei movimenti distonici. La peculiare fenomenologia di questi movimenti ha suggerito l'uso dell'espressione "gesti antagonistici", di tradizione francese. In realtà, questi movimenti volontari non hanno lo scopo di opporsi ai movimenti distonici, né di produrre stimoli somestesici; essi sono efficaci poiché la loro programmazione interferisce con l'esecuzione dei movimenti distonici. I pazienti selezionano, perciò, automaticamente quei movimenti la cui programmazione è in grado di produrre beneficio. Ne risultano talora comportamenti bizzarri, che è difficile classificare come trucchi sensoriali o movimenti antagonistici. Ad

esempio, Riley e Lang (1988) hanno descritto il caso di un paziente con blefarospasmo che traeva beneficio dall'eseguire attività che richiedano concentrazione, ad esempio la lettura. Costui normalmente non era in grado di camminare, a causa dell'impossibilità di tenere gli occhi aperti; tuttavia, quest'attività diventava possibile se egli teneva un giornale aperto davanti a sé mentre camminava. In un paziente con torcicollo spasmodico osservato da Y. Agid (comunicazione personale) i movimenti distonici sparivano completamente quando questi eseguiva il gesto di infilarsi un maglione.

La possibilità che i movimenti distonici possano essere anche molto rapidi è spesso poco considerata. Infatti, fino agli anni Settanta la distonia è stata inquadrata tra i movimenti involontari lenti (tabella 21) ed il criterio della rapidità del movimento è stato utilizzato per porre diagnosi differenziale con la corea e con le mioclonie. Il superamento di questa impostazione ha consentito di inquadrare correttamente un elevato numero di casi clinici prima mal diagnosticati (si veda, ad esempio, l'impostazione di Hunt 1908, 1916). Una caratteristica clinica, utile a distinguere i movimenti distonici da altre ipercinesie, consiste nel fatto che i movimenti distonici (sia lenti che rapidi) sono sempre ripetitivi e strutturati. Questi aspetti non sono presenti nei movimenti coreici, che sono più irregolari e danno l'impressione di fluire da un muscolo a quelli contigui. Le mioclonie, invece, hanno la rapidità di una scossa fulminea, possono essere ripetitive, intermittenti o ritmiche, ma non producono mai torsioni. I tic sono movimenti complessi e ben coordinati, che compongono sequenze strutturate; il loro aspetto è molto variabile: possono essere brevi e rapidi come scosse miocloniche (tic clonici o "mioclonici"), oppure possono dar luogo a contrazioni prolungate (tic tonici o "distonici"). Questi ultimi possono essere indistinguibili dai movimenti distonici, per cui la diagnosi di tic può essere posta quando si osservi: (1) che il paziente può controllare volontariamente i movimenti, (2) che i movimenti sono presenti anche durante il sonno, (3) la presenza di tic rapidi o di altri segni della malattia di Gilles de la Tourette (si veda pag. 396).

La diagnosi di distonia è resa talora più difficile dalla coesistenza di tremore. Infatti, in un terzo dei pazienti distonici è presente anche un tremore essenziale (Couch 1976). In altri casi, è possibile osservare tremori cerebellari o parkinsoniani. Se la distonia rappresenta il sintomo di esordio di un morbo di Parkinson, il tremore può comparire dopo la distonia (Klawans e Paleologos 1986; LeWitt e coll. 1986). Oltre alle forme con tremore associate a distonia, bisogna considerare la presenza del tremore distonico, che è parte integrante della semeiologia della distonia. Questo si manifesta generalmente quando il paziente cerchi di compiere movimenti volontari nella direzione opposta a quella dei movimenti distonici. Ad esempio, se un paziente ha un torcicollo spasmodico con torsione verso destra è possibile che, quando egli cerchi di tenere il capo diritto in avanti, compaiano oscillazioni ritmiche del capo in direzione laterale (il tremore distonico). Invece, quando il paziente rinuncia ad assumere la posizione voluta, il tremore cessa mentre il capo si posiziona in relazione alla postura distonica. Questo fenomeno naturalmente è assente nel caso in cui il tremore del capo sia di natura essenziale e non distonica, poiché il tremore essenziale del capo è indipendente dal tipo di movimenti volontari eseguiti.

La topografia delle posture e dei movimenti distonici è alla base di uno dei principali criteri di classificazione di questa ipercinesia (tabella 22). La tabella 23 riassume i nomi nosografici caratteristici di forme distoniche che colpiscono parti specifiche del corpo. La distonia è un segno neurologico presente in un gran numero di forme morbose; come indicato in tabella 24, le distonie idiopatiche rappresentano soltanto una parte delle forme morbose caratterizzate da distonia. Pertanto, in tutti i casi clinici in cui la sintomatologia non possa essere chiaramente inquadrata in una

Tab. 22 - Classificazione topografica dei movimenti distonici

Distonie focali. È interessata una sola parte del corpo: le palpebre (blefarospasmo), la bocca (distonia oromandibolare), la laringe (disfonia spasmodica), il collo (torcicollo), il braccio (crampo dello scrivano).

Distonie segmentali.

(a) Craniocervicali: sono colpiti due o più territori muscolari del cranio o del collo.
(b) Assiali: sono colpiti il collo e il tronco.
(c) Brachiali: sono colpiti un solo braccio e la muscolatura assiale, oppure entrambe le braccia con o senza interessamento del collo e con o senza interessamento del tronco.
(d) Crurali: sono colpiti una gamba e il tronco, oppure entrambe le gambe con o senza interessamento del tronco.

Distonie generalizzate. Consistono nella combinazione di una distonia segmentale crurale con segni distonici di qualunque altro segmento.

Distonie multifocali. Sono colpite due o più parti non contigue del corpo.

Emidistonia. Sono colpiti due arti ipsilaterali

delle forme distoniche idiopatiche (in base ai criteri descritti nell'ultimo capitolo), è opportuno eseguire ricerche di laboratorio volte ad identificare la natura della forma morbosa osservata. La tabella 25 riassume un protocollo di indagini utile per cercare di individuare la causa delle distonie secondarie.

Anatomia

Le anomalie posturali di natura distonica possono essere osservate in molte malattie caratterizzate da disturbi del movimento. Un esempio è dato dalla postura in flessione del tronco che è caratteristica del morbo di Parkinson. Vi sono poi i pazienti con parkinsonismo postencefalitico, alcuni dei quali assumono posture con gravi flessioni del capo e del tronco, che ricordano la "postura a capriola" (Carpenter e coll. 1950) osservata in una scimmia con lesioni bilaterali del fascicolo lenticolare, oppure la "postura pallidale" (Richter 1945) osservata in scimmie con lesioni pallidali bilaterali causate da intossicazione con disolfuro di carbonio. L'espressione

Tab. 23 - Terminologia comune per indicare forme distoniche non generalizzate

Nome comune	*Muscolatura colpita*
Distonie craniche	
Blefarospasmo[1]	Orbicolare dell'occhio e muscoli facciali limitrofi
Distonia oromandibolare	Muscoli innervati dal V, dal VII, dal X e dal XII nervo cranico
Distonie cervicali	
Distonia laringea[2]	Muscoli laringei
Distonia faringea[3]	Muscoli faringei
Distonia linguale	Muscolatura della lingua
Torcicollo	Sternocleidomastoideo, trapezio, splenio e altri muscoli della nuca
Altre forme distoniche non generalizzate	
Crampo dello scrivano[4]	Muscoli della mano, dell'avambraccio e del braccio
Scoliosi, lordosi, cifosi, tortipelvi	Muscolatura dorsolombare
Distonia della gamba	Muscoli del piede, della gamba e della coscia

1 La sindrome di Meige corrisponde all'associazione di blefarospasmo con una distonia oromandibolare o cervicale.
2 Questa forma è anche denominata disfonia spasmodica o distonica.
3 Questa forma è anche denominata disfagia spasmodica o distonica.
4 Questa dizione è comunemente utilizzata anche per altre forme distoniche professionali dell'arto superiore: il crampo del dattilografo ed il crampo del musicista.

Tab. 24 - Classificazione eziologica delle distonie

Forme idiopatiche
- Familiari
  - Distonia generalizzata con ereditarietà autosomica dominante
  - Distonia generalizzata con ereditarietà autosomica recessiva
  - Distonia generalizzata con ereditarietà eterosomica X recessiva
- Familiari o sporadiche
  - Distonia sensibile alla l-DOPA
  - Distonia parossistica cinesigenica
  - Distonia parossistica (non cinesigenica)
  - Parkinsonismo distonico
- Sporadiche
  - Distonie generalizzate, segmentali o focali non ereditarie

Forme sintomatiche
- Nel corso di malattie neurologiche degenerative
  - Morbo di Wilson
  - Malattia di Huntington
  - Malattia di Steele-Richardson-Olszewski
  - Degenerazione pallido-luysio-nigrica
  - Malattia dei Joseph
  - Atassia-teleangiectasia
  - Neuroacantocitosi
  - Sindrome di Rett
  - Malattia da inclusioni intraneurali
  - Necrosi striatale bilaterale infantile
  - Calcificazioni familiari dei gangli motori
- Nel corso di malattie metaboliche
  - Alterazioni del metabolismo proteico
    - Acidemia glutarica
    - Aciduria metilmalonica
    - Omocistinuria
    - Malattia di Hartnup
    - Tirosinosi
  - Alterazioni del metabolismo lipidico
    - Leucodistrofia metacromatica
    - Lipofucinosi ceroide
    - Lipidosi distonica giovanile (istiocitosi blu mare)
    - Gangliosidosi GM1 e GM2
  - Altre alterazioni metaboliche
    - Sindrome di Leigh
    - Malattia di Leber ed encefalopatie mitocondriali
    - Sindrome di Lesch-Nyhan
    - Carenza di triosofosfato isomerasi
    - Carenza di vitamina E
- Da cause specifiche
  - Danno cerebrale perinatale (ipossia, ittero nucleare)
  - Encefaliti e lesioni postinfettive (encefaliti virali, encefalite letargica, tubercolosi, sindrome di Reye, leucoencefalopatia sclerosante subacuta, malattia di Jakob-Creutzfeldt, sindrome da immunodeficienza acquisita, tubercolosi, sifilide, torcicollo infettivo acuto)
  - Encefaliti paraneoplastiche del tronco encefalico
  - Traumi cranici
  - Traumi periferici
  - Dislocazione atlanto-epistrofeica, sublussazione, plagiocefalia
  - Ischemie cerebrali focali
  - Tumori cerebrali
  - Malformazioni arterovenose
  - Mielinolisi pontina centrale
  - Farmaci (neurolettici, l-DOPA, ergotamine, anticonvulsivi)
  - Sostanze tossiche (manganese, ossido di carbonio, disolfuro di carbonio, metanolo)

Forme psicogene

"postura pallidale" è certamente un modo improprio di definire una forma distonica generalizzata. Infatti, Yanagisawa (1974) ha osservato tre casi di parkinsonismo giovanile con paraplegia spastica e postura pallidale, ma quest'ultima non è mai stata osservata in pazienti con degenerazione pallido-luysio-nigrica (Hunt 1917; van Bogaert 1946; Jellinger 1968), con atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (Smith 1975; Iizuka e coll. 1984) o con intossicazione da ossido di carbonio e lesioni del globo pallido (Brierley e Graham 1984).

L'anatomia clinica della distonia rappresenta un capitolo ricco di delusioni. Gli studi basati su metodiche morfologiche classiche non hanno individuato alterazioni significative nel cervello dei pazienti con forme distoniche idiopatiche generalizzate (Zeman e Dyken 1968). Al contrario, nelle forme distoniche secondarie (ad esempio, nel morbo di Wilson e nello *état marbré* da anossia perinatale o da intossicazione con monossido di carbonio) è possibile osservare lesioni specifiche, ma certamente non limitate ai gangli motori. Pertanto, questi casi non possono essere utilizzati per identificare in modo certo il coinvolgimento di strutture cerebrali specifiche nella genesi dei segni distonici. In letteratura sono descritti pochissimi casi di distonia focale idiopatica. Garcia-Albea e coll. (1981) hanno osservato un reperto neuropatologico normale in un paziente con distonia craniale (sindrome di Meige). Invece, in un paziente colpito da segni analoghi, Altrocchi e Forno (1983) hanno osservato lesioni bilaterali distribuite esclusivamente nella metà dorsale del nucleo caudato e del putamen; queste consistevano in una massiccia perdita di neuroni con aree di gliosi disposte a mosaico. Infine, in un caso di distonia focale della mano a carattere ereditario non è stata osservata alcuna anomalia morfologica (Rothwell e Obeso 1987). Marsden e coll. (1985) hanno studiato ventotto pazienti con emidistonie focali del braccio o della gamba dovute a tumori, a malformazioni arterovenose, ad infarti, ad emorragie o ad emiatrofie. Lo studio con radiotomografia computerizzata ha permesso di scoprire lesioni focali localizzate nell'emisfero cerebrale opposto al lato colpito. Queste erano presenti nel nucleo caudato, nel nucleo lenticolare[52] (in particolare nel putamen), nel talamo o in più d'una di queste strutture, mentre in nessun paziente sono state riscontrate lesioni del tronco, della capsula interna o della corteccia cerebrale. Rothwell e Obeso (1987) hanno riepilogato i casi di emidistonia secondaria descritti in letteratura: in più della metà dei pazienti era presente una lesione del nucleo lenticolare, con prevalente o esclusivo coinvolgimento del putamen. L'importanza del ruolo svolto dai gangli motori nella patogenesi della distonia è indicata anche dal fatto che in letteratura non è presente un singolo caso di distonia generalizzata o degli arti secondaria a lesioni corticali isolate; esiste solo un caso clinico di torcicollo comparso dopo un trauma cranico, in cui la sintomatologia è scomparsa dopo resezione di una cicatrice localizzata nella corteccia frontale (David e coll. 1952). Anche nel caso di lesioni focali del tronco normalmente non c'è distonia; ma in letteratura è stata segnalata l'esistenza di pazienti con lesioni mesencefaliche, che presentavano blefarospasmo bilaterale ed altri segni distonici (Jankovic e Patel 1983). Secondo Marsden e coll. (1985) la possibilità che le lesioni isolate del talamo, del nucleo caudato o del nucleo lenticolare, producano distonia deriva dalla loro capacità di alterare il flusso di informazioni che dal talamo affluisce alla corteccia frontale. In questa ipotesi, la distonia sarebbe la conseguenza dell'invio di comandi non appropriati alla corteccia premotoria e motoria e, in ultima analisi, della sottrazione dell'attività corticale premotoria al controllo talamico.

52. L'uso del termine nucleo lenticolare, alquanto impreciso, deriva dalla difficoltà di distinguere il putamen dal globo pallido mediante la radiotomografia computerizzata.

Tab. 25 - Esami di laboratorio utili per individuare la causa di quadri distonici secondari (da Jankovic e Fahn 1988, con modifiche)

Ricerche sul sangue
- Dosaggio di: ceruloplasmina, rame, creatinina fosfochinasi, mioglobina, glucosio, lattato, piruvato, acido urico, creatinina
- Esami indicativi della presenza di malattie autoimmuni
- Studio degli eritrociti per identificare la presenza di acantocitosi o di anemia falciforme
- Studio dei linfociti in microscopia ottica per la ricerca di vacuolizzazioni o di autofluorescenza e in microscopia elettronica per la ricerca di inclusioni
- Studio dei leucociti per valutare gli enzimi lisosomiali e la ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi

Ricerche sulle urine
- Dosaggio di: aminoacidi, rame escreto in 24 ore, oligosaccaridi e mucopolisaccaridi (con cromatografia su colonna)

Ricerche sul liquor
- Dosaggio di: lattato, piruvato

Studi bioptici
- Fegato: studio morfologico e dosaggio del rame
- Midollo osseo: ricerca degli istociti blu mare e di vacuolizzazioni
- Cute: studio degli enzimi lisosomiali nei fibroblasti
- Congiuntiva: ricerca di inclusioni neurali
- Mucosa rettale: ricerca di inclusioni neurali
- Muscolo: valutazione per alterazioni mitocondriali
- Cervello: ricerca di inclusioni neurali e di fenomeni di accumulo

Altre ricerche
- Studio oftalmico con lampada a fessura: ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer e di cataratte
- Studio tomografico dell'encefalo (radiotomografia, risonanza magnetica): ricerca di calcificazioni, di aree di necrosi o di altre alterazioni morfologiche
- Tomografia ad emissione di positroni: valutazione del metabolismo glucidico, del flusso ematico, della distribuzione di ^{18}F-DOPA, studio dei recettori
- Radiografia della colonna (o mielografia): ricerca di sublussazione atlanto-epistrofeica, dell'anomalia di Klipper-Feil
- Valutazione quantitativa della distonia e documentazione polielettromiografica con ripresa video
- Studio neurofisiologico: elettrocardiogramma, elettroretinogramma, potenziali evocati, poligrafia notturna, elettromiografia, valutazione della velocità di conduzione nervosa

Biochimica

Le ricerche biochimiche hanno tratto sostegno dagli studi clinici, che hanno gradualmente identificato farmaci capaci di attenuare i sintomi distonici. Come si dirà in un capitolo successivo, il trattamento farmacologico più efficace per la distonia generalizzata si basa sulla somministrazione di farmaci anticolinergici. Siccome le ricerche biochimiche non hanno finora evidenziato alcuna alterazione dei sistemi di trasmissione colinergica, è lecito ritenere che l'inibizione dell'attività colinergica causata da questa categoria di farmaci serva a compensare l'alterazione di altri sistemi di neurotrasmissione all'interno dei gangli motori.

Le prime ricerche biochimiche hanno indicato la presenza di alterazioni del metabolismo delle catecolamine. Wooten e coll. (1973) hanno osservato per primi che alcune forme distoniche sono caratterizzate dalla presenza di valori plasmatici elevati di dopamina-β-idrossilasi (un enzima responsabile della sintesi delle catecolamine, con funzione di controllo). La conferma di questo dato da parte di Ziegler e coll. (1976) ha generato un certo entusiasmo; in seguito, però, è stato osservato che lo studio di questo enzima non è di grande utilità diagnostica (Ebstein e coll. 1974; Korczyn e coll. 1982). Inoltre, le ricerche eseguite sul liquor non hanno fornito risultati conclusivi. Tabaddor e coll. (1978) hanno osservato una riduzione della concentrazione di acido omo-

vanillico (il principale metabolita della dopamina) nel liquor di pazienti con distonia insorta in età adulta. Ouvrier (1978) ha anche osservato che nelle forme di distonia sensibile alla l-DOPA c'è una ridotta concentrazione di acido omovanillico nel liquor. Williams e coll. (1979a) hanno poi trovato una ridotta concentrazione di tetraidrobiopterina (BH4, un cofattore dell'idrossilasi di tirosina, fenilalanina e triptofano) nel liquor prelevato a livello lombare, il che ha suggerito la possibilità di somministrare questa sostanza a scopo terapeutico (LeWitt e coll. 1983a). Altri ricercatori (Wolfson e coll. 1983; Thal e coll. 1983), invece, hanno osservato che nei pazienti con distonia insorta in età infantile c'è una riduzione di 3-metossi-4-idrossifenilglicole (il principale metabolita della noradrenalina) e di somatostatina nel liquor prelevato a livello dei ventricoli.

Più recentemente, Hornykiewicz e coll. (1986) hanno eseguito il primo studio biochimico dettagliato su due pazienti con distonia generalizzata idiopatica insorta in età infantile. Entrambi i pazienti erano stati sottoposti a talamotomia stereotassica. Oltre le lesioni chirurgiche non è stato osservato alcun reperto neuropatologico di rilievo. L'analisi biochimica dei principali neurotrasmettitori contenuti in diverse regioni dell'encefalo ha mostrato che soltanto le concentrazioni di noradrenalina e di serotonina differiscono rispetto a quanto osservato nei cervelli di controllo. Nei pazienti distonici vi è una riduzione del contenuto di noradrenalina nell'ipotalamo posteriore e laterale, nel locus coeruleus e nel nucleo subtalamico; vi è, invece, un incremento dello stesso trasmettitore nel setto, nel nucleo rosso e nel collicolo superiore. La concentrazione di serotonina è invece ridotta nei nuclei del rafe ed è aumentata nel globo pallido. Nonostante sia stata osservata una riduzione della concentrazione di dopamina nel corpo striato di uno dei pazienti, questo studio non ha mostrato alterazioni significative delle concentrazioni di dopamina, di acido omovanillico, di acido glutammico, di GABA. Inoltre, nonostante questi pazienti avessero risposto favorevolmente alla terapia anticolinergica, vi era una concentrazione normale di acetilcolina nel neostriato e nella corteccia cerebrale. In sintesi, secondo Hornykiewicz e coll. (1986) il risultato significativo di questo lavoro consiste nella scoperta di alterazioni del sistema di trasmissione noradrenergico. Jankovic e coll. (1987) hanno confermato l'osservazione delle alterazioni del sistema noradrenergico in pazienti con sindromi distoniche insorte in età adulta.

Fisiopatologia

Fin dagli anni Quaranta gli studi elettromiografici hanno confermato che le posture distoniche sono la conseguenza di contrazioni toniche non appropriate di muscoli o di gruppi muscolari tra loro antagonistici (Rothwell e coll. 1983a). Uno degli studi elettromiografici più recenti è stato pubblicato da Yanagisawa e Goto (1971), che hanno eseguito registrazioni di superficie con un elettromiografo a più canali. Essi hanno osservato che i movimenti distonici corrispondono a scariche fasiche in un muscolo antagonista e che i movimenti tremorigeni corrispondono a scariche irregolari in più muscoli. Lo sforzo volontario non modifica l'attività involontaria dei muscoli colpiti, ma scatena la contrazione muscolare nei territori limitrofi a quello colpito, il che corrisponde a quanto osservato clinicamente nella distonia d'azione. Del resto, nella distonia idiopatica, gli studi elettrofisiologici convenzionali (elettromiografia, conduzione nervosa, elettroencefalografia, potenziali evocati) mostrano reperti normali. Anche la stimolazione corticale ad alto voltaggio attraverso lo scalpo ha prodotto risultati normali nei soggetti distonici (si veda: Rothwell e Obeso 1987), il che indica la presenza di una normale velocità di conduzione lungo le fibre corticospinali di maggior diametro.

Secondo Rothwell e coll. (1983a), nei pazienti con distonia generalizzata, l'attività mu-

scolare involontaria a riposo può essere distinta in tre quadri fondamentali: (1) attività muscolare continua o subcontinua, che dura da 2 a 30 secondi, ed è interrotta da brevi periodi di inattività; (2) attività più breve, osservata con elettromiografia, che dura fino a 2 secondi ed è talvolta ripetitiva e ritmica, separata da intervalli simili ai precedenti (questa attività è stata definita mioritmia da Herz 1944); (3) attività di breve durata (in genere 100 ms; mai superiore a 500 ms), che somiglia a quella osservata nelle mioclonie. Quest'ultimo reperto può coesistere con un'attività muscolare più prolungata presente in altri muscoli dello stesso distretto e realizzare così il quadro della distonia mioclonica. Nei casi clinici non gravi l'attività muscolare volontaria è caratterizzata da un quadro di contrazione simultanea dei muscoli agonisti e antagonisti, che in genere compare quando il paziente compie movimenti fini, e coinvolge anche muscoli non impegnati direttamente nel movimento. Nel corso dei movimenti più grossolani, l'attivazione reciproca è in genere conservata. Questi dati indicano che nel paziente distonico, a fronte di una normale programmazione motoria, vi è un'alterata esecuzione dei movimenti dovuta ad una errata scelta o realizzazione dei programmi motori, oppure ad un'alterazione dei meccanismi fisiologici responsabili della esecuzione dei movimenti.

Matsuoka e coll. (1966) hanno osservato un'anomalia del riflesso H. Questa consiste in una facilitazione della curva di recupero oltre i 100 ms (fasi IV e V), simile a quella osservata nel morbo di Parkinson e nella spasticità. Questo dato non è di facile interpretazione, poiché si può affermare con Delwaide (1984) che "le variazioni nelle curve di eccitabilità significano soltanto che esiste un'alterata reattività dei circuiti interneuronici". Nonostante questa anomalia del riflesso H, il riflesso da stiramento è sostanzialmente normale nei pazienti affetti da distonia (Rothwell e coll. 1983a; Tatton e coll. 1984b). Secondo Rothwell e coll. (1983a), a differenza che nei soggetti normali, l'attività riflessa non è limitata ai muscoli agonisti e sinergici al movimento, poiché esiste anche un significativo "iperafflusso di attività riflessa" in muscoli distanti dall'articolazione studiata. Infine, nei pazienti distonici spesso mancano la contrazione passiva e la riduzione di attività del muscolo antagonista a quello stirato; al contrario, il muscolo antagonista subisce talora un'attivazione. Lo studio della inibizione reciproca, secondo lo schema proposto da Day e coll. (1984), ha mostrato che nella distonia vi è una normale organizzazione delle fasi precoci di inibizione disinaptica, mentre vi è una significativa inibizione delle fasi tardive; è possibile osservare anche un periodo di chiara eccitazione intorno a 50 ms dallo stimolo (Rothwell e Obeso 1987). Queste ricerche hanno consentito di ipotizzare una riduzione di efficacia dei meccanismi presinaptici inibenti a livello del midollo spinale. Più recentemente, gli stessi autori hanno eseguito uno studio elettrofisiologico del riflesso H durante stimolazione corticale, che ha confermato l'esistenza di un'alterazione di attivazione degli interneuroni inibenti Ia nel midollo spinale.

Nei pazienti con distonie craniali sono state osservate alterazioni delle attività riflesse integrate nel tronco encefalico. Feldman e coll. (1984) hanno osservato alterazioni dei riflessi vagali in pazienti con disfonia spasmodica. In seguito, nei pazienti con blefarospasmo è stata dimostrata una iperattività degli interneuroni del tronco encefalico. Infatti, Berardelli e coll. (1985) hanno osservato che in questa forma morbosa la risposta R2 del riflesso di ammiccamento ha ampiezza e durata superiori alla norma e che, dopo un condizionamento, nei pazienti con distonie craniali (anche se prive di blefarospasmo) il riflesso di ammiccamento torna alla normalità più rapidamente che nei controlli. Le conoscenze attuali sono ancora insufficienti per spiegare in che modo i gangli motori possano influenzare l'attività degli interneuroni contenuti nel tronco dell'encefalo.

TIC

La parola *ticque*, di derivazione onomatopeica, è stata usata in Francia fin dal diciassettesimo secolo per descrivere alcuni vizi di comportamento dei cavalli. Corrisponde al termine italiano ticchio, correntemente utilizzato per indicare vizi d'abitudine per cui un animale, specialmente il cavallo, assume atteggiamenti anormali. I più comuni ticchi del cavallo sono: il ticchio d'appoggio, se il cavallo afferra con i denti il margine libero della mangiatoia inghiottendo aria, il ticchio dell'orso, se il cavallo si dondola sulle spalle alla maniera dell'orso, il ticchio volante, se, spingendosi all'indietro e flettendo la testa, aspira l'aria con violenza.

La stessa parola è poi comparsa, anche nell'adattamento più semplice *tic*, nella letteratura in lingua francese del diciottesimo secolo, per indicare "taluni atti sgradevoli" comunemente ricorrenti nel comportamento di individui eccentrici (Lees 1985). Durante il diciottesimo e il diciannovesimo secolo le discinesie erano in genere diagnosticate come corea. La prima distinzione semeiologica dei tic si deve a Bouteille (1810) che ha usato il termine "pseudocorea o falsa corea, per distinguere quelle diverse patologie nervose, spasmodiche, convulsive o isteriche che non mostrano gli aspetti caratteristici della vera corea, e che ad essa somigliano solo perché sono caratterizzati da smorfie del viso e da movimenti involontari". Bell (1830) ha descritto i tic con il termine "contratture spasmodiche", mentre Hall (1852) ha descritto la natura clonica di tic muscolari caratterizzati da aggrottamenti violenti, distorsioni facciali e scuotimenti del capo.

La prima descrizione dettagliata dei tic risale, però, a Trousseau (1873): "I tic non dolorosi consistono in contrazioni muscolari brusche e momentanee, generalmente limitate, che interessano prevalentemente la faccia, ma possono colpire anche il collo, il tronco e gli arti. La loro osservazione è una nozione comune della vita quotidiana: in un caso è possibile osservare un ammiccamento ed una contrattura spasmodica delle guance, del naso o delle labbra; in un altro vi può essere uno scuotimento del capo e una improvvisa torsione del collo, transitoria ma recidivante; in un terzo caso c'è un innalzamento delle spalle e un movimento convulso del diaframma o dei muscoli addominali. In realtà questo termine include una varietà infinita di gesti bizzarri che sfuggono all'analisi. Non di rado questi tic sono associati a grida o ad emissioni vocali molto caratteristiche (una sorta di corea laringea o diaframmatica che può di per sé caratterizzare il disturbo), o vi può essere un sintomo più elaborato, caratterizzato da un curioso impulso a ripetere una stessa parola o esclamazione. Talora il paziente è indotto a sbottare ad alta voce cose che desidererebbe tacere".

Friedreich (1881b) ha ritenuto che i tic rappresentino "spasmi di ricordo", in pazienti che abbiano reagito con contrazioni e movimenti muscolari in occasione di traumi infantili; la ricomparsa del movimento originale avverrebbe in modo spontaneo quando gli eventi esterni abbiano riprodotto l'esperienza traumatica originaria, per poi divenire un fenomeno indipendente da ogni stimolo. Charcot (1872-1873) ha notato per primo che accanto ai tic somatici esistono idee compulsive involontarie, o tic psichici. La prima descrizione sistematica di malattie caratterizzate da tic risale a Gilles de la Tourette (1885), che, nel descrivere la malattia di cui è eponimo, ha così definito le caratteristiche semeiologiche dei tic. "Nonostante la fenomenologia del movimento possa variare da un paziente all'altro, esistono alcune caratteristiche generali costanti. Una di queste consiste nella repentinità con cui il movimento compare e l'altra nella sua rapidità. Si tratta di smorfie o contorsioni che compaiono una, due o più volte improvvisamente e senza segni premonitori. Poi tutto tace fino alla comparsa di nuove contrazioni, che in genere non si fanno attendere a lungo. È importante sottolineare che questi movimenti sono in genere limitati al viso, ad un'estremità o alla combi-

Tab. 26 - Classificazione delle espressioni motorie culturali e psicopatologiche

Gesticolazioni: Movimenti del corpo determinati dalla tradizione culturale, che incrementano, elaborano o modificano il linguaggio, oppure sono utilizzati come forme di espressione non verbale.

Manierismi: Modalità alquanto bizzarre di eseguire movimenti finalizzati, che derivano generalmente dall'incorporazione di movimenti stereotipati in movimenti finalizzati.

Stereotipie: Atti volontari non finalizzati di intere parti del corpo, che compiono movimenti uniformi e ripetitivi, che hanno scarsa relazione con la situazione esterna. I movimenti stereotipati durano in genere a lungo ed interrompono le attività motorie legate al contesto esterno.

Rituali: Atti volontari ripetitivi apparentemente senza significato, che vengono eseguiti sulla spinta di un'irresistibile neccessità non razionale, che interferisce temporaneamente con le attività normali, ma generalmente ottiene lo scopo di alleviare l'ansia interna.

Manipolazioni abituali del corpo: Movimenti compulsivi coordinati ed autogratificanti, in genere socialmente poco accetti, che vengono compiuti nei momenti di ansietà, noia o stanchezza.

nazione di questi due territori. In quest'ultimo caso i movimenti sono in genere più frequenti e intensi". Railton (1886) ha ipotizzato che i tic possano derivare dall'attività occasionale di cellule nervose situate in prossimità delle aree motoria e del linguaggio. Hammond (1892) ha sviluppato questa idea formulando l'ipotesi che i tic siano prodotti da lesioni irritative corticali e sottocorticali.

Nonostante i tentativi di inquadrare i tic in una patologia organica del sistema nervoso, l'interpretazione prevalente a cavallo dei due secoli ne sottolineava la natura psicogena e puntualizzava la difficoltà di distinguerli dai sintomi isterici. È questa l'impostazione di Meige e Feindel (1902) che, nella loro monografia, hanno così definito i tic: "Un atto coordinato e finalizzato, prodotto in prima istanza da una causa esterna o da un'idea. La ripetitività lo rende abituale e fa sì che venga poi riprodotto involontariamente, senza causa o scopo, e che il suo aspetto, l'intensità e la frequenza si accentuino. Assume così i caratteri di un movimento convulsivo, inopportuno ed eccessivo: la sua esecuzione è spesso preceduta da un impulso irresistibile, la cui soppressione si associa a malessere. L'attività motoria involontaria può essere ridotta con la distrazione o con uno sforzo di volontà, e scompare durante il sonno. Il disturbo si manifesta in individui predisposti che in genere mostrano altri segni di instabilità mentale". È necessario ricordare che ancora oggi la natura organica dei tic, ormai dimostrata sulla base della incidenza ereditaria e della risposta positiva a farmaci antidopaminergici (tabella 29), non è accettata universalmente. Più recentemente, Brain (1948), il più eminente neurologo inglese di quegli anni, si è basato sul fatto che Samuel Johnson (un famoso medico e letterato inglese del Settecento, affetto da sindrome di Gilles de la Tourette) potesse talora sopprimere i suoi tic con la forza di volontà per affermare con decisione la natura psicogena del disturbo. È evidente che questa argomentazione, che taluni ritengono ancora attuale, non abbia alcun valore, poiché oggi è noto che la presenza di un certo controllo volontario fa parte della fenomenologia dei tic. Chi voglia analizzare il modo in cui le idee scientifiche su questi fenomeni siano evolute con il tempo, può paragonare l'articolo di Brain (1948) a quello più recente di McHenry (1967) entrambi dedicati a Samuel Johnson.

In sintesi, la tendenza a negare la natura organica dei tic deriva da due caratteristiche che distinguono i tic dagli altri movimenti involontari: (1) la possibilità di essere temporaneamente controllati dalla volontà, il che è generalmente impossibile, ad esempio, per la corea, per la distonia o per le mioclonie; (2) la durata analoga a quella dei movimenti vo-

Tab. 27 - Caratteristiche dei tic gestuali

1	Costituiscono una sequenza strutturata di movimenti coordinati.
2	Hanno un'organizzazione molto variabile: da molto semplice (scatto clonico) a molto complessa.
3	Sono intermittenti e discontinui.
4	Mostrano variabilità temporale (presenza di remissioni).
5	Mostrano variabilità nella frequenza di ciascun tic.
6	Mostrano variabilità topografica (migrazioni).
7	Mostrano variabilità in ampiezza.
8	Hanno una durata preferenziale: Tic clonici: durata breve, transitori Tic tonici (distonici): mantenimento della postura.
9	Hanno una topografia preferenziale; in ordine decrescente: faccia, testa, collo, braccia, gambe.
10	Sono insensibili a stimoli scatenanti.
11	Sono preceduti da una sensazione di necessità impellente e sono seguiti da sollievo
12	Possono essere temporaneamente soppressi con la volontà.

lontari (in media 100 ms). Inoltre, i tic (soprattutto nelle forme semplici) hanno l'aspetto di movimenti che si ripetono nell'ambito di uno stesso territorio. Queste caratteristiche accomunano i tic ad altri movimenti comunemente inquadrati come espressioni culturali o psicopatologiche di natura non organica: le gesticolazioni, i manierismi, le stereotipie, i rituali, le manipolazioni abituali del corpo. Le definizioni di questi movimenti sono riassunte nella tabella 26.

Semeiologia

È d'uso distinguere i tic **gestuali** dai tic **vocali** (Fahn 1982a). Sia gli uni che gli altri possono essere schematicamente distinti in forme **semplici** e **complesse**. I più frequenti tic gestuali semplici si manifestano con ammiccamenti, scatti della testa, innalzamento delle spalle, scatti delle mani o smorfie del viso. I tic complessi producono movimenti più elaborati, ad esempio toccamenti, annusate, saltelli, scalciate, colpi. I tic vocali semplici sono molto variabili, poiché possono manifestarsi con rumori inarticolati di vario genere (ad esempio, sibili, fischi, grugniti, schiarite di gola, tiri del naso). I tic vocali complessi, invece, si accompagnano frequentemente a produzione verbale sotto forma di ecolalia (ripetizione dell'ultima frase o parola udite), palilalia (ripetizione dell'ultima parola o frase pronunciate), coprolalia (espressioni oscene).

I tic gestuali sono il disturbo motorio dotato di maggiore variabilità di espressione fenomenologica, sia tra pazienti diversi, che in uno stesso paziente. Consistono essenzialmente in sequenze caratteristiche di movimenti involontari coordinati: in genere si tratta di sequenze motorie complesse, quali, ad esempio, lo scuotimento del capo con uno scossone della spalla, l'atto di portare un oggetto al naso per annusarlo, il fare gesti osceni; può invece trattarsi di sequenze più semplici, ad esempio di contrazioni cloniche ripetitive, di ammiccamenti, di espressioni facciali. I tic, sia semplici che complessi, rappresentano movimenti involontari discontinui, ma ben coordinati, che compaiono improvvisamente sullo sfondo di un atteggiamento motorio normale. Nella maggior parte dei casi essi possono essere distinti dalle altre ipercinesie (quali l'atetosi, la corea, il tremore e le discinesie tardive) perché sono sia intermittenti che irregolari. Inoltre, come già detto, i tic sono molto variabili, sia per la frequenza che per l'ampiezza del movimento, e migrano facilmente da un distretto all'altro: prediligono nettamente la faccia, la testa e il collo, ma possono interessare anche gli arti superiori e, con incidenza minore, anche quelli inferiori (tabella 27).

L'identificazione dei tic (così come la diagnosi delle sindromi sussultorie, di cui si dirà più avanti) avviene in genere nell'ambito familiare o scolastico, il che porta comunemente a minimizzare o a socializzare il disturbo.

L'accettazione rassegnata delle sindromi ticcose non rappresenta sempre una scelta felice; infatti, Goetz e Klawans (1980) hanno riferito dell'alta incidenza di neuropatie e di radicolopatie compressive conseguenti ai movimenti ripetitivi e violenti che possono caratterizzare i tic. Jankovic (1987) ha osservato un paziente di 43 anni, con scatti violenti e repentini del capo associati a tic vocali, in cui si era sviluppata una mielopatia cervicale con tetraparesi: la diagnosi e il trattamento tempestivi di questo soggetto avrebbero potuto evitare questa complicazione invalidante e certamente eccezionale. Altre volte, invece, la presenza di tic deve essere sospettata da specialisti di altre branche a cui il paziente si rivolge per primi: da oculisti, che osservano pazienti che ammiccano troppo frequentemente o ruotano gli occhi in modo non appropriato; da otorinolaringoiatri, di fronte a pazienti che raschiano la gola troppo frequentemente; da allergologi, se il paziente annusa in continuazione; da psichiatri, che notino i tratti peculiari di una personalità ossessivo-compulsiva, l'impulsività o le alterazioni dell'attenzione che caratterizzano la sindrome di Gilles de la Tourette. Anche la coprolalia può essere inserita in un contesto di accettazione ambientale e sfuggire, così, alla osservazione medica; oppure può manifestarsi in forma più lieve come coprolalia mentale, caratterizzata dal pensiero di parole o di dialoghi osceni, che non vengono verbalizzati.

Molti pazienti riferiscono che i tic sono immediatamente preceduti dalla necessità irresistibile di eseguire un atto gestuale o vocale e sono seguiti da una sensazione di sollievo. La presenza di un impulso irresistibile a muoversi, già notata da Wilson (1940), ricorda in una certa misura altre due manifestazioni caratterizzate dalla stessa sensazione soggettiva: l'acatisia e la sindrome delle gambe senza riposo (Ekbom 1960). Siccome non si conosce il correlato strutturale di questa particolare sensazione, non è possibile dire se esista un tratto fisiopatologico che accomuni queste tre sindromi. Tuttavia, la sensazione della necessità di muoversi può essere controllata volontariamente, e così i tic possono essere soppressi temporaneamente. Il controllo volontario deve essere però presto interrotto; appena ciò accade, i tic compaiono a cascata, come se si fossero accumulati in ordine sequenziale. Il fenomeno della soppressione permette in genere al paziente di evitare di manifestare in pubblico i tic più fastidiosi.

Come già detto, i tic rappresentano in genere movimenti molto rapidi e transitori, ma a volte hanno durata maggiore e producono posture prolungate; questo fenomeno è stato notato da Meige e Feindel (1902), che hanno usato l'espressione "tic tonici", per differenziare questi movimenti dai più comuni "tic clonici". I tic prolungati possono anche provocare torsioni del corpo in posture distoniche, e pertanto Fahn (1982a) ha proposto di utilizzare il termine "tic distonici". Va segnalato, però, che i tic distonici non rappresentano una forma di distonia, poiché possono essere inibiti volontariamente (con lo sviluppo di una crescente tensione interna) e sono in genere presenti in pazienti senza altri segni distonici. A differenza di molti altri disturbi del movimento, tra cui la distonia e la mioclonia d'azione, i tic normalmente non sono aggravati da stimoli scatenanti. I tic differiscono da ogni altra ipercinesia poiché compaiono anche durante il sonno. In uno studio poligrafico notturno associato a riprese video, Glaze e coll. (1983) hanno, infatti, osservato che in tutti gli stadi del sonno compaiono tic gestuali e vocali del tutto simili a quelli che i pazienti hanno durante la veglia.

I tic molto semplici possono porre problemi di diagnosi differenziale con altre discinesie, e in particolare con gli scatti mioclonici: è questo il caso, ad esempio, di uno scrollone isolato della spalla o di uno stiramento del collo. I movimenti più complessi devono invece essere distinti dai movimenti involontari osservati nell'acatisia ed eseguiti per alleviare la impossibilità di stare a riposo. Un movimento di questo tipo può essere rappresentato, ad esem-

Tab. 28 - Classificazione eziologica dei tic.

Tic fisiologici
Manierismi (vezzi)

Tic patologici
Idiopatici
Sindrome di Gilles de la Tourette
Malattia di Huntington
Secondari
Postencefalitici
Postraumatici
Da farmaci
Stimolanti (amfetamine, metilfenidato, pemolina, l-DOPA)
Antiepilettici (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina)
Neurolettici (tic tardivi)
Da intossicazione con monossido di carbonio
Nelle malattie degenerative

pio, dalla tendenza a grattarsi il capo. In questi casi, la diagnosi è generalmente possibile sulla base di due elementi che di norma sono assenti nei tic: la ripetizione costante del movimento acatisico e la sensazione soggettiva della impossibilità di riposarsi. La diagnosi differenziale con le sindromi distoniche e con le iperecplessie non rappresenta un problema, poiché in queste forme vi è l'associazione di altri segni caratteristici: nelle prime coesistono spasmi di torsione, movimenti distonici e posture distoniche, nelle seconde è possibile osservare (come si dirà più avanti) la tipica reazione da soprassalto.

I tic rappresentano il segno clinico principale della sindrome di Gilles de la Tourette (si veda pag. 396), in cui questi movimenti sono presenti nella loro fenomenologia più ricca. Essi compaiono, però, anche nel corso di altre condizioni morbose elencate in tabella 28.

Patogenesi

La natura organica dei tic è stata chiarita più recentemente che per gli altri disturbi del movimento; i dati su cui si basa la dimostrazione di organicità sono riassunti in tabella 29. La presupposizione della natura psicogena dei tic trova riscontro, oltre che nel senso comune, anche nella variabilità fenomenologica dei movimenti e nella loro dipendenza dalle condizioni emotive del soggetto.[53] Questa inter-

Tab. 29 - Dati a favore dell'origine organica dei tic.

1	Esistenza di una prevalenza tra uomo e donna (3:1).
2	Familiarità, dimostrabile nella maggior parte dei pazienti.
3	Insorgenza della sindrome di Gilles de la Tourette in modo concorde nei gemelli omozigoti.
4	Scarsità di sintomi neurologici associati.
5	Presenza di una risposta di tipo organico nei test neuropsicologici.
6	Coincidenza con mancinismo e ambidestrismo.
7	Esistenza di alterazioni dell'apprendimento e dell'attenzione.
8	Presenza di una maggior frequenza di ammiccamento sia nei pazienti che nei loro familiari.
9	Presenza di una maggior incidenza di disturbi ossessivi nei pazienti e nei loro familiari.
10	Le anomalie motorie e comportamentali caratteristiche della sindrome di Gilles da la Tourette possono anche essere osservate in forme patologiche specifiche dei gangli motori (tourettismo secondario).
11	Presenza dei tic anche durante il sonno.
12	I tic non sono preceduti dal potenziale premotorio negativo, che caratterizza i movimenti volontari.
13	I tic migliorano dopo trattamento con farmaci antidopaminergici e peggiorano dopo la assunzione di farmaci dopaminergici o stimolanti.
14	La stimolazione della corteccia cingolare anteriore o del grigio periacqueduttale produce movimenti simili ai tic.

53. Questo fenomeno costituisce un tema comune a tutti i disturbi del movimento, e rappresenta uno degli argomenti più frequentemente addotti per giustificare la supposta natura funzionale dei disturbi motori osservati in clinica. Tutti i movimenti involontari sono accentuati dalle emozioni e dalla fatica; questo aspetto è anche giustificato dall'esistenza di rapporti privilegiati tra il sistema motorio e il sistema limbico, come descritto nel capitolo precedente.

pretazione ha importanti radici culturali: fa capo alla impostazione di Charcot sulla natura psicogena di molti disturbi del movimento, ed alla sintesi teorica operata da Meige e Feindel (1902), in linea con la scuola della Salpêtrière.

I primi tentativi di curare le sindromi ticcose con terapie organiche hanno utilizzato metodiche psicochirurgiche. Baker (1962) e Stevens (1964) hanno osservato effetti benefici prolungati dopo l'esecuzione di lobotomie frontali. In seguito, la scoperta dei farmaci neurolettici ha fornito la chiave di volta per inquadrare i tic tra i disturbi dopaminergici centrali. I primi trattamenti di sindromi ticcose con aloperidolo, eseguiti prima in Francia e poi in Italia (Seignot 1961; Caprini e Melotti 1962), hanno chiarito che i farmaci neurolettici non agiscono come semplici sedativi, ma intervengono a livello del meccanismo endogeno che genera i tic. Hassler e Dieckmann (1970) hanno ottenuto un evidente miglioramento dei sintomi comportamentali e dei tic dopo coagulazioni stereotassiche bilaterali dei nuclei intralaminari rostrali e mediali. Obeso e coll. (1981) hanno sostenuto che i tic sono prodotti a livello sottocorticale, poiché nelle sindromi ticcose non è possibile osservare i potenziali negativi premotori corticali che caratterizzano il movimento volontario. Invece, quando si chieda a un soggetto normale di imitare un movimento ticcoso, è sempre possibile registrare un tipico potenziale negativo lento che compare 500-800 ms prima del movimento. L'aspetto semeiologico dei tic e, in particolare, la loro caratteristica natura stereotipata e la possibilità che essi vengano soppressi per un periodo di tempo variabile, suggeriscono l'ipotesi che essi derivino da un alterato funzionamento dei meccanismi di programmazione motoria. Io credo che i tic siano l'espressione di un'alterazione dello svolgimento dei programmi motori caratterizzata dal fatto che, durante lo svolgimento di programmi motori normali, vengono inseriti programmi motori aggiuntivi già immagazzinati in memoria. L'affacciarsi improvviso e involontario di programmi motori già organizzati spiega sia la natura stereotipata e la caratteristica facilità d'imitazione dei tic, che la possibilità di sopprimere i movimenti indesiderati. Un meccanismo analogo può spiegare anche la comparsa di coprolalia, che deriva probabilmente dall'inserimento impellente di parole non accettate dalle convenzioni sociali prese dal repertorio immagazzinato in memoria. A questo proposito è interessante notare che la coprolalia dei ticcosi varia significativamente in relazione al contesto linguistico e culturale dei pazienti (Lees e Tolosa 1988).

I dati qui riportati indicano nel loro complesso che i tic sono generati da strutture sottocorticali mediante un meccanismo che utilizza i recettori dopaminergici. Nonostante siano state avanzate diverse ipotesi biochimiche sulla patogenesi dei tic, questa è ancora in gran parte sconosciuta. Sono stati finora pubblicati solo pochissimi studi autoptici, e pertanto i dati biochimici si basano prevalentemente su dosaggi eseguiti nel liquido cerebrospinale.[54] Un'ipotesi ancora non smentita si basa sul reperto di una riduzione del dosaggio liquorale di acido omovanillico in pazienti non trattati (Cohen e coll. 1979b; Singer e coll. 1982). Si tratta di risultati simili a quelli osservati nel morbo di Parkinson; tuttavia, data l'assenza di segni parkinsoniani e, al contrario, l'azione benefica della terapia antidopaminergica, è stato ipotizzato che questi dati indichino la presenza di una ipersensibilità dei recettori dopaminergici associata a un alterato sviluppo ontogenetico dei neuroni (Butler 1984). La ipersensibilità recettoriale attiva i meccanismi a retroazione negativa, che inibiscono la sin-

54. La validità dei dati biochimici raccolti dallo studio del liquido cerebrospinale è notoriamente molto discutibile. Koslow e Cross (1982) hanno avanzato critiche specifiche agli studi riportati qui di seguito, che si basano anche sulla constatazione che non vi è unanimità di risultati.

tesi presinaptica di dopamina, a sua volta causa della riduzione dei valori di acido omovanillico riscontrati nel liquido cerebrospinale. In uno studio autoptico su di un paziente affetto da sindrome di Gilles de la Tourette, Haber e coll. (1986) hanno, invece, osservato una significativa riduzione di dinorfina nelle fibre striopallidali, ma nessuna alterazione dei sistemi contenenti encefaline e sostanza P. Più recentemente, Lichter e coll. (1988) hanno osservato una donna di 18 anni con una forma ticcosa lieve, in cui la sospensione improvvisa di pentazocina ha provocato una immediata esacerbazione della sintomatologia. Questo caso clinico indica la possibilità che i sistemi oppiacei endogeni svolgano un ruolo importante, ma ancora sconosciuto, nella patogenesi della sindrome di Gilles de la Tourette.

SOPRASSALTO

La reazione di soprassalto (*startle response*, nella letteratura inglese) rappresenta un riflesso polisinaptico di allertamento, presente in tutte le specie di mammiferi. È osservata in risposta a stimoli inattesi, e consiste in un ammiccamento rapido a cui seguono, con una latenza minima di 100 ms, una caratteristica smorfia del viso, la flessione del capo, il sollevamento e l'anteroflessione delle spalle, l'inclinazione del tronco in avanti, e la flessione dei gomiti, delle anche e delle ginocchia. In genere, questa sequenza motoria non è perfettamente simmetrica; molto di rado si associa a brevi emissioni vocali (Strauss 1929; Landis e Hunt 1939; Gogan 1970). Sono anche presenti manifestazioni vegetative di accompagnamento, quali tachicardia, innalzamento della pressione arteriosa sistolica e apnea seguita da iperventilazione; sono state osservate anche modificazioni del riflesso cutaneo psicogalvanico (Gastaut e Villeneuve 1967). Durante il soprassalto (che dura da 0,5 a 0,8 s) viene sospesa qualunque altra attività motoria (Wieser 1958). La reazione di soprassalto corrisponde più dell'isteria convulsiva alla "tempesta motoria violenta" descritta da Kretschmer (1924). Questi ha ritenuto che si tratti di una tipica reazione a situazioni che minacciano o ostacolano il corso della vita, e che, a suo parere, ha lo scopo di permettere all'organismo di compiere la scelta rapida di un movimento (tra i molti a sua disposizione) che serva ad affrontare la situazione. La reazione di soprassalto compare intorno ai quattro mesi di vita, all'incirca contemporaneamente al riflesso in estensione di Moro, e, al contrario di questo, diviene progressivamente più evidente con l'accrescimento (Goldstein e coll. 1938). La reazione di soprassalto si attenua gradualmente quando lo stimolo venga ripetuto, perdendo, così, le caratteristiche di stimolo inatteso. Essa è presente anche nei neonati anencefali, il che suggerisce che l'arco riflesso sia integrato nel tronco encefalico. Questa ipotesi è anche confermata dalle ricerche di Buser e coll. (1966), i quali hanno dimostrato nel gatto che i sobbalzi prodotti da stimoli acustici improvvisi derivano da un'attività riflessa, integrata nei collicoli inferiori e sottoposta a controllo corticale.

Wilkins e coll. (1986) hanno recentemente studiato i parametri della normale reazione di soprassalto da stimoli acustici. Vi è sempre una contrazione bilaterale dei muscoli facciali, che si accompagna ad ammiccamento; di norma vi è anche l'attivazione degli altri muscoli cranici e del collo, mentre gli arti sono interessati in modo incostante. Lo studio elettromiografico delle latenze di contrazione muscolare permette di identificare la reazione da soprassalto da stimoli acustici e di distinguerla, ad esempio, dalle mioclonie. Il muscolo orbicolare dell'occhio si contrae 30-40 ms dopo lo stimolo, il massetere e lo sternocleidomastoideo 55-85 ms dopo lo stimolo, il bicipite brachiale 85-100 ms dopo lo stimolo, il quadricipite e il bicipite della coscia 100-125 ms dopo lo stimolo, infine, il tibiale anteriore 130-140 ms dopo lo stimolo. È possibile osservare l'attivazione contemporanea di muscoli tra loro antagonistici, che presentano scariche elettriche della durata di 50-400 ms. La ripetizione della prova induce facilmente un'atte-

nuazione della estensione topografica e dell'intensità della reazione di soprassalto.

Il termine iperecplessia (dal greco εκπλήσσω, spaventare, sbigottire), coniato da Suhren e coll. (1966), è oggi usato per identificare le sindromi cliniche caratterizzate da un'accentuazione patologica, generalmente ereditaria, della reazione di soprassalto, a cui si associano altri segni clinici molto tipici: ecolalia ed ecoprassia, obbedienza automatica, coprolalia, assalti riflessi, mioclonie ed epilessia. Dal punto di vista semeiologico bisogna distinguere tre sindromi iperecplessiche: le **sindromi sussultorie** (*jumping*), la **malattia da soprassalto** (*startle disease*) e l'**epilessia da soprassalto** (*startle epilepsy*). Di queste forme si dirà in un capitolo successivo. Tuttavia, conviene sottolineare fin d'ora alcuni aspetti. L'epilessia da soprassalto differisce in parte dalle altre due sindromi sussultorie, perché compare in associazione ad encefalopatie. Le sindromi sussultorie e la malattia da soprassalto, invece, rappresentano gradi diversi di uno stesso fenomeno, noto in molte culture fin dall'antichità, e descritto con espressioni indicative della sua peculiarità. A questo proposito è interessante leggere il resoconto di una lezione tenuta da Charcot (1885) alla Salpêtrière (e redatta da G. Melotti per "La Riforma Medica"), in cui si tracciano i caratteri essenziali delle iperecplessie e i tratti che queste hanno in comune con le sindromi ticcose. Il rapporto tra tic ed iperecplessie è un argomento dibattuto, ormai, da oltre un secolo. Nonostante esistano alcune significative somiglianze tra i due gruppi di forme morbose (ad esempio, la produzione verbale, la coprolalia, la semeiologia motoria), queste rappresentano categorie nosografiche diverse (tabella 76). *Latah* (che in lingua malese significa "lunatico, imprevedibile") è il termine usato nel manoscritto *Hykayat Koris* del quindicesimo secolo, per descrivere il caso di una regina affetta da sindrome sussultoria (O'Brien 1883; Gilles de la Tourette 1884). *Myriachit* (che nel dialetto locale significa "comportarsi da sciocco") è il termine usato nella Siberia orientale per descrivere il fenomeno che "è alquanto comune nella regione di Yakutsk" (Hammond 1884; si veda anche: Gilles de la Tourette 1884).[55] I termini *jumpers* e *jumping Frenchmen* (in inglese, rispettivamente, "persone che sussultano" e "francesi che sussultano") erano usati nel Maine per indicare una colonia di origine francese ricca di individui affetti da questa sindrome (Beard 1878, 1880a, b). Altri esempi di espressioni regionali dello stesso disturbo sono: *jaun* a Burma, *bah-tsche* in Tailandia, *mali mali* o *silok* nelle Filippine, panico lappone in Lapponia (Simons 1980).

55. Goetz (Goetz e Klawans 1982; Goetz 1986) ha distinto il myriachit dalle altre sindromi iperecplessiche, poiché non vi sono dati sufficienti per dimostrare che in questa forma morbosa sia presente un'esagerazione della reazione di soprassalto. È possibile che le ricerche in corso in Siberia indichino che il myriachit non sia una forma di iperecplessia, ma non vi sono ancora dati sufficienti per affermare che esso rappresenti una forma nosografica autonoma.

FORME MORBOSE RIGIDO-ACINETICHE

MORBO DI PARKINSON E SINDROMI PARKINSONIANE

Il morbo di Parkinson è comunemente denominato con l'eponimo di J. Parkinson (1817), il quale ha invece usato l'ossimoro paralisi agitante (*shaking palsy*) per denominare questa forma morbosa. Il morbo di Parkinson è stato descritto per la prima volta da Boissier de Sauvages (1768), con il nome di *scelotyrbe festinans*, cioè "disturbo paralitico dell'andatura[56] caratterizzato da fretta".[57] Questa malattia costituisce un capitolo affascinante della nosografia neurologica, in grado di suscitare da oltre cent'anni un continuo interesse.

Il morbo di Parkinson è una delle malattie del sistema nervoso tra le più conosciute e più studiate; d'altra parte, questa forma morbosa offre un numero ineguagliato di interrogativi ancora privi di risposta. Brissaud (1895) ha affermato che "il morbo di Parkinson resta così profondamente inspiegabile [...] che si è continuamente attratti verso di esso dal fascino del mistero". Insieme all'epilessia, il morbo di Parkinson costituisce una delle poche forme morbose neurologiche per le quali oggi si dispone di farmaci attivi in modo specifico; tuttavia, a differenza delle altre malattie neurologiche, nel morbo di Parkinson la terapia, benché efficace, pone problemi clinici quasi altrettanto gravi di quelli che essa è in grado di risolvere. La terapia del morbo di Parkinson non provoca soltanto la comparsa di effetti collaterali, ma produce anche fluttuazioni motorie e discinesie, che si sommano ai sintomi dovuti alla progressione del processo morboso. Questo quadro clinico, che è stato denominato anche "morbo di Parkinson complicato" (Caraceni e coll. 1986), pone problemi clinici paragonabili a quelli di una forma morbosa specifica. Accanto al morbo di Parkinson, nel corso di questo secolo sono comparse tre importanti forme cliniche: (1) il parkinsonismo postencefalitico, oggi molto raro; (2) il parkinsonismo da farmaci, osservato inizialmente con i neurolettici e poi con numerosi altri composti; (3) il parkinsonismo da MPTP, un derivato meperidinico che è stato assunto accidentalmente da farmacodipendenti e da persone esposte a questa sostanza. Data la vastità e la complessità di questo argomento, non sarà possibile trattarne qui tutti gli aspetti; si cercherà perciò soltanto di mettere a fuoco i principali problemi fisiopatologici e terapeutici al centro del dibattito contemporaneo.

Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è trattato in questo capitolo insieme alle sindromi rigido-acinetiche, perché l'acinesia e la rigidità costituiscono i sintomi cardinali e costanti della malattia, mentre il tremore può mancare. Quando

56. Dal termine greco σκελοτύρβη, usato da Galeno nel significato letterale di "paralisi delle gambe" e ripreso poi dai medici del Seicento con un'accezione più estensiva. Boissier de Sauvages (1768) ha descritto cinque forme di *scelotyrbe*, tra cui predominano le due forme nosografiche principali: la *scelotyrbe chorea Viti* (la corea di Sydenham) e la *scelotyrbe festinans*.

57. Dal verbo latino *festinare*. È interessante notare che l'epiteto festinante, usato ancora oggi per indicare l'andatura dei pazienti con morbo di Parkinson, deriva dalle osservazioni di Trousseau (1873), come si dirà più avanti.

è presente, il tremore costituisce comunemente il sintomo di esordio; la progressione del quadro clinico è, però, in genere caratterizzata dall'aggravamento della rigidità e dell'acinesia, mentre il tremore diviene progressivamente meno evidente. Il quadro sintomatologico del morbo di Parkinson può arricchirsi anche di altre ipercinesie, che compaiono a causa dell'aggravamento del quadro morboso e in relazione al trattamento farmacologico.

Sintomatologia

È opinione comune che non esista una malattia neurologica più caratteristica del morbo di Parkinson. Questa asserzione fa supporre che questa forma morbosa sia facile da diagnosticare, il che è certamente vero nei casi tipici e, in particolare, nelle forme cliniche che esordiscono con tremore. In realtà, il morbo di Parkinson esordisce spesso con sintomi poco specifici ed è talora diagnosticato in modo erroneo. Una elevata percentuale dei pazienti in cui la diagnosi è stata fatta presso il nostro centro hanno consultato uno specialista ortopedico prima di rivolgersi al neurologo. La comparsa di dolore, pesantezza e impaccio motorio localizzati a un braccio costituiscono un quadro di esordio molto tipico della malattia e suggeriscono una diagnosi di artrosi o di artrite distrettuali (talora di periartrite scapoloomerale). In una percentuale significativa di casi la malattia esordisce poi con sintomi depressivi, e non sono rari i casi di morbo di Parkinson in cui l'incipiente acinesia sia stata sottovalutata e inquadrata tra i sintomi di una forma depressiva. Come si dirà in seguito, la mancata risposta alla terapia con farmaci dopaminergici impone l'esclusione della diagnosi di morbo di Parkinson; tuttavia, molti dei pazienti che rispondono positivamente a questi farmaci non sono colpiti da morbo di Parkinson. Il contesto geografico e istituzionale influisce in modo molto significativo sulla casistica osservata da ciascun ricercatore. Secondo Marttila e Rinne (1976) il 26% dei pazienti a loro inviati dai medici di base con diagnosi di morbo di Parkinson sono in realtà ammalati di tremore essenziale. Tuttavia, a differenza del centro di Rinne, che riceve la maggior parte dei pazienti osservati da medici di base nella regione di Turku, nella maggior parte degli altri centri europei vengono visti pazienti già visitati da neurologi: in quest'ultimo caso, perciò, è più comune che si verifichi un errore diagnostico con altre forme morbose rigido-acinetiche. In uno studio neuropatologico sui cervelli inviati alla banca dei cervelli della società inglese per il morbo di Parkinson, C.D. Marsden (comunicazione personale) ha valutato solo i reperti in cui era stata posta diagnosi di morbo di Parkinson da parte di un neurologo specialista: egli ha così osservato che nel 25% dei casi la diagnosi istologica indicava una forma morbosa diversa, in prevalenza un'atrofia multisistemica. Secondo Gibb (1988a) lo studio neuropatologico di pazienti a cui è stata posta diagnosi di morbo di Parkinson indica che la diagnosi clinica è errata nel 5-25% dei casi. Questa elevata percentuale di false diagnosi positive corrisponde nella maggior parte dei casi a diagnosi neuropatologiche di degenerazione strionigrica o di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Gli errori diagnostici includono anche un certo numero di casi in cui sia sfuggito il dato anamnestico dell'assunzione di farmaci neurolettici, che sono naturalmente caratterizzati dall'assenza di segni patologici specifici. Secondo Quinn (1989) lo 11% dei pazienti in cui sia stata posta diagnosi di morbo di Parkinson da neurologi esperti in questo tipo di patologia è in realtà colpito da atrofia multisistemica, mentre un ulteriore 7% è colpito da altre forme morbose. In pratica, è possibile affermare che circa il 20% dei pazienti con un quadro clinico tipico di morbo di Parkinson sia in realtà colpito da una forma morbosa diversa.

Parkinson (1817) ha descritto solo alcuni dei sintomi cardinali del morbo di cui è eponimo: il tremore a riposo, la postura in fles-

Fig. 55 - Questa illustrazione tratta dalla collezione iconografica di Curschmann (1894) riassume le alterazioni posturali statiche che caratterizzano il morbo di Parkinson. È presente una flessione in avanti del tronco, degli arti e del capo. Gli arti superiori sono addotti e flessi, il volto è inespressivo. La flessione degli arti inferiori compensa la flessione in avanti del tronco, per cui il baricentro cade all'interno della base di appoggio sul terreno. L'equilibrio posturale statico è così ben conservato, ma l'alterazione dei riflessi posturali rende molto precario l'equilibrio posturale dinamico. Le alterazioni dell'equilibrio in avanti possono essere compensate dal cammino; infatti, i pazienti si sbilanciano in avanti per vincere l'acinesia iniziale dell'andatura (festinazione). Le alterazioni dell'equilibrio all'indietro sono moltro difficili da controllare, poiché basta una lieve flessione ulteriore degli arti inferiori per superare le possibilità di compenso posturale di cui il paziente dispone. Da Curschmann (1894).

sione del tronco (figura 55),[58] l'andatura frettolosa (in seguito detta festinante), la disartria, la disfagia e la stipsi. Le osservazioni cliniche sono state poi molto ampliate da Trousseau (1873), il quale ha descritto la rigidità, la particolare andatura "festinante" (che è caratterizzata da uno "spostamento in avanti del centro di gravità, che costringe il paziente a correre come se rincorresse se stesso") ed il progressivo rallentamento nella esecuzione di movimenti ripetitivi (in pratica, la bradicinesia). Charcot (1872-1873) ha descritto chiaramente il tremore, la rigidità, la bradicinesia e l'ipomimia, ed ha osservato l'alterazione dei riflessi posturali. Brissaud (1895) ha poi anche descritto in dettaglio le alterazioni della parola e alcuni sintomi psichici. In seguito, l'elenco dei sintomi si è gradualmente esteso fino ad includere: (1) segni di disfunzione vegetativa, quali seborrea, edemi declivi (Van der Linden e coll. 1985), ipotensione ortostatica, arrossamenti parossistici, diaforesi, alterazioni della termoregolazione, stipsi, anomalie del controllo vescicale e dell'attività sessuale (Murnagham 1961; Aminoff e Wilcox 1971; Appenzeller e Goss 1971); (2) alterazioni del controllo ipotalamico dell'ipofisi e, in particolare, della secrezione di prolattina (Lawton e MacDermott 1980); (3) alterazioni somestesiche (dolenzie, dolori e parestesie urenti; Souques 1921b; Koller 1984b; Goetz e coll. 1986a) e (4) sensoriali (visive, olfattive e vestibolari; Reichert e coll. 1982; Ward e coll. 1983b; White e coll. 1983a, b; Bodis-Wollner e coll. 1987). Inoltre è stata anche descritta la comparsa di numerose (5) alterazioni neuropsicologiche e comportamentali: apatia, apprensione, ansietà, labilità emotiva, riduzione dell'interesse sociale, comportamento dipendente, depressione, deterioramento intellettivo, bradifrenia, una

58. Questa particolare postura è anche talora denominata "camptocormia". Si tratta di un termine, di etimologia greca (*κάμπτω*, piegare; *κορμός*, tronco), inizialmente utilizzato per indicare in semeiologia la presenza di deformità fisse in flessione del tronco. Nel caso del morbo di Parkinson la flessione posturale corrisponde, in realtà, a un adeguamento dinamico che permette di ottenere un equilibrio più adatto ad evitare la possibilità di cadere all'indietro, a cui si associa una distonia assiale. Con l'evoluzione della malattia la postura somatica può divenire, infine, una deformità fissa.

Tab. 30 - Versione aggiornata della scala di invalidità clinica di Hoehn e Yahr (1967) (da Fahn e coll. 1987a)

Stadio	*Sintomatologia clinica*
0	Nessun segno di malattia.
1	Sintomatologia soltanto unilaterale.
1 1/2	Sintomatologia unilaterale, con interessamento assiale.
2	Sintomatologia bilaterale, senza alterazione dell'equilibrio.
2 1/2	Sintomatologia lieve bilateralmente, con recupero dopo la prova della tirata.
3	Sintomatologia lieve o moderata bilateralmente, con un certo grado di instabilità posturale; indipendenza fisica.
4	Grave invalidità; è ancora possibile deambulare o reggersi in piedi senza aiuto.
5	Il paziente è confinato sulla sedia a rotelle oppure a letto, a meno che non sia aiutato.

particolare forma di anomia, il "fenomeno della punta della lingua", alterazioni visuospaziali, anomalie del sonno, disturbi psichiatrici di gravità variabile (si vedano: Mayeux 1982, 1984; Brown e Marsden 1987). Pertanto, è ormai chiaro che la fenomenologia del morbo di Parkinson offre quadri clinici variabili e complessi, comunque non limitati ad alterazioni motorie. Questa considerazione spiega perché la definizione clinica del morbo di Parkinson proposta da Wilson (1925), che si basa sulla presenza di una triade di segni motori (rigidità, acinesia, tremore), sia da considerare oggi troppo riduttiva e non possa, perciò, essere utilizzata in questo testo. Il lettore interessato ad un approfondimento della semeiologia di questi tre segni motori è rimandato a quanto detto nel capitolo precedente. Bisogna comunque ricordare qui che l'acinesia non costituisce un segno clinico elementare, poiché è caratterizzata da una fenomenologia complessa (tabella 12).

Sintomi motori

Il quadro sintomatologico e prognostico dei sintomi motori che hanno caratterizzato il morbo di Parkinson in epoca precedente alla scoperta della terapia con l-DOPA è stato riassunto da Hoehn e Yahr (1967). Nello stesso articolo va anche cercata l'omonima scala d'invalidità clinica, il cui uso ha consentito per la prima volta di valutare con criteri quantitativi la storia naturale del morbo di Parkinson. La scala di Hoehn e Yahr è usata ancora oggi con alcune modifiche (tabella 30). La presenza di fluttuazioni improvvise e imprevedibili delle capacità motorie rappresenta una caratteristica specifica del morbo di Parkinson, che è stata notata fin dal secolo scorso (Stewart 1898; Wilson 1928). Cotzias e coll. (1967) hanno invece osservato per primi che la terapia con l-DOPA produce movimenti involontari ed accentua le fluttuazioni motorie. Barbeau (1969) ha notato che i movimenti involontari prodotti da l-DOPA includono anche stereotipie del distretto cefalico e che l'assunzione prolungata della terapia con l-DOPA accentua la frequenza dei movimenti (Barbeau 1970). Nel 1971, Barbeau (1971a) ha poi riferito che "molti pazienti hanno ormai ricevuto quotidianamente l-DOPA per oltre due anni; con l'accrescersi dell'esperienza è possibile osservare con sempre maggior frequenza una nuova sindrome clinica [... caratterizzata da]: (1) sottili alterazioni delle funzioni corticali [...]; in alcuni pazienti sono state anche osservate alterazioni del comportamento sociale, che possono essere descritte come una "noncuranza" di tipo frontale. (2) Un incremento della durata dei movimenti anormali indotti da l-DOPA. (3) Un incremento della frequenza e della durata delle fluttuazioni motorie [... con la comparsa di] acinesia paradossale".

Pertanto accade che, dopo alcuni anni di malattia caratterizzati dalla presenza di mini-

me fluttuazioni delle capacità motorie (che in genere passano inosservate), la maggior parte dei pazienti parkinsoniani trattati con l-DOPA presenti gravi fluttuazioni motorie e altri sintomi che trent'anni fa sarebbero stati ritenuti incompatibili con questa forma morbosa. Nell'arco di 5-10 anni dalla comparsa dei primi sintomi la maggior parte dei pazienti non risponde più in modo soddisfacente al trattamento anche nel caso in cui la terapia dopaminergica venga somministrata in dosaggi ottimali (Fahn 1981).

Le fluttuazioni motorie sono state notate fin dai primi studi clinici sugli effetti del trattamento con l-DOPA. Cotzias e coll. (1969) hanno descritto la comparsa di periodi transitori in cui le condizioni motorie non erano ottimali ed hanno osservato che alcuni pazienti andavano incontro a fluttuazioni motorie di rilievo. Dopo la sospensione della terapia con l-DOPA e l'inizio della somministrazione di placebo era possibile osservare che, nei pazienti con fluttuazioni motorie, i sintomi comparivano più rapidamente di quanto non avvenisse nei pazienti con condizioni motorie stabili. In alcuni pazienti era necessario attendere anche due settimane di terapia con placebo prima di osservare un peggioramento completo delle condizioni motorie. Nello stesso periodo, anche Yahr e coll. (1969) hanno osservato che dopo la sospensione improvvisa di l-DOPA vi è una perdita degli effetti terapeutici che si manifesta gradualmente nell'arco di diversi giorni. Queste osservazioni cliniche sono apparse a prima vista incompatibili con le caratteristiche farmacocinetiche della l-DOPA, che ha un'emivita breve, di circa un'ora. La valutazione degli effetti prodotti dalla somministrazione di dosi singole ha indicato che la l-DOPA produce due tipi di effetti terapeutici, di cui si dirà anche più avanti. Gli effetti terapeutici di durata breve o media durano alcuni minuti o alcune ore e sono in relazione con l'incremento e la successiva riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco. Gli effetti terapeutici di durata lunga durano alcuni giorni e sono responsabili del ritardo con cui compare l'aggravamento della sintomatologia dopo la sospensione della terapia (Muenter e Tyce 1971).

Nel corso degli anni Settanta è apparso chiaro che le fluttuazioni motorie costituiscono uno dei principali problemi terapeutici della malattia (Marsden e Parkes 1976; Granerus 1978). Si è molto discusso se questo quadro sia in relazione con gli effetti del trattamento, come suggerito dall'uso dell'espressione "sindrome da trattamento prolungato con l-DOPA" (*long-term l-DOPA syndrome*; Barbeau 1971b), oppure se esso derivi dalla progressione naturale della malattia. Il problema è di una certa importanza teorica, poiché chi accetta la prima ipotesi ritiene che il trattamento con l-DOPA costituisca la causa di tali anomalie; nel secondo caso, invece, bisogna ammettere che il trattamento abbia solo l'effetto di rendere evidenti alcune anomalie patologiche che sopravvengono nel corso dell'evoluzione del morbo di Parkinson. I due fattori sono evidentemente connessi in modo molto stretto, il che spiega perché la diatriba non sia stata ancora risolta in modo definitivo: i ricercatori della università di California a Los Angeles (Markham e Diamond 1981, 1986a, b), accanto ad altri (Marsden e Parkes 1977; Hoehn 1985), hanno sostenuto l'importanza della durata della malattia; i ricercatori della università Columbia di New York (Lesser e coll. 1979) e altri (Rajput e coll. 1984) hanno difeso, invece, la tesi opposta. Nel paragrafo sul trattamento con l-DOPA verranno forniti ulteriori dati a questo proposito. Conviene comunque anticipare che, dopo aver aderito a schieramenti opposti, Marsden e Fahn sostengono ora l'ipotesi che le fluttuazioni motorie osservate nei pazienti dopo alcuni anni di trattamento derivano dalla combinazione dell'aggravamento della malattia con gli effetti del trattamento prolungato (Marsden e coll. 1981b; Fahn 1981).

Su suggerimento di un suo paziente, Barbeau (1972) ha anche coniato la fortunata espressione "effetto *on-off*" (cioè, "acceso-

spento''), per indicare un insieme di sintomi, che comprendono la comparsa improvvisa di crisi acinetiche, o ''di alterazioni dell'andatura che somigliano all'atassia cerebellare''. Si tratta, in sostanza, dell'alternanza improvvisa di attacchi acinetici e coreiformi, che durano alcuni minuti o poche ore, e terminano improvvisamente, così com'erano comparsi. Fahn (1974) non ha ritenuto che la comparsa di ipercinesie coreiche rappresenti un elemento indispensabile, poiché ha definito il fenomeno *on-off* ''una perdita improvvisa di efficacia terapeutica con l'insorgenza immediata di acinesia (effetto *off*), che può durare minuti oppure ore, seguita da una altrettanto improvvisa ricomparsa dell'efficacia terapeutica (effetto *on*) che può anche essere caratterizzata da ipercinesie''. I sintomi associati con il fenomeno *on-off* sono stati analizzati in dettaglio da Marsden e Parkes (1976), che hanno descritto la fenomenologia dell'acinesia mattutina, degli episodi di acinesia paradossale (congelamento, *freezing*), dello scadimento di fine dose, delle discinesie di picco dose, dell'acinesia di picco dose e delle fluttuazioni a casaccio (''effetto yo-yo''). Negli articoli più recenti, gli stessi autori (Marsden e coll. 1981b; Fahn 1981) hanno preferito abbandonare il termine *on-off*, a favore dell'espressione ''fluttuazioni di invalidità'' (*fluctuations of disability*). Per ragioni di semplicità, questi fenomeni clinici verranno qui denominati collettivamente ''fluttuazioni motorie'', poiché la variazione delle capacità motorie costituisce il sintomo prevalente; è, però, importante considerare che in molti pazienti parkinsoniani in fase *off* è possibile osservare un aggravamento di tutti i segni della malattia. Nel linguaggio clinico corrente l'espressione *on-off* non è stata affatto abbandonata ed è anzi usata comunemente, anche in italiano, per indicare le fluttuazioni motorie più gravi, cioè i quadri complessi di fine dose e le fluttuazioni a casaccio (tabella 31). Marsden e coll. (1981b) e Fahn (1981) hanno classificato le fluttuazioni motorie in base alla loro presunta relazione con la fenomenologia del morbo o con la terapia a base di l-DOPA (tabella 31), come si dirà qui di seguito.

Tab. 31 - Classificazione delle fluttuazioni motorie nel morbo di Parkinson (da Mardsen e coll. 1981b, e Fahn 1981).

Sintomi e segni legati al morbo di Parkinson
- Fluttuazioni
  - 1 Acinesia paradossale (congelamento, *freezing*)
  - 2 Cinesia paradossale
  - 3 Livello di attenzione ed emotività
  - 4 Sonno e recupero ipnico
  - 5 Faticabilità e neurastenia
- Discinesie
  - 1 Distonia
  - 2 Corea

Sintomi e segni legati alla terapia
- Fluttuazioni
  - 1 Effetti terapeutici di durata media
  - 2 Effetti terapeutici di lunga durata
  - 3 Scadimento di fine dose (logoramento, *wearing off*)
  - 4 Periodi *off* resistenti al trattamento
  - 5 Quadri complessi di fine dose
  - 6 Fluttuazioni a casaccio (yo-yo)
- Discinesie
  - 1 Di picco dose
  - 2 Difasiche
  - 3 Distonia mattutina
  - 4 Mioclonie

Sintomi prodotti dalla malattia

Le **fluttuazioni motorie** conseguenti alla malattia comprendono in primo luogo l'**acinesia paradossale**[59] (o ''congelamento'', *freezing*). Questo fenomeno è costituito dalla comparsa improvvisa d'immobilità quando il paziente si cimenti con un impegno motorio difficile, come, ad esempio, camminare, alzarsi in piedi da una sedia oppure attraversare un passaggio stretto. In questi casi, il paziente si blocca, rimane come attaccato al pavimento, ma può completare il movimento in corso quando venga attivato da uno stimolo verbale o manuale, oppure da un qualunque stimolo a

59. L'espressione *akinesia paradoxica* è stata coniata da Barbeau (1971a).

sorpresa (Marsden e Parkes 1976). Il "congelamento" può durare pochi secondi, alcuni minuti oppure, più raramente, anche alcune ore e non va confuso con la cinesia paradossale, di cui si dirà qui appresso. Taluni pazienti da me osservati descrivono questi episodi come il "fenomeno dei passetti". Secondo Fahn (1981) l'acinesia paradossale comprende tre fenomeni: l'esitazione iniziale, cioè la difficoltà di iniziare i movimenti, il "congelamento" improvviso durante la marcia, e l'esitazione terminale, che compare quando i movimenti vengono completati.

La **cinesia paradossale** consiste nel fenomeno opposto: uno stimolo improvviso (ad esempio il suono di una macchina o la sirena di un allarme, oppure un'emozione o un pericolo immediato) è in grado di scatenare un'attività motoria rapida, efficace e di breve durata persino in un soggetto ridotto sulla sedia a rotelle. L'aneddoto che illustra nel modo più caratteristico questo fenomeno è quello di un paziente che attraversi la strada con grande difficoltà, ma, al sopraggiungere improvviso di un'autovettura, sia in grado di guadagnare rapidamente il marciapiede opposto, evitando con destrezza ogni ostacolo.

Il **livello di attenzione** e i **fattori emotivi** influiscono in modo significativo sulle capacità motorie dei pazienti con morbo di Parkinson. L'anamnesi indica spesso che l'esordio dei sintomi parkinsoniani (e, in particolare, del tremore) è in relazione cronologica con un sovraccarico emotivo, con un evento luttuoso o con un avvenimento imprevisto (Bigne e Lapuerta 1961). D'altra parte, è necessario anche considerare che il tremore parkinsoniano è anche caratterizzato da una notevole variabilità spontanea, che non sembra in relazione con la presenza di fattori emotivi (Ackmann e coll. 1977). D'altro canto, al pari delle altre forme di tremore, anche il tremore parkinsoniano può essere accentuato dall'emotività mediante meccanismi di natura periferica (Dinsdale e coll. 1967; Marsden e Owen 1967).

Il tremore parkinsoniano, la rigidità e la ruota dentata generalmente scompaiono durante il **sonno**. Una piccola quota di tremore può persistere, però, durante le fasi di sonno non desincronizzato (Broughton e coll. 1967; Froment e Gardere 1926; Stern e coll. 1968). Il **beneficio da sonno** (Marsden 1980) può essere apprezzato circa nel 20% dei pazienti ed è particolarmente evidente in alcuni di essi. È caratterizzato dal progressivo aggravamento dell'invalidità motoria nel corso della giornata e dalla presenza di periodi di benessere, della durata di alcune ore, dopo ogni risveglio. La **faticabilità**, cioè la riduzione di ampiezza e di forza dei movimenti ripetuti in successione, e la **neurastenia** sono stati notati già da Wilson (1940). Secondo Schwab e coll. (1959) la faticabilità dei parkinsoniani costituisce un aspetto dell'acinesia. La l-DOPA migliora in modo specifico la faticabilità dei pazienti parkinsoniani nelle fasi iniziali di malattia e la perdita di questa risposta terapeutica contribuisce, poi, all'insorgenza delle fluttuazioni motorie.

Le **discinesie** causate dalla malattia sono rappresentate dalla distonia e dalla corea. La **distonia** è presente sia nelle forme trattate che in quelle non trattate. Charcot (1872-1873) ha descritto gli aspetti tipici della mano e del piede distonici osservati in pazienti parkinsoniani e da lui paragonati alle deformità artrosiche (figura 56). La postura della mano è caratterizzata da una leggera deviazione ulnare, con una flessione di 40-70 gradi delle articolazioni metacarpofalangee e l'estensione delle articolazioni interfalangee. Il piede, invece, diventa dolente per i crampi e presenta un'abduzione ed una flessione degli alluci verso la pianta. In questi casi il piede assume una posizione vara e l'andatura del paziente diventa molto dolorosa, poiché egli è costretto ad appoggiarsi sul bordo laterale del piede distonico (Gortvai 1963). La distonia rappresenta generalmente un sintomo tardivo del morbo di Parkinson, ma in alcuni casi, così come in sei pazienti descritti da Stewart (1898), la comparsa di accessi di distonia del piede può rappresentarne il sintomo di esordio. La distonia

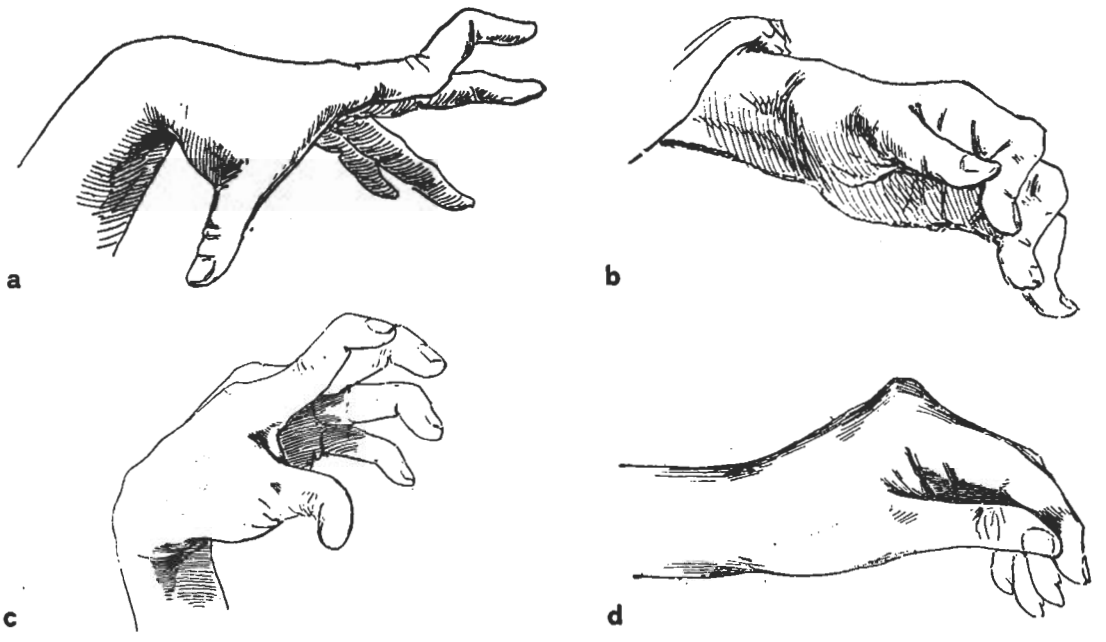


Fig. 56 - Quattro mani disegnate da M.P. Richer. **a,** la mano nell'atetosi, "che ricorda la deformità con postura in estensione"; **b,** la mano nel morbo di Parkinson, "ricorda le deformità con postura in flessione"; **c,** "attitudine viziata volontaria che ricorda la postura in estensione del reumatismo cronico"; **d,** "contrattura isterica della mano sinistra". Da Charcot (1872-1873).

assiale invece produce una flessione del tronco e del collo. Bisogna anche considerare che esistono forme di parkinsonismo ad esordio giovanile, in cui la distonia costituisce un segno preminente, che sono oggi inquadrate tra le distonie sensibili alla l-DOPA (si veda pag. 364).

I **movimenti coreici** non fanno parte del quadro naturale del morbo di Parkinson, ma costituiscono un sintomo tipico del parkinsonismo postencefalitico.

Sintomi prodotti dalla terapia

Le **fluttuazioni motorie** compaiono nell'arco di 2-5 anni dall'inizio del trattamento in circa il 50% dei pazienti trattati con l-DOPA. Gli **effetti terapeutici di durata media**[60] sono caratterizzati da un beneficio terapeutico della durata di diverse ore, che caratterizza i primi mesi o i primi anni di terapia con l-DOPA. Questa risposta varia in relazione ai livelli plasmatici di l-DOPA: gli effetti clinici compaiono da 15 minuti a 1 ora dopo l'assunzione orale del farmaco e sono seguiti dalla ricomparsa di rigidità, tremore e acinesia 3-4 ore dopo. Gli **effetti terapeutici di lunga durata** sono presenti nella maggior parte dei pazienti e producono un livello terapeutico di base, al quale si sovrappone l'effetto delle singole somministrazioni di farmaco. In genere non è possibile apprezzare clinicamente il beneficio terapeutico di lunga durata; esso diventa, però, ben

60. Questa espressione corrisponde al "miglioramento di breve durata" descritto da Muenter e coll. (1977; Muenter e Tyce 1971). Gli effetti di durata media sono chiaramente percepiti dai pazienti e rappresentano una delle cause principali di dipendenza farmacologica dalla l-DOPA.

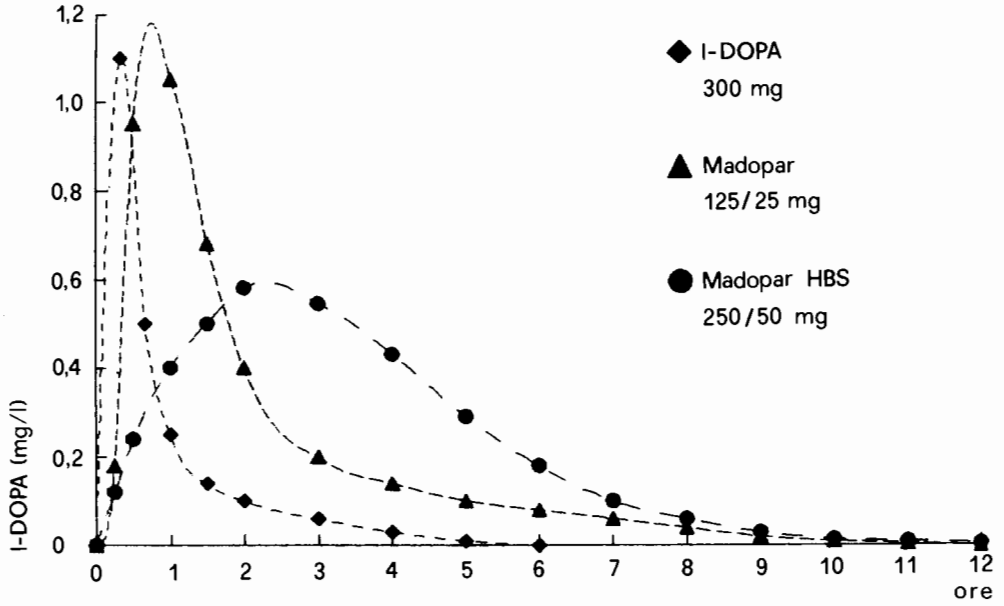


Fig. 57 - Concentrazioni medie di l-DOPA nel plasma, dopo una somministrazione di sola l-DOPA o di l-DOPA in associazione con benserazide (Madopar o Madopar HBS). In tutti i casi si tratta di una unica somministrazione, per via orale di mattina e a digiuno. La quantità di l-DOPA contenuta nelle tre formulazioni è diversa come indicato in legenda. Molti pazienti avvertono i benefici della terapia in concomitanza con il picco plasmatico iniziale. I dati sono in parte desunti da Crevoiser e coll. (1987).

evidente quando si sospenda la terapia con farmaci anticolinergici, con amantadina, con l-DOPA o con farmaci dopaminomimetici, poiché, dopo uno scadimento immediato delle capacità motorie, è possibile notare un ulteriore evidente scadimento nei giorni successivi (in media da 2 a 7 giorni dopo la sospensione). Gli effetti di lunga durata rendono anche ragione del fenomeno opposto, cioè della latenza di alcuni giorni dall'inizio della terapia, che è necessaria per ottenere un effetto terapeutico completo. È stata anche dimostrata l'esistenza di un rapporto diretto tra la stabilizzazione delle concentrazioni plasmatiche di amantadina e di bromocriptina e il raggiungimento dell'effetto terapeutico di lunga durata (Pacifici e coll. 1976; Parkes 1979a). La combinazione degli effetti di durata media e lunga garantisce la presenza di condizioni cliniche stabili e costanti per diversi anni. Poi, quando si alterano le risposte terapeutiche di durata media (come si dirà qui di seguito), le risposte terapeutiche di lunga durata generalmente persistono e garantiscono la presenza di condizioni motorie in fase *off* meno gravi di quanto si osservi dopo una sospensione della terapia. Per questa ragione, qualora dopo diversi anni di terapia si perda l'effetto terapeutico di durata media è necessario evitare il rischio di sottovalutare l'effetto terapeutico di lunga durata e di classificare i pazienti come non più sensibili al trattamento.

Un'altra forma di fluttuazione legata alla terapia è costituita dallo **scadimento di fine dose** (logoramento o *wearing off* nella letteratura in lingua inglese). Questo fenomeno indica la progressiva riduzione di durata dell'effetto terapeutico di durata media, che tende così a divenire una risposta terapeutica di durata breve. Marsden (1980) ha sostenuto la tesi che la causa principale dello scadimento di fine dose ri-

sieda nella perdita della capacità di sintetizzare e di accumulare dopamina nelle vescicole sinaptiche, conseguente all'evoluzione del processo morboso. Questo fenomeno può essere controllato, entro certi limiti, mediante la somministrazione di l-DOPA in dosi ridotte e frequenti, che consentano di mantenere livelli plasmatici costanti di farmaco (DeBono e coll. 1977). Infatti, è stato osservato che i pazienti con risposte cliniche stabili presentano fluttuazioni dei livelli plasmatici di l-DOPA di ampiezza inferiore a quelle dei pazienti con evidenti fluttuazioni delle capacità motorie (Papavasiliou e coll. 1979). A conferma di ciò, è stato osservato che l'infusione endovenosa continua di l-DOPA, che consente di mantenere livelli plasmatici costanti del farmaco, produce una significativa riduzione delle fluttuazioni motorie (Shoulson e coll. 1975b).

Con la progressione del processo morboso, molti pazienti presentano la comparsa periodica e regolare di periodi *off* (in genere nel tardo pomeriggio o di sera), che non rispondono né ai tentativi di variare il dosaggio o gli orari di somministrazione di l-DOPA, né alla somministrazione di farmaci dopaminomimetici (DeBono e coll. 1975). Si tratta dei **periodi di *off* resistenti al trattamento**, la cui fenomenologia si sovrappone alla comparsa di un progressivo peggioramento della risposta terapeutica, che si verifica nell'arco diurno della giornata. Quando le fluttuazioni motorie divengono più complesse, il compito di impostare la terapia in termini razionali si fa arduo. Le possibilità di intervento dipendono allora sostanzialmente dalla capacità (e dall'abilità) del medico, del paziente e dei suoi familiari di definire un quadro preciso delle fluttuazioni circadiane delle condizioni motorie. I **quadri complessi di fine dose** sono caratterizzati dalla presenza sia di fluttuazioni *on-off* brusche, che di variazioni più graduali legate ad uno scadimento progressivo delle condizioni motorie. Questi fenomeni possono verificarsi contemporaneamente in distretti diversi, oppure in successione nel corso della giornata. È allora possibile che vi sia un arto mobile, anche coreico, mentre un altro arto è acinetico, tremante e con fluttuazioni motorie. La somma degli effetti dovuti ai periodi *off* resistenti alla terapia e delle fluttuazioni motorie di fine dose produce le **fluttuazioni a casaccio**, definite da Marsden e Parkes (1976) "effetto yo-yo", per analogia con i movimenti alternanti dell'omonimo passatempo. In questo caso è estremamente difficile distinguere le diverse componenti la cui sommazione determina le fluttuazioni motorie.

Le **discinesie** causate dalla terapia costituiscono quattro quadri semeiologici (tabella 31) che si aggravano con il progredire della malattia. Nelle fasi iniziali, le **discinesie di picco dose** si manifestano nel momento di massima efficacia della l-DOPA ed hanno l'aspetto di movimenti coreici. Dipendono dalla concentrazione plasmatica di l-DOPA, poiché compaiono quando il tasso del farmaco supera un valore critico specifico per ciascun paziente (Muenter e coll. 1977). Le caratteristiche delle discinesie variano in modo significativo nei diversi soggetti. Circa il 10-20% dei pazienti trattati con l-DOPA non presenta alcun movimento involontario; nel resto della popolazione le discinesie di picco dose compaiono inizialmente nel distretto orale e facciale, si intensificano e poi svaniscono nel giro di diversi minuti. In seguito, esse si estendono interessando altri distretti (e, in particolare, gli arti), e prolungano la loro durata fino a coprire tutta la fase *on*. In questo caso compaiono spesso anche fluttuazioni *on-off* repentine che contribuiscono a determinare un profilo motorio a "onda quadra" (figura 58; Marsden e coll. 1981b). Nel 10-15% dei pazienti le discinesie di picco dose possono avere un aspetto francamente distonico (Parkes e coll. 1976). La contrattura distonica di bocca, lingua e laringe (eventualmente associata anche ad altri territori) costituisce il substrato della cosiddetta "acinesia di picco dose" (Claveria e coll. 1973): il paziente resta immobile o incapace di parlare proprio nel momento in cui ci si attenderebbe il massimo beneficio terapeutico dalla somministrazione di l-DOPA.

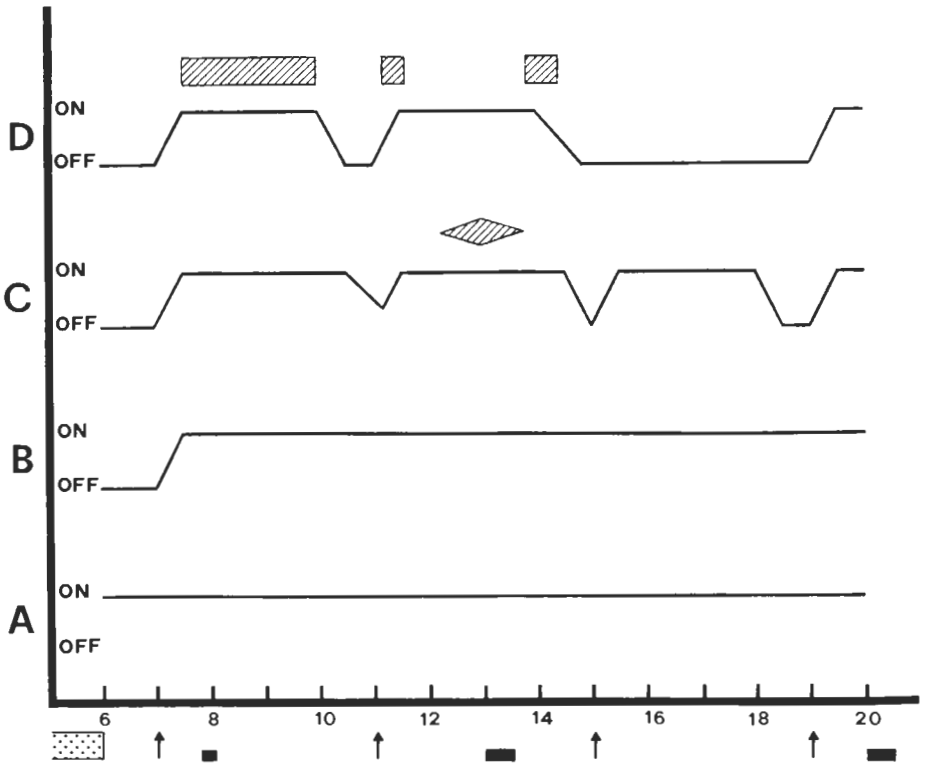


Fig. 58 - Gli effetti terapeutici e collaterali della terapia con i l-DOPA variano in relazione alla gravità del quadro clinico. Spesso è possibile osservare che, in uno stesso paziente, la risposta clinica evolve, con il passare del tempo, dal modello A al modello D. **A.** Risposta al trattamento in un paziente con forma clinica lieve ed in fase iniziale. Non è possibile osservare fluttuazioni delle condizione motorie ed il paziente è sempre in fase *on*. Non è possibile escludere che in queste condizioni vi siano fluttuazioni di lieve entità non valutabili con l'esame neurologico. **B.** La comparsa di uno scadimento di fine dose si manifesta spesso con la comparsa di acinesia mattutina, cioè di una fase *off* che compare in seguito alla sospensione notturna del trattamento. **C.** Lo scadimento di fine dose si manifesta in seguito anche durante la giornata, quando l'effetto della terapia si esaurisce prima che compaia l'efficacia della dose di l-DOPA successiva.Talora i pazienti ritengono erroneamente che il peggioramento delle condizioni motorie sia causato proprio dall'assunzione della dose successiva. La terapia assunta nel primo pomeriggio è efficace per un periodo più breve che nelle altre ore della giornata; pertanto, lo scadimento di fine dose provoca alle 18 la comparsa di un periodo *off* più prolungato che nelle altre ore della giornata. In questo paziente è anche possibile osservare la comparsa di discinesie di picco dose in occasione della seconda somministrazione di l-DOPA. **D.** La comparsa di periodi *off* resistenti al trattamento è indicata dal fatto che la terza somministrazione di l-DOPA non produce alcun effetto; la terapia delle 19, invece, è efficace. In questo caso è possibile osservare anche discinesie in fase *on* (discinesie ad onda quadra) dopo la prima somministrazione e discinesie difasiche dopo la seconda somministrazione. **Simbologia:** in ascisse sono indicate le ore della giornata; le frecce indicano le somministrazioni terapeutiche; i tratti neri indicano i pasti; i tratti punteggiati indicano il sonno; i segmenti tratteggiati indicano la presenza di discinesie ed hanno un'altezza proporzionale all'intensità delle stesse.

Le **discinesie difasiche** (figura 58) sono meno comuni delle discinesie di picco dose. Sono state descritte per la prima volta da Muenter e coll. (1977). Questi hanno osservato due tipi di effetti. Il primo di essi (denominato I-D-I, cioè *Improvement-Dyskinesia-Improvement*)

consiste nella comparsa di un miglioramento, seguito da discinesia e poi nuovamente da miglioramento, e corrisponde alle discinesie di picco dose. Il secondo fenomeno (denominato D-I-D) è caratterizzato dalla comparsa di discinesie, a cui segue un miglioramento e poi di nuovo le discinesie e corrisponde alle discinesie difasiche. Queste colpiscono prevalentemente i pazienti con forme morbose giovanili e quelli sottoposti a talamotomia. Il disturbo interessa prevalentemente gli arti inferiori ed è più accentuato nei distretti colpiti in modo più grave, dove assume frequentemente l'aspetto di movimenti ripetitivi di tipo coreico (ad esempio ipercinesie ritmiche e alternate di bassa frequenza), o, più raramente, di movimenti emiballici o diballici (Marsden 1980). Nel 10-20% dei casi è presente anche una distonia fissa (in genere di uno o di entrambi i piedi), che produce spasmi prolungati con flessione o estensione del piede in posture bizzarre. Si associano frequentemente un dolore intenso e risposte vegetative rilevanti. L'attacco discinetico dura alcuni minuti prima di regredire, generalmente in modo incompleto. La fase di risposta terapeutica è priva di discinesie o, più frequentemente, è caratterizzata dalla presenza di discinesie di gravità minore e con topografia diversa. Successivamente, la fine del periodo di beneficio terapeutico è annunciata dal ritorno improvviso dei movimenti involontari, che, in questo caso, durano più a lungo e cessano solo quando il paziente ritorna in condizioni di acinesia parkinsoniana. A differenza delle discinesie di picco dose, questo quadro si giova in genere dell'aumento (piuttosto che della riduzione) del dosaggio di terapia con l-DOPA (Lhermitte e coll. 1978). In alcuni casi le discinesie difasiche sono caratterizzate da una fenomenologia incompleta e comprendono soltanto le discinesie di inizio o quelle di fine dose.

La **distonia mattutina** rappresenta un effetto collaterale tardivo della terapia con l-DOPA (Melamed 1979). Compare di mattina al risveglio, quando il paziente è rigido e acinetico, privo di altri disturbi. La distonia recede con l'assunzione della prima dose mattutina di l-DOPA oppure spontaneamente, dopo 1 o 2 ore, nel caso in cui non venga assunta alcuna terapia. Si tratta di un disturbo generalmente unilaterale, che compare solo nei pazienti trattati con l-DOPA. La distonia mattutina scompare diversi giorni dopo la sospensione completa della terapia con l-DOPA e ricompare alcuni giorni dopo che il farmaco venga ripreso. Melamed (1979) ha anche osservato che in un certo numero di pazienti la distonia mattutina recede con la somministrazione di baclofen (5-40 mg al dì).

Le **mioclonie** da l-DOPA sono completamente diverse dalle altre discinesie indotte da questo farmaco; interessano in genere gli arti inferiori, si manifestano prevalentemente durante il sonno, e la loro intensità è in relazione al dosaggio ed agli orari di somministrazione di l-DOPA. Le mioclonie da l-DOPA sono trattate in modo dettagliato tra i miocloni da farmaci (si veda pag. 355).

Funzioni cognitive

Lo studio delle alterazioni delle funzioni cognitive nel morbo di Parkinson si è articolato, nel corso degli ultimi vent'anni, lungo due direttive principali. In primo luogo, vi sono le ricerche che hanno dimostrato la presenza di un decadimento generalizzato delle funzioni intellettive nei pazienti parkinsoniani. Da questi dati, di cui si dirà in dettaglio più avanti, derivano alcuni aspetti ancora dibattuti. In primo luogo, c'è il problema clinico di identificare i pazienti dementi, in base ai criteri definiti dal DSM-III (American Psychiatric Association 1987); vi è poi il problema della natura delle alterazioni cognitive osservate nei pazienti parkinsoniani e del confronto clinico e neuropatologico tra il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer; da qui deriva, infine, la necessità di chiarire se il deterioramento intellettivo sia presente con diversa gravità in tutti i pazienti parkinsoniani, oppure caratterizzi un sottogruppo nosografico. Quest'ultima linea

di ricerca è tracciata dagli studi che hanno evidenziato alterazioni neuropsicologiche specifiche in pazienti parkinsoniani non dementi. Queste si riferiscono generalmente a funzioni caratteristiche dei lobi frontali, che possono essere interpretate alla luce delle connessioni anatomofunzionali tra i gangli motori e la corteccia frontale (si veda pag. 221; tabella 52).

La maggior parte dei ricercatori concorda sul fatto che una percentuale significativa di pazienti con morbo di Parkinson presenti capacità intellettive inferiori a quelle dei soggetti sani di eguale età. L'approfondimento di questa affermazione alquanto generica rappresenta un compito irto di difficoltà, che sarà affrontato in questo paragrafo in modo sommario, e con esclusivo riferimento ai dati clinici. Va considerato, infatti, che i tentativi di definire la natura delle alterazioni cognitive nel morbo di Parkinson sono complicati da diversi problemi: in primo luogo vanno citate le difficoltà di diagnosi differenziale con i parkinsonismi, che rappresentano un problema di ordine generale per chi studi questa forma morbosa; vi è, poi, da considerare che la bradicinesia può alterare i risultati delle prove a cronometro, che il tremore, il dolore e le discinesie possono incidere sul rendimento globale dei pazienti, e che la depressione può produrre un effetto analogo. Inoltre, gli effetti della terapia e talune caratteristiche metodologiche degli studi basati su prove neuropsicologiche vanno considerati tra le variabili difficili da controllare. Tutti i farmaci antiparkinsoniani interferiscono con le condizioni di valutazione: la l-DOPA può provocare depressione, deliri, allucinazioni e stati confusionali (Parkes 1981); i farmaci anticolinergici producono alterazioni della memoria sia nei soggetti sani che nei pazienti parkinsoniani non dementi (Koller 1984c) e possono provocare episodi confusionali nei pazienti più anziani o nei soggetti con alterazioni cognitive (Parkes 1981; De Smet e coll. 1982). Inoltre, la natura evolutiva del morbo di Parkinson, e la necessità di modificare frequentemente il regime terapeutico in relazione alle condizioni motorie, incidono in modo significativo sul numero delle variabili da considerare nell'analisi neuropsicologica. Infine, va tenuto presente che, in tutti gli studi neuropsicologici su gruppi di pazienti, è necessario identificare soglie critiche di significatività che dipendono dai livelli di selettività e di sensibilità scelti dagli sperimentatori. In alcuni casi è possibile che la scelta di soglie non appropriate non permetta di discriminare correttamente le funzioni in esame. Nel caso del *mini-mental state*, ad esempio, è stato osservato che le soglie critiche, che sono in grado di classificare correttamente la maggior parte dei pazienti con demenza, classificano in modo errato anche una quota significativa di pazienti non dementi (Anthony e coll. 1982; Dick e coll. 1984).

La prevalenza della demenza nel morbo di Parkinson è stata quantificata in modo molto variabile nei diversi studi. I valori calcolati oscillano tra il 2 e il 93% (Growdon e Corkin 1986); tuttavia la maggior parte di queste ricerche indica una prevalenza superiore al 20% (Benson 1984). Sullo sfondo di un tale disaccordo sull'incidenza di demenza nel morbo di Parkinson, Brown e Marsden (1984) hanno calcolato che il 15-20% dei pazienti colpiti da questa malattia siano anche dementi; più recentemente, Mayeux e coll. (1988) hanno calcolato un valore dello 11%. Queste percentuali sono nettamente inferiori a quelle riportate dalla maggior parte degli altri autori, poiché considerano la presenza dei fattori di variabilità già riferiti e la necessità di adeguare la diagnosi di demenza ai criteri del DSM-III (American Psychiatric Association 1987).

La maggior parte dei pazienti con morbo di Parkinson (e, tra questi, anche quelli che non sono dementi) riscuote punteggi alterati alle prove di valutazione del deterioramento intellettivo. Pertanto, un problema teorico di notevole interesse riguarda le caratteristiche neuropsicologiche del deterioramento parkinsoniano e la possibilità che, nelle forme prive di demenza, esistano alterazioni cognitive caratteristiche e, possibilmente, specifiche. Di-

versi studi su questo argomento sono stati condotti con batterie neuropsicologiche ad ampio spettro e, in primo luogo, con la scala d'intelligenza per adulti di Wechsler (1944, 1955; Riklan e coll. 1960, 1966; Perret e Siegfried 1969; Asso 1969; Christensen e coll. 1970; Meyer e Martin 1970; Beardsley e Puletti 1971; Reitan e Boll 1971; Loranger e coll. 1972, 1973; Riklan e coll. 1976; Matthews e York-Haaland 1979; Portin e Rinne 1980; Fisher e Findley 1981; Lees e Smith 1983; Portin e coll. 1984; Weingartner e coll. 1984). Tutti gli studi concordano sul fatto che il quoziente intellettivo dei pazienti con morbo di Parkinson non differisce dalla media: il quoziente intellettivo verbale è in media 105 (con variazioni tra 97 e 113), mentre il quoziente per le prove pratiche è in media 98 (con variazioni tra 90 e 105). In tutte queste ricerche, però, il quoziente per le prove pratiche è risultato inferiore al coefficiente verbale. Loranger e coll. (1972), ad esempio, hanno osservato che nel 60% dei pazienti con morbo di Parkinson i due coefficienti differiscono di valori superiori a venti punti, e che una simile differenza può essere riscontrata soltanto nel 2% dei soggetti normali di pari età. Molte prove di tipo pratico possono essere influenzate dalla velocità del movimento (che è evidentemente alterata nel morbo di Parkinson); ciononostante, questi risultati possono essere interpretati come un'indicazione della presenza di una prevalente compromissione delle funzioni spaziali rispetto a quelle verbali.

Più recentemente sono state eseguite altre ricerche basate sulla somministrazione di batterie neuropsicologiche più complesse, comprendenti prove del linguaggio, motorie, di memoria, delle funzioni percettive, visuospaziali e prassiche, la soluzione di problemi, e la valutazione delle capacità concettuali (Reitan e Boll 1971; Portin e Rinne 1980; Pirozzolo e coll. 1982). Tutte queste ricerche hanno mostrato che il gruppo dei pazienti con morbo di Parkinson è caratterizzato dalla presenza di alterazioni neuropsicologiche che coinvolgono un gran numero di funzioni cognitive, un dato confermato anche da Villardita e coll. (1982) mediante una batteria di prove più semplice. Queste ricerche hanno anche evidenziato che in tutte le prove neuropsicologiche (con l'eccezione delle prove di velocità motoria) i pazienti parkinsoniani hanno un rendimento individuale normale. Pertanto, mentre il confronto statistico tra i gruppi di pazienti normali e parkinsoniani indica la presenza di alterazioni diffuse di entità modesta, la valutazione dei singoli pazienti non è in grado di individuare risultati al di fuori dell'ambito di normalità.

In letteratura sono emersi tre orientamenti prevalenti sulle caratteristiche neuropsicologiche delle alterazioni cognitive dei pazienti parkinsoniani.

(1) La possibilità che i pazienti parkinsoniani presentino **alterazioni visuospaziali**, già ipotizzata sulla base dei risultati ottenuti con la scale d'intelligenza per adulti di Wechsler, è stata rivalutata mediante studi specifici (Proctor e coll. 1964; Levita e Riklan 1970; Bowen e coll. 1972; Danta e Hilton 1975; Bowen e coll. 1976; Portin e Rinne 1980; Bentin e coll. 1981; Pirozzolo e coll. 1982; Lees e Smith 1983; Stern e coll. 1983; Boller e coll. 1984; Cools e coll. 1984; Brown e Marsden 1986; Della Sala e coll. 1987). Tutti questi studi hanno rivelato la presenza di alterazioni visuospaziali nei pazienti parkinsoniani. Le ricerche di Levita e Riklan (1970) e quelle più recenti di Brown e Marsden (1986), di Della Sala e coll. (1987) e di Girotti e coll. (1988) hanno negato, però, queste osservazioni ed hanno imputato i risultati di queste ricerche ad alterazioni di tipo motorio (in particolare, il prolungamento dei tempi di reazione e di movimento), piuttosto che visuospaziale. Questa impostazione è avvalorata anche da altri studi che hanno dimostrato come nei pazienti parkinsoniani vi siano alterazioni della programmazione motoria di entità proporzionale alla complessità del compito svolto (Rogers e Chan 1988). In sintesi, perciò, è possibile affermare che i dati in letteratura depongono contro l'ipotesi che nel morbo di Parkinson vi siano alterazioni visuospaziali.

(2) Una seconda linea di ricerca è tracciata dagli studi volti ad analizzare la presenza di **alterazioni mnesiche** nel morbo di Parkinson (Talland 1962; Talland e Schwab 1964; Asso e coll. 1969; De Lancey Horne 1971; Garron e coll. 1972; Bowen e coll. 1975; Halgin e coll. 1977; Portin e Rinne 1980; Pirozzolo e coll. 1982; Tweedy e coll. 1982; Lees e Smith 1983; Flowers e coll. 1984; Weingartner e coll. 1984). Nonostante esistano alcuni dati disarmonici, queste ricerche, nel loro complesso, indicano che i pazienti con morbo di Parkinson hanno una ridotta capacità di ricordo immediato e tardivo sia di materiale verbale che visivo, ma non hanno difficoltà di riconoscimento. Secondo alcuni di questi dati, il difetto mnesico non colpisce tanto le capacità di memorizzazione quanto la possibilità di accedere ai dati memorizzati.

(3) La terza linea di ricerca si basa sulla individuazione dell'esistenza di alterazioni delle funzioni di programmazione e di pianificazione del movimento tipiche dei **lobi frontali**. L'analisi di questo punto è complicata dalla constatazione che le funzioni dei lobi frontali nell'uomo sono in gran parte ancora poco conosciute (Stuss e Benson 1986). Esiste una notevole sovrapposizione tra le alterazioni cognitive osservate in seguito a lesioni della corteccia frontale e quelle descritte nei pazienti con morbo di Parkinson. Brown e Marsden (1990) hanno valutato che nei pazienti parkinsoniani sono state riscontrate alterazioni in ben quattordici prove neuropsicologiche sensibili alla presenza di lesioni dei lobi frontali; in dodici di queste prove sono stati, però, raccolti anche dati che negano la presenza alterazioni nei pazienti parkinsoniani. A questo proposito gli autori notano che, "pur riconoscendo valore agli studi che negano la presenza di alterazioni di tipo frontale, il parallelismo tra le alterazioni cognitive osservate nei pazienti parkinsoniani e le alterazioni di tipo frontale è molto convincente". Essi concludono che "i pazienti con morbo di Parkinson indubbiamente presentano molte alterazioni di tipo frontale".

In diversi studi basati sul *Wisconsin card sorting test* è stato osservato che i pazienti parkinsoniani selezionano un numero inferiore di categorie e compiono un numero più elevato di errori di perseverazione rispetto ai controlli (Bowen e coll. 1975; Flowers 1982; Lees e Smith 1983; Caltagirone e coll. 1987). Risultati simili sono stati ottenuti con altre prove di analogo significato (Reitan e Boll 1971; Matthews e York-Haaland 1979; Flowers e Robertson 1985; Cools e coll. 1984). Più recentemente, Gotham e coll. (1988) hanno osservato che la capacità dei pazienti parkinsoniani di eseguire prove di funzionalità dei lobi frontali dipende in parte dall'assunzione di farmaci ad azione dopaminergica. Essi hanno infatti osservato che in una prova di fluenza verbale i pazienti parkinsoniani presentano punteggi inferiori alla norma solo quando sono in fase *off*; al contrario, nelle prove di apprendimento condizionato associativo e in quella di indicazione di elementi ordinati liberamente i pazienti presentano punteggi inadeguati solo in fase *on*; infine, i punteggi ottenuti nel *Wisconsin card sorting test* sono sempre inferiori alla norma. Questi dati suggeriscono l'esistenza di alterazioni di attività dei lobi frontali che dipendono soltanto in parte da meccanismi dopaminergici.

Le alterazioni di ordinamento sequenziale e temporale implicano anche in parte un'anomalia di funzionamento dei lobi frontali. Sullivan e coll. (1985) hanno somministrato la prova di riordinamento di figure della scala di intelligenza per adulti di Wechsler, al fine di valutare le capacità sequenziali in assenza di compiti mnesici. Essi hanno osservato che i pazienti parkinsoniani conseguono punteggi significativamente più bassi, nonostante abbiano punteggi normali nella prova di vocabolario. Sagar e coll. (1985, 1988a) hanno osservato che i pazienti con morbo di Parkinson possiedono una ridotta capacità di datare gli eventi remoti, nonostante essi conservino la capacità di riconoscerne il contenuto; a questo difetto si associano un'alterata organizzazione delle sequenze temporali ed un'acquisizione non

corretta della memoria immediata (Sagar e coll. 1988b). Nel loro complesso, questi dati confermano che il morbo di Parkinson è caratterizzato da difficoltà nello svolgimento di compiti organizzati sequenzialmente e suggeriscono la possibilità che i difetti di memoria dipendano da un'alterazione di funzioni mnesiche di tipo cognitivo localizzate nei lobi frontali (Sagar e coll. 1988b).

Un'altra alterazione di tipo frontale osservata nei pazienti parkinsoniani consiste nella difficoltà di eseguire compiti che richiedano modificazioni di un comportamento sequenziale in funzione di segnali esterni. Brown e Marsden (1987, 1988a, b) hanno ipotizzato che la difficoltà di cambiare contesto si manifesti nei pazienti parkinsoniani solo quando questi eseguano compiti che richiedono strategie ed elementi decisionali interni (ad esempio, nel caso del *Wisconsin card sorting test*). Quando, invece, ai pazienti venga richiesto di scegliere tra condizioni esterne non ambigue, che non richiedono l'uso di elementi interpretativi interni, essi eseguono bene il compito. Questa impostazione può essere applicata per distinguere tutti quei compiti in cui il controllo cognitivo deriva principalmente dal soggetto in esame ("compiti interni/attivi/impegnativi": ad esempio, la memoria di rievocazione) dagli altri in cui l'esaminatore o la natura stessa dello stimolo forniscono una chiave o una guida ("compiti passivi/automatici": ad esempio, la memoria di riconoscimento a scelta multipla).

Il correlato fisiopatologico del deterioramento intellettivo osservato nei pazienti parkinsoniani è stato identificato solo in parte. Il problema principale a questo riguardo consiste nel chiarire se le alterazioni cognitive siano l'espressione della stessa alterazione che produce le anomalie motorie (o di un'alterazione ad essa strettamente legata), oppure rappresentino la conseguenza di lesioni specifiche non correlate con quelle responsabili dei sintomi motori. Quest'ultima ipotesi, che ha avuto largo credito, ha come corollario la possibilità di classificare i pazienti parkinsoniani in due gruppi nosografici in relazione alla presenza di deterioramento intellettivo. Come già riferito, in realtà tutti i pazienti presentano alterazioni neuropsicologiche misurabili con prove specifiche, per cui la possibilità di distinguere i pazienti dementi da quelli con capacità intellettive adeguate si basa sostanzialmente sulla possibilità di identificare definizioni categoriche artificiali. È questo il caso, ad esempio, della definizione di demenza basata sui criteri del DSM-III, di cui si è già detto. Un recente studio di Lichter e coll. (1988) ha mostrato che la gravità delle alterazioni di discriminazione visuospaziale e di integrazione percettivo-motoria è di entità del tutto paragonabile a quella dei punteggi motori, il che suggerisce l'esistenza di una base fisiopatologica comune. Questa affermazione è anche avvalorata dalle ricerche condotte sui pazienti intossicati con MPTP, nei quali è stata osservata la presenza di alterazioni cognitive specifiche sia in compiti costruttivi che esecutivi, con un aspetto simile a quello osservato nei pazienti con morbo di Parkinson (Stern e Langston 1985). L'interpretazione fisiopatologica delle alterazioni neuropsicologiche nel morbo di Parkinson si basa su due linee principali, che saranno riferite più avanti (pag. 221).

Disturbi vegetativi

Il morbo di Parkinson è sempre caratterizzato da sintomi di disfunzione vegetativa. Nella maggior parte dei pazienti è possibile osservare alcuni disturbi non gravi e di facile identificazione con l'esame clinico: scialorrea, seborrea, costipazione, alterazioni della termoregolazione. Vi sono poi altri disturbi vegetativi presenti in forma subclinica, che possono essere valutati mediante esami strumentali prima che producano sintomi (il che accade in un ristretto numero di pazienti). A quest'ultimo gruppo appartengono le alterazioni della reflettività pupillare, le alterazioni della conduzione cardiaca, l'ipotensione ortostatica, le alterazioni della minzione e l'impotenza. La terapia anti-

parkinsoniana complica la fenomenologia dei sintomi da disfunzione vegetativa, poiché, nella maggior parte dei casi, tende ad aggravarli.

Le **alterazioni della minzione** sono state osservate per la prima volta da Langworthy e coll. (1936). La loro incidenza percentuale nel morbo di Parkinson è del 37-71% (Murnaghan 1961; Porter e Bors 1971). Queste ricerche concordano nell'affermare che il disturbo neurourologico più frequente è una iperreflessia del detrusore, che si manifesta con nicturia, necessità impellente, pollachiuria e incontinenza (Pavlakis e coll. 1983; Fitzmaurice e coll. 1985). Questi sintomi sono alleviati dalla terapia con farmaci anticolinergici, che, a loro volta, possono provocare alterazioni della minzione di tipo ostruttivo. La somministrazione di farmaci antiparkinsoniani interferisce in modo significativo con la funzionalità vescicale. Nei pazienti trattati con farmaci anticolinergici è possibile osservare sia areflessia vescicale che un'accentuazione dell'attività contrattile, associate a difficoltà di rilasciamento dei muscoli perineali. La somministrazione di l-DOPA può invece provocare sindromi ostruttive caratterizzate dalla comparsa di difficoltà ad iniziare la minzione, riduzione dell'emissione, minzione intermittente, tenesmo vescicale o ritenzione. D'altra parte, gli effetti della somministrazione di l-DOPA sulla funzionalità vescicale sono incostanti e variabili nei diversi pazienti (Pavlakis e coll. 1983; Fitzmaurice e coll. 1985). Questi sintomi sono dovuti probabilmente ad una dissinergia dello sfintere interno legata all'azione sia α-adrenergica che β-adrenergica del farmaco e dei suoi metaboliti (Yalla e coll. 1977; Aranda e coll. 1983).

Le **alterazioni della termoregolazione** sono note da tempo. Gubbay e Barwick (1966) hanno osservato due episodi critici di ipotermia in pazienti con morbo di Parkinson trattati soltanto con farmaci anticolinergici. È stato anche osservato che questi pazienti presentano un'eccessiva tolleranza al freddo (Johnson e Spalding 1974), che si associa ad un alterato funzionamento dei meccanismi di dissipazione del calore quali, ad esempio, la sudorazione e la vasodilatazione periferica (Appenzeller e Goss 1971; Elliot e coll. 1974). Le alterazioni della termoregolazione dei pazienti parkinsoniani sono molto simili alle crisi di ipertermia conseguenti alla somministrazione di farmaci neurolettici, la cosiddetta sindrome maligna da neurolettici (Delay e Deniker 1968). La somministrazione di farmaci dopaminergici compensa le alterazioni della termoregolazione, mentre la loro sospensione (soprattutto se brusca) può scatenare crisi ipertermiche anche mortali (Figà-Talamanca e coll. 1985).

L'**ipotensione ortostatica** è un sintomo invalidante, che limita sia l'autonomia dei pazienti che le possibilità terapeutiche di cui il medico dispone. La presenza di fluttuazioni asintomatiche dei valori pressori è un evento abbastanza comune nei pazienti parkinsoniani, mentre l'ipotensione conclamata colpisce circa il 10% di essi (Gross e coll. 1972; Rajput e Rozdilsky 1976; Martignoni e coll. 1986). L'ipotensione ortostatica si manifesta con vertigini e lipotimie che compaiono quando il paziente si alza in piedi da una posizione clinostatica o seduta. L'impegno circolatorio della digestione rende questi episodi più frequenti dopo i pasti (ipotensione postprandiale). Nelle forme non gravi i sintomi possono essere controllati con semplici precauzioni, ad esempio con l'assunzione di posizioni intermedie e graduali prima di porsi in ortostatismo. Nelle forme più gravi è necessario limitare l'assunzione dei farmaci dopaminergici (la l-DOPA e i farmaci dopaminomimetici), che hanno un'azione ipotensiva (Calne e coll. 1970; Quinn e coll. 1981b). Va comunque considerato, che l'ipotensione ortostatica dei pazienti con morbo di Parkinson generalmente non assume i caratteri clinici di gravità che contraddistinguono la sindrome di Shy-Drager. Nel caso in cui ciò accada, invece, è necessario considerare l'ipotesi che il paziente sia affetto da quest'ultima forma morbosa (si veda pag. 291).

Correlati fisiopatologici

Anatomia clinica

Il fatto che il morbo di Parkinson sia caratterizzato da lesioni specifiche della sostanza nera costituisce oggi un'affermazione ovvia. Essa, però, ha rappresentato una importante conquista conoscitiva, legata principalmente alle osservazioni di Trétiakoff (1919) ed allo studio analitico di Hassler (1938). È difficile capire oggi, con sguardo retrospettivo, le ragioni per cui numerosi neuropatologi di grande valore non abbiano valutato le lesioni neuropatologiche della sostanza nera, che erano state già osservate fin dalla fine del secolo scorso, con un'attenzione paragonabile a quella dedicata alle lesioni del corpo striato. Infatti, i primi dati a questo riguardo si devono a Brissaud (1895), il quale aveva osservato che "la localizzazione del processo morboso nel morbo di Parkinson risiede probabilmente nel subtalamo o nel peduncolo cerebrale" e che "è possibile che la base anatomica del morbo di Parkinson consista in una lesione della sostanza nera". Questa ipotesi si basava sulle osservazioni di Blocq e Marinesco (1893), che avevano descritto un paziente con una sindrome parkinsoniana unilaterale, in cui l'esame autoptico aveva mostrato la presenza di un tubercoloma localizzato in prossimità della sostanza nera. Gran parte del ritardo con cui si è giunti all'identificazione delle lesioni della sostanza nera deriva dall'autorevolezza degli studiosi che hanno erroneamente negato l'esistenza di tali lesioni e dalla difficoltà di escludere dalle casistiche le forme di parkinsonismo vascolare. Quest'ultima considerazione è anche avvalorata dalla constatazione che l'esistenza di lesioni specifiche della sostanza nera è stata accettata per il parkinsonismo postencefalitico, per il quale non esistevano a quei tempi particolari difficoltà diagnostiche, prima che per il morbo di Parkinson.

Gowers (1886) ha sostenuto la tesi che il morbo di Parkinson dipenda da un alterato funzionamento della corteccia cerebrale. Wilson (1912) ha affermato che le analogie tra la degenerazione epatolenticolare (una malattia elettivamente "striatale") e il morbo di Parkinson suggeriscono che le lesioni specifiche di quest'ultima vadano cercate nel corpo striato. Lewy (1912) ha osservato che nel putamen e nel globo pallido dei pazienti con morbo di Parkinson sono presenti atrofia dei neuroni e gliosi, con un aspetto simile a quello osservato nel cervello dell'anziano. In seguito, Auer e McCouch (1916) hanno osservato la presenza di piccoli focolai di rarefazione (con aspetto simile allo *état criblé*) nel corpo striato, nel talamo e nelle capsule interna ed esterna, e una riduzione quantitativa dei neuroni contenuti nel talamo e nel nucleo subtalamico e delle fibre contenute nel globo pallido. In uno studio su quattro casi diagnosticati come morbo di Parkinson giovanile, di cui uno solo era stato studiato con autopsia, Hunt (1917) ha poi descritto la presenza di lesioni atrofiche delle grandi cellule contenute nel globo pallido, nel nucleo caudato, nel putamen e nel nucleo basale di Meynert.[61] In seguito, Vogt e Vogt (1919, 1920) hanno definito il corrispettivo neuropatologico del morbo di Parkinson nello "stato di disintegrazione" del corpo striato (si veda pag. 152); nello stesso periodo, Trétiakoff (1919) ha discusso una tesi di laurea di medicina contenente i primi dati sull'esistenza di lesioni specifiche della sostanza nera nei pazienti affetti da morbo di Parkinson e da parkisonismo postencefalitico. Nella tesi di Trétiakoff è stata anche chiarita la particolare incidenza delle inclusioni citoplasmatiche, già descritte da Lewy (1912) e denominate appunto da Trétiakoff "corpi di Lewy".

61. Il reperto neuropatologico di un altro caso di Hunt è stato descritto da Davison (1954). È molto probabile che i pazienti descritti da Hunt non fossero affetti da morbo di Parkinson. Jellinger (1986b) ritiene che si trattasse di forme cliniche appartenenti alle degenerazioni pallido-luysio-nigriche; d'altra parte, invece, è possibile che queste forme siano da inquadrare tra le distonie sensibili alla l-DOPA, descritte nel capitolo successivo.

Negli anni Venti si sono delineate tre diverse teorie neuropatologiche sulla localizzazione delle lesioni che caratterizzano il morbo di Parkinson.

(1) Hunt (1917) ha osservato la presenza di un'atrofia progressiva del globo pallido in quattro pazienti che presentavano una sintomatologia parkinsoniana ad insorgenza giovanile. Egli ha ritenuto che questo quadro neuropatologico rappresenti il substrato anatomico del morbo di Parkinson. La teoria "pallidale" è stata poi sostenuta da Lewy (1921) e per molti anni essa è stata difesa da alcuni tra i più noti neuropatologi dell'epoca (Lhermitte e Cornil 1921; Jakob 1923; Lewy 1923; Fünfgeld 1923; Foix e Nicolesco 1925; Spatz 1930; Hallervorden 1933, 1935; Juba e Szatmári 1937). Oggi è noto, invece, che i casi descritti da Hunt (1917) non erano colpiti da morbo di Parkinson (si veda pag. 237). L'importanza delle ricerche di Hunt è comunque legata anche all'affermazione che il morbo di Parkinson sia una malattia degenerativa, dato che la natura degenerativa del processo morboso non era allora affatto scontata.

(2) La teoria "neostriatale", difesa dai Vogt, che hanno identificato il correlato neuropatologico del morbo di Parkinson nello "stato di disintegrazione" del corpo striato (Vogt e Vogt 1919, 1920), è stata poco seguita.

(3) La teoria "nigrica" è stata enunciata da Trétiakoff (1919), un allievo di Marie che ha studiato il quadro neuropatologico di nove casi di morbo di Parkinson con sintomatologia bilaterale e di un caso di morbo di Parkinson con sintomatologia unilaterale. In tutti i casi Trétiakof ha osservato la presenza di alterazioni della sostanza nera, che erano bilaterali nei pazienti con sintomatologia bilaterale e unilaterali nel caso con sintomatologia unilaterale. Secondo Trétiakoff, tali alterazioni consistono in lesioni atrofiche e degenerative delle cellule nervose, che compaiono senza alcuna causa apparente. La specificità del quadro ha indotto Trétiakoff ad affermare che "esiste probabilmente un rapporto di causa ed effetto" con i sintomi parkinsoniani. La tesi di laurea di Trétiakoff non è stata pubblicata. Lo stesso autore ha, però, pubblicato alcuni dati relativi ai pazienti con parkinsonismo postencefalitico (Trétiakoff e Bremer 1920). In seguito, la riunione annuale della società di neurologia francese, tenuta a Parigi nel giugno 1921, è stata dedicata alle sindromi parkinsoniane. In quella occasione, Souques (1921a) ha tenuto una relazione di ampio respiro, in cui ha riferito i risultati raccolti da Trétiakoff ed ha anche affermato di aver osservato le lesioni della sostanza nera in tre reperti autoptici di pazienti parkinsoniani. In occasione della stessa riunione, Foix (1921) ha affermato che nel parkinsonismo postencefalitico "le lesioni sono nettamente prevalenti a livello del peduncolo ed in particolare a livello della sostanza nera"; nel morbo di Parkinson, poi, le lesioni della sostanza nera "sono costanti. Già a livello macroscopico la sostanza nera mostra dimensioni ridotte ed è scolorita in modo completo o parziale. L'esame istologico mostra la presenza di alterazioni delle cellule nervose che tendono a scomparire". L'importanza delle lesioni della sostanza nera è stata riaffermata da Goldstein (1922), da Luksch e Spatz (1923) e da Spatz (1923, 1930), che, in occasione della riunione della società neurologica tedesca dell'ottobre 1922, ha tenuto una relazione sul ruolo della sostanza nera nelle malattie del sistema extrapiramidale. L'argomento è stato anche ripreso da Foix e Nicolesco (1925).

L'esistenza di due linee di ricerca che sottolineavano l'importanza delle lesioni del corpo striato (cioè del nucleo caudato oppure del globo pallido) ha contribuito a sminuire l'importanza delle osservazioni sul danno mesencefalico. Pertanto, chi rilegga gli articoli qui citati potrà notare che i dati morfologici sono stati interpretati con molta cautela, e che gli autori non hanno assunto in alcun caso posizioni decise. A ciò va aggiunto il fatto che molti dei dati a favore della teoria nigrica sono derivati dallo studio di pazienti con parkinsoni-

smo postencefalitico, cioè di una forma morbosa specifica, la cui natura virale era ben nota e la cui somiglianza con il morbo di Parkinson non era affatto dimostrata. Ad esempio, Souques (1921a), che ha sostenuto ed ha ben argomentato l'importanza delle lesioni della sostanza nera, ha affermato: "a tutt'oggi io riscontro soltanto la presenza di lesioni microscopiche localizzate sia nel corpo striato che nella sostanza nera". Nello stesso periodo non sono mancati i tentativi di inquadrare il morbo di Parkinson come una forma morbosa degenerativa pluridistrettuale. In occasione della riunione della società di neurologia francese, di cui si è già detto, Lhermitte e Cornil (1921) hanno affermato: "il fatto che colpisce noi e molti altri ricercatori consiste nella osservazione che le alterazioni neuropatologiche dei parkinsoniani veri non sono limitate ad una regione circoscritta dell'encefalo. È facile constatare la presenza di evidenti alterazioni della corteccia cerebrale, dei nuclei centrali, dei peduncoli cerebrali, della protuberanza, del bulbo e persino del midollo spinale". Anche Bielschowsky (1922) ha sottolineato che le lesioni del corpo striato non costituiscono un reperto isolato, poiché nel morbo di Parkinson è possibile osservare lesioni degenerative anche nel talamo, nel nucleo subtalamico, nella sostanza nera, nel ponte, nel bulbo e nella corteccia cerebrale. Keschner e Sloane (1931) hanno affermato che nel morbo di Parkinson vi sono costantemente lesioni del globo pallido e della sostanza nera. D'altra parte la teoria pallidale è stata sostenuta con molta decisione da Lewy. Non è facile comprendere le ragioni per cui Lewy (1923), pur osservando alcuni reperti assolutamente tipici del morbo di Parkinson (tra cui le inclusioni che da lui prendono nome), non sia stato in grado di identificare con chiarezza le lesioni della sostanza nera. Nella sua monografia sui disturbi del movimento, Lewy (1923) ha ripreso la descrizione delle lesioni degenerative da lui stesso osservate nel morbo di Parkinson (Lewy 1912), ma ha liquidato con poche frasi i dati relativi alla sostanza nera, poiché ha affermato: "I lavori di alcuni autori francesi (Trétiakoff, Foix, Souques) ed una conferenza di Goldstein hanno rivolto l'attenzione sulle gravi alterazioni presenti nella sostanza nera sia nei casi di paralisi agitante che nell'encefalite letargica. Tali alterazioni sono state osservate da Trétiakoff in 9 casi e da Souques in 3; tra questi vi erano anche forme tipiche di paralisi agitante. Lhermitte e Cornil hanno invece osservato che alcune alterazioni della sostanza nera molto simili a queste sono presenti anche nella sclerosi cordonale, nella siringomielia, nei tumori e nelle lesioni da sezione trasversale, senza che vi sia la comparsa di paralisi agitante. Siffatte gravi alterazioni non sono visibili nei nostri casi di paralisi agitante. La figura 387 mostra una cellula della sostanza nera contenente melanina, nel cui citoplasma è contenuto un cosiddetto corpo amilaceo ed è comparsa la formazione di vacuoli. Il fatto che sia possibile osservare pigmento melanico nelle cellule gliali, il che di norma non avviene, induce a ritenere che le cellule contenenti melanina muoiano in numero variabile".

In uno studio sulla neuropatologia del morbo di Parkinson e del parkinsonismo postencefalitico, condotto con il suo caratteristico spirito di analisi critica, Hassler (1938) ha chiarito l'esistenza di lesioni specifiche della sostanza nera in entrambe le forme morbose. Per quanto riguarda il morbo di Parkinson, in primo luogo Hassler ha negato la specificità delle lesioni striatali e pallidali, che non sono significativamente diverse da quelle osservate in pazienti della stessa età; egli ha confermato, invece, la presenza di lesioni degenerative della parte compatta sostanza nera ed ha calcolato che la perdita dei neuroni è compresa tra il 50% e il 75%. In accordo con le osservazioni precedenti di Foix e Nicolesco (1925), di Messing (1928) e di Keshner e Sloane (1931), Hassler (1938) ha affermato che nel morbo di Parkinson sono sempre presenti anche alterazioni degenerative del locus coeruleus caratterizzate da una gravità crescente in senso rostrocaudale. Hassler ha ritenuto che il locus coeruleus costituisca un centro integrativo centrale del sistema vegetativo, e che le lesioni di

questa struttura spieghino la presenza dei sintomi vegetativi del morbo di Parkinson, come si dirà più avanti. Hassler ha poi descritto le caratteristiche morfologiche delle alterazioni qualitative e quantitative costantemente osservate nella parte compatta della sostanza nera: queste prevalgono, in particolare, in taluni dei raggruppamenti cellulari da lui stesso descritti l'anno prima (Hassler 1937; si veda pag. 73). Hassler (1938) ha poi affermato: "Questi dati indicano che il morbo di Parkinson è una malattia sistemica che colpisce i neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera; non sono, infatti, colpiti elettivamente i neuroni con pigmento melanico, ma tutte le cellule nervose della parte compatta, con un ordine di gravità costante. Tale ordine di lesione ha anche un valore cronologico in relazione alla progressione del processo morboso, e fa sì che siano colpiti prevalentemente i raggruppamenti di neuroni più densi". Secondo Hassler, pertanto, "il morbo di Parkinson può essere definito come una malattia distrettuale di tutti i neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera e dei grandi neuroni contenuti nel locus coeruleus (e probabilmente anche delle cellule contenenti melanina del nucleo dorsale del vago), che progredisce in parallelo con una involuzione patologica del nucleo della sostanza innominata [cioè, il nucleo basale di Meynert]. Il disturbo del movimento è provocato dalla lesione della parte compatta; i sintomi vegetativi sono causati dalla lesione del locus coeruleus (e probabilmente anche da quella del nucleo dorsale del vago)". Nei casi di parkinsonismo postencefalitico, Hassler non ha osservato lesioni rilevanti del corpo striato, del nucleo basale di Meynert e del locus coeruleus. Nel nucleo dorsale del vago egli ha osservato la scomparsa delle cellule pigmentate, mentre ha constatato che "la sostanza nera è invariabilmente colpita. Le lesioni non sono limitate alla parte compatta, ma in genere si estendono anche alle aree circostanti e, soprattutto, alla parte reticolata. Talora la diffusione delle lesioni raggiunge anche il nucleo rosso. Nella parte compatta sono generalmente colpiti tutti i gruppi cellulari, un dato in contrasto con il morbo di Parkinson. [...] Si ha l'impressione che la *noxa* patogena diffonda in tutta la regione in modo poco specifico. C'è inoltre una reazione infiammatoria (con presenza di elementi mesodermici), che può produrre gli esiti di una cicatrice gliale, un quadro che non si osserva nel morbo di Parkinson". Questo importante articolo è stato pubblicato in lingua tedesca poco prima dello scoppio della seconda guerra mondiale ed ha avuto, perciò, diffusione internazionale solo dopo la fine delle ostilità.

I corpi di Lewy

Le conoscenze attuali indicano, pertanto, che il morbo di Parkinson è caratterizzato da una perdita focale dei neuroni contenenti melanina localizzati nella parte compatta della sostanza nera. Questa lesione colpisce soprattutto le porzioni centrale e caudale della parte compatta, è bilaterale e, in genere, simmetrica; la perdita cellulare è di entità variabile nei diversi casi e si associa a una gliosi di entità lieve o moderata (Jellinger 1987). Nel morbo di Parkinson è sempre possibile osservare una perdita cellulare nel locus coeruleus, nel nucleo motore dorsale del vago, nel nucleo basale di Meynert e, in modo incostante, nelle altre formazioni grigie sottocorticali. Nello 82-100% dei casi è possibile osservare **corpi di Lewy**, che sono distribuiti in numerosi nuclei sottocorticali (con una particolare incidenza nei nuclei aminergici), nel midollo spinale, nei gangli simpatici e, occasionalmente, anche nella corteccia cerebrale (tabella 32). Queste inclusioni citoplasmatiche sono composte di proteine, acidi grassi liberi, sfingomielina e polisaccaridi (Hartog-Jager 1969). Il loro aspetto istologico in microscopia ottica è stato descritto in dettaglio da Greenfield e Bosanquet (1953). Gli studi di microscopia elettronica hanno mostrato la presenza di elevate quantità di zolfo, un indice della derivazione da prodotti di degenerazione delle proteine (Kimula e coll. 1983). Le ricerche ultrastrutturali hanno permesso di distinguere i corpi di Lewy in due categorie

Tab. 32 - Distribuzione dei corpi di Lewy nel morbo di Parkinson (da Jellinger 1987, con modifiche)

Regione encefalica (in ordine rostrocaudale)	*Frequenza del reperto*		
	bassa	*elevata*	*molto elevata*
Corteccia cerebrale	X		
Nucleo basale di Meynert			X
Ipotalamo laterale e posteriore		X	
Nucleo subtalamico	X		
Grigio periacqueduttale	X		
Sostanza nera			X
Area tegmentale ventrale			X
Nucleo di Edinger-Westphal		X	
Nucleo di Darkschewitsch	X		
Nucleo sopratrocleare	X		
Nucleo peduncolopontino		X	
Grigio centrale pontino	X		
Locus coeruleus			X
Nucleo subceruleo		X	
Grigio pontino		X	
Nucleo centrale superiore del rafe	X		
Nucleo motore dorsale del vago			X
Nuclei bulbari	X		
Midollo spinale (colonne intermediolaterali ed anteriori)		X	
Gangli autonomi			X

principali. I **corpi di Lewy del tronco** (figura 59) sono composti da una sostanza granulare o filamentosa addensata, che costituisce un nucleo molto denso, circondata da filamenti frammentati con disposizione radiale e spessore di 7-8 nm (Duffy e Tennyson 1965; Forno 1969; Roy e Wolman 1969). I **corpi di Lewy della corteccia** sono molto più omogenei, poiché non possiedono nucleo e sono completamente formati da filamenti organizzati in modo irregolare (Ikeda e coll. 1978; Kosaka 1978; Kosaka e coll. 1984). I due tipi di inclusioni hanno una distribuzione topografica differente: i corpi di Lewy del tronco sono localizzati prevalentemente, ma non esclusivamente, nel tronco encefalico (in particolare nella sostanza nera e nel locus coeruleus) e sono contenuti nel pericario delle cellule nervose; i corpi di Lewy della corteccia sono quasi esclusivamente localizzati al di fuori del tronco encefalico e sono contenuti nel neuropilo. Nonostante Lewy (1912) abbia chiaramente descritto entrambi i tipi di inclusioni, che da lui prendono nome, il loro polimorfismo ha indotto a ipotizzare che i due tipi di corpi di Lewy abbiano una patogenesi diversa. Forno (1982) ha suggerito che i corpi di Lewy della corteccia costituiscano un particolare tipo di alterazione distrofica neuroassonica. A questo riguardo va ricordato che questo tipo di inclusioni è prevalentemente localizzato nei dendriti.

I corpi di Lewy sono simili alle altre inclusioni citoplasmatiche ialine (Roy e Wolman 1969) e ai granuli acidofili localizzati nel citoplasma dei neuroni della parte compatta, che sono composti di aggregati di filamenti appaiati o intrecciati, con diametro di 9,5 nm (Schochet e coll. 1970). Sono dotati di reattività immunologica per gli anticorpi della proteina dei neurofilamenti umani (Forno e coll. 1983; Goldman e coll. 1983; Nakazato e coll. 1984), ma non per gli anticorpi dei microtubuli del cervello umano, che invece si legano agli ammassi neurofibrillari con filamenti elicoidali o lineari, che si osservano nella malattia di Alzheimer e nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (Yen e coll. 1983). Hirsch e coll. (1985) hanno prodotto anticorpi monoclonali contro i corpi di Lewy presenti nel cervello di pazienti con morbo di Parkinson; non è no-

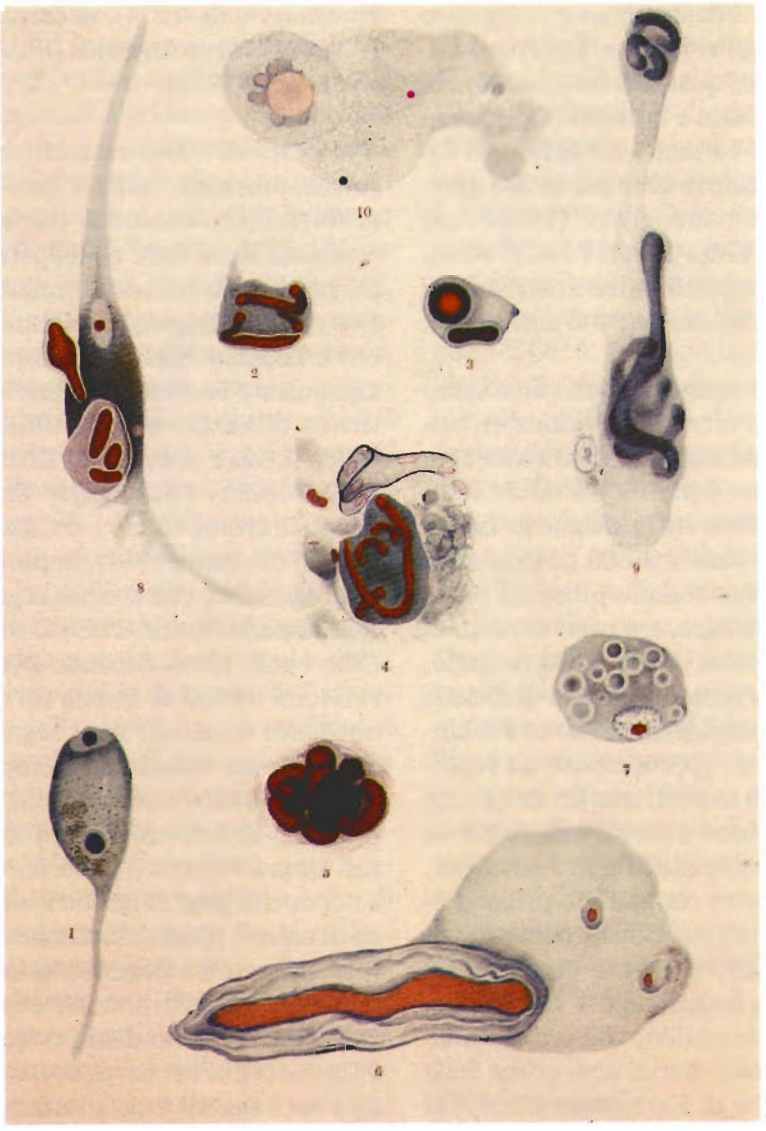


Fig. 59 - Questa tavola di Lewy (1912) illustra alcuni schizzi di neuroni contenenti i corpi inclusi che da lui prendono nome. I profili sono stati disegnati con un microscopio da disegno e poi sono stati colorati per rappresentare al meglio i preparati originali. Le caratteristiche istologiche dei preparati sono state riassunte in breve dall'autore. "Disegni 1-6 e 8: taglio con il microtomo congelatore e colorazione di Mann. Disegni 7, 9 e 10: inclusione in fotoxilina e colorazione di Mallory. I disegni 1-6 sono tratti dal nucleo dorsale del vago. I disegni 7-10 sono tratti dal nucleo paraventricolare e dal nucleo della sostanza innominata del talamo". Da Lewy (1912).

to, però, quale sia il determinante antigenico al quale gli anticorpi si legano. I corpi di Lewy sono contenuti in quantità elevata nei neuroni aminergici (Ohama e Ikuta 1976); quando sono presenti nella corteccia cerebrale, la loro topografia coincide in gran parte con quella dei terminali dopaminergici (Yoshimura 1983; Eggertson e Sima 1986). Non vi sono, però, dati che dimostrino la loro derivazione da costituenti specifici dei neuroni aminergici.

I corpi di Lewy non costituiscono un reperto patognomonico del morbo di Parkinson, nonostante siano considerati un elemento così caratteristico di questa malattia da essere indispensabile per confermare la diagnosi. In letteratura sono stati descritti casi di morbo di Parkinson caratterizzati dalla presenza degenerazione neurofibrillare, ma privi di corpi di Lewy (Sukhaker e coll. 1987). D'altra parte, Forno (1982) ha affermato che, ai fini della diagnosi neuropatologica di morbo di Parkinson, i corpi di Lewy rappresentano un reperto ben più specifico e caratteristico di quanto lo sia la degenerazione neurofibrillare per la diagnosi di demenza senile di tipo Alzheimer. Infatti, i corpi di Lewy compaiono prima della insorgenza dei sintomi clinici, come riferito da Stadlan e coll. (1966), i quali hanno descritto la scoperta occasionale di corpi di Lewy in un ganglio simpatico, che era stato rimosso chirurgicamente diversi anni prima della insorgenza di morbo di Parkinson. I corpi di Lewy non compaiono nel parkinsonismo postencefalitico; la loro presenza occasionale in questa forma morbosa è stata collegata alla coesistenza di morbo di Parkinson (Lipkin 1959). L'osservazione di corpi di Lewy non costituisce un reperto patognomonico perché queste inclusioni sono presenti anche nel cervello di persone che non sono affette da morbo di Parkinson. Infatti, i corpi di Lewy sono presenti in circa il 5% di persone normali con età superiore a 65 anni; inoltre essi costituiscono un reperto istologico molto frequente in talune altre malattie degenerative del sistema nervoso: l'atassia teleangiectasica, la malattia di Hallervorden-Spatz (Defendini e coll. 1973; Dooling e coll. 1974), la forma giovanile della distrofia neuroassonica (Vuia 1977; Williamson e coll. 1982).

I corpi di Lewy caratterizzano anche una forma morbosa rara, a cui Kosaka e coll. (1984) hanno ritenuto di conferire un'identità nosografica su base neuropatologica. Si tratta, per l'appunto, della **malattia dei corpi di Lewy**, la cui diagnosi è soltanto autoptica, poiché il decorso clinico ha i caratteri di un parkinsonismo con o senza deterioramento intellettivo (Okazaki e coll. 1961; Forno e coll. 1978; Ikeda e coll. 1978; Kosaka e Mehraien 1979; Monmy e coll. 1979; Yoshimura 1983), della sindrome di Shy-Drager (Kono e coll. 1976; Yoshimura 1983), oppure di una demenza progressiva, con o senza segni parkinsoniani (Kosaka e Mehraein 1979; Kosaka e coll. 1984; Gibb e coll. 1985). Secondo Byrne e coll. (1989) i sintomi iniziali di questa forma morbosa sono molto variabili, ma i segni parkinsoniani e la demenza completano sempre il quadro clinico. Il quadro neuropatologico dimostra la presenza di numerosi corpi di Lewy, localizzati in gran numero nella corteccia cerebrale e nei nuclei grigi sottocorticali, e la coesistenza di reperti tipici della demenza di Alzheimer (placche senili e degenerazione neurofibrillare), che sono talora molto evidenti. Kosaka e coll. (1984) hanno distinto tre forme cliniche della malattia dei corpi di Lewy. La forma di **tipo A** (o **estesa**) è caratterizzata da una grande abbondanza di corpi di Lewy, che sono localizzati nel tronco encefalico, nei gangli motori e nella corteccia cerebrale, e si associano spesso a gravi lesioni tipiche della malattia di Alzheimer. Nella forma di **tipo B** (o **di transizione**) i corpi di Lewy sono presenti in gran quantità nel tronco encefalico e nel diencefalo, ma sono poco rappresentati nei gangli motori emisferici e nella corteccia cerebrale. La forma di **tipo C** (o **del tronco encefalico**), è caratterizzata da numerosi corpi di Lewy distribuiti quasi esclusivamente nei nuclei del tronco e costituisce il reperto tipico del morbo di Parkinson. Le forme di tipo B e C si presentano clinicamente come un morbo di Parkinson o

un parkinsonismo plus, mentre la forma di tipo A è caratterizzata clinicamente da una demenza progressiva con pochi segni parkinsoniani. A mio parere, solo la forma di tipo A, cioè la demenza con corpi di Lewy in corteccia,[62] merita il nome di "malattia dei corpi di Lewy"; le altre due forme cliniche costituiscono, invece, sindromi di transizione tra questa forma e il morbo di Parkinson. A conferma di questa impostazione, c'è l'osservazione che esiste uno spettro così vasto di forme di transizione da renderne difficile qualunque schematizzazione e che, nell'ambito delle forme di transizione, esiste anche il "morbo di Parkinson con corpi di Lewy corticali" (Ikeda e coll. 1978; Yoshimura 1983).

Neurochimica

I dati sulla patologia neurochimica del morbo di Parkinson si integrano bene con i dati morfologici fin qui riferiti. Così come le lesioni morfologiche colpiscono prevalentemente, ma non esclusivamente, la sostanza nera, i dati neurochimici indicano la presenza di lesioni prevalenti, ma non esclusive, dei sistemi dopaminergici centrali. Come già accennato nei capitoli precedenti, i sistemi dopaminergici includono la maggior parte dei neuroni efferenti dal mesencefalo (proiezioni mesencefalostriatale, mesencefalocorticale e mesencefalolimbica) accanto ad altri sistemi cellulari situati nel diencefalo, nel telencefalo e nella retina. Dal punto di vista neurochimico il morbo di Parkinson è caratterizzato da una significativa riduzione quantitativa della dopamina cerebrale, sia nel tegmento mesencefalico, dove sono localizzati i pericari, che in tutte le strutture telencefaliche contenenti terminali dopaminergici (Hornykiewicz 1973; Farley e coll. 1977; Price e coll. 1978). È possibile osservare anche una riduzione quantitativa di tutti gli altri indici del metabolismo presinaptico della dopamina, cioè dell'acido omovanillico (suo principale metabolita) e degli enzimi tirosina idrossilasi e DOPA decarbossilasi (Lloyd e coll. 1975). Horny-kiewicz per primo ha dimostrato l'esistenza di uno stretto rapporto tra l'alterazione motoria che caratterizza il morbo di Parkinson e la deplezione di dopamina nel corpo striato. Infatti, in un caso di emiparkinsonismo, Barolin e coll. (1964) hanno dimostrato che la deplezione dopaminergica è significativamente prevalente nel corpo striato controlaterale al lato con sintomi parkinsoniani. Inoltre, Bernheimer e coll. (1973) hanno successivamente osservato che i sintomi clinici (e tra questi, in particolare, l'acinesia) sono in correlazione diretta con l'entità della deplezione dopaminergica del corpo striato. Secondo questi autori, infatti, i sintomi parkinsoniani sono clinicamente visibili solo dopo che la quantità di dopamina contenuta nel neostriato sia stata ridotta di almeno lo 80%. Infine, il nesso di causalità diretta tra la deplezione dopaminergica e la terapia è stato confermato dalla possibilità di curare i sintomi parkinsoniani mediante la somministrazione di l-DOPA. Gli aspetti clinici di questo problema verranno discussi più avanti; conviene, però, riferire qui i dati ottenuti da Hornykiewicz in un'epoca in cui vi erano ancora numerosi pazienti parkinsoniani non trattati con l-DOPA. Hornykiewicz e coll. (Lloyd e coll. 1975) hanno, infatti, osservato che: (1) i dati autoptici indicano che le quantità di dopamina e di acido omovanillico contenuti nel neostriato sono significativamente più elevate nei pazienti trattati con l-DOPA che in quelli non trattati; (2) i pazienti che traggono beneficio dalla terapia con l-DOPA sono in grado di accumulare nel neostriato quantità di dopamina più elevate di quelle presenti nei pazienti che traggono poco beneficio dalla terapia. Più recentemente, Kish e coll. (1988) hanno osservato che, nel morbo di Parkinson, la deplezione dopaminergica del corpo striato colpisce

62. Nella letteratura anglosassone sono usate anche le espressioni "demenza con corpi di Lewy" e "malattia con corpi di Lewy corticali" per indicare la forma estesa della malattia dei corpi di Lewy.

il putamen in modo più grave del caudato. Esiste quindi una specifica lesione neurochimica della componente motoria del corpo striato, che rappresenta una caratteristica specifica di questa malattia. Gli stessi autori hanno osservato che nel parkinsonismo sperimentale da MPTP la deplezione dopaminergica colpisce in modo equivalente sia il nucleo caudato che il putamen, il che indica l'esistenza di una importante differenza patogenetica tra le due forme (O. Hornykiewicz, comunicazione personale).

Gli studi con tomografia ad emissione di positroni hanno confermato i dati raccolti con l'autopsia. Garnett e coll. (1984) e Nahmias e coll. (1985) hanno pubblicato i risultati della prima ricerca basata su questa metodica. Si trattava di soggetti giovani con emiparkinsonismo insorto precocemente. L'esame ha mostrato la presenza di una normale captazione di [^{18}F]l-DOPA nel nucleo caudato con una riduzione bilaterale della captazione nel putamen, che mostrava una netta prevalenza per l'emisfero controlaterale a quello colpito clinicamente. È stato osservato che la riduzione della captazione di [^{18}F]l-DOPA era presente sia nei soggetti con tremore che in quelli con sintomatologia prevalentemente rigida degli arti controlaterali. Questi dati confermano le osservazioni biochimiche, già riferite, sulla prevalenza della compromissione del putamen rispetto a quella del nucleo caudato ed indicano che le lesioni del putamen possono manifestarsi sia con tremore che con rigidità. Leenders e coll. (1986c) hanno studiato la captazione di [^{18}F]l -DOPA in due gruppi di pazienti parkinsoniani con sintomatologia bilaterale; in un gruppo la malattia era esordita precocemente e presentava una buona risposta alla terapia con l-DOPA, il secondo gruppo comprendeva invece pazienti gravi con fluttuazioni motorie. In tutti i pazienti è stata osservata una riduzione della captazione del tracciante nel corpo striato; ma i valori più bassi sono stati osservati nei pazienti con fluttuazioni motorie. Lo studio dell'accumulo di [^{18}F]l-DOPA nel corso delle tre ore successive alla somministrazione ha indicato che, mentre i soggetti di controllo accumulano composti radioattivi per tutto il periodo di tre ore dell'osservazione, i pazienti accumulano il tracciante solo fino a che la concentrazione nel corpo striato non raggiunga un livello ben definito. Questo dato indica che nei pazienti parkinsoniani vi è un normale trasporto di [^{18}F]l-DOPA nel corpo striato, ma vi è un'alterazione dei meccanismi di accumulo di [^{18}F]dopamina. In seguito, Leenders e coll. (1986d) hanno tentato di correlare l'entità delle alterazioni motorie con la concentrazione di ^{18}F nel corpo striato. Essi hanno osservato che la riduzione della captazione di [^{18}F]l-DOPA nel corpo striato è in correlazione diretta con l'entità della rigidità, ma non con quella del tremore.

La perdita dell'innervazione dopaminergica produce variazioni compensative nei neuroni dopaminergici residui e nei recettori dopaminergici presenti nei siti postsinaptici. Bernheimer e Hornykiewicz (1965) hanno dimostrato che nel neostriato dei pazienti con morbo di Parkinson c'è un incremento dell'avvicendamento (*turnover*) delle molecole di dopamina, come è indicato dalla variazione, a favore di quest'ultimo, del rapporto quantitativo tra dopamina e acido omovanillico. Questo significa che i neuroni dopaminergici residui sono sottoposti a un sovraccarico di lavoro (Lloyd e coll. 1975). Nei pazienti non trattati con l-DOPA c'è un'ipersensibilità dei recettori dopaminergici D2 postsinaptici, cioè un loro aumento numerico (Lee e coll. 1978; Rinne e coll. 1981), che giustifica probabilmente l'osservazione di una maggior prontezza della risposta alla l-DOPA nei pazienti con forme cliniche più gravi (Bernheimer e coll. 1973). Secondo Price e coll. (1978), queste variazioni avvengono sia nel neostriato, che nel nucleo accumbens e nella corteccia limbica. Il trattamento con l-DOPA è in grado di correggere questa alterazione dei recettori D2 (Lee e coll. 1978; Rinne e coll. 1981; Guttman e coll. 1986). La presenza dei recettori D2 rappresenta il substrato indispensabile perché i farmaci dopaminergici siano efficaci. Gli studi basati sulla tomografia ad emissione di positroni, eseguì-

ta con diversi traccianti, hanno confermato la sostanziale normalità dei recettori postsinaptici D2. Leenders e coll. (1984) hanno dimostrato per primi che la distribuzione dello [^{11}C]metilspiperone è sovrapponibile a quella della [^{18}F]l-DOPA. Gli stessi autori hanno studiato il legame dello [^{11}C]metilspiperone nel corpo striato di cinque pazienti parkinsoniani in trattamento e di quattro non trattati (Leenders e coll. 1985). È stato osservato che nei pazienti trattati vi era una riduzione dei siti di legame nel corpo striato, mentre nei pazienti non trattati la concentrazione dei recettori è normale. Questo studio suggerisce che la terapia con l-DOPA riduce l'attività dei recettori D2 postsinaptici. Rutgers e coll. (1987) hanno studiato il legame dello [^{11}C]metilspiperone in tredici pazienti con emiparkinsonismo ed hanno osservato una distribuzione simmetrica del tracciante. Hagglund e coll. (1987) hanno ottenuto risultati simili. Nei soggetti umani intossicati con MPTP la tomografia ad emissione di positroni ha fornito risultati sovrapponibili a quanto osservato nella forma morbosa idiopatica (Calne e coll. 1985; Perlmutter e coll. 1987).

L'esistenza di una lesione globale del sistema dopaminergico centrale spiega gran parte dei sintomi del morbo di Parkinson (Albanese e coll. 1986). Oltre all'acinesia, di cui si è già detto, anche i disturbi di programmazione motoria (Benecke e coll. 1985) ed alcune anomalie cognitive sono in relazione con le alterazioni di funzionamento dei sistemi mesencefalici ascendenti e con la conseguente alterazione dello scambio di informazioni tra il corpo striato e la corteccia prefrontale. L'alterazione della secrezione di prolattina è dovuta alla lesione dei neuroni dopaminergici ipotalamo-ipofisari (Lawton e MacDermott 1980); le alterazioni visive possono essere spiegate con un alterato funzionamento delle cellule dopaminergiche retiniche (Bodis-Wollner e coll.1987; Bodis-Wollner e Yahr 1978); quelle olfattive dipendono da anomalie dei neuroni dopaminergici del bulbo olfattivo (Ansari e Johnson 1975); infine, le alterazioni della termoregolazione dipendono presumibilmente da anomalie del sistema incerto-ipotalamico.

Le ricerche neurochimiche hanno mostrato che nel morbo di Parkinson sono presenti anche alterazioni di altri sistemi di neurotrasmissione. Nei pazienti colpiti da questa malattia sono state osservate riduzioni quantitative sia della serotonina (Bernheimer e coll. 1961), che della decarbossilasi dell'acido glutammico (l'enzima che sintetizza il GABA; Lloyd e Hornykiewicz 1973; Lloyd e coll. 1976). Nel locus coeruleus, invece, è stata osservata una significativa riduzione del contenuto di noradrenalina (Farley e Hornykiewicz 1976); si tratta di un dato in perfetto accordo con la costanza delle lesioni morfologiche osservate in questa struttura (Hassler 1938). Più recentemente, è stato osservato che nel morbo di Parkinson vi è la perdita di oltre il 50% dei neuroni colinergici del nucleo peduncolopontino (Hirsch e coll. 1987; Jellinger 1988). Le alterazioni dei sistemi di trasmissione non dopaminergici non sono paragonabili all'entità del danno che caratterizza il sistema dopaminergico. La loro importanza nella patogenesi dei sintomi parkinsoniani è di difficile valutazione, poiché non può essere escluso che esse siano secondarie alle lesioni del sistema dopaminergico (Hornykiewicz e Kish 1986).

Per completezza di trattazione è necessario riferire qui di una teoria sulla neuropatologia chimica del morbo di Parkinson, che ha avuto molto seguito fino agli anni Settanta. La scoperta della possibilità di trattare il morbo di Parkinson sia con farmaci dopaminergici che con farmaci anticolinergici, e l'identificazione dell'esistenza di interazioni farmacologiche tra il sistema dopaminergico e quello colinergico sono alla base della teoria dell'equilibrio aminergico formulata da Barbeau. Dopo aver osservato che l'attività del corpo striato si basa sull'equilibrio funzionale tra i neuroni dopaminergici ed i neuroni contenenti noradrenalina, serotonina, acetilcolina e GABA (Barbeau 1971b), Barbeau ha centrato la sua analisi sull'equilibrio tra dopamina ed ace-

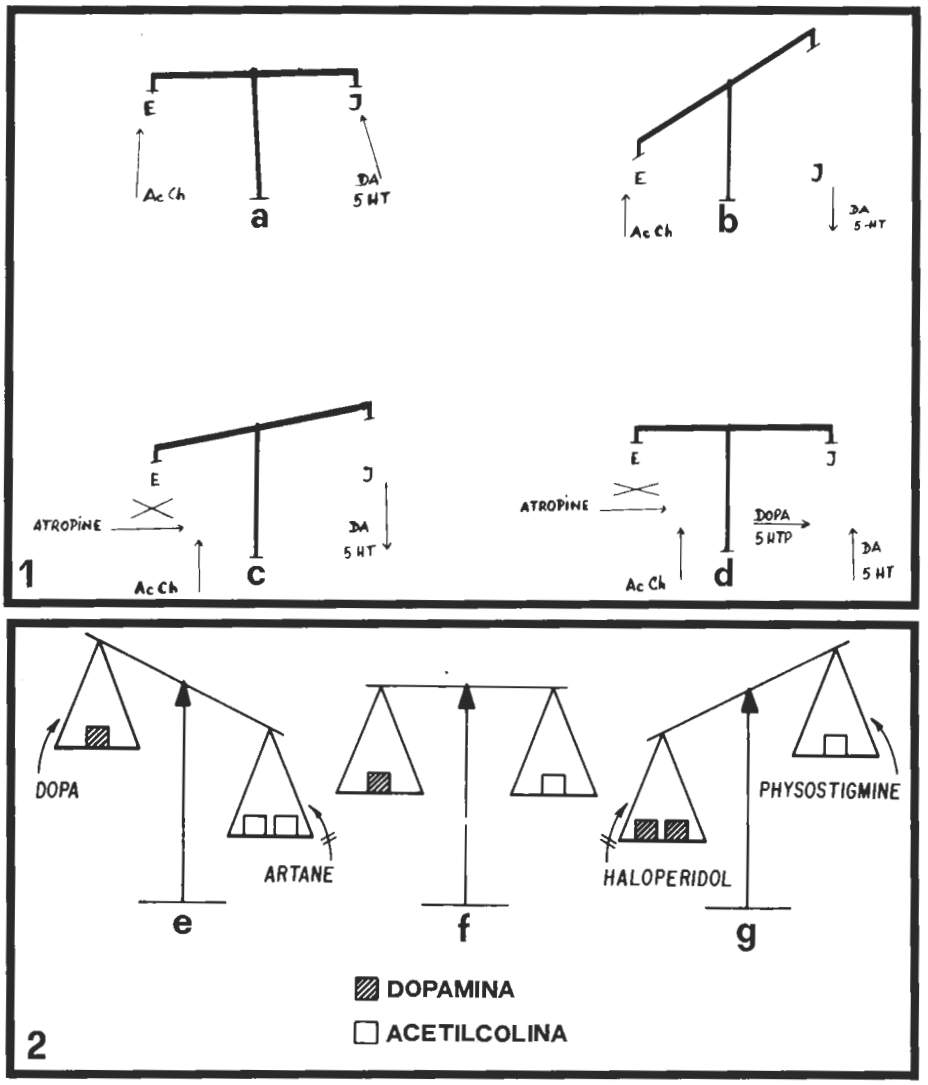


Fig. 60 - **1.** La prima rappresentazione dell'ipotesi che nel parkinsonismo sperimentale esista un'alterazione dell'equilibrio tra i sistemi simpaticomimetici ed il sistema colinergico risale a Goldstein e coll. (1970). Il modello sperimentale utilizzato in questo caso consisteva nella produzione di lesioni del tegmento ventrale del mesencenfalo in scimmie. Gli autori hanno identificato tre possibili scenari. **a,** "Il normale equilibrio tra i sistemi eccitanti (E) ed i sistemi inibenti (I) è mantenuto dal rapporto tra il contenuto di acetilcolina (AcCh) e quello di dopamina (DA) e serotonina (5-HT). **b,** Alterazione dell'equilibrio causata dalla riduzione del contenuto di dopamina di serotonina. **c,** La somministrazione di atropina corregge in modo parziale lo squilibrio neurochimico. **d,** La somministrazione di atropina e di l-DOPA o serotonina corregge lo squilibrio neurochimico in modo completo". **2.** Barbeau (1973) ha sviluppato questa ipotesi e l'ha elaborata in forma dualistica, poiché ha ritenuto che l'alterazione dell'equilibrio tra l'attività del sistema dopaminergico e quella del sistema colinergico sia responsabile della comparsa di acinesia parkinsoniana o di ipercinesie coreiche. **e,** La prevalenza di attività colinergica, che caratterizza il morbo di Parkinson, può essere trattata con la somministrazione di l-DOPA o di farmaci anticolinergici (ad esempio, Artane). **f,** Le condizioni normali di equilibrio sono caratterizzate dall'assenza di una prevalenza di attività dei sistemi neurochimici. **g,** La prevalenza di attività dopaminergica, che caratterizza la malattia di Huntington, può essere trattata con la somministrazione di farmaci antidopaminergici (cioè, i neurolettici, quali l'aloperidolo) o di farmaci colinomimetici (ad esempio la fisostigmina). Come descritto nel testo, è stato poi dimostrato che nella malattia di Huntington non si verifica una iperattività dei neuroni colinergici centrali. Da Goldstein e coll. (1970) e da Barbeau (1973), con modifiche.

tilcolina. Secondo Barbeau (1973), infatti, in seguito alla perdita dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, nel morbo di Parkinson si verifica un'alterazione del normale equilibrio neurotrasmettitoriale tra dopamina e acetilcolina contenute nel corpo striato. In questo modo si crea un assetto patologico dell'equilibrio tra i due neurotrasmettitori, caratterizzato da una preponderanza funzionale dei neuroni colinergici in associazione con una ridotta attività di quelli dopaminergici. Secondo Barbeau (1973), la somministrazione combinata di l-DOPA, che aumenta la produzione di dopamina, e di farmaci anticolinergici, è in grado di ricostituire l'equilibrio naturale perché agisce a due diversi livelli di una ipotetica "bilancia neurochimica" (figura 60). Da questa ipotesi, che è sostanzialmente accettabile nella pratica clinica, sono stati dedotti alcuni corollari molto semplicistici sull'organizzazione neurobiologica dei gangli motori. Essa ha avuto, comunque, il merito indiscusso di stimolare la ricerca interdisciplinare sulla neurofarmacologia del morbo di Parkinson e dei gangli motori in un'epoca di scoperte cliniche pionieristiche. Le conoscenze attuali, di cui è stato già riferito nei capitoli precedenti, non consentono di ritenere che i neuroni dopaminergici e quelli colinergici siano due sistemi di neurotrasmissione in equilibrio funzionale reciproco. L'ipotesi della reciprocità funzionale si basa, infatti, su dati anatomici ormai superati, secondo cui i neuroni colinergici costituirebbero la proiezione strionigrica completando, così, il circuito a retroazione nigrostriato-nigrico. Oggi si sa, invece, che i neuroni colinergici non proiettano al di fuori del neostriato. Secondo la teoria di Barbeau nel morbo di Parkinson (che è caratterizzato da un'alterazione dei neuroni dopaminergici) vi sarebbe una preponderanza di attività colinergica strionigrica; nella malattia di Huntington, invece, avverrebbe l'opposto. Come si dirà nel capitolo successivo (pag. 333), la malattia di Huntington è in effetti probabilmente causata da un'alterazione dei neuroni strionigrici GABAergici, il che provoca una disinibizione dei neuroni dopaminergici nigrostriatali. Le ricerche che hanno tratto spunto dall'ipotesi di Barbeau hanno consentito di dimostrare che i neuroni dopaminergici sono in contatto diretto con gli interneuroni colinergici striatali (si veda pag. 104), e che essi esercitano un'azione tonica inibente sulla liberazione di acetilcolina nel neostriato (Stadler e coll. 1973).

Modelli di funzionamento patologico

La figura 61 riassume l'evoluzione cronologica delle principali alterazioni osservate nel morbo di Parkinson. Lo stato attuale delle conoscenze permette di formulare più domande di quelle a cui è possibile rispondere. Il principale quesito riguarda le modalità di organizzazione funzionale dei gangli motori nei pazienti parkinsoniani, cioè quali siano le caratteristiche dell'equilibrio fisiopatologico che si instaura in seguito alla comparsa del morbo di Parkinson. Nel terzo capitolo è stata già anticipata la teoria di Penney e Young (1986) sulla riorganizzazione anatomofunzionale dei gangli motori nel morbo di Parkinson (pag. 107). Nonostante alcuni aspetti di questa teoria necessitino di ulteriori approfondimenti, oggi è possibile tracciare un disegno organico, anche se schematico, dell'attività funzionale dei gangli motori nel morbo di Parkinson.

La degenerazione del fascio dopaminergico nigrostriatale produce importanti alterazioni dell'attività dei neuroni contenuti nei circuiti che legano i gangli motori, il talamo e la corteccia cerebrale. Miller e DeLong (1987) hanno osservato che negli animali trattati con MPTP si verifica un incremento tonico dell'attività dei neuroni contenuti nella parte mediale del globo pallido, nel nucleo subtalamico e nella parte reticolata della sostanza nera, ed una riduzione dell'attività della parte laterale del globo pallido. È lecito ritenere che gli stessi fenomeni avvengano nel morbo di Parkinson. È probabile che queste alterazioni derivino dal fatto che la perdita delle proiezioni dopaminergiche produce effetti diversi sui neuroni proiettivi del neostriato (Pan e coll. 1985), co-

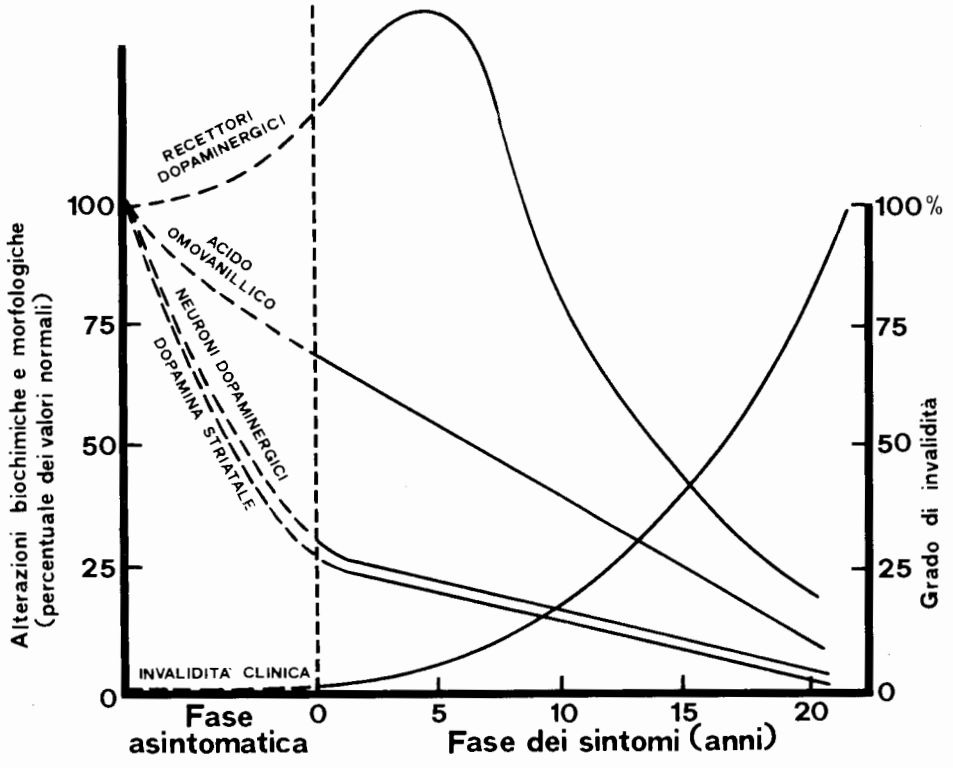


Fig. 61 - Questa illustrazione riassume in modo schematico i principali correlati neurobiologici e clinici del morbo di Parkinson. In ascisse è indicato il tempo, in ordinate sono indicate, a sinistra, l'entità percentuale delle alterazioni neurobiologiche e, a destra, l'entità percentuale della invalidità dovuta alla sintomatologia parkinsoniana. La fase preclinica ha una durata variabile ed imprecisata; in questa fase si verifica gradualmente la perdita dei neuroni dopaminergici. Tale fenomeno produce una riduzione della quantità di dopamina contenuta nel neostriato, una riduzione meno accentuata del contenuto di acido omovanillico ed una ipersensibilità recettoriale da denervazione (cioè un incremento numerico dei recettori dopaminergici). Il quadro parkinsoniano si manifesta quando il numero dei neuroni dopaminergici sia ridotto almeno del 75%. Con il progredire della malattia, nella fase sintomatica si verifica una progressiva riduzione numerica dei neuroni dopaminergici. È presumibile che, dopo una lunga fase iniziale di incremento, il numero dei recettori postsinaptici si riduca poi progressivamente. Da Jankovic e Calne (1987), con modifiche.

me già discusso in precedenza (pag. 107). Klockgether e Turski (1989) hanno ipotizzato che nel morbo di Parkinson si verifichi un'alterazione dell'equilibrio tra l'attività delle proiezioni glutammatergiche corticostriatali e corticosubtalamiche e quella delle proiezioni GABAergiche striopallidali e strionigriche (figura 62). Infatti, secondo questi ricercatori, a causa della ridotta attività dei neuroni della parte laterale del globo pallido, le proiezioni glutammatergiche corticosubtalamiche prevalgono sulle proiezioni inibenti pallidosubtalamiche, che provengono dalla parte laterale. Pertanto, si verifica un incremento dell'attività dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico, che a sua volta accentua l'iperattività della parte mediale del globo pallido e della parte reticolata della sostanza nera. Il risultato globale di queste alterazioni consiste in un incremento dell'attività tonica del sistema di proiezione dei gangli motori sul talamo motorio (proiezioni pallidotalamica e nigrotalamica) e sul tronco encefalico. In uno studio sull'attività metabolica dei nuclei centrali, ana-

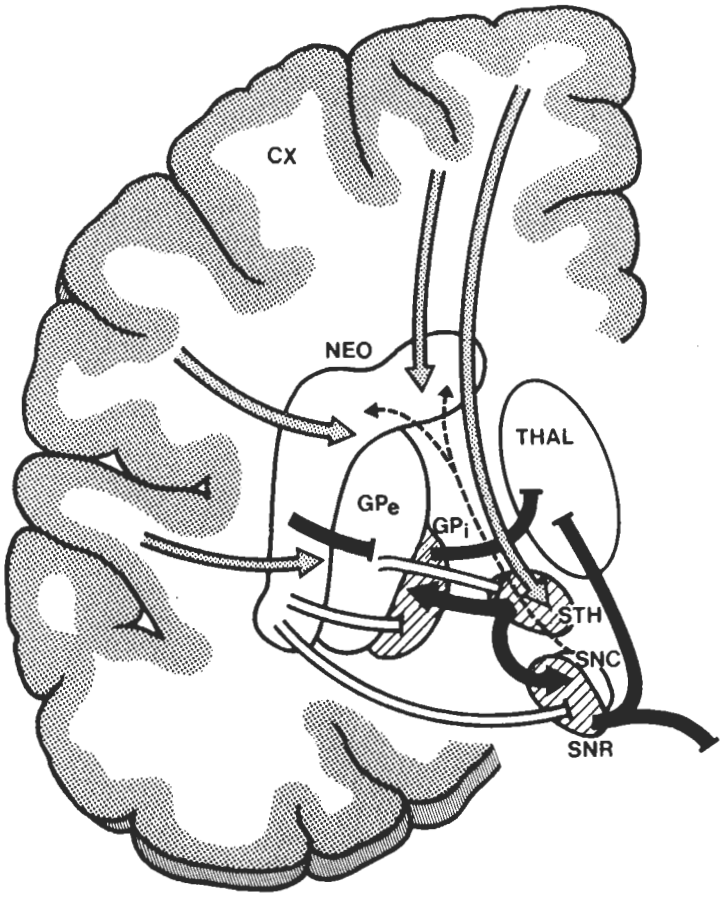


Fig. 62 - Diagramma schematico della riorganizzazione funzionale che subiscono i circuiti che fanno capo ai gangli motori nei pazienti con morbo di Parkinson. Le frecce sono utilizzate per indicare le proiezioni glutammatergiche eccitanti, le linee tronche rappresentano le proiezioni GABAergiche inibenti, le linee tratteggiate indicano i neuroni nigrostriatali in degenerazione. L'attività funzionale delle proiezioni anatomiche è indicata da una punteggiatura (attività normale), da un tratto vuoto (attività ridotta) o da un tratto pieno (iperattività). Il tratteggio è utilizzato per indicare la presenza di una iperattività funzionale di alcuni nuclei conseguente ad un eccesso di attività glutammatergica eccitante. Questo schema indica che il morbo di Parkinson è caratterizzato da un eccesso di attività glutammatergica. **Abbreviazioni:** CX, corteccia cerebrale; GPe, parte laterale del globo pallido; GPi, parte mediale del globo pallido; NEO, neostriato; SNC, parte compatta della sostanza nera; SNR, parte reticolata della sostanza nera; STH, nucleo subtalamico; THAL, talamo. Da Klockgether e Turski (1989).

lizzata con la metodica del 2-deossiglucosio, Mitchell e coll. (1986) hanno acquisito dati in accordo con questa interpretazione, poiché hanno osservato che nelle scimmie trattate con MPTP vi è un'iperattività sia dei neuroni contenuti nel nucleo subtalamico che di quelli contenuti nella parte mediale del globo pallido.

In sintesi, perciò, le ricerche sul modello di parkinsonismo sperimentale da MPTP hanno fornito dati molto importanti per la conoscenza dell'organizzazione patologica del sistema motorio nei pazienti parkinsoniani. Lo schema interpretativo qui riferito fornisce la base conoscitiva per comprendere la patogenesi del morbo di Parkinson, ma non spiega in dettaglio la comparsa dei sintomi e dei segni parkinsoniani. Oggi sono disponibili molti dati

sulle alterazioni associate ai diversi aspetti semeiologici del morbo di Parkinson, che saranno riferiti in modo succinto qui di seguito. L'integrazione di questi dati con le conoscenze più generali desunte dalle ricerche neurobiologiche è materia per gli studi futuri.

Non vi è dubbio che la lesione della sostanza nera e la presenza dei corpi di Lewy rappresentino le stigmate del morbo di Parkinson. Nei paragrafi precedenti è stato riferito che la lesione dei neuroni dopaminergici mesencefalostriatali rappresenta il substrato anatomico dell'acinesia. Le enormi possibilità di modulazione dei segnali all'interno dei gangli motori rende difficile spiegare in modo schematico le conseguenze della perdita di attività di questo sistema anatomico. È probabile che l'acinesia dipenda dalla disinibizione dei neuroni GABAergici contenuti nella parte mediale del globo pallido, la cui azione inibente sul talamo viene, così, accentuata (figura 62). L'esistenza di una disinibizione dei neuroni pallidali è confermata indirettamente dagli studi eseguiti con la tomografia ad emissione di positroni. Wolfson e coll. (1985) hanno infatti osservato che nei pazienti con emiparkinsonismo vi è un incremento del 12% del consumo di ossigeno nei gangli motori dell'emisfero controlaterale al lato con sintomi clinici.

La patogenesi del tremore pone diversi problemi interpretativi. In primo luogo va considerato che si tratta di un segno clinico molto caratteristico (poiché il tremore a riposo di 4-6 Hz è in pratica un reperto patognomonico delle forme parkinsoniane) ma incostante. Infatti, il morbo di Parkinson esordisce con un tremore solo nella metà dei pazienti, mentre nel 15% di essi il tremore non compare affatto (Martin e coll. 1983). Inoltre, nella maggior parte dei pazienti è possibile osservare anche un tremore posturale simile al tremore essenziale (5-8 Hz), che in taluni casi può risultare più invalidante del tremore a riposo. Come riferito nel capitolo precedente (pag. 140), il tremore a riposo deriva probabilmente dall'azione di un centro tremorigeno talamico posto sia sotto il controllo dei gangli motori che del cervelletto (figura 52). Non è, però, chiaro quale sia il rapporto del tremore con i sistemi di neurotrasmissione. Bernheimer e coll. (1973) hanno osservato che il tremore parkinsoniano è di entità proporzionale alla riduzione del contenuto di acido omovanillico nel globo pallido, ma non alla deplezione di dopamina nel neostriato (che, come già detto, è correlata con l'entità dell'acinesia). Il tremore parkinsoniano compare anche nei soggetti umani e nelle scimmie esposte all'azione tossica dello MPTP, la cui selettività per i sistemi dopaminergici è ancora oggetto di discussione (Ballard e coll. 1985; Calne e coll. 1985; Snyder e D'Amato 1986; Albanese 1990). È logico pensare, perciò, che esistano differenze neurobiologiche, ancora ignote, tra le forme parkinsoniane con tremore e quelle rigido-acinetiche.

La rigidità parkinsoniana si associa ad un'accentuazione del riflesso transcorticale, come già riferito nel capitolo precedente (pag. 126). Siccome l'arco riflesso non attraversa i gangli motori, è necessario supporre che nei pazienti parkinsoniani si verifichi una perdita del controllo inibente dei gangli motori su questo meccanismo riflesso. Il substrato anatomico di questo fenomeno non è stato ancora chiarito; è possibile, però, che lo studio delle scimmie rese parkinsoniane con MPTP possa fornire nuovi dati utili per comprendere sia il fenomeno della rigidità che quello della ruota dentata.

La comparsa delle fluttuazioni motorie non è stata ancora inquadrata in uno schema concettuale definitivo; pertanto, si tenterà di indicare in modo sintetico qui di seguito le due principali linee interpretative.

(1) Diverse ricerche indicano l'importanza delle condizioni fisiopatologiche dei neuroni dopaminergici. La somministrazione di terapia a base di l-DOPA costringe, infatti, i neuroni già lesi dal processo morboso a mantenere un'attività metabolica adeguata. La progressiva degenerazione cellulare costringe i neuroni

residui ad una iperattività metabolica che aggrava in modo vizioso le possibilità funzionali dell'intero circuito (Barbeau 1984b). Shoulson e coll. (1975b) hanno osservato che la comparsa dello scadimento di fine dose è in relazione con la riduzione della concentrazione di l-DOPA nel sangue. Questa osservazione è stata poi ripetutamente confermata. Alcuni ricercatori ritengono, perciò, che il primo segno di scompenso metabolico consista probabilmente nella perdita delle capacità di assorbire in modo acuto ed utilizzare poi gradualmente il precursore metabolico presente nel plasma, che viene somministrato periodicamente per via orale. Marsden (1980) ha affermato che le fluttuazioni motorie derivino dall'abbreviazione della durata degli effetti terapeutici di ciascuna dose di l-DOPA. Con l'aggravarsi del processo morboso, l'attività metabolica dei neuroni dopaminergici diventa sempre più dipendente dalla disponibilità plasmatica di l-DOPA e si sincronizza con le fluttuazioni del dosaggio plasmatico del farmaco (Shoulson e coll. 1975b). A questa fase segue la completa perdita della possibilità di adeguare l'attività metabolica dei neuroni dopaminergici alle condizioni di disponibilità dei precursori metabolici. Le ricerche di farmacologia clinica hanno sostanzialmente confermato che l'aggravamento del morbo di Parkinson produce una perdita delle capacità delle cellule nervose di mantenere un'attività metabolica costante in presenza di variazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA. Infatti, nonostante le ricerche di Nutt (1987; Nutt e coll. 1984; Nutt e Woodward 1986) abbiano fornito dati che tendono ad escludere questa ipotesi, un recente lavoro eseguito presso l'Istituto di sanità statunitense indica che l'aggravamento del morbo di Parkinson si accompagna ad una progressiva perdita degli effetti terapeutici di durata media (Fabbrini e coll. 1988).

(2) Vi è un certo numero di dati sperimentali in disaccordo con l'ipotesi che la comparsa delle fluttuazioni motorie derivi dalla perdita della capacità dei neuroni dopaminergici di accumulare dopamina nei terminali. Nutt e coll. (1984) hanno osservato che le fluttuazioni motorie dipendono in parte dall'assorbimento della l-DOPA da parte del cibo e dalla competizione della l-DOPA con gli aminoacidi neutri per il trasporto dal plasma al cervello. In seguito, Nutt e Woodward (1986) hanno osservato che l'infusione continua di l-DOPA nel plasma produce risposte motorie la cui durata è in rapporto lineare con le concentrazioni del farmaco; le condizioni motorie variano immediatamente dopo l'incremento o la riduzione della dose di infusione. Pertanto, questi autori hanno concluso che le fluttuazioni motorie compaiono in pazienti che dipendono in modo critico dall'apporto di l-DOPA, un farmaco con emivita breve il cui assorbimento gastrico e la cui concentrazione plasmatica variano in modo poco prevedibile. Recentemente Kempster e coll. (1989b) hanno osservato che nei pazienti parkinsoniani con evidenti asimmetrie del quadro clinico non vi sono asimmetrie di risposta motoria alla somministrazione di l-DOPA. In questo tipo di pazienti esiste, invece, un'evidente asimmetria del numero di neuroni dopaminergici contenuti nella sostanza nera, che suggerisce l'esistenza di una diversa capacità di accumulo di dopamina nei terminali dopaminergici dei due lati. Gli stessi autori hanno anche osservato che lo scadimento di fine dose compare quando la concentrazione plasmatica di l-DOPA si riduce a circa la metà del picco plasmatico che segue ogni somministrazione; questo fenomeno non varia in relazione alla durata del trattamento antiparkinsoniano (Kempster e coll. 1989a). Lees (1989) ha pertanto affermato che l'aggravamento progressivo e l'accentuazione della frequenza delle fluttuazioni motorie rappresentano in realtà un fenomeno illusorio, poiché il progressivo aggravamento della malattia accentua la gravità delle fasi *off* e rende sempre più evidenti le naturali fluttuazioni motorie del morbo di Parkinson. La differenza tra questa impostazione e quella citata nel paragrafo precedente si riferisce comunque soltanto alle fasi iniziali della malattia, poiché è evidente che con l'aggravarsi del quadro morboso gli effetti

terapeutici dipendono in modo sempre maggiore dalla disponibilità plasmatica di l-DOPA. In questa fase, gli effetti terapeutici non dipendono necessariamente dall'attività dei neuroni dopaminergici, poiché è stato dimostrato che la l-DOPA può essere trasformata in dopamina anche al di fuori dei neuroni dopaminergici (Melamed e coll. 1980).

Le ricerche cliniche che indicano la dipendenza delle fluttuazioni motorie dalle variazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA sono in linea con l'interpretazione qui riferita. Tolosa e coll. (1973) hanno osservato che, se si incrementa la dose di ciascuna somministrazione di l-DOPA e la frequenza delle somministrazioni, è possibile ottenere concentrazioni plasmatiche stabili del farmaco ed abolire le fluttuazioni motorie. Nelle ricerche basate sulla somministrazione di singole dosi di l-DOPA, però, è stata osservata l'assenza di correlazioni tra i dosaggi plasmatici del farmaco e l'entità o la cronologia degli effetti motori (Winterberger e Andrews 1972; Bergmann e coll. 1973; Pilling e coll. 1975; Rossor e coll. 1980). La possibilità di controllare le fluttuazioni motorie è stata confermata da diversi ricercatori, che hanno somministrato l-DOPA per infusione endovenosa continua ed hanno osservato la stabilizzazione delle condizioni motorie e della concentrazione plasmatica di l-DOPA (Shoulson e coll. 1975b; Hardie e coll. 1984, 1986; Quinn e coll. 1984; Marion e coll. 1986).

(3) Il ruolo svolto dalle variazioni funzionali dei recettori nella comparsa delle fluttuazioni motorie e dei fenomeni *on-off* è ancora difficile da valutare. Nelle forme parkinsoniane non trattate con farmaci, la riduzione di attività dei neuroni dopaminergici provoca una ipersensibilità da denervazione, cioè l'aumento numerico dei recettori postsinaptici. Si tratta di un fenomeno di compenso che non avviene necessariamente anche nei pazienti trattati con l-DOPA. Nel riassumere le alterazioni recettoriali osservate nel morbo di Parkinson, Rinne (1982) ha osservato che in un gruppo di pazienti è possibile osservare una perdita di recettori dopaminergici, in altri c'è invece un loro incremento numerico. Bisogna, però, considerare che altre ricerche su materiale autoptico e gli studi basati sulla tomografia ad emissione di positroni non hanno mostrato alterazioni di rilievo dei recettori dopaminergici D2 in pazienti trattati a lungo con l-DOPA (Guttman e coll. 1986; Stahl e coll. 1986). L'assenza di significative alterazioni funzionali dei recettori D2 può essere collegata alla osservazione che i pazienti trattati fin dall'inizio soltanto con dosi elevate di farmaci dopaminomimetici attivi sui recettori D2 (ad esempio, la bromocriptina) non presentano fluttuazioni motorie di rilievo (Lees e Stern 1981). D'altra parte, la somministrazione di farmaci dopaminomimetici (ad esempio, l'apomorfina) produce un beneficio immediato nei pazienti in fase *off* e indica che i recettori D2 sono in grado di rispondere alla stimolazione diretta (Hardie e coll. 1984). Queste ed altre ricerche (si veda pag. 268) suggeriscono la possibilità che la comparsa di discinesie e di fluttuazioni motorie dipenda in parte dall'attività dei recettori D1.

La patogenesi dei disturbi vegetativi dipende probabilmente da vari fattori, che probabilmente incidono in modo diverso a seconda della gravità del quadro clinico. In primo luogo, vi è il danno dei sistemi dopaminergici coinvolti in funzioni vegetative: i neuroni ipotalamo-ipofisari, che controllano la sintesi di prolattina e forse di altri ormoni (Reichlin 1981), i neuroni diencefalospinali, che terminano in contatto diretto con i neuroni ortosimpatici contenuti nelle colonne intermediolaterali del midollo spinale (Björklund e Skagerberg 1979; Albanese e coll. 1986). Inoltre, le lesioni associate ad accumulo di corpi di Lewy nel nucleo motore dorsale del vago e nei gangli simpatici hanno probabilmente un correlato clinico. Infine, molti dati indicano la possibilità che i gangli motori controllino direttamente il sistema nervoso vegetativo. Lo studio degli effetti delle talamotomie sui disturbi della minzione dei pazienti parkinsoniani ha

consentito a Murnaghan (1961) ed a Porter e Bors (1971) di supporre l'esistenza di un controllo dei gangli motori sulla funzione vescicale. Le ricerche sperimentali indicano che i gangli motori esercitano un'azione inibente sull'innervazione parasimpatica della vescica, che trae origine nel tronco encefalico (si veda: Albanese e Macchi 1987). Le vie anatomiche ed i neurotrasmettitori responsabili di quest'attività non sono ancora noti con certezza. La specificità dell'azione funzionale dei gangli motori sulla minzione è avvalorata dalla dimostrazione che le scimmie trattate sperimentalmente con MPTP presentano alterazioni urologiche simili a quelle dei pazienti parkinsoniani (Albanese e coll. 1988a).

Il correlato fisiopatologico del deterioramento intellettivo è stato finora spiegato con più di un meccanismo. In sintesi, è possibile affermare che la demenza osservata nel morbo di Parkinson può derivare da cause diverse, che occasionalmente compaiono in associazione: (1) le alterazioni cognitive dovute a lesioni dei gangli motori; (2) la deafferentazione dopaminergica della corteccia frontale; (3) la deafferentazione colinergica corticale conseguente alla deplezione cellulare del nucleo basale di Meynert; e, occasionalmente, (4) la concomitanza di una malattia di Alzheimer.

In primo luogo, nel morbo di Parkinson vi è la compromissione delle funzioni cognitive proprie dei gangli motori, cioè di un'alterazione delle funzioni dei lobi frontali che produce una sindrome da disconnessione parziale delle proiezioni corticali dirette ai gangli motori (Taylor e coll. 1986). Si tratta, in pratica, di un alterato funzionamento dei circuiti dorsolaterale prefrontale ed orbitofrontale che collegano in modo reciproco il nucleo caudato e le aree corticali prefrontale ed orbitofrontale (si veda pag. 97). È stato già riferito dei dati di Kish e coll. (1988), che indicano come nel morbo di Parkinson la deplezione dopaminergica colpisca il putamen in modo più grave del nucleo caudato. Questa osservazione è in accordo con i dati clinici, i quali indicano che nel morbo di Parkinson le alterazioni del movimento (conseguenti ad un funzionamento patologico del circuito motore che fa capo al putamen) prevalgono sulle alterazioni cognitive. In secondo luogo, Javoy-Agid e Agid (1980) hanno osservato che nei pazienti parkinsoniani c'è una riduzione della tirosina idrossilasi contenuta nell'area tegmentale ventrale, che indica verosimilmente l'esistenza di una perdita dei neuroni contenuti in questo nucleo. L'esistenza di una lesione dell'area tegmentale ventrale è stata osservata anche nel parkinsonismo da MPTP (Mitchell e coll. 1985a). Dato che la proiezione mesencefalocorticale diretta alla corteccia frontale trae origine prevalentemente dall'area tegmentale ventrale (pag. 84), Javoy-Agid e Agid (1980) hanno ipotizzato che la perdita di questa proiezione possa spiegare la comparsa dei segni frontali osservati nei pazienti parkinsoniani. L'associazione di un alterato flusso di informazioni efferenti dal nucleo caudato e di una riduzione dell'innervazione dopaminergica mesencefalocorticale è probabilmente in grado di alterare la normale attività della corteccia frontale. D'altra parte, lo stesso gruppo di ricercatori ha recentemente raccolto dati a favore dell'ipotesi che le alterazioni cognitive dei pazienti parkinsoniani non siano in rapporto con il danno dei neuroni dopaminergici (Pillon e coll. 1989). Inoltre, bisogna considerare che le ricerche con tomografia ad emissione di positroni indicano che, in vita, la concentrazione di dopamina nel nucleo caudato è molto più alta di quella misurata su materiale autoptico. Nei pazienti con sintomatologia solo unilaterale, Nahmias e coll. (1985) hanno misurato livelli presinaptici normali di [^{18}F]l-DOPA. Ciò indica la possibilità che tali pazienti siano in grado di concentrare quantità normali di dopamina nei terminali dei neuroni nigrostriatali. Martin e coll. (1986) hanno valutato pazienti in condizioni cliniche più gravi ed hanno osservato che in circa il 50% di essi c'era una concentrazione normale di [^{18}F]l-DOPA. Non è noto il significato funzionale della perdita di dopamina nel restante 50% dei pazienti; questi dati indicano comunque che, perlomeno

nelle fasi iniziali della malattia, solo una parte dei pazienti parkinsoniani subisce una grave deplezione dopaminergica nel nucleo caudato. Questa considerazione è in accordo con i dati neuropsicologici, poiché, come già detto, nelle prove di tipo frontale la maggior parte dei pazienti ottiene punteggi che rientrano nei limiti della normalità.

Infine, è possibile che il deterioramento intellettivo osservato nel morbo di Parkinson sia dovuto alla perdita dei neuroni colinergici contenuti nel nucleo basale di Meynert (Nakano e Hirano 1984; Rogers e coll. 1985) o dei neuroni noradrenergici contenuti nel locus coeruleus (Cash e coll. 1987). Il primo reperto accomuna il morbo di Parkinson alla malattia di Alzheimer, poiché è stato osservato che in entrambe queste forme morbose si verifica una riduzione dei neuroni colinergici contenuti nel nucleo basale di Meynert e dei neuroni somatostatinergici presenti nella corteccia cerebrale (Epelbaum e coll. 1983; Morrison e coll. 1986; Agid e coll. 1987). D'altra parte, la perdita dei neuroni colinergici contenuti nel nucleo basale di Meynert non implica necessariamente l'esistenza di altre lesioni tipiche della malattia di Alzheimer (Gaspar e Gray 1984; Jellinger 1986a; Jellinger 1987). Gibb e coll. (1989) hanno recentemente osservato che esistono casi in cui le lesioni tipiche del morbo di Parkinson coesistono con quelle della malattia di Alzheimer, ma l'incidenza percentuale di queste forme non è superiore a quella prevedibile in base ad una coincidenza casuale dei due processi morbosi. Oltre a questi casi, in cui è possibile osservare i reperti clinici ed autoptici delle due forme morbose, vi sono (1) pazienti con demenza di Alzheimer, in cui si osserva la presenza di corpi di Lewy accanto ai reperti neuropatologici tipici della malattia di Alzheimer, e (2) pazienti parkinsoniani in cui si osserva la presenza di degenerazione neurofibrillare e di placche senili, con un'incidenza superiore a quella normale, accanto ai reperti tipici del morbo di Parkinson.

Genotipo e influenza ambientale

Ereditarietà

Le controversie sul ruolo svolto dai fattori genetici nella eziologia del morbo di Parkinson risalgono a più di cent'anni fa. Charcot (1872-1873) ha affermato che il morbo di Parkinson non "presenta alcuna incidenza familiare. Le osservazioni che hanno indotto a credere l'opposto si riferiscono a tremori parziali [...] che rientrano nella categoria dei tic convulsivi". Un secolo dopo, Duvoisin (1984) ha affermato, con altrettanta determinazione, che "i fattori genetici rivestono un ruolo trascurabile nell'eziologia del morbo di Parkinson".

La raccolta di dati a favore dell'incidenza familiare di questa malattia risale almeno agli inizi di questo secolo (Gowers 1886; Hart 1904). In seguito, Mjönes (1949), in Svezia, ha calcolato che il 22% dei casi da lui osservati aveva un'incidenza familiare; egli, però, ha valutato ai fini della diagnosi solo la presenza di tremore, ed è perciò verosimile che abbia incluso anche pazienti con tremore essenziale. Basandosi su questi studi (in nessuno dei quali c'è il confronto dei dati con l'indice di prevalenza nella comunità) Kurland (1958) ha affermato che "il peso dell'evidenza di cui oggi disponiamo sembra favorire l'ipotesi genetica, almeno per un vasto gruppo di casi idiopatici". Sono state ipotizzate diverse modalità di trasmissione ereditaria: sia autosomica dominante con penetranza incompleta (Allan 1937; Mjönes 1949; Kurland 1958; Gudmundsson 1967; Strang 1970), che autosomica recessiva (Dastur 1956). La possibilità di una trasmissione eterosomica è stata citata solo da Johnston e McKusick in occasione del secondo congresso internazionale di genetica umana (Roma, 6-12 settembre 1961), ma non risulta pubblicata su riviste internazionali. Inoltre, Myrianthopoulos e coll. (1969) hanno osservato un'incidenza di morbo di Parkinson nei familiari di pazienti con parkinsonismo indotto da neurolettici più elevata rispetto a

quella dei familiari di soggetti trattati con neurolettici, ma privi di segni parkinsoniani.

Nel tentativo di giustificare l'esistenza di dati sperimentali contrastanti, Martin e coll. (1973) hanno proposto l'esistenza di un "modello poligenico con soglia", mentre altri hanno semplicemente ipotizzato che i fattori genetici svolgono un ruolo predisponente, ma non direttamente causale (Kondo e coll. 1973; Barbeau e Pourcher 1982; Roy e coll. 1983; Barbeau e Roy 1984). Entrambe le ipotesi implicano che, in assenza di un'eredità diretta della malattia, i pazienti nascano con una suscettibilità genetica a contrarre il morbo di Parkinson, che richiede l'intervento di altri fattori (soprattutto ambientali) perché il fenomeno si verifichi. C'è da sottolineare, però, che i diversi studi basati su questa impostazione non sono stati in grado di quantificare in modo univoco il coefficiente di ereditarietà, cioè il grado in cui i fattori ereditari contribuiscono all'insorgenza della malattia. La considerazione più naturale è che l'estrema differenza di opinioni sull'incidenza dei fattori genetici nel morbo di Parkinson sia giustificata da errori diagnostici. In primo luogo è evidente che alcuni studi genetici sono chiaramente viziati da imprecisione diagnostica. Ad esempio, non vi è dubbio che vi sia stato un eccesso diagnostico nel lavoro di Allan (1937), che ha osservato 65 casi di morbo di Parkinson idiopatico, 45 dei quali avevano parenti stretti anch'essi colpiti da "paralisi agitante". Duvoisin (1984) ha ipotizzato che queste famiglie fossero in realtà colpite da atrofia olivo-ponto-cerebellare. In secondo luogo, è possibile che l'incidenza di fattori tossici ambientali sia responsabile della comparsa del morbo di Parkinson in agglomerati familiari residenti in aree rurali e dotati, comunque, di abitudini alimentari e di vita comuni.

Il rapporto tra tremore essenziale e morbo di Parkinson rappresenta un argomento molto dibattuto. Il primo commento sull'esistenza di un collegamento tra le due forme morbose risale a Gowers (1886), il quale ha affermato che "il tremore non progressivo è occasionalmente osservato nei parenti" di pazienti con morbo di Parkinson. Egli ha poi anche descritto casi clinici con caratteri intermedi tra le due forme morbose. Si deve poi a Critchley (1949) l'ipotesi, dotata di un certo seguito, che il tremore essenziale rappresenti una forma incompleta di morbo di Parkinson. Questa impostazione ha contribuito significativamente ad ampliare la variabilità degli studi genetici e a complicarne l'interpretazione. Ad esempio, in uno studio che ha rappresentato il primo lavoro genetico di riferimento sul morbo di Parkinson, Mjönes (1949) ha escluso le forme di "tremore ereditario", ma ha incluso nel calcolo dei parenti colpiti i soggetti con tremore di lunga durata e privi di altri segni parkinsoniani; egli ha così contato 162 casi di parkinsonismo tra i parenti di 79 dei suoi 194 casi probanti (si tratta, perciò, del 40,7%) e ha tratto la conclusione che la malattia sia ereditata con forma autosomica dominante, con una penetranza del 60%. Secondo l'autore, la parentela con il soggetto probante costituisce una "indicazione diagnostica" senza la quale "numerose forme iniziali o abortive [di morbo di Parkinson] sarebbero certamente classificate come tremore essenziale". Duvoisin (1984; Duvoisin e coll. 1969) ha mostrato come l'esclusione delle forme con diagnosi dubbia alteri completamente le conclusioni di questo studio.

Oggi il tremore essenziale è inquadrato come una forma nosografica distinta dal morbo di Parkinson; d'altra parte, la rilettura dei dati di Mjönes (1949) alla luce del rapporto esistente tra le due forme morbose suggerisce l'ipotesi che esse siano collegate in modo non casuale. Larsson e Sjögren (1960) hanno osservato che nei parenti di pazienti con tremore essenziale vi è una incidenza particolarmente elevata di diverse malattie neurologiche. Duvoisin e coll. (1969) hanno osservato la stessa incidenza di tremore essenziale (3,4%) sia nei parenti che negli affini dei pazienti affetti da morbo di Parkinson. Al contrario, altri ricercatori hanno osservato un aumento dell'inci-

denza di tremore essenziale nei parenti dei pazienti parkinsoniani. Per spiegare la differente incidenza di familiarità riscontrata nei diversi studi Barbeau ha sostenuto l'esistenza di sottogruppi di parkinsonismo familiare. Infatti, in una revisione dei casi di parkinsonismo giovanile (con esordio prima dei 40 anni) Barbeau e Pourcher (1982) hanno riscontrato un'incidenza di positività anamnestica familiare per parkinsonismo o tremore più elevata che nei controlli. Nella popolazione generale dei loro pazienti parkinsoniani gli stessi autori (Roy e coll. 1983; Barbeau e Roy 1984) hanno poi identificato due ulteriori sottogruppi di pazienti: la "sindrome parkinsoniana associata a tremore essenziale" e la "sindrome metabolica rigido-acinetica familiare". La prima ha una trasmissione autosomica dominante e costituisce circa il 10% dei casi di morbo di Parkinson; la seconda costituisce circa il 3-4% dei casi di morbo di Parkinson e, a detta degli autori, è trasmessa in modo autosomico recessivo. La metodologia su cui si basano i dati relativi alla ereditarietà è stata oggetto di critiche molto specifiche (Duvoisin 1984). Pertanto, i due sottogruppi descritti da Barbeau costituiscono certamente interessanti osservazioni cliniche, ma non indicano caratteri di ereditarietà sicuri a meno di non essere considerati "forme morbose nuove, distinte dal morbo di Parkinson" (Duvoisin 1984).

Hornabrook e Nagurney (1976) hanno calcolato che i papuani con tremore essenziale corrono un rischio 35 volte maggiore di presentare un parkinsonismo rispetto alla popolazione sana. Uno studio epidemiologico condotto in Finlandia su di un'ampia popolazione di pazienti non ha rivelato invece la presenza di alcun rapporto di coincidenza tra il morbo di Parkinson ed il tremore essenziale (Marttila e coll. 1984). D'altronde, Geraghty e coll. (1985) hanno calcolato che nei pazienti texani con tremore essenziale di lunga durata vi è una prevalenza di morbo di Parkinson 24 volte maggiore che nella popolazione normale. Inoltre, Lang e coll. (1986) hanno riscontrato una maggior incidenza di familiarità per tremore essenziale nei pazienti parkinsoniani rispetto a una popolazione di confronto (15,7% contro 5,6%); essi hanno anche osservato che nel 3,8% dei pazienti parkinsoniani esiste una trasmissione autosomica dominante e che il tremore essenziale precede il morbo di Parkinson solo nello 1,3% dei pazienti.

Uno dei metodi più utili per chiarire gli aspetti genetici di una malattia consiste nel paragonare il coefficiente di concordanza nei gemelli monozigotici e in quelli dizigotici. Pertanto, negli Stati Uniti è stato condotto uno studio in collaborazione su scala nazionale (Duvoisin e coll. 1981; Ward e coll. 1983a), che ha raccolto i dati relativi a 43 coppie monozigotiche e a 19 dizigotiche in cui uno dei gemelli era ammalato di morbo di Parkinson. Il risultato ha indicato l'esistenza di una concordanza certa in una sola coppia gemellare, e di una concordanza probabile soltanto in un'altra. È possibile correggere i dati con il calcolo dei casi clinici dubbi, il che permette di elevare il rapporto a 4 su 48 nei monozigotici e a 1 su 19 nei dizigotici. Si tratta, in sostanza, di dati che negano l'esistenza di differenze significative tra gemelli mono- e dizigotici e tendono ad escludere il ruolo dei fattori genetici in questa malattia. Va anche detto, però, che l'anno successivo due dei coautori di questo studio (Eldridge e Ince 1984) hanno ridimensionato le conclusioni raggiunte in precedenza e hanno sottolineato la necessità di ampliare ancora la casistica sui gemelli. Più recentemente, Koller e coll. (1985) hanno descritto un'altra coppia di gemelli monozigotici affetti da morbo di Parkinson, e un'altra coppia di gemelli monozigotici concordanti è stata poi presentata da Jankovic e Reches in occasione dell'ottavo congresso internazionale sul morbo di Parkinson (New York, 9-12 giugno 1985). In sintesi, quindi, fino a che non saranno disponibili casistiche molto ampie, bisogna ritenere che lo studio dei gemelli ha in sostanza ridimensionato le ipotesi che il morbo di Parkinson sia una malattia ereditaria. Questo cambiamento di impostazione è riassunto dai calcoli retrospettivi di Kondo: que-

sti nel 1973 (Kondo e coll. 1973) ha calcolato un coefficiente di ereditarietà di 0,80, e, più recentemente (Kondo 1986), dopo l'acquisizione dei dati sui gemelli, ha valutato un coefficiente di 0,22.

Recentemente è stata descritta una forma morbosa ereditaria caratterizzata da parkinsonismo, depressione e carenza di taurina. Si tratta di un quadro clinico distinto dal morbo di Parkinson, la cui identificazione non altera i risultati degli studi appena citati. Perry e coll. (1975) hanno osservato una famiglia in cui sette soggetti appartenenti a tre generazioni successive erano colpiti da questa sindrome. I sintomi compaiono verso la fine della quinta decade di vita e portano a morte nell'arco di 4-6 anni. Il quadro clinico esordisce con i segni tipici di una forma depressiva, associata a riduzione dell'iniziativa sociale, sonnolenza, astenia, alterazioni del sonno e perdita di peso. I segni parkinsoniani compaiono generalmente dopo uno o due anni di decorso clinico; sono caratterizzati da acinesia, amimia, rigidità assiale e tremore. In tutti i pazienti sono comparse, infine, alterazioni della parola, della deglutizione e della respirazione; la morte è stata apparentemente provocata da una insufficienza respiratoria di tipo centrale. Lo studio istologico ha evidenziato perdita cellulare e gliosi localizzate soltanto nella sostanza nera (sia nella parte compatta che in quella reticolata). In uno di questi pazienti è stata osservata una riduzione della concentrazione di taurina nel plasma, nel liquor ed in tutte le regioni dell'encefalo. Nel cervello sono state misurate concentrazioni normali degli altri aminoacidi. Purdy e coll. (1979) hanno osservato quattro soggetti di tre generazioni successive, appartenenti ad una famiglia diversa dalla precedente. Il quadro clinico era molto simile a quello già descritto ed i segni parkinsoniani, presenti fin dall'inizio in associazione al quadro depressivo, erano caratterizzati da amimia, bradicinesia e rigidità degli arti con segno della ruota dentata. La morte è sopraggiunta, entro tre anni dall'inizio dei sintomi, per una insufficienza respiratoria di tipo centrale. Il quadro istologico ha rivelato la presenza di perdita cellulare e di gliosi nella sostanza nera, di perdita cellulare nella testa del nucleo caudato e di gliosi della sostanza reticolare pontina. In questi pazienti è stata osservata una concentrazione di taurina plasmatica e liquorale ai limiti inferiori della norma. In entrambi gli studi è stata osservata una scarsa efficacia sia della terapia antidepressiva che di quella antiparkinsoniana.

In sintesi, se si esclude o si ridimensiona il ruolo eziologico dei fattori genetici viene in conseguenza enfatizzato quello dei fattori ambientali, cioè degli agenti infettivi virali (poiché non vi è ragione di ipotizzare un'eziologia batterica) e degli agenti chimici. Il parkinsonismo virale esiste ed è prodotto soprattutto dall'encefalite letargica. La sindrome parkinsoniana postencefalitica costituisce un quadro clinico evidentemente diverso da quello del morbo di Parkinson; tuttavia, lo studio di questa forma morbosa, oggi poco diffusa, ha fatto sorgere l'idea che lo stesso morbo di Parkinson fosse di natura virale e ha avuto un ruolo importante nella formazione culturale di alcune generazioni di neurologi.

Virus

L'encefalite letargica è comparsa soprattutto nella decade 1916-26 e poi è divenuta progressivamente sempre più rara; è possibile che esistano ancora dei casi sporadici, la cui incidenza, però, è oggi certamente irrilevante (Blattner 1956; Hunter e Jones 1966; Williams e coll. 1979a). Secondo Hall (1924), i primi casi sono comparsi qualche anno prima della descrizione di Economo (1917), che ha conferito l'eponimo a questa forma morbosa. La malattia esordiva in genere con i sintomi di una infezione respiratoria non grave. A questi segni prodromici seguiva la comparsa acuta o subacuta di sonnolenza, associata a paralisi bulbare e ad uno stato rigido-acinetico. La mortalità era molto elevata (circa il 40% dei casi; Duvoisin e Yahr 1965). Coloro che su-

peravano questa fase andavano incontro ad uno stadio cronico evolutivo, denominato inizialmente "encefalite cronica" e poi "parkinsonismo postencefalitico". A tre anni di distanza dalla guarigione della fase acuta circa un terzo dei pazienti presentava esiti parkinsoniani; a cinque anni, la quota dei pazienti con parkinsonismo era del 50% (Parsons 1928; Zeigler 1928; Harris e Cooper 1937; Nielsen 1953). Secondo Borthwick (1931) tutti i casi postencefalitici mostravano segni parkinsoniani "di qualche tipo". Tra gli esiti tardivi non mancavano quasi mai le alterazioni della personalità e i tratti neurastenici.

La sindrome parkinsoniana secondaria a encefalite letargica era dotata di caratteri clinici caratteristici. A differenza che nel morbo di Parkinson, il quadro clinico compariva generalmente nella seconda o nella terza decade di vita. Wilson (1940) ha riferito che "in epoca pre-epidemica la paralisi agitante giovanile costituiva una rarità assoluta, mentre oggi è molto comune". Nella forma postencefalitica era presente un insieme di sintomi mai osservati prima di allora nelle forme parkinsoniane: paralisi dei nervi cranici, distonia, corea, atetosi, anomalie del comportamento e crisi oculogire. La sintomatologia clinica del parkinsonismo postencefalitico è, pertanto, significativamente diversa da quella del morbo di Parkinson. Questa affermazione è anche confermata da uno studio abbastanza recente di Duvoisin e Yahr (1965) e dalla valutazione degli effetti del trattamento con l-DOPA. Quest'ultimo aspetto è descritto in modo esemplare nel volume di Sachs (1973), che illustra con una narrativa indimenticabile la peculiarità della sindrome parkinsoniana postencefalitica. Questa valutazione *a posteriori* non deve far dimenticare che per molti anni le due forme morbose siano state ritenute equivalenti. Basta rileggere le cartelle cliniche degli anni Trenta e Quaranta, per rendersi conto del fatto che per molti medici le espressioni encefalite cronica e parkinsonismo fossero divenute sinonimi. È accaduto frequentemente, perciò, che casi clinici tipici di morbo di Parkinson siano stati etichettati semplicemente come forme postencefalitiche (si veda, a questo proposito: Keschner e Sloane 1931). In pratica, bastava un semplice episodio influenzale per indurre ad identificare una forma idiopatica come postencefalitica. La postulata identità delle due forme morbose spiega anche lo studio di Poskanzer e Schwab (1961), i quali hanno osservato che l'età di insorgenza dei casi curati presso l'ospedale generale del *Massachusetts* di Boston si era progressivamente accresciuta, da una media di 32,4 nel periodo 1920-24 a una media di 59,4 negli anni 1955-59. Da qui deriva la loro ipotesi, secondo cui la quasi totalità dei casi di "paralisi agitante" osservati negli anni Sessanta appartenessero alla stessa coorte di pazienti sopravvissuti all'epidemia di encefalite letargica, e la predizione che il morbo di Parkinson sarebbe in pratica scomparso intorno agli anni Ottanta. Questa ipotesi (oggi palesemente negata dal mancato verificarsi dell'evento previsto) ha suscitato un notevole interesse durante il decennio scorso. La principale critica allora avanzata sottolineava che l'età media di insorgenza si era in realtà mantenuta nella sesta decade di vita per tutto il secolo precedente l'epidemia, ed era improvvisamente scesa in occasione di questa.

Nel primo dopoguerra le forme postencefalitiche erano certamente più frequenti del morbo di Parkinson. La revisione statistica dei casi di parkinsonismo osservati nelle cliniche neurologiche londinesi negli anni 1900-1942 (Dimsdale 1946) mostra che, nella decade 1920-30, le forme postencefalitiche costituivano i due terzi dei casi osservati. La graduale scomparsa dell'encefalite letargica dopo il 1926 ha modificato il rapporto tra casi idiopatici e postencefalitici. La stessa casistica londinese (Dimsdale 1946) indica che nella decade 1930-40 i casi postencefalitici costituivano circa la metà di tutte le forme di parkinsonismo. Hoehn e Yahr (1967) hanno osservato che solo il 12% dei casi clinici studiati presso il loro centro negli anni 1949-64 era costituito da forme postencefalitiche. È nozione comune che i casi di parkinsonismo postencefalitico siano

oggi estremamente rari e i pochi pazienti ancora osservati costituiscono per lo più le ultime frange dei soggetti colpiti durante l'epidemia di encefalite letargica.

Nonostante il riscontro neuropatologico abbia lasciato fin dall'inizio pochi dubbi sulla natura encefalitica di questa forma morbosa (McAlpine 1926; Hallervorden 1933), non è stato mai possibile isolarne l'agente patogeno. Il fatto che nell'America del nord l'encefalite letargica sia comparsa subito dopo la pandemia influenzale del 1918-19 ha suggerito l'ipotesi che esista un legame diretto tra queste due forme morbose (Crookshank 1927). Malgrado la maggior parte degli studi abbia, però, negato un nesso causale con l'influenza (McNalty 1927; Flexner 1928; Zinnser 1928; Neal 1942), questa ipotesi è stata ripresa in numerose occasioni, fino ad oggi. Nel cervello di pazienti con esiti di encefalite letargica, Gamboa e coll. (1974) hanno osservato la presenza di anticorpi per il virus influenzale. È possibile, però, che gli anticorpi usati in questo studio fossero poco specifici, poiché né Marttila e coll. (1977) né Elizan e coll. (1979), che hanno studiato alcuni ceppi di influenza suina molto simili al virus responsabile della pandemia del 1918-19, sono stati in grado di replicare tali risultati. Isgreen e coll. (1976a) hanno ritenuto che l'encefalite letargica rappresenti una sequela dell'influenza, legata a: (1) una invasione diretta dell'encefalo da parte del virus influenzale, (2) una sua modificazione con peculiari caratteristiche neurotrope oppure (3) l'azione patogena di un virus encefalitico capace di contagiare, dopo un episodio influenzale, i soggetti predisposti.

L'encefalite letargica non è l'unica encefalite virale in grado di provocare sindromi parkinsoniane. Oggi si ritiene che nella fase acuta di molte encefalopatie virali sia frequentemente possibile osservare un parkinsonismo caratterizzato da una sintomatologia benigna, che si protrae durante la convalescenza, e solo raramente dà luogo a forme persistenti. In 200 pazienti con infezione acuta da encefalite giapponese B, Dickerson e coll. (1952) hanno osservato tremore digitale, labiale o palpebrale nel 90% dei casi, e una *facies* amimica nel 75%: queste manifestazioni sono durate per diverse settimane. Dati analoghi sono stati raccolti nelle encefaliti da morbillo (Meyer 1943), da varicella (Kurland 1958), da poliovirus (Marinesco e Draganesco 1928; Warembourg e coll. 1962), da virus Coxsackie (Poser e coll. 1969), e in altre encefalopatie di verosimile natura virale (Isgreen e coll. 1976a). È stato anche descritto un caso di parkinsonismo transitorio, curato con l-DOPA, in una giovane donna convalescente da encefalite equina occidentale (Schultz e coll. 1977). Le descrizioni di sequele parkinsoniane sono più rare. In uno studio su 15 pazienti colpiti da encefalite equina occidentale, Mulder e coll. (1951) hanno osservato che 6 casi presentavano esiti gravi, caratterizzati da "una sindrome clinica simile al parkinsonismo che segue l'encefalite letargica". Essi hanno però studiato questi pazienti solo per pochi mesi. In altri casi, in cui è stato osservato un tipico parkinsonismo con insorgenza tardiva, è difficile dimostrare l'esistenza di un nesso causale tra l'infezione e la patologia motoria (encefalite equina occidentale: Finley 1958; Riggs e Finley 1960; meningoencefalite da Coxsackie B: Walters 1960; herpes oftalmico: Strong 1952). Goto (1962) ha invece notato la presenza di tremore e di rigidità nello 11,6% dei soggetti appartenenti a una popolazione di 143 pazienti sopravvissuti all'epidemia di encefalite giapponese B, osservata a Tokyo nel 1948.

I dati fin qui esposti indicano che le encefaliti da virus convenzionali producono parkinsonismi diversi dalla malattia idiopatica, ma non permettono di escludere che il morbo di Parkinson derivi da agenti infettivi non convenzionali, come accade, ad esempio, per la malattia di Jakob-Creutzfeldt e il kuru. La prova decisiva per affermare questa possibile patogenesi consiste nel dimostrare la trasmissibilità della malattia mediante inoculazione di materiale cerebrale, un dato che non è stato mai ottenuto per il morbo di Parkinson, no-

nostante numerosi tentativi (Gibbs e Gajdusek 1973, 1982). L'unica forma di parkinsonismo per la quale è stata ipotizzata una natura trasmissibile, cioè il complesso sclerosi laterale amiotrofica-parkinsonismo-demenza di Guam, costituisce in realtà una forma morbosa tossica, come si dirà più avanti.

Sostanze chimiche

Gli studi sui gemelli, citati in precedenza, hanno indicato l'esistenza di un lungo periodo prodromico, il cui inizio può essere tracciato molti anni prima dell'insorgenza dei sintomi. È questo il caso, ad esempio, delle abitudini di fumo e del profilo di personalità, che accomunano i casi probanti e i loro fratelli gemelli. Nonostante Golbe e coll. (1986) non siano stati in grado di confermare questa osservazione, molti ricercatori hanno notato l'esistenza di una correlazione negativa tra l'abitudine di fumare e il morbo di Parkinson (Nefzeger e coll. 1968; Kessler e Diamond 1971; Bauman e coll. 1980); Kessler e Diamond (1971) hanno anche ritenuto che la nicotina produca un effetto protettivo nei confronti della malattia. Le altre ipotesi avanzate più recentemente per spiegare lo stesso fenomeno si ricollegano ai due meccanismi fondamentalmente implicati nella patogenesi del morbo di Parkinson: la tossicità da radicali liberi e quella da neurotossine selettive. In linea con la prima ipotesi è stato ipotizzato che il monossido di carbonio e i cianuri contenuti nel fumo di sigaretta producano un ambiente riducente a livello della parte compatta della sostanza nera (Perry e coll. 1982); in linea con la seconda interpretazione patogenetica è stato suggerito che i composti piridinici inalati con il fumo di sigaretta competano con una neurotossina parkinsonizzante (lo MPP^+ o un'altra sostanza analoga) e ne impediscano l'ingresso nei neuroni dopaminergici (Golbe e coll. 1986). D'altra parte, l'osservazione di una ridotta incidenza di alcolismo e di un minore spirito di avventura nei pazienti con morbo di Parkinson (Pollock e Hornabrook 1966) avvalora l'ipotesi secondo cui l'abitudine di fumare corrisponda ad un tratto del carattere tipico dei pazienti che non sviluppano la malattia. Infatti, dato che l'abitudine di fumare si instaura in adolescenza o subito dopo, è chiaro che, qualora si escluda una funzione protettiva delle sostanze contenute nel fumo è necessario ritenere che i pazienti destinati ad essere portatori del morbo di Parkinson presentino tratti di comportamento particolari identificabili fin dall'adolescenza e collegati con la loro tendenza a sviluppare la malattia.

È nota da tempo la possibilità che il morbo di Parkinson possa essere prodotto da sostanze chimiche presenti nell'ambiente; sono state infatti descritte epidemie localizzate in miniere di manganese nel Cile, a Cuba e negli Stati Uniti (Cotzias 1958; Barbeau 1984a), nell'isola di Guam (nell'arcipelago delle Marianne; Hirano e coll. 1961a), nella penisola di Kii (in Giappone; Yase e coll. 1968) e, più recentemente, in comunità agricole che bevono acqua di pozzo (Rajput e coll. 1986). L'ipotesi di una genesi ambientale del morbo di Parkinson ha ricevuto un impulso molto importante dopo la scoperta dell'intossicazione accidentale umana con MPTP. Come si dirà più avanti (pag. 245), il metabolita tossico è rappresentato dallo ione 1-metil-4-fenil-piridinico (MPP^+; Markey e coll. 1984; Chiba e coll. 1984; Irwin e Langston 1985), che riveste un notevole interesse a causa della sua somiglianza strutturale con il paraquat, un erbicida molto diffuso (Barbeau e coll. 1985b).[63] Barbeau e coll. (1985a) hanno dimostrato nella rana che il paraquat è dotato di una tossicità simile a quella dello MPP^+ solo qualora venga somministrato in associazione con un inibitore del citocromo P_{450}. Queste considerazioni consentono di supporre che i pesticidi costituiscano una categoria di contaminanti ambientali ca-

63. Lo MPP^+ è stato anche posto in commercio come erbicida, con il nome *Cyperquat*.

paci di provocare l'insorgenza di morbo di Parkinson. Barbeau e coll. (1986) hanno condotto uno studio epidemiologico basato sulle notule di pagamento rilasciate dai medici del Quebec. Queste contengono la diagnosi e l'indirizzo del paziente, perciò non è stato difficile tracciare una mappa delle aree postali di tutta la provincia. In questo modo, è stato possibile scoprire una netta differenza della prevalenza morbosa nei diversi bacini idrografici della provincia del Quebec; questi dati sono risultati poi in accordo con le informazioni di mercato relative alla vendita di prodotti farmaceutici a base di l-DOPA nella stessa provincia. Gli autori dello studio non ascrivono al caso il fatto che l'area con maggior prevalenza di pazienti corrisponda al cosiddetto "giardino del Quebec", dove si realizza circa lo 80% della produzione commerciale di verdura e si compie un uso massiccio di vari tipi di pesticidi (erbicidi, fungicidi, oli minerali e insetticidi). Aquilonius e Hartvig (1986) hanno valutato le bollette di vendita dei prodotti a base di l-DOPA per identificare la distribuzione regionale del morbo di Parkinson in Svezia. Essi hanno osservato che l'incidenza del consumo è particolarmente elevata in una contea, dove le industrie prevalenti sono costituite da segherie, cartiere e fonderie per leghe di acciaio, e hanno ipotizzato che la notevole concentrazione di metalli pesanti sia responsabile dell'elevata incidenza di morbo di Parkinson in quest'area.

L'identificazione del complesso sintomatologico costituito da sclerosi laterale amiotrofica, parkinsonismo e demenza, presente nell'isola di Guam, costituisce l'esempio più importante di una malattia neurologica degenerativa causata da sostanze alimentari. La prima osservazione risale a Zimmerman (1945), un anatomopatologo della marina statunitense, che ha riferito della morte, nell'arco di un mese, di sette indigeni Ciamorro affetti da sclerosi laterale amiotrofica, in due dei quali egli aveva confermato la diagnosi con autopsia. A questa osservazione è seguita quella di altri medici militari in servizio a Guam (Koerner 1952; Arnold e coll. 1953; Tillema e Wijnberg 1953); i loro resoconti hanno suscitato l'interesse di studiosi, che si sono recati a Guam per studiare il fenomeno. Mulder e Kurland (Mulder e coll. 1954; Kurland e Mulder 1954), provenienti dall'Istituto di sanità statunitense, hanno confermato che la malattia dei Ciamorro era indistinguibile dalla sclerosi laterale amiotrofica e hanno notato che l'incidenza di questa malattia seguiva una peculiare distribuzione geografica: era particolarmente frequente in alcuni villaggi situati sul versante meridionale di Guam e nell'adiacente isola di Rota; era invece poco diffusa tra i Ciamorro di Saipam e non colpiva i soggetti che vivevano nelle altre isole degli arcipelaghi delle Marianne e delle Caroline. Questa forma morbosa era anche caratterizzata da una peculiare incidenza familiare, per cui più di un terzo degli individui colpiti aveva parenti con questa malattia. Il fenomeno ha naturalmente suggerito l'ipotesi che la malattia di Guam fosse ereditaria (Kurland e Mulder 1955). Steele e Guzman (1987) hanno invece scoperto che si tratta delle conseguenze di differenti abitudini familiari nella preparazione del cibo. I Ciamorro, infatti, sono a conoscenza del fatto che i semi da essi utilizzati contengono un veleno; perciò essi li inzuppano nell'acqua per poi asciugarli al sole, al fine di rimuovere la sostanza tossica. Questo procedimento varia, però, notevolmente in rapporto alle tradizioni familiari, che permettono di ottenere farine di sapore e consistenza caratteristicamente diverse. Così, alcune famiglie inzuppano i semi solo per una notte, mentre altre li tengono in acqua per settimane; talune li bagnano in acqua dolce (corrente o no, con un numero molto variabile di cambi), altre in acqua salata. Accade, perciò, che alcuni nuclei familiari si nutrano con cibo decontaminato, mentre altri assumano la tossina in quantità variabili, ma così costanti in ciascun nucleo familiare, da suggerire l'esistenza di una trasmissione ereditaria.

In seguito, Hirano e Kurland hanno identificato una seconda sindrome neurologica dei Ciamorro, da essi denominata "complesso

parkinsonismo-demenza'' (Hirano e coll. 1961a), caratterizzata dalla presenza di perdita cellulare, di degenerazioni neurofibrillare e granulovacuolare diffuse (Hirano e coll. 1961b). Gli stessi autori hanno anche osservato che un reperto neuropatologico simile era anche presente nella sclerosi laterale amiotrofica di Guam. Gli studi successivi hanno portato alla identificazione di una entità nosologica unica (Anderson e coll. 1979; Chen 1981; Perl e coll. 1982). La chiave eziologica è stata fornita da Forsberg, un botanico molto esperto di piante australi (Kurland 1972), il quale ha notato che i Ciamorro si alimentavano con semi di cicadine (*Cycas circinalis*), una delle numerose piante tossiche presenti nell'isola, la cui tossina principale è la cicasina (Whiting 1963). Nonostante la preparazione del cibo utilizzato dai Ciamorro privasse i semi della loro tossicità acuta (Whiting 1964), ciò non escludeva la possibilità esistessero sostanze dotate di forme di tossicità ad espressione subacuta o cronica. L'osservazione che la cicasina è priva di tossicità per il sistema nervoso ha stimolato le ricerche sugli altri composti contenuti nelle cicadine, tra cui quello dotato di maggiore tossicità è la β-N-metilamino-L-alanina (BMAA; Vega e Bell 1967). Nell'aprile 1986 Spencer e coll. (1986) hanno finalmente riferito di essere riusciti a provocare sperimentalmente un disturbo motorio caratterizzato da segni piramidali, da perdita di forza degli arti, da tremore degli arti superiori, da bradicinesia e da alterazioni del comportamento in due saimiri nutriti con alte dosi di BMAA.

I dati raccolti dagli studi clinici eseguiti a Guam proiettano nuova luce sulla possibile eziologia tossica di molte malattie degenerative del sistema nervoso, tra cui il morbo di Parkinson. Steele e Guzman (1987) hanno citato il caso paradigmatico di una donna saipanese e di suo figlio, entrambi ammalatisi nel 1978, diciannove anni dopo un banchetto in cui si è verificata l'unica ingestione di cibo preparato con due chili di farina di cicadine, e diviso tra sei commensali. Le cicadine non sono presenti a Saipan, e questo evento costituisce l'unica esposizione dei pazienti alla farina di cicadine. La madre ha presentato un parkinsonismo e suo figlio una sclerosi laterale amiotrofica. Gli stessi autori hanno raccolto altri casi indicativi della possibilità che un'unica esposizione alla sostanza tossica possa provocare la sindrome di Guam dopo molti anni di latenza.

Ipotesi patogenetiche

Calne e Langston (1983) hanno cercato di tracciare una teoria sulla patogenesi del morbo di Parkinson basandosi sulla combinazione di due importanti ipotesi patogenetiche: il ruolo dei fattori ambientali, qui discusso, e quello dell'invecchiamento cerebrale, che è in relazione alla costituzione genetica di ciascun individuo.

Non è possibile negare l'importanza dei fattori legati all'invecchiamento nella genesi del morbo di Parkinson. Taluni ricercatori hanno proposto che il morbo di Parkinson rappresenti semplicemente un'accentuazione del normale processo di invecchiamento cerebrale, ma questa ipotesi riduttiva è stata ormai confutata (Calne e Langston 1983). Carlsson e Winblad (1976) hanno osservato per primi che, con l'avanzare degli anni, nel corpo striato si verifica una progressiva deplezione di dopamina, del 5-8% per decade. Calne e Langston (1983) hanno, poi, avanzato l'ipotesi che la riduzione della dopamina contenuta nel corpo striato, che avviene gradualmente durante l'invecchiamento, si sommi all'effetto di fattori ambientali ai quali il paziente sia stato esposto in età giovanile o adulta. È opinione corrente che i sintomi parkinsoniani compaiano quando la dopamina contenuta nel corpo striato si riduca almeno dello 80% rispetto ai valori normali (Bernheimer e coll. 1973; Riederer e Wuketich 1976). Pertanto, è possibile supporre che i soggetti in cui vi è una deplezione inferiore allo 80% siano asintomatici. In questi la ulteriore deplezione dopaminergica, naturalmente legata all'età, può consentire il

raggiungimento della soglia critica che produce la comparsa dei sintomi parkinsoniani (figura 61). Per verificare questa ipotesi, J.W. Langston (comunicazione personale) tiene in osservazione un gruppo di giovani farmacodipendenti che hanno assunto MPTP e non presentano sintomi parkinsoniani, nonostante la tomografia ad emissione di positroni evidenzi la presenza di una deplezione dopaminergica del neostriato (Calne e coll. 1985). L'ipotesi qui riferita prevede che questi soggetti siano candidati a presentare un morbo di Parkinson con l'avanzare dell'età.

Secondo l'ipotesi di Calne e Langston (1983), quindi, la degenerazione dei neuroni dopaminergici contenuti nella sostanza nera è causata da un processo degenerativo simile a quello che caratterizza l'invecchiamento cerebrale naturale. La differenza rispetto all'invecchiamento naturale consiste nella presenza di un insulto tossico ambientale precoce, capace di ridurre il normale patrimonio cellulare della sostanza nera. McGeer e coll. (1988) hanno invece dimostrato che nel morbo di Parkinson c'è un'attività degenerativa più elevata che nei soggetti non parkinsoniani di pari età. Dato che la presenza di gliosi non è un indice attendibile della progressione della malattia, essi hanno utilizzato metodiche immunoistochimiche per colorare la microglia, la cui proliferazione indica l'esistenza e l'entità di processi riparativi in fase attiva. McGeer e coll. (1988) hanno misurato la quantità di noduli microgliali, che sono generalmente l'espressione della presenza di neuronofagia. Nei pazienti parkinsoniani sono stati osservati in media 196 noduli gliali per campo contro i 16 contati nei soggetti di controllo. Questi dati indicano che il morbo di Parkinson è caratterizzato da un processo di degenerazione cellulare particolarmente attivo nella sostanza nera, che non ha corrispettivi nel cervello dei pazienti non parkinsoniani. È possibile supporre che il processo degenerativo sia mantenuto attivo dalla sempre maggiore attivazione metabolica e funzionale dei neuroni dopaminergici residui, che produce un circolo vizioso a sua volta in grado di accelerarne la degenerazione.

Attualmente vi sono due principali linee di ricerca sulla patogenesi della morte cellulare dei neuroni dopaminergici nigrostriatali nel morbo di Parkinson: la produzione di radicali liberi e l'accumulo di neuromelanina. A queste si aggiunge la possibilità che esistano sostanze tossiche simili allo MPTP, capaci di distruggere i neuroni attraverso l'inibizione dell'attività ossidativa mitocondriale, come si dirà più avanti (pag. 245).

L'ipotesi che sottolinea il ruolo patogenetico dei radicali liberi deriva dalla constatazione che le concentrazioni di dopamina sono molto più elevate nel corpo striato che nel resto dell'encefalo. Ogni mole di dopamina ossidata dalle MAO produce una mole di perossido di idrogeno. L'elevata concentrazione di perossido d'idrogeno (e forse anche di altri radicali liberi) può danneggiare le cellule nervose. I neuroni contengono naturalmente numerosi enzimi capaci di proteggere le cellule dall'attività dei radicali liberi; tra questi sono particolarmente attivi la superossido dismutasi e la glutatione perossidasi. È possibile, però, che con il tempo, o sotto l'influsso di fattori tossici, questi sistemi perdano di efficacia e risultino insufficienti a prevenire i danni conseguenti alla produzione cronica di radicali liberi. Vi sono dati a favore dell'ipotesi che, nel morbo di Parkinson, la tossicità dei radicali liberi svolga un ruolo specifico nella degenerazione dei neuroni dopaminergici. In primo luogo, è stato osservato che nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani c'è una lieve riduzione quantitativa (15-20%) della catalasi e della glutatione perossidasi (Ambani e coll. 1975; Kish e coll. 1985b, 1986). Inoltre, nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani è stata anche osservata una grave perdita di glutatione ridotto (che libera le cellule dai radicali di ossigeno) senza variazioni dell'attività della glutatione transferasi (Perry e coll. 1982; Perry e Yong 1986; Riederer e coll. 1988). Da questi dati deriva l'ipotesi che nella

sostanza nera dei pazienti parkinsoniani si verifichi l'accumulo di un prodotto tossico che viene coniugato con il glutatione ad opera della glutatione transferasi. Dexter e coll. (1986, 1989) hanno recentemente osservato che nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani avviene un processo continuo di perossidazione lipidica che rappresenta la principale causa di danno delle membrane prodotto dai radicali liberi. Questi dati suggeriscono l'ipotesi che in queste cellule nervose vi sia l'azione di un fattore neurotossico sempre attivo. È possibile che questo ruolo tossico sia svolto dal ferro, che si accumula in grandi quantità nella sostanza nera dei pazienti parkinsoniani (Earle 1968; Dexter e coll. 1987; Riederer e coll. 1988). Il ferro catalizza tre stadi del processo ossidativo: (1) la formazione di radicali idrossilici da H_2O_2 e O_2^-, (2) la scomposizione dei perossidi lipidici, (3) la produzione di O_2^- e di H_2O_2 per accelerazione della ossidazione non enzimatica di diverse molecole.

L'accumulo di neuromelanina è un altro fattore capace di compromettere l'attività delle cellule nervose ed in particolare quella dei neuroni contenuti nella sostanza nera. All'interno di queste cellule, infatti, la dopamina va incontro ad un'autossidazione spontanea, che produce chinoni tossici e neuromelanina (Graham e coll. 1978b). La neuromelanina è composta di polimeri della dopamina e di lipofuscina; in tutti gli individui essa si accumula nella sostanza nera e nel locus coeruleus durante la sesta e la settima decade di vita (Graham 1979). La tossicità della neuromelanina deriva da proprietà specifiche (ad esempio dalla presenza di chinoni e di idrossichinoni; Graham e coll. 1978a) oltre che dalla capacità di rendere i neuroni vulnerabili poiché lega prodotti tossici. Secondo Mann e Yates (1983) l'accumulo di neuromelanina nei neuroni non costituisce un fattore sufficiente a provocare la morte cellulare. Questi autori hanno sostenuto la necessità che esistano agenti patogeni addizionali capaci di esacerbare gli effetti prodotti dall'accumulo di neuromelanina. D'Amato e coll. (1986, 1987) hanno osservato che il legame tra la neuromelanina e lo MPP^+ causa l'accumulo di questo metabolita tossico nei neuroni catecolaminergici e costituisce uno dei fattori responsabili della selettività della sua azione neurotossica. Hirsch e coll. (1988) hanno recentemente dimostrato l'esistenza di un rapporto diretto tra la distribuzione topografica dei neuroni della sostanza nera che contengono melanina e le aree di degenerazione cellulare osservate nel morbo di Parkinson.

Problemi diagnostici

Morbo di Parkinson

In assenza di reperti autoptici, la diagnosi di morbo di Parkinson è sempre presuntiva, poiché non esistono esami di laboratorio da utilizzare come complemento della valutazione clinica. Nel corso degli ultimi anni, in alcuni laboratori è stata utilizzata la tomografia ad emissione di positroni per dimostrare la perdita dei terminali dopaminergici nel corpo striato (figure 63, 64, 65). Questo esame è utile per identificare le forme subcliniche di morbo di Parkinson e per valutare la progressione della malattia. Il suo uso a scopo diagnostico ha due importanti limitazioni: (1) la scarsa diffusione delle apparecchiature per la tomografia ad emissione di positroni, dovuta al loro costo ed alla complessità della loro gestione; (2) la mancanza di una normativa da utilizzare per la diagnosi differenziale. Infatti, il problema clinico principale consiste nella necessità di differenziare la malattia idiopatica dai parkinsonismi; finora non è stato identificato alcun parametro che caratterizzi in modo specifico la forma morbosa idiopatica e possa essere evidenziato con la tomografia ad emissione di positroni.

All'inizio del capitolo è stato già riferito della facilità con cui è possibile porre diagnosi errata di morbo di Parkinson. La tabella 34 indica che il morbo di Parkinson costituisce soltanto una delle numerose forme parkinsoniane. La diagnosi clinica di questa forma mor-

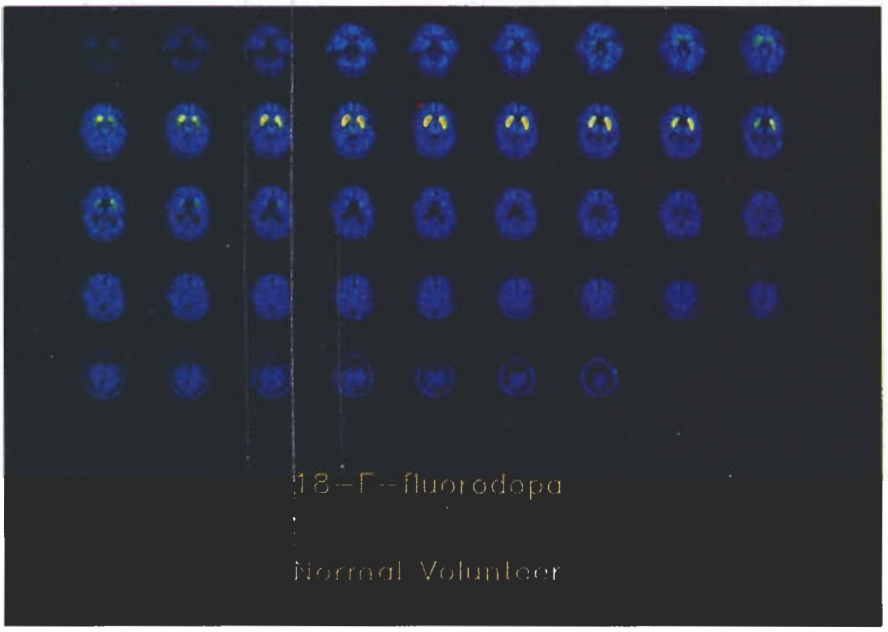


Fig. 63 - Captazione di [^{18}F] l-DOPA nel cervello di soggetti sani volontari. La distribuzione della radioattività è calcolata e rappresentata dall'elaboratore in diversi piani tomografici. La seriazione eseguita dall'elaboratore inizia in alto a sinistra con le sezioni a livello del cervelletto e prosegue, da sinistra a destra e dall'alto in basso, con le sezioni situate più dorsalmente. È possibile osservare la presenza di captazione specifica nel corpo striato e, in grado minore, nella corteccia frontale mediale e nel diencefalo (probabilmente nell'ipotalamo). Per la cortesia di K.L. Leenders.

bosa rappresenta un compito non sempre agevole, anzi talora impossibile da eseguire. In taluni casi è necessario porre una diagnosi provvisoria, la cui conferma si basa sull'evoluzione clinica del quadro semeiologico. L'esclusione della possibilità che si tratti di forme parkinsoniane diverse dal morbo di Parkinson non è sempre un compito facile in assenza del reperto autoptico. In taluni casi vi è carenza di informazioni anamnestiche sull'assunzione di psicofarmaci. Io stesso ho osservato il caso di un paziente a cui veniva somministrato aloperidolo a sua insaputa. Altre volte, invece, accade che i segni che consentono al clinico di orientarsi verso forme nosografiche diverse dal morbo di Parkinson (ad esempio, l'oftalmoplegia sopranucleare) compaiano tardivamente. In questi casi è possibile giungere ad una diagnosi corretta soltanto diversi mesi (talora anche molti anni) dopo l'insorgenza dei sintomi parkinsoniani.

La tabella 35 riassume i criteri che consentono di escludere la diagnosi di morbo di Parkinson. Questi consistono nell'identificazione: (1) di segni clinici caratteristici di talune forme parkinsoniane non idiopatiche, (2) di segni clinici incompatibili con la diagnosi di morbo di Parkinson, (3) di dati anamnestici indicativi dell'esistenza di una forma morbosa non idiopatica (ad esempio, la somministrazione di farmaci neurolettici, una encefalite epidemica pregressa). Un aspetto particolare è dato dalla conferma diagnostica *ex adiuvantibus*, che rappresenta un criterio di grande importanza. La terapia con l-DOPA o con altri

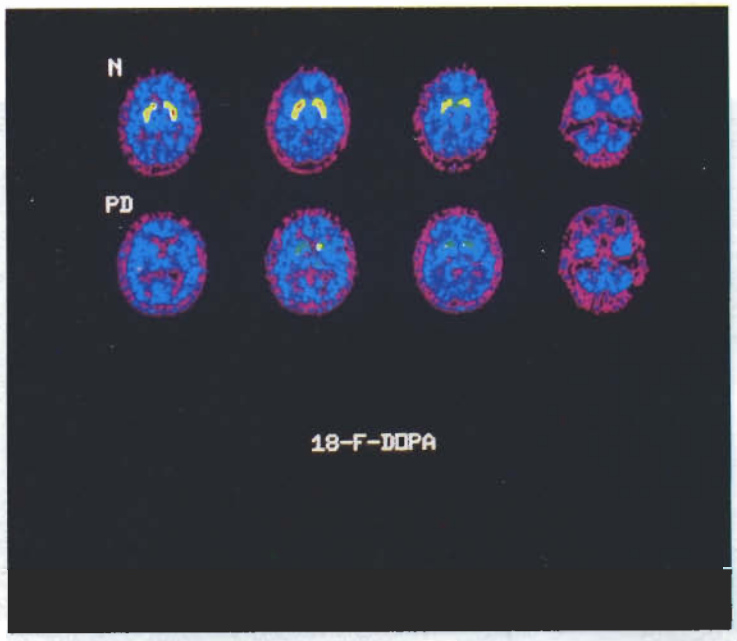


Fig. 64 - Confronto della captazione di [^{18}F] l-DOPA in un paziente con morbo di Parkinson (PD) ed in un soggetto di pari età (N). La riga superiore contiene quattro sezioni trasversali dell'encefalo del soggetto di controllo; la riga inferiore contiene quattro analoghe sezioni dell'encefalo del paziente parkinsoniano. In quest'ultimo vi è una evidente riduzione della captazione di tracciante. Per la cortesia di K.L. Leenders.

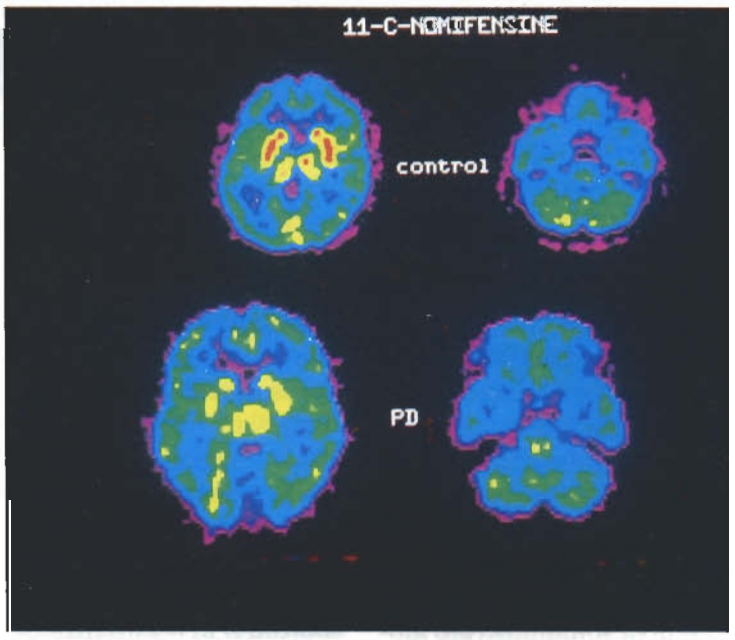


Fig. 65 - Controllo della captazione di [^{11}C]nomifensina in un paziente con morbo di Parkinson (PD) ed in un soggetto sano di pari età (control). La riga superiore contiene due sezioni trasversali dell'encefalo di controllo, una a livello del corpo striato, l'altra a livello del cervelletto; la riga inferiore contiene due analoghe sezioni dell'encefalo del paziente parkinsoniano. In questo ultimo vi è una evidente riduzione della captazione di tracciante. Questo tracciante è anche captato dal talamo, forse a causa della presenza di un legame con i siti di captazione adrenergica, non dopaminergica. Per la cortesia di K.L. Leenders.

Tab. 33 - Suddivisione del morbo di Parkinson in categorie cliniche.

Età di esordio	
	Giovanile (inferiore a 20 anni)
	Precoce (tra 20 e 40 anni)
	Tipica (tra 40 e 75 anni)
	Tardiva (oltre 75 anni)
Sintomi clinici	
	Forma con tremore
	Forma prevalentemente acinetico-ipertonica
	Forma con prevalenza di disturbi posturali e della andatura
Condizioni neuropsicologiche	
	Con deterioramento
	Senza deterioramento
Evoluzione clinica	
	Benigna
	Progressiva
	Maligna

Tab. 34 - Classificazione del morbo di Parkinson e dei parkinsonismi.

Forma idiopatica
A. Morbo di Parkinson

Forme sintomatiche (parkinsonismi)
A. Forme infettive e postinfettive
   1. Postencefalitico (encefalite letargica)
   2. Altre forme encefalitiche
B. Forme tossiche
   1. Metalli (Mn, Co)
   2. MPTP
   3. Cianuro
   4. Disolfuro di carbonio
   5. Metanolo
C. Da farmaci
   1. Neurolettici
      Farmaci antagonisti dei recettori dopaminergici (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, benzamidi, difenilbutilpiperidine)
      Farmaci depletori delle riserve di dopamina (reserpina, tetrabenazina)
   2. Antagonisti del trasporto di calcio (flunarizina, cinnarizina)
   3. Altri agenti farmacologici
      α-Metilparatirosina
      α-Metildopa
      Litio
      Fenitoina
D. Da tumori cerebrali
E. Da traumi cranici ripetuti
F. Vascolari
G. Metabolici
   1. Ipoparatiroidismo con calcificazioni dei gangli motori

Parkisonismi plus
A. Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
B. Atrofia multisistemica
   1. Degenerazione strionigrica
   2. Sindrome di Shy-Drager
   3. Degenerazione olivopontocerebellare
   4. Sindrome parkinsonismo-amiotrofia
C. Degenerazione corticobasale
D. Demenze
   1. Parkinsonismo-demenza-sclerosi laterale amiotrofica di Guam
   2. Malattia di Jakob-Creutzfeldt
   3. Malattia di Alzheimer
   4. Malattia di Pick
E. Idrocefalo normoteso
F. Forme ereditarie
   1. Morbo di Wilson
   2. Malattia di Hallervorden-Spatz
   3. Malattia di Huntington
   4. Distonia sensibile alla l-DOPA
   5. Neuroacantocitosi

farmaci capaci di stimolare i sistemi dopaminergici costituisce un presidio specifico per il morbo di Parkinson. Il miglioramento delle condizioni motorie dei pazienti che siano trattati per la prima volta con dosaggi adeguati di l-DOPA costituisce un fenomeno clinico costante e utile per confermare la diagnosi. Pertanto, qualora non sia possibile osservare un miglioramento clinico superiore o uguale al 50%, dopo che un paziente sia stato trattato con dosi adeguate di farmaci dopaminergici, è molto probabile che questi non sia affetto da morbo di Parkinson ma da un parkinsonismo (Quinn 1987). Questa impostazione è stata recentemente confermata dalla rivalutazione autoptica di un certo numero di casi con sintomatologia clinica di tipo parkinsoniano (Gibb 1988a). La tabella 36 riassume i caratteri clinici che compaiono poco comunemente nella forma morbosa idiopatica. Questi non rappresentano criteri assoluti per l'esclusione della diagnosi di morbo di Parkinson, ma impongono di osservare il paziente per valutare la possibilità che il quadro clinico si completi con i segni di un'atrofia multisistemica.

La ricerca di una eterogeneità nosografica del morbo di Parkinson affascina ancora i neurologi contemporanei. Nella pratica clinica, la ricerca di sottogruppi nosografici si è svolta finora lungo due direttive: lo studio delle for-

Tab. 35 - Criteri clinici per escludere la diagnosi di morbo di Parkinson (da Gibb 1988b, con modifiche)

1. La stessa sintomatologia colpisce più di un parente
2. Il decorso clinico è remittente
3. Il quadro clinico non risponde alla terapia dopaminergica (l-DOPA, farmaci dopaminomimetici) dopo tre cicli di terapia a dosi elevate
4. L'anamnesi dimostra chiaramente l'esistenza di una precedente encefalite letargica
5. Vi sono crisi oculogire
6. È stata somministrata terapia neurolettica durante l'anno precedente
7. Vi è oftalmoplegia sopranucleare dello sguardo verso il basso o di lato
8. Vi sono segni cerebellari
9. Vi è una neuropatia vegetativa
10. Vi sono segni di demenza di tipo Alzheimer fin dall'inizio dei sintomi
11. Vi sono segni piramidali non spiegabili sulla base di lesioni ischemiche di dimensioni contenute
12. Vi è una neuropatia periferica non spiegabile sulla base di cause specifiche
13. Esiste una malattia cerebrovascolare (sindrome pseudobulbare, demenza arteriosclerotica, etc.)

me cliniche prive di tremore e di quelle giovanili. Questo problema è strettamente connesso alla possibilità di raggiungere una diagnosi corretta della malattia ed alla valutazione prognostica della progressione dei sintomi. Ad esempio, Hoehn e Yahr (1967) hanno osservato che nel 15% dei casi di morbo di Parkinson vi è un andamento clinico benigno, mentre Rinne e coll. (1980) hanno definito l'esistenza di una forma clinica maligna caratterizzata da gravi alterazioni delle condizioni motorie che sono evidenti dopo un solo anno di terapia.

La distinzione del morbo di Parkinson in forme rigido-acinetiche e con tremore ha valore prognostico e diagnostico. Le prime devono essere distinte dagli altri disturbi del movimento a carattere rigido-acinetico (tabella 13), mentre le forme con tremore vanno differenziate dal tremore essenziale, con cui vengono talora confuse (si veda pag. 305), e dai parkinsonismi. La forma rigido-acinetica del morbo di Parkinson, nota fin dall'inizio di questo secolo con l'ossimoro antitetico *paralisis agitans sine agitatione*, è più rara della forma con tremore. Nella casistica di Erb (1906), 37 casi di morbo di Parkinson su 183 (20,2%) erano privi di tremore; nella casistica di Patrick e Levy (1922), invece, i pazienti privi di tremore erano solo 4 su 146 (2,7%). Secondo Hoehn e Yahr (1967) il tremore costituisce il sintomo di esordio nel 70% dei casi di morbo di Parkinson e colpisce il 90% di essi. Zetusky e coll. (1985) hanno osservato che, a differenza delle forme con prevalenza di tremore, le forme rigido-acinetiche sono caratterizzate da instabilità posturale e da alterazioni dell'andatura più gravi. Secondo questi autori, poi, la forma clinica con tremore ha un'età di in-

Tab. 36 - Criteri clinici per porre il sospetto di un parkinsonismo non idiopatico (da Quinn 1989, con modifiche)

1. Comparsa precoce di instabilità e di cadute
2. Progressione rapida
3. Il tremore è comparso precocemente o non è stato mai osservato
4. Presenza di tremore con scatti bruschi e con frequenza irregolare
5. Presenza di mioclonie
6. Presenza di alterazioni della motilità oculare troppo accentuate per essere compatibili con la diagnosi di morbo di Parkinson
7. Presenza di disartria e disfonia molto gravi
8. Presenza di dolori non alleviati dalla terapia dopaminergica
9. Grave intolleranza alla somministrazione di l-DOPA
10. Presenza di una demenza completa, che rispetti tutti i criteri diagnostici del DSM-III, nonostante il paziente sia stato trattato con terapia dopaminergica

sorgenza più precoce, una minore incidenza di demenza e un andamento clinico più benigno di quella rigido-acinetica.

Forme precoci e giovanili

L'identificazione dell'età di insorgenza della malattia non costituisce un criterio assoluto per la diagnosi differenziale. L'età media di insorgenza del morbo di Parkinson è di 58-62 anni. È molto raro che i sintomi compaiano prima dei 30 anni, dato che la maggior parte dei pazienti sviluppa la malattia tra i 50 e i 75 anni di età (Kurland 1958; Pollock e Hornabrook 1966; Gudmundsson 1967; Marttila e Rinne 1976; Harada e coll. 1983). D'altra parte, però non è possibile definire alcun limite di età per porre diagnosi di morbo di Parkinson. La necessità di classificare questa forma morbosa in base all'età d'insorgenza (per le ragioni di cui si dirà più avanti) e di utilizzare un linguaggio chiaro impongono la scelta di una terminologia unitaria. Yokochi e Narabayashi (1981) hanno definito "parkinsonismi giovanili" tutte le forme con insorgenza prima dei 40 anni, mentre Barbeau e Pourcher (1982) hanno usato la dizione "parkinsonismo con esordio precoce" per indicare lo stesso gruppo di casi clinici. In seguito, si è gradualmente delineata l'esigenza di distinguere ulteriormente queste forme parkinsoniane in due gruppi clinici (Narabayashi e coll. 1986). Pertanto, qui verrà utilizzata una classificazione più comoda (tabella 33), che distingue le **forme giovanili**, in cui la malattia compare prima dei 20 anni, dalle **forme precoci**, in cui essa esordisce tra 20 e 40 anni (Quinn e coll. 1987a). A queste si aggiungono i casi che compaiono in età tipica (fino a 75 anni) e quelli con esordio più tardivo.

Data la difficoltà di tracciare correlazioni tra la neuropatologia, la clinica (semeiologia e risposta alla terapia) e l'epidemiologia genetica, bisogna chiarire subito che il problema delle forme parkinsoniane precoci e giovanili non è stato ancora risolto. La disponibilità di ulteriori ricerche controllate su questo argomento rappresenta un elemento indispensabile per l'avanzamento delle conoscenze.

Le forme parkinsoniane con **insorgenza giovanile** sono state poste in evidenza fin dal secolo scorso (Huchard 1875), perché ad esse sono state riconosciute alcune peculiarità cliniche e neuropatologiche e un'incidenza familiare particolarmente elevata. I dati presenti in letteratura sono, però, molto eterogenei e pongono più problemi di quanti non riescano a chiarirne. Nel primo studio su questo argomento, Huchard (1875) ha osservato un paziente in cui era comparso tremore all'età di 3 anni. Nel suo trattato delle malattie nervose, Oppenheim (1894) ha affermato che il morbo di Parkinson "compare tra i cinquanta ed i sessanta anni, ma può essere riscontrato anche in persone che non abbiano raggiunto la cinquantina; è molto raro prima dei quarant'anni; io, però, ho visto il caso di un uomo di 32 anni e sembra che si siano osservati taluni casi eccezionali di persone più giovani. [...] Comunque, la paralisi agitante della giovinezza è una rarità ed è consigliabile usare la massima cautela nell'apprezzamento di casi che si presentino sotto questa forma". Bury (1902) ha osservato due casi giovanili, con incidenza familiare e risposta alla terapia anticolinergica. In seguito, Willige (1911) ha osservato 14 casi clinici con esordio giovanile, sei dei quali avevano carattere familiare, e ha ritenuto che queste forme costituissero un'entità morbosa distinta dal morbo di Parkinson. Hunt (1917) ha invece descritto 4 pazienti in cui la sintomatologia parkinsoniana era comparsa prima dei 30 anni; egli ha ritenuto che questi fossero affetti da morbo di Parkinson con esordio giovanile e da ciò deriva poi il fatto che ancora oggi taluno definisca "malattia di Hunt" le forme precoci di morbo di Parkinson. In due dei pazienti descritti da Hunt è stato eseguito anche uno studio autoptico, che ha mostrato la presenza di una grave perdita dei neuroni di grandi dimensioni localizzati nel globo pallido, nel nucleo caudato e nel putamen; la sostanza nera, invece, era normale. Hunt (1917)

ha perciò affermato che "la variante giovanile della paralisi agitante deve essere considerata una malattia sistemica caratterizzata da un'atrofia lentamente progressiva dei neuroni motori del globo pallido, mentre la paralisi agitante senile e quella sintomatica dipendono da alterazioni senili e vascolari del sistema pallidale". Bielschowsky (1922) ha descritto un paziente con rigidità progressiva esordita all'età di 6 anni, deceduto a 14 anni, in cui la lesione neuropatologica era costituita da degenerazione del globo pallido. Van Bogaert (1930) ha descritto il reperto autoptico di un bambino in cui i sintomi sono comparsi all'età di 7 anni e ha così riassunto le diverse opinioni sull'inquadramento clinico e patogenetico del morbo di Parkinson giovanile. "La maggior parte dei neurologi contemporanei che si sono occupati di questo gruppo di affezioni extrapiramidali sono in disaccordo sull'inquadramento nosografico di questa forma morbosa. Alcuni la ricollegano al morbo di Wilson (Hall 1921; Lotmar 1926); altri la ritengono l'equivalente anatomoclinico della classica paralisi agitante senile (Oppenheim 1894); infine, altri ancora ritengono che costituisca una malattia a sé stante, cioè l'espressione di un'abiotrofia specifica (Hunt 1917)". In seguito, Wilson (1940) ha affermato che "i casi di varianti giovanile o adolescenziale, pubblicati in precedenza, sono ora interpretati come forme di encefalite che hanno preceduto l'esplosione epidemica". Davison (1954) ha descritto poi, con il nome di "malattia pallido-piramidale" cinque pazienti. Quattro di questi, che appartenevano a due famiglie, avevano mostrato segni parkinsoniani in un'età compresa tra 17 e 22 anni a cui aveva fatto seguito, nelle fasi tardive della malattia, la comparsa di segni piramidali. Il quinto paziente era una donna, già descritta da Hunt (1917), di cui Davison (1954) ha analizzato il reperto autoptico.

È difficile confermare retrospettivamente la diagnosi dei pazienti studiati da questi neurologi. I casi descritti in letteratura indicano che le forme giovanili sono prevalentemente rigido-acinetiche e simmetriche, che hanno una maggiore incidenza di distonie, che progrediscono più lentamente delle forme con esordio in età tipica e rispondono più prontamente di queste alla terapia con l-DOPA, ma presentano una maggiore incidenza di fluttuazioni e di discinesie indotte dalla terapia (Narabayashi e coll. 1986; Gershanik 1988). La rilettura delle descrizioni cliniche dà l'impressione che, alla luce della nosografia attuale, la maggior parte di questi pazienti non sarebbero classificati come casi di morbo di Parkinson. Allen e Knopp (1976) e Jellinger (1986b) hanno riclassificato i casi clinici descritti da Hunt (1917) e da van Bogaert (1930) tra le degenerazioni pallido-luysio-nigriche. I casi descritti da Davison sono stati, invece, inquadrati come forme di degenerazione pallido-luysio-nigrica associate a degenerazione del fascio piramidale (Jellinger 1986b). Un caso sporadico descritto da Kilroy e coll. (1972) è stato riclassificato come atrofia olivopontocerebellare (Plaitakis e coll. 1980). Il bambino descritto da Naidu e coll. (1978) e i casi di Yocochi e Narabayashi (1981) rappresentano, invece, descrizioni di pazienti con distonia sensibile alla l-DOPA. Nei casi di parkinsonismo con esordio giovanile la diagnosi differenziale include anche altri disturbi del movimento: il morbo di Wilson, la variante rigido-acinetica della malattia di Huntington, la malattia di Hallervorden-Spatz e le diverse forme cliniche di atrofia multisistemica. Nei quattro casi di parkinsonismo giovanile descritti recentemente da Quinn e coll. (1987a) è stata sempre osservata un'incidenza familiare di forme parkinsoniane precoci. Questi autori ritengono, perciò, che i parkinsonismi giovanili siano generalmente espressioni fenotipiche di malattie genetiche diverse dal morbo di Parkinson.

Certamente molte delle forme parkinsoniane con insorgenza giovanile (la maggior parte di quelle descritte in passato e molte di quelle descritte più recentemente) rappresentano malattie diverse dal morbo di Parkinson, il cui inquadramento nosografico può talora essere identificato *a posteriori* con un'approssimazio-

ne accettabile. In letteratura esistono, però, alcuni casi clinici ad insorgenza giovanile, che rispecchiano tutti i criteri oggi accettati per la diagnosi di morbo di Parkinson e sono stati studiati in modo tanto analitico da escludere la possibilità che si tratti di altre forme cliniche conosciute. Clough e coll. (1981) hanno descritto con il nome di "morbo di Parkinson giovanile" il caso di una giovane di 22 anni, in cui sette anni prima erano comparsi tremore, rigidità e bradicinesia. Non è stato osservato alcun segno neurologico atipico, non vi era alcuna incidenza familiare di disturbi del movimento, le ricerche di laboratorio hanno escluso anomalie metaboliche o morfologiche del sistema nervoso. Il trattamento con l-DOPA è risultato molto efficace, ma è stato caratterizzato, fin dall'inizio, dalla comparsa di discinesie. Pur in assenza del reperto neuropatologico, gli autori hanno ritenuto che si trattasse di un caso tipico di morbo di Parkinson. Yocochi e coll. (1984) hanno studiato il reperto neuropatologico di due casi clinici già classificati come "parkinsonismi giovanili". Nel primo paziente è stata osservata una grave deplezione cellulare della sostanza nera e del locus coeruleus, con presenza di tipici corpi di Lewy. Nel secondo paziente, in cui la malattia aveva un'incidenza familiare e si era manifestata inizialmente con distonia, le cellule della sostanza nera erano depigmentate, ma non ridotte di numero. Sia nella sostanza nera che nel locus coeruleus i neuroni avevano un aspetto tondeggiante, immaturo, ed erano presenti tipici corpi di Lewy. È lecito presumere che il primo dei due pazienti fosse colpito da morbo di Parkinson.

I casi di morbo di Parkinson con **esordio precoce** (tra 20 e 40 anni) o **tardivo** (oltre i 75 anni) sono meno frequenti di quelli con esordio in età tipica, ma sono del tutto simili a questa. Mjönes (1949) ha osservato che le forme precoci sono caratterizzate da una evolutività più rapida rispetto a quelle con insorgenza dopo i 40 anni di età. Quinn e coll. (1987a) hanno recentemente analizzato una casistica selezionata di 60 pazienti, 56 dei quali con parkinsonismi ad insorgenza precoce, 4 con forme giovanili. Nelle forme ad insorgenza precoce non è stata osservata una particolare incidenza familiare di parkinsonismi o di tremore essenziale. Questi pazienti presentavano una buona risposta terapeutica alla l-DOPA. Le discinesie e le fluttuazioni motorie hanno complicato precocemente il quadro clinico: la gravità di questi fenomeni è risultata in stretta correlazione con la durata del trattamento con l-DOPA, non con la durata (e con la gravità) della malattia prima dell'inizio del trattamento con l-DOPA. I movimenti involontari avevano spesso un'intensità notevole e presentavano frequentemente un aspetto bifasico. Anche se nelle forme precoci la malattia dura più a lungo ed ha una progressione più rapida, l'incidenza di demenza non sembra diversa da quella osservata nelle forme tipiche. Quinn e coll. (1987a) sono quindi convinti che i pazienti con forme precoci inclusi nella loro casistica selezionata abbiano un morbo di Parkinson e costituiscano l'estremità inferiore della curva di incidenza di questa malattia, calcolata in base all'età di esordio. Una recente casistica italiana di 60 pazienti selezionati con criteri clinici rigorosi, in cui la sintomatologia è iniziata tra 24 e 39 anni, ha sostanzialmente confermato questi dati (Giovannini e coll. in preparazione).

Parkinsonismi

L'espressione "parkinsonismo" viene comunemente utilizzata per indicare un insieme di sindromi cliniche diverse dal morbo di Parkinson, ma caratterizzate da sintomi tipici di questa forma morbosa. La tabella 34 riassume la nosografia dei parkinsonismi, che sono distinti in due categorie: i **parkinsonismi sintomatici**, forme morbose clinicamente molto simili al morbo di Parkinson, che derivano da cause specifiche, e i cosiddetti **parkinsonismi plus**, in cui i sintomi parkinsoniani sono presenti in associazione a sintomi che non sono tipici della forma morbosa idiopatica. La diagnosi di parkinsonismo sintomatico è molto

importante, poiché questi possono essere spesso curati in modo eziologico; al contrario, la diagnosi di parkinsonismo plus rende inutile, in molti casi, il ricorso alle terapie tipiche del morbo di Parkinson. In genere, i parkinsonismi plus non sono suscettibili di terapia; tuttavia la prognosi delle poche forme cliniche emendabili (ad esempio, il morbo di Wilson o l'idrocefalo normoteso) migliora significativamente quando si pratichi una terapia precoce. Alcuni parkinsonismi sintomatici sono stati già descritti nei paragrafi precedenti; la maggior parte dei parkinsonismi plus sarà descritta più avanti in paragrafi specifici. Qui si tratterà l'argomento dei parkinsonismi da farmaci, che ha assunto una importanza progressivamente crescente nel corso degli ultimi anni.

Il **parkinsonismo da farmaci** rappresenta un capitolo nosografico in continua espansione. La prima descrizione di sintomi parkinsoniani in pazienti trattati con clorpromazina e con reserpina risale a Steck (1954). Questi ha osservato che si tratta di un fenomeno reversibile, che produce un quadro clinico simile più al parkinsonismo postencefalitico che al morbo di Parkinson.[64] In seguito, è stato anche scoperto l'effetto parkinsonizzante dei butirrofenoni e degli altri farmaci neurolettici, che sono stati suddivisi in base allo spettro di potenza antipsicotica, poiché l'efficacia clinica è direttamente correlata con l'affinità per i recettori dopaminergici (Seeman e coll. 1976). Le differenti proprietà farmacologiche sono anche la causa della differente incidenza di effetti collaterali parkinsonizzanti, che sono particolarmente frequenti nei pazienti trattati con fenotiazine piperaziniche e con butirrofenoni, mentre i trattamenti con tioridazina hanno un'incidenza minore di effetti collaterali di questo tipo. Secondo Koller (1987) mancano in realtà studi controllati su questo argomento. La suscettibilità individuale rappresenta un fattore molto importante, come è stato già dimostrato da uno dei primi studi sulla clorpromazina, in cui Hall e coll. (1956) hanno osservato l'assenza di una correlazione tra la quantità totale di farmaco assunta e l'incidenza di parkinsonismo. A conferma di ciò è stata anche osservata l'assenza di una correlazione tra i livelli plasmatici di neurolettici e la gravità dei sintomi parkinsoniani (Crowley e coll. 1978).

I fattori alla base della variabilità soggettiva sono ancora poco conosciuti. Le ricerche epidemiologiche indicano che l'incidenza è più elevata nel sesso femminile ed aumenta con l'età (Ayd 1961). Quest'ultimo aspetto ha suggerito l'ipotesi che la somministrazione di neurolettici agisca soprattutto come stimolo per evidenziare, anticipandone l'insorgenza, un parkinsonismo subclinico (Delay e Deniker 1968). A conferma di questa ipotesi è stato dimostrato che una forma subclinica di morbo di Parkinson può divenire manifesta nel corso di una terapia con neurolettici, recedere poi quando questa venga sospesa e comparire infine come forma idiopatica diversi anni dopo (Duvoisin 1977). Il meccanismo patogenetico del parkinsonismo da neurolettici è in relazione con l'azione antidopaminergica esercitata da questa classe di farmaci (si veda: Marsden e coll. 1975). Le fenotiazine, i butirrofenoni, i tioxanteni, le benzamidi e le difenilbutilpiperidine inibiscono in modo competitivo i recettori dopaminergici postsinaptici, bloccandone l'attività. La reserpina depaupera la dopamina e le altre monoamine contenute nei terminali nervosi, poiché interferisce con i meccanismi di accumulo nelle vescicole presinaptiche ed espone così queste sostanze all'azione delle MAO contenute nei terminali. La tetrabenazina è un analogo sintetico della reserpina, che agisce sia in modo simile a questo, che mediante un'azione di antagonismo recettoriale (Reches e coll. 1983).

I sintomi parkinsoniani compaiono in ge-

64. I farmaci neurolettici producono anche sindromi discinetiche, delle quali si dirà nel prossimo capitolo.

nere pochi giorni dopo l'inizio di una terapia neurolettica; nel 50-70% dei casi i sintomi compaiono entro il primo mese di terapia, mentre nel 90% dei casi compaiono entro il terzo mese (Marsden e coll. 1975). Essi recedono in genere nell'arco di alcune settimane dalla sospensione dei farmaci; tuttavia sono stati segnalati casi in cui i sintomi parkinsoniani sono durati a lungo, anche alcuni anni (Klawans e coll. 1973a). Il tempo necessario al recupero della normalità motoria dipende in parte anche dalle caratteristiche del farmaco somministrato: ad esempio, il parkinsonismo da metoclopramide recede in genere non prima di alcuni mesi dopo la sua sospensione (Indo e Ando 1982). Marsden e coll. (1975) hanno corretto l'osservazione di Steck (1954), già riferita, secondo cui il parkinsonismo da neurolettici è clinicamente simile al parkinsonismo postencefalitico. Essi ritengono, invece, che questa forma morbosa sia clinicamente indistinguibile dal morbo di Parkinson, poiché è caratterizzata da acinesia, rigidità, anomalie posturali e tremore. L'osservazione clinica accurata permette, però, di osservare alcune importanti differenze tra le due forme morbose. A differenza del morbo di Parkinson, il parkinsonismo da neurolettici esordisce in genere bilateralmente in modo subacuto o acuto; esso ha, inoltre, una bassa incidenza di tremore (che frequentemente è posturale, invece che a riposo: Indo e Ando 1982; Herskey e coll. 1982), e presenta raramente il fenomeno della ruota dentata. Infine, il parkinsonismo da neurolettici si associa molto frequentemente a discinesie tardive.

Il parkinsonismo da neurolettici può essere curato, oltre che con la riduzione o la sospensione della somministrazione dell'agente eziologico, anche mediante l'aggiunta di farmaci ad azione antiparkinsoniana. Tra questi i più utilizzati sono i farmaci anticolinergici. Hornykiewicz (1975) ha affermato che la terapia anticolinergica è molto più efficace nella cura del parkinsonismo da neurolettici che in quella del morbo di Parkinson; questa differenza è, a suo dire, così netta da giustificare la valutazione della risposta ai farmaci anticolinergici come un ulteriore criterio diagnostico *ex adiuvantibus*. Il parkinsonismo da neurolettici può essere anche trattato con l-DOPA o con amantadina; in alcuni casi, però, queste terapie paradossalmente aggravano il quadro parkinsoniano (Hausner 1980).

Nella pratica neurologica e psichiatrica è necessario considerare anche la possibilità che farmaci diversi dai neurolettici, ma attivi sul sistema nervoso centrale, possano produrre parkinsonismi secondari (tabella 37). È questo il caso della fenitoina (Goñi e coll. 1985) e dei sali di litio, che producono frequentemente l'insorgenza di tremore posturale e, più raramente, di sindromi parkinsoniane (Kane e coll. 1978; Tyrer e coll. 1980). Noi abbiamo recentemente osservato un caso di parkinsonismo in una paziente che aveva assunto trazodone per curare una reazione depressiva (Albanese e coll. 1988b). L'elenco dei farmaci capaci di produrre sindromi parkinsoniane oggi è più lungo che in passato, soprattutto poiché comprende un gran numero di prodotti di uso internistico, i cui effetti collaterali neurologici sono talora sottovalutati. In primo luogo vanno considerati i farmaci neurolettici prescritti in ambito non psichiatrico, quali la metoclopramide, che trova indicazione per stimolare lo svuotamento gastrico, e la tietilperazina, usata come antiemetico. Vi sono poi i farmaci che interagiscono con il metabolismo della dopamina, quali la α-metilDOPA, che è largamente utilizzata in terapia antipertensiva (e in passato è stata anche usata per la terapia del morbo di Parkinson; Fermaglich e Chase 1973). In letteratura sono stati segnalati due casi di morbo di Parkinson esacerbati dalla somministrazione di α-metilDOPA, accanto a numerosi altri casi di parkinsonismo secondario (Rosenblum e Montgomery 1980; Gillman e Sandyk 1984). È stato scoperto di recente che la flunarizina e la cinnarizina, due farmaci che bloccano il trasporto di calcio attraverso le membrane e sono molto prescritti nelle vasculopatie ipertensive a causa della loro azione sulla contrattilità dei vasi sanguigni,

Tab. 37 - Farmaci in grado di produrre parkinsonismi iatrogeni

Principio attivo	*Denominazione commerciale*
Neurolettici	
A. Derivati fenotiazinici	
Acetofenazina	Tindal
Butaperazina	Repoise[3]
Carfenazina	
Clorpromazina[1]	Largactil, Prozin
Clotiapina	Entumin
Clopentixolo	Sordinol
Dimetotiazina	Alius
Dixirazina	Esucos
Flufenazina	Anatensol, Dominans, Moditen
Levomepromazina[4]	Nozinan
Loxapina	Loxapac
Mesoridazina	Serentil
Omofenazina	Pasaden[2]
Perfenazina	Mutabon, Trilafon
Periciazina	Neuleptil
Piperacetazina	Quide[3]
Pipotiazina	Piportil[3]
Proclorperazina	Difmetre, Stemetil
Promazina	Prazine[3], Talofen
Prometazina[1]	Allerfen, Difmetus, Duplamin, Erba crema prometazina, Fargan, Farganesse, Fenazil, Nuleron, Pisol, Sella crema antiallergica, Vm prometazina
Propromazina	
Tietilperazina	Torecan
Tioridazina[1]	Mellerette, Melleril, Visergil
Trifluoperazina[1]	Modalina
Triflupromazina	Psyquil
B. Butirrofenoni	
Aloperidolo[1]	Haldol, Bioperidolo, Serenase, Vesalium
Droperidolo	Leptofen, Sintodian
Fluanisone	Sedalande[3]
Moperone	Luvatren[3]
Trifluperidolo	Psicoperidol
C. Difenilbutilpiperidine	
Fluspirilene	Redeptin[3]
Pimozide	Orap
D. Tioxanteni	
Clorprotixene	Taractan
Flupentixolo	Deanxit
Tiotixene	Navane[3]
Zuclopentixolo	Clopixol[3]
E. Benzamidi	
Clebopride	Cleprid, Motilex
Metoclopramide	Ananda, Citroplus, Clodilion[2], Clopan, Ede, Enterosil, Essen, Eugastran, Geffer, Kilozim, Megast, Metocobil, Nadir, Placitril, Plasil, Quanto, Randum, Regastrol, Viscal, Zimozim
Pipamperone	Piperonil
Sulpiride	Championil, Confidan, Dobren, Equilid, Eusulpid, Isnamide, Normum, Quiridil, Sato
Sultopride	Barnotil
Tiapride	Italprid, Luxoben, Sereprile
F. Antagonisti del trasporto di calcio	
Cinnarizina	Cynazin, Senoger, Stugeron, Sureptil, Toliman,Vertigex
Flunarizina	Flugeral, Flunagen, Fluxarten, Gradient, Issium, Sibelium
Depletori di dopamina	
Reserpina[1]	Adelfan, Axiten tre, Brinerdina, Diertina ipotensiva, Dilatan, Diuritens,

Principio attivo	*Denominazione commerciale*
	Igroton-reserpina, Ipotex, Kore reserpina, Lasix reserpina, Raufluin, Sermidrina, Serpasil, Sfigmoreg
Tetrabenazina	Nitoman[3]
Altri farmaci	
α-Metildopa	Aldomet, Aldotride, Elanpress, Medopren, Medozide, Presinol, Saludopin, Sembrina[2]
α-Metil-*p*-tirosina	
Fenitoina[1]	Dintoina, Dintoinale, Dintospina, Fenitoina, Gamibetal complex, Metinal idantoina, Sedital
Litio[1]	Carbolithium, Litarex[2], Lithiofor[3], Lithium[2], Lithium Oligosol, Manialit, Neurolithium[3], Quilonum, Thiopheol

1 È anche disponibile in forma galenica.
2 Non è più in commercio in Italia.
3 Prodotto disponibile all'estero, ma non in Italia.
4 È anche usata la denominazione Metotrimeprazina, proposta dal *National Formulary*.

producono parkinsonismo e discinesie tardive (Chouza e coll. 1986; Micheli e coll. 1987). Queste osservazioni suggeriscono che i farmaci bloccanti il calcio sono dotati di un'azione antidopaminergica centrale.

Modelli sperimentali

Nonostante numerosi tentativi, fino a pochi anni fa non è stato possibile disporre di un modello di patologia sperimentale utile per lo studio del morbo di Parkinson. Il primo tentativo risale agli anni Cinquanta, quando Carlsson e coll. (1957) hanno osservato che la somministrazione di reserpina produce acinesia e che la somministrazione di l-DOPA annulla questo effetto. Il primo modello sperimentale di alterazione dei circuiti dopaminergici efferenti dal mesencefalo risale ad Andén e coll. (1966a), che hanno osservato la rotazione spontanea dei ratti in cui avevano eseguito lesioni elettrolitiche telencefaliche. Queste ed altre osservazioni hanno rafforzato l'ipotesi che i roditori ruotino dal lato del corpo che contiene i sistemi dopaminergici meno efficaci. In seguito, la scoperta della 6-idrossidopamina, una sostanza dotata di tossicità selettiva per i neuroni dopaminergici, ha suscitato la speranza di poter realizzare una sindrome sperimentale simile al morbo di Parkinson.

6-idrossidopamina

Negli anni Sessanta è stato dimostrato che la somministrazione di 6-idrossidopamina (2,4,5-triidrossi-feniletilamina) è in grado di produrre una prolungata riduzione della quantità di noradrenalina contenuta nei tessuti innervati dal sistema ortosimpatico (Porter e coll. 1963; Laverty e coll. 1965). Dagli esperimenti era derivata l'ipotesi che questo composto avesse la proprietà, simile a quella della reserpina, di ledere i siti noradrenergici di accumulo presenti nei nervi simpatici, oppure di agire come un "falso neurotrasmettitore" capace di competere con la noradrenalina contenuta nei nervi simpatici (Porter e coll. 1963, 1965; Stone e coll. 1964; Laverty e coll. 1965). Le ricerche in microscopia elettronica hanno poi mostrato che la lesione dei neuroni simpatici consiste in una degenerazione acuta dei terminali, in pratica, cioè, in una "simpaticectomia chimica" (Thoenen e Tranzer 1968). La 6-idrossidopamina attraversa la barriera ematoencefalica in quantità minima, per cui la sua som-

ministrazione per via generale produce effetti di scarsa entità sulle catecolamine contenute nel cervello (Laverty e coll. 1965). La somministrazione intracerebrale o endoliquorale di 6-idrossidopamina produce, invece, una significativa riduzione dei livelli di catecolamine cerebrali: soprattutto di noradrenalina e, a dosaggi maggiori, anche di dopamina (Ungerstedt 1968; Uretsky e Iversen 1970).

Queste ricerche hanno permesso di sviluppare un modello di lesione selettiva dei neuroni dopaminergici centrali basato su due modalità sperimentali: (1) la somministrazione endoventricolare o endocisternale di 6-idrossidopamina produce una lesione bilaterale dei neuroni dopaminergici e lascia intatti quelli noradrenergici qualora la tossina venga iniettata dopo aver somministrato un inibitore selettivo della ricaptazione di noradrenalina (ad esempio, la desipramina); (2) l'iniezione stereotassica della tossina nella parte compatta della sostanza nera o nel fascio nigrostriatale produce lesioni circoscritte (unilaterali o bilaterali) dei neuroni nigrostriatali. Entrambe le metodiche richiedono molta perizia e un preciso rispetto dei dosaggi; a queste condizioni esse forniscono, però, risultati prevedibili ed un elevato grado di correlazione tra le osservazioni morfologiche, i valori biochimici e le caratteristiche del movimento (Ranje e Ungerstedt 1977). Poche ore dopo l'esecuzione di lesioni bilaterali, nel ratto è possibile osservare una elevata iperattività motoria, che dura fino a qualche giorno, ed è causata dalla liberazione improvvisa della dopamina contenuta nei terminali. In seguito compare una grave sindrome caratterizzata da afagia, adipsia, acinesia e disintegrazione sensorimotoria (Ungerstedt 1971d; Fibiger e coll. 1972; Zigmond e Stricker 1972). La deplezione di dopamina deve essere molto elevata perché i sintomi si manifestino (Fibiger e coll. 1973). Secondo Creese e Iversen (1975) è anche possibile eseguire lesioni selettive che riducono il contenuto di dopamina striatale di oltre il 99% e producono solo acinesia.

Ungerstedt (1971b) ha dimostrato che le lesioni unilaterali producono solo ipocinesia e disintegrazione sensorimotoria. A differenza delle lesioni elettrolitiche del neostriato, le lesioni con 6-idrossidopamina non interrompono la proiezione strionigrica. Gli animali tendono a deviare spontaneamente dal lato lesionato; questa caratteristica è particolarmente evidente durante il comportamento esplorativo o quando il ratto sia disturbato. È importante notare che la sintomatologia compare subito dopo la lesione e si mantiene per tutta la vita dell'animale (Ungerstedt 1971b; Costall e coll. 1976a, b). Gli animali trascurano tutti gli stimoli olfattivi, tattili, visivi e acustici presentati dal lato controlaterale alla lesione (Marshall e coll. 1974; Ljungberg e Ungerstedt 1976; Siegfried e Bures 1978); essi non soffrono di un disturbo sensoriale o motorio elementare, bensì di una perdita della capacità di integrare le risposte motorie con gli stimoli sensoriali causata dall'assenza dei neuroni dopaminergici nigrostriatali (Ljungberg e Ungerstedt 1976). Quando i ratti con lesioni unilaterali vengono trattati con farmaci dopaminergici (quali l'apomorfina, la l-DOPA, etc.), essi iniziano a ruotare nella direzione del lato sano, con un raggio di curvatura stretto che, unito alla torsione del tronco, porta il capo in contatto diretto con la coda (Ungerstedt 1971c). Questo contesto sperimentale, che viene comunemente denominato "modello di Ungerstedt", è comunemente utilizzato in laboratorio per provare l'efficacia dei farmaci dopaminergici (ad esempio, i farmaci dopaminomimetici) e di quelli antidopaminergici (ad esempio, i farmaci neurolettici). Lo stesso modello è stato poi utilizzato per dimostrare che l'impianto di neuroblasti dopaminergici fetali nel neostriato di ratti trattati con 6-idrossidopamina compensa in parte le alterazioni di moto (Björklund e Stenevi 1979; Perlow e coll. 1979).

A vent'anni di distanza dai primi studi sulle lesioni del sistema nervoso centrale, è oggi evidente che la 6-idrossidopamina è una neu-

rotossina molto utile per studiare l'organizzazione normale e patologica del sistema nervoso centrale e, in particolare, per realizzare denervazioni dopaminergiche selettive. Il modello di Ungerstedt viene ancora utilizzato per valutare l'efficacia di farmaci e ha offerto la prima possibilità concreta di valutare l'efficacia dei trapianti di tessuto dopaminergico fetale, un campo oggi ricco di interesse da parte dei clinici. La lesione nigrostriatale con 6-idrossidopamina non rappresenta, però, un modello sperimentale di morbo di Parkinson poiché questa malattia è caratterizzata, come si è già detto, da una lesione diffusa di tutti i sistemi dopaminergici centrali.

MPTP

Lo MPTP è un prodotto di sintesi intermedia disponibile da circa quarant'anni (Ziering e coll. 1947). Langston e coll. (1984d) hanno riferito che, poco dopo la sua sintesi, lo MPTP è stato sottoposto a studi per valutare la possibilità di un suo uso come farmaco antiparkinsoniano. Le ricerche farmacologiche sono state, però, caratterizzate da gravi effetti collaterali, che hanno imposto l'accantonamento della sostanza: le scimmie inoculate hanno sviluppato una grave rigidità e sono poi decedute. Sei volontari hanno assunto il farmaco; uno di essi è deceduto durante e un altro subito dopo la somministrazione di MPTP. La procedura descritta da Ziering e coll. (1947) permette anche di ottenere facilmente la sintesi di un estere della meperidina, la 1-metil-4-propionossipiperidina (MPPP), un potente narcotico che compare solo da pochi anni nell'elenco delle sostanze di cui è vietato il possesso illegale. La possibilità di ottenere a buon mercato una sostanza attiva il cui possesso non fosse illegale, ha spinto numerosi tossicomani a cercare di sintetizzare lo MPPP (detto anche "eroina sintetica") in laboratori chimici clandestini; purtroppo, molte delle partite così ottenute sono risultate contaminate con quantità variabili di MPTP.

Il primo caso di parkinsonismo dovuto all'assunzione di eroina sintetica è stato osservato nel novembre 1976 in uno studente universitario di 23 anni, che aveva prodotto MPPP in casa (Davis e coll. 1979). Dopo aver assunto senza problemi la droga per circa sei mesi, in una occasione, spinto dalla necessità, egli aveva accelerato il processo di sintesi. Ne era risultata una "partita cattiva", che egli aveva tuttavia assunto per diversi giorni fino all'insorgenza di una sintomatologia parkinsoniana, caratterizzata da una grave rigidità, da debolezza, mutacismo, tremori, amimia e comparsa di seborrea. La sindrome ha risposto bene alla terapia con l-DOPA. Due anni dopo, alla morte del paziente, l'esame autoptico ha rivelato una grave perdita dei neuroni nella parte compatta della sostanza nera con l'accumulo di neuromelanina, in parte contenuta all'interno della microglia, e la presenza di un solo corpo di Lewy eosinofilo, di forma rotondeggiante. Il secondo caso di parkinsonismo ha colpito un giovane tossicomane di Vancouver, che aveva sintetizzato MPPP mediante una procedura diversa (Schmidle e Mansfield 1956); nonostante la polvere fosse stata assunta per via nasale gli effetti sono stati molto gravi, poiché il giovane è divenuto rapidamente rigido e acinetico (Wright e coll. 1984). In seguito, nell'estate 1982, nella California del nord è iniziata la diffusione massiccia di MPPP prodotto artigianalmente e venduto a prezzi concorrenziali rispetto all'eroina tradizionale. Gli effetti sono consistiti nella comparsa di epidemie di parkinsonismo, dovute al fatto che alcune partite erano contaminate con dosi elevate di MPTP (una, in particolare, era essenzialmente costituita da MPTP puro). Solo a questo punto sono state avviate le ricerche che hanno poi consentito di scoprire che il parkinsonismo da eroina sintetica è dovuto allo MPTP (Langston e coll. 1983; Lewin 1984). La scoperta di questo effetto neurotossico ha poi portato alla identificazione di un caso di parkinsonismo tossico, prima di allora ritenuto idiopatico, da cui era affetto un chimico di 49 anni che, in otto anni di lavoro presso un'a-

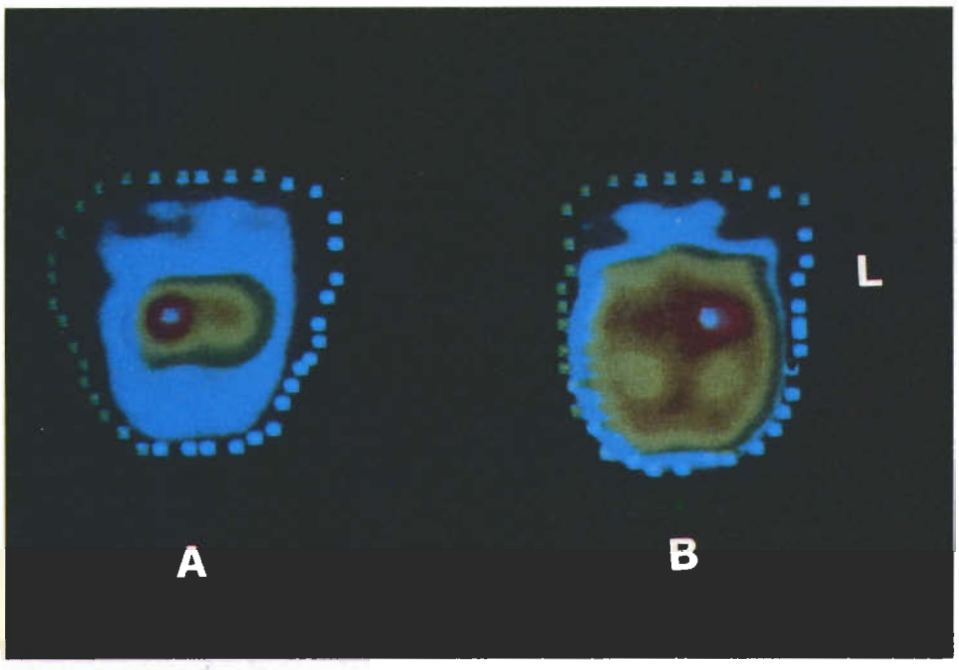


Fig. 66 - Aspetto di un cervello di scimmia sei settimane dopo l'infusione di MPTP nell'arteria carotide destra. **A,** Somministrazione di [^{11}C]raclopride: nel lato leso c'è un incremento della captazione, che indica la presenza di un incremento di densità dei recettori D2. **B,** somministrazione di [^{11}C]nominfensina: nel lato leso c'è un'evidente riduzione di legame del tracciante, che indica la presenza di una riduzione di densità dei terminali. **Abbreviazioni:** L, lato sinistro. Per la cortesia di K.L. Leenders.

zienda farmaceutica, aveva sintetizzato molti composti che richiedevano l'uso di preparazioni contenenti MPTP (Langston e Ballard 1983). I pazienti californiani sono stati studiati in dettaglio (Langston e coll. 1983; Ballard e coll. 1985): la sintomatologia è comparsa in tutti i casi entro una settimana dall'inizio dell'assunzione della neurotossina. Essa è stata caratterizzata inizialmente da allucinazioni visive, mioclonie degli arti e rigidità; nell'arco di due settimane è gradualmente comparsa una bradicinesia generalizzata, che in molti casi ha condotto alla immobilità assoluta ("pietrificazione", secondo J.W. Langston, comunicazione personale). Nei diversi pazienti sono stati anche osservati, con una gravità variabile, diversi altri segni parkinsoniani (flessione posturale, rigidità con ruota dentata, sguardo fisso, riduzione dell'ammiccamento, tendenza a sbavare, ipersecrezione sebacea, andatura festinante) e una risposta clinica positiva alla terapia con l-DOPA. La risposta al trattamento è stata complicata dalla comparsa molto precoce di scadimento di fine dose, di discinesie di picco dose e di fenomeni *on-off* (Langston e coll. 1984a).

Nel 1983 Burns e coll. (1983) hanno riferito che la somministrazione di MPTP per via endovenosa è in grado di produrre una sindrome parkinsoniana nel reso. Dopo due o tre dosi (ciascuna contenente 0,33 mg/kg di MPTP) sono comparsi blefarospasmo, riduzione dei movimenti spontanei, perdita di espressione del volto, tremore posturale; dopo quattro o cinque dosi sono comparsi anche movimenti involontari del viso, alterazioni della postura, rigidità, estensione del capo e scialorrea. Infine, con dosi più elevate sono comparsi una contrattura persistente degli occhi, l'immobilità assoluta e difficoltà della deglutizione. La sintomatologia motoria è progressiva e può essere corretta completamente mediante la somministrazione di farmaci antiparkinsoniani. Le

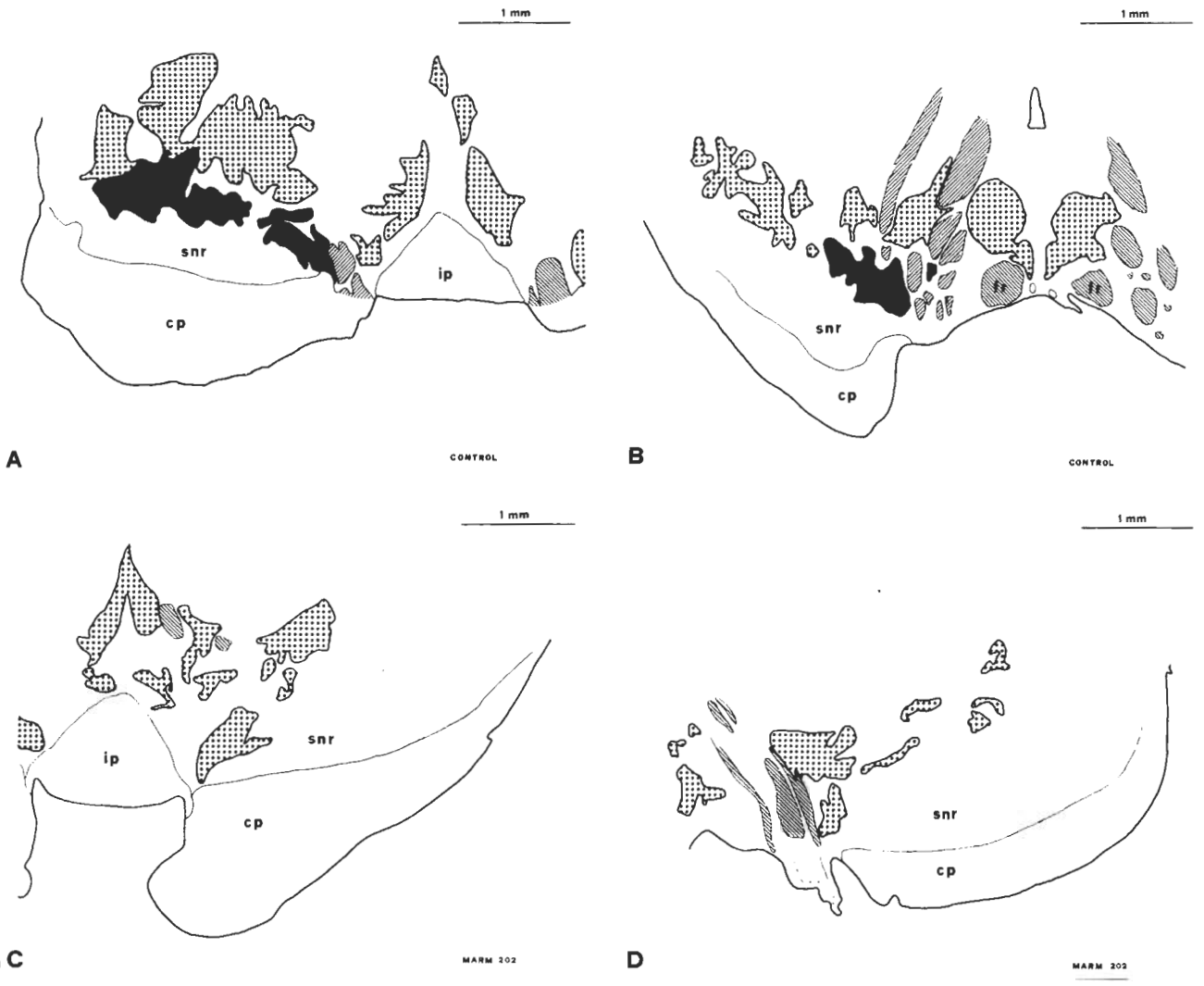


Fig. 67 - Rappresentazione schematica della perdita cellulare causata dalla somministrazione di MPTP nello uistitì. Lo schema è tratto da preparati istologici colorati con la metodica immunoistochimica per la tirosina idrossilasi in una scimmia normale (A, B) ed in una scimmia trattata con MPTP (C, D). In ciascun animale sono rappresentate due sezioni di analogo livello rostrocaudale: una più rostrale, in prossimità dell'emergenza del terzo nervo cranico (A, C) ed un'altra più caudale (B, D). Le aree ricche di neuroni dopaminergici sono poste in evidenza con la colorazione in nero (densità superiore a 200 cellule/mm^2) o in punteggiato (densità cellulare compresa tra 100 e 200 cellule/mm^2). Le aree in tratteggio indicano i fasci di sostanza bianca. È possibile osservare che nella scimmia intossicata con MPTP sono scomparsi i raggruppamenti cellulari ad alta densità. **Abbreviazioni:** cp, peduncolo cerebrale; fr, fascicolo retroflesso; ip, nucleo interpeduncolare; snr, parte reticolata della sostanza nera.

ricerche successive hanno mostrato che la somministrazione acuta di MPTP è in grado di produrre un quadro parkinsoniano anche in altri primati, quali i saimiri (Langston e coll. 1984a, Langston 1985), gli uistitì (Jenner e coll. 1984) e i macachi (Crossman e coll. 1985). In tutte queste specie compare un quadro neurologico caratterizzato da acinesia, rigidità, tremore e anomalie posturali, che è molto simile a quello che caratterizza il parkinsonismo da

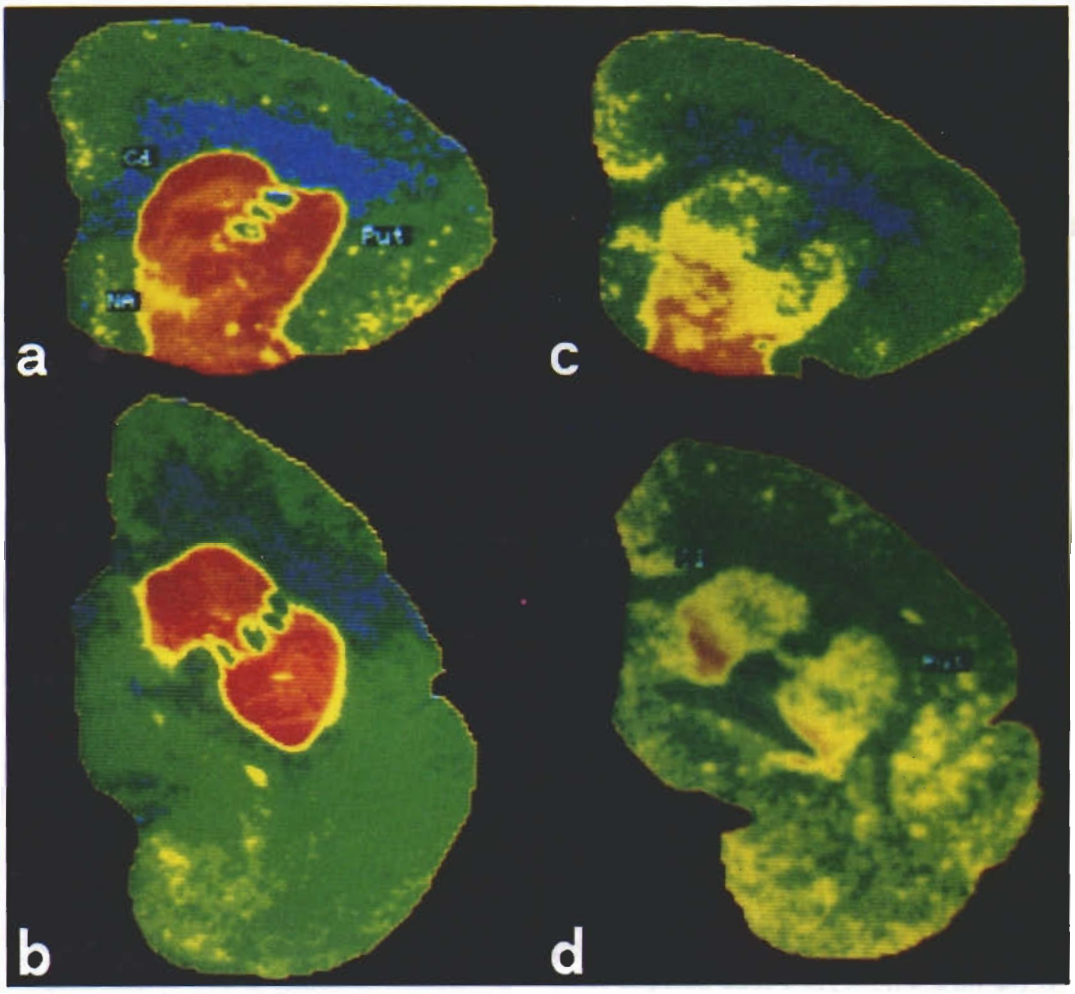


Fig. 68 - In questa immagine i colori generati dal computer rappresentano l'intensità del legame specifico di [^{3}H]mazindolo su sezioni traversali del telencefalo in uno uistitì di controllo (a, b) ed in uno trattato con MPTP (c, d). Il blu corrisponde all'assenza di legame, il verde corrisponde ad un legame di [^{3}H]mazindolo inferiore ad 80 fmol/mg di proteine, il giallo corrisponde a valori compresi tra 80 e 2400 fmol/mg di proteine, il rosso ad un valore superiore a 2400 fmol/mg di proteine. Il mazindolo si lega in modo specifico ai siti di ricaptazione per la dopamina, che sono presenti nei terminali dei neuroni dopaminergici. Pertanto, la misurazione del mazindolo che si lega al tessuto rappresenta un indice della quantità di terminali dopaminergici presenti nella regione studiata. È possibile osservare che il trattamento con MPTP riduce in modo significativo la quantità di terminali dopaminergici contenuti nel corpo striato dorsale, ma risparmia in parte il corpo striato ventrale. **Abbreviazioni:** Cd, nucleo caudato; Put, putamen; NA, nucleo acumbens. Da Ueki e coll. (1989)

MPTP nell'uomo e il morbo di Parkinson. I sintomi scompaiono con la somministrazione di l-DOPA. Nel macaco è stato osservato che la somministrazione acuta di MPTP produce lesioni diffuse dei neuroni dopaminergici simili a quelle che caratterizzano il morbo di Parkinson; queste interessano i neuroni contenuti nella parte compatta della sostanza nera e nell'area tegmentale ventrale (German e coll. 1988) e i neuroni dopaminergici della retina (Ghilardi e coll. 1988). Più recentemente, presso il nostro laboratorio è stato messo a punto un modello di trattamento cronico, che permette di ottenere una sindrome parkinsoniana nelle scimmie callitricidi mediante la somministrazione di basse dosi di MPTP per 3-6 mesi, senza incorrere nei sintomi da tossicità acuta (Albanese e coll. 1990). Dopo la di-

mostrazione della possibilità di produrre un parkinsonismo sperimentale da MPTP nella scimmia, molti gruppi di ricerca hanno cercato di replicare i dati nei roditori, al fine di disporre di un modello sperimentale più semplice e meno costoso. È stato subito chiaro, però, che la cavia e il ratto resistono molto più dei primati al danno neurotossico da MPTP (Chiueh e coll. 1984; Boyce e coll. 1984; Enz e coll. 1984); in queste specie può essere ottenuto soltanto qualche effetto di inibizione motoria mediante la somministrazione di dosi molto elevate di MPTP (Fuller e Hemrick-Luecke 1985; Jarvis e Wagner 1985). Il topo nero, invece, (in particolare il ceppo C57BL) è sensibile all'azione neurotossica dello MPTP (Hallman e coll. 1984; Heikkila e coll. 1984a).

Dopo essere penetrato nell'organismo, lo MPTP attraversa la barriera ematoencefalica ed è metabolizzato in $MPDP^+$ dalle MAO B contenute negli astrociti e nei neuroni serotoninergici (Shen e coll. 1985; Uhl e coll. 1985). L'azione neurotossica dello MPTP può essere prevenuta dalla somministrazione di l-deprenil, un inibitore selettivo delle MAO B (Heikkila e coll. 1984b, 1985; Cohen e coll. 1984; Langston e coll. 1984b). Rainbow e coll. (1985) hanno anche osservato che il recettore per lo MPTP ha una localizzazione analoga a quella delle MAO; Del Zompo e coll. (1984, 1985) hanno poi precisato che nei primati, a differenza che nel ratto, lo MPTP si lega in corrispondenza delle MAO B. Lo $MPDP^+$ prodotto dall'ossidazione delle MAO è un composto instabile che tende a raggiungere una configurazione stabile attraverso la produzione di nuovo MPTP oppure di ione piridinico MPP^+ (Chiba e coll. 1984; Petersen e coll. 1985). Lo MPP^+ rappresenta il principale metabolita dello MPTP ed è direttamente responsabile della sua tossicità. Lo MPP^+ si lega ai siti di ricaptazione della dopamina presenti nel corpo striato ed entra, così, nei neuroni dopaminergici dove si accumula (Langston e coll. 1984c; Javitch e coll. 1985; Johannessen e coll. 1985). Inoltre, lo MPP^+ si lega alla neuromelanina, il che contribuisce al suo accumulo intracellulare ed alla sua neurotossicità (D'Amato e coll. 1986, 1987).

Lo MPP^+ dimostra una tossicità specifica quando venga somministrato a cellule di sostanza nera in coltura o iniettato direttamente nella sostanza nera (Mytilineou e coll. 1985; Bradbury e coll. 1986). Pertanto, è logico presumere che lo MPP^+ rappresenti il derivato tossico dello MPTP direttamente responsabile dell'azione lesiva. Il meccanismo patogenetico del danno cellulare causato dallo MPP^+ non è stato ancora chiarito con certezza. Questo aspetto suscita naturalmente molto interesse per la possibilità di acquisire dati utili per la comprensione della patogenesi del morbo di Parkinson. Inizialmente, anche sulla base della sua somiglianza con il paraquat, è stato ipotizzato che lo MPP^+ entri in un ciclo redox e produca quindi radicali liberi. In seguito, è stato osservato in preparazioni di epatociti che lo MPP^+ non subisce cicli redox né produce radicali liberi (Di Monte e coll. 1986; Smith e coll. 1987). L'ipotesi attualmente più accreditata è che l'azione tossica dello MPP^+ si realizzi a livello della catena respiratoria mitocondriale, mediante l'inibizione dell'ossidazione dipendente da NAD^+ nel complesso I (Nicklas e coll. 1985; Di Monte e coll. 1986; Johannessen e coll. 1986; Vyas e coll. 1986). Questa impostazione è confermata dall'osservazione che lo MPP^+ è captato attivamente dai mitocondri e si accumula in concentrazioni adeguate ad inibire l'attività enzimatica (Ramsay e Singer 1986; Ramsay coll. 1986a, b). È possibile quindi ipotizzare che il danno neurotossico colpisca elettivamente i terminali dopaminergici per provocare, così, una degenerazione retrograda del pericario (Ueki e coll. 1989).

Il parkinsonismo da MPTP differisce da tutti gli altri modelli sperimentali di disturbi del movimento, poiché gli effetti della neurotossina sono stati osservati nell'uomo prima che in animali da esperimento. Questo aspetto è di notevole importanza poiché consente di effettuare valutazioni cliniche comparative

nell'uomo tra la malattia idiopatica e l'intossicazione accidentale. La somiglianza della sintomatologia osservata nelle due condizioni ha stimolato le ricerche volte a dimostrare la possibilità che il morbo di Parkinson sia in realtà prodotto dall'azione tossica di una o più sostanze simili allo MPTP. Da qui sono derivate due principali linee di ricerca. (1) Alcuni ricercatori hanno cercato di individuare le possibili condizioni ambientali da contaminazione con tossine parkinsonizzanti: si tratta di ricerche di taglio epidemiologico, di cui si è già detto (pag. 228). (2) Altri ricercatori hanno cercato di individuare sostanze endogene dotate di azione simile a quella dello MPTP, la cui azione tossica possa produrre parkinsonismo in seguito ad alterazioni responsabili di un eccesso di produzione o una riduzione della normale inattivazione. Dopo aver studiato le proprietà farmacologiche di un certo numero di composti piridinici Nagatsu e Hirata (1987) hanno osservato che la N-metil tetraidroisochinolina e la tetraidroisochinolina sono in grado di inibire l'attività della tirosina idrossilasi; essi hanno pertanto avanzato l'ipotesi che queste sostanze svolgano il ruolo di composti endogeni o esogeni dotati di azione parkinsonizzante. La tetraidroisochinolina, in particolare, è una molecola molto interessante, poiché è normalmente presente nel cervello umano (Niwa e coll. 1987) e, al pari dello MPP^+, è in grado di inibire la respirazione mitocondriale, l'attività del complesso I e la sintesi di ATP (Suzuki e coll. 1988).

Terapia

Parkinson (1817) ha proposto di "salassare sangue in primo luogo dalla parte superiore del collo": questo approccio, che indubbiamente rappresenta la prima ipotesi di terapia per il morbo di Parkinson, costituisce un presidio poco specifico. Oggi le conoscenze sul morbo di Parkinson sono giunte ad un punto tale da far sperare di poter agire sulla patogenesi del processo morboso mediante protesi biologiche. La tabella 38 riassume gli approcci fondamentali attualmente usati nel trattamento del morbo di Parkinson.

Chirurgia stereotassica

Dopo i primi studi di Horsley (1909), sia Bucy e Case (1939) che Klemme (1940) hanno eseguito ablazioni della corteccia cerebrale per ridurre il tremore parkinsoniano. Questi interventi hanno ridotto le ipercinesie, ma hanno prodotto una emiparesi spastica controlaterale. In seguito, sono state eseguite lesioni del fascio piramidale lungo il suo decorso, che hanno prodotto risultati analoghi. Putnam (1938) ha sezionato il fascio piramidale a livello del midollo spinale cervicale; Walker (1952) ha invece sezionato i peduncoli cerebrali nel mesencefalo. Tutte queste ricerche hanno indicato che l'entità della riduzione dei movimenti ipercinetici è in rapporto con la gravità dell'emiparesi causata dalla lesione chirurgica. Inoltre, tra gli esiti di questi interventi, c'è anche la comparsa di ipoestesia controlaterale, di alterazioni del controllo vescicale e di impotenza (Putnam e Herz 1950).

Meyers (1940, 1942) ha eseguito le prime lesioni chirurgiche di strutture sottocorticali. Ha studiato gli effetti delle lesioni del nucleo caudato e del globo pallido, e ha osservato che nei pazienti parkinsoniani queste ultime sono più efficaci, poiché nel 40% dei casi producono un'attenuazione del tremore e riducono la rigidità senza produrre la comparsa di segni piramidali. Negli anni Cinquanta, le ricerche di Meyers (1951) hanno dimostrato con chiarezza che le lesioni del globo pallido sono in grado di ridurre i movimenti ipercinetici controlaterali. Questo approccio è stato adottato anche da altri neurochirurghi, che hanno interrotto le fibre efferenti del globo pallido mediante coagulazioni (Fenelon 1950; Guiot e Brion 1952) o leucotomie (Bertrand 1958). La tecnica della legatura dell'arteria corioidea è stata messa a punto da Cooper (1954a). Questi, durante l'esecuzione di una pallidotomia, ha sezionato accidentalmente l'arteria corioi-

Tab. 38 - Strategie terapeutiche nel morbo di Parkinson (da Jankovic Marsden 1988, con modifiche)

Incremento della sintesi di dopamina
- Somministrazione di percursori della dopamina (l-DOPA)
- Azione sulla farmacinetica della l-DOPA
  - Regimi dietetici (riduzione dell'assunzione di aminoacidi, somministrazione di preparati antiacido)
  - Inibizione della decarbossilasi periferica degli aminoacidi aromatici (benserazide, carbidopa)
  - Formulazioni di l-DOPA con liberazione controllata (Madopar HBS, Sinemet CR)
  - Uso di infusioni continue (endovenose, intraduodenali) di l-DOPA o di l-DOPA metilestere
  - Sospensione programmata *(drug holiday)*

Inibizione del catabolismo della dopamina
- Inibitori delle MAO B (deprenil, AGN 1135, Ro 19-6327)
- Inibitori delle COMT (*N*-butilgallato, Ro 40-7592, OR 462)

Stimolazione della liberazione di dopamina
- Amantadina
- Farmaci anticolinergici

Blocco della ricaptazione di dopamina
- Farmaci triciclici
- Bupropione
- Mazindolo
- Benzatropina

Somministrazione di farmaci dopaminomimetici
- Bromocriptina
- Lisuride
- Pergolide
- Terguride
- 4-Propil-9-idrossinaftoxazina (PHNO)
- Cabergolina
- Trans-diidrolisuride

Interferenza con altri sistemi di neurotrasmissione
- Acetilcolina (farmaci anticolinergici, triciclici, amantadina)
- Noradrenalina (l-treo diossifenilserina)
- Serotonina (5-idrossitriptofano, clonazepam, lisuride)
- GABA (progabide)
- Colecistochinina octapeptide (ceruleina)
- Farmaci antioppioidi

Rallentamento della progressione dei sintomi
- Farmaci antiossidanti (vitamina E, l-deprenil)
- Farmaci che inibiscono la ricaptazione di dopamina (mazindolo, benzatropina)

Azione sulla lesione neurochimica
- Trapianti (sostanza nera fetale, midollare del surrene, sospensioni di cellule in coltura)

Prevenzione
- Riduzione della esposizione a farmaci ed a tossine in grado di produrre parkinsonismi
- Identificazione di popolazioni a rischio ed avvio di programmi specifici di prevenzione

dea anteriore che è stato poi costretto a legare; con sua grande sorpresa, ha notato una netta riduzione del tremore e della rigidità nel lato controlaterale alla legatura. Le legature dell'arteria corioidea, eseguite in oltre 50 pazienti con una mortalità del 10%, sono state efficaci in circa i due terzi di essi, poiché hanno attenuato sia il tremore che la rigidità controlaterali senza produrre emiparesi.

La chirurgia stereotassica, messa a punto negli animali da Horsley e Clarke (1908), è stata utilizzata nell'uomo solo negli anni Quaranta (Spiegel e coll. 1946). La prima operazione è stata eseguita in un caso di malattia di Huntington, in cui è stato osservato che la lesione del globo pallido è in grado di ridurre i movimenti coreici (Spiegel e Wycis 1950). In seguito, Spiegel e Wycis (1954; Spiegel e coll. 1958)

hanno eseguito coagulazioni del globo pallido e dell'ansa lenticolare (ansotomie) per ridurre il tremore e la rigidità nel morbo di Parkinson. L'uso dell'apparato stereotassico è servito anche a Cooper (1954b) per iniettare procaina e alcol nel globo pallido (chemopallidotomie). Dopo aver osservato la ricchezza di connessioni del nucleo ventrolaterale del talamo con la corteccia cerebrale, Hassler (1955a, b) ha proposto di eseguire lesioni stereotassiche proprio di questo nucleo. Infatti, Cooper e coll. (1958) hanno osservato che le chemotalamotomie sono più efficaci delle chemopallidotomie; in seguito, sono state eseguite anche le prime talamotomie da Reichert e Hassler (Reichert 1962). È necessario comunque ricordare che il tremore e la rigidità parkinsoniane sono attenuati anche dalla lesione di un ampio numero di strutture cerebrali extratalamiche: il globo pallido, l'ansa lenticolare (Spiegel e Wycis 1952), i campi di Forel (Spiegel e coll. 1963), la capsula interna (Gillingham e coll. 1964) e i nuclei cerebellari (Narabayashi e Ohye 1978).

Oggi la talamotomia rappresenta l'intervento stereotassico di prima scelta per il trattamento dei sintomi parkinsoniani; le sue indicazioni sono, però, ben più limitate che in passato, a causa delle possibilità terapeutiche offerte dai farmaci. Le indicazioni per l'intervento chirurgico sono in relazione con l'entità e la distribuzione del tremore e della rigidità. I candidati ideali per l'intervento stereotassico sono pazienti con forme cliniche caratterizzate dalla presenza di tremore unilaterale, con o senza rigidità, che non rispondono in modo soddisfacente alla terapia con l-DOPA e presentano condizioni generali accettabili. È necessario escludere i pazienti con segni di deterioramento intellettivo o con alterazioni neuropsicologiche, poiché è stato osservato che l'intervento stereotassico può provocare un deterioramento intellettivo, soprattutto nei soggetti anziani e, in particolare, in coloro che presentano alterazioni elettroencefalografiche o quadri radiotomografici con alterazioni regressive (Riklan e coll. 1960). Tra gli effetti collaterali è necessario ricordare che le talamotomie sinistre possono produrre alterazioni delle funzioni verbali, mentre le talamotomie destre possono provocare alterazioni visuospaziali. Nella maggior parte dei casi si tratta di disturbi transitori. Spesso si associano anche disturbi della memoria (Guiot e Derome 1969). Inoltre, la presenza di ipertensione refrattaria alla terapia rappresenta una controindicazione all'intervento, a causa del pericolo di provocare emorragie postoperatorie.

In sintesi, è possibile affermare che le indicazioni alla talamotomia sono oggi molto ristrette. I candidati ideali per questo intervento sono pazienti normotesi, in buone condizioni neuropsicologiche, con meno di 60 anni di età, colpiti da forme parkinsoniane prevalentemente unilaterali che rispondono in maniera insoddisfacente alla terapia farmacologica. È possibile affermare che, in tali casi selezionati, vi sia una probabilità dello 80% di ottenere una remissione pressoché completa del tremore senza la comparsa di effetti collaterali (Walker 1982). Nel caso in cui l'intervento venga eseguito sull'emisfero sinistro, i risultati possono essere meno soddisfacenti e vi è una maggiore probabilità che compaiano effetti collaterali. Nei pazienti sottoposti a talamotomie bilaterali i risultati terapeutici sono significativamente peggiori (Cooper 1961; Krayenbühl e coll. 1961; Matsumoto e coll. 1966; Bravo e coll. 1967).

Farmaci anticolinergici

I primi tentativi di terapia farmacologica risalgono alla scuola francese. Charcot (1872-1873) ha espresso a questo riguardo alcuni commenti ancora oggi interessanti. "Non vi è dubbio che la paralisi agitante talvolta guarisca. Si tratta di guarigioni spontanee oppure conseguenti ai presidi terapeutici adottati? È probabile che la seconda ipotesi sia vera nella maggior parte dei casi ad esito favorevole. [...] Ellioston ha usato il sottocarbonato di ferro, Brown-Séquard il cloruro di bario: entrambi

hanno riscontrato successi terapeutici. [...] In questa forma morbosa si è provato di tutto, o quasi; elencherò solo alcuni dei presidi dei quali è stata preconizzata un'efficacia che io non ho riscontrato. La stricnina, proposta da Trousseau [...], mi sembra che accentui il tremore piuttosto che calmarlo. Gli sclerozi di segale, la belladonna, prescritti a causa del loro potere anticonvulsivo, non mi sono sembrati di alcun vantaggio. Non posso dire altrettanto dell'oppio, che, al contrario, accentua l'eccitabilità riflessa e sembra in grado di attenuare il tremore mediante una riduzione dei dolori. Recentemente ho utilizzato l'atropina, che ha avuto effetti benefici su taluni pazienti, ma è dotata soltanto di un'azione palliativa". Pochi anni dopo, Dana (1897) ha affermato che "il presidio principale [per il morbo di Parkinson] è costituito dal riposo, mentale e fisico, con abbondanza di aria fresca. Non esiste alcuna dieta specifica. [...] La corrente galvanica produce un sollievo temporaneo e va applicata quotidianamente. L'idrobromuro di scopolamina, utilizzato per la prima volta da Charcot e introdotto [negli Stati Uniti] da Seguin, produce effetti molto efficaci ma transitori sul tremore. La codeina e la morfina offrono i risultati migliori e più durevoli. [...] Io ho anche notato un certo beneficio del bromuro di uranio; seguono, in ordine di efficacia, l'arsenico, la canapa indiana, la tintura di elleboro, la salicina e il salicilato di sodio. È stato poi anche consigliato l'uso di nitrato di argento, cicuta, curaro, bromuri, atropina, fosforo, olio di fegato di merluzzo, ferro e picrotossina".

L'atropina (giusquiamina o iosciamina) ha costituito il capostipite degli alcaloidi anticolinergici, denominati anche "atropinici" e ampiamente utilizzati in medicina. È estratta da tutte le solanacee, quali la belladonna (*Atropa belladonna*), il giusquiamo (*Hyosciamus niger*) e altre (*Scopola carniolica*, *Datura stramonium*), e rappresenta il componente principale degli estratti e delle tinture ottenute da queste piante. La scopolamina (o ioscina) è anch'essa presente negli estratti naturali di tutte le solanacee e può essere facilmente estratta in forma pura dal giusquiamo. I farmaci anticolinergici ad azione centrale hanno rappresentato a lungo l'unico presidio farmacologico in grado di alleviare il tremore parkinsoniano. Negli anni Quaranta sono stati ottenuti i primi farmaci anticolinergici sintetici. Il coramifene ha costituito la prima molecola sintetica di largo impiego, dotata di una evidente efficacia terapeutica antiparkinsoniana e di tossicità non elevata (Schwab e Leigh 1939). In seguito, il farmaco anticolinergico di riferimento è divenuto il triesifenidile (si veda: Cunnigham e coll. 1949), che oggi è ancora largamente impiegato accanto a un'ampia gamma di altre molecole, appartenenti alla classe degli esteri con funzione aminica terziaria, agli antistaminici, oppure a molecole sostanzialmente diverse dalla formula originale degli alcaloidi naturali. La tabella 39 elenca i farmaci anticolinergici ad azione antiparkinsoniana oggi disponibili in Italia.

La teoria di Barbeau, che ha ipotizzato l'esistenza di un "equilibrio neurochimico" tra i neuroni dopaminergici e quelli colinergici contenuti nei gangli motori è stata già discussa in precedenza (pag. 213). La formulazione di questa teoria ha incluso i dati clinici sulla efficacia dei farmaci anticolinergici nella terapia del morbo di Parkinson, poiché ha supposto che l'azione antiparkinsoniana dei farmaci anticolinergici sia dovuta ad un effetto inibente dei neuroni colinergici centrali. In accordo con questa impostazione, Duvoisin (1967) ha poi dimostrato che la somministrazione di fisostigmina (un farmaco colinomimetico, che agisce attraverso l'inibizione dell'acetilcolinesterasi) è in grado di produrre un evidente aggravamento dei sintomi parkinsoniani. Altri dati clinici, invece, hanno suggerito la possibilità che il meccanismo d'azione dei farmaci anticolinergici sia più complesso di quanto ipotizzato nella teoria di Barbeau. È infatti possibile che i farmaci anticolinergici possiedano un'azione dopaminergica diretta, poiché è stato dimostrato che alcuni di essi (ad esempio, la benzatropina e il triesifenidile)

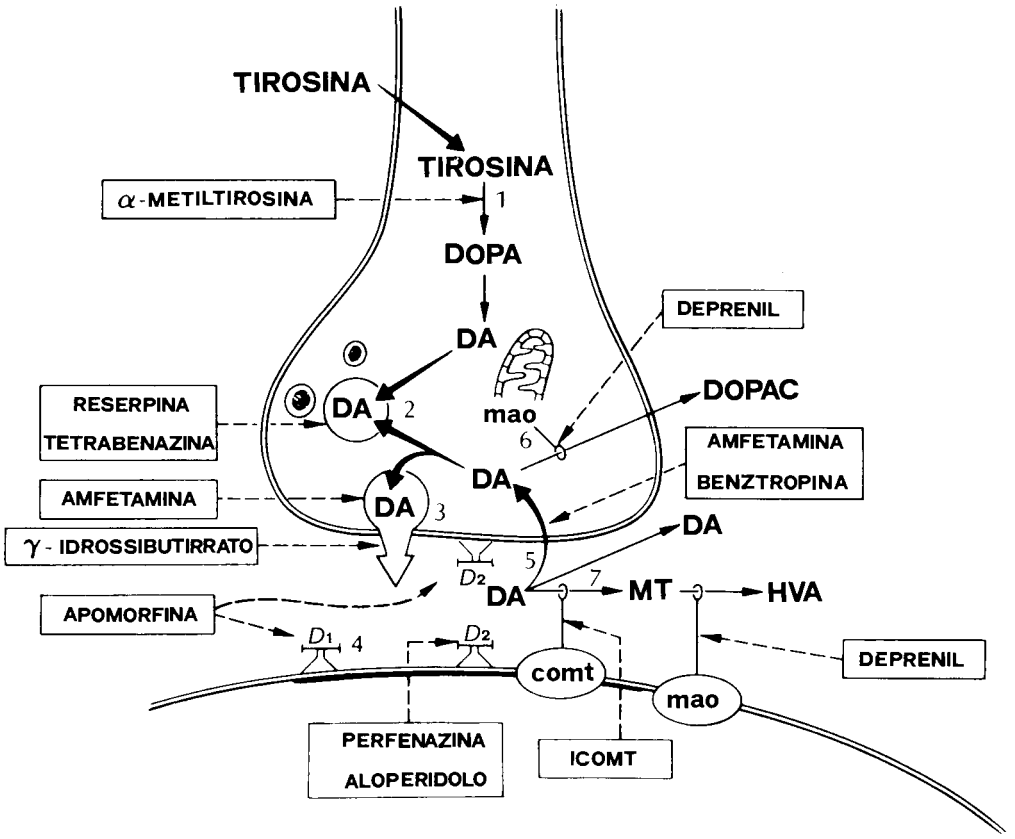


Fig. 69 - Raffigurazione schematica di un terminale dopaminergico con indicazione dei possibili siti d'azione dei farmaci. **1. Sintesi enzimatica:** L'attività della tirosina idrossilasi è bloccata dall'inibitore competitivo α-metiltirosina e da altri inibitori dell'enzima. **2. Immagazzinamento:** La reserpina e la tetrabenazina interferiscono con i meccanismi di captazione e di immagazzinamento dei quanti di neurotrasmettitore. La reserpina produce una inibizione di lunga durata della dopamina, che si accompagna ad alterazioni irreversibili dei granuli contenuti nelle vescicole. Anche la tetrabenazina interferisce con i meccanismi di captazione e di immagazzinamento dei granuli, ma non provoca alterazioni irreversibili. **3. Liberazione:** Il GABA è in grado di bloccare la liberazione di dopamina poiché altera il flusso di impulsi nei neuroni dopaminergici. Ad alti dosaggi, l'amfetamina induce la liberazione di dopamina; tuttavia, gran parte della sua attività dopaminomimetica deriva dalla capacità di bloccare la ricaptazione della dopamina. **4. Interazioni recettoriali:** L'apomorfina stimola sia i recettori dopaminergici presinaptici D2 che quelli postsinaptici D1 e D2. I farmaci dopaminomimetici stimolano gli stessi recettori con un gradiente di affinità specifico per ciascun farmaco; al contrario, i farmaci neurolettici hanno un'azione inibente caratterizzata da un'affinità specifica. **5. Ricaptazione:** L'azione sinaptica della dopamina termina quando il neurotrasmettitore è ricaptato nel terminale presinaptico. I meccanismi di ricaptazione sono inibiti dall'amfetamina e dalla benzatropina, un farmaco anticolinergico. **6. MAO:** Nel terminale presinaptico, la dopamina presente in forma libera può essere degradata dalle MAO, che sono localizzate nella membrana esterna dei mitocondri. L'azione delle MAO e dell'aldeide ossidasi trasforma la dopamina in acido diidrossifenilacetico. Il deprenil è un inibitore specifico delle MAO B. Le MAO sono anche presenti all'esterno dei neuroni dopaminergici. **7. COMT:** La dopamina può essere metabolizzata dalla COMT, che è localizzata all'esterno dei neuroni dopaminergici e può essere inibita in modo specifico. **Abbreviazioni:** D_1, recettori dopaminergici D1; D_2, recettori dopaminergici D2; DA, dopamina; DOPA, l-DOPA; ICOMT, farmaci antiCOMT; altre abbreviazioni come nel testo. Da Cooper e coll. (1982), con modifiche.

Tab. 39 - Farmaci antiparkinsoniani ad azione anticolinergica

Principio attivo	*Denominazione commerciale*	
Esteri con funzione aminica terziaria		
Benzatropina	Cogentinol[2]	compresse 2 mg
Altre sostanze ad azione anticolinergica		
Triesifenidile	Artane	compresse 2 mg Retard capsule 5 mg
Biperidene	Akineton	compresse 2 mg R confetti 4 mg fiale 5 mg
Cicrimina	Pagitane[2]	compresse 2,5 mg
Prociclidina	Kemadrin	compresse 5 mg
Metixene	Tremaril	compresse 5 mg
Bornaprina	Sormodren	compresse 4 mg
Antistaminici		
Difenidramina[1]	Allergan	confetti 50 mg sciroppo 0,25%
	Allergina	confetti 25 mg
	Benadryl	(nessuna formulazione utile)
Orfenadrina	Disipal	confetti 150 mg fiale 40 mg

1 È anche disponibile in forma galenica
2 Prodotto disponibile all'estero, ma non in Italia.

esercitano un'azione diretta sui terminali dopaminergici, dove bloccano la ricaptazione della dopamina (Coyle e Snyder 1969; Farnebo e coll. 1970). È comunque importante ricordare che gli effetti terapeutici di questa classe di farmaci dipendono senz'altro da un'azione sui sistemi colinergici, poiché la somministrazione di sostanze ad azione colinergica (ad esempio, la fisostigmina) aggrava la sintomatologia parkinsoniana (Clough e coll. 1984).

Le ricerche cliniche per la valutazione della efficacia dei farmaci anticolinergici risalgono prevalentemente all'epoca precedente l'uso della terapia con l-DOPA. Schwab e Leigh (1939) hanno osservato un miglioramento clinico del 25% nel 62% dei 50 pazienti da essi trattati con coramifene. Doshay e Constable (1949) e Corbin (1949) hanno osservato un miglioramento clinico di circa il 77% dei pazienti trattati con triesifenidile: gli effetti maggiori sono stati osservati sulla rigidità e sul tremore, mentre non vi è stata alcuna riduzione apprezzabile dell'acinesia. Vi è oggi accordo generale sul fatto che i farmaci anticolinergici siano in grado di produrre un miglioramento clinico globale della sintomatologia parkinsoniana, la cui entità è compresa tra il 10 e il 25% (Fermaglich e O'Doherty 1972). La varietà di struttura molecolare dei farmaci anticolinergici ha suscitato la speranza di poter individuare molecole dotate di un'azione selettiva per il tremore o la rigidità. Lo studio in doppio cieco di Strang (1965), che rappresenta l'unica ricerca clinica controllata su questo argomento, non ha rivelato l'esistenza di alcuna specificità di attività terapeutica in relazione ai diversi sintomi parkinsoniani. L'uso clinico dei farmaci anticolinergici si è progressivamente ridotto nel corso degli ultimi vent'anni. Inizialmente vi è stato un ridimensionamento dell'uso della terapia anticolinergica in seguito alla scoperta della l-DOPA, che è dotata di una efficacia notevolmente più elevata. Poi, la scoperta degli effetti dovuti al trattamento con l-DOPA e la delusione delle aspettative legate all'uso di questo prodotto hanno contribuito ad una ripresa della terapia anticolinergica, soprattutto agli inizi degli anni Ottanta. I farmaci anticolinergici possono essere somministrati nelle fasi ini-

ziali del morbo di Parkinson, al fine di ritardare quanto più possibile l'inizio della terapia con l-DOPA e di consentire ai pazienti di incorrere il più tardi possibile nelle complicanze da trattamento con questo farmaco (Jankovic e Marsden 1988). Questa impostazione non è, naturalmente, condivisa da chi afferma l'inutilità di ritardare la somministrazione di l-DOPA, come si dirà più avanti. In ogni caso, l'uso dei farmaci anticolinergici è oggi ulteriormente limitato dalla scoperta del ruolo svolto dai sistemi colinergici nei processi mnesici e nel deterioramento senile (si veda: Altavista e coll. 1988, 1990), per cui esiste il timore di incidere negativamente sulle capacità cognitive dei pazienti parkinsoniani (Brown e Marsden 1987). Va comunque ricordato che, come già riferito, questa classe di farmaci è molto utile nel trattamento dei parkinsonismi da neurolettici.

l-DOPA

La scoperta che il morbo di Parkinson è caratterizzato da un'insufficienza dopaminergica (e può essere perciò curato con terapie che aumentino l'attività dopaminergica centrale) deriva dalle ricerche sui farmaci neurolettici.

La clorpromazina è stata sintetizzata per la prima volta in Francia negli anni Cinquanta da Laborit e coll. (1952), che ne hanno compreso subito il particolare profilo di attività. Ciò ha consentito, così, lo svolgimento delle prime ricerche su pazienti psichiatrici (Delay e Deniker 1952). Le ricerche di Brodie e Shore (1957) e di Carlsson e coll. (1957) hanno permesso di comprendere che la reserpina produce una deplezione delle catecolamine e della serotonina contenute nel sistema nervoso, e che l'acinesia, che compare nel topo dopo la somministrazione sperimentale di questo farmaco, può essere annullata dalla somministrazione di dl-DOPA, un precursore della sintesi delle catecolamine. Sulla base di queste e di altre ricerche, verso l'inizio degli anni Sessanta è apparso chiaro che i farmaci neurolettici agiscono attraverso una deplezione di catecolamine cerebrali e sono così in grado di produrre sintomi parkinsoniani (Ayd 1960, 1961). Pertanto, la scoperta della presenza di dopamina nel cervello e della sua concentrazione particolarmente elevata nel corpo striato (Bertler e Rosegren 1959; Carlsson 1959) ha stimolato l'ipotesi che la carenza di questo neurotrasmettitore fosse alla base della sintomatologia osservata sia nelle reazioni parkinsoniane dovute ai farmaci neurolettici che nel morbo di Parkinson. Questa ipotesi è stata in effetti confermata l'anno successivo da Ehringer e Hornykiewicz (1960) e, in modo indipendente, da Barbeau e coll. (1961). Da qui sono nati i primi tentativi terapeutici basati sulla somministrazione di l-DOPA per via endovenosa (Birkmayer e Hornykiewicz 1961) e per via orale (Barbeau e coll. 1962).

A questo periodo di importanti scoperte e di risultati clinici eclatanti sono seguiti alcuni anni di polemica, in cui diversi ricercatori hanno affermato di non essere in grado di ottenere risultati terapeutici significativi con la somministrazione di l-DOPA. È stato necessario, perciò, attendere un intero lustro, finché lo studio di Cotzias e coll. (1967) ha sancito in modo inequivocabile che il morbo di Parkinson può giovarsi della somministrazione di l-DOPA in dosi gradualmente crescenti e che i dosaggi terapeutici del farmaco producono effetti collaterali di importanza tale da limitarne l'efficacia terapeutica. In particolare la somministrazione di l-DOPA produce nausea e vomito perché la dopamina sintetizzata nell'organismo agisce sull'area postrema e sull'intestino; vi sono poi anche altri effetti collaterali, incostanti ma temibili, quali confusione, allucinazioni e discinesie. Da queste osservazioni è nata l'idea di Birkmayer (1969), che ha somministrato ai pazienti l-DOPA e benserazide, un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (l'enzima che trasforma la l-DOPA in dopamina) che non attraversa la barriera ematoencefalica e permette, così, di evitare che il farmaco antiparkinsoniano venga metabolizzato prima di aver

raggiunto il cervello (figura 70). L'associazione di benserazide ha consentito di ridurre in modo significativo i dosaggi di l-DOPA necessari per curare i pazienti parkinsoniani ed ha, perciò, attenuato gli effetti collaterali del farmaco. L'osservazione che la benserazide può produrre difetti ossei negli animali da esperimento (Bartholini e coll. 1967) costituisce la ragione ufficiale per cui questo farmaco non è mai stato registrato negli Stati Uniti; l'associazione di l-DOPA e benserazide con un rapporto di 4/1 (*Madopar*) è ampiamente diffusa, però, nel resto del mondo. Accanto a questo prodotto è stata introdotta successivamente una formulazione che associa carbidopa (un altro inibitore periferico della l-DOPA decarbossilasi; Porter e coll. 1962) e l-DOPA (*Sinemet*; Calne e coll. 1971).

Rinne e Mölsä (1979) hanno riferito che il Madopar produce una minore incidenza di effetti collaterali rispetto al Sinemet, mentre altri ricercatori hanno osservato che i due prodotti sono perfettamente analoghi (Diamond e coll. 1978). Vi è accordo sul fatto che la somministrazione di inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici inibisca in modo pressoché completo gli effetti periferici della l-DOPA (anoressia, nausea, vomito, azione cardiovascolare periferica) mentre è, naturalmente, inefficace sugli effetti collaterali di tipo centrale. In Italia, a differenza che in molti altri paesi, è ancora disponibile una sola confezione di Sinemet, con un rapporto l-DOPA/carbidopa di 10/1. Questo fatto costituisce una limitazione terapeutica, poiché è stato dimostrato che è necessario somministrare almeno 300 mg di carbidopa al dì per inibire in modo irreversibile la decarbossilasi periferica degli aminoacidi aromatici (Cedarbaum e coll. 1986). La tabella 40 elenca i prodotti a base di l-DOPA disponibili in Italia.

La l-DOPA ha rappresentato il primo farmaco dotato di una significativa efficacia per il trattamento del morbo di Parkinson e dei parkinsonismi e rappresenta ancora oggi l'asse portante di ogni terapia antiparkinsoniana. In un bellissimo libro, Sachs (1973) ricorda così i tempi della scoperta di questa "medicina miracolosa". "Le ricerche del dottor Cotzias ebbero una risonanza enorme e immediata. [...] Nel marzo 1967 i pazienti con parkinsonismo postencefalitico e con morbo di Parkinson ricoverati presso il Mount Carmel avevano già saputo della l-DOPA. [...] Il suo costo nel 1967 e nel 1968 era, però, proibitivo (superava le 2000 sterline per libbra)". In molti dei pazienti parkinsoniani trattati con sola l-DOPA era necessario attendere settimane, e talvolta anche mesi, per osservare dei risultati stabili. Con l'aggiunta di inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici questo periodo è divenuto molto più breve, dell'ordine di giorni o di settimane. Si tratta di un fenomeno che può essere osservato ancor oggi in quei casi rari di pazienti che inizino ad assumere terapia con l-DOPA quando il morbo di Parkinson sia in fase avanzata. La terapia a base di l-DOPA e inibitore periferico della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici ha fornito risultati eccellenti. Verso la metà degli anni Settanta, però, è divenuto chiaro che, dopo alcuni anni di terapia con alte dosi di l-DOPA, si verifica una perdita di efficacia terapeutica e diviene sempre più difficile garantire condizioni motorie soddisfacenti (Yahr 1975, 1977; Marsden e Parkes 1977).

Meccanismo d'azione

Un problema di grande importanza consiste nel chiarire se la somministrazione di l-DOPA sia in grado di riprodurre e ricreare nei pazienti parkinsoniani le condizioni di funzionamento normale del corpo striato. In condizioni normali, la dopamina è sintetizzata nelle cellule nervose mediante l'drossilazione della tirosina e la decarbossilazione della l-DOPA (Musacchio 1975). La maggior parte della dopamina così sintetizzata è accumulata in vescicole contenute nei terminali dei neuroni nigrostriatali ed è liberata nelle sinapsi quando il neurone si attiva; una quota minore di dopamina, contenuta invece nel citoplasma (in

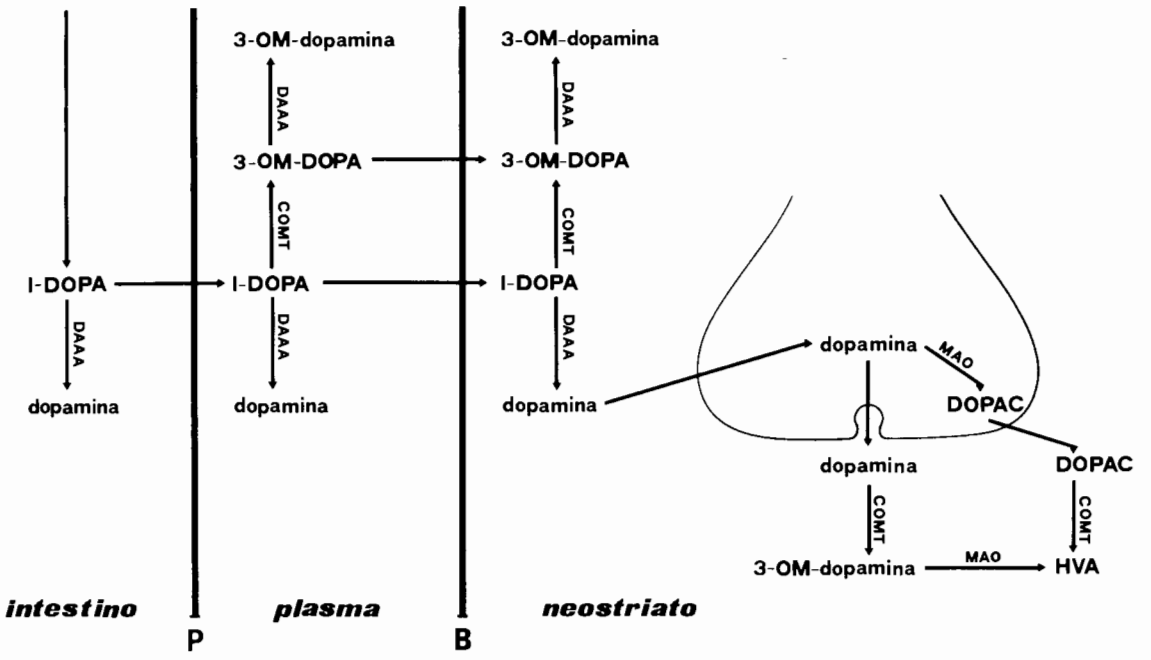


Fig. 70 - L'assorbimento ed il metabolismo della l-DOPA somministrata per via orale è sotto l'influsso di diversi fattori. La l-DOPA viene trasformata in dopamina sia nell'intestino, che nel plasma e nell'encefalo. La dopamina non attraversa le barriere biologiche; pertanto, la quota di dopamina prodotta al di fuori dell'encefalo è destinata ad essere metabolizzata al di fuori di questo organo. L'aggiunta di farmaci che inibiscono la decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (e non attraversano la barriera ematoencefalica) aumenta la disponibilità di l-DOPA. Questa attraversa facilmente le barriere biologiche e raggiunge l'encefalo, dove può essere trasformata in dopamina. In queste condizioni si verifica anche un incremento della produzione di composti metilati (3-0-metilDOPA e 3-0-metildopamina), che sono caratterizzati da un'emivita piuttosto lunga e sono forse in grado di aggravare il processo degenerativo dei neuroni dopaminergici (si veda il testo). La produzione di tali composti può essere inibita dalla somministrazione di farmaci antiCOMT. I farmaci antiCOMT ed antiMAO riducono anche il metabolismo ossidativo della dopamina contenuta nell'encefalo e ne aumentano, pertanto, la disponibilità. **Abbreviazioni:** B, barriera ematoencefalica; COMT, catecol-0-metiltransferasi; DAAA, decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; DOPAC, acido 3,4-diidrossifenilacetico; HVA, acido omovanillico; MAO, monoamino ossidasi; 3-OM-DOPA, 3-0-metilDOPA; 3-OM-dopamina, 3-0-metildopamina; P, parete intestinale.

Tab. 40 - Farmaci antiparkinsoniani contenenti l-DOPA

Denominazione commerciale	*Principi attivi*	*Note*
Farmaci già disponibili in Italia		
Larodopa	l-DOPA 500 mg	
Madopar 250 compresse	l-DOPA 200 mg, benserazide 50 mg	Divisibili in quarti
Madopar 250 capsule	l-DOPA 200 mg, benserazide 50 mg	
Madopar 125 capsule	l-DOPA 100 mg, benserazide 25 mg	
Sinemet	l-DOPA 250 mg, carbidopa 25 mg	Divisibili a metà
Farmaci in attesa di registrazione		
Modopar HBS capsule	l-DOPA 100 mg, benserazide 25 mg	
Sinemet CR	l-DOPA 200 mg, carbidopa 50 mg	
Sinemet Plus	l-DOPA 100 mg, carbidopa 25 mg	Divisibili a metà

forma libera o coniugata con macromolecole), costituisce un compartimento di riserva non impegnato nella liberazione quantica (Glowinski 1975). La sintesi e l'accumulo di dopamina dipendono dall'attività dei neuroni dopaminergici, poiché l'accelerazione o la riduzione dell'attività di questi neuroni modificano in senso opposto la sintesi e la liberazione di dopamina (Roth e coll. 1973; Nowycky e Roth 1978). La tirosina idrossilasi svolge un ruolo importante di controllo metabolico, poiché la sua attività e la sua affinità per il substrato dipendono dall'intensità dell'attività dei neuroni; in questo modo, la sintesi del neurotrasmettitore viene continuamente adeguata alle esigenze funzionali (Roth e coll. 1973).

La l-DOPA è assorbita nel duodeno; attraversa la mucosa intestinale mediante un meccanismo di trasporto facilitato per gli aminoacidi aromatici ed a catena ramificata (Nutt e Fellman 1984). Tutti i fattori che rallentano lo svuotamento gastrico riducono anche l'assorbimento di l-DOPA: è questo il caso dei pasti abbondanti (specialmente se ricchi di proteine) e della somministrazione di farmaci anticolinergici e dopaminomimetici (Baruzzi e coll. 1987). I farmaci antiacido ed i farmaci antidopaminergici accelerano lo svuotamento gastrico e facilitano l'assorbimento della l-DOPA. I farmaci antidopaminergici attivi sul sistema nervoso centrale sono, naturalmente, controindicati; pertanto, in questa categoria farmacologica può essere usato efficacemente soltanto il domperidone, che non attraversa la barriera ematoencefalica (Parkes 1986). Durante la prima fase farmacocinetica (di distribuzione) la l-DOPA si distribuisce in vari tessuti, e, in particolare, nei muscoli (Nutt e Fellman 1984). La seconda fase (di eliminazione) corrisponde al metabolismo del farmaco. L'emivita della prima fase è di 10-30 minuti, l'emivita della seconda è di circa 75 minuti, sicché l'emivita globale della l-DOPA è complessivamente alquanto breve: dura circa un'ora se il farmaco è somministrato da solo, circa un'ora e mezza se è somministrato in associazione con inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici. In condizioni normali, la l-DOPA è metabolizzata per decarbossilazione (70%), per ossidazione (10-20%), per *O*-metilazione (10%) e per transaminazione (5-10%) (Nutt e Fellman 1984) (figura 70).

La somministrazione di l-DOPA esogena incrementa la concentrazione di dopamina, sia nel corpo striato normale che in quello dei pazienti parkinsoniani (Bernheimer e coll. 1973; Lloyd e coll. 1975; Rinne e coll. 1979). La DOPA decarbossilasi non svolge funzioni di controllo metabolico; pertanto, è lecito ritenere che, nei pazienti parkinsoniani, tutta la l-DOPA esogena che raggiunge il neostriato venga trasformata in dopamina dall'azione di questo enzima (Hornykiewicz 1974; Hefti e Melamed 1980). Hornykiewicz (1974) ha formulato l'ipotesi che nel morbo di Parkinson la l-DOPA esogena sia trasformata in dopamina esclusivamente o prevalentemente nei terminali dopaminergici che sopravvivono al processo degenerativo. I neuroni dopaminergici residui diventano, perciò, più attivi ed accelerano l'attività di sintesi endogena e di liberazione di dopamina (Agid e coll. 1973; Bernheimer e coll. 1973; Hefti e coll. 1980). Secondo l'ipotesi di Hornykievicz (1974), in queste condizioni, i neuroni dopaminergici residui, che sono iperattivi, incrementano sia il metabolismo della l-DOPA endogena (formata per idrossilazione della tirosina) che quello della l-DOPA esogena (somministrata a scopo terapeutico). Ciò induce a supporre che un numero esiguo di cellule nervose sia in grado di produrre un quantitativo di dopamina adeguato a supplire la perdita di attività della maggior parte delle cellule nigrostriatali. Da qui derivano due importanti implicazioni. (1) L'iperattività funzionale (l'attività elettrica) e l'iperattività metabolica (l'attività di sintesi ed immagazzinamento della dopamina) espongono i neuroni residui ad un sovraccarico funzionale, che ne riduce ulteriormente le possibilità di sopravvivenza. (2) La perdita di efficacia terapeutica della l-DOPA non rappre-

senta un effetto farmacologico, ma dipende essenzialmente dalla progressione della malattia.

Altre ricerche hanno prospettato, però, la possibilità che la dopamina sintetizzata a partire da l-DOPA esogena non sia in grado di utilizzare i meccanismi fisiologici della dopamina di origine endogena. Le ricerche di Melamed, su ratti in cui la somministrazione di reserpina ha distrutto le vescicole sinaptiche di immagazzinamento della dopamina, non possono essere ritenute conclusive. Basandosi, però, su tali ricerche, Melamed (1988) ha avanzato l'ipotesi che la maggior parte della dopamina sintetizzata a partire da l-DOPA esogena sia accumulata nel compartimento citoplasmatico dei terminali e che da qui essa venga liberata nello spazio sinaptico ogni qual volta la sua concentrazione raggiunga livelli critici. Questo fenomeno è poi accentuato dalla possibilità che la l-DOPA esogena venga metabolizzata in dopamina anche in neuroni non dopaminergici che contengono DOPA decabossilasi e sono localizzati nel corpo striato; è possibile che, dopo la somministrazione di l-DOPA, tali cellule liberino dopamina in modo continuo (Melamed e coll. 1980).

Modalità di somministrazione

La pratica clinica della terapia con l-DOPA ha deluso l'entusiasmo iniziale di chi sperava di aver risolto in modo definitivo i problemi terapeutici del morbo di Parkinson. A vent'anni di distanza dall'inizio del trattamento con l-DOPA si può affermare che questo farmaco rappresenti ancora oggi la principale risorsa terapeutica di cui si disponga. Come già riferito, però, il suo uso quotidiano provoca l'insorgenza di sintomi indotti dalla terapia, che impongono variazioni significative del regime terapeutico, con l'aggiunta di altri farmaci o la variazione del regime terapeutico a base di l-DOPA. Come già anticipato (si veda pag. 191), la ricerca della causa delle fluttuazioni motorie (volta a chiarire, cioè, se queste dipendano prevalentemente dalla durata della terapia oppure dalla progressione della malattia) ha impegnato molto i neurologi. Le ricerche hanno permesso di individuare due principali possibili effetti del trattamento con l-DOPA. Il primo consiste nella possibilità che la somministrazione di questo farmaco produca la comparsa di fluttuazioni motorie e di discinesie altrimenti inesistenti. Il secondo consiste invece nella possibilità che la somministrazione di l-DOPA produca vantaggi clinici a lungo termine e, in particolare, un allungamento della vita media dei pazienti parkinsoniani. Dalla risposta a questi due importanti quesiti derivano due scelte terapeutiche: (1) la decisione del momento in cui iniziare il trattamento con l-DOPA e (2) quella del dosaggio di farmaco da somministrare.

Yahr (1977) ha riferito che il miglioramento indotto dalla terapia con l-DOPA e la durata della sua efficacia sono identici in pazienti che abbiano iniziato la terapia in stadi diversi del processo morboso. In seguito, altri studi hanno indicato l'esistenza di uno stretto legame tra la durata della terapia con l-DOPA e l'entità delle fluttuazioni motorie (Lesser e coll. 1979; Rajput e coll. 1984). Al contrario, Marsden e Parkes (1977) e Markham e Diamond (1981, 1986a, b) hanno osservato che l'invalidità clinica dei malati è in correlazione diretta con la durata della malattia, non con con quella del trattamento con l-DOPA. Oggi vi è un sostanziale accordo sul fatto che talune oscillazioni motorie molto invalidanti siano la conseguenza del trattamento prolungato con l-DOPA (Fahn e Bressman 1984; de Jong e coll. 1987) e si discute sulla possibilità che il trattamento con farmaci dopaminomimetici possa attenuare o ritardare la comparsa di taluni di questi effetti collaterali (Rinne 1987). A questa constatazione Diamond e coll. (1987) hanno ulteriormente ribattuto con l'osservazione che il trattamento precoce con l-DOPA consente una maggiore sopravvivenza dei pazienti. Attualmente mancano ancora ulteriori conferme di questa osservazione.

Rajput e coll. (1984) hanno sostenuto che

Tab. 41 - Farmaci antiparkinsoniani ad azione dopaminomimetica

Principio attivo	*Denominazione commerciale*	
Farmaci già disponibili in Italia		
Bromocriptina	Parlodel	compresse 2,5 mg
		capsule 5 mg
		capsule 10 mg
Lisuride	Cuvalit	compresse 0,025 mg
	Dopergin	compresse 0,2 mg
		compresse 0,5 mg
		compresse 1 mg
Diidroergocriptina	Daverium	capsule 5 mg
		compresse 20 mg
Farmaci in attesa di registrazione		
Bromocriptina	Parlodel SRO[1]	compresse 2,5 mg
		compresse 5 mg
		compresse 10 mg
	Parlodel LAR[2]	fiale 50 mg
		fiale 100 mg
Lisuride	Dopergin	fiale 0,025 mg
Pergolide	Permax	compresse 0,05 mg
		compresse 0,25 mg
		compresse 1 mg
Terguride		compresse 0,25 mg
		fiale 0,05 mg
Cabergolina		compresse 0,25 mg
		compresse 0,5 mg

1 Formulazione orale a liberazione protratta *(Slow Release Oral)*.
2 Formulazione parenterale a lunga durata d'azione *(Long Acting Response)*

i pazienti trattati fin dall'inizio con bassi dosaggi terapeutici di l-DOPA presentano una minore incidenza di discinesie e di fluttuazioni motorie rispetto ai pazienti trattati con dosaggi più elevati. Da qui deriva la scelta di somministrare un regime terapeutico a basso dosaggio di l-DOPA, che richiede un impegno tenace da parte del medico. Questi deve imporre un limite terapeutico ai pazienti che, naturalmente, desiderano aumentare i dosaggi di l-DOPA in relazione alle loro necessità. Poewe e coll. (1986) hanno seguito per sei anni un gruppo di pazienti trattati fin dall'inizio dei sintomi con bassi dosaggi di l-DOPA (in media 400-450 mg al dì, in nessun caso più di 500 mg al dì). Essi hanno osservato che, rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con l-DOPA in dosaggi elevati, nei pazienti trattati con basse dosi vi era una minore incidenza di discinesie di picco dose, di distonia in fase *off*, di scadimento di fine dose e di fenomeni *on-off*. Le differenze osservate tra i due gruppi erano, però, significative soltanto in un terzo dei pazienti trattati con basse dosi di l-DOPA. Poewe e coll. (1986) hanno pertanto affermato che "è logico adattare i dosaggi di l-DOPA alle esigenze individuali piuttosto che perseguire una rigida politica di trattamento a basse dosi".

L'uso di bassi dosaggi di l-DOPA implica comunque un impegno molto più fruttuoso di quello legato all'uso di un altro schema di riduzione della terapia alquanto diffuso negli anni scorsi: la sospensione programmata (*drug holiday*). Direnfeld e coll. (1980) hanno osservato che la riduzione del dosaggio di l-DOPA consente di ottenere una risposta clinica molto efficace quando questa pratica sia attuata dopo un periodo di sospensione della terapia precedente. Secondo questi autori il miglioramento della risposta conseguente alla sospensione programmata è dovuto: (1) al recupero di una normale sensibilità dei recettori dopaminergici, divenuti meno sensibili in seguito al bombardamento cronico con dopamina, (2) allo smaltimento dell'accumulo cronico di l-DOPA e di metaboliti (in particolare, la 3-*O*-metilDOPA). Il ricorso alla sospensione

programmata di l-DOPA è stato proposto inizialmente come un rimedio per i pazienti in cui compaia una grave riduzione di risposta terapeutica in associazione con effetti collaterali da tossicità (Direnfeld e coll. 1980; Markham e Diamond 1981). In seguito, Goetz e coll. (1981) hanno proposto l'uso di una sospensione terapeutica di soli due giorni, da attuare con regolarità ogni fine settimana, quando i pazienti non lavorano e possono perciò sopportare meglio questa procedura. L'esperienza accumulata in questi anni suggerisce la scarsa utilità di entrambi i tipi di sospensione terapeutica, che forniscono alcuni benefici immediati, ma non offrono significativi vantaggi a distanza (Koller e coll. 1981). In particolare, la sospensione periodica non offre alcun vantaggio rispetto alla somministrazione di dosi cumulative analoghe distribuite in modo regolare. La sospensione completa del farmaco espone, invece, al rischio di scatenare una reazione equivalente alla sindrome maligna da farmaci neurolettici (Sechi e coll. 1984) ed al rischio di aggravare in modo inaccettabile le condizioni del paziente, con la conseguente necessità di praticare una nutrizione per via parenterale o nasogastrica o di eseguire mobilizzazioni continue ed esercizi fisioterapici, per non incorrere nelle complicanze legate all'immobilità. La sospensione della l-DOPA va considerata, pertanto, solo una manovra di emergenza, destinata ai pazienti con segni di tossicità che non recedono con la semplice riduzione della terapia.

Non c'è accordo unanime sulla opportunità o meno di iniziare precocemente il trattamento con l-DOPA. La prassi più comune (Marsden e Fahn 1987b; Jankovic e Marsden 1988) consiste nell'iniziare il trattamento dei pazienti con farmaci anticolinergici, con amantadina o con farmaci antidepressivi triciclici, per passare poi alla somministrazione di l-DOPA quando le condizioni del paziente lo richiedano. Nei pazienti anziani vi è poca convenienza ad usare i farmaci anticolinergici (che possono indurre un decadimento delle funzioni cognitive) e nessuna convenienza a ritardare la somministrazione di l-DOPA, poiché la possibile durata della vita è inferiore a quella dei soggetti più giovani e l'evoluzione naturale della malattia è più benigna che in questi. È necessario, perciò, considerare che un certo numero di questi pazienti non vivono abbastanza a lungo da presentare fluttuazioni motorie. Nei pazienti con forme ad esordio giovanile, caratterizzate da una evolutività più rapida, e candidate a sviluppare fluttuazioni motorie, non è comunque possibile rinunciare ad usare la l-DOPA, che costituisce un farmaco indispensabile per garantire capacità lavorative adeguate all'età e alle comuni esigenze di vita. Sarà allora utile somministrare bassi dosaggi di l-DOPA e associare farmaci antiparkinsoniani appartenenti alle altre categorie di cui si dirà qui di seguito (tabella 45). Le tattiche di rinvio della terapia con l-DOPA non possono comunque durare molto a lungo, poiché in circa la metà dei pazienti parkinsoniani diventa indispensabile somministrare l-DOPA entro quattro anni dalla comparsa dei sintomi, per controllare l'invalidità dovuta ad instabilità posturale oppure per consentire una capacità di lavoro adeguata; il farmaco diventa poi indispensabile per tutti i pazienti entro cinque anni dalla comparsa dei sintomi (Fahn e Bressman 1984; Goetz e coll. 1987).

Nel corso degli ultimi anni è stata dimostrata (1) l'esistenza di una correlazione diretta tra le fluttuazioni delle risposte motorie e le variazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA in relazione alla somministrazione esogena del farmaco (Sweet e McDowell 1974; Ericksson e coll. 1984; Shoulson e coll. 1975b; Tolosa e coll. 1975; Papavasiliou e coll. 1979) e (2) la possibilità di ridurre immediatamente l'entità delle fluttuazioni motorie mediante la riduzione delle fluttuazioni della concentrazione plasmatica di l-DOPA (Quinn e coll. 1982, 1984; Ericksson e coll. 1984; Hardie e coll. 1984; Nutt e coll. 1984). Da queste osservazioni è sorta l'idea di mettere a punto formulazioni a liberazione protratta di l-DOPA, capaci di ridurre l'entità delle fluttuazioni pla-

smatiche del farmaco dopo somministrazione per via orale.

Il Madopar HBS contiene 100 mg di l-DOPA e 25 mg di benserazide in una matrice racchiusa in una capsula di gelatina. Nello stomaco, la capsula si scioglie a contatto con il succo gastrico e la matrice forma un corpo mucoso di bassa densità, che galleggia sul chimo e resta, così, a lungo nello stomaco. Da qui i principi attivi vengono liberati con gradualità e possono raggiungere il digiuno, dove sono assorbiti (Erni e Held 1987). In questo modo è effettivamente possibile ottenere dosaggi plasmatici abbastanza stabili di l-DOPA mediante l'uso di terapia orale (Crevoisier e coll. 1987). L'esperienza clinica ha mostrato, però, che nei pazienti con fluttuazioni motorie questa formulazione fornisce risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti con la formulazione tradizionale. I problemi legati all'uso del farmaco a liberazione protratta derivano prevalentemente dalla lentezza con cui compaiono i benefici terapeutici, dalla necessità di somministrare dosaggi di l-DOPA più elevati di quelli necessari con la formulazione tradizionale, e dal fatto che i pazienti preferiscono usare il farmaco tradizionale (Quinn e coll. 1987b). Siegfried (1987) ha poi anche osservato che la formulazione HBS è più utile di quella tradizionale nei pazienti privi di fluttuazioni motorie e può essere utilizzata per la terapia iniziale del morbo di Parkinson, al fine di non sottoporre i pazienti alla fluttuazione oraria dei valori plasmatici di l-DOPA. Infine, secondo Lees (1987b) la formulazione HBS è utile per ridurre la bradicinesia e la rigidità notturne dei pazienti parkinsoniani.

Il Sinemet CR4 contiene 50 mg di carbidopa e 200 mg di l-DOPA in sospensione in una matrice polimerica, che libera gradualmente il farmaco attivo. La durata della liberazione è di circa 2,5 ore quando la pasticca sia immersa in una soluzione 1 N di HCl. Questo prodotto differisce da versioni precedenti (Sinemet CR3) e successive (Sinemet CR5), che sono caratterizzate da una liberazione più lenta e si sono dimostrate poco efficaci (Hutton e coll. 1984; Cedarbaum e coll. 1987a). Nella formulazione del Sinemet CR4 è stata tenuta in considerazione la necessità di fornire un dosaggio iniziale di l-DOPA, che sia in grado di produrre rapidamente un effetto terapeutico tangibile nei pazienti; pertanto, vi è una liberazione iniziale rapida dei prodotti attivi a cui segue la liberazione graduale. L'uso clinico del Sinemet CR4 pone comunque problemi simili a quelli osservati con il Madopar HBS. Secondo Cedarbaum e coll. (1987b) questa formulazione permette di somministrare un dosaggio quotidiano di l-DOPA inferiore a quello necessario con il Sinemet normale con il vantaggio ulteriore della presenza di un numero minore di periodi *off*.

Sono ancora in corso di valutazione altri approcci terapeutici di recente introduzione, basati sull'infusione continua di l-DOPA o di altri farmaci dopaminergici, dei quali si dirà più avanti.

Complicanze

In caso di sovradosaggio da l-DOPA compaiono effetti collaterali prevalentemente rappresentati da sintomi gastrointestinali, da allucinazioni, confusione, deliri, ipotensione ortostatica e discinesie. Questi compaiono in genere quando, in associazione con inibitore periferico della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, vengano somministrate dosi di l-DOPA superiori ad 1 g al dì. Gli effetti collaterali psichiatrici (agitazione psicomotoria, allucinazioni visive, sintomi psicotici, paranoia, eccitazione sessuale) sono i più temibili e recedono con la riduzione del dosaggio. Gli effetti collaterali di tipo periferico possono essere trattati, invece, con l'aggiunta di carbidopa, di difenidolo, di ciclizina o di domperidone (Parkes 1986). Le disritmie cardiache (ad esempio, le tachicardie sinusali o atriali) possono essere trattate con farmaci β-bloccanti (ad esempio, con propanololo). Tutti gli effetti collaterali della l-DOPA sono generalmente al-

leviati dalla riduzione dei dosaggi del farmaco, con il conseguente peggioramento dei sintomi parkinsoniani.

Le fluttuazioni e le discinesie che compaiono nei pazienti parkinsoniani trattati con l-DOPA (tabella 31) pongono rilevanti problemi terapeutici. Le discinesie più comuni sono le discinesie di picco dose, che consistono in movimenti coreiformi del capo, del tronco, degli arti e talora anche dei muscoli respiratori (discinesie respiratorie; Jankovic e Nour 1986). I movimenti coreici si accompagnano agli effetti terapeutici della l-DOPA e spesso si attenuano in seguito alla riduzione dei dosaggi o con l'aggiunta di farmaci anticolinergici. I movimenti distonici compaiono in genere in presenza di ridotti livelli plasmatici di l-DOPA; questi sono caratterizzati frequentemente da contratture dolorose (in flessione o in estensione) dell'alluce e da altri movimenti e posture distoniche. Nei pazienti parkinsoniani in trattamento con l-DOPA la forma più comune di distonia è rappresentata dalla distonia notturna o mattutina del piede. Questa può essere trattata con la somministrazione di baclofen, di farmaci anticolinergici, di farmaci dopaminomimetici o di litio (Jankovic 1981b; Quinn e Marsden 1986; Poewe e Lees 1987; Poewe e coll. 1988). La distonia compare talora nell'ambito delle discinesie difasiche, di cui si è già riferito. Queste sono in genere difficili da trattare e si attenuano talora dopo un incremento dei dosaggi di l-DOPA (Lhermitte e coll. 1978). Le mioclonie indotte da l-DOPA rappresentano invece soltanto di rado un sintomo invalidante e possono essere trattate con clonazepam o con metisergide (Klawans e coll. 1975b, 1986b).

Lo scadimento di fine dose rappresenta una delle forme più difficili da trattare. Questa complicanza, che dipende verosimilmente dalla durata totale del trattamento e dal dosaggio complessivo di l-DOPA somministrata, compare in più della metà dei pazienti trattati per oltre cinque anni (Poewe e coll. 1986). Spesso allo scadimento di fine dose si associa un ritardo degli effetti terapeutici della l-DOPA (Melamed e coll. 1986a) o la loro completa scomparsa, che talora persiste persino dopo la somministrazione di dosi elevate (Melamed e coll. 1986b). In questi casi è necessario somministrare più frequentemente l-DOPA (in alcuni casi anche ogni ora). Questi fenomeni non dipendono da evidenti alterazioni farmacocinetiche. I pazienti con fluttuazioni motorie hanno variazioni dei livelli plasmatici di l-DOPA molto superiori a quelle osservate nei pazienti con risposta terapeutica stabile; d'altra parte, l'emivita della l-DOPA non varia in questi soggetti rispetto a quanto osservato in condizioni normali (Nutt e Woodward 1986). Fabbrini e coll. (1987) hanno osservato, però, che il tempo necessario affinché l'efficacia terapeutica di un'unica somministrazione endovenosa di l-DOPA si riduca del 50%, è molto più breve nei pazienti con fluttuazioni motorie che in quelli con effetti clinici stabili. Nei pazienti con fluttuazioni motorie è possibile ottenere un beneficio terapeutico mediante l'infusione continua di farmaci dopaminergici. È possibile somministrare sia l-DOPA, che l-DOPA metilestere o lisuride (Cooper e coll. 1984; Quinn e coll. 1984; Marion e coll. 1986; Agnoli e coll. 1989). L'infusione può essere effettuata in diversi modi. I composti poco solubili (ad esempio, la l-DOPA) possono essere infusi direttamente nel duodeno, per evitare i problemi legati allo svuotamento gastrico (Kurlan e coll. 1986b; Sage e coll. 1988a). Al fine di evitare i problemi legati all'applicazione di un sondino nasogastrico permanente, Sage e coll. (1988b) hanno praticato infusioni intraduodenali continue di l-DOPA mediante un catetere inserito attraverso una gastrostomia. Più recentemente, lo stesso gruppo di ricercatori ha praticato ad alcuni pazienti una tasca digiunale attraverso cui infondere il farmaco (R.C. Duvoisin comunicazione personale). Kurlan e coll. (1988b) hanno valutato i risultati terapeutici raggiunti mediante cinque modi diversi di somministrazione di l-DOPA. Essi hanno osservato che, se si valuta la durata dei periodi *on* e la mobilità dei pazienti, i migliori risultati terapeutici sono forniti dall'infusio-

Tab. 42 - Considerazioni sull'uso dei farmaci dopaminomimetici (confronto con la l-DOPA) (da Jankovic e Mardsen 1988 con modifiche)

Vantaggi

1. Stimolano direttamente i recettori dopaminergici; la loro azione non dipende dalle condizioni dei neuroni nigrostriatali.
2. Non dipendono dal metabolismo presinaptico della dopamina e dall'attività enzimatica delle cellule nervose.
3. Nel corpo striato hanno un'emivita più lunga della l-DOPA, il che si traduce in un vantaggio per i pazienti con fluttuazioni.
4. Non producono radicali liberi o metaboliti tossici.
5. Non competono con altri substrati per il trasporto attraverso la mucosa intestinale o la barriera ematoencefalica.
6. Sono dotati di un'azione specifica su diversi tipi di recettori.
7. Permettono di ritardare l'inizio della somministrazione di l-DOPA.
8. Possono essere somministrati per via parenterale.

Svantaggi

1. Hanno un'azione antiparkinsoniana meno efficace di quella della l-DOPA.
2. Hanno un'incidenza di effetti collaterali maggiore di quella della l-DOPA.
3. I farmaci finora disponibili producono una iposensibilità recettoriale più accentuata di quella causata dalla l-DOPA.
4. I farmaci attualmente disponibili sono più cari della l-DOPA.

ne duodenale continua; l'infusione gastrica continua, l'infusione duodenale intermittente, la somministrazione di Sinemet CR4 ed il frazionamento dei dosaggi di Sinemet hanno fornito risultati di efficacia progressivamente decrescente. La l-DOPA richiede elevate quantità di soluzione fisiologica per essere diluita. Tuttavia, per le infusioni endovenose è più agevole usare composti facilmente idrosolubili: la l-DOPA metilestere o la lisuride. Il primo è un estere metilico della l-DOPA dotato di elevata idrosolubilità; può essere somministrato per via parenterale con minipompe, poiché consente di ridurre del 97% il volume di soluzione necessario per diluire una quantità analoga di l-DOPA (Juncos e coll. 1987). La tossicità cronica di questo composto non è nota, ma la possibilità di un accumulo cronico di metanolo desta qualche preoccupazione. La lisuride può essere somministrata endovena o sotto cute, come si dirà più avanti.

Farmaci dopaminomimetici

Le esperienze cliniche con farmaci dopaminomimetici sono iniziate prima della terapia con l-DOPA. Nel 1951 Schwab e coll. hanno somministrato apomorfina a pazienti con morbo di Parkinson per la semplice ragione che questo farmaco si era dimostrato in grado di ridurre la rigidità da decerebrazione negli animali da esperimento. Essi hanno osservato che l'apomorfina è in grado di ridurre la rigidità e il tremore dei pazienti parkinsoniani e hanno imputato questo effetto all'esistenza di una somiglianza tra la rigidità da decerebrazione e la rigidità parkinsoniana. Questa interpretazione è indubbiamente parsa a molti troppo semplicistica. Pertanto, le sperimentazioni cliniche con l'apomorfina sono state riprese solo dopo che le ricerche di Andén e coll. (1967) ne hanno individuato la natura dopaminomimetica. Cotzias e coll. (1970) hanno studiato gli effetti clinici dell'apomorfina e sono stati in grado di dimostrarne l'efficacia nel controllare i periodi *off* dei pazienti in trattamento con l-DOPA e l'inattesa capacità di ridurre l'incidenza delle discinesie da l-DOPA. L'apomorfina ha dimostrato, perciò, di possedere la peculiare proprietà di essere sinergica con la l-DOPA per effetti terapeutici e di antagonizzarne, al tempo stesso, gli effetti collaterali. Il limite principale all'uso clinico deriva soprattutto dalla scarsa tollerabilità dell'apomorfina, che a dosi terapeutiche produce ipotensione, sonnolenza, bradicardia, pallore, sudorazione, nausea e vomito. Per questa ra-

gione, l'interesse dei ricercatori si è spostato gradualmente verso altri farmaci della stessa classe nella speranza di trovare molecole dotate di effetti collaterali meno gravi. Questi farmaci sono stati in realtà identificati, ma, come si dirà in seguito, nel corso degli ultimi anni si è sviluppato un rinnovato interesse per l'uso della apomorfina.

Nel 1972 Corrodi e coll. hanno scoperto che il piribedil (un derivato piperazinico) ha un'azione dopaminomimetica di notevole potenza, poiché: (1) produce stereotipie nei ratti, (2) riduce il tremore e le ipercinesie osservate nelle scimmie dopo lesioni del tegmento ventrale del mesencefalo, (3) induce rotazione verso il lato sano nei ratti trattati con 6-idrossidopamina. Il piribedil è stato, perciò, studiato nei pazienti parkinsoniani da Chase e coll. (1974), che hanno ritenuto che esso non fornisca, in realtà, vantaggi significativi rispetto alla l-DOPA, a causa della elevata incidenza di effetti collaterali di tipo psichico e della tendenza a produrre discinesie e fenomeni *on-off* in modo simile alla l-DOPA.

La scoperta che taluni derivati degli sclerozi possiedono proprietà dopaminomimetiche deriva dall'osservazione che l'ergotossina (un miscuglio di ergocornina, ergocristina e ergocriptina) interferisce con la formazione del deciduoma nei roditori attraverso un meccanismo dipendente dall'integrità dell'asse ipotalamo-ipofisario (Shelesnyak 1954). Nel 1968 Flükiger e Wagner hanno descritto l'effetto inibente la prolattina di un derivato della ergocriptina, la bromocriptina, che ha rappresentato il primo alcaloide sintetico derivato dagli sclerozi. La scoperta di un effetto luteolitico negli animali (Billeter e Flükiger 1971) ha poi aperto la via all'uso della bromocriptina per il trattamento clinico della galattorrea (Lutterbeck e coll. 1971; Besser e coll. 1972), mentre la contemporanea scoperta che la l-DOPA svolge un'azione inibente sulla secrezione di prolattina (Malarkey e coll. 1971) ha indotto Corrodi e coll. (1973) a valutare l'ipotesi che gli effetti della bromocriptina, e di altri alcaloidi di sclerozi, siano dovuti ad un'azione dopaminomimetica. L'esito positivo di queste ricerche ha suscitato l'interesse dei clinici. Il primo studio su pazienti è stato condotto da Calne e coll. (1974), i quali hanno dimostrato che la bromocriptina è dotata di una evidente efficacia terapeutica nel morbo di Parkinson.

Nelle ricerche successive la bromocriptina è stata somministrata anche in dosi molto elevate (fino a 100 mg al dì), il che ha consentito di dimostrarne l'efficacia clinica e ne ha rivelato anche gli effetti collaterali (Lieberman e coll. 1976; Kartzinel e coll. 1979; Lieberman e coll. 1979a). Secondo Parkes (1979b) se la terapia con l-DOPA viene ridotta del 50% è possibile somministrare dosi fino a 150 mg di bromocriptina; la maggior parte dei pazienti richiede, però, la somministrazione di 40-60 mg al dì. Lo stesso autore ha anche affermato che l'associazione di bromocriptina e di l-DOPA costituisce l'unico presidio efficace in pazienti che non rispondono in modo adeguato ad alcun'altra terapia. Caraceni e coll. (1981) hanno riferito che l'associazione di bromocriptina e di l-DOPA permette di ridurre il dosaggio di quest'ultimo farmaco di circa il 30%. In seguito, Calne (1982) ha sostenuto che il maggior beneficio offerto dall'associazione di bromocriptina e di l-DOPA è costituito da una riduzione dell'incidenza di scadimenti di fine dose e di discinesie (e, in particolare, della distonia mattutina). Nello stesso studio è stato osservato che le principali limitazioni all'uso della bromocriptina derivano dall'aumento di incidenza e di gravità degli episodi allucinatori e deliranti e dalla possibile insorgenza di sintomi cardiaci in pazienti con alterazioni cardiovascolari preesistenti. Sia i vantaggi che gli effetti collaterali della bromocriptina dipendono dal dosaggio e sono reversibili.

La bromocriptina è stata anche somministrata in monoterapia al fine di paragonarne l'efficacia con quella della l-DOPA. Duvoisin e coll. (1980) hanno osservato che la bromocriptina possiede una evidente efficacia clinica, ma ha un indice terapeutico inferiore a

Tab. 43 - Effetti collaterali dei farmaci dopaminomimetici (in ordine d'incidenza percentuale)

Effetto collaterale
Nausea
Inappetenza
Vomito
Dolori addominali
Stipsi
Secchezza della bocca
Vertigini
Ipotensione ortostatica
Palpitazioni
Aritmie
Discinesie
Allucinazioni
Ansietà
Insonnia
Cefalea
Agitazione
Delirio
Incremento della libido
Incontinenza urinaria
Eruzioni cutanee

quello della l-DOPA. Secondo Lees e Stern (1981), invece, i due prodotti hanno un'efficacia terapeutica simile, ma la bromocriptina produce un maggior numero di effetti collaterali. Questi possono essere controllati a loro volta mediante la somministrazione di domperidone, un farmaco con azione antidopaminergica, che non attraversa la barriera ematoencefalica (Agid e coll. 1979; Quinn e coll. 1981a).

La scarsa tollerabilità della bromocriptina costituisce un problema di notevole importanza. In primo luogo, infatti, va considerato che l'esistenza di una elevata variabilità della soglia di tollerabilità del farmaco rende difficile la definizione di una posologia uniforme. Alcuni pazienti presentano nausea, vomito, ipotensione ortostatica o confusione mentale con dosi molto basse (anche solo 2,5 mg); la maggior parte di essi, invece, sviluppa gli stessi sintomi con dosi più elevate. Nonostante la soglia di tollerabilità individuale sia, come già detto, molto variabile, è possibile affermare che gli effetti collaterali compaiano nella maggior parte dei casi solo con dosi superiori a 20 mg al dì (tabella 43). È questa la ragione per cui l'espressione "bassi dosaggi di bromocriptina" viene generalmente usata per indicare una dose giornaliera di farmaco inferiore a 20 mg. Con dosaggi superiori a 40 mg al dì vi è un'elevata probabilità che insorgano effetti collaterali da alto dosaggio, quali eritemi, edemi declivi e diplopia (Calne e coll. 1978). Come già riferito, la somministrazione di domperidone è certamente efficace nel contrastare gli effetti collaterali periferici della bromocriptina; tuttavia, va considerato che taluni medici sono restii a prescrivere cronicamente domperidone, che a sua volta non è privo di effetti collaterali, solo per contrastare gli effetti collaterali della bromocriptina. Al fine di consentire una migliore tollerabilità della bromocriptina, Teychenne e coll. (1982) hanno perciò utilizzato uno schema terapeutico basato sulla somministrazione del farmaco (in monoterapia o in associazione con l-DOPA) con un incremento lento e graduale, fino a raggiungere dosi giornaliere non elevate (in media 15 mg). Gli effetti terapeutici osservati in questa sperimentazione sono in contrasto con le esperienze cliniche precedenti (Parkes 1979b; Lieberman e coll. 1980; Calne 1982) e sono stati in parte smentiti da studi successivi. Secondo Larsen e coll. (1984), infatti, la somministrazione di bassi dosaggi di bromocriptina è evidentemente inefficace nei pazienti con forme cliniche conclamate, e il farmaco deve essere incrementato in modo proporzionale all'evoluzione della sintomatologia parkinsoniana. Grimes (1984) ha poi negato l'esistenza di una relazione diretta tra la dose di bromocriptina necessaria per controllare i sintomi e lo stadio clinico della malattia; secondo questo autore gli effetti terapeutici possono essere apprezzati solo con dosi medie giornaliere non inferiori a 24 mg. In linea con questa impostazione, Rascol e coll. (1984) hanno anche osservato che la somministrazione di basse dosi di bromocriptina è clinicamente inefficace, al contrario della somministrazione di dosi elevate.

Tutti gli studi clinici concordano sul fatto che il beneficio apportato dalla terapia con bromocriptina si esplichi prevalentemente sul

tremore e sulla rigidità, lasciando sostanzialmente immodificata l'acinesia. La scelta del regime terapeutico è, invece, evidentemente materia di disaccordo. Pfeiffer e coll. (1985) hanno osservato che la somministrazione di basse dosi di bromocriptina in associazione con l-DOPA permette di ottenere un beneficio clinico modesto, ma quantificabile. Essi hanno anche riferito che questi effetti sono particolarmente evidenti in un ambito specifico di dosaggio farmacologico (7,5-15 mg al dì). In un ulteriore studio basato sulla somministrazione di bassi dosaggi, Maier Hoehn e Elton (1985) hanno riferito, invece, che l'efficacia clinica della bromocriptina è in rapporto lineare con la dose somministrata, e che gli effetti terapeutici possono essere valutati solo con dosaggi superiori a 10 mg al dì. Staal-Schreinemachers e coll. (1986) hanno somministrato bromocriptina a basse dosi (15 mg al dì) a pazienti parkinsoniani mai trattati. Essi hanno osservato che il farmaco agisce sulla rigidità più che sul tremore e sulla bradicinesia e che soltanto nei pazienti con forme lievi è possibile osservare effetti terapeutici soddisfacenti. Ciò dimostra, in pratica, che la bromocriptina è dotata di un'efficacia simile a quella della l-DOPA, ma inferiore a questa.

Rinne (1985) ha somministrato bromocriptina in associazione con l-DOPA, con l'intento di valutare gli effetti clinici dell'associazione farmacologica piuttosto che l'efficacia relativa dei singoli farmaci. I dati per la valutazione clinica sono stati raccolti a distanza di cinque anni in due gruppi di pazienti, uno trattato solo con l-DOPA (in media 795 mg al dì), l'altro con quantità di l-DOPA inferiori al precedente (in media 592 mg al dì) e con bromocriptina a basse dosi (in media 13,7 mg al dì) (Rinne 1987). Il risultato di questo studio mostra che l'associazione di bromocriptina a basse dosi e di l-DOPA permette di ottenere una risposta terapeutica equivalente a quella raggiunta solo con l-DOPA e il vantaggio di una minore incidenza di episodi di scadimento di fine dose e di discinesie di picco dose. L'autore sostiene, pertanto, che il modo migliore di trattare i pazienti parkinsoniani oggi consista nella somministrazione fin dall'inizio di l-DOPA in associazione con farmaci dopaminomimetici a basse dosi.

La bromocriptina costituisce il farmaco di riferimento nella classe degli alcaloidi dopaminomimetici degli sclerozi, poiché è in commercio già da oltre dieci anni ed è stata studiata ampiamente in numerosi centri di ricerca. Ciononostante, gli studi qui citati non hanno chiarito in modo definitivo alcuni aspetti fondamentali legati all'uso clinico del farmaco, cioè se la bromocriptina debba essere somministrata in dosi alte o basse, se debba poi essere prescritta fin dall'inizio della malattia oppure dopo l'insorgenza delle fluttuazioni motorie. È anche difficile definire quali di questi aspetti siano in relazione alla classe farmacologica dei farmaci dopaminomimetici, e quali invece costituiscano caratteristiche specifiche della bromocriptina. L'unico punto sul quale sembra esserci un accordo generale è stato identificato dalle ricerche più recenti e consiste nella nozione che i pazienti trattati fin dall'inizio della sintomatologia parkinsoniana con sola bromocriptina sono soggetti a fluttuazioni motorie con andamento più benigno di quelle osservate nei pazienti trattati con l-DOPA (Lees e Stern 1981; Grimes e Delgado 1985; Rinne 1985; Teychenne e coll. 1986; Riopelle 1987). Secondo Rinne (1987, 1990) il trattamento prolungato di pazienti parkinsoniani con bromocriptina in monoterapia fin dall'inizio dei sintomi produce una ridotta incidenza di fluttuazioni motorie e di discinesie di picco dose, ma costringe i pazienti a vivere in condizioni in media inferiori a quelle consentite dalla terapia con l-DOPA. Un risultato simile è stato anche osservato da Lees (1988).

Nel corso degli ultimi anni sono stati isolati numerosi alcaloidi di sclerozi dotati di azione dopaminomimetica. Il lergotrile, un derivato di sclerozi con formula di struttura più semplice di quella della bromocriptina, è dotato di una significativa attività dopaminomimetica (Teychenne e coll. 1978) ma è stato

scartato a causa della sua epatotossicità. In seguito alla dimostrazione che la lisuride è dotata di proprietà dopaminomimetiche (Horowski e Wachtel 1976), questa sostanza è stata valutata con successo come farmaco antiparkinsoniano (Lieberman e coll. 1979b; Schachter e coll. 1979; Gopinathan e coll. 1981; Parkes e coll. 1981). Il primo studio comparativo in doppio cieco (LeWitt e coll. 1982) tra bromocriptina e lisuride ha mostrato che quest'ultima è più potente ed è meglio tollerata della bromocriptina. La lisuride differisce dalla bromocriptina (e anche dalla l-DOPA) per la sua ottima solubilità in acqua. Questa proprietà consente di somministrare il farmaco per via parenterale. Obeso e coll. (1983b, 1986b) hanno dimostrato che l'infusione continua di lisuride per via endovenosa permette di controllare le fluttuazioni di risposta terapeutica e di prevenire i fenomeni *on-off*. In seguito, gli stessi autori (Obeso e coll. 1986c) hanno utilizzato una pompa miniaturizzata per l'infusione programmata del farmaco per via sottocutanea. Lees e Stern (Hardie e coll. 1984; Stibe e coll. 1987, 1988) hanno, però, osservato che la somministrazione sottocutanea di apomorfina è più efficace e meglio tollerata di quella della lisuride; il farmaco può essere iniettato mediante una pompa di infusione, oppure con iniettori da taschino (*pen jet*), che il paziente può utilizzare per assumere il farmaco ogni qualvolta ne abbia bisogno nelle fasi *off*.

Dopo la lisuride, sono stati scoperti numerosi altri derivati di sclerozi con azione dopaminomimetica. (1) La pergolide (Lemberger e Crabtree 1979), è anch'essa dotata di un'efficacia maggiore di quella della bromocriptina (LeWitt e coll. 1983b; Lieberman e coll. 1983). (2) La mesulergina, che è probabilmente attiva attraverso un suo metabolita demetilato (Markstein 1983), ha fornito risultati clinici promettenti (Jellinger 1982; Schneider e coll. 1983; Burton e coll. 1985; Pfeiffer 1985). (3) La diidroergocriptina è meno potente della bromocriptina, ma è caratterizzata da una migliore tollerabilità (Scarzella e coll. 1985; Poli e coll. 1986). (4) La terguride è un derivato della lisuride, che ha un'azione di agonista parziale sui recettori dopaminergici contenuti nel corpo striato; nel ratto, la somministrazione cronica di terguride non produce ipersensibilità recettoriale (Suchy e coll. 1986); Critchley e Parkes (1987) hanno poi osservato che il farmaco è anche dotato di un'attività terapeutica antiparkinsoniana. (5) La (+)-4-propil-9-idrossinaftoxazina (PHNO) non è un derivato di sclerozio; ha un'emivita plasmatica abbastanza lunga ed è attivo per via transcutanea, il che ne rende possibile l'applicazione mediante cerotti (Stahl e Wets 1988). (6) Tra le abeorfine, che hanno una struttura analoga a quella dell'apomorfina ma una conformazione rigida, l'abeorfina 201-678 è un agonista recettoriale D1 e D2 dotato di attività antiparkinsoniana (Birbamer e coll. 1986; Jaton e coll. 1986). (7) La cabergolina è un derivato di sclerozio con un'attività dopaminergica prolungata (Jori e coll. 1987), attualmente in corso di sperimentazione in Italia ed in altri paesi. Il profilo farmacologico di tutti i farmaci dopaminomimetici è caratterizzato dal fatto che nessuno di essi agisce soltanto sui recettori dopaminergici e dalle caratteristiche di affinità per i recettori dopaminergici che ciascuno di essi possiede.

Altri farmaci

Amantadina

Nel 1969 Schwab e coll. hanno osservato che l'amantadina, già utilizzata per le sue proprietà antivirali, aveva prodotto un notevole miglioramento della sintomatologia di una paziente parkinsoniana, che ne aveva assunto 200 mg al dì per prevenire l'insorgenza di episodi influenzali nel corso di una epidemia. Questa osservazione è stata confermata da diversi studi in doppio cieco (Parkes e coll. 1971; Butzer e coll. 1975; Fahn e Isgreen 1985), che hanno dimostrato come la somministrazione di amantadina (in monoterapia o in associazione con l-DOPA) permetta di ottenere un be-

neficio clinico in circa due terzi dei pazienti. In una certa percentuale di questi, però, l'efficacia del farmaco dura solo poche settimane. I pazienti che non presentano un beneficio iniziale dalla somministrazione di amantadina possono comunque avere beneficio dall'aggiunta di amantadina alla l-DOPA quando l'aggravamento della malattia lo richieda (Fahn e Isgreen 1985). Secondo Butzer e coll. (1975) l'amantadina produce costantemente una riduzione del tremore e della rigidità che durano in media 10-12 mesi, mentre gli effetti sull'acinesia e sulla bradicinesia tendono a scomparire dopo alcune settimane di trattamento. Circa il 75% dei pazienti trattati con amantadina ha un beneficio valutabile intorno al 12-15% (Butzer e coll. 1975; Timberlake e Vance 1978). Il farmaco è dotato di un'emivita plasmatica alquanto lunga (da 10 a 28 ore), per cui può essere somministrato due volte al dì (Parkes 1974).

Dopo la scoperta dell'azione antiparkinsoniana dell'amantadina sono stati eseguiti studi farmacologici volti a chiarire il meccanismo d'azione del farmaco. La principale azione farmacologica dell'amantadina consiste nella capacità di incrementare la sintesi e la liberazione presinaptica di dopamina (Strömberg e Svensson 1971) e di inibirne la ricaptazione (Gerlak e coll. 1970; Von Voigtlander e Moore 1971). È stato anche ipotizzato che il farmaco sia dotato di un'azione anticolinergica (Stone 1977).

Farmaci antiMAO

Nel 1968 Johnston ha osservato che, a concentrazioni adeguate, la clorgilina è in grado di inibire soltanto una quota specifica di MAO. Egli ha, perciò, denominato MAO A la frazione sensibile alla clorgilina e MAO B la frazione resistente. Pochi anni dopo, Knoll e Magyar (1972) hanno scoperto che lo l-deprenil è dotato di proprietà opposte a quelle della clorgilina, poiché inibisce selettivamente le MAO B. In quegli anni si è chiarito anche lo spettro di attività metabolica delle due forme di MAO: le MAO A metabolizzano in preferenza la noradrenalina, l'adrenalina e la serotonina (Johnston 1968), mentre le MAO B metabolizzano selettivamente la feniletilamina (Yang e Neff 1973) e la N-metilistamina (Elsworth e coll. 1980). La tiramina e la dopamina sono invece metabolizzate da entrambe le MAO; tuttavia, poiché nel cervello umano (a differenza che in quello di altre specie di mammiferi) è presente essenzialmente la forma B dell'enzima, nell'uomo la dopamina cerebrale è metabolizzata quasi esclusivamente dalle MAO B (Glover e coll. 1977). Al contrario, nell'uomo e negli altri mammiferi, la mucosa intestinale è molto ricca di MAO A, la cui inibizione espone al rischio di incorrere nella pericolosa "sindrome da assunzione di formaggi" (*cheese effect*), che consiste in crisi ipertensive legate all'assunzione di alimenti contenenti tiramina (quali, ad esempio, molti formaggi). La somministrazione di farmaci capaci di inibire selettivamente le MAO B, ad esempio lo l-deprenil, non modifica il filtro costituito dalle MAO A intestinali ed è perciò ben tollerata.

Nel 1975 Birkmayer e coll. hanno osservato che la somministrazione di l-deprenil potenzia le proprietà antiacinetiche della terapia con l-DOPA. Due anni dopo, gli stessi autori (Birkmayer e coll. 1977) hanno pubblicato il primo studio sul trattamento prolungato di pazienti parkinsoniani con l-deprenil, in cui hanno affermato che la somministrazione di questo farmaco permette di mantenere costante per oltre due anni l'efficacia terapeutica dell'associazione di l-DOPA e benserazide. Questa osservazione è stata sostanzialmente confermata da Lees e coll. (1977) e poi da Rinne e coll. (1978). Birkmayer (1983) ha così riassunto le sue osservazioni sull'utilità clinica della somministrazione di l-deprenil in associazione con l-DOPA e benserazide nel morbo di Parkinson: "(1) vi è un miglioramento dell'acinesia, dell'acinesia paradossale, dei fenomeni *on-off*, delle fluttuazioni motorie e della rigidità; (2) la somministrazione di l-deprenil permette di ridurre i dosaggi di l-DOPA; (3) l'associazione

di l-deprenil ritarda l'insorgenza delle fluttuazioni dovute al trattamento e riduce l'entità degli effetti collaterali; (4) la somministrazione di l-deprenil incrementa l'attesa di vita dei pazienti con morbo di Parkinson''. È necessario chiarire, però, che, data la sua recente introduzione nella farmacopea antiparkinsoniana, il profilo clinico di questo farmaco è ancora in corso di valutazione.

Negli Stati Uniti d'America e nel Canada è attualmente in corso lo studio multicentrico DATATOP *(Deprenyl And Tocopherol: Antioxidant Therapy Of Parkinson's disease),* coordinato da R. Duvoisin. Si tratta di una ricerca in doppio cieco su di una popolazione di 800 pazienti, divisi in quattro gruppi terapeutici, di 200 pazienti ciascuno, trattati rispettivamente con: l-deprenil, vitamina E (alfa-tocoferolo), l-deprenil e vitamina E, oppure placebo. L'attesa dei ricercatori è che questo studio permetterà di chiarire per la prima volta se la somministrazione terapeutica di farmaci antiossidanti possa ritardare il processo di degenerazione cellulare che caratterizza il morbo di Parkinson. La dimostrazione dell'efficacia profilattica dell'alfa-tocoferolo (che partecipa allo smaltimento dei radicali liberi nelle cellule) potrà costituire una dimostrazione indiretta dell'importanza del ruolo patogenetico della formazione di radicali liberi nel processo degenerativo. Naturalmente, un risultato negativo a questo riguardo è certamente molto meno utile, poiché non esclude la possibilità che siano stati usati farmaci antiossidanti non adatti o in dosi sbagliate. L'impatto di questo progetto sull'economia sanitaria è comunque di grande rilevanza e dipende solo in parte dai risultati ottenuti; infatti, nel caso in cui si dimostri l'efficacia di uno dei due farmaci in studio, la sua somministrazione potrà ridurre il costo assistenziale legato alla somministrazione di altri farmaci antiparkinsoniani, i costi legati all'assistenza ospedaliera ed alla terapia riabilitativa. Nel caso in cui l'esito sia negativo, invece, verrà meno l'indicazione alla somministrazione di tali farmaci ai pazienti parkinsoniani, con un notevole risparmio sulla spesa sanitaria.

Altri farmaci

Come già riferito, a Birkmayer si devono l'importante intuizione della utilità di associare la l-DOPA con un inibitore della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici e la recente affermazione della possibilità di prevenire l'aggravamento del morbo di Parkinson mediante la somministrazione di l-deprenil. Allo stesso autore si devono anche altre due proposte terapeutiche più recenti, che sono state ampiamente criticate negli ambienti scientifici. Birkmayer e Birkmayer (1986) hanno riferito che la somministrazione di ferro (che è indispensabile per il funzionamento dell'enzima tirosina idrossilasi) produce un notevole miglioramento della risposta terapeutica e può addirittura consentire la sospensione della terapia con l-DOPA in circa il 30% dei casi. Questi risultati sono di difficile comprensione, anche in relazione al fatto che nei pazienti parkinsoniani è stata dimostrata la presenza di un accumulo di ferro nella sostanza nera e che questo metallo è uno dei possibili fattori responsabili della lesione dei neuroni dopaminergici poiché ha la capacità di stimolare la formazione di radicali liberi (pag. 231). Le osservazioni sperimentali hanno addirittura suggerito la possibilità di usare un approccio terapeutico opposto a quello proposto da Birkmayer e Birkmayer (1986), cioè di trattare i pazienti con terapie chelanti al fine di ridurre la concentrazione di ferro. Più recentemente, invece, lo stesso autore (W. Birkmayer, comunicazione personale) ha somministrato nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) per via endovenosa a pazienti parkinsoniani ed ha riferito la comparsa di un beneficio terapeutico quasi immediato, della durata di alcune ore.

In condizioni normali la l-DOPA presente nel plasma è decarbossilata a dopamina dalla decarbossilasi degli aminoacidi periferici; questa è poi ossidata dalle MAO ad acido

3,4-diidrossifenilacetico. L'uso di prodotti che associano l-DOPA con inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici (ad esempio, Madopar o Sinemet) ha significativamente alterato il metabolismo periferico della l-DOPA. In queste condizioni, infatti, la COMT presente negli organi periferici metabolizza una percentuale significativa di l-DOPA a 3-*O*-metilDOPA (Da Prada e coll. 1984). Come già riferito, l'emivita plasmatica della l-DOPA è inferiore ad un'ora. L'emivita plasmatica della 3-*O*-metilDOPA è, invece, di circa 15 ore (Da Prada e coll. 1984). Non è stato ancora chiarito se ed in quale misura l'accumulo di composti metilati concorra all'insorgenza delle fluttuazioni motorie od all'aggravamento del processo degenerativo. È stato, però, dimostrato che la 3-*O*-metilDOPA è trasportata attivamente attraverso la barriera ematoencefalica e che è in grado di interferire con il trasporto attivo di l-DOPA nel sistema nervoso centrale (Reches e Fahn 1982, 1984; Nutt e Fellman 1984). La recente disponibilità di farmaci che inibiscono la COMT offre nuove possibilità terapeutiche ed apre la prospettiva di poter razionalizzare la terapia del morbo di Parkinson. Presso la Roche di Basilea è stato osservato che alcuni prodotti derivati dal 3,5-dinitrocatecolo sono dotati di una potente azione antiCOMT e sono attivi per via orale (Zürcher e coll. 1987, 1990). Altri composti antiCOMT sono anche in corso di valutazione presso altre industrie farmaceutiche. Non sono ancora disponibili valutazioni cliniche sull'utilità dei farmaci antiCOMT. È probabile, però, che questi costituiranno un nuovo strumento terapeutico da utilizzare per la cura dei pazienti parkinsoniani.

Trapianti

I primi trapianti nella storia delle neuroscienze sono stati eseguiti un secolo fa da Thompson (1890), che ha scambiato ampie porzioni di corteccia cerebrale tra cani e gatti adulti. Poi, però, è stato necessario attendere fino agli anni Settanta, quando le ricerche su animali con lesioni catecolaminergiche da 6-idrossidopamina hanno permesso di osservare che i trapianti intracerebrali di tessuto fetale compensano i danni prodotti dalla neurotossina (Perlow e coll. 1979; Björklund e Stenevi 1979). Da allora, le ricerche sui trapianti sono state applicate a diversi modelli sperimentali di alterazioni del sistema nervoso, ma hanno trovato il loro campo di applicazione principale agli studi sulle alterazioni del movimento.

Le ricerche neurobiologiche indicano con chiarezza che, negli animali lesionati con 6-idrossidopamina o con MPTP, è possibile eseguire con successo sia autotrapianti di midollare del surrene che xenotrapianti di tessuto cerebrale fetale (Lindvall 1989). Come discusso da Dunnett e Björklund (1987), il successo dei trapianti dipende da diversi fattori, quali l'età del donatore e del ricevente, l'entità dell'anossia a cui il trapianto è sottoposto, l'intensità delle reazioni immunitarie e la presenza di fattori di crescita. Quest'ultimo fattore è probabilmente responsabile della particolare tendenza all'attecchimento dei trapianti omotopici. Le ricerche condotte finora hanno studiato prevalentemente l'integrazione dei trapianti di tessuto fetale in animali riceventi di età adulta. In queste condizioni avviene un reciproco allungamento del neuropilo e una migrazione di cellule in entrambe le direzioni, che sono facilitati dalla scarsa tendenza alla formazione di tessuto cicatriziale (Morrison 1987). In letteratura c'è un solo articolo che riporta l'attecchimento di tessuto cerebrale ottenuto da un donatore adulto, in cui non vengono però specificate le caratteristiche della cicatrice gliale né l'entità dell'integrazione del trapianto nel cervello ricevente (Palaoglu e coll. 1988). Nei trapianti di tessuto fetale è stata dimostrata l'esistenza di una migrazione di cellule nervose ed endoteliali dal tessuto del donatore a quello dell'ospite. In un ratto con lesione del nucleo basale di Meynert, ad esempio, dopo l'impianto nella corteccia cerebrale di una sospensione di cellule ottenuta dal nucleo basale di Meynert, è possibile osservare

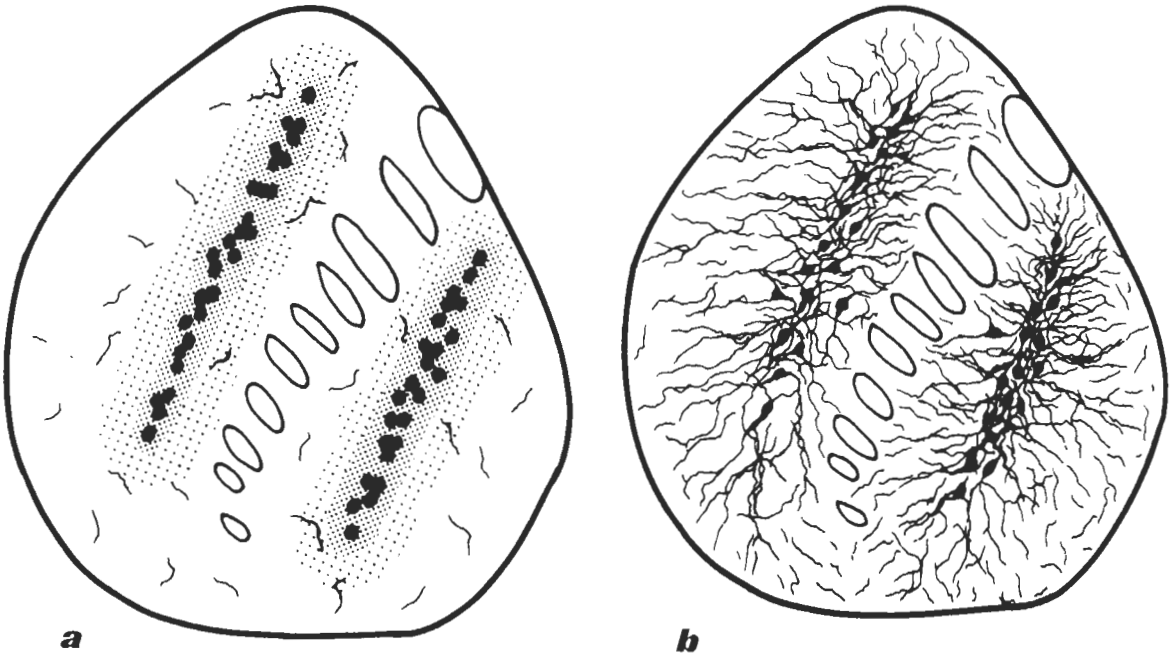


Fig.71 - Rappresentazione schematica dei tre meccanismi discussi nel testo, che possono spiegare l'efficacia dei trapianti di cellule catecolaminergiche nel neostriato. Da Lindvall (1989).

che i neuroni trapiantati migrano per grandi distanze e raggiungono sia il nucleo basale di Meynert denervato che altre regioni non denervate, quali la corteccia ed il talamo controlaterali (Ardizzoni e coll. 1988). Un comportamento migratorio analogo è stato osservato in seguito all'impianto di cellule del locus coeruleus nella corteccia cerebrale (Semenova e coll. 1987) e di cellule di Purkinje nella corteccia cerebellare (Sotelo e Alvarado-Mallart 1987). La migrazione cellulare rende, perciò, difficile prevedere sia la destinazione finale del tessuto trapiantato nel cervello che le connessioni anatomiche definitive che questo intratterrà con il tessuto del donatore.

Secondo Lindvall (1989), se si escludono gli effetti terapeutici dovuti a cause diverse (ad

Tab. 44 - Altri farmaci usati nella terapia del morbo di Parkinson

Principio attivo	*Denominazione commercile*	
Amantadina	Mantadan	compresse 250 mg
l-Deprenil (selegilina)	Jumex	compresse 5 mg
Domperidone	Fobidon	compresse 10 mg
		sciroppo 0,1%
		soluzione 1%
		fiale 2 ml
		supposte 60 mg
	Mod	confetti 10 mg
		sciroppo 0,1%
	Motilium[1]	compresse 10 mg, 20 mg
		soluzione 1%, 2%
		supposte 60 mg
	Peridon	compresse 10 mg
		sciroppo 0,1%
		soluzione 1%
		supposte 60 mg
Baclofen	Lioresal	compresse 10 mg
		compresse 25 mg

1 Prodotto coperto da brevetto all'estero.

esempio, l'effetto placebo o le variazioni della terapia farmacologica) vi sono tre possibili meccanismi d'azione dei trapianti di cellule catecolaminergiche, che permettono di spiegare la presenza di effetti terapeutici specifici nel morbo di Parkinson (figura 71). (1) In primo luogo, è possibile che i trapianti funzionino come minipompe biologiche che liberano dopamina o altre catecolamine nel corpo striato o nel liquor. Questo fenomeno avviene nei ratti sottoposti a trapianti di midollare del surrene (Strömberg e coll. 1984), che in realtà producono effetti terapeutici. (2) È possibile che le cellule trapiantate crescano nel corpo striato dell'ospite e ristabiliscano la trasmissione sinaptica perduta. Questo meccanismo d'azione spiega gli effetti dei trapianti sperimentali di tessuto fetale eseguiti negli animali (Brundin e coll. 1988; Clarke e coll. 1988). (3) È possibile che il trapianto eserciti un'azione trofica sul cervello in cui viene posto. Questo meccanismo non richiede che il trapianto sopravviva a lungo nel cervello del ricevente. L'effetto trofico potrebbe produrre la comparsa di rigenerazione collaterale dei terminali nigrostriatali residui o altri fenomeni di compenso locale.

Autotrapianti di midollare del surrene

I primi autotrapianti eterotopici di midollare del surrene sono stati eseguiti in Svezia tra il 1982 ed il 1985 (Backlund e coll. 1985; Lindvall e coll. 1987). Questa metodica è stata usata in quattro pazienti con forme gravi di morbo di Parkinson, in due dei quali il trapianto è stato applicato per via stereotassica nel nucleo caudato, negli altri due è stato applicato per via stereotassica nel putamen. La logica di questo approccio è che la produzione di catecolamine da parte delle cellule cromaffini possa reintegrare, a livello dei terminali, la dopamina persa a causa del processo degenerativo. Non vi sono stati effetti collaterali di rilievo; in tutti i pazienti è stato osservato un lieve beneficio della durata di circa due mesi; a sei mesi dall'intervento, in tutti i pazienti le condizioni neurologiche erano sovrapponibili a quelle preoperatorie. In seguito, presso l'ospedale La Raza di Città del Messico un gruppo di neurochirghi guidati da Ignacio Madrazo ha riferito di aver ottenuto risultati assolutamente eccezionali, che hanno attratto l'interesse di molti ricercatori. Madrazo e coll. (1987) han-

Tab. 45 - Criteri utili per l'impostazione della terapia antiparkinsoniana.

Terapia iniziale

Farmaci a base di l-DOPA
- la loro somministrazione deve essere ritardata per quanto possibile, senza esporre, però, i pazienti a disagi inutili
- bisogna usare dosaggi bassi, ma sufficienti a far condurre una vita normale
- la terapia va frazionata almeno in 4 somministrazioni al dì
- il farmaco va somministrato lontano dai pasti principali

Farmaci dopaminomimetici
- vanno somministrati fin dall'inizio del trattamento
- vanno usate dosi basse, nell'ambito di efficacia terapeutica

Farmaci anticolinergici e amantadina
- possono essere somministrati al fine di ridurre i dosaggi di l-DOPA e di farmaci dopaminomimetici

Farmaci inibenti le MAO B
- possono essere somministrati in base all'ipotesi che siano in grado di ridurre la progressione della malattia ed i dosaggi della l-DOPA; vanno somministrati fin dall'inizio del trattamento

Dopo la comparsa di fluttuazioni motorie

Farmaci a base di l-DOPA
- si può aumentare il numero di somministrazioni (6-8 somministrazioni al dì o più, se necessario)
- si può aumentare la dose giornaliera complessiva

Farmaci dopaminomimetici
- si possono incrementare i dosaggi
- possono essere somministrati per via infusiva

Farmaci inibenti le MAO B
- possono essere usati per prolungare la durata degli effetti terapeutici di durata media della l-DOPA

no operato due giovani pazienti con morbo di Parkinson usando un approccio microchirurgico a cielo aperto: essi hanno attraversato la corteccia cerebrale per praticare una cavità nella testa di un nucleo caudato, in cui hanno posizionato lembi di midollare del surrene. L'impressione ottenuta dalla partecipazione ai primi congressi internazionali sull'argomento è stata di grande entusiasmo. Molti clinici hanno ritenuto che i trapianti rappresentino una scoperta di importanza paragonabile a quella della l-DOPA. Questo entusiasmo spiega perché il numero dei pazienti trattati con trapianti cerebrali sia cresciuto vertiginosamente in ogni nazione. In occasione del sedicesimo congresso del *Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* (Monaco di Baviera, 15-19 agosto 1988) Madrazo ha riassunto i dati sui primi 22 pazienti da lui trattati con autotrapianto di midollare del surrene. Quattro di essi sono deceduti; i restanti 18 casi sono stati seguiti per oltre un anno dopo l'intervento. In base al sistema di valutazione usato dai ricercatori, prima dell'intervento nove pazienti presentavano condizioni motorie gravi, gli altri nove invece presentavano condizioni motorie medie. Dopo il trapianto, 13 pazienti hanno presentato condizioni motorie buone, 4 hanno presentato condizioni discrete, 1 paziente, invece, ha presentato condizioni motorie insufficienti. Questi dati indicano che almeno lo 80% dei pazienti di Madrazo hanno presentato un miglioramento dopo l'intervento. Tale miglioramento è stato descritto come una riduzione persistente (valutata finora al massimo per 27 mesi) del tremore, della rigidità e dell'acinesia sia in fase *on* che *off*. Il dosaggio quotidiano della l-DOPA è stato ridotto in media del 57% ed è stato del tutto sospeso in due pazienti. Nonostante l'intervento sia stato eseguito unilateralmente, gli effetti clinici sono stati osservati bilateralmente.

I risultati riferiti da Madrazo non sono stati, però, confermati da altri centri. In occasione di un congresso monotematico organizzato a Chicago dalla *United Parkinson Foundation*, nel marzo 1988, l'atteggiamento dei neurochi-

rurghi statunitensi è stato di grande scetticismo (Lewin 1988). Non solo questi non sono stati in grado di replicare i risultati ottenuti da Madrazo, ma alcuni di loro, dopo aver visitato i suoi pazienti hanno negato che i risultati del trapianto siano stati quelli pretesi ed hanno anche affermato che alcuni di essi non fossero affetti da morbo di Parkinson (in un caso si trattava verosimilmente di degenerazione strionigrica). Ciò non significa che l'osservazione di risultati positivi sia un abbaglio. Finora sono stati praticati in tutto il mondo circa 250 trapianti di midollare del surrene, la maggior parte dei quali sono stati eseguiti in Messico e negli Stati Uniti. Sono stati pubblicati i resoconti dei primi studi statunitensi. In un'analisi dettagliata di pazienti con forme gravi di morbo di Parkinson, trattati negli Stati Uniti con il trapianto di midollare del surrene secondo la metodica di Madrazo (Penn e coll. 1988; Goetz e coll. 1989), è stato osservato che i risultati a distanza di sei mesi consistono in una modesta riduzione della durata e della gravità dei periodi *off*. La durata percentuale totale delle fasi *on* è stata accresciuta da 48% (prima del trattamento) a 75% (sei mesi dopo l'intervento). Nonostante i pazienti abbiano goduto di una maggiore indipendenza in fase *off*, rispetto alle condizioni preoperatorie, la gravità della malattia non è stata modificata dall'intervento e non è stato possibile ridurre i dosaggi dei farmaci. Per valutare questi risultati è necessario considerare che l'incidenza di mortalità o di grave morbidità riportate negli studi statunitensi è del 5-15%. La maggior parte dei pazienti presenta disturbi psichiatrici e respiratori in fase postoperatoria.

Il meccanismo attraverso il quale i trapianti di midollare del surrene producono gli effetti terapeutici è ancora ignoto. È poco probabile che il meccanismo in gioco consista nella liberazione di catecolamine da parte del tessuto trapiantato, poiché, nei trapianti eseguiti secondo la tecnica di Madrazo, l'analisi del liquor a livello ventricolare non ha mostrato alcun incremento della concentrazione di catecolamine persino nei pazienti in cui sono stati osservati miglioramenti clinici (Burns e coll. 1988; Pezzoli e coll. 1988; Franco-Burland e coll. 1988). Queste osservazioni sono in accordo con quanto riferito da Carmichael e coll. (1988), i quali hanno osservato che nei pazienti parkinsoniani la midollare del surrene ha una concentrazione di dopamina nettamente inferiore al normale. In uno studio con tomografia ad emissione di positroni, Perani e coll. (1988) hanno anche osservato l'assenza di attività funzionale in un trapianto di tessuto cromaffine. Nei pochi casi clinici osservati in autopsia (tutti operati con la tecnica di Madrazo) è stata osservata l'assenza di alcuna sopravvivenza del tessuto trapiantato (Dohnan e coll. 1988; Peterson e coll. 1989) oppure la presenza di un numero esiguo di cellule di presumibile natura cromaffine (Hurtig e coll. 1988). D'altra parte, non è ancora chiaro se la sopravvivenza del trapianto sia necessaria perché gli effetti clinici si manifestino. In assenza di studi ulteriori, è lecito ritenere che il miglioramento clinico sia dovuto, almeno in parte, ad un effetto non specifico dell'intervento chirurgico, forse alla lesione della barriera ematoencefalica, oppure alla lesione del nucleo caudato, come già osservato in occasione dei primi interventi stereotassici di caudatotomia eseguiti da Meyers (1940, 1942). Inoltre, è possibile che il trapianto eserciti un'azione trofica locale.

I trapianti di midollare del surrene sono stati eseguiti anche in scimmie ed in topi trattati con MPTP (Bohn e coll. 1987; Bankiewicz e coll. 1988; Fiandaca e coll. 1988). Nelle scimmie i trapianti di tessuto cromaffine sono stati posti nel nucleo caudato sia con metodica a cielo aperto che mediante iniezione stereotassica. In entrambi i casi è stata osservata una rigenerazione collaterale, che ha interessato un territorio equivalente a quello dell'impianto cellulare, mentre la sopravvivenza del tessuto cromaffine è stata minima.

Xenotrapianti di tessuto fetale

Anche in questo campo, le prime ricerche

Tab. 46 - Trattamento delle fluttuazioni motorie e delle discinesie (da Jankovic e Mardsen 1988, con modifiche).

Problema	*Trattamento*
Fluttuazioni motorie	
Scadimento di fine dose	Ridurre l'intervallo tra le somministrazioni di l-DOPA; usare formulazioni a liberazione protratta di l-DOPA e farmaci dopaminomimetici; incrementare il dosaggio degli inibitori periferici della decarbossilasi degli aminoacidi aromatici; somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Ritardo della risposta terapeutica	Somministrare la l-DOPA prima dei pasti; ridurre il contenuto proteico dei pasti; somministrare farmaci antiacido; somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Periodi *off* resistenti alla terapia	Aumentare la frequenza di somministrazione e la quantità di l-DOPA somministrata; somministrare l-DOPA prima dei pasti; somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Fluttuazioni irregolari (*on-off*)	Somministrare terapia dopaminergica per via infusiva.
Acinesia paradossale[1]	Aumentare il dosaggio di l-DOPA; somministrare farmaci dopaminomimetici.
Discinesie	
Discinesie di picco dose	Ridurre ciascuna dose di l-DOPA; somministrare farmaci dopaminominetici.
Discinesie difasiche	Ridurre gli intervalli tra le somministrazioni; aumentare il dosaggio di l-DOPA.
Distonie mattutine e in fase *off*	Somministrare baclofen, farmaci dopaminomimetici, l-DOPA in orari notturni, farmaci anticolinergici, antidepressivi triciclici o litio.
Mioclonie	Somministrare clonazepam o metisergide; ridurre il dosaggio di l-DOPA.
Posture distoniche "striatali"[1]	Incrementare il dosggggio di l-DOPA; usare farmaci anticolinergici; eseguire talamotomia.
Discinesie orofacciali[1]	Ridurre il dosaggio di l-DOPA; usare farmaci anticolinergici.
Acatisia[1]	Somministrare farmaci ansiolitici, propanololo o naltrexone.

1 Non è sempre emendabile con la terapia antiparkinsoniana; pertanto, i presidi consigliati possono risultare poco efficaci.

sono state avviate in Svezia. In una serie di esperimenti sono state studiate le caratteristiche anatomofunzionali dei trapianti di tessuto fetale umano in ratti con lesioni striatali da 6-idrossidopamina (Brundin e coll. 1986, 1988; Clarke e coll. 1988; Strömberg e coll. 1986, 1988). Queste ricerche hanno dimostrato che il tessuto più adatto per il trapianto è costituito dal mesencefalo di 10 settimane di età gestazionale. Pertanto, alla fine del 1987 la stessa metodica è stata utilizzata per trattare due donne colpite da una grave forma di morbo di Parkinson (Lindvall e coll. 1988). È stata iniettata una sospensione di cellule mesencefaliche fetali di 8-10 settimane di età gestazionale. L'intervento è stato eseguito unilateralmente con metodica stereotassica. Sono stati iniettati due siti nel putamen ed un sito nel nucleo caudato e le pazienti sono state sottoposte a terapia immunodepressiva. I risultati a sei mesi dall'intervento non hanno mostrato variazioni significative della durata percentuale delle fasi *on*; in entrambe le pazienti, però, è stato osservato un lieve miglioramento delle condizioni motorie in fase *off*. In una paziente, la valutazione neurofisiologica ha mostrato un net-

to miglioramento della capacità di eseguire movimenti semplici e complessi nel lato controlaterale all'impianto. In entrambe le pazienti è stato anche osservato un incremento del *Bereitschaftpotential*. La tomografia ad emissione di positroni non ha mostrato alcun incremento della captazione di l-DOPA marcata. In sintesi, questi dati suggeriscono che la quota di cellule trapiantate che è stata in grado di sopravvivere in queste pazienti sia molto esigua, il che spiega l'assenza di risultati clinici di rilievo.

In diversi paesi sono attualmente in corso esperimenti di xenotrapianto di tessuto cerebrale fetale. Sono stati finora pubblicati soltanto i primi risultati delle ricerche eseguite in Messico (Madrazo e coll. 1988) ed in Gran Bretagna (Hitchcock e coll. 1988). Madrazo e coll. (1988) hanno riferito del successo clinico del trapianto di sostanza nera ottenuta da un feto di 13 settimane di età gestazionale. Questa è stata impiantata nel nucleo caudato di un paziente con morbo di Parkinson, mentre un'altra paziente ha ricevuto un trapianto di midollare del surrene fetale. A otto settimane dall'intervento non sono state osservate complicanze e c'è stato un certo beneficio terapeutico in entrambi i pazienti. Sia Madrazo e coll. (1988) che Hitchcock e coll. (1988) hanno osservato effetti terapeutici più marcati e più precoci di quelli riferiti dai neurologi svedesi. I risultati degli studi attualmente in corso negli Stati Uniti d'America, in Spagna, in Cina ed a Cuba non sono stati ancora resi pubblici. In nessuno dei casi trattati finora sono stati eseguiti studi autoptici, che possano fornire indicazioni sull'integrazione tra il tessuto del donatore e quello del ricevente e sulla possibile migrazione del tessuto trapiantato. In realtà, mentre i risultati clinici non sono stati finora chiaramente incoraggianti, la procedura dei trapianti fetali ha suscitato un ampio dibattito sull'opportunità etica di utilizzare tessuto cerebrale umano ottenuto mediante pratiche abortive. D'altra parte, i trapianti di tessuto cerebrale possono anche essere ottenuti da altre fonti, ad esempio da cellule di neuroblastoma o di feocromocitoma (Gash e coll. 1986) oppure da linee cellulari sottoposte a manipolazione genetica (Gage e coll. 1987) oppure dal tessuto fetale di scimmie antropomorfe. È comunque evidente che questo settore di ricerca si muove ai confini delle conoscenze scientifiche che, pertanto, le sue potenzialità applicative sono ai limiti dell'immaginazione.

SINDROME DI STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI

Questa sindrome è stata descritta per la prima volta da Richardson e coll. (1963). Si trattava di nove pazienti che, verso i cinquanta anni, avevano presentato segni neurologici di lesione del tronco encefalico (oftalmoplegia sopranucleare, distonia assiale, grave disartria, paralisi pseudobulbare) e deterioramento intellettivo. Alcuni dei pazienti avevano presentato anche segni cerebellari, parkinsoniani e piramidali; in tutti la forma morbosa aveva avuto un decorso fatalmente progressivo, nell'arco di 5-7 anni. Lo studio neuropatologico di sette casi aveva mostrato la presenza di lesioni diffuse del tronco cerebrale, caratterizzate soprattutto da degenerazione neurofibrillare e da perdita cellulare associata a gliosi. Queste lesioni erano particolarmente evidenti nel nucleo subtalamico, nel globo pallido, nella sostanza nera, nel grigio periacqueduttale, nel collicolo superiore, nel locus coeruleus, nel nucleo dentato, nei nuclei del ponte e nei nuclei del rafe. Nella maggior parte dei casi vi erano lesioni anche nel nucleo rosso, nel tegmento pontino, nel nucleo cuneiforme, nel nucleo oculomotore e nel peduncolo cerebellare superiore. La corteccia cerebrale e quella cerebellare erano, sorprendentemente, intatte. Il successivo lavoro analitico di Steele, Richardson e Olszewski (1964) ha conferito a questa sindrome l'eponimo dei tre autori. In questo testo è usata la denominazione della sindrome per eponimo invece dell'espressione "paralisi sopranucleare progressiva", che è molto diffusa nel linguaggio clinico. La presenza della

Tab. 47 - Epidemiologia della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (dati desunti da Maher e Lees 1986 e da Golbe e coll. 1988)

Età media di esordio dei sintomi (anni)		62,4
Intervallo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi (anni)		3,7
Soppravivvenza media dall'insorgenza dei sintomi (anni)		6
Sintomo di esordio (incidenza percentuale):		
disturbo dell'andatura		62%
disturbo cognitivo		22%
Intervallo medio (in anni) tra l'esordio e la comparsa di:		
disturbi dell'andatura		1,9
necessità di sostegno per deambulare		4,8
necessità della sedia a rotelle		5,8
Incidenza di disartria	a due anni dall'esordio	41%
	a cinque anni dall'esordio	68%
Incidenza di disfagia	a due anni dall'esordio	18%
	a cinque anni dall'esordio	46%

paralisi sopranucleare, infatti, non rappresenta un criterio sufficiente per porre diagnosi di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, poiché questo segno clinico è anche presente nelle altre malattie elencate in tabella 51.

Steele e coll. (1964) hanno ritenuto che la sindrome costituisca una forma morbosa non rara causata da un processo degenerativo di origine virale, simile al parkinsonismo postencefalitico o alla sindrome parkinsonismo-demenza di Guam. In seguito, Brusa e coll. (1979) hanno raccolto 75 casi con verifica istologica, e, più recentemente, Kristensen (1985) ha descritto 202 casi ben documentati. Secondo Maher e Lees (1986) la preponderanza dei casi maschili si è ridotta, rispetto alle prime osservazioni, ad un rapporto 3:2, l'età media di esordio è di 60 anni e la sopravvivenza media è di 5,9 anni. Golbe e coll. (1988) hanno eseguito un'indagine molto approfondita in due contee del New Jersey, dove hanno osservato che la sindrome ha una prevalenza di 1,4 casi per 100.000 abitanti, esordisce in media a 63 anni ed ha un'incidenza analoga in uomini e donne (tabella 47).

I sintomi di esordio sono spesso vaghi e poco specifici. In circa due terzi dei casi il neurologo viene consultato per la presenza di instabilità posturale con cadute inspiegabili, spesso all'indietro (tabella 48). Tra i segni pre-

Tab. 48 - Criteri diagnostici per la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (da Golbe e coll. 1988).

Per porre diagnosi è necessario che siano presenti tutti i caratteri seguenti
- Età di insorgenza superiore a 40 anni
- Evoluzione progressiva
- Bradicinesia
- Oftalmoplegia sopranucleare (tabella 49)

Più almeno tre dei segni seguenti
- Disartria o disfagia
- Rigidità assiale più accentuata della rigidità degli arti
- Postura del collo in estensione
- Assenza o incidenza minima di tremore
- Disturbo dell'andatura ad insorgenza precoce, associato a frequenti cadute a terra
- Segni piramidali

Senza alcuno dei segni seguenti
- Segni cerebellari di rilievo, in particolare se ad insorgenza precoce
- Polineuropatia priva di cause evidenti
- Disautonomia non iatrogena, con l'eccezione di ipotensione posturale isolata

Tab. 49 - Criteri per la diagnosi di oftalmoplegia sopranucleare (da Golbe e coll. 1988).

Per porre diagnosi è necessario che siano presenti entrambi i segni seguenti
- Escursione volontaria dello sguardo verso il basso inferiore a 15 gradi
- Conservazione dei riflessi oculocefalici

Oppure, in alternativa, tutti i segni seguenti
- Incertezza nello sguardo verso il basso
- Riduzione del nistagno optocinetico verso il basso
- Difficoltà a controllare il riflesso vestibolo-oculare verticale

Tab. 50 - Segni clinici osservati nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski

Segni principali
- Oftalmoplegia sopranucleare
- Distonia e rigidità assiali
- Paralisi pseudobulbare
- Bradicinesia e rigidità
- Segni frontali (bradifrenia, perseverazione, prensione forzata)
- Instabilità posturale con cadute all'indietro

Segni accessori
- Tremore a riposo
- Corea
- Distonia degli arti e della faccia
- Atassia cerebellare
- Amiotrofie, fascicolazioni
- Disfasia, disprassia
- Discinesie respiratorie (boccheggi inspiratori, dispnea)
- Depressione
- Psicosi schizoide
- Ecolalia, palilalia
- Mioclonie
- Sordità percettiva
- Alterazioni del sonno

Tab. 51 - Forme morbose caratterizzate dalla presenza di oftalmoplegia sopranucleare (da Lees 1987a).

1. Malattia di Creutzfeldt-Jakob
2. Degenerazione olivo-ponto-cerebellare
3. Degenerazione corticobasale
4. Atrofia dentato-pallido-nigro-luysiana
5. Gliosi sottocorticale di Neumann
6. Lipidosi distonica (malattia di Niemann-Pick con esordio in età adulta)
7. Malattia dei Joseph
8. Sindrome familiare con degenerazione neurofibrillare e esordio giovanile
9. Sindrome con ritardo mentale e degenerazione neurofibrillare, con esordio giovanile

coci c'è anche la comparsa di depressione e di alterazioni del comportamento (irascibilità, aggressività, labilità emotiva apatia, etc.), che spesso inducono a porre diagnosi di demenza o di psicosi. I disturbi oculari sono in genere molto precoci; consistono prevalentemente in appannamento della vista, difficoltà della lettura, difficoltà a guardare verso il basso durante i pasti, fotofobia e secchezza oculare. L'oftalmoplegia sopranucleare, che in genere orienta per la diagnosi, compare di norma precocemente. Maher e Lees (1986) hanno comunque osservato che dalla comparsa dei primi sintomi alla definizione di una diagnosi cor-

retta trascorre generalmente un periodo alquanto lungo (in media 3,9 anni). La diagnosi di certezza, infatti, si basa su criteri alquanto restrittivi, che sono indispensabili per escludere altre forme morbose rigido-acinetiche (quali, ad esempio, il morbo di Parkinson e le atrofie multisistemiche) e le altre forme di oftalmoplegia sopranucleare (tabella 48). È necessario aggiungere anche che in alcuni casi la sindrome esordisce con segni clinici del tutto atipici, che ne ritardano l'inquadramento nosografico (Colosimo e coll. 1990).

I segni principali

Alterazioni della motilità oculare

Come già detto, le anomalie della motilità oculare e, in particolare l'oftalmoplegia sopranucleare, costituiscono il principale segno della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Per porre diagnosi di oftalmoplegia sopranucleare è necessario utilizzare i criteri riassunti nella tabella 49. La sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non costituisce l'unica forma morbosa caratterizzata dalla presenza di paralisi sopranucleare, poiché questo segno clinico è presente anche in altre malattie degenerative del sistema nervoso centrale (tabella 51). L'oftalmoplegia compare in modo graduale. Esordisce in genere con un'alterazione della motilità verso l'alto e della convergenza; è tuttavia necessario attendere la comparsa di una paralisi dello sguardo verso il basso per porre una diagnosi clinica precisa. La paralisi dello sguardo verso l'alto, infatti, non ha valore diagnostico, poiché può essere osservata in diversi disturbi del movimento ed è un reperto comune nelle persone anziane. La motilità oculare verso il basso diviene progressivamente più lenta, finché compare una paralisi completa; nelle fasi avanzate la paralisi dello sguardo verso il basso prevale generalmente su quella verso l'alto. L'alterazione della motilità oculare verso il basso limita le possibilità di controllare la parte inferiore del campo visivo e produce, così, alcuni segni clinici caratteristici: la tendenza ad inciampare sui gradini delle scale, il "segno della cravatta sporca" (la tendenza a macchiarsi sul petto), il "segno della rotazione del piatto" (la tendenza a mangiare soltanto nella parte più lontana del piatto ed a ruotarlo, poi, di 180°). I movimenti eseguiti su comando sono più colpiti di quelli automatici ed il riflesso oculocefalico è normalmente conservato. Lo studio con prove caloriche e optocinetiche dimostra una grave riduzione o la scomparsa della componente rapida del nistagmo: queste alterazioni sono precoci e generalmente precedono la paralisi dello sguardo nella direzione corrispondente al riflesso leso. Invece del nistagmo, la prova calorica produce una deviazione tonica coniugata degli occhi nella direzione della componente lenta; la prova di stimolazione simultanea con caldo e freddo produce invece una deviazione tonica analoga, verso l'alto o verso il basso (Dix e coll. 1971; Pfaffenbach e coll. 1972). È comunque necessario ricordare che sono stati anche osservati alcuni pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski in fase avanzata, privi di alterazioni della motilità oculare (Nuwer 1981; Davis e coll. 1985).

In circa la metà dei pazienti l'oftalmoplegia sopranucleare evolve fino ad interessare lo sguardo laterale; una minoranza di essi, invece, sviluppa un'oftalmoplegia internucleare (Mastaglia e Grainger 1975) oppure un'oftalmoplegia nucleare con perdita del riflesso oculocefalico (Blumenthal e Miller 1969). L'acuità visiva e il campo visivo sono generalmente normali. Nelle fasi tardive si assiste alla scomparsa del fenomeno di Bell e ad una alterazione dei riflessi pupillari. Spesso è presente una lieve retrazione della rima palpebrale che, in associazione con l'oftalmoplegia, conferisce ai pazienti il cosiddetto "sguardo di Monna Lisa" (l'impressione, cioè, che lo sguardo del paziente ci segua in ogni parte della stanza). Spesso sono presenti anche altri disturbi a carico della motilità palpebrale: ptosi e, più frequentemente, blefarospasmo, che ha in genere un carattere progressivo. Molti pazienti accusano anche un'inibizione sopranucleare dell'e-

levatore della palpebra (aprassia dell'apertura degli occhi), per cui il tentativo di aprire gli occhi volontariamente produce solo vigorose contrazioni del muscolo frontale, mentre l'apertura oculare riflessa è conservata. In altri casi è possibile osservare un'aprassia della chiusura degli occhi, che è caratterizzata dall'impossibilità di serrare le palpebre su comando, con la preservazione dell'ammiccamento riflesso di fronte a un gesto di minaccia e della chiusura degli occhi durante l'addormentamento.

Distonia

La distonia assiale è un segno cardinale della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. La postura di questi pazienti è molto diversa da quella dei parkinsoniani. Il collo è rigido ed esteso, con la testa che punta verso il cielo. Spesso la rigidità del collo è tale da rendere impossibile qualunque movimento di flessione o di estensione; questo aspetto contrasta in genere con la presenza di un normale tono durante la rotazione o la flessione laterale. La postura eretta è tipicamente lordotica: i pazienti tendono a cadere all'indietro per l'associazione delle anomalie posturali con la riduzione dei riflessi di raddrizzamento. Con l'evoluzione della sindrome compaiono un opistotono doloroso (che è particolarmente evidente quando i pazienti sono coricati) e anomalie posturali distoniche degli arti. Behrman e coll. (1969) hanno suggerito che questa particolare postura del collo sia una manifestazione della rigidità decerebrata dovuta alla lesione degli interneuroni dei segmenti rostrali del midollo cervicale. Un meccanismo simile è stato implicato nella patogenesi della sindrome dell'uomo rigido (Howell e coll. 1979).

Nella maggior parte dei pazienti è possibile osservare anche una **paralisi pseudobulbare**, che a volte costituisce un sintomo molto precoce. È caratterizzata da una disartria spastica che si associa in modo abbastanza caratteristico ad una parola festinante di tipo parkinsoniano. Questo disturbo è progressivo, sicché nello stadio terminale molti pazienti divengono anartrici. Compaiono anche disturbi della deglutizione sia per i cibi solidi che per i liquidi, il che impone la progressiva introduzione di una dieta semiliquida e, nelle fasi terminali, l'alimentazione con sonda nasogastrica. I movimenti della lingua divengono progressivamente sempre più lenti, in parallelo con l'accentuazione dei riflessi mandibolari. L'espressione facciale amimica è alterata dalla presenza di riso e di pianto compulsivi, che sono sintomi abbastanza comuni.

Deterioramento intellettivo

Dopo la descrizione dell'esistenza di un quadro demenziale (Steele 1972), le **alterazioni neuropsicologiche** sono state oggetto di numerose analisi. Albert e coll. (1974) hanno identificato i principali aspetti del deterioramento intellettivo che caratterizza la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e ne hanno tratto spunto per definire il concetto di demenza sottocorticale. Questi autori hanno osservato che la demenza della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski è caratterizzata da alterazioni mnesiche, da rallentamento del pensiero (bradifrenia), da alterazioni del tono dell'umore e della personalità (in particolare, da apatia e depressione) e da una perdita della capacità di utilizzare le conoscenze acquisite. Questo quadro clinico contrasta con la tipica associazione di amnesia, afasia, aprassia e agnosia, che caratterizza la malattia di Alzheimer e le altre "demenze corticali" (ad esempio, la malattia di Pick). La demenza sottocorticale costituisce, a detta degli autori, l'espressione di una lesione specifica delle proiezioni ascendenti dirette alla corteccia frontale ed al lobo limbico (si tratta, in pratica, del sistema mesencefalico ascendente; si veda pag. 84). Nonostante l'identificazione di questa particolare forma di demenza sia stata oggetto di molte controversie, la sua esistenza è stata gradualmente accettata dalla maggior parte dei neuropsicologi (tabella 52). Il concetto di demenza sottocorticale è stato poi

Tab. 52 - Caratteristiche che distinguono la demenza sottocorticale da quella corticale (da Cummings e Benson 1984, con modifiche)

Segni clinici	*Demenza sottocorticale*	*Demenza corticale*
Condizioni mentali		
Linguaggio	Non c'è afasia	Afasia
Memoria	Alterazioni mnesiche (difficoltà a ricordare il materiale immagazzinato)	Amnesia (difficoltà ad immagazzinare nuovo materiale)
Capacità cognitive	Alterate (rallentamento nei compiti di soluzione di problemi	Colpite in modo grave (agnosia, afasia, acalculia e amnesia)
Personalità	Apatica	Indifferente o euforica
Umore	Comunemente alterato (depressione o mania)	Normale
Sistema motorio		
Linguaggio	Disartrico	Fluente[1]
Postura	Alterata	Normale[1]
Andatura	Alterata	Normale[1]
Velocità dei movimenti	Bradicinesia	Normale[1]

1 Nella malattia di Alzheimer l'interessamento del sistema motorio è molto tardivo.

anche ripreso per descrivere le alterazioni neuropsicologiche osservate nella malattia di Huntington, nel morbo di Parkinson e nello stato lacunare (Cummings e Benson 1984).

Kimura e coll. (1981a) hanno ritenuto che il quadro neuropsicologico della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski sia caratterizzato soltanto da un'alterazione dei compiti non verbali che richiedono capacità di esplorazione visiva. In accordo con questa impostazione, Fisk e coll. (1982) non sono stati in grado di osservare una riduzione dei valori di quoziente intellettivo nei pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Maher e coll. (1985) hanno calcolato, invece, che il 67% dei pazienti da loro osservati presentava un deterioramento delle funzioni intellettive. Circa due terzi dei pazienti con deterioramento presentava punteggi particolarmente bassi in prove indicative delle funzioni dei lobi frontali (fluenza verbale, prova di Weigl); altri pazienti presentavano poi segni clinici di lesione dei lobi frontali, ad esempio la prensione forzata, il comportamento di utilizzazione o una grave perseverazione motoria. Anche Cambier e coll. (1985) hanno osservato la presenza di alterazioni delle funzioni di competenza dei lobi frontali: rallentamento mentale, riduzione dell'attenzione, povertà della elaborazione astratta, riduzione della fluenza verbale, un grado variabile di alterazione della memoria e delle capacità linguistiche elaborate. Pillon e coll. (1986) hanno confrontato le alterazioni neuropsicologiche della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski con quelle osservate nel morbo di Parkinson e nella malattia di Alzheimer; essi hanno osservato che non vi sono differenze nello svolgimento di prove linguistiche, di calcolo, prassiche e visuomotorie tra i tre gruppi di pazienti. D'altra parte, le prove dotate di specificità per il lobo frontale (ad esempio, la fluenza verbale) sono risultate significativamente più alterate nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, mentre le prove di memoria verbale e logica hanno fornito punteggi più bassi nei pazienti con malattia di Alzheimer.

In sintesi, i dati disponibili in letteratura confermano, pur con talune contraddizioni, l'osservazione di Albert che la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e la malattia di Alzheimer configurano due quadri di deterioramento ben distinti e paradigmatici, di tipo "frontolimbico" nel primo caso, di tipo "tem-

poroparietale'' nel secondo. Questa impostazione è stata anche confermata dalle ricerche con la tomografia ad emissione di positroni. D'Antona e coll. (1985) hanno confrontato il consumo regionale di glucosio, misurato in sei pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, con quello di otto soggetti di controllo. Nei pazienti è stata osservata la presenza di una significativa riduzione del metabolismo nella corteccia frontale. In due di questi, però, la sintomatologia non rispettava tutti i criteri per la diagnosi di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski (tabella 48). Leenders e coll. (1988) hanno misurato il flusso ematico cerebrale ed il consumo di glucosio in cinque pazienti con diagnosi clinica di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Essi hanno osservato una riduzione globale del metabolismo della corteccia cerebrale, con un interessamento particolare della corteccia frontale. Il grado di riduzione metabolica della corteccia frontale era in correlazione diretta con la durata della sindrome, ma non con i punteggi ottenuti alla prova di intelligenza di Wechsler per adulti. Foster e coll. (1988) hanno usato la tomografia ad emissione di positroni per studiare 14 pazienti con diagnosi clinica di sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Essi hanno osservato una riduzione del consumo di glucosio nel corpo striato, nel talamo, nel ponte ed in tutte le regioni corticali, con una particolare accentuazione nella corteccia frontale. Non vi erano alterazioni a livello cerebellare. In uno di questi pazienti è stata poi posta diagnosi neuropatologica di atrofia multisistemica (Brooks e Franckoviak 1989).

È possibile che lo schematismo proposto da Albert rappresenti soltanto lo spunto teorico da cui partire per chiarire l'identità del quadro di deterioramento intellettivo che caratterizza tre importanti disturbi del movimento: il morbo di Parkinson, la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e la malattia di Huntington (Brown e Marsden 1988c). L'ipotesi formulata da Albert sull'esistenza di un'alterazione delle proiezioni mesencefalocorticali non è confermata dai dati neurochimici dei quali si dirà più avanti. D'altra parte, è possibile imputare la presenza di alterazioni specifiche delle funzioni frontali all'esistenza di un'alterazione dei circuiti associativi che fanno capo al nucleo caudato e alla corteccia frontale, come già detto a proposito del morbo di Parkinson.

Tab. 53 - Distribuzione topografica della degenerazione cellulare e della degenerazione neurofibrillare nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski

Regioni con lesioni costanti e di entità grave
Globo pallido (specialmente la parte mediale)
Nucleo subtalamico
Sostanza nera (parti compatta e reticolata)
Collicoli superiori
Regione pretettale
Sostanza grigia periacqueduttale
Nuclei pontini
Regioni con lesioni incostanti e di entità più modesta
Nucleo dentato
Nucleo rosso
Locus coeruleus
Neostriato
Talamo
Oliva bulbare
Nucleo cuneiforme
Setto
Ippocampo
Corteccia frontale
Nuclei dei nervi cranici II, IV, VI e XII
Midollo spinale
Ipotalamo caudale
Regioni colpite solo in casi sporadici
Amigdala
Corteccia cerebellare
Neocorteccia cerebrale (temporale, parietale e occipitale)

Il quadro neurobiologico

L'osservazione macroscopica rivela soltanto un modesto scolorimento della sostanza nera, una certa dilatazione dei primi tre ventricoli con atrofia del globo pallido. L'osservazione al microscopio rivela, invece, la presenza di perdita cellulare, di gliosi e di degenerazione neurofibrillare con una distribuzione molto caratteristica, che rende facile la diagnosi (tabella 53). A differenza della malattia di Alzheimer

Tab. 54 - Malattie neurologiche caratterizzate dalla presenza di degenerazione neurofibrillare (le forme morbose e le regioni anatomiche sono elencate in relazione alla gravità delle lesioni osservate).

Malattia di Alzheimer
Interessamento massiccio di: neuroni piramidali della corteccia cerebrale, nuclei del ponte, locus coeruleus, nucleo dorsale del rafe, sostanza nera (parte compatta), ipotalamo caudale, nucleo basale di Meynert, nucleo sopratrocleare.

Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
Interessamento massiccio di: globo pallido (con prevalenza per la parte mediale), nucleo subtalamico, sostanza nera, collicoli superiori, regione pretettale, sostanza grigia periacqueduttale, nuclei del ponte. La corteccia cerebrale è generalmente indenne, con l'esclusione della corteccia frontale e dell'ippocampo.

Parkinsonismo postencefalico
Lesioni diffuse del tronco cerebrale, ma poco pronunciate nel collicolo superiore e nel nucleo dentato. La corteccia cerebrale è generalmente poco colpita.

Parkinsonismo con demenza di Guam
Sono colpiti in prevalenza: ippocampo, sostanza nera, colonne spinali anteriori, globo pallido.

Sindrome di Down
Reperti simili a quelli osservati nella malattia di Alzheimer.

Atrofia dentato-pallido-luysiana
Lesioni delle regioni interessate.

Malattia del motoneurone
La degenerazione neurofiblillare è raramente presente e prevale nelle forme familiari.

Demenza dei pugili
Ippocampo, sostanza nera, tegmento del tronco.

e delle altre malattie degenerative con degenerazione neurofibrillare (tabella 54), qui il danno neuropatologico è elettivamente sottocorticale; l'amigdala, la maggior parte della corteccia cerebrale e la corteccia cerebellare sono generalmente indenni, come già osservato da Steele e coll. (1964). Pertanto, è possibile identificare tre principali aree di danno neuropatologico: (1) il complesso pallido-subtalamico, che è caratterizzato da una distruzione elettiva della parte mediale del globo pallido, da cui traggono origine le proiezioni dirette al talamo; (2) la zona compatta della sostanza nera, da cui derivano i neuroni dopaminergici diretti al corpo striato; (3) il collicolo superiore, il grigio periacqueduttale e la regione pretettale, che controllano i movimenti oculari. Gli ammassi neurofibrillari sono intensamente argirofili e prevalentemente di forma globosa; in genere, la loro quantità si correla in modo inverso con l'entità della perdita cellulare. La gliosi è prevalentemente di tipo astrocitico, con assenza di gemistiociti a causa della lenta evoluzione del processo morboso. È stata osservata anche la presenza di inclusioni fibrillari argirofile che somigliano ai corpi di Pick; i corpi di Lewy sono presenti in circa il 5% dei casi.

Nel corso degli anni Settanta sono stati eseguiti diversi studi volti a caratterizzare la struttura degli ammassi neurofibrillari nella malattia di Alzheimer e nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. A differenza degli ammassi osservati nella malattia di Alzheimer, che sono costituiti da coppie di filamenti disposti a elica cilindrica, gli ammassi della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski sono composti da numerosi filamenti lineari che hanno l'aspetto di laccioli aggrovigliati (Powell e coll. 1974; Roy e coll. 1974; Tellez-Nagel e Wisniewski 1978; Bugiani e coll. 1979). I filamenti sono di lunghezza ignota, hanno un diametro medio di 15 nm e contengono una regione centrale che in microscopia elettronica ha un aspetto opaco. Essi sono inoltre dotati di restringimenti che, a differenza di

quanto osservato nei filamenti elicoidali, sono disposti ad intervalli molto variabili e conferiscono un contorno irregolare ai filamenti lineari. La scoperta di queste caratteristiche ultrastrutturali ha suggerito l'ipotesi che i filamenti lineari costituiscano un reperto peculiare e patognomonico della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski; è poi apparso chiaro che filamenti siffatti sono presenti anche nella malattia di Alzheimer, nel parkinsonismo postencefalitico e nel parkinsonismo con demenza di Guam, e che nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski è possibile osservare anche filamenti disposti a elica, dotati di restringimenti posti ad intervalli regolari di 70-90 nm (Tomonaga 1977; Ghatak e coll. 1980). Le ricerche immunoistochimiche successive hanno poi confermato che i filamenti lineari tipici della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski sono dotati di una reattività antigenica simile a quella dei filamenti elicoidali della malattia di Alzheimer (Dickson e coll. 1985). È perciò probabile che, nonostante le differenze ultrastrutturali, entrambi i tipi di ammassi neurofibrillari derivino dalla frazione microtubulare dei neuroni (Brownell e coll. 1983; Yen e coll. 1983) e che essi rappresentino, perciò, due varianti morfologiche di uno stesso processo neuropatologico del metabolismo proteico delle neurofibrille (Wisniewski e Merz 1985).

Molti dati indicano che i sistemi dopaminergici mesencefalici sono lesi in questa forma morbosa. Jellinger e coll. (1980) hanno osservato per primi una grave riduzione dei livelli di tirosina idrossilasi contenuta nel corpo striato. Nella stessa regione, Bokobza e coll. (1984) hanno poi osservato una riduzione del numero di recettori dopaminergici D2 e nessuna variazione dei recettori D1. Queste osservazioni sono state confermate da ricerche con tomografia ad emissione di positroni, le quali hanno dimostrato che, a differenza che nel morbo di Parkinson, nel corpo striato dei pazienti con sindrome di Steele-Richardson-Olszewski c'è una significativa riduzione del legame di [^{3}H]spiperone (Baron e coll. 1985) e di [^{76}Br]spiperone (Baron e coll. 1986). Ruberg e coll. (1985) ritengono che le differenze tra la lesione dopaminergica osservata nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e quella che caratterizza il morbo di Parkinson siano principalmente due: (1) nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non vi è una riduzione della dopamina contenuta nel nucleo accumbens e nella corteccia frontale, un indice del risparmio delle proiezioni mesencefalolimbiche e mesencefalocorticali; (2) in questa sindrome vi è una degenerazione degli interneuroni colinergici striatali, che verosimilmente giustifica la perdita dei recettori dopaminergici D2, che sono localizzati su di essi. Un'ulteriore differenza biochimica tra il morbo di Parkinson e la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski è stata individuata da Kish e coll. (1985a), i quali hanno osservato che in quest'ultima forma morbosa è possibile osservare una deplezione diffusa e omogenea della dopamina contenuta nel neostriato, laddove, come già riferito, nel morbo di Parkinson il danno neurochimico prevale nettamente nel putamen (Kish e coll. 1988). La perdita dei recettori dopaminergici verosimilmente spiega la scarsa risposta ai trattamenti dopaminergici nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. Inoltre, i dati neurochimici osservati da Agid sembrano escludere che il deterioramento intellettivo di tipo "frontolimbico", che caratterizza la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e si associa ad un ridotto metabolismo della corteccia frontale, come già riferito, sia dovuto alla deafferentazione dopaminergica di questi territori. Secondo Agid e coll. (1986), infatti, le alterazioni delle competenze funzionali frontolimbiche dipendono piuttosto dalla perdita selettiva delle proiezioni che ivi giungono dal talamo e provengono dal globo pallido e dal nucleo dentato.

Non vi è accordo unanime sull'entità e sull'estensione del danno colinergico. Ruberg e coll. (1985) hanno dosato la colina acetiltransferasi e hanno osservato che questo enzima è presente in quantità ridotte nella corteccia frontale (20% in meno dei controlli), nel neo-

striato (40-60%) e nel nucleo basale di Meynert (70%). In uno studio simile, Kish e coll. (1985a) hanno invece osservato, in uno solo dei cinque pazienti da essi studiati, una lieve riduzione della colina acetiltransferasi nel neostriato, nella corteccia temporale e nell'ippocampo. Inoltre, le ricerche neuropatologiche di Tagliavini e coll. (1984) indicano che nel nucleo basale di Meynert dei pazienti affetti da sindrome di Steele-Richardson-Olszewski vi è una perdita cellulare significativa, ma di entità modesta. È certamente necessario disporre di un maggior numero di dati neurochimici prima di poter trarre conclusioni; in ogni caso, anche qualora le ricerche future convalidino l'ipotesi di Agid sulla presenza di alterazioni colinergiche diffuse nel telencefalo, è evidente che le alterazioni neuropsicologiche della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non possono essere imputate a una riduzione delle proiezioni colinergiche dirette alla corteccia cerebrale, poiché queste si distribuiscono in modo uniforme a tutto il mantello corticale e non privilegiano il lobo frontale.

Diagnosi

Non è stata ancora dimostrata l'esistenza di alcun esame di laboratorio che discrimini in modo specifico la sindrome di Steele-Richardson-Olszewski. La diagnosi clinica si basa sulla presenza di oftalmoplegia sopranucleare e di altri segni cardinali (tabella 48); a causa della lenta progressione dei sintomi, la certezza diagnostica non può essere raggiunta in questo modo nelle fasi precoci di malattia. Agid e coll. (1986) ritengono che gli attuali limiti di diagnosi clinica possano essere superati mediante quattro esami strumentali: una registrazione poligrafica prolungata, la tomografia computerizzata, e la tomografia ad emissione di positroni, da eseguire sia con [^{18}F]2-deossiglucosio che con [^{11}C]spiperone. Infatti, mentre lo studio elettroencefalografico ordinario non mostra reperti di rilievo, le registrazioni poligrafiche prolungate (12-24 ore) permettono di evidenziare le gravi alterazioni del ritmo sonno/veglia che caratterizzano questa sindrome e le altre forme morbose che danneggiano il ponte: riduzione della quantità di sonno quotidiano, disorganizzazione delle fasi non desincronizzate (riduzione di numero e di ampiezza dei fusi, presenza di complessi K rudimentali, etc.) e una grave riduzione o l'assenza della fase desincronizzata (Mouret 1975; Leygonie e coll. 1976; Gross e coll. 1978).

Al pari dei reperti elettroencefalografici, la tomografia computerizzata fornisce dati indicativi ma non specifici: dilatazione del terzo ventricolo senza atrofia corticale, dilatazione delle cisterne interpeduncolare e magna, assenza di atrofia cerebellare (Morariu 1979). La tomografia ad emissione di positroni fornisce i dati più discriminanti, poiché dimostra la presenza di una significativa riduzione del consumo di glucosio nella corteccia prefrontale (D'Antona e coll. 1985) e una riduzione dei recettori dopaminergici D2 (Baron e coll. 1985, 1986), che differisce chiaramente da quanto osservato nel morbo di Parkinson. È possibile che le ulteriori ricerche con la tomografia ad emissione di positroni confermino la selettività diagnostica di questo esame ancora così poco diffuso.

Terapia

Tutte le ricerche finora eseguite sono state deludenti. La presenza di alterazioni dei neuroni dopaminergici ha stimolato i tentativi di somministrare l-DOPA e farmaci dopaminomimetici. È ormai chiaro che le terapie dopaminergiche sono sostanzialmente inefficaci, nonostante in alcuni studi sia stata osservata una certa risposta terapeutica (Klawans 1969; Klawans e Ringel 1971; Rafal e Grimm 1981; Maher e Lees 1986; Mendell e coll. 1970; Williams e coll. 1979b). La mancata efficacia delle terapie basate sulla stimolazione dell'attività dopaminergica centrale è probabilmente legata al fatto che, a differenza che nel morbo di Parkinson, nella sindrome di Steele-Richardson-

Olszewski esiste una perdita dei recettori dopaminergici D2, dovuta alla degenerazione degli interneuroni colinergici striatali. La recente possibilità di disporre di farmaci con agonismo selettivo per i recettori D1, che in questa forma morbosa probabilmente non vanno incontro a degenerazione, potrà forse offrire nuove possibilità terapeutiche. Rafal e Grimm (1981) hanno osservato una certa risposta terapeutica dopo la somministrazione di metisergide, un farmaco dotato di proprietà antiserotoninergiche. Questo dato, però, non è stato confermato negli studi clinici successivi (Paulson e coll. 1981; Duncombe e Lees 1985). Vi è, invece, la conferma di una certa efficacia della somministrazione di amitriptilina (Kvale 1982; Newman 1985b). La complessità dei danni anatomici e biochimici osservati nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski non induce, però, a riporre particolari aspettative nelle terapie basate sul ripristino dell'attività di un singolo sistema neurotrasmettitoriale.

ATROFIA MULTISISTEMICA

Questo termine è stato coniato da Graham e Oppenheimer (1969) per indicare un insieme di sindromi caratterizzate da lesioni degenerative a carico di "talune strutture nervose, tra cui il corpo striato, i nuclei pigmentati, i nuclei del ponte, le olive inferiori e le cellule di Purkinje". L'atrofia multisistemica rappresenta dunque una forma morbosa degenerativa pluridistrettuale che si manifesta con sintomi diversi in relazione ai distretti colpiti; secondo Bannister e Oppenheimer (1982) l'atrofia multisistemica comprende tre sindromi cliniche già descritte in modo indipendente: la degenerazione strionigrica, l'atrofia olivo-ponto-cerebellare e la sindrome di Shy-Drager. Fahn (1986) vi ha incluso anche una quarta forma morbosa, la sindrome parkinsonismo-amiotrofia; egli ha osservato che nell'atrofia multisistemica è spesso presente anche la degenerazione dei motoneuroni spinali. Pertanto, secondo Fahn (1986) questa categoria nosografica include tutte le forme di transizione comprese tra due quadri anatomoclinici elementari: le amiotrofie spinali, che sono caratterizzate da segni degenerativi limitati ai neuroni spinali, e la degenerazione strionigrica, che è caratterizzata da una degenerazione limitata al corpo striato.

Va considerato che la suddivisione nosografica di questo capitolo è essenzialmente basata su rilievi anatomoclinici e non può essere ritenuta definitiva almeno per due ragioni. In primo luogo, numerose osservazioni anatomocliniche hanno evidenziato la presenza di forme di transizione tra le diverse sindromi degenerative, il che ha prospettato il quadro di una continuità biologica e ha reso al tempo stesso più incerte le categorie nosografiche. In secondo luogo, va considerato che ogni classificazione nosografica va suffragata con l'identificazione dell'agente patogeno o di parametri biologici specifici, il che manca per tutte le forme morbose qui considerate. Queste osservazioni offrono pertanto la ragionevole certezza che, nei prossimi anni, questo capitolo sarà oggetto di rilevanti modifiche. Quinn (1989) ha recentemente riassunto i problemi nosografici e clinici legati alla diagnosi di atrofia multisistemica; a quel saggio conviene rinviare il lettore che voglia approfondire criticamente questo argomento. In questo testo verrà seguita l'impostazione, già citata, di Bannister e Oppenheimer (1982). Delle tre forme cliniche raccolte da questi autori sotto il nome di atrofia multisistemica non verrà qui trattata l'atrofia olivo-ponto-cerebellare, che presenta in genere sintomi cerebellari, a cui si associano frequentemente segni parkinsoniani quando il quadro degenerativo si estende ed interessa i sistemi strionigrici. In base alle considerazioni su riferite, le forme cliniche con prevalente sintomatologia cerebellare, dei gangli motori o del sistema nervoso vegetativo non costituiscono entità isolate; con la progressione del processo morboso, questi quadri possono assumere caratteri neuropatologici misti e presentare sintomi a carico di più distretti. L'a-

trofia multisistemica si associa frequentemente a segni di disfunzione vegetativa. Secondo Bannister (1988) è possibile identificare tre quadri di insufficienza vegetativa idiopatica:[65] (1) l'insufficienza vegetativa pura, non associata ad altri segni neurologici; (2) l'insufficienza vegetativa che caratterizza il morbo di Parkinson; (3) l'insufficienza vegetativa associata ad atrofia multisistemica, che si associa spesso, ma non necessariamente, a segni parkinsoniani e costituisce la sindrome di Shy-Drager.

Degenerazione strionigrica

Questa forma morbosa è anche descritta con gli eponimi di Adams, van Bogaert e Van der Eecken, che ne hanno fornito la prima descrizione anatomoclinica nel 1961 (si veda: Adams e coll. 1964). La ragione per cui questi autori hanno deciso di definire una categoria nosografica specifica risiede principalmente nella osservazione di un evidente quadro degenerativo del corpo striato associato allo scolorimento della sostanza nera, che permette di identificare rapidamente il reperto anche ad occhio nudo. La peculiarità del quadro neuropatologico risiede soprattutto nella presenza di lesioni striatali, che, come già riferito, non sono presenti nel morbo di Parkinson. Uno dei quattro pazienti descritti da Adams e coll. (1961) presentava anche una degenerazione olivo-ponto-cerebellare, mentre un'altro aveva segni clinici di disfunzione vegetativa. Sfortunatamente, però, in questi pazienti non è stato eseguito uno studio autoptico del midollo spinale e del sistema nervoso autonomo. In seguito sono stati descritti numerosi altri casi di degenerazione strionigrica e altri casi ancora sono stati inclusi retrospettivamente (Adams 1968; Adams e Salam-Adams 1986).

Il quadro clinico è caratterizzato da un parkinsonismo progressivo, rigido-acinetico o con tremore, con esordio generalmente unilaterale, che non può essere distinto dal morbo di Parkinson su base clinica. Infatti, i pazienti con degenerazione strionigrica presentano comunemente i seguenti segni clinici: rigidità, rallentamento dei movimenti (e, in particolare, dei movimenti alternati), acinesia (con perdita di espressività del volto e riduzione dell'ammiccamento), postura distonica in flessione del tronco, riduzione dei movimenti pendolari delle braccia, andatura festinante e micrografia. Nei casi in cui c'è tremore, questo è presente a riposo, ha una frequenza di 4-5 Hz e scompare durante l'esecuzione di movimenti volontari. Anche l'età di esordio dei sintomi (in media 54 anni) non differisce in modo significativo da quanto osservato nel morbo di Parkinson. L'aspettativa di vita è invece significativamente inferiore: in media 4,7 anni dall'inizio dei sintomi parkinsoniani (Gosset e coll. 1983). La maggior parte degli autori ritiene che, se si escludono le famiglie colpite dalla malattia dei Joseph, la degenerazione strionigrica non abbia carattere ereditario.

Accanto ai segni parkinsoniani sono spesso presenti sintomi cerebellari, in particolare atassia e tremore, dovuti alla coesistenza di un'atrofia olivo-ponto-cerebellare. In questi casi, il tremore cerebellare, prevalentemente cinetico, può combinarsi con il tremore parkinsoniano, prevalentemente a riposo, per dar luogo a una forma con tremore misto, che ricorda il tremore mesencefalico (o "rubrale"). Il quadro clinico può peraltro esordire come una forma tipica di atrofia olivo-ponto-cerebellare, per poi arricchirsi dei segni clinici della degenerazione strionigrica (Konigsmark e Weiner 1970). In queste forme combinate, l'analisi clinica accurata può permettere di evi-

65. In questo testo si è preferito usare il termine "vegetativo" piuttosto che "autonomo", soprattutto per il fatto che il sistema nervoso vegetativo non è affatto autonomo e lavora in stretto collegamento con i sistemi nervoso centrale e periferico. Pertanto, l'espressione inglese *autonomic failure*, utilizzata da alcuni autori (si veda, ad esempio: Bannister 1988) è stata qui tradotta "insufficienza vegetativa".

denziare anche altri segni cerebellari, che sono normalmente presenti nell'atrofia olivo-ponto-cerebellare ma risultano mascherati dalla prevalenza dei sintomi parkinsoniani. Circa la metà dei casi di degenerazione strionigrica presenta sintomi clinici di disfunzione vegetativa, tra cui prevalgono, per frequenza, l'ipotensione ortostatica, l'incontinenza sfinterica, l'impotenza e la perdita della sudorazione. Le forme cliniche multisistemiche, con segni cerebellari e vegetativi, possono occasionalmente arricchirsi di sintomi a carico di altri distretti (segni piramidali, amiotrofie, mioclonie, etc.), ma in genere non presentano mai corea, atetosi, coreoatetosi o distonia (Adams e Salam-Adams 1986).

In base a quanto fin qui riferito, la diagnosi di degenerazione strionigrica è, per definizione, basata sul riscontro autoptico. D'altra parte, bisogna considerare che esiste la possibilità di diagnosticare questa forma morbosa con una certa precisione anche sulla base dei dati clinici. La diagnosi clinica si basa su due principali elementi di valutazione. In primo luogo, è necessario ipotizzare la presenza di una degenerazione strionigrica qualora si osservi un paziente che, oltre ad una sintomatologia parkinsoniana, presenta atassia cerebellare o disturbi vegetativi. A questo proposito bisogna ànche considerare che questi sintomi compaiono generalmente in modo insidioso e graduale e possono perciò essere a lungo mascherati dalla sintomatologia parkinsoniana. D'altra parte, i disturbi vegetativi della degenerazione strionigrica vanno distinti dai disturbi simili e meno gravi che accompagnano naturalmente il morbo di Parkinson. In secondo luogo, è necessario ipotizzare la presenza di una degenerazione strionigrica ogniqualvolta si osservi un paziente parkinsoniano che non risponde alla terapia con l-DOPA o con farmaci dopaminergici. Questo criterio *ex adiuvantibus* è ritenuto da molti autori un elemento diagnostico probante per la diagnosi (Andrews e coll. 1970; Izumi e coll. 1971; Rajput e coll. 1972; Takei e Mirra 1973; Borit e coll. 1975; Gosset e coll. 1983). D'altro canto, non è possibile escludere la presenza di una degenerazione strionigrica nei pazienti che traggono beneficio dalla terapia con farmaci antiparkinsoniani, poiché diversi autori hanno osservato che nelle fasi iniziali di malattia è generalmente possibile osservare una certa risposta terapeutica (Greer e coll. 1971; Fahn e Greenberg 1972; Sharpe e coll. 1973; Trotter 1973; Boudin e coll. 1976; Feve e coll. 1977). Peraltro, al di là di questa risposta terapeutica transitoria, non è stata documentata alcun'altra terapia dotata di efficacia.

La degenerazione strionigrica è talora denominata anche malattia dei Joseph, poiché i discendenti di Antone Joseph, un portoghese emigrato nel 1845 dall'isola di Flores (Azzorre) negli Stati Uniti d'America, sono colpiti da una malattia autosomica dominante caratterizzata da degenerazione strionigrica e di altri distretti (Rosenberg e coll. 1976, 1978). I pazienti presentano in genere segni parkinsoniani, associati frequentemente ad oftalmoplegia sopranucleare dei movimenti di verticalità, a distonie oromandibolari, a segni piramidali e cerebellari. La ricchezza della sintomatologia indica un interessamento pluridistrettuale, il che è confermato anche dai reperti autoptici (Rosenberg e coll. 1976). Il quadro clinico e neuropatologico della malattia dei Joseph è molto simile a quello descritto in precedenza in altri due nuclei familiari, i Machado (Nakano e coll. 1972) e i Thomas (Woods e Schaumburg 1972); in questi due nuclei familiari il quadro sintomatologico è più ricco, e, in particolare, nei Machado si associa anche a polineuropatia. Romanul e coll. (1977) hanno studiato un'altra famiglia originaria delle Azzorre, i cui membri presentavano una sintomatologia neurologica particolarmente ricca, con alterazioni neuropatologiche simili a quelle osservate nei Thomas. Essi hanno perciò ipotizzato che esista una sola malattia genetica delle popolazioni originarie delle Azzorre, la cui espressione fenotipica può essere più o meno ricca. Questa impostazione è stata ripresa da Fowler (1984), che ha usato il termine nosografico "malattia Machado-

Joseph delle Azzorre''. È da notare, però, che la malattia è anche presente in famiglie non di origine portoghese (Healton e coll. 1980). Secondo Rosenberg (1981) la malattia può manifestarsi in tre forme cliniche: esordio precoce con segni piramidali ed extrapiramidali (tipo I); età di esordio intermedia con progressività ed interessamento cerebellare (tipo II); età di esordio tardiva con neuropatia periferica e segni cerebellari (tipo III).

Sindrome di Shy-Drager

Nel 1960 Shy e Drager hanno descritto una sindrome neurologica associata ad ipotensione ortostatica, che, nella forma completa, includeva i seguenti caratteri clinici: ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria e fecale, perdita della sudorazione, atrofia dell'iride, paralisi dei muscoli oculomotori, rigidità, tremore, ipocinesia ed impotenza. È interessante notare che Shy e Drager (1960) non hanno considerato la possibilità che il quadro neurologico sia caratterizzato da segni cerebellari. I reperti strumentali indicavano la presenza di un'atonia vescicale, la perdita del tono sfinterico anale, segni di lesione dei motoneuroni spinali (fascicolazioni, segni elettromiografici e reperto bioptico indicativi di degenerazione neurogena). Il quadro clinico esordiva nella quinta o sesta decade di vita ed era prevalente nel sesso maschile. La sindrome di Shy-Drager è una forma morbosa rara caratterizzata dalla presenza di segni degenerativi a carico di numerosi distretti. Questa sindrome è evidentemente distinta dal morbo di Parkinson con segni di insufficienza vegetativa; ma può costituire l'evoluzione naturale di alcuni casi di parkinsonismo, che inizialmente si siano manifestati come una forma tipica di morbo di Parkinson.

Nella sindrome di Shy-Drager sono presenti **segni neurologici** caratteristici dell'atrofia multisistemica, che possono comparire prima o dopo l'insorgenza dell'insufficienza vegetativa. In molti casi il quadro è caratterizzato da una sindrome parkinsoniana, in cui spesso è possibile osservare una prevalenza della rigidità sul tremore e sull'acinesia. In altri pazienti i sintomi neurologici di esordio sono caratterizzati da una sintomatologia cerebellare con atassia e tremore. Con la progressione della malattia compaiono anche segni piramidali, amiotrofie o alterazioni della motilità oculare, che raramente costituiscono il quadro di esordio della malattia.

I segni di **insufficienza vegetativa** rappresentano spesso il quadro di esordio della sindrome di Shy-Drager. Possono colpire qualunque distretto innervato dal sistema nervoso vegetativo. Una riduzione della libido o la comparsa di impotenza sono spesso il primo sintomo negli uomini. I disturbi della minzione compaiono, invece, in entrambi i sessi: in genere si tratta di incontinenza urinaria che, negli uomini, può essere erroneamente attribuita a cause prostatiche. Questi disturbi hanno spesso un carattere non grave o lentamente progressivo, che raramente induce a consultare il medico. Invece, la causa più frequente di richiesta di assistenza è costituita dalla comparsa di incertezza, vertigini o svenimenti durante la stazione eretta. In seguito è possibile osservare le crisi ortostatiche, che sono in genere caratterizzate da perdite di coscienza che compaiono gradualmente, nell'arco di mezzo minuto o poco più, quando il paziente è in piedi o passeggia. Più raramente, le crisi si presentano con attacchi bruschi, che simulano il quadro clinico prodotto da una insufficienza vascolare del tronco encefalico. In genere, le crisi sono precedute da dolore al collo, irradiato all'occipite, e si associano a disturbi visivi, ad esempio scotomi, barbagli o allucinazioni positive, che indicano la comparsa di un'ischemia dei lobi occipitali. Il paziente in genere cade in ginocchio o, più raramente, a terra e riferisce di poter riprendere la stazione eretta dopo aver atteso pochi minuti in posizione distesa. Le crisi ortostatiche generalmente non lasciano esiti.

Le ricerche strumentali mostrano che l'insufficienza vegetativa è caratterizzata da alte-

razioni di tutti i riflessi viscerali. Le alterazioni più studiate interessano i riflessi cardiovascolari e pressori in condizioni normali e dopo la somministrazione di farmaci (Bannister e coll. 1977, 1979; Niarchos e coll. 1978; Bannister 1979), la minzione (Kirby e coll. 1986) e la reflettività pupillare (Lowenstein e Loewenfeld 1950). L'uso di valutazioni strumentali dei riflessi vegetativi ha notevolmente ampliato le possibilità di seguire la progressione dei sintomi nei diversi distretti colpiti. Presso i principali centri di ricerca sono oggi disponibili metodiche di studio dei riflessi vegetativi; la loro applicazione è molto utile per studiare le caratteristiche fisiologiche del danno neurovegetativo e serve a confermare il sospetto diagnostico posto su base clinica. La diagnosi di certezza è comunque fornita soltanto dal riscontro autoptico, poiché la sindrome di Shy-Drager è caratterizzata da un reperto neuropatologico specifico, che consiste nella perdita dei neuroni ortosimpatici contenuti nelle colonne intermediolaterali del midollo spinale (Sung e coll. 1979; Oppenheimer 1980). Questa lesione che indica la patogenesi dei sintomi vegetativi, non è presente nel morbo di Parkinson. Oppenheimer (1980) ha valutato che nei pazienti con sindrome di Shy-Drager la perdita cellulare ammonta al 40-90% dei valori di controllo (con una media del 70%). È probabile che nella sindrome di Shy-Drager siano anche presenti lesioni a carico dei neuroni prepangliari parasimpatici: Sung e coll. (1979) hanno osservato perdita cellulare anche nelle colonne intermediolaterali sacrali e molti autori hanno riferito la presenza di lesioni del nucleo dorsale del vago (Bannister e Oppenheimer 1982). Rajput e Rozdilsky (1976) hanno invece osservato lesioni dei gangli ortosimpatici in un caso di parkinsonismo con insufficienza vegetativa.

ALTRE FORME MORBOSE

Sindrome dell'uomo rigido

Moersch e Woltman (1956) hanno descritto questa sindrome, che esordisce nella mezza età con una rigidità progressiva del tronco e delle porzioni prossimali degli arti, che riduce la motilità normale e conferisce al paziente l'aspetto di un "soldatino di legno" (Gordon e coll. 1967). Il disturbo motorio progredisce lentamente in modo simmetrico e può interessare, in modo meno grave, anche la muscolatura bulbare. Alla rigidità si associano spasmi muscolari dolorosi, che durano anche diversi minuti, e possono essere tanto forti da provocare fratture o lussazioni. Gli spasmi sono spesso scatenati da stimoli somestesici, acustici o da emozioni. L'esame neurologico in genere mostra soltanto un'accentuazione dei riflessi osteotendinei e l'assenza dei riflessi cutanei plantari.

Lo studio elettromiografico mostra, invece, la presenza di unità motorie normali che scaricano in continuazione: questo reperto è presente contemporaneamente in muscoli tra loro antagonistici e non scompare con i tentativi di rilassamento, né durante l'esecuzione di movimenti attivi o passivi. L'attività muscolare scompare, invece, durante il sonno, l'anestesia generale o spinale, il blocco nervoso e della giunzione neuromuscolare. Queste osservazioni, unite alla somiglianza clinica con il tetano, indicano l'esistenza di un meccanismo patogenetico centrale. Alcune ipotesi avanzate a questo riguardo hanno valutato soprattutto la possibilità di anomalie del controllo soprasegmentale dei circuiti riflessi spinali, una ipereccitabilità primaria dei neuroni fusimotori (Gordon e coll. 1967) o un danno degli interneuroni spinali (Howell e coll. 1979). Recentemente, Solimena e coll. (1988) hanno osservato la presenza di IgG oligoclonali nel liquor di un paziente con sindrome dell'uomo rigido. Il siero ed il liquor della paziente sono stati utilizzati per colorare sezioni dell'encefalo di ratto. È stata così ottenuta una colorazione immunoistochimica identica a quella che si osserva quando si usino anticorpi diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico. Questa importante osservazione indica la possibilità che la malattia abbia una patogenesi autoimmune e che sia caratterizzata da un dan-

no selettivo dei neuroni GABAergici. Secondo Layzer (1988), "se queste osservazioni saranno confermate in altri pazienti, sarà possibile affermare che la sindrome dell'uomo rigido costituisca il primo esempio di una malattia del sistema nervoso centrale causata da un autoanticorpo diretto contro uno specifico enzima. [...] È necessario ora valutare l'efficacia terapeutica delle terapie immunologiche nei pazienti con sindrome dell'uomo rigido".

Degenerazione corticobasale

Rebeiz e coll. (1968) hanno osservato tre pazienti colpiti da una sindrome con esordio in età adulta, caratterizzata da un quadro clinico simile a quello della sindrome di Steele-Richardson-Olszewski e da reperti neuropatologici alquanto diversi. Il quadro era iniziato con rigidità e impaccio motorio dei due arti di sinistra, a cui era seguita la comparsa di aprassia e di tremore. Con il progredire dei sintomi erano comparsi anche una paralisi verticale dello sguardo e segni parkinsoniani, piramidali e cerebellari. In contrasto con la scarsa specificità del quadro clinico, il reperto neuropatologico era molto caratteristico, poiché mostrava una grave atrofia delle regioni corticali precentrale e postcentrale, con perdita di neuroni e presenza di cellule rigonfie simili alle cellule di Pick. Vi era anche una perdita cellulare nella sostanza nera, con presenza di cellule pallide e rigonfie contenenti inclusioni citoplasmatiche che non possono essere caratterizzate in modo specifico. In un caso è stata osservata anche la degenerazione delle fibre cerebellotalamiche. Da qui deriva il nome nosografico di degenerazione cortico-dentato-nigrica, proposto dagli autori.

In seguito, Scully e coll. (1985) hanno riferito di un caso clinico con afasia ed aprassia, in cui la diagnosi è stata posta in base al reperto neuropatologico. Dickson e coll. (1986) hanno confermato la presenza di una grave perdita cellulare nella corteccia parietale anteriore, con presenza di cellule di Pick e alterazioni degli assoni e della mielina nel centro semiovale sottostante. Essi hanno anche osservato che l'ippocampo è generalmente risparmiato. A livello sottocorticale la perdita cellulare colpisce prevalentemente il globo pallido, il nucleo subtalamico, il nucleo rosso, il talamo, la sostanza nera, il locus coeruleus e il tegmento mesencefalico. In queste aree è possibile osservare cellule di Pick, in numero molto inferiore a quello osservato nella corteccia cerebrale. Secondo Gibb (1988b), la principale caratteristica neuropatologica osservata nella sostanza nera e nel locus coeruleus consiste nella presenza di inclusioni basofile o debolmente eosinofile dotate di un aspetto morfologico variabile. Alcune sono identiche ai corpi pallidi ed alla degenerazione cellulare del tipo corpi di Lewy; altre somigliano più ai corpi di Lewy o alla degenerazione neurofibrillare di tipo globoso. I tipici corpi di Lewy e i tipici ammassi neurofibrillari non sono, però, mai presenti nella degenerazione corticobasale.

FORME MORBOSE IPERCINETICHE

MORBO DI WILSON

La pubblicazione della tesi di laurea di Wilson (1912) rappresenta la prima opera di questo famoso neurologo inglese e costituisce ancor oggi uno studio anatomoclinico di alto valore. Questa pubblicazione fornisce la prima descrizione del morbo di Wilson, poiché i casi di pseudosclerosi descritti da Westphal (1883) e da Strümpell (1898) rappresentano in realtà forme ipocinetiche della malattia di Huntington (si veda pag. 324). L'espressione "pseudosclerosi di Westphal-Strümpell" è stata comunque usata come sinonimo di morbo di Wilson (Hall 1921) e lo è ancora adesso nella letteratura in lingua tedesca (Eicke 1957).

Wilson (1912) ha usato l'espressione "degenerazione lenticolare progressiva", per indicare i caratteri salienti di quella che oggi è considerata la forma distonica classica del morbo di Wilson. A causa della notevole variabilità di presentazione clinica (tabella 55), il sospetto diagnostico di questa malattia deve essere posto per numerose forme neurologiche, psichiatriche e internistiche oltre che nei casi con sintomi di esordio a carico dei sistemi scheletrico, cutaneo o genitale. Spesso il sospetto clinico è suffragato dall'indagine anamnestica, che indica la presenza di una tara familiare per disturbi del movimento; tuttavia, l'esistenza di un certo numero di casi asintomatici, il carattere recessivo della trasmissione ereditaria e la notevole variabilità della sintomatologia anche nell'ambito di una stessa famiglia (Walshe 1986) impongono di effettuare indagini cliniche e biochimiche anche nei soggetti con anamnesi negativa. I ritardi dovuti ad errori diagnostici possono avere conseguenze estremamente gravi per il paziente e sono fonte di responsabilità per il neurologo, poiché la prognosi della malattia è tanto migliore quanto più precoce è l'inizio del trattamento (Scheinberg e Sternlieb 1984).

Ereditarietà

Il carattere familiare del morbo è stato identificato fin dalla descrizione di Wilson. La modalità di trasmissione autosomica recessiva è stata definita per la prima volta da Hall (1921) e poi confermata da Bearn (1960). Il morbo di Wilson è diffuso in tutto il mondo, con una prevalenza media di 30 casi per milione di abitanti. Nei soggetti eterozigoti (portatori, cioè, di un solo gene della malattia) non compaiono segni clinici; la loro prevalenza nella popolazione normale è approssimativamente dello 1,1% (Scheinberg e Sternlieb 1984). Le ricerche di genetica molecolare hanno recentemente permesso di scoprire che il gene del morbo di Wilson è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13 (Bowcock e coll. 1987; Yuzbasiyan-Gurkan e coll. 1987). Il gene che sintetizza la transferrina è invece localizzato sul cromosoma 3 (Weitkamp 1983), il che conferma che la malattia non dipende da alterazioni della sintesi di questo enzima. In questa, così come in altre malattie ereditarie, gli studi di genetica molecolare permetteranno di effettuare importanti progressi nella diagnosi precoce della malattia (si veda, ad esempio, pag. 310).

Sintomatologia

Il morbo di Wilson è caratterizzato dall'associazione di sintomi a carico del sistema nervoso (neurologici e psichiatrici) con segni di insufficienza epatica. Accanto ai quadri sintomatologici completi è possibile osservarne altri con soli sintomi neurologici o epatici. La

Tab. 55 - Quadri clinici di esordio del morbo di Wilson

Segni e sintomi	*Quadro clinico*
Neurologici	Distonia Sindrome cerebellare Sindrome parkinsoniana Altro disturbo del movimento
Psichiatrici	Aggressività Disturbo della personalità Schizofrenia Psicosi distimica
Epatologici	Incremento persistente ed asintomatico delle transaminasi Epatite acuta Epatite cronica Epatite fulminante Cirrosi
Ematologici	Alterazioni della coagulazione (ecchimosi, sanguinamenti prolungati, epistassi) Ipersplenismo Anemia emolitica
Nefrologici	Insufficienza tubulare prossimale (aminoaciduria, iperfosfaturia, ipercalciuria, glicosuria) Insufficienza tubulare distale (perdita di potassio, insufficiente concentrazione) Insufficienza tubulare prossimale e distale (uricosuria, insufficiente acidificazione, perdita di bicarbonati) Nefrolitiasi Nefrocalcinosi
Ortopedici	Rachitismo resistente alla vitamina D Osteoporosi, fratture frequenti Osteomalacia Osteoartrite Osteocondrite dissecante Artrite degenerativa precoce
Dermatologici	Pigmentazione cutanea Angiomi aracniformi
Ginecologici	Oligomenorrea, amenorrea

distinzione classica in due forme cliniche con interessamento neurologico (la "forma pseudosclerotica", in cui il tremore costituisce il sintomo prevalente, e la "degenerazione epatolenticolare progressiva", in cui prevale invece la distonia; Scheinberg e Sternlieb 1984) non ha rilevanza patogenetica o prognostica e verrà, perciò, tralasciata. Del pari non ha più valore la distinzione delle forme ad esordio giovanile, con evoluzione rapida, da quelle croniche che esordiscono più tardivamente (Denny-Brown 1964). È comunque utile ricordare che i segni neurologici sono prevalentemente caratterizzati da distonia e da tremore; i movimenti coreici e coreoatetosici compaiono raramente e, nei casi in cui sono presenti, hanno sempre un carattere molto invalidante (Scheinberg e Sternlieb 1984).

Segni neurologici

La malattia si manifesta inizialmente con segni neurologici all'incirca nel 40% dei casi; l'età di esordio è molto variabile (da 5 a 50 anni e più, Walshe 1986), ma nella maggior parte

dei pazienti essa cade nella seconda o nella terza decade di vita (Scheinberg e Sternlieb 1984). In genere i primi sintomi consistono nella comparsa di movimenti involontari degli arti o della faccia, associati ad alterazioni della coordinazione e del tono muscolare. Non esiste un quadro clinico paradigmatico, per cui è buona regola eseguire indagini biochimiche sia nei casi in cui l'esame neurologico fornisca dati incongruenti che nei casi clinici apparentemente paradigmatici. Ad esempio, un bambino, da me osservato di recente, presentava una distonia focale dell'arto superiore e nistagmo; in questo caso c'è una doppia incoerenza, perché, in primo luogo, non è normale che la distonia si associ a nistagmo; inoltre, le forme distoniche dell'infanzia esordiscono generalmente in un arto inferiore. La semplicità degli esami biochimici, necessari per fare diagnosi, e il loro basso costo, impongono comunque di eccedere nell'eseguire tali indagini, che devono essere richieste tutte le volte in cui la presenza del morbo di Wilson non possa essere esclusa. Conviene, comunque, riferire alcune presentazioni cliniche tipiche della malattia.

La disartria è molto frequente, e può costituire a lungo un sintomo isolato; in molti casi la disartria è l'espressione di una **distonia** facciale e laringea ed è frequentemente associata a movimenti distonici rapidi (ad esempio, delle articolazioni falangee o degli arti) o a contratture distoniche prolungate (ad esempio, degli arti o, più frequentemente, del tronco). In molti casi, la distonia facciale produce alcune limitazioni funzionali caratteristiche, ad esempio l'impossibilità di fischiare, l'incapacità di sollevare il palato molle oppure la limitazione in ampiezza ed estensione dei movimenti della lingua, la perdita di saliva dalla bocca. La comparsa di distonia facciale spiega anche la presenza di due sintomi estremamente caratteristici: un ghigno non appropriato che diventa poi costante (il riso sardonico), un grido o sibilo inspiratorio di tonalità acuta che disturba molto sia il paziente che chi l'ascolti. I movimenti distonici degli arti sono spesso accentuati dai movimenti volontari, il che produce comunemente alterazioni dell'andatura e della capacità di usare efficacemente gli arti superiori. In alcuni casi il sintomo di esordio consiste nella perdita di agilità delle dita di una mano o in difficoltà dell'andatura; nei casi in cui la sintomatologia progredisca lentamente questi sintomi possono essere trascurati per molti anni. Il quadro distonico si aggrava progressivamente, poiché interessa nuovi distretti mentre si accentua in quelli già colpiti, come ha descritto Wilson (1912) nei casi clinici da lui osservati. Le posture distoniche divengono gradualmente fisse e producono deformità assiali e degli arti.

In molti dei pazienti che presentano **tremore** è possibile osservare segni di tipo parkinsoniano o cerebellare. Non manca mai una componente posturale, sia prossimale che distale; talora il tremore posturale è molto lieve ed incostante e può essere evidenziato con semplici esercizi motori. Si richiede, ad esempio, al paziente di battere ritmicamente le dita con il braccio proteso, il che provoca comunemente la comparsa di oscillazioni ritmiche dell'arto. In altri casi, invece, il tremore assume un aspetto talora definito "a battito d'ala" e può presentare intensità ed ampiezza anche molto accentuate. Il quadro clinico può presentare anche segni parkinsoniani, cioè un tipico tremore a riposo, che si accentua con l'emozione e si attenua (se non scompare) con i movimenti. In questi casi è generalmente presente anche un'evidente micrografia, mentre gli altri segni parkinsoniani (amimia, ipofonia, bradicinesia, rigidità) sono spesso di entità lieve. Nei casi in cui il quadro clinico si arricchisca di segni cerebellari è possibile osservare tremore intenzionale e dismetria durante l'esecuzione delle prove indice-naso e calcagno-ginocchio, difficoltà nell'uso degli utensili e delle stoviglie e atassia della marcia.

Segni psichici

Nel 20% dei casi i segni psichici precedono

la comparsa delle alterazioni neurologiche ed epatiche (Scheinberg e Sternlieb 1984). Il quadro clinico è molto variabile: la sintomatologia può essere del tutto indistinguibile da quella di una grave psicosi, di una demenza o di un disturbo di personalità con comportamenti asociali. Nei casi in cui compaiano deliri paranoici o sintomi maniaco-depressivi, questi possono configurare un quadro clinico del tutto indistinguibile da quello della schizofrenia o di una psicosi ciclotimica.

Il sintomo più comune è la comparsa di un temperamento impulsivo e antisociale; talora vi sono comportamenti aggressivi, plateali o esibizionisti, la pratica di promiscuità sessuale, atteggiamenti menzogneri o l'abitudine a rubare. Non è raro che gli attriti tra un giovane paziente e i genitori provochino il ricorso allo psichiatra e che questi noti una povertà delle capacità di giudizio o alterazioni della personalità tali da giustificare il ricovero in un ambiente psichiatrico. È abbastanza comune osservare una perdita di rendimento scolastico, dovuta sia alle difficoltà motorie di scrittura e della parola, che ad una difficoltà dell'attenzione aggravata da variazioni improvvise del tono dell'umore. Più raramente è possibile osservare la comparsa di un quadro nevrotico caratterizzato da ansia (in forma cronica o con attacchi acuti), da ipocondria oppure da ossessività.

Altri segni

Come si dirà più avanti, il fegato è la sede del difetto enzimatico che caratterizza il morbo di Wilson; insieme all'encefalo, quest'organo subisce i principali danni da accumulo del rame in eccesso. I segni epatici sono caratterizzati da una progressiva insufficienza epatica, talora fulminante, che, nei casi non trattati, progredisce inevitabilmente fino alla cirrosi. In un certo numero di pazienti si sviluppano anche calcoli biliari, che sono probabilmente la conseguenza di episodi emolitici e possono restare a lungo asintomatici. L'anemia emolitica è probabilmente dovuta all'azione diretta del rame sulle membrane degli eritrociti. L'insufficienza epatica è anche alla base dell'allungamento del tempo di coagulazione; l'associazione di alterazioni della coagulazione e di anemia emolitica è una caratteristica specifica del morbo di Wilson.

L'accumulo granulare del rame nella membrana di Descemet (probabilmente sotto forma di proteinato di rame) provoca la formazione dell'anello di Kayser-Fleischer (Kayser 1902; Fleischer 1912), che è un reperto patognomonico del morbo di Wilson. I primi accumuli avvengono in alto (alle ore 12) e diffondono verso il basso, medialmente e lateralmente, in modo da circondare la cornea; in seguito si creano nuovi depositi al di sotto della cornea (alle ore 6) che diffondono verso l'alto fino a incontrare i precedenti (Cairns e Walshe 1971). È opinione comune che l'anello di Kayser-Fleischer sia un reperto costante del morbo di Wilson; da ciò deriva, perciò, l'affermazione che è possibile escludere la presenza della malattia nei casi in cui l'osservazione con la lampada a fessura non mostri la presenza dell'anello (Scheinberg e Sternlieb 1984). Nel corso degli ultimi anni, però, è stata raccolta più di una osservazione di casi clinici tipici privi di questo importante reperto. Herishanu e Loewinger (1972) hanno osservato un paziente che presentava solo segni distonici, in cui non era presente l'anello di Kayser-Fleischer. Ross e coll. (1985) hanno poi riferito di un altro caso di morbo di Wilson, con interessamento neurologico ed esordio tardivo, privo dell'anello di Kayser-Fleischer. Scheinberg e coll. (1986) hanno osservato che i depositi lipidici, che si accumulano con l'età nelle membrane di Bowman e di Descemet, possono interferire con l'osservazione dell'anello di Kayser-Fleischer. Infine, anche noi abbiamo osservato un caso di morbo di Wilson, con interessamento neurologico, privo di questo importante reperto. A questo proposito, J.M. Walshe (comunicazione personale) ritiene che la maggior parte delle casistiche cliniche sulla incidenza dell'anello di Kayser-Fleischer riguardino individui

anglosassoni con occhi chiari, in cui l'osservazione mediante lampada a fessura permette di rivelare anche la presenza di depositi anulari molto sottili; l'impressione di Walshe è che negli individui con occhi scuri l'osservazione con lampada a fessura non consenta di individuare l'anello di Kayser-Fleischer in tutti i casi in cui esso è presente.

Nel morbo di Wilson sono sempre presenti alterazioni renali che, nella maggior parte dei casi, non producono segni clinici di rilievo. Gli esami di laboratorio mostrano sempre un incremento della calciuria e della fosfaturia, e la presenza di aminoaciduria e peptiduria; la presenza di calcoli renali è, in conseguenza, un reperto molto frequente; in molti casi sono anche presenti alterazioni del filtrato glomerulare, proteinuria, difetti di acidificazione delle urine ed ematuria microscopica. Le alterazioni metaboliche di origine renale costituiscono la causa principale dei sintomi a carico del sistema scheletrico. Le alterazioni scheletriche sono costanti e possono essere evidenziate con esami radiologici anche nei casi in cui siano asintomatiche. Il reperto più comune è dato dalla presenza di noduli di Schmorl e di restringimento degli spazi discali. Vi sono poi altre lesioni di natura diversa: dalla semplice riduzione del tono calcico, ad alterazioni degenerative articolari, condrocalcinosi oppure, di rado, osteomalacia con pseudofratture. Saito (1987) ha osservato che nel 7% dei pazienti della sua ampia casistica il morbo di Wilson è esordito con artralgie in un ginocchio.

Anche le anomalie cardiache sono molto frequenti, poiché secondo Kuan (1987) il 34% dei pazienti presenta alterazioni elettrocardiografiche. Vi è poi un'elevata incidenza di oligomenorrea o amenorrea, associata all'incremento dei livelli plasmatici di testosterone ed alla riduzione dei livelli di estradiolo (Kaushansky e coll. 1987).

Neurobiologia

Gli studi neuropatologici, avviati da Wilson (1912), hanno permesso di identificare gli organi in cui la malattia produce le lesioni principali, ma non hanno fornito indicazioni sulla patogenesi del morbo. Le ricerche biochimiche hanno permesso poi di chiarire alcuni aspetti del difetto metabolico e hanno fornito i parametri di base per la diagnosi e la terapia.

Anomalie biochimiche

Il rame è un elemento essenziale per la vita dell'uomo ed è contenuto in numerosi enzimi fondamentali, tra cui la citocromo *c* ossidasi, la superossido dismutasi, la tirosinasi e la dopamina β-idrossilasi. Esistono, poi, circa una dozzina di proteine di alto peso molecolare contenenti rame, tra cui la ceruloplasmina e le metallotioneine (Scheinberg e Sternlieb 1960). Secondo Patten (1988), la presenza degli ioni metallici all'interno di complessi enzimatici è la conseguenza dell'evoluzione dei processi biologici, poiché i primi sistemi enzimatici erano probabilmente costituiti da metalli capaci di ridurre le barriere energetiche e di facilitare, pertanto, il trasferimento di elettroni e le reazioni chimiche. In seguito, l'evoluzione delle strutture chimiche ha portato all'aggregazione di gruppi pirrolici intorno alle molecole metalliche e, poi, all'aggregazione di strutture proteiche intorno ai gruppi pirrolici. Da qui deriva la tipica organizzazione di taluni enzimi, che sono composti da uno ione metallico attivo circondato da gruppi pirrolici e da costituenti proteici. L'organismo umano contiene approssimativamente 80 mg di rame. La quantità di metallo assorbita rappresenta una percentuale costante della quantità di rame ingerita. I meccanismi omeostatici non riducono l'assorbimento; pertanto, in caso di ingestione eccessiva viene incrementata la quantità di rame escreto nella bile. Nel caso in cui vi sia un difetto della capacità di escrezione il rame si accumula prima nel fegato, poi nel cervello e infine in tutti gli altri organi.

Wilson (1912) ha ipotizzato che i sintomi neurologici del morbo fossero causati dall'a-

zione di una sostanza tossica responsabile anche della cirrosi epatica. Nel corso degli anni successivi, diversi dati hanno permesso di precisare l'ipotesi che la tossicità sia dovuta all'accumulo di metalli. Ad esempio, Gerlach e coll. (Gerlach e Rohrschneider 1934; Fleischer e Gerlach 1934) hanno ritenuto che l'anello di Kayser-Fleischer contenga argento. In seguito, dopo la scoperta che la carenza di rame produce una malattia demielinizzante negli agnelli neonati, Mandelbrote e coll. (1948) hanno studiato la quantità di rame escreta nelle urine di una dozzina di pazienti colpiti da diverse malattie neurologiche, tra i quali vi era un paziente con morbo di Wilson. Da qui sono derivate le ricerche di Cumings (1948), il quale ha osservato che la cupruria elevata è una caratteristica costante del morbo di Wilson. L'eccessiva cupruria non causa una deplezione di rame, come supposto inizialmente, ma rappresenta la conseguenza dell'eccessiva quantità di metallo presente nel fegato e nel plasma. È divenuto allora chiaro che il morbo di Wilson è caratterizzato da un'alterazione biochimica opposta a quella osservata nella malattia demielinizzante degli ovini, cioè da una tossicosi del fegato e del cervello.

Scheinberg e Gitlin (1952) hanno poi scoperto che nel plasma della quasi totalità dei pazienti vi è carenza di ceruloplasmina, una delle proteine contenenti rame. La ceruloplasmina è sintetizzata nel fegato. Il suo compito è quello di legare prontamente il rame che, assorbito con il cibo, giunge al fegato attraverso il circolo portale poiché il rame libero è molto tossico ed è normalmente presente nel plasma solo in quantità minime (Peters e Walshe 1966; Peters e coll. 1966). La quota di metallo che non si lega alla ceruloplasmina viene accumulata nelle metallotioneine (Scheinberg e Sternlieb 1960) oppure è segregata nei lisosomi, prima di venir coniugata con una proteina ad alto peso molecolare ed essere escreta nella bile in forma non riassorbibile (Frommer 1971; Gollan e Deller 1973). Nel morbo di Wilson c'è un'alterazione del meccanismo di escrezione biliare (Sternlieb 1980), il che provoca un accumulo di rame libero nel plasma, che è parzialmente compensato da un'incremento dell'eliminazione per via renale. L'accumulo di rame libero nei tessuti provoca i danni osservati nella malattia, come è dimostrato dagli effetti terapeutici della terapia chelante, che non interferisce in alcun modo con il meccanismo patogenetico del processo morboso. Il ruolo svolto dalla ceruloplasmina e dalle altre proteine non è stato finora chiarito in dettaglio; la mancanza di uniformità dei reperti biochimici suggerisce che vi possa essere più di un'alterazione metabolica. Lo studio di cellule in coltura ha mostrato che i fibroblasti di pazienti con il morbo di Wilson non sono in grado di smaltire il rame in modo normale (Goka e coll. 1976; Camarkis e coll. 1980). Questi dati indicano che il morbo di Wilson è caratterizzato da un'alterazione biochimica, legata al metabolismo del rame, che è presente in tutte le cellule dell'organismo.

Anatomia patologica

Il difetto dell'escrezione biliare del rame ne causa l'accumulo nel fegato e provoca alterazioni neuropatologiche in quest'organo molti anni prima che l'azione tossica si manifesti in altri distretti (Sternlieb 1980; Dorney e coll. 1986).

Le alterazioni epatiche iniziano dopo la nascita, poiché durante la vita fetale l'escrezione di rame è controllata dall'unico gene sano della madre. La steatosi epatica produce prima alterazioni ultrastrutturali delle membrane mitocondriali (sia delle creste, che della matrice). Da questo stadio l'alterazione può progredire, anche in assenza di sintomi epatici, in una cirrosi mista, micronodulare e macronodulare. Questo quadro è presente in ogni paziente che abbia sintomi neurologici, ed è destinato a manifestarsi prima o poi con una epatite, che in molti casi costituisce la causa di morte. L'epatite tossica può avere un carattere clinico acuto, subacuto o cronico, ed è caratterizzata da reperti istologici non spe-

cifici, ad esempio, da depositi di grasso, da reperti infiammatori, da aree di fibrosi, da depositi di lipofuscina, da necrosi degli epatociti (Scheinberg e Sternlieb 1984).

Nelle prime fasi di malattia il rame in eccesso è distribuito nel citoplasma degli epatociti; in seguito, il metallo è concentrato nei lisosomi, dove non produce danni finché non supera le capacità di accumulo di questi organelli. Quando ciò accade, il rame entra nel circolo ematico, attraversa liberamente la barriera ematoencefalica e si deposita nel cervello. Qui la tossicosi produce un reperto macroscopico abbastanza caratteristico, con rammollimento, atrofia, pigmentazione e degenerazione cistica dei gangli motori, e in particolare del putamen. Inoltre, è possibile osservare anche degenerazione della sostanza bianca, dilatazione dei ventricoli, degenerazione e alterazioni spongiosiche della corteccia cerebellare e del nucleo dentato, oltre che mielinolisi pontina.

L'esame microscopico permette di evidenziare la presenza di tre tipi di cellule gliali alterate. Il reperto più caratteristico è rappresentato dalle cellule descritte da Opalski (1930), che hanno dimensioni grandi e forma rotonda, possiedono un citoplasma grossolanamente granulare e un nucleo ovale, spesso posto in posizione eccentrica. Nei preparati colorati con ematossilina-Van Gieson queste cellule acquistano un colore giallo bruno; sono presenti in scarso numero nel neostriato, ma abbondano nel nucleo subtalamico, nel globo pallido, nel talamo e nella parte reticolata della sostanza nera. Nella corteccia cerebrale e in numerose formazioni sottocorticali sono anche presenti cellule di Alzheimer di primo e di secondo tipo.[66]

È importante notare che, sia nel fegato che nel cervello, c'è una sostanziale mancanza di correlazione tra l'entità delle lesioni neuropatologiche ed il quadro clinico. È possibile osservare prove di funzionalità epatica normali in pazienti che abbiano già una cirrosi, così come possono esservi capacità intellettive normali e nessun sintomo neurologico o psichico in soggetti con atrofia cerebrale e ipodensità ben evidenti all'esame radiotomografico (Williams e Walshe 1981; Dettori e coll. 1984). Questa considerazione desta ancor più meraviglia se si considera che le ricerche sperimentali hanno mostrato che il rame (1) interferisce con la polimerizzazione della tubulina, la depolimerizzazione dei microtubuli e l'accumulo di monoamine nel cervello, (2) inibisce l'ATPasi legata alla pompa sodio/potassio e (3) inibisce la dopamina β-idrossilasi. Il rame è in grado, cioè, di interferire con la normale attività del sistema nervoso prima ancora di provocare danni da accumulo. D'altra parte, secondo Starosta-Rubinstein e coll. (1987) lo studio dei reperti ottenuti con risonanza magnetica nucleare mostra che la distonia e la bradicinesia sono in correlazione con le lesioni del putamen, mentre la disartria è in correlazione con le lesioni del putamen e del nucleo caudato.

Terapia

Le prime terapie disintossicanti sono state eseguite con successo da Cumings (1951) e da Denny-Brown e Porter (1951) con il chelante 2,3-dimercaptopropanolo (dimercaprolo, *British anti-lewisite*). In seguito, Walshe (1956) ha osservato che la penicillamina (dimetilcisteina) ha una più efficace azione chelante sul rame ed offre il vantaggio di poter essere somministrata per via orale.

66. Alzheimer (1910) ha descritto due tipi di cellule gliali reattive. Le cellule di primo tipo sono molto rare, hanno nuclei molto grandi e un nucleolo intensamente basofilo. Il pericario ha un diametro di circa 30 μm e, quando è visibile, mostra un colore poco intenso. Le cellule di secondo tipo sono più comuni, hanno nuclei di dimensioni normali (inferiori a 15 μm) di forma non rotonda (ovale o reniforme), con citoplasma indistinto o invisibile. Le cellule di Opalski sono cellule di Alzheimer di primo tipo in via di degenerazione (Gullotta 1980).

La **penicillamina** rappresenta oggi il farmaco di più largo impiego, che consente alla maggior parte dei pazienti di condurre una vita perfettamente normale. Nella pratica clinica, il farmaco è abitualmente associato a piridossina per prevenire i possibili effetti di antagonismo nei confronti di questa vitamina (tabella 57) (Gibbs e Walshe 1966). Se non compaiono effetti collaterali la terapia deve essere somministrata indefinitamente. La penicillamina può provocare effetti collaterali mediante due meccanismi. In primo luogo, sono da considerare i danni legati all'attività chimica del chelante, che danneggia il collagene e il tessuto elastico della pelle e provoca la comparsa di cute lassa, di dermopatie da compressione o di elastosi perforante (Katz 1967). Questi effetti dipendono dalla dose e recedono gradualmente dopo la sospensione del farmaco. In secondo luogo va tenuta presente la comparsa di reazioni di natura immunitaria. Le reazioni allergiche alla penicillamina compaiono nelle prime settimane di terapia e si accompagnano a febbre, eritemi o, più raramente, leucopenia o trombocitopenia. In questi casi è necessario sospendere temporaneamente la terapia, che in genere può essere ripresa con un incremento graduale dei dosaggi, se necessario in associazione con terapia corticosteroidea. Le reazioni immunitarie tardive sono più temibili, poiché possono provocare la comparsa della sindrome di Goodpasture, di lupus eritematoso sistemico, di pemfigo, di miastenia o di nefrite da immunocomplessi. Non sempre queste forme regrediscono dopo la sospensione della terapia (Bucknall 1977; Walshe 1981; Scheinberg e Sternlieb 1984); di queste, la complicanza più comune è rappresentata dalla nefrite, per cui è necessario eseguire controlli periodici per identificare tempestivamente la comparsa di proteinuria.

Una ridotta percentuale di pazienti non risponde alla terapia con penicillamina. Si tratta in genere di casi in cui la terapia è iniziata tardivamente, quando la sintomatologia è già conclamata. Alcuni di questi pazienti traggono giovamento dalla somministrazione di **dimercaprolo** e poi da una terapia di mantenimento con penicillamina. I pazienti che non rispondono a questi farmaci, oppure non li tollerano, possono essere trattati con un altro chelante, la **trietilenetetramina**, che è dotata di un'efficacia analoga a quella della penicillamina e di una migliore tollerabilità (Walshe 1982). Vi sono, però, altri pazienti (molto pochi, in realtà) i quali purtroppo non rispondono in modo adeguato ad alcun trattamento e vanno incontro a un aggravamento progressivo e inesorabile fino alla morte che giunge per insufficienza epatica nell'arco di settimane o mesi.

La terapia chelante ha reso inattuale l'uso di diete austere. È comunque opportuno consigliare ai pazienti di non assumere alimenti ad alto contenuto di rame, ad esempio: fegato, funghi, frutta secca, cioccolato, frutti di mare e crostacei. Recentemente è stato osservato che la somministrazione di **sali di zinco** inibisce l'assorbimento del rame nel tubo gastroenterico, poiché attiva le metallotioneine che svolgono un'azione di controllo sull'assorbimento del rame (Brewer e coll. 1983; Hoogenraad e coll. 1984; Van-Caillie-Bertrand e coll. 1985). Questa terapia è di notevole interesse poiché si basa su un meccanismo d'azione diverso da quello della chelazione. Le ricerche condotte finora hanno mostrato che la somministrazione di sali di zinco previene efficacemente l'accumulo del rame nei pazienti che siano stati già trattati con terapia chelante e può essere usata come terapia di mantenimento (Hill e coll. 1987; Hoogenraad e coll. 1987; Brewer e coll. 1987a, b). Vi sono ancora dubbi, invece, sulla utilità di usare lo zinco fin dall'inizio del trattamento, come proposto da Hoogenraad e coll. (1987), poiché i sali di zinco producono i loro effetti in modo lento e graduale. A questo proposito, però, è necessario considerare che, nelle fasi iniziali di trattamento, la terapia con penicillamina produce in molti casi un aggravamento della sintomatologia (Walshe 1986; Brewer e coll. 1987c), che può essere forse evitato con l'uso dei sali di zinco. Infine, l'uso dei sali di zinco apre nuo-

ve prospettive nella terapia delle pazienti gravide. Walshe (1977) ha affermato che la terapia con penicillamina costituisce un trattamento da somministrare con sicurezza durante la gravidanza; d'altro canto, però, vi sono dati indicativi di un'azione teratogena sia della penicillamina che della trietilenetetramina negli animali (Keen e coll. 1982) e c'è il rischio di provocare una sindrome fetale da chelanti. La terapia con sali di zinco, teoricamente più sicura per le pazienti gravide, è stata somministrata con successo a due pazienti che hanno partorito figli in buona salute (Brewer e coll. 1988).

L'uso dei **trapianti di fegato** nel morbo di Wilson si basa sulla considerazione che il difetto metabolico agisce in primo luogo sul metabolismo di quest'organo. A differenza delle terapie mediche finora disponibili, il trapianto di fegato incide a livello del processo patogenetico della malattia, poiché l'applicazione di un fegato sano consente una normale escrezione del rame. Il trapianto di fegato è una pratica chirurgica ormai collaudata, il cui uso come terapia radicale nel morbo di Wilson è limitato dalla bassa percentuale di sopravvivenza, poiché la prognosi dei trapianti è attualmente inferiore a quella del morbo di Wilson in trattamento con farmaci. Il trapianto di fegato costituisce, però, l'unica terapia possibile nei casi con decorso progressivo resistenti alla terapia e va certamente eseguito nei pazienti con danni epatici irreversibili e in imminente pericolo di vita (Starzl e coll. 1971). Polson e coll. (1987) hanno trattato due pazienti con gravi epatopatie e con segni neurologici, in cui il trapianto dell'organo ha prodotto la scomparsa completa della sintomatologia.

Criteri diagnostici

La diagnosi del morbo di Wilson non è sempre facile, poiché: (1) è talora difficile avere il sospetto clinico della esistenza di questa malattia; (2) il sospetto clinico deve essere sempre confermato dai dati di laboratorio. È importante sottolineare che le analisi biochimiche, necessarie per fare diagnosi di morbo di Wilson, sono caratterizzate da un elevato grado di variabilità; l'affidabilità dei dati dipende essenzialmente dalla correttezza metodologica dell'analisi e dalla qualità dei reagenti usati. L'importanza delle decisioni che dipendono da questi esami richiede, in sostanza, che essi vengano eseguiti presso laboratori specializzati nella biochimica del morbo di Wilson, in cui i dosaggi vengano eseguiti regolarmente, non episodicamente.

La conferma diagnostica si basa in primo luogo sulla valutazione dei dosaggi plasmatici ed urinari del rame e della ceruloplasmina (tabella 56). Nel 96% dei casi di morbo di Wilson, la quantità di ceruloplasmina contenuta nel plasma è inferiore a 20 mg/100 ml; nella totalità dei casi è inferiore a 30 mg/100 ml (Sternlieb e coll. 1987). Nel 4% dei casi vi è, quindi, una certa sovrapposizione tra i valori di ceruloplasmina osservati nel morbo di Wilson e i valori normali. La misurazione del rame totale contenuto nel plasma fornisce, invece, dati inutili e talora fuorvianti; infatti, la riduzione del rame contenuto nella ceruloplasmina (circa 50 μg/100 ml, se questa ha una concentrazione di 20 mg/100 ml) compensa l'incremento del rame non legato alla ceruloplasmina e dà valori spesso normali. In molti casi, quindi, la diagnosi si basa su due elementi: la presenza di una ridotta concentrazione di ceruloplasmina e dell'anello di Kayser-Fleischer. La negatività di questi esami non consente, però, di escludere la diagnosi.

Nella maggior parte dei pazienti con sintomi neurologici l'escrezione urinaria di rame supera 100 μg/24 ore.[67] Secondo Scheinberg e Sternlieb (1984) lo studio dell'escrezione uri-

67. Il prelievo di urine deve essere fatto con molta cura, poiché la misura di valori così bassi di rame può essere alterata da qualunque fonte esterna di rame.

Tab. 56 - Ricerche necessarie per confermare la diagnosi di morbo di Wilson

Esami di laboratorio[1]	*Morbo di Wilson*
Ceruloplasmina sierica (20-40 mg/100 ml)	0-30
Rame urinario (<40 μg/24 ore)	>80
Ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer (assente)	quasi sempre presente
Rame sierico (90-140 μg/100 ml)[2]	10-100
Rame epatico (<50 μg/g di tessuto secco)[3]	>100
Biopsia epatica (reperto normale o non specifico)[3]	alterazioni tipiche

1 I valori normali sono indicati tra parentesi.
2 Questo esame fornisce spesso valori poco indicativi.
3 Questo esame non è necessario qualora i primi tre esami indichino concordemente le presenza della malattia.

naria di rame dopo la somministrazione di penicillamina non rappresenta, invece, una prova attendibile. In taluni casi di interpretazione dubbia è indispensabile proseguire le indagini mediante lo studio di una biopsia epatica. È necessario eseguire due prelievi bioptici con aghi privi di rame: il primo serve per lo studio istologico del fegato, il secondo deve essere inviato ad un laboratorio specializzato per la determinazione del rame. La determinazione del rame epatico rappresenta la prova più indicativa, poiché vi è un'assenza di sovrapposizione tra i valori normali e quelli patologici (tabella 56). Nella maggior parte dei pazienti non trattati il rame epatico supera il valore di 250 μg/g di tessuto secco (Sternlieb e Scheinberg 1968). Con la progressione della malattia, il rame si mobilizza dai depositi epatici per accumularsi in altri organi; in questi casi, però, il metallo non scende mai al di sotto di 100 μg/g di tessuto secco, per cui è possibile affermare che il primo valore consenta la diagnosi, mentre il secondo sia molto indicativo per la diagnosi. È anche importante distinguere il morbo di Wilson dalle sindromi colestatiche in cui si osserva un incremento sia del rame contenuto nel fegato che della ceruloplasmina plasmatica, accanto a lesioni istologiche indicative di colestasi (Goldfischer e coll. 1980).

TREMORI

Le principali forme morbose caratterizzate dalla comparsa di tremore patologico sono elencate nella tabella 14. Nella pratica clinica è necessario distinguere i tremori associati a lesioni cerebellari da quelli dovuti a disturbi

Tab. 57 - Terapia medica del morbo di Wilson.

Principio attivo	*Denominazione commerciale*	*Dosaggio giornaliero*
Farmaci chelanti		
Penicillamina	Pemine capsule 150 mg	
	Sufortan confetti 300 mg	1-1,5 g[1]
Dimercaprolo	B.A.L. fiale 100 mg	0,3 g[2]
Trietilenetetramina	(non disponibile in commercio)	1-1,5[3]
Riduzione dell'assorbimento di rame		
Dieta		
Sali di zinco	Solfato, acetato, gluconato di zinco	200-300 mg di Zn^{3}

1 Tre o quattro somministrazioni al dì, per via orale, a stomaco vuoto; in genere si associa piridossina (25 mg al dì, in un'unica somministrazione).
2 Una sola somministrazione al dì, in muscolo.
3 Due o tre somministrazioni al dì, per via orale, a stomaco vuoto.

Tab. 58 - Caratteri differenziali tra il tremore essenziale ed il morbo di Parkinson (da Koller 1987).

	Morbo di Parkinson	*Tremore essenziale*
Dati clinici		
Anamnesi familiare	In genere negativa	Positiva nel 50% dei casi
Richiesta di intervento medico	Precoce	Generalmente tardiva
Età di esordio	Adulta o presenile	Variabile (dall'infanzia all'età senile)
Tipo di tremore	A riposo	Posturale e cinetico
Topografia prevalente	Mani, gambe	Mani, testa, laringe
Evoluzione	Progressiva	Lentamente progressiva, con prolungate fasi stazionarie
Altri segni parkinsoniani (bradicinesia, rigidità, instabilità posturale)	In genere presenti	Sempre assenti
Risposta al trattamento		
Alcol	Nessun effetto	Riduzione significativa del tremore
l-DOPA	Efficace	Inefficace
Propanololo	Talora efficace	Efficace
Primidone	Inefficace	Efficace

del movimento non cerebellari. A questo riguardo, il criterio diagnostico più importante è costituito dall'analisi della frequenza del tremore, che nelle sindromi cerebellari generalmente non supera 4 Hz. L'analisi delle variazioni del tremore in relazione ai movimenti volontari costituisce un criterio talora impreciso. Questa affermazione è valida soprattutto nel caso dei tremori posturali, che sono presenti in numerose forme morbose ed anche nella sindrome paleocerebellare, di cui costituiscono in genere l'unico segno clinico. Questa interessante sindrome pone talora problemi di diagnosi differenziale con il tremore ortostatico (Albanese e coll. in preparazione), ma costituisce parte integrante delle sindromi cerebellari, la cui descrizione esula dagli scopi di questo volume. Il tremore mesencefalico, una condizione rara che rappresenta l'unica sindrome tremorigena caratterizzata contemporaneamente da tremore a riposo, posturale e cinetico, è stato già descritto in precedenza (pag. 141). Pertanto, qui si farà cenno soltanto a due sindromi tremorigene: il tremore essenziale, che è il più comune disturbo del movimento caratterizzato soltanto dalla comparsa di tremore, ed il tremore ortostatico, che rappresenta una forma clinica più rara.

Tremore essenziale

Il tremore essenziale è una forma morbosa abbastanza comune, caratterizzata soltanto dalla presenza di tremore (Critchley 1949). Come già detto, il tremore essenziale è talora confuso con la forma tremorigena del morbo di Parkinson, anche a causa dell'incidenza di entrambe le malattie nelle stesse famiglie (si veda pag. 223). Hoehn e Yahr (1967) hanno riferito che 39 su 856 (4,6%) pazienti della loro casistica di forme parkinsoniane aveva ricevuto una diagnosi errata di questo tipo. I caratteri clinici utili per porre diagnosi differenziale tra le due forme sono riassunti nella tabella 58. La distinzione del tremore essenziale dal morbo di Parkinson può risultare difficile soltanto nei casi in cui le due forme morbose coesistano, oppure quando la componente posturale del tremore parkinsoniano (che è generalmente minima) acquisti una certa preponderanza.

Nella sua forma tipica, il tremore essenziale colpisce gli arti superiori dove ha una topografia distale. È assente a riposo; compare durante il mantenimento delle posture, generalmente perde di intensità durante i movimenti

e ricompare dopo il completamento di un compito motorio (tabella 14). Il tremore essenziale può anche avere una componente cinetica, che è generalmente meno accentuata di quella posturale. A differenza del tremore parkinsoniano, che produce movimenti alternati di pronazione e supinazione con frequenza di 3-6 Hz, il tremore essenziale produce in genere movimenti di flessione ed estensione di frequenza maggiore (5-9 Hz). Il tremore può colpire qualunque parte del corpo, ma predilige le mani, che interessa generalmente in modo non simmetrico, e la testa, dove assume un aspetto assenziente (che riproduce il cenno comunemente usato per dire sì) o dissenziente. I pazienti lamentano difficoltà durante la scrittura, nell'atto di bere e di mangiare e spesso riferiscono l'imbarazzo relazionale provocato dal tremore del capo. A volte è anche possibile osservare un tremore della voce, che assume una caratteristica intonazione tremolante. Gli arti inferiori sono colpiti solo di rado. Nelle fasi iniziale il tremore è spesso unilaterale ed intermittente, ma, di norma, diviene presto bilaterale pur se mantiene una caratteristica asimmetria. Il tremore essenziale può comparire in età adolescenziale (il cosiddetto tremore giovanile), adulta, presenile o senile (tremore senile); in circa il 50% dei casi l'anamnesi indica che la malattia ha carattere familiare (Critchley 1972). Il tremore si aggrava progressivamente, ma in modo molto irregolare; il fatto che possa restare stazionario per molti anni e poi mostri periodi di evolutività giustifica il fatto (di esperienza comune) che i pazienti si rivolgano tardivamente al medico, talora anche trent'anni dopo l'inizio dei sintomi.

L'esperienza clinica indica che, accanto ai casi che presentano la forma clinica paradigmatica qui descritta, ve ne sono altri con semeiologia atipica o complessa. Marsden e coll. (1983a) hanno proposto una classificazione clinica del tremore essenziale in quattro tipi. Il tremore di tipo 1 è un'accentuazione del tremore fisiologico, ha una frequenza di 8-12 Hz e non presenta incidenza familiare. Il tremore di tipo 2 corrisponde al tremore essenziale benigno, ha una frequenza di 5-8 Hz, cioè inferiore a quella del tremore fisiologico, presenta comunemente un'incidenza familiare (la maggior parte dei tremori familiari appartengono, infatti, a questo gruppo) e risponde favorevolmente alla somministrazione di alcol e di farmaci β-bloccanti. Il tipo 3 corrisponde alle forme gravi di tremore essenziale; ha ampiezza elevata, una bassa frequenza (4-6 Hz) e può talora persistere anche a riposo; non presenta incidenza familiare e non risponde favorevolmente alla terapia con alcol o con farmaci β-bloccanti. Il tipo 4 è il tremore essenziale sintomatico, associato ad altri disturbi del movimento, ad esempio di distonia, di neuropatia periferica, di mioclonie essenziali o di atassia di Freidreich. Secondo Marsden e coll. (1983a) i diversi tipi di tremore essenziale sono prodotti da meccanismi patogenetici differenti: il tipo 1 è prodotto da oscillazioni dell'arco riflesso spinale, che possono essere sincronizzate da stimoli esterni, mentre i tipi 2 e 3 sono prodotti dall'attività di strutture centrali (figura 52).

È opportuno ricordare che esistono anche forme particolari di tremore ereditario, come il tremore isolato del mento che è stato osservato in diverse famiglie (Laurence e coll. 1968); si tratta di un tremore isolato del muscolo mentale, con frequenza elevata ed ampiezza ridotta, che è ereditato con modalità autosomica dominante. Anche il tremore idiopatico della scrittura (Rothwell e coll. 1979), una forma morbosa alquanto rara, può essere ricollegato al tremore essenziale (Kachi e coll. 1985). Si tratta di un movimento di pronazione e supinazione dell'avambraccio che compare soltanto durante la scrittura, ha una frequenza paragonabile a quella del tremore essenziale e risponde positivamente alla terapia con propanololo. Come già detto, il tremore di tipo 4 si associa ad altre condizioni morbose, alcune delle quali sono abbastanza rare (si veda: Larsen e Calne 1983). Una forma morbosa particolare è data dall'associazione di tremore essenziale con alcune forme di neuropatia periferica (Shahani 1984; Smith e coll. 1984). Si tratta prevalentemente della neuropatia sen-

sorimotoria ereditaria di tipo 1 e, più raramente, della forma di tipo 2. La denominazione eponima "sindrome di Roussy-Levy" indica le forme in cui il tremore costituisce il sintomo prevalente. Nelle neuropatie acquisite, in particolare nelle forme paraproteinemiche, è possibile osservare un tremore posturale, che in genere ha carattere transitorio e può comparire in qualunque fase della malattia. Nella gammapatia monoclonale IgG o IgM il tremore posturale costituisce in genere un reperto costante. Vi sono dati a favore dell'origine centrale di questi tremori, ma non è stato ancora chiarito quale sia il meccanismo capace di attivare circuiti oscillanti centrali nelle neuropatie periferiche.

Terapia

Il tremore essenziale può essere curato in modo efficace, ma generalmente non risolutivo. In primo luogo è da notare che, nella maggior parte dei casi, il tremore si attenua in modo evidente dopo l'assunzione di basse dosi di **alcol** (Koller 1984a; Koller e Biary 1984); si tratta di un effetto così caratteristico e specifico da poter essere utilizzato come un criterio *ex adiuvantibus* per confermare la diagnosi. Secondo Teräväinen e coll. (1986) questo è un effetto specifico dell'alcol etilico, poiché gli alcol con catene carboniche più lunghe sono inefficaci. La risposta all'alcol avviene molto rapidamente ed è di breve durata; ciò fa sì che non siano rari i casi di etilismo nei pazienti con tremore essenziale, soprattutto quando si tratta di forme cliniche ad esordio precoce che colpiscono chi necessiti di un accurato controllo della motilità delle mani. I dati riportati in letteratura sulla incidenza di etilismo nei pazienti con tremore essenziale sono, però, contraddittori (Nasrallah e coll. 1982; Koller 1983b). In questi casi è anche possibile che la ricomparsa del tremore, dopo la sospensione dell'alcol, faccia ipotizzare erroneamente la presenza di un delirium tremens. La somministrazione di alcol non rappresenta, però, il trattamento farmacologico più adatto per il tremore essenziale.

Fin dalla prima osservazione dell'efficacia terapeutica del **propanololo** (Winkler e Young 1971), questa molecola ha rappresentato il farmaco di prima scelta per la terapia del tremore essenziale. Diversi studi clinici hanno dimostrato che il propanololo consente di ottenere una significativa riduzione dell'ampiezza del tremore, in media del 45% rispetto a quanto osservato con la somministrazione di placebo (Dupont e coll. 1973; Morgan e coll. 1973; Winkler e Young 1974; Calzetti e coll. 1983b). Vi è una significativa variabilità individuale di risposta (Koller 1986), ma in linea generale è possibile affermare che gli effetti terapeutici più efficaci si ottengono nei tremori di bassa frequenza con ampie oscillazioni (Calzetti e coll. 1983b). Per ottenere il massimo beneficio è generalmente necessario prescrivere dosi giornaliere di circa 240 mg al dì in più somministrazioni. Dosi più elevate non producono in genere alcun beneficio aggiuntivo (Winkler e Young 1974; Jefferson e coll. 1979a); tuttavia è stato osservato che in taluni pazienti è necessario somministrare fino a 800 mg al dì per ottenere livelli plasmatici ottimali di propanololo (McAllister e coll. 1977). La somministrazione di propanololo a liberazione protratta consente di somministrare il farmaco una sola volta al dì ed è preferita dalla maggior parte dei pazienti (Koller 1985). Anche l'assunzione di dosi singole è in grado di ridurre l'ampiezza del tremore essenziale (Calzetti e coll. 1983a). Koller e Royce (1985) hanno somministrato 120 mg di propanololo per via orale. L'effetto terapeutico massimo è comparso due ore dopo l'assunzione ed è durato al massimo otto ore. Queste ricerche dimostrano che il farmaco può essere anche somministrato in modo non continuo, in base alle necessità. I pazienti che lo desiderino possono assumere una dose unica di propanololo prima di intraprendere attività che sono prevedibilmente in grado di accentuare il tremore o il cui svolgimento sia alterato dalla presenza del tremore (ad esempio, un incontro di lavoro o un pasto al ristorante). Questo approccio terapeutico offre il vantaggio aggiuntivo di evitare la comparsa di fenome-

ni di tolleranza al farmaco (Findley e coll. 1986).

Il meccanismo d'azione del propanololo non è stato ancora chiarito in modo definitivo. Il meccanismo d'azione dell'alcol e quello dei farmaci β-bloccanti sono stati riferiti a pag. 140. Il tremore essenziale può essere trattato con diversi altri farmaci- βbloccanti (Jefferson e coll. 1979b, Calzetti e coll. 1981; Larsen e Teräväinen 1981). I farmaci dotati di una prevalente azione sui recettori del tipo β1 sono meno efficaci di quelli che agiscono sui recettori di tipo β2 e non vi è alcun altro farmaco di questa classe più efficace del propanololo. Pertanto, è lecito presumere che il propanololo agisca attraverso i recettori di tipo β2, ma non è possibile escludere che l'attività terapeutica sia mediata dai recettori di tipo β1 o da meccanismi centrali (Cleeves e Findley 1984; Wilson e coll. 1984). L'identificazione del meccanismo d'azione di questo farmaco è anche alla base della valutazione della durata d'azione. Uno studio di Findley e coll. (1986) indica che circa il 50% di un gruppo di pazienti selezionato per la presenza di un'adeguata risposta terapeutica al propanololo ne ha sospeso di propria iniziativa l'assunzione o è passato a un regime terapeutico discontinuo, perché ha notato una perdita di efficacia del farmaco. Solo nel 25% dei pazienti che hanno proseguito il trattamento è stato osservato che la risposta terapeutica si è mantenuta costante per uno o due anni.

Il **primidone** è il farmaco di seconda scelta nel trattamento del tremore essenziale. Questo può essere somministrato sia in associazione che in alternativa al propanololo, in particolare nei casi in cui le condizioni internistiche non consentano l'assunzione di farmaci β-bloccanti. 750 mg al dì di primidone hanno un'efficacia paragonabile a quella di 240 mg al dì di propanololo (Findley e coll. 1985). In alcuni pazienti il primidone è molto efficace in monoterapia, in altri gli effetti migliori sono forniti dall'associazione con propanololo (Koller e Royce 1986). È possibile che il primidone sia dotato di un'azione antitremorigena diretta; comunque, nell'organismo esso è metabolizzato in feniletilmalonamide ed in fenobarbitale; il secondo di questi composti è dotato di attività antitremorigena (Findley e coll. 1985). L'attività antitremorigena del **fenobarbitale** è di entità paragonabile a quella del propanololo (Baruzzi e coll. 1985; Findley e Cleeves 1985).

Tremore ortostatico

Heilman (1984) ha recentemente descritto con il nome di "tremore ortostatico" un peculiare quadro clinico osservato in tre pazienti. Si tratta di un tremore del tronco e della porzione prossimale degli arti inferiori, che compare gradualmente quando i pazienti assumono la stazione eretta e si riduce o scompare durante il cammino e in posizione di riposo (ad esempio, in posizione seduta o distesa). Heilman (1984) ha osservato che il tremore ortostatico è rapido (ma di frequenza non specificata), irregolare e asincrono; a differenza del tremore essenziale, può essere trattato con clonazepam, ma non con farmaci β-bloccanti.

In seguito, Thompson e coll. (1986) hanno osservato un paziente con un quadro clinico simile, poiché il tremore compariva soltanto quando egli stava fermo in piedi; il tremore cessava appena il paziente iniziava a camminare. A differenza di quanto osservato da Heilman (1984), nel paziente studiato da Thompson e coll. (1986) il tremore aveva una frequenza molto elevata (circa 16 Hz), era simmetrico e sincrono. Lo studio neurofisiologico di questo caso ha mostrato la presenza di alcune importanti differenze con il tremore essenziale: (1) la frequenza elevata; (2) l'impossibilità di influenzare la frequenza o la fase del tremore mediante la stimolazione dei nervi periferici; (3) la sincronia. Non è nota la risposta di questo paziente alla somministrazione di farmaci.

Wee e coll. (1986) hanno osservato un tre-

more ortostatico in due soggetti (madre e figlia) appartenenti ad una famiglia in cui erano presenti altri soggetti con forme tipiche di tremore essenziale. La somministrazione di clonazepam ha prodotto un certo beneficio nelle due pazienti con tremore ortostatico, mentre la somministrazione di alcol e di farmaci β-bloccanti è risultata inefficace. Questi due casi differiscono da quello descritto da Thompson e coll. (1986) per la frequenza del tremore (6-7 Hz), ma hanno una fenomenologia per il resto tipica, ivi compresa la risposta al clonazepam. Nei due pazienti di Wee e coll. (1986) il tremore poteva essere anche evocato in posizione di riposo, quando fosse loro chiesto di muovere uno degli arti inferiori contro resistenza. In seguito, l'osservazione di altri casi simili ha confermato che questa forma clinica ha una patogenesi centrale ed è caratterizzata da un quadro clinico abbastanza tipico, cioè da un tremore di frequenza rapida (8-16 Hz), che compare durante la stazione eretta e scompare o si attenua durante il cammino, la posizione seduta o distesa (Veilleux e coll. 1987; Uncini e coll. 1989).

COREE

Malattia di Huntington

Nella regione sud orientale di Long Island, nello stato di New York, la malattia di Huntington[68] era nota perlomeno fin dagli inizi dell'Ottocento, con il nome dialettale di *the magrums*. Il primo resoconto scientifico di questa forma morbosa si deve al dottor C.O. Waters, che informò per lettera il suo docente (il professor R. Dunglison) dell'esistenza di "una singolare affezione convulsiva" di natura ereditaria. Questi, che non ne aveva alcuna nozione diretta, pubblicò integralmente la lettera di Waters nella prima edizione del suo trattato di medicina (Dunglison 1842). Un'altra descrizione della malattia è stata poi pubblicata da Lyon (1863), medico interno del Bellevue Hospital di New York. A questa è seguito l'articolo di Huntington (1872), che ha fornito l'eponimo alla forma morbosa. A oltre cent'anni di distanza dalla descrizione della "corea degenerativa" (Huntington 1872), la diagnosi di questa malattia si basa ancora essenzialmente sull'esame clinico e, in particolare, sulla presenza di tre elementi: (1) la familiarità, (2) i movimenti coreici o la sintomatologia rigido-acinetica, (3) le alterazioni psichiatriche. Si tratta di una malattia dai caratteri drammatici, poiché colpisce normalmente persone adulte che hanno avuto già figli. A differenza che nelle forme morbose trasmesse con modalità autosomica recessiva (ad esempio, il morbo di Wilson), la natura autosomica dominante della malattia di Huntington fa sì che i pazienti e i loro parenti siano già a conoscenza della tara ereditaria, poiché hanno osservato la progressiva ed inarrestabile evoluzione della malattia in altri soggetti della loro famiglia. Da qui deriva il calvario dei genitori, che scrutano i loro figli per intuire quale di essi sia affetto, e quello dei fratelli dei pazienti, che attendono di conoscere il loro futuro. La centralità del problema all'interno della famiglia colpita, ed il particolare carattere dei soggetti colpiti, sono alla base dell'alta percentuale di suicidi tra i pazienti. Huntington (1872) ha notato che "la corea ereditaria [...] è confinata ad alcune famiglie, che fortunatamente sono in numero limitato, e costituisce un cimelio tramandato da molte generazioni fin dal lontano passato. Tra coloro nelle cui vene scorrono i semi della malattia se ne parla con una sorta di terrore, e non se ne fa cenno esplicito se non quando vi sia una necessità disperata e si parla, allora, di «quella malattia»".

68. In questo testo è utilizzata l'espressione "malattia di Huntington" invece della dizione "corea di Huntington", ancora oggi diffusa. Infatti, la forma ipocinetica (talora descritta anche con il bisticcio di parole *chorea sine chorea*) fa parte integrante del quadro clinico della malattia, anche se non è caratterizzata da una sintomatologia coreica.

Per queste ragioni, i tentativi di identificare precocemente la malattia di Huntington (con gli importanti risvolti eugenetici e sociali che ne conseguono) hanno caratterizzato gran parte della ricerca svolta negli ultimi anni. Taluni studi, rivelatisi infruttuosi, hanno ormai soltanto un valore storico; valgano da esempio l'analisi morfometrica di radiotomogrammi computerizzati (Neophytides e coll. 1979) e lo studio biochimico del liquor (Manyam e coll. 1979). Nel corso degli ultimi sei anni il panorama delle conoscenze sulla malattia di Huntington è stato rivoluzionato dalla possibilità di studiare una famiglia venezuelana molto ramificata. La prima descrizione dell'esistenza di soggetti coreici nella regione di Maracaibo si deve a Negrette (1958); in seguito, in occasione del congresso internazionale tenuto negli Stati Uniti d'America per celebrare il centenario della pubblicazione di Huntington, Avila-Giron (1973) ha riferito dell'esistenza di questi pazienti e ha indicato la particolare estensione e ramificazione dell'albero genealogico. All'inizio degli anni Ottanta, quando alcuni ricercatori statunitensi hanno cercato di individuare un albero genealogico sufficientemente ampio su cui applicare la metodica del DNA ricombinate, questa famiglia venezuelana è stata scelta per le ricerche di genetica molecolare. In breve, da qui ha tratto origine un fecondissimo progetto di ricerca internazionale in collaborazione tra ricercatori statunitensi di diverse università e i ricercatori venezuelani dell'università di Zulia. I dati raccolti su questi pazienti hanno permesso di scoprire la localizzazione del gene della malattia e consentono oggi di approfondire numerosi altri aspetti clinici e neurobiologici. Infatti, il gene della malattia di Huntington è stato importato in Venezuela circa 150 anni fa. Questo gene si esprime in tutti i diversi fenotipi finora osservati anche in famiglie meno estese studiate in altri paesi del mondo: alcuni pazienti presentano prevalentemente sintomi psichiatrici; in altri predominano la corea, la demenza o la distonia; altri ancora presentano prevalentemente movimenti buccali e linguali del tutto simili a quelli osservati nelle discinesie tardive; infine, il 10% dei casi presenta forme cliniche ipocinetiche (Young e coll. 1986b).

Genetica (M. Frontali)*

La trasmissione della malattia di Huntington segue in modo regolare la eredità dei caratteri autosomici dominanti: le persone affette che, salvo casi eccezionali sono eterozigoti per il gene, hanno in media il 50% dei figli affetti (eterozigoti anch'essi), indipendentemente dal sesso, ed il 50% dei figli normali (omozigoti normali), se il coniuge è normale. Si conoscono rari casi di matrimoni tra due affetti (Hayden 1981; Wexler e coll. 1987) che possono dare origine oltre che a figli eterozigoti (50%) e omozigoti normali (25%) anche a figli omozigoti per il gene patologico (25%). Questi ultimi, che solo recentemente hanno potuto essere individuati mediante analisi del DNA (vedi oltre), sembrano avere una sintomatologia esattamente sovrapponibile a quella degli eterozigoti (Wexler e coll. 1987), a differenza di quasi tutte le malattie genetiche autosomiche dominanti per le quali la condizione di omozigote per il gene patologico presenta una gravità molto maggiore dell'eterozigote fino ad essere incompatibile con la vita, come nel caso ad esempio dell'acondroplasia. La identità dell'azione patologica del gene per la malattia di Huntington in singola ed in doppia dose indica che la proteina da esso prodotta, a tutt'oggi sconosciuta, agisce con un effetto a soglia e che l'anomalia non è costituita dalla inattivazione di una proteina normalmente funzionante, ma dalla produzione di una proteina dannosa (Wexler e coll. 1987).

Il gene della malattia di Huntington sembra esprimersi sempre, purché l'individuo che

* Istituto di Medicina Sperimentale del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

lo porta viva abbastanza a lungo. In media, l'inizio dell'espressione genica (cioè l'età di insorgenza della malattia) è intorno ai quarant'anni, ma essa varia dai 4 ai 70 e più anni. Se si definisce come penetranza di un gene la quota di eterozigoti che mostrano il fenotipo specifico rispetto agli eterozigoti totali, tale quota aumenta progressivamente con l'età, fino ad arrivare a circa il 100% a 70 anni (Conneally 1984). La straordinaria variabilità dell'età di insorgenza della malattia di Huntington ha stimolato l'interesse dei ricercatori per i fattori che modulano l'esordio della malattia, nella speranza di poterli eventualmente controllare. L'esistenza di fattori genetici nella determinazione dell'età di insorgenza è stata ipotizzata sulla base della correlazione esistente tra i membri di una stessa famiglia (Pericak-Vance e coll. 1983). Non sembra tuttavia che si tratti di una vera e propria eterogeneità genetica (nel senso dell'esistenza di diversi geni per la malattia di Huntington con diverse età di insorgenza), quanto piuttosto dell'esistenza di geni "modificatori" del carattere (Pericak-Vance e coll. 1983; Finch 1980). Ulteriori ipotesi sono state recentemente avanzate per spiegare un inatteso fenomeno, quello cioè di una assai più frequente trasmissione paterna dei casi giovanili con insorgenza, cioè, al di sotto dei vent'anni (Merritt e coll. 1969). La trasmissione materna della malattia, viceversa, sembrerebbe esercitare una sorta di "effetto ritardante" (Myers e coll. 1983). Questo fenomeno, più volte riconfermato in varie popolazioni (Newcombe e coll. 1981; Folstein e coll. 1987), non può essere spiegato sulla base delle leggi mendeliane dell'eredità e si è ricorsi all'ipotesi di un'eredità citoplasmatica (Merritt e coll. 1969) e più recentemente a quella di un *imprinting* genomico (Ridley e coll. 1988), cioè di una diversa distribuzione della metilazione dei cromosomi di origine materna e paterna (Reik e coll. 1987). È da menzionare tuttavia che in alcune popolazioni, come in quella italiana (Di Maio e coll. 1984; Frontali e coll. 1990) e nei neri americani (Lazzarini e coll. 1984), non è stato messo in evidenza alcun effetto del sesso del genitore che trasmette il gene sull'età di insorgenza dei sintomi. Ciò implica che, accanto a fattori biologici, esistono anche fattori culturali (ad esempio demografici) che incidono sul fenomeno.

Genetica molecolare

Una tappa importante nello studio di una malattia genetica è l'identificazione di marcatori genetici ad essa associati (in *linkage*), cioè di caratteri polimorfici che, giacendo nel genoma in prossimità del locus per la malattia, permettano di distinguere il cromosoma che possiede l'allele sano da quello che possiede l'allele patologico. Ciò ha una notevole rilevanza soprattutto quando il genotipo per il sito polimorfico sia facilmente evidenziabile e non sia possibile evidenziare direttamente il gene della malattia: in questi casi il marcatore può fornire informazioni indirette sulla trasmissione del cromosoma che contiene il gene patologico e può essere utilizzato come un test preclinico o prenatale della malattia. Naturalmente, trattandosi di informazioni indirette, esse sono soggette ad un errore che è proporzionale alla probabilità di ricombinazione tra i due loci; questa è tanto minore quanto più sono vicini i loci. Con questo approccio è anche possibile arrivare a localizzare il gene della malattia su di uno specifico cromosoma, oppure sapere se esistano più geni per la stessa malattia localizzati in parti diverse del genoma, e infine tentare di arrivare ad isolare il gene della malattia per effettuarne uno studio diretto.

Nella malattia di Huntington, la ricerca di un marcatore genetico associato ha dato risultati positivi solo recentemente attraverso lo studio dei polimorfismi per siti di restrizione. Si tratta di polimorfismi di specifiche sequenze nucleotidiche del DNA, ripetute ad intervalli irregolari nel genoma, le quali vengono riconosciute da specifici enzimi di restrizione, che tagliano il DNA in quel punto, frammentandolo così in segmenti di diversa lunghezza. La variazione di singoli nucleotidi può eliminare un punto di taglio o crearne uno nuovo. La

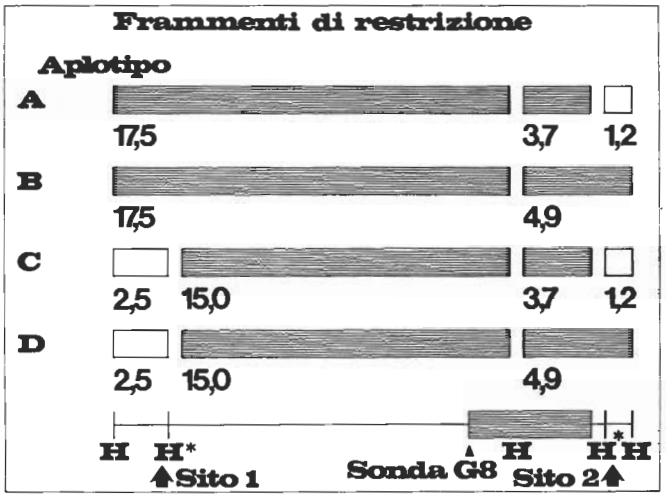


Fig. 72 - Siti polimorfici di restrizione dell'enzima Hind III, rivelati dalla sonda molecolare G8. La sonda identifica due frammenti, rispettivamente con lunghezza massima di 17,5 kbasi e di 4,9 kbasi, in quanto è parzialmente complementare ad entrambi. Ciascun frammento contiene un sito di restrizione polimorfico cosicché può, dopo la digestione con Hind III, presentare la sua lunghezza massima oppure presentarsi suddiviso in due sottoframenti. Nel sito 1 si potrà quindi avere un unico frammento di 17,5 kbasi, oppure uno di 15 e uno di 2,5 kbasi, mentre nel sito 2 vi potrà essere un solo frammento di 4,9 kbasi oppure uno di 3,7 e uno di 1,2 kbasi. L'identificazione da parte della sonda di un frammento di 17,5 kbasi indica quindi che manca il punto di taglio al sito 1, mentre la indentificazione di un frammento di 15 kbasi indica che il punto di taglio è presente. Analogamente, per il sito 2 la identificazione di un frammento di 4,9 o di 3,7 kbasi indicano, rispettivamente, l'assenza o la presenza del punto di taglio. Ognuno dei due cromosomi 4 di una cellula diploide di un individuo contiene uno dei quattro assortimenti possibili per due siti, ciascuno con due alleli. **1.** Entrambi i siti polimorfici presentano una sequenza non tagliata da Hind III, ed allora verrà rilevato un frammento di 17,5 kbasi ed un frammento di 4,9 kbasi (aplotipo B). **2.** È presente il punto di taglio al sito 1, ma non al sito 2, e allora si formano due frammenti riconoscibili dalla sonda, uno di 15 e l'altro di 4,9 kbasi (aplotipo D). **3.** È presente il punto di taglio al sito 2, ma non al sito 1, e allora si formano un frammento di 17,5 e uno di 3,7 kbasi (aplotipo A). **4.** Entrambi i siti hanno la sequenza tagliata e si identificano un frammento di 15 ed uno di 3,7 kbasi (aplotipo C). Da Gusella e coll. (1984), con modifiche.

presenza o l'assenza di uno specifico punto di taglio costituisce il polimorfismo in questione. Esso può essere identificato con procedimenti elettroforetici, che separano i diversi frammenti di DNA a seconda della loro lunghezza. Il gene in studio sarà quindi contenuto in uno di questi frammenti, la cui lunghezza sarà determinata dai siti di restrizione a monte e a valle dello stesso. Diviene a questo punto indispensabile identificare tale frammento, dopo averlo separato elettroforeticamente dagli altri. Quando non si possa disporre di una copia del DNA del gene in studio, ciò può essere fatto, come nel caso della malattia di Huntington, se si dispone della copia, marcata radioattivamente, di una sequenza anonima di DNA contenuta nello stesso frammento. Si tratta in entrambi i casi di una sonda molecolare che va ad ibridarsi con la sequenza complementare presente nel frammento suddetto, rivelandone, attraverso la radioattività, la posizione sulla piastra elettroforetica e quindi la lunghezza.

Nel 1983, Gusella e coll. hanno dimostrato l'associazione tra la malattia di Huntington e

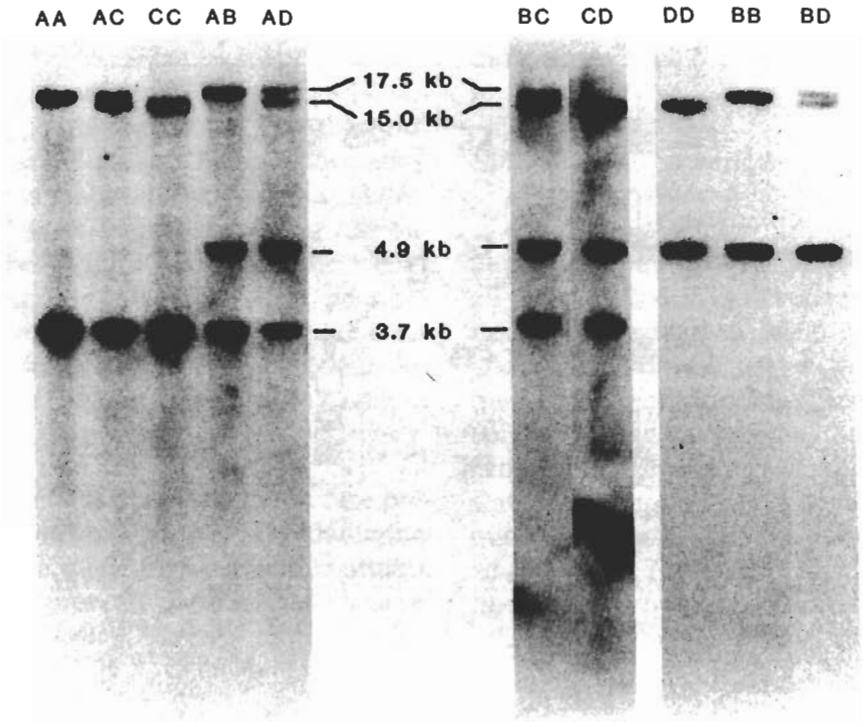


Fig. 73 - Autoradiografia che mostra la separazione con procedimenti elettroforetici dei frammenti di DNA ottenuti per digestione dell'enzina Hind III, ed ibridati con la sonda molecolare G8 marcata radioattivamente. Ogni colonna rappresenta uno dei 10 possibili genotipi che si ottengono dalla combinazione dei 4 aplotipi al locus G8 in un individuo diploide. Da Gusella e coll. (1984).

due siti di restrizione polimorfici, molto vicini tra loro, rivelati da una sonda molecolare (denominata G8) costituita da un tratto anonimo di DNA di 5,5 Kbasi, localizzato sul braccio corto del cromosoma 4 (figure 72, 73). La distanza di ricombinazione tra il gene della malattia e il locus individuato dalla sonda è di 4-6 centiMorgan. Successivamente, sono state identificate altre sonde molecolari capaci di rivelare polimorfismi del DNA ancora più vicini al gene della malattia di Huntington (Gilliam e coll. 1987; Wasmuth e coll. 1988).

La localizzazione del locus della malattia e la identificazione dei siti di restrizione ad esso associati devono essere considerate tappe di un lungo cammino verso l'isolamento del gene e la sua clonazione (Gusella e coll. 1984). Tuttavia, questo tipo di ricerca ha avuto immediate conseguenze applicative, poiché ha consentito di identificare gli individui eterozigoti per la malattia prima della comparsa dei sintomi (e quindi anche in epoca prenatale). Ciò ha naturalmente molta importanza sul piano preventivo ed apre anche le porte ad una nuova ricerca sul piano clinico e fisiopatologico, poiché consente lo studio della storia naturale della malattia e delle sue fasi precoci e presintomatiche.

Studio presintomatico

La diagnosi presintomatica e prenatale della malattia di Huntington, effettuata mediante sonde molecolari in soggetti a rischio, non è

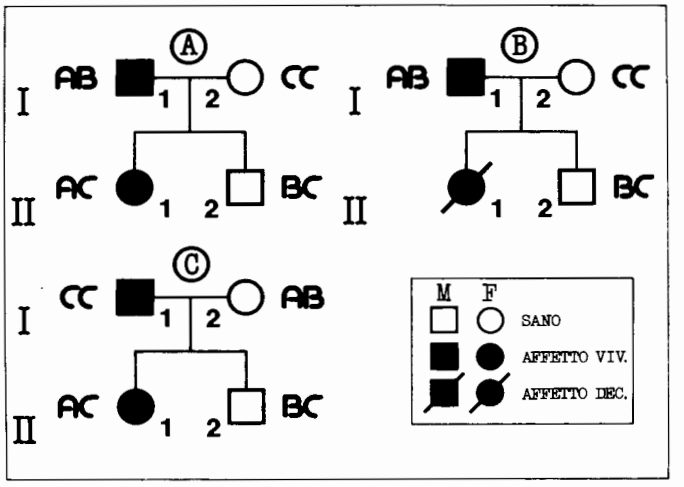


Fig. 74 - La trasmissione ereditaria dei due polimorfismi Hind III della sonda G8 può consentire di identificare l'aplotipo associato al gene della malattia. **A.** Famiglia informativa: l'individuo affetto I1 ha trasmesso la malattia al figlio II1 contemporaneamente all'aplotipo A. Il genotipo di II2 indica che, a meno di un evento di ricombinazione (probabilità del 4%), questi non ha ereditato il gene della malattia, poiché ha ereditato dal padre l'aplotipo B. **B.** Famiglia non informativa, poiché non è possibile ricostruire la fase di associazione: non è possibile, cioè, sapere se il gene della malattia venga trasmesso con l'aplotipo A o con l'aplotipo B di I1; l'individuo II2 non fornisce informazioni, in quanto potrebbe ammalarsi successivamente. **C.** Famiglia non informativa, poiché l'individuo I1 è omozigote per l'aplotipo C: non è possibile sapere se l'aplotipo C di II2, ereditato dal padre, sia in associazione con il gene patologico o con quello normale.

fondata sull'identificazione diretta del gene, ma sulle informazioni riguardo all'eredità del gene patologico che possono essere desunte dallo studio di uno o più marcatori genetici associati a (in *linkage* con) il locus della malattia. Ciò implica che il test presintomatico o prenatale non può essere eseguito solo sull'individuo a rischio, ma richiede l'analisi dell'intero nucleo familiare a cui questi appartiene, in modo da poter identificare: (1) la fase del *linkage*, cioè quale allele di un dato sito polimorfico giaccia sullo stesso cromosoma del gene patologico in quella specifica famiglia; (2) se l'individuo appartenga a una famiglia informativa, cioè se la disposizione degli alleli nei genitori dia informazioni non ambigue sull'eredità del gene per la malattia (figura 74). Non tutte le famiglie sono informative, hanno cioè una composizione di membri sani ed affetti o una disposizione degli alleli tale da consentire questo tipo di analisi (figura 74). Si calcola che circa il 40% delle persone a rischio appartenga a famiglie con struttura non adatta (Farrer e coll. 1988) e che nel 10% dei casi non sia informativa la disposizione degli alleli nei 12 polimorfismi identificati con la sonda di Gusella e coll. (1983). L'identificazione di nuove sonde molecolari, capaci di rivelare altri polimorfismi di restrizione consente di ridurre ulteriormente quest'ultima quota, mentre la percentuale di soggetti con struttura familiare inadeguata non è ovviamente modificabile, se non col passare del tempo. Da questo punto di vista, l'istituzione di banche del DNA di individui affetti svolge un ruolo importante. Esse consentono, infatti, di non perdere l'informazione contenuta nel DNA di individui prossimi al decesso nell'attesa che al-

tri membri della famiglia divengano clinicamente informativi.

L'errore diagnostico del test dipende, come si è detto, dalla distanza di ricombinazione tra il locus del polimorfismo informativo e il locus per la malattia. Per la sonda G8 l'errore è pari al 4-6%, mentre ha valori certamente inferiori per le altre sonde (Gilliam e coll. 1987; Wasmuth e coll. 1988). Due possibili fonti di errore, nei confronti delle quali è necessario effettuare controlli accurati, sono costituite da una errata diagnosi di malattia di Huntington e da paternità illegittime.

La possibilità di diagnosticare in fase presintomatica una malattia così invalidante (nei confronti della quale non è possibile attuare alcuna terapia preventiva) ha suscitato una serie di perplessità sul piano etico; queste riguardano anche la possibilità di eseguire la diagnosi prenatale e la selezione di feti affetti per una malattia compatibile con una vita perfettamente normale, in media, fino a 40 anni. Tuttavia, indagini di opinione tra gli individui a rischio mostrano che oltre il 60% di essi pensano di ricorrere al test presintomatico (Mastromauro e coll. 1987; Meissen e Berchek 1987; Mekel e coll. 1987) e che dal 12% (Mastromauro e coll. 1987) a oltre il 40% di essi (Meissen e Berchek 1987; Mekel e coll. 1987) pensano di ricorrere alla diagnosi prenatale. Le motivazioni addotte per il test presintomatico vanno dalla impossibilità di vivere in una continua situazione di incertezza riguardo alla malattia, alla necessità di sapere, per poter prendere decisioni adeguate su problemi lavorativi, economici, familiari, riproduttivi, etc. Si deve considerare, inoltre, per quanto attiene alla diagnosi prenatale, che la trasmissione della malattia ai figli da parte di un genitore può indurre gravissimi sensi di colpa con serie ricadute sulla sua salute mentale (Wolff 1988). È quindi naturale che i genitori responsabili cerchino di prendere provvedimenti nei confronti della riproduzione. Ciò può essere ottenuto attraverso la scelta di non procreare, ma si tratta di una soluzione non facilmente accettabile, soprattutto quando la tecnologia sia arrivata ad offrire la possibilità di riprodursi senza rischio o quasi.

Epidemiologia genetica

Le persone affette da malattie genetiche hanno generalmente un numero medio di figli inferiore a quello dei soggetti sani, il che riduce la probabilità di trasmettere i propri geni alla generazione successiva (*fitness*). La frequenza del gene patologico andrebbe così incontro ad una progressiva riduzione con le generazioni, se essa non fosse mantenuta costante nel tempo ad opera della immissione di nuovi geni patologici, che derivano da mutazioni fresche. *Fitness* e frequenza di mutazione sono, dunque, due parametri importanti nella epidemiologia genetica di una malattia.

A differenza di altre malattie genetiche, i soggetti con malattia di Huntington hanno un numero medio di figli non inferiore a quello degli individui normali, e tendono anzi ad averne in numero superiore (Walker e coll. 1981; Vivona e coll. 1988). Questa situazione assai peculiare indica che il gene della malattia può mantenere una frequenza costante, o addirittura diffondersi, nelle generazioni successive, in assenza o quasi di nuove mutazioni. Su questa base si è arrivati a formulare l'ipotesi che tutti i casi di malattia di Huntington siano riconducibili a uno o a pochi progenitori comuni, in cui sia avvenuta la mutazione (Hayden 1981; Conneally 1984). Questa ipotesi è ulteriormente suffragata dallo studio della malattia in diversi gruppi etnici. Essa, infatti, ha una frequenza assai maggiore nelle popolazioni caucasiche che nelle popolazioni orientali o nere africane. Inoltre, dati storici hanno messo in evidenza che la sua diffusione nelle popolazioni caucasiche non europee è legata alle grandi migrazioni avvenute negli ultimi 300 anni, soprattutto da Inghilterra, Olanda e Germania. Attraverso studi genealogici si è riusciti, ad esempio, a dimostrare che nella popolazione venezuelana del lago Maracaibo (che ha la pre-

valenza di malattia di Huntington più elevata del mondo: 7000 per milione) i malati appartengono tutti ad un'unica vastissima genealogia, originata probabilmente da un marinaio spagnolo giunto in questa località nella seconda metà dell'Ottocento (Avila-Giron 1973). Altri studi hanno permesso di identificare tra i primi coloni europei la capostipite delle attuali famiglie colpite dalla malattia nella popolazione caucasica del Sud Africa (Hayden e coll. 1980). La malattia di Huntington è peraltro presente, anche se con frequenze bassissime, anche nelle popolazioni orientali, nel subcontinente indiano e tra i Papua della Nuova Guinea (Hayden 1981). Non è nota l'origine del gene in queste popolazioni: può trattarsi sia di mutazioni autoctone che di commistione con geni caucasici. Nella popolazione nera degli Stati Uniti, la prevalenza della malattia di Huntington è compatibile con quella attesa sulla base dei dati relativi ad una presenza di geni caucasici pari al 24% (Reed 1969). Recentemente è stata osservata in Georgia una frequenza simile della malattia nella popolazione bianca e in quella nera (Folstein e coll. 1987). Ciò tuttavia è probabilmente da mettere in relazione al diverso tasso riproduttivo nei due gruppi etnici.

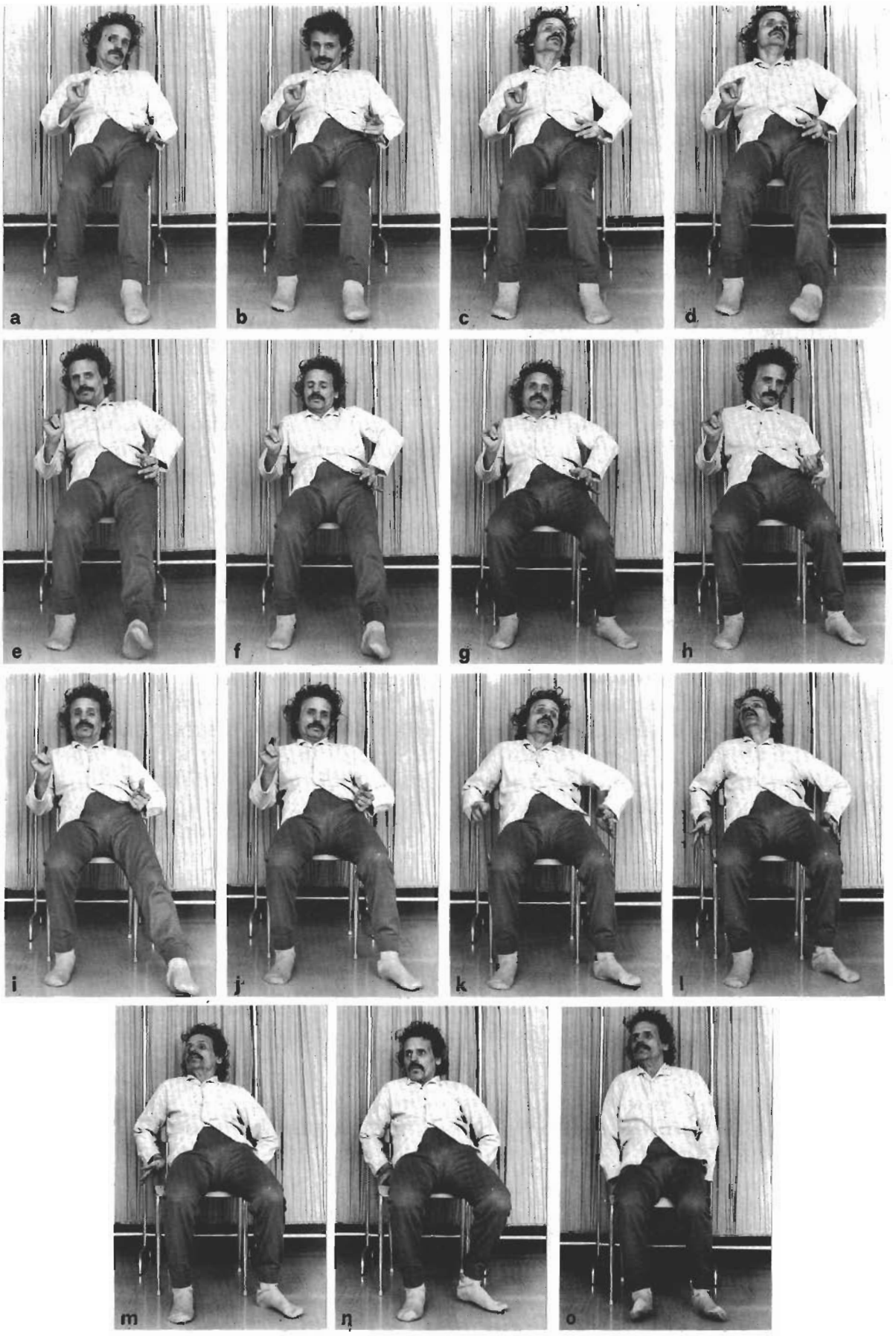
Sintomatologia

La malattia di Huntington si manifesta generalmente in età adulta con l'associazione di sintomi ipercinetici (corea), deterioramento intellettivo e alterazioni psichiche. In una minoranza di casi lo stesso quadro può comparire in età giovanile o infantile; in altri casi, invece, la malattia di Huntington può presentare una sintomatologia ipocinetica (talora denominata variante rigida), che costituisce il quadro sintomatologico di gran lunga più frequente nelle forme con esordio in età inferiore ai vent'anni. Non esistono elementi clinici sufficienti per distinguere le forme che insorgono in età adulta da quelle giovanili e infantili; è però chiaro che queste ultime siano caratterizzate da un'elevata incidenza di sintomi associati e sono complessivamente più difficili da diagnosticare. D'altra parte, va anche considerato che anche la diagnosi della forma coreica implica l'esclusione della presenza di forme ipercinetiche ereditarie diverse dalla malattia di Huntington, quali, ad esempio, la corea benigna ereditaria, il mioclono essenziale ereditario, la neuroacantocitosi e le degenerazioni spinocerebellari ereditarie. Le coree sporadiche (con o senza alterazioni neuropsicologiche) pongono, poi, problemi diagnostici ancor più complessi. In alcuni di questi pazienti la diagnosi deriva dalla possibilità di identificare alterazioni metaboliche ed endocrine, ad esempio: degenerazioni epatocerebrali, tireotossicosi, gravidanza, assunzione di farmaci contraccettivi o di terapie ormonali. In altri casi, invece, è possibile scoprire la presenza di policitemia vera o di un lupus eritematoso.

Corea

Nei diversi pazienti con malattia di Huntington, anche se appartenenti ad una stessa

Fig. 75 - Sequenza fotografica dei movimenti involontari osservati in un paziente con malattia di Huntington. La ripresa è stata eseguita con scatti successivi, ciascuno della durata di 8 ms, cadenzati con la frequenza di 1,5 scatti al secondo; pertanto, tra due fotogrammi successivi vi è un intervallo di circa 650 ms. L'intera sequenza fotografica dura 10 secondi. Questa modalità di ripresa permette di valutare la rapidità e l'irregolarità dei movimenti coreici. La corea colpisce ogni parte del corpo ed è incessante. All'inizio della sequenza è possibile osservare che il capo viene esteso e ruotato, mentre compaiono movimenti atetosici delle mani e movimenti di flessione e di estensione dell'arto inferiore sinistro (a-e). In seguito vi è la comparsa di movimenti facciali (prima prevalentemente oculari, f-j, poi anche a carico della bocca, k-m) di movimenti del capo (h-m) e di una intensa discinesia coreica degli arti (i-n), più accentuata a sinistra. Nel tentativo di controllare questo movimento, il paziente schiaccia le mani, sedendosi sopra di esse con il corpo (o). ►


a
b
c
d
e
f
g
h
i
j
k
l
m
n
o

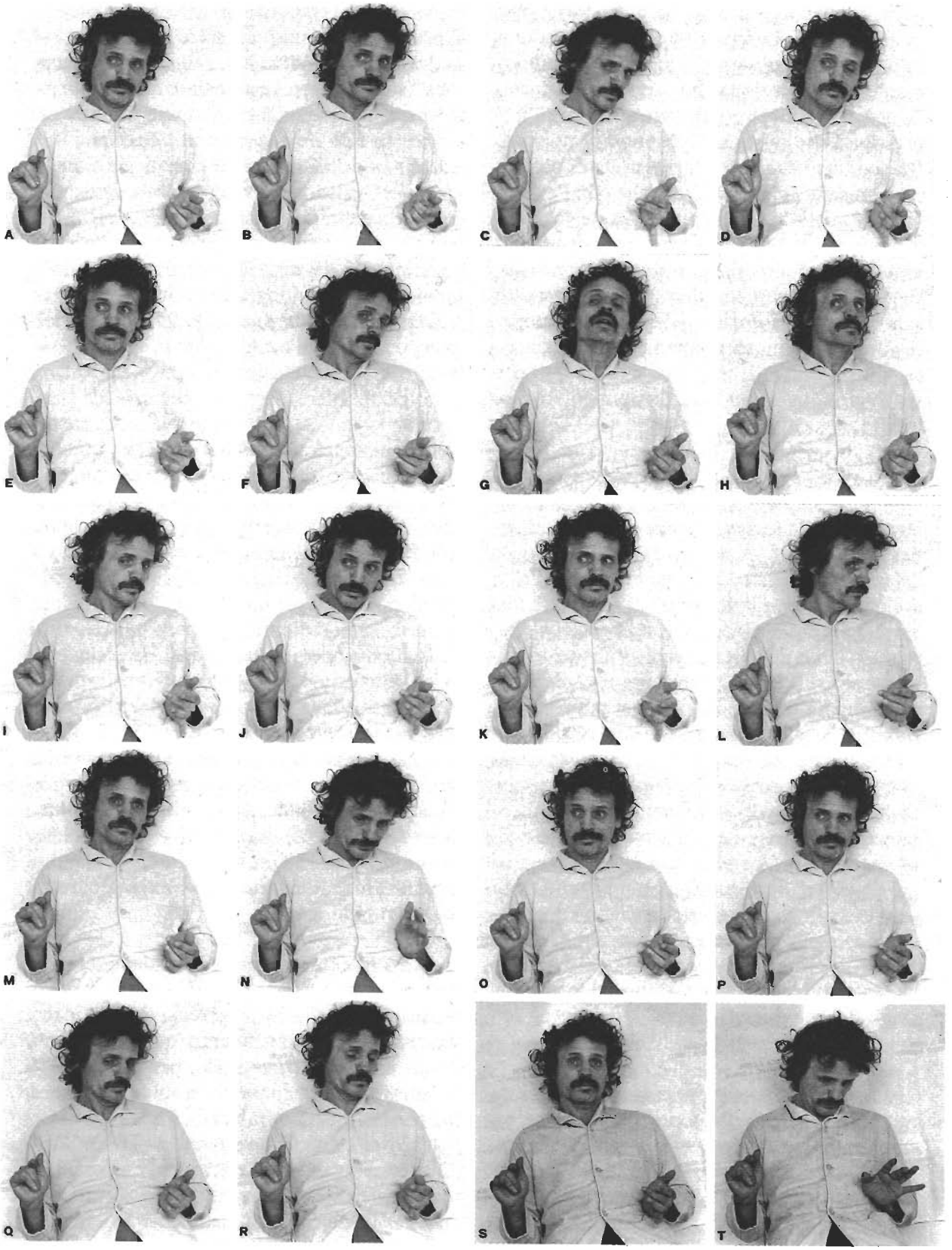
famiglia, è possibile osservare una elevata variabilità semeiologica dei movimenti coreici (si veda pag. 148); in ciascuno di essi, però, i movimenti involontari sono caratterizzati da una topografia e da una fenomenologia caratteristicamente costanti e talora così ripetitive da assumere un aspetto stereotipico. La progressione della malattia è caratterizzata da una accentuazione dell'intensità e dalla estensione topografica delle ipercinesie.

I movimenti coreici compaiono generalmente agli arti. Inizialmente si tratta di movimenti fugaci, di flessione o di estensione delle dita ("gesti da pianista"), che compaiono soprattutto durante il cammino, ma possono essere osservati anche in posizione seduta, oppure durante alcuni gesti abituali, come abbottonare gli abiti o mangiare. Con l'aggravamento del quadro, gli arti compiono movimenti sempre più ampi e, a causa della loro comparsa brusca, possono colpire improvvisamente i passanti; l'andatura diventa poi rozza e traballante, con repentini cambiamenti di equilibrio. I primi sintomi sono molto caratteristici e così fugaci da passare spesso inosservati: il neurologo esperto può talora cogliere i primi movimenti involontari delle dita in un parente che accompagni a visita un paziente coreico, oppure in un soggetto con familiarità positiva, che si sottoponga a visita nel timore di essere colpito dalla malattia. D'altra parte, la natura ereditaria della malattia ha un importante impatto psicologico su tutti i membri di una famiglia colpita, che ne hanno osservato il decorso drammatico in un genitore o in un parente, e cercano periodicamente di essere rassicurati dal loro medico di fiducia. È necessario, perciò, che questi non sopravvaluti sintomi motori di natura non coreica (ad esempio, tic o scatti emotivi) e controlli la propria espressività, poiché la percezione della perplessità del medico può essere interpretata come una affermazione diagnostica.

Osler (1893, 1894) ha osservato che, nella malattia di Huntington, il movimento coreico è meno improvviso e fuggevole di quello osservato nella corea di Sydenham. In entrambe le forme morbose vi è l'incapacità di mantenere la lingua in posizione protrusa o di eseguire contemporaneamente compiti motori che interessino più distretti corporei (ad esempio, tener fuori la lingua, stringere i pugni e chiudere gli occhi). I pazienti con malattia di Huntington presentano spesso una peculiare fenomenologia motoria del volto, che conferisce loro espressioni caratteristiche, come un atteggiamento imbronciato o l'aspetto di chi deglutisce o di chi stia per soffocare; in altri casi può comparire un aggrottamento della fronte o un'espressione interrogativa prolungata. Taluni pazienti poi assumono permanentemente un'aria confusa o interrogativa, che si accentua inesorabilmente con il progredire della malattia. Alcuni di questi fenomeni sono dovuti alla presenza di un'aprassia mimica, che può essere facilmente rivelata chiedendo ai pazienti, ad esempio, di aggrottare la fronte, di gonfiare le gote o di muovere rapidamente la lingua. In taluni pazienti vi è un'alterazione della esecuzione di tutti questi compiti, oppure di quant'altri implichino l'uso della muscolatura mimica. D'altra parte, come già accennato, i compiti motori complessi o molteplici sono eseguiti con maggiore difficoltà dei compiti semplici.

Con l'evoluzione della malattia compaiono alterazioni della parola, che diventa disar-

Fig. 76 - Primo piano del paziente di figura 75. La ripresa è stata eseguita con le modalità già descritte per la figura precedente. È possibile osservare la complessità dei movimenti coreici, che interessano le palpebre, gli occhi, la bocca e la muscolatura del collo. Le ipercinesie interessano sempre più di un distretto contemporaneamente e tendono a ripetersi in modo irregolare (si confronti, ad esempio, C e N). Da qui deriva l'aspetto stereotipato, "teatrale" di certe espressioni coreiche. I movimenti coreici sono molto rapidi, per cui le riprese eseguite in corso di movimento risultano mosse (G, H, R).


A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T

trica, irregolare, pronunciata in falsetto o imprevedibile. Le interruzioni e le esplosioni improvvise del discorso non sono necessariamente in correlazione con i movimenti coreici; esse sono talora così intricate da dare l'impressione che esista un inceppo del normale flusso ideativo. Ne risulta un modo di parlare estremamente caratteristico, che con l'aggravamento della malattia può divenire del tutto incomprensibile. Sbalzi e scatti improvvisi analoghi compaiono anche durante la scrittura, che assume, perciò, anch'essa un aspetto molto caratteristico: la grafia diviene man mano irregolare, e la sintassi si altera progressivamente, sicché lo stile è caratterizzato da guizzi e spazi vuoti, invece che dal flusso regolare delle idee.

Tra i sintomi tardivi, le alterazioni dei movimenti oculari sono molto frequenti, particolarmente nelle forme ipocinetiche (Bittenbender e Quadfasel 1962) o con esordio infantile (Markham e Knox 1965). Nel corso dell'esame clinico è possibile notare le prime alterazioni della motilità oculare se si osserva che, a causa di un difetto di produzione dei movimenti saccadici rapidi, durante il cammino i pazienti chiudono le palpebre al momento di ruotare. Se si chiede loro di ruotare gli occhi alternativamente verso i due lati, nella maggior parte dei casi è possibile osservare una chiusura delle palpebre o un evidente rallentamento del movimento oculare. Talora è possibile anche osservare un'alterazione dei movimenti di verticalità. Con il passare degli anni i movimenti degli arti divengono progressivamente più lenti e meno stereotipati; nonostante il progressivo peggioramento, anche l'andatura si accompagna ad una minore escursione dei movimenti coreici, che divengono gradualmente meno bruschi.

La sintomatologia coreica si associa ad ipotonia. In genere non vi sono alterazioni somestesiche né cerebellari, ma le variazioni improvvise del tono muscolare e la presenza di "contratture paradossali" possono suggerire un aspetto incoordinato o atassico. È possibile commettere errori diagnostici anche perché la prova indice-naso può essere alterata, a causa della presenza di scatti, rallentamenti o errori di mira. Infine, va segnalato che un ristretto numero di pazienti presenta un tremore cinetico. In una elevata percentuale di essi (un terzo, secondo Bruyn 1973; la quasi totalità, secondo Paulson 1979), è possibile osservare la presenza di riflessi osteotendinei vivaci e talora anche di alterazioni dei riflessi plantari cutanei (nel 5% dei casi, secondo Paulson 1979). Lo studio elettromiografico non mostra alterazioni; tuttavia la presenza del riflesso H è interpretata come un'ulteriore prova dell'esistenza di spasticità (Johnson e coll. 1977).

Deterioramento intellettivo e sintomi psichici

Nella malattia di Huntington sono costantemente presenti alterazioni psichiche che si combinano con il deterioramento intellettivo e generano un quadro clinico alquanto caratteristico.

Nella maggior parte dei casi, la comparsa di lievi alterazioni ideative precede anche di parecchi anni quella dei sintomi motori. Nei soggetti meno sfortunati i sintomi coreici costituiscono il quadro semeiologico prevalente, in altri invece è presente un deterioramento intellettivo così rapido da giustificare l'espressione "demenza coreica" (Hallock 1898). Nelle forme giovanili, i sintomi psichici compaiono in genere precocemente e tendono a progredire con rapidità.

Nella fase precoreica i pazienti sono in genere dotati di un carattere brusco e irritabile; sono spesso irascibili, capricciosi ed ostinati; si risentono molto facilmente; mancano di saldezza emotiva e relazionale, per cui cambiano spesso lavoro e non riescono a instaurare rapporti affettivi duraturi (si veda: Minski e Guttmann 1938). Su questo sfondo si sviluppa gradualmente un deterioramento intellettivo caratterizzato soprattutto da alterazioni della memoria, delle capacità critiche e di giu-

dizio. Nelle forme con insorgenza giovanile, i sintomi sono in genere più gravi e più rapidamente evolutivi. Con l'aggravamento del quadro, compaiono alterazioni del flusso ideativo, caratterizzate da cambiamenti improvvisi di argomento, in apparente armonia con le variazioni improvvise del tono dell'umore. Molti autori hanno cercato di identificare le caratteristiche fondamentali delle alterazioni psichiche della malattia di Huntington. Mourgue (1919) ha ritenuto che i sintomi psichici dipendano da un difetto dell'inibizione psicomotoria corticale. Hochheimer (1936) ha proposto che il disturbo ideativo fondamentale consista in un "mancanza di guida dei processi mentali" che produce una "difficoltà di centrare il bersaglio e di fermarsi" e scantonamenti continui del pensiero. Bertha e Kolmer (1940), invece, hanno esteso alla malattia di Huntington alcune notazioni già formulate da Kleist (1907) sui pazienti con corea di Sydenham; essi hanno, infatti, ipotizzato che i disturbi mentali e quelli motori costituiscano alterazioni del tutto equivalenti e derivino da un'unica anomalia formale, che altera la normale fluidità del movimento e del pensiero. In uno studio basato sulla prova di Levine, per l'analisi della formulazione di ipotesi decisionali, Oscar-Berman e coll. (1973) hanno osservato che i pazienti con malattia di Huntington possono formulare correttamente ipotesi decisionali, ma non sono in grado di eliminare sistematicamente le ipotesi irrilevanti (*focusing*) e commettono, perciò, un elevato numero di errori nel tentativo di raggiungere la soluzione corretta del compito.

Le diverse ricerche neuropsicologiche hanno mostrato che nella malattia di Huntington sono presenti gravi alterazioni delle capacità motorie, mnesiche, visuospaziali e concettuali. In diverse ricerche è stato osservato che il deterioramento intellettivo della malattia di Huntington (che, come si dirà, è caratterizzata da lesioni prevalentemente sottocorticali) è nettamente diverso da quello della malattia di Alzheimer, una tipica demenza corticale (tabella 52). Nonostante Meggendorfer (1923) abbia descritto la presenza di agnosia, afasia e aprassia, la maggior parte dei ricercatori concorda sul fatto che queste alterazioni compaiano solo nelle fasi molto avanzate della malattia di Huntington (Shternberg 1961). A differenza che nella malattia di Alzheimer, i pazienti con malattia di Huntington non presentano un declino globale e omogeneo delle funzioni cognitive; le prove di intelligenza di Wechsler e di Halstead-Reitan, ad esempio, mostrano che i punteggi più bassi sono conseguiti nelle prove pratiche, il che indica che le capacità verbali sono sufficientemente risparmiate (Boll e coll. 1974; Norton 1975). Il quadro neuropsicologico varia con la progressione della malattia. Butters e coll. (1978) hanno paragonato casi di malattia di Huntington di recente diagnosi con altri in fase avanzata, mediante la somministrazione di prove di intelligenza, di memoria e di denominazione. Queste ultime sono le uniche a non aver manifestato un aggravamento significativo con la progressione della malattia. Nelle prove di fluenza verbale entrambi i gruppi di pazienti hanno individuato un numero di parole inferiore a quello dei soggetti normali, ma nessuno dei due gruppi ha ottenuto punteggi inferiori a quelli dei controlli nelle prove di denominazione. L'integrità delle capacità di denominazione ha permesso a Butters e coll. (1978) di affermare che i pazienti con malattia di Huntington "non sono colpiti da un deterioramento intellettivo altrettanto grave quanto quello che caratterizza le altre forme di demenza". Va comunque considerato che i casi di malattia di Huntington in fase avanzata, considerati in questi esperimenti, nella prova di Wechsler presentavano punteggi molto bassi sia nelle prove di tipo verbale che in quelle di tipo pratico. Anche Josiassen e coll. (1983) hanno osservato un deterioramento meno grave nelle prove di capacità verbale rispetto alle altre funzioni cognitive. Essi hanno somministrato una batteria di 36 prove a sette pazienti con diagnosi recente, a nove con forme di gravità media e a quarantotto soggetti asintomatici a rischio. I punteggi di abilità verbale della prova di Wechsler non hanno permesso di discriminare i tre gruppi e gli autori hanno

concluso che nella malattia di Huntington i disturbi verbali non sono tanto gravi quanto nelle altre forme di demenza.

Vi è accordo generale sul fatto che nella malattia di Huntington non vi siano gravi alterazioni delle capacità linguistiche; tuttavia diversi ricercatori hanno osservato prestazioni imperfette nelle prove che richiedono l'uso di conoscenze lessicali o semantiche. Josiassen e coll. (1982, 1983) e Butters e coll. (1986) hanno osservato un'alterazione delle prove di fluenza verbale e di ragionamento associativo verbale, che essi hanno interpretato in relazione alla presenza di un'anomalia dei processi di manipolazione delle conoscenze acquisite piuttosto che a un'anomalia linguistica. Smith e coll. (1988) hanno tentato di esplorare le capacità semantiche dei pazienti con malattia di Huntington in fase iniziale o conclamata; essi hanno perciò utilizzato il *priming* semantico con uno schema di associazioni libere di coppie di parole caratterizzate da un grado di associazione variabile. È stato osservato che, in tutti e tre i gruppi considerati (forme lievi, forme conclamate, soggetti normali), il *priming* produce un effetto di rinforzo indipendente dall'intensità e dalla natura del tipo di associazione tra coppie di parole. È stato anche osservato, però, che (dai soggetti normali, alle forme conclamate) vi è un progressivo declino delle capacità di influenzare il *priming* mediante la scelta di coppie di parole connotate da gradi diversi di associazione. In conclusione, secondo Smith e coll. (1988) nei pazienti con malattia di Huntington vi è una qualche alterazione dei "sistemi di rappresentazione lessicale semantica".

Nelle fasi iniziali di malattia molti pazienti lamentano alterazioni della memoria non recente, caratterizzate da difficoltà a ricordare informazioni su richiesta e dalla perdita dei dettagli di eventi accaduti. Infatti, gli studi neuropsicologici hanno mostrato la presenza di una compromissione della memoria non recente per stimoli sia verbali che non (Butters e coll. 1976, 1978; Lyle e Quast 1976; Butters e Grady 1977; Caine e coll. 1977). Butters e coll. (1976) hanno osservato che il disturbo mnesico dei pazienti coreici è indipendente dall'interferenza di altri compiti di memoria eseguiti nell'intervallo tra la somministrazione dell'informazione ed il ricordo (come invece accade in altre forme di amnesia), per cui hanno ipotizzato che si tratti, in realtà, di una difficoltà di codificare le nuove informazioni. Questa osservazione è confermata anche dalla mancanza di un miglioramento delle prestazioni quando vengano forniti elementi semantici (Butters e coll. 1976; Caine e coll. 1977) e dallo studio di Weingartner e coll. (1979), che hanno osservato un rendimento inadeguato sia nel ricordo delle parole dotate di connotati immaginativi (ad esempio, villaggio), che di quelle astratte (ad esempio, virtù).

Gli studi di Fedio e coll. (1979), basati sulla somministrazione di un'ampia batteria di prove neuropsicologiche, hanno mostrato che nella malattia di Huntington i meccanismi percettivi sono gravemente alterati e hanno permesso di ipotizzare che i sintomi iniziali derivino da anomalie di conduzione tra i due emisferi ed a livello dei lobi frontali. L'alterazione delle capacità di integrazione nei lobi frontali possono in parte spiegare le difficoltà di programmazione e di organizzazione delle attività.

L'osservazione che le alterazioni neuropsicologiche precedono la sintomatologia motoria ha indotto molti ricercatori a valutare la possibilità di usare questo tipo di studio a scopo predittivo nei soggetti asintomatici. Il valore applicativo di questo campo di ricerca è oggi superato dalla possibilità di ottenere dati precisi mediante l'analisi genetica. Non vi è utilità, perciò, nel riferire dei numerosi studi in cui è stata valutata l'utilità delle prove neuropsicologiche per la diagnosi precoce della malattia. Dopo la scoperta delle sonde molecolari, si è cercato di utilizzare le possibilità offerte da questa metodica per valutare l'effettiva esistenza di alterazioni precoci delle prove neuropsicologiche nei soggetti asintomatici por-

tatori della malattia. Jason e coll. (1988) hanno studiato dieci soggetti asintomatici "a rischio", che sono stati divisi in due gruppi sperimentali mediante lo studio del DNA. In cinque dei sette pazienti, appartenenti al gruppo ad alta probabilità di malattia, sono state osservate alterazioni delle funzioni visuospaziali e delle attività di competenza dei lobi frontali. Nei tre soggetti appartenenti al gruppo a bassa probabilità non sono state osservate alterazioni neuropsicologiche. Il confronto con l'età di insorgenza dei sintomi motori nei genitori dei soggetti studiati indica che, al momento dell'esame neuropsicologico, questi avevano in media un'età di 12 anni inferiore a quella in cui la corea era comparsa nei loro genitori. Questi dati indicano, perciò, che in una elevata percentuale di casi i sintomi neuropsicologici precedono la comparsa dei sintomi motori. È necessario, però, considerare che esiste un significativo numero di casi in cui le alterazioni neuropsicologiche non costituiscono il sintomo di esordio (A.B. Young comunicazione personale).

Nella malattia di Huntington vi sono importanti alterazioni dell'emotività e del tono dell'umore, che rendono il paziente privo di equilibrio e incapace di controllare la propria iniziativa. La disinibizione, guidata dalla "spinta biologica" (Lion e Kahn 1938), porta frequentemente alla comparsa di episodi di eccitazione acuta e di comportamenti aggressivi. Le forme più benigne consistono in una semplice aggressività affettiva con gelosia, quelle più gravi si esprimono in comportamenti antisociali, ad esempio vagabondaggio, violenza, furti, incendi dolosi, prostituzione e perversioni sessuali. Questi comportamenti sono oggi mitigati dalla somministrazione di farmaci neurolettici, ma in passato portavano spesso i pazienti a confrontarsi con i rigori della giustizia, per cui la maggior parte dei soggetti coreici era candidata a subire lunghi periodi di detenzione. Panse (1942) ha, infatti, calcolato che il 20% dei pazienti da lui osservati aveva subito una punizione giudiziaria.

Sulla base di queste considerazioni, Vessie (1932) ha suggerito l'ipotesi che alcuni dei primi progenitori americani delle famiglie con malattia di Huntington siano stati scambiati per streghe o stregoni durante la famosa caccia alle streghe svoltasi a Salem nel 1690. Due anni dopo, Critchley (1934) ha ripreso questa ipotesi, quando ha considerato che l'osservazione "di stregoneria e di tendenze criminali deve essere considerata come un indizio molto probabile di psicopatia huntingtoniana". In riferimento a quell'evento, Maltsberger (1961) ha affermato che "almeno sette persone accusate di stregoneria appartenevano a famiglie di coreici". Il caso paradigmatico citato da tutti questi autori è quello della strega Croton che, nella descrizione di sua madre, "si trascinava in modo strano, con movimenti involontari [...] e violenti, con scatti improvvisi e strane agitazioni". Hayden (1983) ha recentemente osservato, però, che non vi è prova convincente della discendenza di famiglie coreiche dalla strega Croton.

La peculiarità del deterioramento intellettivo dei pazienti coreici e la sovrapposizione dei sintomi motori rendono difficile discriminare quali dei loro comportamenti siano dovuti al deterioramento mentale e quali, invece, siano la naturale conseguenza delle loro difficoltà relazionali. L'astenia e l'insonnia, due sintomi alquanto frequenti, sono probabilmente conseguenti alla presenza di ipercinesie. D'altra parte, alcuni dei comportamenti esplosivi sono probabilmente dovuti alla continua interruzione del controllo volontario da parte di forti pulsioni interne, e il tentativo estenuante di controllarle può esaurire anche un paziente ancora dotato dei propri poteri critici. A ciò si aggiunge la presenza di un disturbo motorio non controllabile, che altera in modo significativo le attività del paziente (il quale involontariamente colpisce oggetti e persone, rompe bicchieri, etc.), e contribuisce a minarne le possibilità socioeconomiche, al punto da costringerlo a rinunciare al lavoro in un'età generalmente caratterizzata dal massimo potenziale di guadagno e da fondamen-

tali responsabilità di sostentamento della famiglia.

In molti casi, la malattia di Huntington è caratterizzata dalla presenza di una psicosi paranoica, che nelle fasi iniziali può essere indistinguibile dalla schizofrenia. Raramente è possibile osservare allucinazioni (Rosenbaum 1941); è molto comune, invece, notare la presenza di una componente delirante con idee di grandezza, religiose o di persecuzione (Hamilton 1908; Neff 1917; Crouzon e Valence 1923; Shternberg 1961). Streletzki (1961) ha osservato che i sintomi psicotici si manifestano precocemente, entro i primi tre anni di malattia, oppure più tardivamente, nella fase intermedia del suo decorso. Nel primo caso il quadro è quello di una tipica forma schizofrenica; invece, le forme psicotiche che compaiono durante la "fase demenziale" sono caratterizzate soprattutto da allucinazioni paranoiche simili a quelle della schizofrenia cronica o delle gravi psicosi organiche (ad esempio, della malattia di Pick o della paralisi progressiva). Huntington (1872) ha sottolineato che i sintomi depressivi compaiono fin dalle fasi iniziali della malattia e che vi è un'alta incidenza di suicidi. Ladame (1911) ha osservato che la tendenza a commettere suicidio non è dovuta ad un'alterazione dei poteri critici, ma costituisce il gesto cosciente di chi è a conoscenza del destino a cui va incontro. Questa interpretazione è stata poi confermata da uno studio di Oltman e Friedman (1961), i quali hanno osservato che i suicidi vengono compiuti soprattutto nelle fasi iniziali di malattia.

La forma ipocinetica

La forma ipocinetica è denominata anche variante rigida, poiché nella maggior parte dei casi è caratterizzata da una sintomatologia rigido-acinetica. Bruyn (1968) ha usato anche l'espressione "variante di Westphal", per ricordare un celebrato errore del neurologo tedesco. Infatti, l'articolo in cui questi ha descritto una forma morbosa nuova, la "pseudosclerosi" (Westphal 1883), costituisce in un realtà la prima pubblicazione di un caso di forma ipocinetica della malattia di Huntington. L'eponimo "pseudosclerosi di Westphal-Strümpell" (Westphal 1883; Strümpell 1898) è stato a lungo utilizzato nella letteratura internazionale (e, soprattutto, in quella in lingua tedesca) per indicare il morbo di Wilson. In realtà, la famiglia descritta da Westphal era colpita da malattia di Huntington (il "ballo di San Vito"), e in nessuno dei due articoli originari sulla pseudosclerosi è stato citato alcun segno di lesione epatica.

Questa forma clinica differisce in modo molto significativo dalla più comune forma coreica, ed è difficile da diagnosticare quando non si sia a conoscenza dell'esistenza di parenti colpiti da forme coreiche della malattia. La forma ipocinetica è caratterizzata da: (1) rigidità e acinesia, talora associati ad altri sintomi di tipo parkinsoniano; (2) tendenza ad esordire in età giovanile o infantile; (3) un'elevata frequenza di sintomi associati.

Bruyn (1968) ha descritto alcuni casi clinici paradigmatici tratti dalla letteratura. In genere, il quadro clinico esordisce come una forma rigido-acinetica. Il sintomo di esordio è spesso caratterizzato da un fine tremore cinetico degli arti, la cui ampiezza aumenta progressivamente. Nella maggior parte dei casi compare presto una rigidità plastica della muscolatura assiale e prossimale degli arti, che gradualmente si estende ai distretti più distali. La sintomatologia di esordio può evolvere poi verso tre quadri clinici principali. In alcuni casi la rigidità e l'acinesia divengono generalizzate e si instaura gradualmente il quadro di una postura decorticata. In altri casi, invece, la rigidità scompare per dar luogo a un quadro coreico degli arti (spesso caratterizzato da una particolare intensità dei movimenti involontari) oppure prevalentemente localizzato al capo (smorfie, ipercinesie della lingua, etc.). Infine, vi sono casi in cui la sintomatologia è prevalentemente distonica e atetosica, con interessamento assiale (retrocollo e torcicollo) e degli arti. In molti pazienti è anche presente una postura in flessione, di tipo parkinsonia-

no; anche il fenomeno della ruota dentata costituisce un reperto frequente che, in associazione a bradicinesia e acinesia (e, in particolare, amimia) configura un quadro tipicamente parkinsoniano. Come si dirà, le diverse espressioni sintomatologiche qui descritte si arricchiscono in genere di altri sintomi neurologici, per cui il quadro clinico può risultare molto complesso e di difficile inquadramento. Dal punto di vista semeiologico è necessario porre diagnosi differenziale con numerose forme morbose: l'atetosi doppia, il morbo di Wilson, i parkinsonismi giovanili, le eredoatassie cerebellari, i miocloni, le distonie, la sclerosi multipla, etc. In molti casi, la sintomatologia può variare nel corso del tempo. Bruyn e Went (1986) hanno riferito di pazienti con forme ipocinetiche in cui è possibile osservare periodi, della durata di molti mesi, caratterizzati dalla comparsa di corea.

La forma ipocinetica della malattia di Huntington compare prevalentemente, ma non esclusivamente, in età infantile o giovanile e rappresenta la forma clinica ampiamente prevalente in questa fascia di età. Nei casi con insorgenza precoce, il quadro sintomatologico assume i caratteri clinici aggiuntivi e prognostici sfavorevoli delle forme infantili e giovanili, che sono stati osservati da molti autori e ben riassunti da Bruyn (1968, 1969; Bruyn e Went 1986). Sulla base di questi e di altri dati (Carlier e coll. 1974; Dubois e coll. 1975; Hayden 1981; Katafuchi e coll. 1984), è possibile affermare in sintesi che le forme cliniche ad esordio precoce sono caratterizzate nel 95% dei casi dalla comparsa di demenza, nello 80% dei casi da rigidità e da segni piramidali, nel 70% dei casi da crisi convulsive e da mioclonie, nel 65% dei casi da segni cerebellari. L'aprassia e il tremore sono generalmente associati alla rigidità.

Le forme infantili e giovanili compaiono quasi esclusivamente (nello 87,5% dei casi) in soggetti in cui il genitore coreico sia il padre (Bruyn 1969; Merritt e coll. 1969; Myrianthopoulos 1969; si veda pag. 311). La sintomatologia esordisce in media tra i 3 e i 12 anni di età e presenta un decorso clinico molto rapido, che porta a morte in media 2-6 anni dopo l'esordio. Il ritardo mentale si manifesta dopo una fase iniziale caratterizzata da disturbi di personalità e del tono dell'umore; ben presto, però, il deterioramento mentale impedisce al giovane paziente di stare al passo con gli studi scolastici e lo condanna ad un inevitabile isolamento. Nelle forme cliniche con esordio precoce è molto frequente osservare la comparsa di epilessia, che nel 40% dei casi costituisce un sintomo clinico preminente. L'epilessia, che non è mai presente nelle forme dell'età adulta, si manifesta spesso in fasi iniziali con crisi di assenza, poi con crisi convulsive generalizzate, e nelle fasi terminali provoca spesso la comparsa di stati di male epilettico refrattari alla terapia. L'entità della sintomatologia comiziale è tanto maggiore, quanto più precoce è l'età di esordio dei sintomi (Brackenridge 1980). Nelle forme con esordio precoce generalmente non mancano segni di sofferenza piramidale, cerebellare e dell'oculomotricità. I primi sono generalmente rivelati dalla presenza di iperreflessia osteotendinea e dal segno di Babinski. Tra i sintomi cerebellari, è quasi costante la presenza di atassia con le conseguenti alterazioni della stazione eretta e dell'andatura, a cui si possono aggiungere dismetria, adiadococinesia e tremore. Le anomalie della oculomotricità sono molto più frequenti nelle forme giovanili e infantili che in quelle dell'età adulta; corrispondono in parte a un disturbo di natura prassica, caratterizzato dalla riduzione della motilità oculare spontanea e su comando, che produce uno sguardo fisso e intenso.

La forma ipocinetica della malattia di Huntington è difficile da diagnosticare quando si abbiano elementi poco chiari o insufficienti sulla presenza di familiarità e la malattia esordisca in età infantile.

Neurobiologia clinica

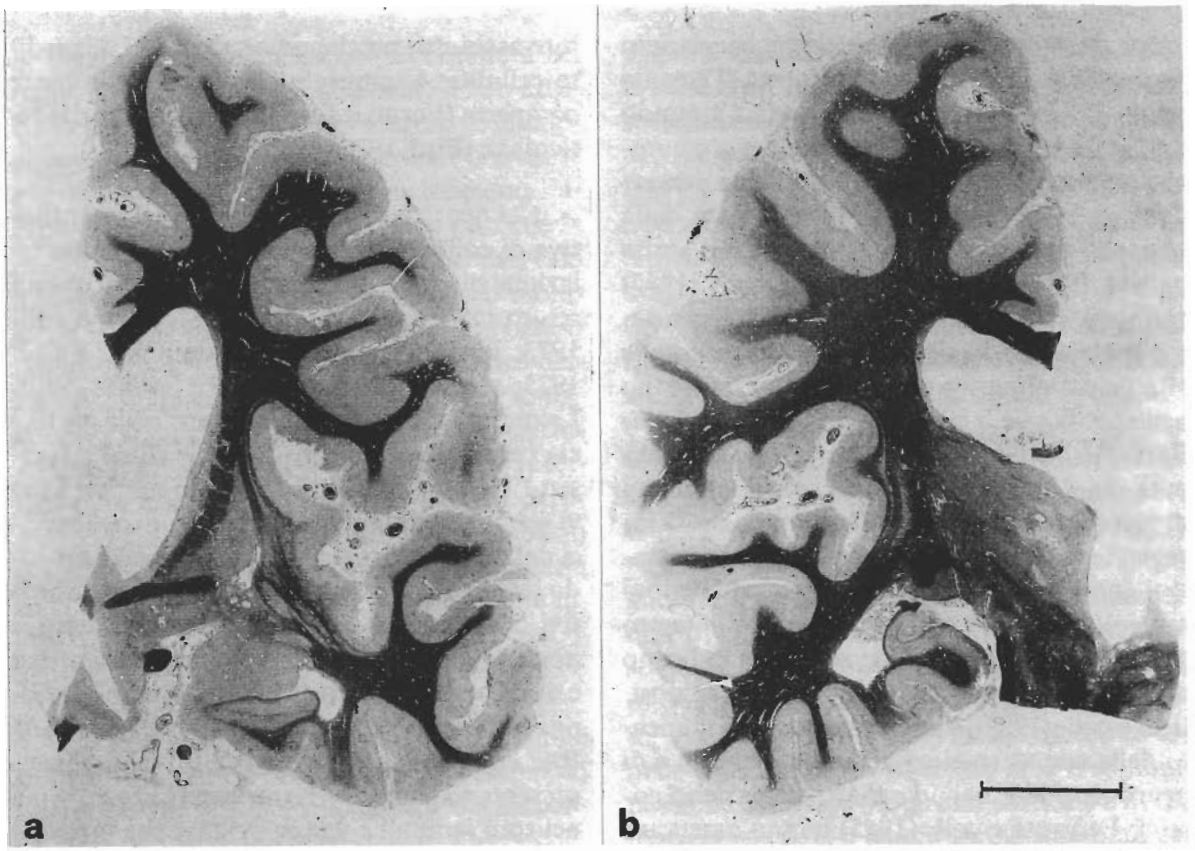
È stata già riferita in un altro capitolo la storia delle ricerche che hanno permesso di

identificare il substrato neuropatologico della malattia di Huntington (si veda pag. 149). Le ricerche morfologiche tradizionali hanno mostrato la presenza di una grave atrofia del corpo striato, caratterizzata da una perdita cellulare che colpisce prevalentemente le cellule di dimensioni medie e piccole. Il raggrinzimento atrofico del corpo striato è ben evidente anche a livello macroscopico in sezioni frontali, poiché è rivelato dalla scomparsa dell'impronta del nucleo caudato sul corno frontale dei ventricoli laterali, che sono dilatati anche per la presenza di atrofia del putamen, del globo pallido e del talamo (figura 77). L'esame istologico mostra la presenza di una grave perdita di cellule nervose, che colpisce particolarmente i neuroni spinosi di secondo tipo (talora denominati erroneamente cellule di Golgi di secondo tipo) e in grado minore anche le altre componenti, per cui i neuroni residui sono ammassati in ciò che resta del corpo striato. I neuroni di dimensioni maggiori sono relativamente risparmiati dal processo degenerativo e il quoziente tra cellule grandi e piccole è significativamente più alto che nei soggetti normali.

Vonsattel e coll. (1985) hanno definito una classificazione per graduare l'entità dell'atrofia osservata nel neostriato. Nel **grado 0** non si osserva atrofia macroscopica, né perdita cellulare o astrocitosi; nel **grado 1** non si osserva atrofia macroscopica, ma l'esame istologico evidenzia una riduzione quantitativa dei neuroni ed un aumento del numero di astrociti; nel **grado 2** è presente una lieve atrofia macroscopica del neostriato; nel **grado 3** l'atrofia è di entità media ed è possibile osservare un appiattimento sia del margine mediale del neostriato che della capsula interna; nel **grado 4** l'atrofia del neostriato è molto grave, il margine mediale del nucleo caudato è concavo ed anche la capsula interna ha un aspetto concavo verso il putamen. L'aumento della densità degli astrociti può essere anche osservato nelle forme di grado 1 ed è certamente dovuto in una certa misura all'atrofia del corpo striato. Lange e coll. (1976) hanno osservato che nella malattia di Huntington non vi sono variazioni del numero assoluto di cellule gliali contenute nel corpo striato; in un caso, poi, il numero assoluto di cellule gliali è risultato addirittura ridotto del 46%. D'altra parte, la presenza di astrociti appaiati e di forme fibrillari e gemistocitiche suggeriscono che nel corpo striato vi sia una proliferazione astrocitica. Il contrasto tra queste osservazioni può essere risolto se si suppone che il processo patologico provochi sia una proliferazione degli astrociti che la loro distruzione.

In accordo con dati precedenti (Dunlap 1927; McCaughey 1961; Roos e coll. 1985), Vonsattel e coll. (1985) hanno osservato che il processo degenerativo colpisce inizialmente i neuroni di dimensioni medie e la porzione dorsomediale del neostriato. Nelle fasi iniziali di malattia è possibile cogliere lo spopolamento dei neuroni soltanto se si eseguono conte cellulari. In seguito, il processo degenerativo si estende ai territori ventrali del nucleo caudato e del putamen (Roos e coll. 1985). Non sono ancora disponibili dati sul rapporto patogenetico tra l'entità delle lesioni morfologiche e l'insorgenza dei sintomi clinici. È possibile ipotizzare che un certo numero di pazienti abbia lesioni di grado 1 o 2 prima che la sintomatologia venga riconosciuta. Questa affermazione è suffragata dalla recente osservazione che, in un paziente asintomatico a rischio per la malattia, morto accidentalmente all'età di 48 anni, è stata osservata una perdita cellulare dello 80% nel putamen e del 40% nel nucleo caudato (Carrasco e Mukherji 1986). Questa ricerca diverrà dimostrativa solo se e quando potrà essere posta una diagnosi retrospettiva di malattia di Huntington in questo paziente, a causa della comparsa della malattia nei suoi figli. Gli studi neurobiologici dei pazienti con malattia di Huntington in fase presintomatica, finora resi difficili dalla mancanza di mezzi di diagnosi precoce, hanno ottenuto un nuovo impulso dalla possibilità di studiare il patrimonio genetico.

Le lesioni degenerative e la proliferazione astrogliale interessano tutto il neostriato, ma



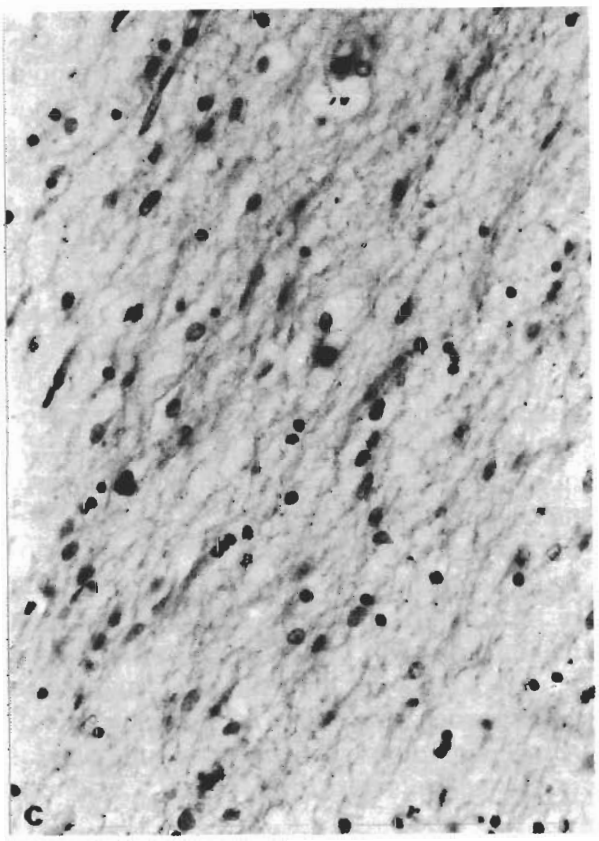


Fig. 77 - Questo è il reperto autoptico di un paziente colpito da una forma ipocinetica della malattia di Huntington, deceduto all'età di 17 anni. Fin dai primi anni di vita era comparsa una rigidità associata a segni piramidali ed a comizialità. Il quadro clinico era stato erroneamente interpretato come una forma di encefalopatia ipossica perinatale. Il bambino viveva con una zia, che lo aveva adottato. La reticenza della famiglia non aveva consentito di sapere che la madre del piccolo paziente aveva sofferto della malattia di Huntington. Questa informazione è stata poi ottenuta dalla dottoressa M. Frontali. La frequenza e l'intensità delle crisi epilettiche si sono accentuate durante l'ultimo anno di vita. Nel corso degli ultimi mesi è comparso uno stato di male epilettico, refrattario alla terapia, che ha imposto il trasferimento presso il centro di rianimazione. Il reperto anatomico (a, b) mostra la presenza di una grave atrofia del corpo striato, con perdita dell'impronta del nucleo caudato sul ventricolo laterale e un'atrofia *ex vacuo* dello stesso. È possibile osservare anche un'atrofia corticale ed una demielinizzazione della sostanza bianca. Il quadro istologico del putamen (c) mostra il grave rimaneggiamento della struttura di questo nucleo, con atrofia dei neuroni e gliosi cronica. Il confronto di queste due sezioni con le sezioni istologiche corrispondenti di un cervello normale (figure 10 e 11) permette di valutare l'entità dell'atrofia. La misura di riferimento è lunga 50 mm per il fotogramma a, 50 μm per i fotogrammi b e c.

le popolazioni cellulari contenute nel neostriato sono colpite in modo non uniforme (Ferrante e coll. 1987a, b). I neuroni spinosi di secondo tipo sono cellule proiettive, che ricevono numerose proiezioni afferenti sulle spine dendritiche, e proiettano alla parte reticolata della sostanza nera ed alla parte mediale del globo pallido (tabella 5). Graveland e coll. (1985) hanno osservato che nella malattia di Huntington questa popolazione di neuroni subisce le alterazioni più gravi e precoci, che consistono nella perdita delle spine dendritiche, nel rigonfiamento degli assoni e del pericario. Le estremità dei dendriti presentano anche fenomeni di rigenerazione, per cui si allungano e si incurvano in direzione del pericario. In contrasto, non vi sono significative alterazioni morfologiche dei neuroni non spinosi. Questo dato è in accordo con altri studi che indicano un certo risparmio dei neuroni non spinosi. Beal e coll. (1984), hanno osservato un aumento della concentrazione di somatostatina e di neuropeptide Y nel neostriato dei pazienti coreici; Ferrante e coll. (1985) hanno osservato che le cellule nervose contenenti NADPH diaforasi (che corrispondono ai neuroni somatostatinergici) sono presenti in gran quantità nel neostriato dei pazienti con la malattia di Huntington. Le osservazioni morfologiche sono in accordo con i dati biochimici, che mostrano una riduzione di concentrazione del GABA (Perry e coll. 1973) e della decarbossilasi dell'acido glutammico (Bird e coll. 1973; Bird e Iversen 1974). L'osservazione di un incremento dell'attività recettoriale GABAergica nella sostanza nera (Enna e coll. 1976; Cross e Waddington 1981) è invece l'espressione di una ipersensibilità da denervazione che compare in questa struttura. Inoltre, la perdita del controllo GABAergico inibente sui neuroni dopaminergici della sostanza nera produce un incremento della loro attività biosintetica, che si riflette in un incremento quantitativo della idrossilasi della tirosina contenuta nella sostanza nera (Bird e Iversen 1977) e della dopamina contenuta nella sostanza nera e nel corpo striato (Spokes 1980). I dati biochimici sulla sostanza nera non vanno interpretati con valore assoluto, poiché un certo grado di perdita cellulare è sempre presente sia nella parte compatta (Forno e Jose 1973) che in quella reticolata (Bird 1978).

Nel neostriato c'è una riduzione quantitativa di colina acetiltransferasi, che è in correlazione diretta con il grado di atrofia di questa struttura (Bird e coll. 1973; McGeer e coll. 1973; Bird e Iversen 1974; Aquilonius e coll. 1975; McGeer e McGeer 1976b; Spokes 1980). La quantità di enzima contenuto nella corteccia cerebrale è, invece, normale (Bird e Iversen 1974); questi dati hanno fatto supporre che vi sia una perdita degli interneuroni colinergici del neostriato (neuroni non spinosi di secondo tipo), ma non dei neuroni colinergici proiettivi del telencefalo basale. Come già detto, i neuroni spinosi di dimensioni medie (di primo e di secondo tipo) costituiscono la popolazione cellulare più colpita; questi contengono GABA, encefaline, sostanza P o dinorfina, rappresentano complessivamente circa lo 80% dei neuroni striatali e danno origine alla maggior parte delle proiezioni efferenti di questa struttura (pag. 35). Vi sono poi due popolazioni cellulari contenute nella matrice che resistono a lungo al processo degenerativo: si tratta degli interneuroni colinergici non spinosi di grandi dimensioni (di secondo tipo), e dei neuroni non spinosi di dimensioni medie (di primo tipo) che contengono somatostatina e neuropeptide Y (Ferrante e coll. 1987a). Secondo Reiner e coll. (1988) il processo degenerativo colpisce inizialmente ed in modo particolarmente grave i neuroni encefalinergici che proiettano alla parte laterale del globo pallido e, con la progressione della malattia, interessa poi anche i neuroni sostanza P-ergici che proiettano alla parte mediale. Ferrante e Kowall (1987) hanno ipotizzato che la conservazione dell'organizzazione fondamentale del neostriato (cioè della distinzione tra matrice e striosomi) dipenda dall'integrità delle proiezioni nigrostriatali, che terminano prevalentemente nella matrice in corrispondenza delle aree ad alto contenuto di acetilcolinesterasi e costituiscono una ossatura resistente alla noxa degenerativa. La riduzio-

ne della colina acetiltransferasi contenuta nel corpo striato deriva probabilmente da un'atrofia del neuropilo degli interneuroni colinergici, non dalla scomparsa dei pericari (Ferrante e coll. 1985, 1987a). La colorazione con l'acetilcolinesterasi permette di osservare che la distinzione tra matrice e striosomi è conservata a lungo. La matrice subisce alterazioni molto gravi, poiché è la sede prevalente del processo degenerativo. La colorazione istochimica dell'acetilcolinesterasi mostra, infatti, che la matrice va incontro a un significativo raggrinzimento; lo studio dei recettori D2, dei recettori muscarinici e dei recettori per le benzodiazepine (che nel neostriato normale sono distribuiti in modo omogeneo) nella malattia di Huntington permette di evidenziare una distribuzione a chiazze che colora la matrice (Olsen e coll. 1986).

Gli studi con la tomografia ad emissione di positroni hanno dimostrato la presenza di alterazioni del metabolismo glucidico e del consumo di ossigeno nel corpo striato. Kuhl e coll. (1982) hanno osservato che nella malattia di Huntington vi è una riduzione del consumo di glucosio anche in assenza di segni tomografici di atrofia del nucleo caudato. Essi hanno anche osservato che nei pazienti con demenza c'è anche una riduzione del consumo di glucosio nella corteccia frontale e in quella parietale. Hayden e coll. (1986) hanno confermato queste osservazioni. Young e coll. (1986a) hanno anche osservato che la riduzione del consumo di glucosio nel neostriato è in correlazione diretta con l'entità dei sintomi motori. Leenders e coll. (1986b) hanno osservato che nella malattia di Huntington vi è anche una riduzione del consumo di ossigeno nel corpo striato e nella corteccia frontale.

Nella malattia di Huntington è anche possibile osservare lesioni diffuse in strutture diverse dal neostriato (il globo pallido, il talamo, il nucleo subtalamico, il cervelletto, etc.; si veda: Roos 1986), la cui specificità è difficile da valutare. Anche la caratterizzazione delle lesioni presenti nella corteccia cerebrale è stata oggetto di controversie. In una revisione della letteratura classica, Hallervorden (1957) ha sottolineato che non vi sono conferme quantitative della presenza di perdita di neuroni nel III, V e VI strato della corteccia cerebrale; non è possibile, perciò, basarsi sulla presenza di alterazioni caratteristiche della corteccia per la diagnosi neuropatologica. Kowall e coll. (1987b) non hanno osservato differenze quantitative dei neuroni corticali in cervelli di pazienti con malattia di Huntington (gradi 2, 3 e 4 di Vonsattel e coll. 1985) rispetto ai cervelli di controllo. Nella corteccia cerebrale non vi è necessariamente un rapporto lineare tra la perdita di neuroni ed il grado di atrofia. È possibile che l'atrofia corticale sia la conseguenza di un'atrofia del neuropilo senza perdita di pericari, come avviene per i neuroni somatostatinergici e colinergici nel corpo striato (Ferrante e coll. 1985, 1987a). D'altra parte, Vonsattel e coll. (1985) hanno osservato che nelle fasi iniziali del processo morboso non è possibile osservare un'atrofia corticale a livello macroscopico; essi hanno perciò sostenuto che la presenza di atrofia corticale non costituisce un criterio necessario per porre diagnosi su base neuropatologica. Lange (1981) ha osservato che l'atrofia corticale è presente nella corteccia occipitale (il cui spessore è del 30% inferiore, in media, rispetto ai controlli), ma non nella corteccia frontale.

L'esistenza di differenze neuropatologiche tra la forma coreica e quella ipocinetica è stato oggetto di dibattito. Alcuni hanno osservato che le forme con esordio giovanile e infantile (che sono generalmente ipocinetiche) sono caratterizzate da lesioni più estese di quelle osservate nelle forme dell'adulto (che sono generalmente coreiche), e si associano, in particolare, ad una significativa deplezione delle cellule di Purkinje e dei neuroni localizzati nel nucleo dentato (Castaigne e coll. 1976; Rodda 1981). Campbell e coll. (1961) e Markham e Knox (1965) hanno affermato che le forme ipocinetiche sono caratterizzate da una perdita elettiva di neuroni nel putamen. Secondo Brion e Comoy (1965), invece, non vi sono dif-

ferenze tra la forma ipocinetica e quella coreica. Dom e coll. (1973) e Lange e coll. (1976) hanno osservato che le forme ipocinetiche sono caratterizzate prevalentemente dalla perdita dei neuroni di grandi dimensioni, mentre nelle forme coreiche c'è una deplezione dei neuroni medi e piccoli. Bugiani e coll. (1984) hanno invece osservato che nelle forme ipocinetiche c'è un relativo risparmio di cellule grandi, mentre nelle forme coreiche tutte le componenti cellulari sono degenerate.

Terapia

La terapia moderna della malattia di Huntington deriva da osservazioni empiriche molto semplici. La corea, come la maggior parte delle ipercinesie, scompare durante il sonno ed è accentuata dalla tensione emotiva. Pertanto, i disturbi coreici sono stati inizialmente trattati con farmaci sedativi: prima con fenobarbitale, poi con reserpina, che è divenuta il farmaco di prima scelta (Kirkpatrick e Sanders 1955; Walther-Büel 1955). Le limitazioni all'uso di reserpina consistono, però, nell'incostanza della sua efficacia e nella presenza di importanti effetti collaterali (Kempinsky e coll. 1960). Pertanto, dopo la scoperta delle fenotiazine e dei butirrofenoni, molti autori hanno raccomandato l'uso di questi farmaci per controllare i movimenti coreici (Vaughan e coll. 1955; Matthews 1958a; Laricchia e Basevi 1958; Oliphant e coll. 1960; Pakenham-Walsh 1960; Cohen 1962; Bruyn 1962; Fahn 1973). In seguito, la scoperta dell'azione antidopaminergica dei farmaci neurolettici, ha permesso di chiarire il meccanismo alla base degli effetti terapeutici nella malattia di Huntington (Klawans 1970; Fahn e coll. 1971).[69] L'utilità del trattamento con farmaci neurolettici è oggi un dato acquisito. La terapia neurolettica è utile per controllare la corea e i sintomi psichici, ma non ha efficacia nelle forme ipocinetiche.

L'esperienza accumulata fino ad oggi indica che la tetrabenazina (in dosi di 100-200 mg/die nell'adulto) è il farmaco dotato di maggior efficacia contro i sintomi coreici e discinetici (Asher e Aminoff 1981; Jankovic 1982). Sono state anche valutate l'utilità della perfenazina (Fahn 1973), dell'aloperidolo, della pimozide (Arena e coll. 1980), della tiapride (Girotti e coll. 1984) e della sulpiride (Quinn e Marsden 1984b). L'aloperidolo è probabilmente il farmaco più usato in Italia. Roos e coll. (1982) hanno osservato che la tiapride può essere utilizzata per valutare il grado di miglioramento clinico che può essere ottenuto con la terapia neurolettica; l'entità della risposta ottenuta con questo farmaco permette di distinguere i pazienti che rispondono bene da quelli in cui è possibile ottenere soltanto un giovamento limitato. Molte ricerche hanno dimostrato che l'associazione di basse dosi di farmaci dopaminomimetici alla terapia neurolettica migliora la risposta terapeutica e contribuisce a prevenire la comparsa della sindrome maligna da neurolettici (Tolosa e Sparber 1974; Kartzinel e coll. 1976; Frattola e coll. 1977; Corsini e coll. 1978; Albano e Cocito 1979; Garcia de Yebenes Prous e coll. 1979; Loeb e coll. 1979).

La scoperta che nella malattia di Huntington vi sono anche alterazioni a carico di sistemi con trasmissione non dopaminergica ha stimolato la ricerca di terapie farmacologiche capaci di agire su tali neuroni. In accordo con la constatazione di una riduzione dei recettori colinergici muscarinici (Enna e coll. 1976, 1977) c'è l'osservazione che i farmaci colinomimetici, con l'eccezione dell'arecolina, accentuano la corea (Nutt e coll. 1978). In seguito, Nutt e Morgan (1983) hanno osservato effetti diversi con tre farmaci anticolinergici: la fisostigmina riduce l'entità della corea, la benzatropina invece l'accentua, mentre la scopolamina riduce la corea e accentua l'incoordi-

69. Al contrario, la somministrazione di l-DOPA aggrava l'ipercinesia coreica e può essere utilizzata per provocare i movimenti involontari nei soggetti asintomatici destinati a manifestare i sintomi della malattia (Klawans e coll. 1970, 1973c).

Tab. 59 - Approccio razionale al trattamento della malattia di Huntington

1. Identificazione dell'efficacia della terapia neurolettica, mediante la somministrazione di pimozide, tiapride o sulpiride.
2. Trattamento cronico con farmaci neurolettici, da scegliere, preferibilmente, nell'ordine seguente: tetrabenazina, aloperidolo, pimozide, perfenazina.
3. Somministrazione di basse dosi di farmaci dopaminomimetici (apomorfina, bromocriptina, lisuride), al fine di migliorare la risposta della terapia neurolettica e di prevenire la sindrome maligna da farmaci neurolettici.
4. Somministrazione di isoniazide, in attesa di dati definitivi che confermino la capacità di prevenire l'aggravamento della malattia di Huntington mediante la somministrazione di questo farmaco.

nazione. Anche gli studi basati sulla somministrazione di colina, al fine di stimolare l'attività dei sistemi colinergici, hanno fornito risultati contrastanti: alcuni autori (Aquilonius e Eckernäs 1977; Growdon e Wurtman 1979) hanno riferito l'assenza di effetti terapeutici, mentre altri (Davis e coll. 1980) hanno osservato una riduzione della corea in soggetti selezionati. L'evidente incoerenza di questi risultati ha spinto Nutt (1983) ad affermare che l'azione anticoreica dei farmaci che agiscono sui sistemi colinergici dipenda dalle loro proprietà sedative, piuttosto che dall'azione specifica sui sistemi di neurotrasmissione.

L'azione farmacologica sui sistemi serotoninergici è anch'essa priva di risultati tangibili. La somministrazione di fenfluramina (che inibisce la ricaptazione della serotonina) ha dato risultati discordanti (Shoulson e coll. 1975a; Roccatagliata e coll. 1983), che forse possono essere interpretati alla luce dell'azione dopaminergica del farmaco. Anche l'uso di farmaci che agiscono sui sistemi GABAergici ha fornito risultati privi di risvolti utili per la pratica clinica. Il muscimolo (che ha un'azione GABAmimetica) è inefficace a dosi non tossiche, e lo sono anche l'acido imidazolo-4-acetico (Shoulson e coll. 1975a, 1976), il GABA, il baclofen, l'acido dipropilacetico e altri agonisti (Andén e coll. 1973; Morselli e coll. 1980). Il γ-vinil-GABA (che inibisce la GABA transaminasi e interferisce con la principale via catabolica del neurotrasmettitore) è in grado di incrementare il contenuto di GABA nel liquor, ma non produce effetti terapeutici di rilievo (Grove e coll. 1980; Scigliano e coll. 1984). Perry e coll. (1982) hanno osservato che la somministrazione cronica di isoniazide (che ha come metabolita l'idrazina, una sostanza che inibisce in modo specifico la GABA transaminasi; Perry e coll. 1981a, b) produce una riduzione della naturale tendenza alla progressione dei sintomi della malattia. Questo dato è stato confermato da Manyam e coll. (1981) e da Stober e coll. (1983), ma non da altri (Neophytides e coll. 1980; Mc Lean 1982; Yamamoto e coll. 1983). È possibile, però, che l'effetto protettivo dell'isoniazide non sia prodotto dall'azione GABAergica dell'idrazina, poiché è stato osservato che la somministrazione di idrazina produce un incremento del GABA contenuto nel liquor, ma non ha un effetto sull'evoluzione della malattia (Manyam e Tremblay 1984).

Le ricerche condotte sugli animali trattati con tossine eccitanti hanno mostrato che, nei ratti, l'impianto di neuroni di neostriato fetale facilita il recupero strutturale, neurochimico e funzionale (Isacson e coll. 1984; Björklund e coll. 1987b). Inoltre, sono state recentemente raccolte osservazioni sperimentali sulla capacità dei trapianti di midollare del surrene di facilitare il recupero funzionale dopo lesioni causate da tossine eccitanti e di prevenire in parte la tossicità degli acidi cainico e chinolinico (G.S. Allen, comunicazione personale). Da queste osservazione è derivata la scelta di operare di trapianto autologo di midollare del surrene un paziente con malattia di Huntington presso la università Vanderbilt di Nashville (Hecht 1988). Questo tipo di approccio ha un notevole carattere pionieristico, sia per la no-

vità della scelta terapeutica, che per la mancanza di un completo sostegno neurobiologico.

Modelli sperimentali

La ricerca di modelli sperimentali della malattia di Huntington è stata basata a lungo sullo studio semeiologico delle condizioni sperimentali che producono discinesie negli animali. Questo tipo di analisi è stata poco fruttuosa, come osservato da Koestner (1973), il quale ha affermato che "nessuno dei disturbi discinetici degli animali può essere utilizzato come modello della corea di Huntington". Pochi anni dopo, però, la scoperta degli effetti citotossici dell'acido cainico ha fornito un eccellente modello sperimentale della malattia.

L'azione neurotossica del glutammato è nota da tempo. La barriera ematoencefalica dell'adulto cerca di ridurre al minimo il passaggio degli aminoacidi eccitanti verso il parenchima cerebrale. Prima che la maturazione della barriera sia completa, però, il glutammato somministrato per via generale giunge liberamente nell'encefalo. Lo stesso fenomeno avviene in alcuni individui in cui, per ragioni costituzionali, la barriera ematoencefalica non sia in grado di limitare l'accesso di queste sostanze. Questi soggetti presentano, perciò, un'elevata suscettibilità ai pasti ricchi di monosodio glutammato; dato che la sostanza è poco usata nella nostra cucina e abbonda invece nelle cucine orientali, quali la cinese, l'intossicazione alimentare da glutammato è nota comunemente con il nome di sindrome del ristorante cinese. Lucas e Newhouse (1957) hanno osservato per primi che se si somministra monosodio glutammato per via generale a topi neonati è possibile produrre una degenerazione dei neuroni contenuti nello strato nucleare interno della retina. In seguito, gli studi elettrofisiologici hanno mostrato che il glutammato e gli aminoacidi ad esso simili (ad esempio, l'aspartato o l'acido omocisteico) hanno una potente azione eccitante che depolarizza in pratica tutti i neuroni del sistema nervoso centrale (Curtis e coll. 1972). Olney (1969; Olney e coll. 1971) ha anche dimostrato l'esistenza di un rapporto causale tra gli effetti neurotossici della somministrazione di aminoacidi eccitanti per via generale e la loro efficacia nell'eccitare i neuroni. Da qui è derivata, perciò, l'ipotesi che l'eccessiva attività elettrica dei neuroni i cui recettori siano stati stimolati, possa produrne la degenerazione nelle zone in cui gli aminoacidi si accumulano (Perez e Olney 1972).

L'acido cainico è stato isolato dall'alga marina giapponese *Digenea simplex*.[70] L'alga secca è stata inclusa a lungo nella farmacopea giapponese, poiché ha la proprietà di combattere gli ascaridi (Takemoto 1978). Le ricerche di Shinozaki e coll. (1970, 1976) hanno mostrato che l'acido cainico e altri amino acidi di origine naturale (ad esempio, l'acido ibotenico e l'acido tricolomico) hanno una struttura molecolare e un'azione eccitante simili a quelle dell'acido glutammico. L'acido cainico ha una struttura molecolare analoga a quella dell'acido glutammico, ma possiede una conformazione rigida; è dotato di un'azione eccitante sul sistema nervoso centrale dei mammiferi circa 50 volte superiore a quella dell'acido glutammico (Biscoe e coll. 1976). Coyle e Schwarcz (1976) e McGeer e McGeer (1976a) hanno pensato di sfruttare sperimentalmente la maggior efficacia eccitante e la minore suscettibilità alla inattivazione che l'acido cainico presenta rispetto al glutammato: in due studi indipendenti e contemporanei, questi ricercatori hanno perciò iniettato acido cainico nel corpo striato del ratto e hanno osservato la comparsa di una degenerazione selettiva delle cellule nervose senza alterazione degli assoni di passaggio e dei terminali afferenti.

70. Il nome "cainico" rappresenta la trascrizione fonetica in alfabeto latino del nome dell'alga, che in giapponese significa "il fantasma mostruoso che viene dal mare".

Subito dopo l'iniezione intrastriatale di acido cainico, nel ratto compare una degenerazione diffusa dei pericari seguita da gliosi. Non vi sono segni di alterazioni infiammatorie o di necrosi aspecifica; la mancanza di aree di necrosi in prossimità del sito di iniezione differenzia, anche a livello macroscopico, le lesioni da acido cainico da quelle ottenute mediante l'iniezione di tossine non specifiche (ad esempio, il solfato di rame), che ledono tutte le componenti del parenchima nervoso, cioè gli assoni, i pericari e la glia (Coyle e Schwarcz 1976). L'estensione del danno non dipende soltanto dalla quantità di acido cainico iniettato, ma anche dal volume totale di fluido e dalla velocità dell'iniezione (McGeer e McGeer 1978), oltre che dall'anestetico impiegato e dal ceppo genetico dell'animale (Sanberg e coll. 1979). Nel sito d'iniezione si osserva la completa scomparsa dei pericari nervosi; nelle regioni del neostriato più lontane dal sito d'iniezione il danno morfologico è, invece, meno grave. In molti casi è anche possibile osservare lesioni a distanza, soprattutto nel globo pallido, nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, che sono probabilmente dovute all'eccessiva stimolazione degli assoni che proiettano in prossimità del sito di iniezione. La deplezione cellulare causata dall'acido cainico è più estesa di quanto si osserva nella malattia di Huntington, poiché non risparmia le cellule striatali di grandi dimensioni. D'altra parte, sia nella malattia di Huntington che nel modello sperimentale, la sostanza nera presenta danni morfologici molto lievi e una riduzione dei neurotrasmettitori contenuti nella via strionigrica (GABA e sostanza P) (tabella 60; McGeer e coll. 1979).

Più recentemente, è stato osservato che l'acido ibotenico, una molecola simile all'acido cainico, estratta dal fungo *Amanita muscaria*, produce lesioni simili a quelle da acido cainico (Schwarcz e coll. 1979). Entrambe le sostanze sono state definite tossine eccitanti o "eccitotossine" (Olney 1978), poiché distruggono i neuroni mediante un'eccessiva eccitazione dei recettori glutammatergici. Le tossine eccitanti possono agire sia a livello presinaptico che postsinaptico: il legame presinaptico produce una liberazione massiccia di glutammato, che accentua l'entità della lesione. Questo meccanismo probabilmente spiega perché le tossine producano danni maggiori quando le proiezioni corticostriatali siano integre (McGeer e coll. 1978). Beal e coll. (1985) hanno osservato che l'iniezione di acido cainico produce una riduzione della somatostatina contenuta nel corpo striato; questo dato contrasta con l'osservazione di Ferrante e coll. (1987a) che il neuropeptide è risparmiato nella malattia di Huntington. Pertanto, Beal e coll. (1986) hanno provato a valutare gli effetti di un'altra tossina eccitante, l'acido chinolinico, che rappresenta un metabolita intermedio del triptofano ed è naturalmente presente nel cervello dell'uomo, poiché è sintetizzato negli astrociti (Schwarcz e coll. 1983). L'iniezione di acido chinolinico nel neostriato ha provocato la deplezione di GABA e sostanza P (che sono contenuti nei neuroni spinosi strionigrici), ma nessuna variazione di somatostatina, neuropetide Y o NADPH diaforasi (che coesistono in interneuroni non spinosi) né di vasopressina o dopamina (che sono contenuti nelle fibre afferenti). A differenza che nei modelli sperimentali basati sull'iniezione di acido cainico o ibotenico, negli animali iniettati con acido chinolinico l'esame istologico ha mostrato la sopravvivenza dei neuroni contenenti NADPH diaforasi, un reperto simile a quanto osservato nella malattia di Huntington (tabella 60).

La tossicità dell'acido chinolinico deriva probabilmente da un meccanismo "eccitotossico" simile a quello dell'acido cainico; infatti, così come per l'acido cainico, anche nel caso dell'acido chinolinico la tossicità è maggiore quando le proiezioni corticostriatali sono intatte (Whetsell e Schwarcz 1983). L'azione tossica dell'acido chinolinico è probabilmente mediata dai recettori glutammatergici sensibili allo N-metil-D-aspartato, poiché la somministrazione di d-aminofosfonoeptanoato (un antagonista selettivo di questa classe di recettori)

Tab. 60 - Alterazioni biochimiche osservate nella malattia di Huntington e nei suoi modelli sperimentali

Parametro	*Malattia di Huntington*	*Acido cainico o ibotenico*	*Acido chinolinico*
Neostriato			
GABA, decarbossilasi dell'acido glutammico	--	-	-
Aceticolinesterasi, colina acetiltransferasi	-	-	
Dopamina	=	=	=
Serotonina	=	=	
Noradrenalina	=	=	
Vasopressina	=	=	=
Sostanza P	-		
Met-encefalina	-		
Somatostatina	+ +	-	=
Neuropeptide Y	+ +	-	=
Recettori muscarinici	-	-	
Recettori serotoninergici	-	-	
Recettori GABAergici	-	+/-	
Recettori per le benzodiazepine	-		
Sostanza nera			
Attività GABAergica	-	-	
Contenuto di sostanza P	-	-	
Tirosina idrossilasi	=	=	

Abbreviazioni: + +, molto aumentato; +, aumentato; =, normale; - ridotto; --, molto ridotto.

previene la tossicità dell'acido chinolinico. Olney e coll. (1986) hanno anche osservato che la fenciclidina, la chetamina e la pentazocina riducono la tossicità dell'acido cainico nella retina, e Whetsell (1986) ha osservato che la taurina riduce la tossicità dell'acido chinolinico nell'ippocampo. Questi dati lasciano sperare che, nel caso in cui si accerti che la malattia di Huntington è causata dall'accumulo di una tossina eccitante, sia possibile identificare farmaci da somministrare ai soggetti con patrimonio genetico alterato, per prevenire la comparsa dei sintomi. Questo traguardo non è stato, però, ancora raggiunto. Foster e Schwarcz (1985) hanno osservato che la fosforibosiltransferasi dell'acido chinolinico, un enzima che degrada l'acido chinolinico ad acido nicotinico mononucleotide, è presente in quantità normali nella malattia di Huntington. L'integrità di questa via metabolica non consente di confermare (né di escludere) che la patogenesi del danno osservato nella malattia di Huntington sia basata sull'accumulo di acido chinolinico.

I ratti trattati con tossine eccitanti non presentano movimenti coreici, poiché questi sono una peculiarità dei primati (Crossman 1987). L'iniezione nel corpo striato di farmaci antiGABAergici produce nelle scimmie movimenti coreici degli arti controlaterali al sito di iniezione (Crossman e coll. 1984; Jackson e Crossman 1984). Questo tipo di trattamento produce ipercinesie di diversa intensità, che, nei casi in cui l'iniezione sia situata tra il putamen e la parte laterale del globo pallido, hanno una fenomenologia indistinguibile dalla corea della malattia di Huntington; le ipercinesie sperimentali causate da iniezioni di farmaci antiGABAergici nel corpo striato hanno spesso una componente atetoide. La iniezione di farmaci antiGABAergici in prossimità del nucleo subtalamico (o talora, invece, nel corpo striato) produce ipercinesie più intense, che somigliano ai movimenti ballici (Crossman e coll. 1980, 1984). In entrambi i casi, lo studio autoradiografico con 2-deossiglucosio ha permesso di osservare un'iperattività delle proiezioni subtalamopallidale e pallidotalamica, che sono la conseguenza dell'inibizione sperimentale dei neuroni GABAergici pallidosubtala-

mici (si veda pag. 155). La figura 38 riassume in modo schematico la riorganizzazione anatomofunzionale dei gangli motori nella malattia di Huntington.

Corea di Sydenham

È stato già riferito come l'epidemia di corea descritta da Sydenham (1686) rappresenti il primo resoconto medico di una malattia coreica (si veda pag. 145). Il rapporto tra la sintomatologia coreica e il reumatismo articolare è stato gradualmente chiarito solo nel corso del secolo scorso. Bouteille (1810) ha sottolineato l'elevata frequenza di dolori articolari nei pazienti coreici e ha osservato quattro casi in cui il reumatismo articolare ha preceduto la comparsa di corea, e un caso in cui questa è invece comparsa prima del reumatismo. Bright (1831) ha classificato la corea infantile tra i reumatismi e Sée (1850) ha affermato che "la corea è il risultato di una diatesi reumatica. [...] C'è almeno un bambino coreico ogni due con reumatismo". Nonostante queste osservazioni, il nesso di associazione causale tra la corea e il reumatismo è stato accettato unanimemente solo dopo la pubblicazione della monografia di Osler (1894), il quale ha osservato che le valvulopatie reumatiche sono in genere precedute da corea, e che quest'ultima è una conseguenza della febbre reumatica dell'età infantile. Infine, molto più recentemente, è stato identificato il nesso causale tra la febbre reumatica e le infezioni da streptococchi di gruppo A (Schwartzman e coll. 1948).

La corea di Sydenham costituisce una delle cinque manifestazioni principali della febbre reumatica (i criteri di Jones; American Heart Association 1965). Nella maggior parte dei casi compare in età infantile o adolescenziale, tra i 5 e i 15 anni; prima della pubertà colpisce entrambi i sessi in modo equivalente, dopo la pubertà predilige il sesso femminile con un rapporto di 2:1. La corea ha un andamento stagionale, e, nell'emisfero settentrionale, compare preferenzialmente in primavera (Thiébaut 1968; Markowitz e Gordis 1972; Nausieda e coll. 1980a). Nella maggior parte dei casi la sintomatologia inizia in modo insidioso, con movimenti bruschi e di breve durata della faccia e delle mani, e non si accompagna ad altri segni tipici della febbre reumatica. La sintomatologia viene generalmente notata dai genitori dei bambini colpiti; quando si sviluppa in modo completo non pone problemi diagnostici, poiché è caratterizzata da movimenti coreici, da ipotonia e dalla comparsa di variazioni della forza durante gli sforzi motori prolungati. Molto frequentemente è possibile osservare disartria, dovuta alla presenza di discinesie dei muscoli fonatori, ma non vi sono segni di sofferenza piramidale, cerebellare o somatosensoriale.

Nella maggior parte dei casi l'anamnesi indica la presenza di episodi febbrili, di faringite o di poliartrite. Lo studio elettrocardiografico mostra frequentemente la presenza di alterazioni dovute alla cardite reumatica. La sintomatologia coreica ha un decorso alquanto variabile. Siccome oggi molti dei pazienti vengono trattati con farmaci neurolettici, la sintomatologia coreica non assume un'intensità particolarmente accentuata. Il quadro regredisce in genere dopo una fase più o meno prolungata di aggravamento progressivo. La sintomatologia motoria si accompagna generalmente ad alterazioni psichiche di intensità non grave, ad esempio da difficoltà di concentrazione, irritabilità, alterazioni non gravi della personalità. Questi sintomi scompaiono in concomitanza con la regressione dei movimenti coreici (Nausieda 1986). Nausieda e coll. (1983) hanno osservato che tra le possibili sequele a distanza della corea di Sydenham vi sono: (1) la recidiva dei movimenti coreici in età avanzata, (2) la tendenza a presentare discinesie coreiche in seguito alla somministrazione di diversi tipi di farmaci e (3) la presenza di alterazioni psichiche dimostrabili con le prove di personalità. Sulla base di questi dati, Nausieda e coll. (1983) hanno avanzato l'ipotesi che in molti dei pazienti con corea di Sydenham vi sia una particolare sensibilità dei sistemi dopaminergici telencefalici.

La somministrazione di farmaci neurolettici riduce l'intensità dei movimenti coreici, in modo analogo a quanto accade nella malattia di Huntington. Questa terapia non è sempre necessaria ed ha solo valore palliativo. Inoltre, è sempre necessario studiare i pazienti dal punto di vista internistico e praticare le terapie eziologiche più idonee, ad esempio gli antibiotici.

Eziopatogenesi

Le ricerche neuropatologiche sulla corea reumatica hanno fornito le prime indicazioni sulla possibilità che questo movimento involontario sia associato a lesioni dei gangli motori (si veda la nota 6 a pag. 14), ma oggi è chiaro che molte delle lesioni morfologiche sono aspecifiche. Dopo le prime osservazioni di cui si è detto, molti ricercatori hanno confermato la presenza di lesioni neuropatologiche (in particolare rigonfiamento cellulare, cromatolisi e atrofia) sia nel nucleo caudato e nel putamen che in altri gangli motori, nel talamo e nella corteccia cerebrale (Poynton e Holmes 1906; Greenfield e Wolfsohn 1922; Wilson e Winkelman 1923; Ziegler 1927; Buchanan 1941; Colony e Malamud 1956). D'altra parte, sono state anche osservate lesioni analoghe in pazienti con febbre reumatica che non hanno mai presentato corea, il che pone ulteriormente in dubbio la specificità dei reperti neuropatologici (Gortari e coll. 1947; Neuburger 1947; Costero 1949).

Le ricerche farmacologiche suggeriscono l'ipotesi che nella corea di Sydenham sia presente una iperattività dopaminergica. È stato già detto dell'efficacia dei farmaci neurolettici. Klawans e Weiner (1974) hanno anche osservato che la somministrazione di d-amfetamina (un farmaco con azione dopaminergica) accentua i movimenti coreici nei pazienti con la corea di Sydenham e li fa ricomparire nei soggetti ancora convalescenti. I dosaggi liquorali dei metaboliti centrali della dopamina hanno fornito risultati contrastanti: nel liquor, Cunha e coll. (1981) hanno osservato quantità normali di acido omovanillico, mentre Nagaraja e coll. (1983) hanno invece misurato valori superiori alla norma. Il rapporto causale tra l'iperattività dopaminergica e l'infezione da streptococchi rappresenta comunque il nodo centrale della patogenesi della corea di Sydenham, che non è stato ancora risolto in modo definitivo. È possibile che l'infezione produca una reazione immunologica che agisce sul sistema nervoso centrale (Persellin 1978). Husby e coll. (1976) hanno osservato che le IgG dei soggetti con corea di Sydenham si legano al citoplasma dei neuroni contenuti nel nucleo caudato e nel nucleo subtalamico. Si tratta di anticorpi diretti verso diversi antigeni dotati di una reazione crociata con antigeni della membrana degli streptococchi. Le teorie immunologiche offrono una interpretazione patogenetica ancora incompleta (ma la più plausibile) della corea di Sydenham.

Forme cliniche associate

La **corea gravidica** è caratterizzata dalla comparsa di movimenti coreici nel corso di una gravidanza, per altri versi normale. All'incirca in un terzo dei casi, questo disturbo colpisce persone che hanno già sofferto di corea di Sydenham (Donaldson 1978; Nausieda e coll. 1983). In questi casi, è verosimile ritenere che le alterazioni ormonali della gravidanza possano riattivare il fenomeno che ha prodotto la corea di Sydenham; ma non è noto se la patogenesi di questo quadro clinico dipenda da meccanismi immunitari o da un'azione diretta degli ormoni sui recettori dopaminergici centrali, come suggerito dagli esperimenti di Nausieda e coll. (1979a). È logico ritenere che, nei casi in cui la corea compare in associazione con lupus eritematoso, essa abbia una patogenesi immunitaria (Donaldson ed Espiner 1971). È interessante notare che vi sono pazienti che manifestano la corea durante una gravidanza ma non nelle successive (Nausieda e coll. 1980b).

La **corea indotta da farmaci contraccettivi** rappresenta un effetto collaterale non molto comune dell'assunzione di ormoni contraccettivi, descritto per la prima volta da Fernando e Chir (1966) in una paziente con anamnesi positiva per febbre reumatica. Nausieda e coll. (1979b) hanno riferito che il 41% di questi pazienti ha un'anamnesi positiva per corea reumatica. Nella maggior parte dei casi i movimenti coreici si sviluppano subito dopo l'inizio della terapia con farmaci contraccettivi, hanno un'evoluzione subacuta e scompaiono poco dopo la sospensione del trattamento. Nel 71% dei casi la sintomatologia coreica è unilaterale (Galimberti 1987). Riddock e coll. (1971) hanno osservato che i soggetti con corea da farmaci contraccettivi possono avere gravidanze o assumere terapie contraccettive a distanza di tempo dalla prima senza che i sintomi coreici ricompaiano. È necessario considerare, poi, che l'uso di pillole a basso contenuto ormonale ha significativamente ridotto l'incidenza della corea.

Corea benigna ereditaria

Haerer e coll. (1966, 1967) hanno osservato due pazienti, appartenenti ad una famiglia molto ampia, in cui vi erano diversi soggetti colpiti da corea ereditaria progressiva ad insorgenza precoce. I movimenti coreici erano comparsi verso i due anni di età ed erano persistiti, senza aggravarsi, anche in età adulta; non era comparso deterioramento intelletivo. Pincus e Chutorian (1967) hanno osservato tre casi di corea benigna familiare associata a tremore intenzionale e, in uno dei pazienti, a segni distonici. In seguito, sono state raccolte numerose altre osservazioni di forme coreiche ereditarie con insorgenza in età infantile ed andamento benigno (Chun e coll. 1973; Burns e coll. 1976; Bruyn e Myrianthopoulos 1986), per cui è possibile affermare che queste forme costituiscano una categoria nosografica autonoma.

I sintomi compaiono in età infantile o adolescenziale e sono caratterizzati da un'intensità costante e caratteristica per ciascuna famiglia colpita. L'esordio è talora così insidioso che i genitori non sono in grado di riferire l'età precisa in cui le ipercinesie siano comparse. Il quadro clinico è caratterizzato da movimenti coreici e coreoatetosici delle estremità superiori (in particolare, delle mani e delle dita) e, in misura minore, del collo, del tronco e delle estremità inferiori. Spesso sono anche presenti movimenti coreici orofacciali. Più raramente è possibile osservare disartria (che talora acquista un'intensità particolare) e alterazioni dell'andatura. Nei casi più gravi è anche possibile osservare alterazioni della coordinazione motoria.

Le ipercinesie sono inizialmente intermittenti, in seguito diventano continue; dopo una fase iniziale di accentuazione progressiva, i movimenti involontari raggiungono un'intensità massima, che generalmente non varia per il resto della vita. In alcuni casi è stato osservato che le ipercinesie si attenuano spontaneamente dopo molti anni, ma non c'è mai una remissione completa dei sintomi. L'intensità dei movimenti coreici è molto variabile: nelle forme più lievi i pazienti sono ignari del disturbo, in altri casi i sintomi sono molto gravi e producono una invalidità. Non vi sono segni di deterioramento intellettivo. In alcune famiglie la sintomatologia è arricchita dalla presenza di tremore intenzionale, che è generalmente osservato nei soggetti con sintomatologia coreica, ma può anche comparire, in forma isolata, in altri membri della famiglia. In taluni casi è possibile osservare anche una ipotonia degli arti e talora anche mioclonie o distonia; ma non vi sono mai altri segni cerebellari o segni indicativi di lesioni degenerative sistemiche. La radiotomografia computerizzata non mostra generalmente alterazioni di rilievo e non sono finora disponibili reperti autoptici.

La corea benigna ereditaria è in genere ereditata con modalità di trasmissione autosomica dominante e penetranza talora incompleta. Sono stati descritti, però, anche alcuni casi con

possibile trasmissione autosomica recessiva (Nutting e coll. 1969; Damasio e coll. 1977). Non è nota la patogenesi del disturbo, e non esistono esami di laboratorio che possano confermare la diagnosi clinica. La diagnosi differenziale va posta con le paralisi cerebrali infantili, con la corea di Sydenham, con il mioclono essenziale e con la distonia mioclonica. La distinzione nosografica da queste ultime due forme è anche avvalorata dagli studi elettrofisiologici, i quali hanno dimostrato che nei pazienti con corea benigna ereditaria non è possibile osservare le brevi scariche stereotipate di attività muscolare così caratteristiche della distonia mioclonica ereditaria, né la contrazione simultanea di agonisti ed antagonisti che caratterizza la distonia idiopatica (Quinn e coll. 1988).

Neuroacantocitosi

La presenza di acantociti caratterizza molte condizioni morbose prive di sintomi neurologici, tra cui le principali sono: gli esiti di splenectomia, le carenze di piruvato chinasi (anemia emolitica), la cirrosi epatica, l'ipotiroidismo, la degenerazione vitroretinica ereditaria. Negli anni Cinquanta, Bassen e Kornzweig (1950; Kornzweig e Bassen 1957) hanno descritto una sindrome caratterizzata dall'associazione di retinite pigmentosa, acantocitosi, alterazioni neuromuscolari e assenza delle β-lipoproteine (o LDL). Si tratta di una forma morbosa infantile, con trasmissione autosomica recessiva, che si manifesta in genere nel primo anno di vita con steatorrea e difficoltà di accrescimento. La retinite pigmentosa compare in genere in associazione con la degenerazione spinocerebellare negli ultimi anni dell'età infantile. È possibile anche osservare una riduzione dei lipidi plasmatici, l'assenza delle β-lipoproteine e una grave riduzione della vitamina E plasmatica.

Negli anni Sessanta è stata identificata, prima in una famiglia americana del New England (Levine e coll. 1968) poi in altre famiglie inglesi (Critchley e coll. 1967, 1968, 1970; Aminoff 1972), una forma morbosa ereditaria dell'età adulta caratterizzata dalla presenza di movimenti involontari e da riduzione di forza nei distretti prossimali degli arti. Si tratta della neuroacatocitosi, che va considerata un'entità nosografica distinta dalla malattia di Bassen-Kornzweig. In questi soggetti non vi sono alterazioni del metabolismo lipidico, ma c'è un elevato numero di acantociti, che rappresentano il 5-50% del numero totale degli eritrociti circolanti. Bird e coll. (1978) hanno osservato un'altra famiglia in cui il quadro neurologico presentava le stesse caratteristiche cliniche ed hanno anche studiato il reperto autoptico di un paziente. L'esame neuropatologico di questo reperto ha mostrato la presenza di una grave atrofia del nucleo caudato con una gliosi molto estesa, la perdita completa dei neuroni di piccole dimensioni e la sopravvivenza di una ridotta percentuale dei neuroni di grandi dimensioni. Vi erano anche una grave atrofia del putamen (con aree di astrocitosi) ed una grave atrofia del globo pallido con gliosi diffusa. Non è stata osservata atrofia corticale, ma un certo grado di gliosi diffusa della sostanza bianca, del cervelletto e del midollo spinale. Si tratta in sostanza di un reperto simile a quello osservato nella malattia di Huntington. A differenza che in questa malattia, però, non sono state osservate alterazioni del contenuto di decarbossilasi dell'acido glutammico. Dopo queste osservazioni, la neuroacantocitosi è stata descritta in diverse famiglie giapponesi (circa tre dozzine) ed in altre europee ed americane (si veda: Bruyn 1986). Anche in Italia ne è stato descritto un caso (Serra e coll. 1986). La malattia compare anche in forma sporadica, ma nella maggior parte dei casi presenta un carattere ereditario, con modalità di trasmissione autosomica recessiva.

La neuroacantocitosi è certamente abbastanza comune anche al di fuori del Giappone ed è probabilmente ancora poco diagnosticata nel mondo occidentale. In questa forma morbosa, i movimenti coreici sono meno gravi di quelli osservati nella malattia di Hun-

tington. Ad essi, però, si aggiungono altre ipercinesie che contribuiscono a rendere la semeiologia motoria alquanto bizzarra: mioclonie, tic gestuali e vocali (ad esempio mugugni, schiocchi della lingua). In genere è presente anche una caratteristica distonia bulbare, che limita in modo apprezzabile l'alimentazione e causa lesioni da morsicatura delle labbra, della lingua e delle guance. Le ipercinesie facciali rappresentano in genere il sintomo di esordio: compaiono nella terza o nella quarta decade di vita ed hanno una semeiologia complessa, che associa movimenti coreici, movimenti distonici e tic. Successivamente compaiono anche tipici movimenti coreici del capo e degli arti, che nella maggior parte dei casi divengono generalizzati. Le ipercinesie sono sensibili al trattamento con farmaci neurolettici. Gli altri sintomi a carico del sistema nervoso centrale sono: crisi epilettiche, che compaiono in circa la metà dei pazienti e rispondono al trattamento anticomiziale, e deterioramento intellettivo, che compare in un ridotto numero di casi e generalmente non determina una demenza.

I sintomi a carico del sistema nervoso periferico consistono in una polineuropatia motoria, che interessa tutti gli arti e, in particolare, gli arti inferiori. In molti casi sono presenti anche amiotrofie distali accanto alle caratteristiche alterazioni del tono muscolare (ipotonia) e dei riflessi osteotendinei (iporeflessia). La semeiologia periferica è talora incompleta; nella totalità dei casi è però possibile osservare la riduzione dei riflessi osteotendinei. Il quadro neuropatologico è quello di una neuropatia assonica con un interessamento incostante della mielina (Lantos e Aminoff 1972). La diagnosi clinica si basa sull'osservazione della peculiare associazione tra le ipercinesie prevalentemente coreiche e la neuropatia periferica, di livelli elevati di creatina chinasi nel plasma e sulla dimostrazione di acantociti nel sangue periferico osservato su striscio.[71] La causa dell'alterata morfologia degli acantociti non è nota. Betts e coll. (1970) hanno osservato che la membrana esterna degli acantociti ha caratteristiche biofisiche simili a quelle dei globuli rossi; questi autori hanno osservato anche una sensibilità particolarmente elevata delle piastrine all'adenin difosfato. È lecito presumere che la neuroacantocitosi sia caratterizzata da una o più alterazioni enzimatiche, ancora ignote, che giustificano sia le alterazioni neurologiche che quelle ematologiche. Queste ultime derivano certamente da un difetto intrinseco dei globuli rossi, poiché le cellule ematiche normali non subiscono variazioni quando sono incubate con siero di pazienti e gli acantociti non acquistano una morfologia normale quando sono incubati con siero normale (Kito e coll. 1980).

Discinesie tardive

Dopo la scoperta del parkinsonismo da neurolettici (Steck 1954) diversi psichiatri hanno cercato di descrivere gli effetti collaterali del trattamento prolungato con i farmaci di questa categoria. In uno studio descrittivo dei sintomi (di presunta natura isterica) prodotti dalle fenotiazine, Delay e coll. (1960) hanno osservato le ipercinesie da neurolettici, e ne hanno sottolineato la notevole somiglianza con la "sindrome eccitomotoria" descritta da Marie e Lévy (1920). Questi dati hanno portato a supporre che il sito d'azione dei neurolettici sia localizzato nei gangli motori. Dopo la scoperta dell'aloperidolo, Divry e Bobon (1959) hanno osservato che anche questo butirrofenone è in grado di produrre ipercinesie, da essi definite "sintomi neurodislettici". Queste ricerche hanno consentito di chiarire che, oltre a provocare acinesia e rigidità, i neurolettici producono anche discinesie e che tutti questi sintomi regrediscono dopo la sospensione della terapia.

71. Lo striscio deve essere eseguito con sangue fresco, poiché, come è noto, gli acantociti possono essere osservati anche nei soggetti normali se il campione è costituito da sangue lasciato troppo a lungo in provetta.

L'esperienza clinica ha poi rivelato l'esistenza di sintomi duraturi o permanenti da neurolettici. La Società psichiatrica americana ha definito le discinesie tardive "un gruppo eterogeneo di movimenti involontari, che non includono il tremore e derivano da terapie con farmaci neurolettici, durate almeno almeno tre mesi, in persone che non soffrono di altre cause identificabili di disturbi del movimento" (Baldessarini e coll. 1980). Le discinesie tardive consistono prevalentemente in movimenti di tipo coreico, i quali presentano una distribuzione variabile, che dipende in parte dall'età del soggetto. In età giovanile e adulta le discinesie tardive interessano prevalentemente il tronco e le estremità; nelle persone anziane, invece, esse coinvolgono generalmente la muscolatura della bocca e della faccia. Pertanto, la forma clinica più comune è data dalla sindrome discinetica orofacciale (o sindrome bucco-linguo-masticatoria), a cui si associano in modo incostante movimenti coreici delle estremità e del tronco. Inoltre, è stato chiarito recentemente che il quadro clinico può anche essere caratterizzato da spasmi distonici, da tic o da mioclonie. Tutte queste discinesie sono denominate tardive per indicarne la differenza semeiologica (e probabilmente anche patogenetica) con le discinesie acute da farmaci neurolettici, che sono generalmente di tipo distonico e saranno trattate nel paragrafo relativo alla distonia (pag. 384). La tabella 61 riassume i quadri nosografici dei disturbi motori prodotti dalla somministrazione di farmaci neurolettici. L'incidenza delle discinesie tardive è correlata in modo diretto con l'età (Tepper e Haas 1979). Le diverse casistiche indicano percentuali molto variabili, ma è possibile affermare che la sindrome compaia in circa il 20% dei pazienti sottoposti a terapie neurolettiche croniche (Marsden e Fahn 1987c).

Tab. 61 - Quadri nosografici prodotti dalla somministrazione di farmaci neurolettici.

Sindromi acute[1]
Reazioni distoniche acute
Acatisia acuta
Sindrome maligna da neulolettici[2]
Sindromi croniche[1]
Parkinsonismo
Discinesie tardive
Sindrome discinetica orofacciale
Acatisia tardiva
Distonia tardiva
Tic tardivi (o tourettismo tardivo)
Mioclono tardivo

1 I quadri clinici sono elencati in ordine decrescente di frequenza.
2 Questa sindrome è raramente complicata dalla comparsa di disturbi del movimento.

La fisiopatologia delle discinesie tardive costituisce un affascinante problema neurobiologico ancora non risolto. Secondo un'ipotesi ancora accreditata è possibile che le discinesie siano causate da una iperattività funzionale dei neuroni dopaminergici nigrostriatali, che deriva dall'ipersensibilità dei recettori dopaminergici conseguente alla terapia neurolettica (Klawans 1973). Le ricerche svolte negli ultimi anni hanno raccolto, però, un certo numero di dati in contraddizione con questa ipotesi (Fibiger e Lloyd 1984). In primo luogo, siccome l'incremento numerico dei recettori dopaminergici contenuti nel corpo striato avviene nell'arco di una o due settimane dall'inizio della terapia, c'è una discrepanza cronologica tra questo fenomeno e le discinesie tardive (che generalmente compaiono dopo molti mesi di trattamento). Inoltre, l'ipersensibilità recettoriale scompare nell'arco di poche settimane dopo la sospensione della terapia neurolettica, mentre le discinesie tardive spesso persistono a lungo, e talora indefinitamente. Infine, l'ipersensibilità recettoriale è un fenomeno costante, mentre le discinesie tardive colpiscono non più del 40% dei soggetti che assumono farmaci neurolettici. Waddington (1985) ha anche osservato che non esistono differenze di attività recettoriale tra i pazienti in terapia neurolettica che presentano discinesie tardive e quelli privi di questo effetto collaterale. È stata avanzata anche un'altra ipotesi, che implica il ruolo patogenetico di una riduzione di attività dei neuroni GABAergici strionigrici (Fibiger e Lloyd 1984). Questa si basa su alcune osservazioni sperimentali: (1) negli animali trattati croni-

camente con farmaci neurolettici è stata osservata la perdita di neuroni neostriatali, di presumibile natura GABAergica (Pakkenberg e coll. 1973; Nielsen e Lyon 1978); (2) negli animali che presentano discinesie tardive da neurolettici (ma non negli animali che non sviluppano discinesie) è stata osservata una riduzione di attività della glutammato decarbossilasi contenuta nella sostanza nera (Gunne e Haggström 1983; Gunne e coll. 1984); (3) l'iniezione di farmaci antiGABA nella sostanza nera è in grado di produrre discinesie buccali nel ratto (Arnt e Scheel-Kruger 1980). Seeman (1988) ha recentemente difeso la teoria dopaminergica delle discinesie tardive ed ha affermato che questo importante effetto collaterale deriva dalla combinazione di una sovrasensibilità dei recettori D2 con gli effetti citotossici dei neurolettici sui neuroni dopaminergici nigrostriatali.

Sindrome discinetica orofacciale

Sigwald e coll. (1959) hanno descritto per primi la presenza di movimenti orofacciali incessanti, comparsi come sequele di una sindrome discinetica e durati a lungo dopo la sospensione della terapia neurolettica. Il quadro clinico delle discinesie tardive orofacciali è stato poi osservato ripetutamente.

Il quadro clinico conclamato è talora preceduto dalla comparsa di movimenti vermicolari della lingua (Crane e Naranjo 1971). I sintomi compaiono, in genere, dopo almeno uno o due anni di trattamento continuo con farmaci neurolettici; ma in letteratura sono stati descritti anche casi esorditi soltanto dopo pochi mesi di trattamento (Faurbye e coll. 1964). La corea del distretto orofacciale consiste in rotazioni e protrusioni della lingua, schiocchi delle labbra, boccacce e movimenti masticatori. Si tratta di movimenti ripetitivi e stereotipati, che sono aggravati dalla tensione emotiva e divengono meno evidenti durante l'esecuzione di movimenti involontari che coinvolgono gli stessi muscoli. Tranne che nei casi caratterizzati da schiocchi delle labbra particolarmente rumorosi, i movimenti discinetici non producono generalmente suoni. Le discinesie tardive producono generalmente una limitazione funzionale del tutto trascurabile; soltanto nelle forme più gravi esse possono provocare disartria o disfagia (Casey e Rabins 1978). A causa della natura dei movimenti e della loro topografia, le discinesie tardive sono molto evidenti e interferiscono in modo significativo con la vita relazionale dei pazienti.

L'interessamento della parte superiore della faccia è poco frequente. Talora è possibile osservare un'accentuazione dell'ammiccamento, un blefarospasmo non invalidante oppure una deviazione tonica degli occhi. Spesso è possibile osservare anche movimenti coreici delle estremità, caratterizzati da torsioni delle braccia, flessoestensioni delle mani o battiti dei piedi, che non hanno mai un'intensità particolarmente accentuata. Possono anche comparire alterazioni posturali del tronco, della motilità diaframmatica (con una conseguente alterazione del respiro o della parola) o dell'andatura (che si arricchisce di movimenti coreici). Spesso è anche possibile osservare segni parkinsoniani dovuti all'assunzione dei farmaci neurolettici.

La sintomatologia si instaura in genere rapidamente e, nel caso in cui vi sia un interessamento di territori extracranici, questo avviene in tempi abbastanza precoci. Pertanto, nella maggior parte dei pazienti l'intensità e la topografia dei sintomi tendono a rimanere costanti per tutta la loro durata. Esistono, però, un numero ristretto di casi in cui è possibile osservare un aggravamento della sintomatologia ed un maggior numero di casi in cui i sintomi si attenuano (e talora scompaiono) senza che siano state apportate variazioni del regime terapeutico (Heinrich e coll. 1968). È stato calcolato che quando i farmaci neurolettici vengono sospesi, è possibile osservare un miglioramento clinico che interessa all'incirca la metà dei pazienti ed è tanto più evidente

quanto minore è la loro età. In molti pazienti è possibile osservare la completa scomparsa dei sintomi, che talora ricompaiono quando il trattamento venga ripreso (Autori vari 1980; Smith e Baldessarini 1980). La possibilità che le discinesie tardive assumano carattere permanente e indipendente dall'interruzione della terapia neurolettica è accettata unanimemente. Non vi è accordo, però, sull'incidenza dei casi di discinesie permanenti. Haddenbrock (1964) ha affermato che le discinesie scompaiono in modo pressoché completo in quasi tutti i pazienti nell'arco di tre anni dalla sospensione del trattamento. Degwitz (1969) ha raccolto una casistica di oltre 200 pazienti, che ha seguito per circa un anno dalla sospensione del trattamento. Egli ha osservato che nel 19% dei casi i sintomi scompaiono dopo la sospensione della terapia, nel 19% dei casi essi si attenuano, nel 12% dei casi si accentuano e nel 50% restano invece invariati. La casistica molto più ridotta di Crane (1971) indica, invece, che solo nel 10% dei pazienti è possibile osservare una riduzione delle discinesie in un periodo compreso tra 6 e 26mesi dopo la sospensione della terapia.

All'incirca nel 40% dei soggetti trattati con farmaci neurolettici, che non presentano discinesie tardive, queste compaiono in seguito alla riduzione o alla sospensione della terapia. Si tratta delle "discinesie da sospensione" (Gardos e coll. 1978), che hanno una semeiologia del tutto simile a quella già descritta. In una elevata percentuale di casi, le discinesie da sospensione scompaiono spontaneamente in un periodo compreso tra 3 e 6 settimane; in altri casi possono persistere per periodi più lunghi o, raramente, in modo indefinito.

La diagnosi di discinesie orofacciali da neurolettici si basa su due criteri principali: (1) la presenza di un rapporto cronologico preciso tra l'assunzione di farmaci neurolettici e la comparsa dei sintomi; (2) l'esclusione di altri quadri eziologici sulla base dei dati anamnestici, obiettivi e strumentali. È necessario anche escludere la presenza di due condizioni non rare nei soggetti anziani: le discinesie orolinguali spontanee degli anziani (Klawans e Barr 1982) e le discinesie degli edentuli (Koller 1983a). Nei pazienti con schizofrenia è necessario valutare la possibilità che i movimenti orofacciali rientrino nel quadro delle stereotipie comunemente osservate in questa forma morbosa. L'indagine anamnestica deve valutare la possibilità che il paziente abbia assunto altri farmaci capaci di produrre reazioni discinetiche o dotati di un'azione sinergica con i farmaci neurolettici (tabella 62). Infine, è necessario escludere la presenza delle altre forme coreiche elencate in tabella 15.

Tab. 62 - Farmaci che possono indurre discinesie coreiche (da Tolosa e Alom 1988)

Farmaci antiparkinsoniani
l-DOPA
Dopaminergici
Anticolinergici
Farmaci neurolettici[1]
Tabella 37
Farmaci stimolanti il sistema nervoso centrale
Amfetamine
Metilfenidato
Pemolina
Cocaina
Anticonvulsivi
Fenitoina
Carbamazepina
Etosuccimide
Altri farmaci
Steroidi (contraccetivi orali, anabolizzanti)
Antidepressivi triciclici
Antistaminici[1]
Cimetidina
Metildopa
Diazossido
Flunarizina[1]
Digossina
Litio
Metadone

1 Le discinesie possono persistere anche dopo la sospensione del farmaco.

Altre sindromi

L'**acatisia**[72] è un sintomo naturale del morbo di Parkinson e del parkinsonismo postencefalitico non trattati. È caratterizzata da "un desiderio soggettivo di restare costantemente in movimento [... associato con] l'impossibilità di star seduto o immobile in piedi [... e da] un impulso a camminare su e giù" (American College of Neuropsychopharmacology 1973). L'acatisia può rappresentare un effetto collaterale acuto dei farmaci neurolettici (acatisia acuta) o un sintomo tardivo e persistente (acatisia tardiva). L'acatisia tardiva può essere provocata da qualunque farmaco ad azione neurolettica, dalla flunarizina e dalla carbamazepina (Barnes e coll. 1982; Ball 1985). La semeiologia dell'acatisia varia da un paziente all'altro e si inserisce nelle gestualità motorie tipiche di ciascun individuo. I sintomi più comuni sono caratterizzati da incrociamenti ripetuti delle gambe, ondeggiamenti di una gamba, movimenti laterali di un ginocchio, strisciamento dei piedi o da un'andatura rapida (Gibb e Lees 1986). Nelle forme più gravi è anche possibile osservare movimenti stereotipati delle mani o vocalizzazioni (Tolosa e Peña 1988). Questi sintomi sono talora difficili da identificare nei pazienti con gravi disturbi psichiatrici, con ritardo mentale o con demenza. L'acatisia deve essere differenziata dalla sindrome delle gambe senza riposo e da altri movimenti incessanti, quali quelli osservati in relazione all'ansia e all'astinenza da farmaci. L'acatisia tardiva può integrarsi bene nel quadro delle discinesie tardive e dar luogo a movimenti complessi e coordinati, in cui è difficile distinguere in modo preciso le diverse componenti semeiologiche.

Le **distonie tardive** rappresentano circa lo 1-2% di tutti i disturbi del movimento indotti da farmaci neurolettici (Yassa e coll. 1986). Consistono in un quadro distonico cronico che insorge in soggetti trattati con farmaci neurolettici. Si tratta prevalentemente di distonie craniche (blefarospasmo, distonia oromandibolare, distonia faringea), cervicali (torcicollo, retrocollo) o assiali (opistotono). Gli arti inferiori sono colpiti poco frequentemente (Gimeñez-Roldañ e coll. 1985). Il quadro può risultare indistinguibile da quello di altre forme distoniche; pertanto, per porre diagnosi è necessario che tutte le ricerche cliniche e di laboratorio escludano la presenza di altre forme distoniche secondarie (Burke e coll. 1982a; Burke e Kang 1988).

I **tic tardivi** consistono in tic gestuali e vocali che compaiono dopo un trattamento cronico con farmaci neurolettici. Klawans e coll. (1978, 1982b) hanno osservato tre casi clinici in cui i tic erano comparsi improvvisamente in età adulta dopo una terapia cronica con farmaci neurolettici. In un caso si trattava di tic vocali non verbali (abbaiate, rumori secchi), mentre negli altri due casi erano presenti tic verbali con coprolalia, ecolalia e palilalia. In tutti e tre i casi, l'anamnesi personale remota e familiare non indicava la presenza di disturbi del movimento. DeVeaugh-Geiss (1980) ha osservato un paziente con discinesie tardive in cui, dopo una graduale sospensione del trattamento neurolettico, sono comparsi tic orofacciali, mugugni e abbaiate con vocalizzazione durati in tutto due mesi. Altri casi clinici simili sono stati descritti da altri autori; in molti di essi la sintomatologia ticcosa si è attenuata con la ripresa del trattamento neurolettico o con l'incremento del dosaggio.

Il **mioclono tardivo** è una complicanza rara della terapia neurolettica cronica. Tominaga e coll. (1987) hanno osservato mioclonie delle braccia e degli avambracci in 32 pazienti su di una casistica di 133 soggetti trattati ininterrottamente con farmaci neurolettici per almeno tre mesi. In sei pazienti è stato

72. Questa espressione, coniata da Haskovec (1902), è un composto privativo del termine greco *κάθισις*, che significa "star seduto".

eseguito anche uno studio elettromiografico, che ha documentato una risposta terapeutica positiva al clonazepam.

Terapia

Non esiste una terapia risolutiva delle discinesie tardive. Come già riferito, in molti casi la sospensione dei farmaci neurolettici è inefficace o produce un aggravamento del quadro sintomatologico. La misura più utile è rappresentata dalla prevenzione dei sintomi. I farmaci neurolettici devono essere somministrati (1) ai dosaggi più bassi dotati di efficacia terapeutica, (2) per il periodo di tempo più breve che sia possibile e (3) soltanto nei casi in cui non sia possibile usare altri farmaci. Quest'ultimo aspetto implica anche la necessità di diffondere informazioni sulla possibilità di usare in alternativa farmaci non neurolettici e di controllare che la denominazione commerciale dei farmaci neurolettici non si presti ad equivoci sulle loro caratteristiche farmacologiche.[73] Nel caso di trattamenti prolungati è necessario prescrivere un controllo neurologico ogni 3-6 mesi allo scopo di individuare i segni iniziali della comparsa di discinesie tardive.

La misura terapeutica di prima scelta consiste nella sospensione del trattamento, anche a costo di provocare un iniziale aggravamento della sintomatologia. Nel caso in cui non sia possibile sospendere il farmaco, è necessario provare a ridurne il dosaggio o ad utilizzare farmaci neurolettici caratterizzati da una ridotta incidenza di discinesie tardive (ad esempio, la tioridazina o la clozapina). Infine, nel caso in cui anche questo approccio sia ineffi-cace (o inattuabile) è possibile somministrare farmaci in grado di attenuare la sintomatologia discinetica. La scelta di questi farmaci è legata alle diverse ipotesi avanzate sulla patogenesi delle discinesie tardive, che è in realtà ancora sconosciuta.

È stato ripetutamente osservato che la somministrazione di farmaci colinergici attenua le discinesie tardive in un certo numero di pazienti, mentre i farmaci anticolinergici le aggravano. Questi ultimi sono frequentemente somministrati in associazione con i farmaci neurolettici per prevenire o attenuare la comparsa dei sintomi parkinsoniani; essi attenuano sia le distonie acute che quelle tardive, ma aggravano o inducono le discinesie tardive. In letteratura è stato anche segnalato il caso di un giovane che ha tratto beneficio dalla somministrazione di benzatropina (Monteiro 1985); tuttavia, nel caso in cui compaiano discinesie tardive è generalmente opportuno sospendere la somministrazione di farmaci anticolinergici. A ciò va aggiunto che è stata segnalata l'efficacia terapeutica di diversi farmaci ad azione colinergica: precursori dell'acetilcolina (la colina, la lecitina, il deanolo), farmaci inibitori delle colinesterasi (la fisostigmina, la tacrina) e farmaci colinomimetici, quali l'arecolina (Klawans e Rubovitz 1974; Granacher e coll. 1975; Growdon e coll. 1977, 1978; Ingram e Newgreen 1983).

La somministrazione di farmaci neurolettici, paradossalmente, attenua l'intensità delle discinesie. La categoria farmacologica più attiva è rappresentata dai farmaci depletori di dopamina, quali la reserpina e la tetrabenazina. Nella maggior parte dei casi, questi due farmaci sono in grado di ridurre le discinesie tardive in modo talora molto efficace. L'approccio terapeutico consigliato consiste nel somministrare inizialmente dosi basse, che possono essere aumentate fino a che si raggiungano gli effetti terapeutici desiderati o com-

73. Mi è capitato di osservare più di una volta che l'aloperidolo sia stato assunto (per iniziativa personale o, anche, su consiglio di medici) poiché una sua denominazione commerciale in Italia (*Serenase*) ne suggeriva una blanda azione sedativa. Le denominazioni commerciali di altri prodotti ad azione neurolettica pongono problemi analoghi (tabella 37).

paiano effetti collaterali. Per la reserpina è possibile utilizzare dosi iniziali di 0,150 mg/die, che possono essere incrementate fino a raggiungere 1-2 mg/die; la tetrabenazina (non ancora disponibile in Italia) può essere somministrata a dosaggi iniziali di 25 mg/die fino a raggiungere 150-200 mg/die. Anche la α-metil-*p*-tirosina (non disponibile per uso clinico) può essere somministrata da sola o in combinazione con altri farmaci (Fahn 1978). Nel caso in cui questi presidi non siano efficaci, è possibile incrementare il dosaggio dei farmaci neurolettici in corso. Questa scelta produce un beneficio sintomatico, ma instaura un circolo vizioso che perpetua la durata delle discinesie.

In alcune ricerche è stata osservata l'efficacia dei farmaci dopaminomimetici (quali l'apomorfina e la bromocriptina) nell'attenuare le discinesie tardive. Il meccanismo d'azione consiste probabilmente nella riduzione della ipersensibilità recettoriale da denervazione o nella riduzione della quantità di dopamina liberata a livello sinaptico (Carroll e coll. 1977; Tolosa 1978). L'ipotesi che le discinesie tardive siano legate ad un'alterazione dell'attività GABAergica all'interno del corpo striato ha stimolato la sperimentazione di diversi farmaci dotati di azione GABAergica, quali il baclofen (Korsgaard 1976; Glazer e coll. 1985), il tetraidro-isoxazolopiridinolo (Korsgaard e coll. 1982), il muscimolo (Tamminga e coll. 1983), il γ-vinil-GABA (Korsgaard e coll. 1983; Stahl e coll. 1985), il valproato (Fisk e York 1987), il progabide (Ziegler e coll. 1987). L'efficacia clinica di questi farmaci è in genere modesta.

MIOCLONI

Le mioclonie sono sintomi abbastanza comuni, poiché compaiono in alcune condizioni fisiologiche e in numerose forme morbose elencate in tabella 18. Le sindromi miocloniche sono caratterizzate da diverse eziologie e da una sintomatologia neurologica in cui le mioclonie costituiscono uno degli aspetti più caratteristici, ma non il prevalente. Pertanto le mioclonie non costituiscono il sintomo principale delle sindromi miocloniche (ad esempio, delle epilessie miocloniche o della malattia di Creutzfeldt-Jakob). I miocloni, invece, sono le forme morbose in cui le mioclonie costituiscono l'elemento clinico prevalente o esclusivo e rientrano, perciò, a pieno titolo tra i disturbi del movimento.

Vi sono dati clinici e sperimentali a favore dell'ipotesi che nei miocloni vi siano alterazioni dei sistemi serotoninergici centrali. Come si dirà, però, è difficile integrare i dati clinici in una sintesi omogenea, poiché alcune forme miocloniche (ad esempio, il mioclono d'azione postipossico) sono caratterizzate da una riduzione di attività dei sistemi serotoninergici, mentre altre (ad esempio, le mioclonie indotte da 5-idrossitriptofano) sono in relazione alla stimolazione dei sistemi serotoninergici centrali (Coleman 1971). Anche i modelli animali forniscono dati contraddittori: mentre la maggior parte di essi si basano su quadri di iperattività serotoninergica, altri sono fondati sull'azione opposta, come si dirà più avanti. Bisogna poi considerare che vi sono forme miocloniche chiaramente indipendenti dalle condizioni di attività dei neuroni serotoninergici; è questo il caso dei miocloni notturni, che le osservazioni più recenti collegano ad un'alterazione dei sistemi oppiacei endogeni. In apparente contrasto con questo dato c'è l'osservazione che la somministrazione intratecale di morfina produce mioclonie nel ratto (Shohami e Evron 1985).

Mioclono essenziale

Lindenmulder (1933) e Daube e Peters (1966) hanno pubblicato le prime osservazioni cliniche di mioclonie familiari. Aigner e Mulder (1960) hanno pubblicato una valutazione retrospettiva di 94 pazienti con sindromi miocloniche osservati presso la clinica Mayo di Rochester. Gli autori hanno classificato i pa-

Tab. 63 - Farmaci usati per la terapia sintomatica delle mioclonie.

Farmaco	*Dosaggio consigliato (mg/die)*
Farmaci di prima scelta	
Clonazepam	4-10
Valproato di sodio	500-1500
Piracetam	1000-2400
Primidone	500-750
5-idrossitriptofano/carbidopa	400-1200/300-500
Farmaci di seconda scelta	
Anticolinergici	
Dopaminominetici (lisuride, apomorfina)	
l-DOPA/benserazide o l-DOPA/carbidopa	
Baclofen	
Carbamazepina	

zienti in base alla presenza di sintomi e segni associati alle mioclonie; i diciannove pazienti del gruppo III presentavano soltanto mioclonie, senza comizialità né altri segni neurologici (sei di essi, però, presentavano anomalie elettroencefalografiche) e possono essere classificati retrospettivamente come casi di mioclono essenziale. I pazienti con mioclono essenziale inclusi in questa casistica rappresentavano per la maggior parte casi sporadici (in un solo paziente era stata evidenziata un'incidenza familiare di mioclono), con un'età d'insorgenza dei sintomi variabile da 4 a 86 anni (in media, 20 anni), ed un'evoluzione prevalentemente stazionaria. In seguito, Mahloudji e Pikielny (1967) hanno proposto di utilizzare i seguenti criteri per classificare il mioclono essenziale ereditario: (1) esordio delle mioclonie nelle prime due decadi di vita; (2) assenza di predilezione per un sesso; (3) decorso benigno, variabile nel tempo, ma comunque compatibile con una vita attiva e di durata normale; (4) ereditarietà con modalità autosomica dominante e penetranza variabile; (5) assenza di comizialità, di deterioramento intellettivo, di atassia o di altri segni neurologici focali; (6) reperto elettroencefalografico normale. I sei pazienti descritti da Mahloudji e Pikielny (1967) erano molto simili a quelli osservati dal Lindenmulder (1933) e da Daube e Peters (1966), poiché presentavano mioclonie generalizzate, aritmiche e asincrone, che in molti casi erano accentuate dai movimenti, e in un caso ne erano invece attenuate.

I criteri diagnostici di Mahloudji e Pikielny (1967) per il mioclono essenziale sono ancora validi e richiedono solo alcune integrazioni. Le mioclonie sono raramente l'unico sintomo osservato nel mioclono. La presenza di atassia e di un tremore lieve è stata descritta ripetutamente sia nei casi familiari che in quelli sporadici (Gilbert e coll. 1963; Daube e Peters 1966; Korten e coll. 1974; Bressman e Fahn 1986). Inoltre, molti pazienti con mioclono presentano distonie con distribuzione topografica e intensità variabili. A conferma di ciò, Quinn e coll. (1988) hanno rivalutato i pazienti con mioclono essenziale descritti in letteratura e hanno osservato che in molti di questi casi erano presenti anche sintomi distonici. Il rapporto tra il mioclono e la distonia è evidentemente complesso. Da un lato, vi sono sindromi miocloniche, in cui è possibile osservare una distonia di entità lieve (e talora anche atassia e tremore); all'estremità opposta vi sono le distonie generalizzate, in cui si osservano talora anche mioclonie. Le prime forme sono tendenzialmente benigne, le seconde lo sono molto meno. Le distonie miocloniche, di cui si dirà più avanti (si veda pag. 363) costituiscono certamente forme cliniche di passaggio, a cui Fahn (1984) nega un'identità nosografica, che invece Marsden (Quinn e coll. 1988)

Tab. 64 - Mioclono da farmaci.

Farmaci
Dopaminergici
l-DOPA
Bromocriptina
Antidepressivi
AntiMAO
Antidepressivi triciclici
Litio
Trazodone
Antibiotici
Penicillina
Carbenicillina
Ticarcillina
Cefalosporine
Antielmintici
Derivati piperazinici
Anestetici generali
Etomidato
Enflurano
Cloraloso
Sufentanil
Sali di bismuto
Mostarde azotate
Clorambucil
Antiepilettici
Acido valproico
Carbamazepina
Idantoina
Sedativi ipnotici
Metaqualone
Bromisoval
Antistaminici
Antiinflammatori non steroidei
Diclofenac
Sostanze tossiche
Marijuana
Vapori di metilbromuro
Mercurio
Piombo tetraetile
Vapori di benzina
Stricnina
Tossina tetanica
Alterazioni metaboliche
Uremia
Ipercapnia
Encefalopatia epatica
Encefalopatia dialitica

Tab 65 - Classificazione clinica della distonia.

Età d'insorgenza
Esordio in età infantile (0-12 anni)
Esordio in età adolescenziale (13-20 anni)
Esordio in età adulta (>20 anni)
Topografia (tabella 22)
Forme focali
Forme segmentali
Forme generalizzate
Forme multifocali
Emidistonia
Eziologia (tabella 24)
Forme idiopatiche
Familiari
Sporadiche
Forme sintomatiche
Familiari
Sporadiche

attribuisce loro in base a considerazioni semeiologiche e a una peculiare sensibilità all'alcol (tabella 67).

Il mioclono essenziale risponde in modo incostante a diversi farmaci. Mahloudji e Pikielny (1967) hanno osservato per primi che la somministrazione di **alcol** è in grado di ridurre il mioclono. Molti altri hanno poi confermato che l'alcol è efficace in una significativa percentuale di casi (oltre lo 80% dei casi, secondo Bressman e Fahn 1986). Van Woert e Sethy (1975) hanno usato **5-idrossitriptofano** per attenuare le mioclonie, mentre Goldberg e Dorman (1976) hanno osservato l'utilità della somministrazione di **clonazepam**, che è stata poi confermata da ricerche successive (Chadwick e coll. 1977). Bressman e Fahn (1986) hanno calcolato che la terapia con clonazepam è efficace nel 46% dei pazienti con mioclono essenziale e che altri pazienti traggono invece beneficio terapeutico dalla somministrazione di **valproato**. È stato osservato un certo beneficio anche dalla somministrazione di altri farmaci che si presume agiscano sui sistemi GABAergici: **primidone** e **piracetam** (Obeso e coll. 1986a). Il mioclono essenziale, al pari del mioclono palatale, è talora sensibile ai farmaci

Tab. 66 - Caratteri clinici delle distonie (da Marsden e coll. 1976a).

Forma clinica	*Insorgenza precoce*	*Insorgenza in età adulta*
Quota percentuale	Circa 70%	Circa 30%
Distribuzione (in ordine di prevalenza)	1. arti inferiori 2. arti superiori 3. assiale	1. arti superiori 2. assiale
Progressione	Quadro generalizzato nel 70% dei casi	Quadro focale segmentale
Ereditarietà	Frequente	Rara

Tab. 67 - Differenze semeiologiche tra la distonia mioclonica e le altre distonie generalizzate (da Quinn e coll. 1988).

	Distonia mioclonica	*Altre distonie generalizzate*
Età d'insorgenza	Inferiore a 10 anni.	Variabile.
Topografia	Predilige il collo e le braccia rispetto al tronco. Le gambe sono colpite solo di rado.	Le forme ad esordio infantile colpiscono prevalentemente gli arti inferiori.
Rapporto tra la distonia e le mioclonie	È variabile. Ci può essere più distonia che mioclonie, o viceversa. In altri casi ci sono solo mioclonie.	Tutti presentano distonia. In alcuni ci sono mioclonie, ma la distonia è comunque predominante.
Scatti mioclonici	Improvvisi e immediati.	Più lenti.
Sensibilità all'alcol	Evidente.	Dubbia o assente.

anticolinergici (Chockroverty e coll. 1987). Obeso e coll. (1989) hanno osservato che il clonazepam, il valproato, il primidione ed il piracetam possono essere associati con dosaggi diversi per trattare i pazienti con forme miocloniche gravi e che la terapia di associazione è più efficace della monoterapia.

Mioclono postipossico

Il mioclono postipossico costituisce una manifestazione rara dell'anossia cerebrale. La sindrome è stata descritta per la prima volta nel 1963 da Lance e Adams, in quattro pazienti con coma ipossico, in cui le mioclonie d'azione hanno costituito un esito permanente. È necessario chiarire subito che l'anossia cerebrale produce danni a carico di molti distretti encefalici, come dimostrano gli studi neuropatologici, di cui si farà menzione più avanti. Pertanto, nella maggior parte di questi pazienti le mioclonie non sono un sintomo isolato, ma si associano ad atassia (dovuta agli esiti di lesioni cerebellari), ad epilessia (dovuta a lesioni della corteccia cerebrale) o ad altri segni di danno del sistema nervoso. Nei casi lievi, il mioclono costituisce l'unica sequela dell'evento ipossico e si manifesta esclusivamente mediante mioclonie d'azione; nei casi con danni più estesi, invece, le mioclonie sono presenti anche a riposo ed hanno carattere fluttuante (Obeso e coll. 1983a).

Lance e Adams (1963), che hanno effettuato il primo studio sistematico di pazienti con mioclono postipossico, hanno proposto di denominare il quadro clinico "sindrome con mioclonie intenzionali o d'azione", poiché nella quasi totalità dei casi le ipercinesie erano scatenate dai movimenti. Secondo Lance e Adams (1963), inoltre, "accanto alle mioclonie, tutti i pazienti presentavano sempre lievi alterazioni del movimento di tipo cerebellare. Quando

tentavano di toccare una mira con l'indice o con l'alluce, il movimento era sempre interrotto lungo il percorso e compariva una lieve oscillazione laterale che si accentuava verso la fine del movimento (tremore intenzionale). [...] Le mioclonie generalmente interessavano soltanto i muscoli coinvolti nel compito motorio, poiché gli altri muscoli, che erano in posizione di riposo, non erano di norma colpiti. [...] Vi era una notevole differenza tra [...] il porre semplicemente le dita in un bicchiere vuoto, che provocava soltanto la comparsa di mioclonie di lieve entità, ed il compito di afferrare un bicchiere pieno d'acqua o di prendere un fermaglio posto in una tazzina vuota, che scatenava una serie di scatti violenti, che rendevano impossibile eseguire il movimento in modo efficace. L'aggravamento del disturbo motorio in relazione alla precisione del compito è paragonabile a quanto osservato nel semplice tremore intenzionale". L'aggettivo "intenzionale", scelto dagli autori per indicare che le mioclonie (al pari del tremore intenzionale) si accentuano al culmine di movimenti volontari, è stato ormai abbandonato. L'aspetto intenzionale delle mioclonie deriva, in realtà, dalla combinazione di atassia, di mioclonie d'azione e riflesse e dall'accentuazione della stimolazione tattile e propriocettiva in seguito al particolare impegno posto per eseguire il movimento. Dalla definizione di Lance e Adams (1963) deriva l'uso, ancora attuale, dell'espressione "mioclono d'azione postipossico".

La principale caratteristica clinica del mioclono postipossico è rappresentata dalla comparsa di mioclonie (sia positive che negative) in relazione all'attività motoria volontaria. Gli stimoli più frequentemente implicati nell'attivazione delle mioclonie sono il cammino e i movimenti di precisione degli arti. La semeiologia delle mioclonie è molto variabile. I movimenti degli arti superiori e (soprattutto) il mantenimento di posture provocano asterixis, mentre i movimenti volontari (soprattutto degli arti) provocano mioclonie positive. Le mioclonie d'azione (cinetiche e posturali) rappresentano un fenomeno riflesso corticale o reticolare (si veda pag. 162), in cui la programmazione e l'esecuzione dei movimenti volontari agiscono da stimoli. Secondo Fahn (1979b) l'identificazione della natura corticale o reticolare riflessa permette di distinguere i pazienti con mioclono in due categorie cliniche e fisiopatologiche. Questa suddivisione non consente, però, di formulare ipotesi attendibili sulla localizzazione anatomica delle lesioni neuropatologiche.

Lo studio autoptico dei pazienti con mioclono postipossico è evidentemente complicato dalla presenza di lesioni cerebrali diffuse dovute all'anossia, il che rende difficile l'individuazione delle lesioni responsabili della comparsa delle mioclonie. Lance e Adams (1963) hanno affermato che "nelle mioclonie d'azione o intenzionali la lesione fondamentale è costituita dall'attività sincrona e ripetitiva dei neuroni nel nucleo ventrolaterale del talamo, in risposta ad impulsi afferenti dal cervelletto; le proiezioni talamocorticali consentono a questa attività di accedere al fascio corticospinale sotto forma di impulsi mioclonici". Questa ipotesi è stata poi confutata da due importanti dati sperimentali: (1) le lesioni stereotassiche del nucleo ventrolaterale sono una terapia inefficace (Lhermitte e coll. 1971b; Fahn 1979b); (2) la stimolazione cerebellare è in grado di attenuare le mioclonie (Cooper e coll. 1974, 1976a). D'altra parte, nei pochi casi autoptici, in cui non siano state osservate lesioni diffuse a tutto l'encefalo, queste non sono localizzate nel talamo (Richardson e coll. 1977; Masson e coll. 1979). Altre ricerche hanno invece individuato la presenza di lesioni caratteristiche e costanti del tronco encefalico, localizzate soprattutto nel tegmento mesencefalico, nel grigio periacqueduttale, nel nucleo cuneiforme e nei nuclei del rafe (Castaigne e coll. 1964; Richardson e coll. 1977; Hauw e coll. 1986). È possibile, perciò, che proprio la lesione dei nuclei del rafe giustifichi la presenza di alterazioni dei sistemi di trasmissione serotoninergica e sia alla base degli effetti terapeutici prodotti dalla som-

ministrazione di farmaci che ne potenziano l'attività.

Dopo le prime ricerche di Lhermitte e coll. (1971a, 1972), molti altri studi hanno confermato che i pazienti con mioclono d'azione postipossico hanno basse quantità di acido 5-idrossindolacetico (il metabolita della serotonina) nel liquor e rispondono, talora in modo eccellente, al trattamento con 5-idrossitriptofano (Guilleminault e coll. 1973; Van Woert e Sethy 1975; De Lean e coll. 1976; Growdon e coll. 1976; Chadwick e coll. 1977; Thal e coll. 1980). È stato anche osservato che la quantità di acido 5-idrossindolacetico contenuto nel liquor torna a valori normali sia dopo il trattamento con 5-idrossitriptofano che nel caso in cui il quadro clinico si risolva spontaneamente (Chadwick e coll. 1977). L'insieme di questi dati suggerisce che nel mioclono posti possico vi sia una riduzione di attività serotoninergica dovuta alla perdita dei neuroni localizzati nei nuclei del rafe (Van Woert e Sethy 1975). Questa ipotesi è anche suffragata dagli studi basati sulla stimolazione dei sistemi serotoninergici con altri farmaci; è stato infatti osservato che la somministrazione di farmaci anti-MAO, oppure di l-triptofano (il precursore del 5-idrossitriptofano), in associazione con farmaci inibenti le MAO ha un effetto terapeutico sulle mioclonie (Lhermitte e coll. 1971a, 1972; De Lean e coll. 1976; Chadwick e coll. 1977). La somministrazione di solo l-triptofano, invece, produce risultati terapeutici incostanti (Van Woert e Sethy 1975; De Lean e coll. 1976; Chadwick e coll. 1977). Gli effetti prodotti dalla metisergide, un antagonista della trasmissione serotoninergica, sono difficili da valutare: alcuni hanno osservato che questa sostanza aggrava la sintomatologia mioclonica, come atteso (Lhermitte e coll. 1971a, 1972; Romero e coll. 1975; De Lean e coll. 1976); altri, invece, hanno osservato l'assenza di effetti clinici (Van Woerte Sethy1975; Chadwick e coll.1977) o effetti terapeutici (Bedard e Bouchard 1974; De Lean e coll. 1976). Un certo numero di casi di mioclono postipossico risponde agli altri farmaci già elencati per il mioclono essenziale.

Modelli sperimentali

La definizione dei possibili modelli sperimentali di mioclono d'azione si basa essenzialmente su due linee di ricerca. (1) La possibilità di replicare negli animali la patogenesi di alcune condizioni morbose dell'uomo in cui si osservano mioclonie d'azione. (2) L'identificazione di quadri morbosi dell'animale caratterizzati dalla presenza di mioclonie d'azione sensibili al trattamento serotoninergico. I modelli di ipossia e di intossicazione uremica sperimentali appartengono alla prima linea di ricerca; i modelli di mioclonie sperimentali da LSD e da DDT appartengono alla seconda.

La produzione di anossia negli animali costituisce una pratica sperimentale di semplice attuazione. I ratti chiusi in un ambiente con un ridotto tenore di ossigeno presentano mioclonie acute, in coincidenza dello stimolo ipossico, ed altre tardive, durante la fase di recupero dall'ipossia (Sharma e coll. 1979). L'impossibilità di produrre alcun danno permanente nei ratti che sopravvivono all'ipossia sperimentale rende questo modello di mioclono postipossico del tutto inadeguato per gli studi di patologia sperimentale.

Lo asterixis e le mioclonie positive sono tra i sintomi neurologici più comuni nei pazienti con insufficienza renale (Locke e coll. 1961; Tyler 1968). Pertanto, Zuckermann e Glaser (1972) hanno provato a riprodurre sperimentalmente questa condizione. L'infusione endovenosa di urea produce nel gatto mioclonie generalizzate, che compaiono spontaneamente durante i movimenti volontari oppure in seguito a stimoli (ad esempio, forti rumori o stimoli propriocettivi). La registrazione dell'attività elettrica di diverse regioni dell'encefalo durante l'infusione di urea ha mostrato la presenza di un'attività parossistica localizzata nella sostanza reticolare bulbare, soprattutto a livello del nucleo reticolare gigantocellulare e del nucleo reticolare caudale. Questi reperti elettrofisiologici sono in correlazione diretta con la concentrazione di urea nel plasma. Più

recentemente, Chadwick e French (1979) hanno descritto in dettaglio la fenomenologia delle mioclonie uremiche nell'uomo. Queste generalmente non si manifestano a riposo, ma sono indotte dai movimenti volontari o da stimoli sensoriali di diversa natura, che in genere producono scatti mioclonici diffusi, prossimali e distali. Questo quadro è molto simile a quello delle mioclonie reticolari riflesse osservate in fase di convalescenza dopo un'ipossia cerebrale. Entrambe le forme cliniche rispondono alla terapia con clonazepam, per cui Chadwick e French (1979) hanno ipotizzato che, al pari di alcuni casi di mioclono d'azione postipossico, le mioclonie uremiche derivino dall'attività elettrica della formazione reticolare bulbare. Muscatt e coll. (1986) hanno recentemente confermato che, anche nel ratto, l'infusione di urea produce mioclonie reticolari riflesse, dotate di caratteristiche simili a quelle osservate nel gatto e nell'uomo. In questa specie, però, il quadro si complica facilmente con la comparsa di convulsioni tonico-cloniche incontrollabili.

Jacobs e coll. (1976, 1977) hanno osservato che la somministrazione di LSD produce nel gatto un comportamento peculiare, lo "scatto degli arti", che non si osserva negli animali non trattati. Nei casi paradigmatici si osserva il sollevamento improvviso di una zampa, che poi scatta di colpo all'esterno. Si tratta di un movimento elementare, improvviso, fasico, di natura involontaria, che talora assume un aspetto stereotipato. Questa ipercinesia somiglia alle mioclonie, sia per la rapidità, che per la tendenza a comparire in brevi sequenze (di due o tre scatti ciascuna); ma ne differisce perché non è attivata o aggravata dalla stimolazione tattile. L'interesse di questo modello animale deriva soprattutto dal fatto che gli "scatti degli arti" sono provocati da farmaci che riducono l'attività dei neuroni serotoninergici (Jacobs 1986), e cioè dalle droghe allucinogene (quali, ad esempio, LSD, psilocibina e mescalina) e dagli agenti che inibiscono la sintesi di serotonina, ne bloccano i recettori o i terminali nervosi (Jacobs 1983).

Chung Hwang e Van Woert (1978) hanno osservato che la somministrazione di DDT per via endogastrica produce nel ratto e nel topo mioclonie generalizzate, irregolari e sensibili agli stimoli. Le mioclonie da DDT sono attenuate dalla somministrazione intraperitoneale di 5-idrossitriptofano in associazione con clorimipramina (che inibisce la ricaptazione della serotonina), di altri farmaci che stimolano la trasmissione serotoninergica o di clonazepam (Van Woert e Chung Hwang 1981). In questo modello sperimentale è stato dimostrato che le mioclonie sono generate nel tronco encefalico o nel cervelletto, poiché la sezione del midollo spinale, a livello toracico, annulla le mioclonie al di sotto del livello di sezione, mentre la sezione del tronco a livello della giunzione mesencefalodiencefalica non sortisce alcun effetto (Chung Hwang e coll. 1981).

I miocloni notturni

Vi sono due tipi di mioclonie notturne fisiologiche. (1) Le comuni **mioclonie ipniche** consistono in scatti grossolani del corpo, che compaiono al momento dell'addormentamento e al risveglio (Oswald 1959). (2) Le **mioclonie frammentarie fisiologiche** sono invece di ampiezza ridotta; hanno una distribuzione multifocale con un interessamento prevalente delle mani e della faccia; compaiono in genere durante il sonno desincronizzato e al momento dell'addormentamento (Wolpert 1960; Dagnino e coll. 1969). Il mioclono notturno, invece, costituisce una forma morbosa complessa, che può comparire in forma isolata o in associazione con la sindrome delle gambe senza riposo.

Mioclono notturno

Il mioclono notturno differisce dalle mioclonie fisiologiche perché interessa prevalentemente le fasi di sonno sincronizzato. Può avere intensità e distribuzione molto variabili; nelle forme lievi costituisce un reperto del

quale il paziente è ignaro, ma nelle forme gravi può comparire anche durante la veglia e rendere così impossibile l'addormentamento. Nella maggior parte dei casi le mioclonie compaiono quando il paziente è già addormentato; sono particolarmente evidenti nei primi stadi del sonno, si riducono negli stadi 3 e 4, per poi attenuarsi ulteriormente o scomparire nelle fasi di sonno desincronizzato.

È possibile distinguere due principali quadri clinici di mioclono notturno in forma isolata. (1) I **movimenti periodici durante il sonno** sono stati descritti da Coleman e coll. (1980); hanno una durata molto lunga (500-2000 ms), che spesso non conferisce loro l'aspetto clinico di mioclonie. (2) L'**eccesso di mioclonie frammentarie nel sonno sincronizzato** è costituito da mioclonie multifocali, irregolari e asincrone, che colpiscono quasi esclusivamente soggetti di sesso maschile; secondo Broughton e coll. (1985) per porre questa diagnosi è necessario osservare una media superiore a 5 mioclonie al minuto, per almeno venti fasi consecutive di sonno sincronizzato.

Sindrome delle gambe senza riposo

Nella prima descrizione della sindrome delle gambe senza riposo, Ekbom (1944, 1945, 1960) non ha menzionato la presenza di mioclonie. Si tratta di un quadro molto peculiare, che ha spesso un'incidenza familiare. Al momento di andare a letto, i pazienti percepiscono parestesie fastidiose degli arti inferiori (ad esempio, la pelle d'oca), che costituiscono una spinta incoercibile a muovere gli arti. La motilità volontaria degli arti inferiori, ivi incluso il cammino, dà sollievo al paziente, ma lo allontana dal letto e ne impedisce l'addormentamento. Il quadro può comparire anche di giorno e rende allora impossibile la posizione seduta. Ekbom (1945) ha distinto le forme caratterizzate prevalentemente da parestesie da quelle prevalentemente iperalgesiche. Huizinga (1957) ha descritto un albero genealogico di 200 soggetti colpiti da questo disturbo, in cui le parestesie erano irradiate fino ai piedi e si attenuavano quando gli arti inferiori erano esposti all'aria fredda o immersi in acqua. Lugaresi e coll. (1968; Ambrosetto e coll. 1965) e Boghen e Peyronnard (1976) hanno osservato che un elevato numero di pazienti con sindrome delle gambe senza riposo è anche colpito da mioclono notturno. Questa associazione morbosa ha un'incidenza familiare autosomica dominante, e vi sono soggetti colpiti dalla forma completa accanto ad altri che presentano solo il mioclono o solo la sindrome delle gambe senza riposo. I pazienti con sintomatologia completa presentano gravi alterazioni del sonno, che sono da imputare sia alla presenza di agitazione motoria e di parestesie, che alla comparsa di mioclonie (Coccagna e Lugaresi 1968).

La malattia ha un andamento cronico lentamente progressivo (Montagna e coll. 1983). Il quadro clinico è complicato dalla presenza di neuropatie periferiche (Lugaresi e coll. 1967) e può associarsi a sindromi iperecplessiche (Lugaresi e coll. 1966; De Groen e Kamphuisen 1978), ad una sindrome dell'uomo rigido (Martinelli e coll. 1978) oppure ad altri quadri neurologici (Lugaresi e coll. 1986a). I tentativi di terapia eseguiti con baclofen e diazepam (Coccagna e Lugaresi 1978) e con clonazepam (Oshtory e Vijayan 1980) hanno dato risultati positivi, ma non risolutivi. Più recentemente, è stato dimostrato che la somministrazione di oppiacei allevia tutti i sintomi di questa forma morbosa con un effetto specifico, che può essere antagonizzato dal naloxone (Trzepacz e coll. 1984; Walters e coll. 1986).

Mioclono palatale

La prima osservazione di movimenti ritmici della faringe e della laringe si deve a Spencer (1886a), che ha descritto il quadro come una forma di nistagmo. Le prime critiche all'uso del termine "nistagmo del velo", che presuppone l'esistenza di una somiglianza con il nistagmo oculare, risalgono a Guillain (1938).

Il termine "clono", oggi utilizzato, si deve allo stesso Spencer (1886b), il quale ha poi definitivamente optato per l'espressione nistagmo (Spencer 1938). Questa forma morbosa è stata studiata in dettaglio per il suo interesse anatomoclinico, poiché rappresenta l'espressione sintomatica di una degenerazione transneuronale (Lapresle 1979).

In molti casi, i pazienti con mioclono palatale non hanno disturbi di rilievo. L'ispezione della cavità orale mostra la presenza di movimenti del palato molle e della faringe, di cui il paziente è generalmente ignaro. Il palato molle e l'ugola sono sospinti in alto e indietro, prima di ritornare a riposo, mentre compare un movimento sincrono di chiusura della faringe, in cui la parete posteriore si muove in avanti e i pilastri posteriori si congiungono lungo la linea mediana. Il movimento è in genere bilaterale e simmetrico; quando invece il disturbo è unilaterale, il palato e l'ugola vengono spostati da un lato. I movimenti sono generalmente continui e hanno una frequenza di 100-150 al minuto; sono stati anche descritti casi rari con frequenza molto bassa (20 al minuto, Alajouanine e coll. 1944) o molto rapida (600 al minuto, Frank e coll. 1965).

È importante sottolineare che questi movimenti compaiono a distanza dall'insorgenza della lesione causale, che nella maggior parte dei casi è di natura vascolare. L'intervallo di latenza è difficile da valutare, poiché varia da un giorno (van Bogaert 1925) a 30 mesi (Faure-Beaulieu e Garcin 1940). Fin dalla loro comparsa, comunque, i movimenti ritmici sono caratterizzati da intensità ed ampiezza costanti e vengono interrotti solo dalle contrazioni muscolari volontarie. In genere le mioclonie palatali non variano durante il sonno e persistono per tutta la vita (Jacobs e coll. 1981; Nathanson 1956). Il quadro clinico può essere poi arricchito dalla presenza di altri segni. È possibile talora ascoltare schiocchi dovuti al movimento ritmico delle tube di Eustachio (Rondot e Ben Hamida 1968). La presenza di movimenti sincroni della laringe, degli occhi e del diaframma non è un reperto raro e configura la sindrome delle "mioclonie velo-faringo-laringo-oculo-diaframmatiche" di Guillain e Mollaret (1931). In altri casi più rari, invece, sono presenti movimenti della faccia, del pavimento della bocca, della lingua e, raramente, dei muscoli scheletrici; questi sono in genere sincroni con le mioclonie palatali, ma occasionalmente compaiono in forma isolata (Garcin e coll. 1963). È stata anche descritta l'esistenza di mioclonie ritmiche e isolate del diaframma, che costituiscono una forma particolare di mioclono palatale, denominata anche "malattia di Leeuwenhoek" (Phillips e Eldridge 1973).

Nei casi studiati con autopsia è stata osservata una particolare forma degenerativa delle olive bulbari (Gautier e Blackwood 1961; Rondot e Ben Hamida 1968; Sohn e Levine 1971). Nelle forme miocloniche bilaterali le lesioni sono bilaterali; nelle forme unilaterali le lesioni interessano solo l'oliva controlaterale al lato colpito. Secondo Lhermitte e Trelles (1933) il processo degenerativo si manifesta con una ipertrofia delle olive, che spesso può essere apprezzata anche all'esame macroscopico dell'encefalo. I neuroni sono dilatati, ripieni di vacuoli, e hanno una forma bizzarra; l'impregnazione con argento mostra che anche il neuropilo è ipertrofico. Vi è un incremento delle dimensioni degli astrociti, che sono spesso multinucleati, hanno processi di dimensioni accentuate e nuclei ingranditi con forma alterata. La sostanza bianca intorno alle olive è colpita da demielinizzazione e da gliosi. Nelle fasi avanzate i neuroni non sono più visibili; il loro posto è occupato da spazi vuoti, da agglomerati vacuolari o da placche argirofile. Queste formazioni glomerulari sono probabilmente i residui di canestri pericellulari di Cajal ipertrofici, la cui struttura mantiene così le dimensioni ipertrofiche delle olive anche dopo la scomparsa dei neuroni (Houropian e Wisniewski 1971). A livello ultrastrutturale vi è una ricca proliferazione di neurofilamenti identici ai neurofilamenti normali (Houropian e Wi-

sniewski 1971; Vuia 1976; Koeppen e coll. 1980; Barron e coll. 1982).

Questo quadro istopatologico così peculiare è probabilmente l'espressione di una degenerazione transneuronale, poiché nella quasi totalità dei casi è caratterizzato anche dalla presenza di lesioni del fascio centrale della calotta (Ransohof 1902; Thomas 1903; Foix e coll. 1926) o del nucleo dentato (Klien 1907; van Bogaert e Bertrand 1928). Nel caso in cui il mioclono palatale sia unilaterale, le lesioni pontine sono localizzate controlateralmente, quelle cerebellari sono invece ipsilaterali. Si tratta generalmente di lesioni vascolari, e più raramente di natura diversa (neoplasie, esiti traumatici, processi infiammatori, malformazioni, etc.). La prima interpretazione anatomoclinica si deve a van Bogaert e Bertrand (1928) i quali hanno proposto l'esistenza di un rapporto causale tra le lesioni del nucleo dentato e quelle dell'oliva. In seguito, Guillain e Mollaret (1931) hanno sottolineato l'importanza delle connessioni che collegano l'oliva e il nucleo rosso di un lato, con il nucleo dentato controlaterale (i fasci olivodentato, dentorubrale e tegmentale centrale) e hanno affermato che "le future ricerche anatomocliniche dovranno essere centrate sull'esistenza di alterazioni lungo questa triangolazione di connessioni". D'altra parte, è noto che né le lesioni isolate del fascio olivocerebellare (che costituisce la principale via di proiezione dell'oliva e dà origine alle fibre rampicanti), né quelle del peduncolo cerebellare inferiore, in cui esso decorre, producono mioclonie palatali; è chiaro, perciò, che uno dei lati del triangolo di Guillain e Mollaret non ha rilevanza patogenetica nel mioclono palatale. D'altra parte, è difficile ipotizzare che questa sindrome sia causata da lesioni dei fasci dentorubrale e rubrolivare, poiché non sono state osservate alterazioni di rilievo a carico del nucleo rosso. Sulla base di queste considerazioni, Trelles (1943) per primo ha ipotizzato che oltre al circuito dento-rubro-olivare esista una connessione dentolivare diretta, la cui lesione possa essere responsabile della degenerazione ipertrofica dell'oliva. Le ricerche neuroanatomiche hanno confermato questa ipotesi e hanno dimostrato l'esistenza di connessioni organizzate topograficamente tra il nucleo dentato e l'oliva, che decorrono nel peduncolo cerebellare superiore, attraversano la linea mediana e si accollano al fascio tegmentale centrale controlaterale in prossimità del nucleo rosso (Lapresle e Ben Hamida 1970; Beitz 1976; Chan-Palay 1977; Tolbert e coll. 1977).

L'ipotesi che il mioclono palatale sia causato da una degenerazione transneuronale dell'oliva bulbare è, perciò, suffragata da dati anatomoclinici. In questa interessante sindrome restano, però, da chiarire almeno tre problemi di primaria importanza. In primo luogo, come hanno sottolineato Barron e coll. (1982), è difficile "comprendere perché una struttura che riceve proiezioni afferenti così ricche e diversificate [...] debba mostrare alterazioni transneuronali [...] in seguito all'interruzione di una via che deriva da una sola di queste fonti di proiezione, il nucleo dentato controlaterale". Inoltre, è difficile comprendere in che modo tale degenerazione da deafferentazione produca un'ipertrofia dell'oliva, anche perché vi sono in letteratura alcuni casi di ipertrofia olivare isolata, in cui non è possibile riscontrare la presenza di lesioni extraolivari di alcun tipo (Guillain e coll. 1933; Rondot e Ben Hamida 1968; Leestma e Noronha 1976). Infine, vi sono ancora molti dubbi sulla patogenesi dei movimenti mioclonici. Stern (1949) ha sostenuto che il mioclono palatale dell'uomo corrisponda all'evoluzione del riflesso respiratorio accessorio primitivo, presente nei vertebrati con respirazione branchiale. Questa ipotesi si basa sul postulato che l'acquisizione della respirazione polmonare nel corso dell'evoluzione filogenetica produca un rimaneggiamento del sistema olivodentato e l'utilizzo dei derivati branchiali nello sviluppo dell'orofaringe. In conseguenza di questo processo, il riflesso respiratorio branchiale potrebbe essere normalmente inattivo, per comparire quando si alteri la regolazione dei circuiti olivodentati. Herrmann e Brown (1967) hanno invece ipo-

tizzato che i movimenti involontari dipendano semplicemente dalla disinibizione della sostanza reticolare dovuta alla perdita del controllo cerebellare, in conseguenza della deafferentazione olivocerebellare.

Negli ultimi anni sono stati descritti alcuni casi di mioclono palatale dovuto a cause rare, quali lesioni demielinizzanti, tumori, traumi, encefalopatie metaboliche, etc. (Marsden e coll. 1981a; Jankovic e Pardo 1986; Dubinsky e coll. 1987).

I miocloni da farmaci

La somministrazione di farmaci è in grado di produrre sindromi miocloniche nell'uomo e negli animali. Nella maggior parte dei casi, i meccanismi coinvolti in questo fenomeno implicano un'azione sui sistemi serotoninergici centrali. In altri, invece, il meccanismo patogenetico del mioclono è ancora poco conosciuto. La tabella 64 fornisce un elenco aggiornato dei farmaci che possono indurre miocloni nell'uomo a dosaggi terapeutici o tossici.[74] L'alterazione dell'attività serotoninergica centrale è alla base dei modelli di mioclono sperimentale, di cui si farà subito cenno.

Modelli sperimentali

Negli animali di laboratorio è possibile provocare scatti muscolari e mioclonie ripetitive degli arti mediante la somministrazione di: (1) precursori della serotonina, ad esempio 5-idrossitriptofano e l-triptofano; (2) serotonina; (3) allucinogeni metabolizzati dalle MAO, ad esempio dimetiltriptamina e 5-metossi-N-N-dimetiltriptamina; (4) sostanze che aumentano la liberazione di serotonina, ad esempio *p*-cloroamfetamina e fenfluramina (Stewart e Baldessarini 1977; Stewart e coll. 1979; Trulson e coll. 1976; Trulson e Jacobs 1976a, b). Questi fenomeni possono essere osservati dopo la somministrazione di ciascuna di queste sostanze, ma sono molto accentuati quando gli animali vengano trattati con: (1) farmaci antiMAO, (2) farmaci ad azione periferica inibenti la decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, (3) farmaci inibenti la ricaptazione della serotonina, oppure (4) triptamine diidrossilate (ad esempio, la 5,7-dimetiltriptamina), che ledono selettivamente i terminali serotoninergici (Modigh 1973; Nakamura e coll. 1976; Trulson e coll. 1976; Stewart e Baldessarini 1977; Stewart e coll. 1979).

Questa "sindrome serotoninergica" è anche caratterizzata da tremori fini del capo e del corpo, da rigidità posturale e da atassia, e può comprendere anche convulsioni toniche cloniche generalizzate (Jacobs 1976). Il quadro è antagonizzato da farmaci antiserotoninergici, quali la metisergide (Klawans e coll. 1973b), la ciproeptadina (Stewart e coll. 1979) e la metergolina (Volkman e coll. 1978), ma non da molecole che agiscono su altri sistemi di trasmissione, quali il propanololo, la fentolamina, la clorpromazina, la scopolamina, l'apomorfina, la l-DOPA o la fisostigmina (Klawans e coll. 1973b; Stewart e Baldessarini 1977). In apparente contrasto con queste osservazioni, Klawans e coll. (1975a) hanno indotto mioclonie nella cavia mediante la somministrazione ripetuta di metisergide, e hanno ipotizzato che in questo caso l'azione antiserotoninergica del farmaco produca una ipersensibilità dei recettori serotoninergici.

Le MAO giocano un ruolo di primaria importanza nel determinismo di questa sindrome mioclonica sperimentale. Infatti, nel ratto normale, a differenza che nel topo, la somministrazione di 5-idrossitriptofano (anche a dosi tali da influire sul metabolismo cerebrale del-

74. Il lettore, che voglia approfondire i dati sui farmaci di cui non è fatta menzione nel testo, può trovare i riferimenti in una recente revisione di Klawans e coll. (1986a).

la serotonina) non produce la sindrome serotoninergica (Stewart e Baldessarini 1977). La sindrome mioclonica sperimentale compare, invece, se la stessa sostanza venga somministrata a ratti già trattati con 5,7-dimetiltriptamina o con farmaci antiMAO (Grahame-Smith 1971). La sindrome serotoninergica compare anche dopo la somministrazione dei soli farmaci antiMAO in ratti già trattati con litio (Grahame-Smith e Green 1974), probabilmente perché questo elemento stimola l'attività serotoninergica (Treiser e coll. 1981).

l-DOPA

La diffusione della terapia con alte dosi di l-DOPA per il morbo di Parkinson ha contribuito a far conoscere gli effetti collaterali del farmaco. Klawans e coll. (1975b) hanno osservato i primi casi di mioclonie da l-DOPA in dodici pazienti parkinsoniani in terapia da oltre un anno. Le mioclonie erano generalmente bilaterali e simmetriche e colpivano gli arti superiori o quelli inferiori; più raramente, invece, esse avevano una distribuzione unilaterale e comparivano allora simultaneamente nei due arti di uno stesso lato. Si trattava di scatti mioclonici isolati, che comparivano prevalentemente, o esclusivamente, durante il sonno; a volte le mioclonie avevano carattere ripetitivo e davano luogo a sequenze della durata di circa un minuto. Gli scatti mioclonici erano talora così violenti da svegliare i pazienti; più comunemente, invece, le mioclonie disturbavano il sonno del coniuge o erano notate da chi osservava il paziente a riposo. Vi erano anche notevoli differenze quantitative tra i diversi pazienti, per cui il numero delle mioclonie variava da 2 a 30 per notte. I pazienti in cui le mioclonie comparivano anche durante l'addormentamento erano esposti al penoso disagio dell'impossibilità di prender sonno; in altri pazienti, invece, le mioclonie comparivano durante la veglia, nelle fasi di inattività muscolare.

Alcuni dei pazienti descritti da Klawans e coll. (1975b) presentavano anche tipiche discinesie da l-DOPA. L'incremento della posologia del farmaco aggravava sia le discinesie che le mioclonie; la riduzione della terapia produceva invece l'effetto opposto. In questi pazienti le mioclonie da l-DOPA si attenuavano in modo specifico con la somministrazione di metisergide, un farmaco antiserotoninergico che non interferisce con i sintomi del morbo di Parkinson (Klawans e Ringel 1973). Questi dati sono stati poi ampliati e confermati da Nausieda e coll. (1982). Più recentemente, Buchman e coll. (1987) hanno osservato mioclonie indotte da bromocriptina in due pazienti.

Farmaci antidepressivi

Numerosi farmaci antidepressivi, appartenenti a diverse categorie, possono provocare mioclonie ed altri movimenti involontari.

In uno dei primi studi sugli effetti collaterali dei **farmaci antiMAO**, Goldberg (1964) ha riferito che la comparsa di "scatti muscolari, frequentemente accompagnati da movimenti involontari più ampi delle estremità" rappresenta un effetto collaterale molto comune quando si usino dosi elevate dei farmaci. Sheehan e coll. (1980) hanno precisato che gli scatti muscolari sono presenti nella maggior parte dei pazienti che assumono farmaci antiMAO; a suo parere, inoltre, la comparsa delle mioclonie costituisce un elemento utile per stabilire quando sia stata raggiunta la dose efficace. Oates e Sjoerdsma (1960) hanno notato che l'aggiunta di l-triptofano può provocare l'insorgenza di mioclonie nei pazienti che assumano farmaci antiMAO; l'aumento di incidenza delle mioclonie in seguito all'associazione di l-triptofano e di farmaci antiMAO è stata poi confermata da altre ricerche (Glassman e Platman 1969; Baloh e coll. 1982). In seguito, è stato osservato che anche la somministrazione di clorgilina, che inibisce selettivamente le MAO A, induce la comparsa di mioclonie (Lipper e coll. 1979; Cohen e coll. 1980b).

Come già accennato, il quadro clinico dipende dai dosaggi utilizzati e compare non prima di un paio di settimane dall'inizio della terapia. Le mioclonie interessano, in ordine decrescente di incidenza, gli arti inferiori, gli arti superiori, il tronco, il collo e la faccia. Compaiono prevalentemente al momento di addormentarsi e durante il sonno, ma possono essere osservate anche durante la veglia, quando il paziente è a riposo. Nei casi più lievi si tratta di fenomeni ipnici e dell'addormentamento, che non disturbano il paziente; nei casi più gravi, invece, le mioclonie limitano in modo significativo l'attività quotidiana. Questi quadri producono, a volte, situazioni imbarazzanti, quale quella di chi si appisola in metropolitana o in un altro luogo pubblico e, al momento di addormentarsi, scalcia su passanti innocenti. Lieberman e coll. (1986) hanno osservato che, a differenza del mioclono notturno, le mioclonie da farmaci antiMAO sono presenti sia nelle fasidi sonno sincronizzato che in quelle di sonno desincronizzato; essi hanno anche osservato che la somministrazione di l-triptofano aggrava le mioclonie da farmaci antiMAO, e che la somministrazione di metisergide le attenua.

La somministrazione di **farmaci antidepressivi triciclici**, in pazienti trattati contemporaneamente o in precedenza con farmaci inibenti le MAO, può produrre effetti collaterali di rilievo e, tra questi, anche mioclonie (White e Simpson 1981). Insel e coll. (1982) hanno trattato due pazienti con clorgilina e, a causa dell'inefficacia terapeutica, hanno sospeso la terapia per circa un mese prima di iniziare un trattamento con farmaci triciclici. In entrambi i casi, dopo la prima somministrazione di 100 mg di clomipramina è comparso un quadro di eccitazione psicomotoria, con atassia e mioclonie degli arti inferiori, che si è risolto spontaneamente dopo alcune ore. Gli autori hanno avanzato l'ipotesi che questa condizione corrisponda nell'uomo alla fenomenologia della sindrome serotoninergica osservata sperimentalmente negli animali e di cui è stato già riferito.

La somministrazione di farmaci antidepressivi triciclici o di **litio** in dosaggi terapeutici non produce mioclonie in pazienti che non abbiano assunto farmaci antiMAO. In caso di sovradosaggio da farmaci triciclici compaiono, invece, mioclonie, convulsioni e "convulsioni miocloniche" (Steel e coll. 1967; Darcourt e coll. 1970; Brown e coll. 1973). Un quadro analogo può essere osservato in caso di sovradosaggio del litio (Wilson e coll. 1971; Faravel-Garrigues e coll. 1972; Rosen e Stevens 1983). Infine, Patel e coll. (1988) hanno osservato un caso di mioclono da trazodone.

DISTONIE

Oggi è ancora molto diffuso l'uso della dizione "distonia muscolare deformante", che è stata coniata da Oppenheim (1911) per indicare la presenza di alterazioni del tono muscolare (distonia) e lo sviluppo progressivo di deformità muscolari. Siccome non si tratta di una malattia dei muscoli e le deformità non costituiscono affatto un evento caratteristico della malattia (Eldridge 1970), oggi è opportuno usare semplicemente la dizione "distonia". Questa scelta permette anche di evitare l'uso di epiteti catastrofici che possano risultare sgraditi al paziente, oltre che poco corretti nei suoi confronti. L'espressione "distonia di torsione", introdotta da Mendel (1919) e usata anche da Eldridge (1970) per sottolineare il carattere torsionale dei movimenti distonici, costituisce una ripetizione non necessaria delle caratteristiche cliniche di questa ipercinesia. Flatau e Sterling (1911) hanno usato la denominazione "spasmo di torsione" per indicare che il movimento involontario è caratterizzato da "spasmi che producono movimenti progressivi di rotazione". Marsden e Harrison (1974) hanno usato ancora il termine distonia di torsione, per indicare "una sindrome caratterizzata da movimenti distonici e posture tipiche, indipendentemente dall'eziologia e dai correlati neuropatologici".

La distonia è una forma morbosa abbastan-

za comune, che in molti casi non è diagnosticata o trattata in modo corretto. Vi sono due problemi principali a questo proposito. In primo luogo, in molti casi i movimenti distonici non sono diagnosticati come tali; nei casi più lievi, infatti, si tratta di movimenti involontari incostanti, accentuati dall'esercizio e dall'emozione, che vengono spesso interpretati come tratti psicologici caratteriali dai familiari o dai medici. In secondo luogo, esiste la convinzione sostanzialmente errata di molti medici (si tratti sia di medici di base che di specialisti) che la distonia costituisca una malattia funzionale, cioè non organica, da inquadrare tra i disturbi somatoformi di competenza psichiatrica. Questa convinzione è anche avvalorata dall'uso del termine distonia con accezioni non legate ad alterazioni del movimento (ad esempio, "distonia neurovegetativa").

È indispensabile aprire qui una digressione. Il termine "funzionale" è ancora usato comunemente nel linguaggio neurologico come contrario di "strutturale", per indicare che una certa malattia o un sintomo non sono segni di alterazioni strutturali dell'encefalo. Questo termine è comparso nel secolo scorso e deriva dalla tradizione anatomoclinica (che tende a tracciare correlazioni associative tra i sintomi e l'attività di specifiche strutture cerebrali), arricchita poi dalle teorie psicologiche e psicoanalitiche. Per Dana (1897), ad esempio, le "malattie nervose funzionali" corrispondono alle nevrosi e includono, tra l'altro, l'epilessia, i tic, la corea, il tetano, la rabbia, il morbo di Parkinson, etc. Di alcune di queste forme (ad esempio della rabbia e del morbo di Parkinson) è stato identificato in seguito un substrato anatomico. Lo sviluppo della biochimica e della biologia molecolare hanno poi chiarito la natura biologica delle alterazioni che caratterizzano numerose malattie "non strutturali", che oggi sono trattate da neurologi (ad esempio, l'epilessia e la miastenia) o da psichiatri (ad esempio, la psicosi maniacodepressiva). La negazione delle caratteristiche di "organicità" dei disturbi del movimento riflette in molti casi la povertà delle conoscenze sull'argomento e l'uso di categorie decisionali basate sul senso comune piuttosto che su dati empirici. Il senso comune, pur così importante nella pratica medica, è per sua natura una categoria sociale e non scientifica, poiché si basa su valutazioni che derivano dal contesto culturale e da rapporti relazionali. In questo senso, è possibile affermare che l'identificazione della natura organica della distonia è evoluta di pari passo con lo studio scientifico di questa forma morbosa. Per comprendere l'incremento di ricerca sulla distonia avvenuto nel corso degli ultimi vent'anni, basti considerare che nel 1968 erano stati pubblicati nella letteratura mondiale soltanto 350 casi di distonia (Zeman e Dyken 1968), mentre oggi la sola casistica della università Columbia annovera circa 800 casi clinici (Fahn 1988) e la nostra una cinquantina.

La mancata diagnosi delle forme distoniche o il loro inquadramento tra i disturbi somatoformi, induce il malato e i suoi familiari a rinunciare a ricorrere al neurologo oppure, nei casi più gravi, a rivolgersi allo psichiatra. In una revisione di 44 pazienti con distonia idiopatica, Eldridge e coll. (1969) avevano osservato che al 52% di essi era stato consigliato un trattamento psichiatrico, risultato poi inefficace. Nella casistica di Marsden e Harrison (1974), il 43% dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di isteria. Nella casistica molto ampia di Cooper e coll. (1976b) la percentuale era del 25%, mentre Lesser e Fahn (1978) hanno calcolato che al 44% dei loro pazienti era stata posta diagnosi di "disturbo di conversione". Come si dirà più avanti, vi sono forme documentate di distonia psicogena talora clinicamente indistinguibili dagli altri tipi di distonia; va comunque considerato che gli errori dovuti a insufficiente diagnosi delle forme psicogene sono indubbiamente meno gravi e meno dannosi dei ben più comuni errori di eccesso diagnostico. Non sono rari i casi di forme distoniche trattate semplicemente con farmaci sedativi oppure con interventi psicoterapeutici: queste pratiche spesso producono l'effetto di ritardare l'inizio di terapie medi-

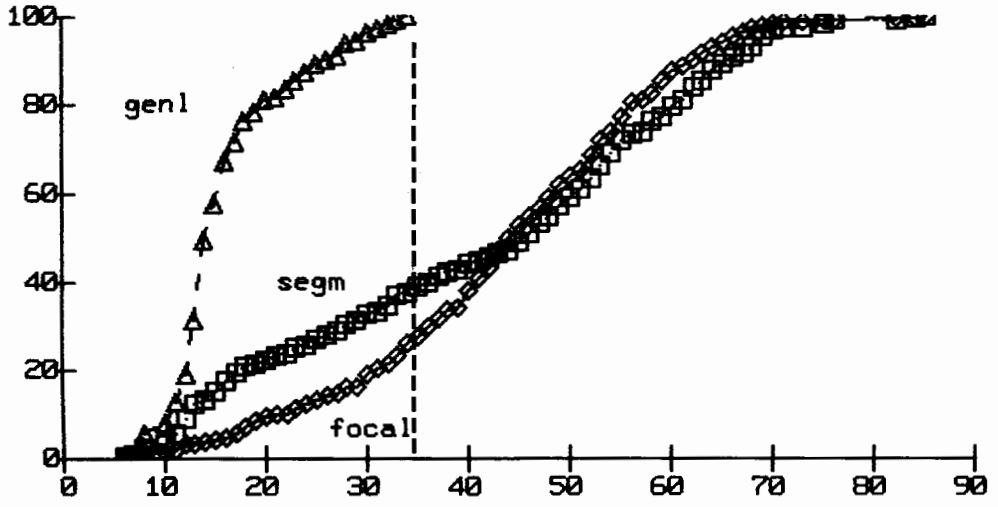


Fig. 78 - Distribuzione della distonia in funzione dell'età di esordio dei sintomi. Le tre curve indicano la frequenza cumulativa percentuale delle forme generalizzate (genl), delle forme segmentali e multifocali (segm) e delle forme focali (focal) di distonia osservate presso l'Istituto di neurologia dell'università Columbia di New York. È possibile osservare che le forme generalizzate hanno un'età di esordio evidentemente inferiore a quella delle altre forme distoniche. Le curve delle forme segmentali e focali sono in gran parte sovrapponibili, ma prima dei 40 anni le forme segmentali hanno una incidenza più elevata. È possibile ipotizzare che le forme segmentali e focali con esordio prima dei 30 anni (cioè i casi la cui proiezione sulle ascisse coincide con quella della curva delle forme generalizzate) costituiscano forme incomplete di distonia generalizzata, secondo la definizione di Zeman e coll. (1960). Da Fahn (1988), con modifiche.

che specifiche (che, come si dirà, oggi esistono e sono efficaci in una buona percentuale di casi); ciò causa un enorme danno ai pazienti e alle loro famiglie, come ha ben descritto Cooper (1976a).

Forme cliniche

Le caratteristiche cliniche dei movimenti distonici sono state descritte in precedenza (si veda pag. 169). Qui verranno presi in considerazione gli aspetti utili per formulare una corretta diagnosi nosografica e le possibilità terapeutiche attuali. La tabella 65 illustra i tre livelli di classificazione della distonia, proposti dal comitato *ad hoc* della fondazione medica per la ricerca sulla distonia: età di insorgenza, distribuzione topografica ed eziologia. L'identificazione dell'età di insorgenza e la caratterizzazione topografica dell'estensione dei movimenti distonici, che è stata già discussa in precedenza (tabella 22), offrono indicazioni molto utili per l'inquadramento eziologico e prognostico. La nosografia della distonia è molto ricca, poiché comprende diverse forme idiopatiche e un gran numero di forme secondarie (tabella 24). È possibile comunque tracciare alcune correlazioni tra questi tre diversi piani di classificazione.

Le forme distoniche generalizzate compaiono in genere in età infantile o adolescenziale, mentre le forme distoniche focali esordiscono nel 70% dei casi dopo i 40 anni (Marsden e coll. 1976a) (figura 78). Quasi tutte le forme distoniche generalizzate idiopatiche si manifestano comunemente come distonie focali e possono restare tali per un periodo di tempo variabile, prima di divenire generalizzate. È possibile che in taluni soggetti la malattia resti confinata in forma focale o segmentale.

Nelle distonie a carattere familiare, i diversi soggetti colpiti possono presentare quadri clinici diversi (generalizzati, segmentali o focali); le forme più benigne sono quelle in cui i sintomi esordiscono più tardi (Zeman e coll. 1960). Queste considerazioni rendono particolarmente importante l'uso delle classificazioni topografica e per età. Ad esempio, nel caso in cui vi siano due fratelli colpiti da distonia, uno dei quali abbia una forma generalizzata e l'altro una forma segmentale stabilizzata, i loro quadri clinici saranno definiti, ad esempio, rispettivamente "distonia idiopatica familiare generalizzata con esordio infantile" e "distonia idiopatica familiare segmentale brachiale con esordio infantile". Quest'ultima definizione specifica chiaramente la maggior parte dei caratteri clinici e, tra questi, la possibilità che il quadro evolva verso la generalizzazione. Sulla base della considerazione che la stessa forma morbosa può presentare un'espressione fenotipica di gravità diversa, Zeman e coll. (1960) hanno introdotto l'espressione "forme incomplete (*formes frustes*) di distonia generalizzata" per definire le forme focali e segmentali. Come si dirà più avanti, vi sono distonie focali che costituiscono forme cliniche diverse dalla distonia generalizzata, mentre altre rappresentano indubbiamente forme simili alla distonia generalizzata, ma con una scarsa progressione dei sintomi. L'esempio di congiunti affetti da forme cliniche simili, ma con progressività diversa, viene in genere interpretato come una prova dell'esistenza di forme incomplete di distonia. Queste sono prevalentemente incluse tra le forme segmentali e focali ad esordio precoce riportate nel grafico di figura 78.

Come già detto, le forme distoniche idiopatiche colpiscono inizialmente un solo distretto. Secondo Marsden e coll. (1976a), nel 68% dei casi che esordiscono nella prima decade di vita (si tratta di forme infantili) gli arti inferiori sono il primo territorio ad essere colpito, nel 24% dei casi i sintomi compaiono in uno degli arti superiori, mentre nel restante 8% dei casi l'esordio è a carico della muscolatura assiale. Anche nei casi che compaiono nella seconda decade (si tratta in gran parte di forme adolescenziali) l'esordio è prevalentemente a carico di un arto inferiore, mentre i restanti casi sono equamente distribuiti tra forme con esordio assiale o in un arto superiore. Infine, secondo gli stessi autori, le forme che esordiscono dopo i vent'anni mostrano una netta prevalenza per gli arti superiori.

Fin dalle prime descrizioni di Schwalbe (1908) e di Oppenheim (1911) è stato osservato che la distonia può avere sia carattere familiare che sporadico ed è caratterizzata da una notevole variabilità di distribuzione topografica, di età di esordio e di decorso clinico. Questa elevata variabilità ha indotto diversi autori a cercare di identificare sottogruppi omogenei della forma morbosa. Herz (1944) ha osservato per primo l'esistenza di un rapporto di relazione inversa tra l'età di esordio e la rapidità di progressione dei sintomi. In seguito, Cooper (1969) ha chiarito che i casi con esordio precoce sono caratterizzati da una prognosi peggiore e ha tracciato la prima classificazione clinica e prognostica della distonia in tre forme cliniche. (1) Forme infantili, che compaiono tra 4 e 6 anni di età, i cui primi sintomi consistono prevalentemente nella flessione e nella torsione di un piede (piede equinovaro); la progressione verso una forma generalizzata si compie nell'arco di 4-6 anni dall'insorgenza. (2) Forme adolescenziali, che esordiscono tra 8 e 13 anni di età, con sintomi a carico di un piede (oppure talvolta di un braccio e, più raramente, della muscolatura assiale); la progressione è più lenta e produce un grado di invalidità inferiore. (3) Forme dell'adulto, che colpiscono prima la muscolatura assiale (in genere a livello del cingolo superiore), progrediscono lentamente e tendono a risparmiare le estremità provocando, così, una invalidità inferiore a quella delle due forme precedenti.

Più recentemente, Marsden e coll. (1976a) hanno distinto due principali categorie nosografiche (tabella 66): (1) le forme ad insorgenza

precoce, che colpiscono prevalentemente gli arti inferiori, progrediscono in forma generalizzata nel 75% dei casi e sono spesso ereditarie; (2) le forme ad insorgenza in età adulta, che colpiscono preferenzialmente gli arti superiori e la muscolatura assiale, hanno una sintomatologia frequentemente solo focale o segmentale e in genere non sono ereditarie. Nella casistica di Marsden e coll. (1976a) è stata osservata un'evoluzione in forma generalizzata nello 85% dei pazienti con esordio nella prima decade, nel 60% di quelli con esordio nella seconda decade, nel 16% di quelli con esordio tra 21 e 40 anni, e in nessuno di quelli con esordio oltre questa età. Negli ultimi due gruppi di età, la possibilità di una evoluzione in forma segmentale o della stazionarietà in forma focale è stata valutata intorno al 50%. Anche l'entità della progressione del quadro clinico della distonia è risultata in correlazione inversa con l'età: la possibilità di sviluppare forme cliniche gravi è risultata del 50% nei casi con esordio nella prima decade, del 27% nei casi con esordio nella seconda decade e del 14% nei casi con esordio oltre i 20 anni. La suddivisione delle distonie in sottogruppi clinici sulla base dell'età di insorgenza e della topografia dei sintomi fornisce criteri utili per la pratica medica, ma produce classificazioni del tutto artificiali (si veda, ad esempio, la tabella 66). Infatti, se non vi è dubbio che esista una diversa incidenza percentuale delle forme distoniche focali e generalizzate nelle diverse età, vi è comunque un'ampia sovrapposizione, che non consente di tracciare categorie rigide. Le ricerche di Fahn (1987, 1988) hanno chiaramente illustrato questo fenomeno: questi ha misurato l'incidenza percentuale dell'età di esordio dei sintomi distonici in rapporto alla forma clinica di distonia, nei pazienti seguiti presso l'ambulatorio della università Columbia di New York. Il grafico della distribuzione cumulativa della frequenza di incidenza (figura 78) indica chiaramente che le forme generalizzate hanno un esordio più precoce di quelle segmentali e focali: le forme distoniche generalizzate hanno un'elevata incidenza di esordio tra 6 e 10 anni, le altre hanno una incidenza preferenziale più tardiva, distribuita su un arco di età molto più ampio. La casistica di Fahn (1988) permette anche di valutare l'incidenza relativa delle diverse forme cliniche di distonia: si tratta complessivamente di 762 pazienti, dei quali 109 (14%) sono affetti da forme generalizzate, 260 (34%) da forme segmentali o multifocali e 393 (52%) da forme focali.

Oltre a rappresentare il quadro di esordio delle forme segmentali e generalizzate, le distonie focali costituiscono anche forme morbose autonome, per alcune delle quali esiste una terminologia clinica specifica, coniata prima dell'identificazione della loro natura distonica (tabelle 22, 23). È questo il caso, ad esempio, del blefarospasmo, della distonia oromandibolare, del torcicollo e del crampo dello scrivano, che costituiscono forme morbose idiopatiche o, più raramente, secondarie. Le distonie focali idiopatiche compaiono generalmente in età adulta, hanno carattere sporadico e presentano un andamento progressivo molto variabile, caratterizzato dall'accentuazione dei movimenti involontari nei territori colpiti e dalla loro estensione all'interno del distretto focale considerato.

Le distonie generalizzate idiopatiche

Le forme distoniche generalizzate costituiscono il quadro morboso tipico della "distonia muscolare deformante". Come già riferito, si tratta prevalentemente di forme ereditarie, che assumono gravità e topografia diverse nei diversi soggetti di un nucleo familiare. Fin dalle prime descrizioni cliniche è stata sottolineata la peculiare incidenza di forme distoniche familiari tra gli ebrei askenaziti originari dall'Europa orientale (Schwalbe 1908; Flatau e Sterling 1911; Regensburg 1930). Oppenheim (1911) ha espresso un'autorevole posizione critica a questo riguardo, ma la possibilità che la malattia abbia carattere ereditario è stata gradualmente accettata (Mankowsky e Czerny 1929). Negli anni Sessanta, sono stati raccolti i pri-

mi alberi genealogici di famiglie distoniche (Zeman e coll. 1959, 1960; Johnson e coll. 1962): si trattava di famiglie non ebree in cui era possibile identificare una trasmissione autosomica dominante sulla base della presunzione che le forme non generalizzate rappresentino espressioni fenotipiche incomplete (*formes frustes*, si veda pag. 360). In seguito, Zeman e Dyken (1967) hanno confermato che la distonia può comparire in forma sporadica o ereditaria, sia tra gli ebrei che tra i gentili, e hanno calcolato che la trasmissione genetica è autosomica con carattere dominante e con penetranza incompleta.

Non vi è dubbio sul fatto che vi siano forme cliniche di distonia con trasmissione autosomica a carattere dominante e che, nella popolazione ebrea, le forme distoniche prevalgano nettamente tra gli askenaziti piuttosto che tra i sefarditi (Korczyn e coll. 1981). Vi è, invece, un dibattito animato sulla eventualità che esistano anche forme cliniche ereditarie trasmesse con modalità differenti e sulla possibilità che le modalità di trasmissione ereditaria varino in rapporto con l'etnia. Lee e coll. (1976) hanno citato la possibilità che tra i Filippini esistano forme con trasmissione ereditaria eterosomica a carattere recessivo. Secondo Eldridge (1970; Eldridge e Gottlieb 1976; Eldridge e Koerber 1979; Eldridge e coll. 1984), invece, la trasmissione ereditaria può essere sia autosomica a carattere recessivo, come si osserva comunemente tra gli ebrei askenaziti, oppure autosomica a carattere dominante, come si osserva più frequentemente tra i gentili. Questa impostazione così schematica è stata, però, criticata da numerose altre ricerche basate su campioni e modalità di studio differenti (Bundey e coll. 1975; Korczyn e coll. 1981; Zilber e coll. 1984; Bressman e coll. 1988a), per cui è possibile affermare, in modo sintetico, che non vi sia una prova evidente dell'esistenza di differenze di trasmissione ereditaria tra ceppi etnici diversi. D'altro canto, la dimostrazione dell'esistenza di forme con trasmissione ereditaria autosomica dominante ha stimolato i tentativi di identificare la topografia del gene della distonia. Le ricerche di genetica molecolare attualmente in corso in diversi laboratori non hanno finora permesso di confermare che i geni della distonia siano localizzati sul cromosoma 1, come ipotizzato; esse hanno invece escluso che questi siano localizzati sul braccio lungo del cromosoma 21 e in diversi altri loci, che complessivamente costituiscono il 30-40% del patrimonio genetico autosomico (Falk e coll. 1988; Kramer e coll. 1988).

L'andamento clinico delle distonie generalizzate è molto variabile. L'esordio è del tutto simile a quello delle forme focali, ma vi è una particolare tendenza a colpire precocemente gli arti inferiori, soprattutto nelle forme con insorgenza infantile (tabella 66). Pertanto, la rapidità con cui i sintomi distonici colpiscono gli arti inferiori ha valore prognostico sia in relazione alla velocità di progressione dei sintomi che, naturalmente, in rapporto alla previsione di autonomia motoria del paziente. È questa la ragione per cui il comitato *ad hoc* della fondazione medica per la ricerca sulla distonia ha deciso che, per porre diagnosi di distonia generalizzata, debba esistere sempre un interessamento crurale (tabella 22). La progressione della distonia è caratterizzata dal graduale aggravamento dei sintomi nel distretto colpito e dalla tendenza a colpire anche altri distretti. A questo riguardo, l'elemento prognostico più importante è costituito, come già accennato, dall'età di esordio dei sintomi. È possibile definire una regola paradigmatica: quanto più giovane è l'età di esordio, tanto maggiore è la possibilità che siano colpiti gli arti inferiori, che la malattia progredisca rapidamente e che essa progredisca verso una forma generalizzata; al contrario, nelle forme con esordio tardivo vi sono maggiori possibilità che gli arti inferiori siano risparmiati, che l'evoluzione sia più lenta e che la malattia si stabilizzi in forma focale o segmentale. Il progressivo interessamento di nuovi distretti somatici ha un importante valore prognostico sfavorevole; pertanto, nelle forme precoci è possibile prevedere la progressività del quadro

clinico dalla rapidità con cui compaiono sintomi distonici, anche lievi, in distretti somatici non contigui a quelli già colpiti.

I movimenti distonici e le posture distoniche presentano tre aspetti semeiologici che caratterizzano tutte le forme di distonia, ma quando diventano prevalenti, consentono di identificare sottogruppi nosografici. (1) La presenza di scatti rapidi, di tipo mioclonico, è un evento abbastanza comune nei pazienti distonici; il loro aspetto è del tutto simile a quello delle mioclonie e, nei casi in cui la presenza dei movimenti distonici non sia apprezzata, è possibile che venga posta diagnosi di mioclono o di corea, invece che di distonia. La scoperta di forme familiari caratterizzate dall'associazione di mioclono e di distonia ha permesso anche di identificare la distonia mioclonica. (2) La distonia è per sua natura un segno clinico irregolare e discontinuo. Nella maggior parte dei casi, i sintomi distonici sono presenti per tutta la giornata e sono caratterizzati da variazioni irregolari d'intensità; come si dirà, la scoperta di distonie con variazioni circadiane dell'intensità dei sintomi è alla base dell'identificazione di una forma clinica sensibile alla l-DOPA. (3) I movimenti e i crampi distonici sono generalmente accentuati dai movimenti; questa caratteristica è utile sia per caratterizzare clinicamente la natura distonica delle ipercinesie, che per rivelare la presenza di distonia in territori apparentemente indenni. Nelle discinesie parossistiche, invece, è possibile osservare movimenti distonici scatenati esclusivamente dai movimenti, da fattori emotivi o da sostanze chimiche.

La distonia mioclonica, la distonia sensibile alla l-DOPA e la distonia parossistica saranno descritte in modo specifico nei paragrafi seguenti. L'individuazione di queste tre forme cliniche si basa sull'esistenza di caratteristiche specifiche tali da giustificarne la separazione dalla categoria generale delle distonie generalizzate idiopatiche. Come si dirà, le prime due forme distoniche sono state inizialmente caratterizzate sulla base dell'osservazione di una peculiare accentuazione di caratteri clinici tipici delle distonie generalizzate (si tratta rispettivamente della presenza di mioclonie e delle fluttuazioni d'intensità clinica). L'individuazione di queste forme nosografiche è stata criticata da coloro ai quali questi criteri sono parsi insufficienti (si veda, ad esempio: Fahn 1984). In seguito, dopo la scoperta che la distonia mioclonica risponde elettivamente all'alcol e la distonia con fluttuazioni può essere trattata elettivamente con l-DOPA, la specificità di questi due tipi nosografici è stata confermata. Lo scorporo di gruppi nosografici dall'insieme delle distonie generalizzate idiopatiche pone il problema della denominazione collettiva delle forme distoniche generalizzate che non appartengano a tali categorie specifiche. Quinn e coll. (1988) hanno recentemente ripreso la vecchia espressione "distonia di torsione" (si veda pag. 357), proprio per indicare in modo specifico le forme distoniche generalizzate non incluse in tali gruppi. Bisogna considerare, a questo proposito, che l'uso del termine in questa accezione, che contrasta con il suo significato tradizionale, rischia di non giovare alla chiarezza terminologica.

Distonia mioclonica

Il termine "distonia mioclonica ereditaria" si deve a Davidenkow (1926), che ha descritto l'associazione di movimenti distonici lenti, prolungati e involontari, e di scatti mioclonici rapidi. In seguito, altri autori hanno descritto occasionalmente la combinazione di mioclonie e distonia (Benedek e Rakonitz 1940; Wilson 1940; Mahloudji e Pikielny 1967; Nutt e Bird 1984). Sulla base della osservazione di 14 casi sporadici di distonia mioclonica, Obeso e coll. (1983c) hanno poi affermato che il mioclono fa parte dello spettro dei movimenti involontari associati alla distonia. In seguito, Quinn e Marsden (1984a) hanno osservato sei pazienti con distonia mioclonica esordita in età infantile ed ereditata con carattere autosomico dominante. In questi pazienti è stato possibile osservare un miglioramento significativo

dei sintomi dopo assunzione di alcol e, talora, dopo somministrazione di clonazepam. Secondo Quinn e Marsden (1984a) il quadro clinico era molto simile a quello osservato nel mioclono essenziale benigno, con l'aggiunta della distonia. La registrazione elettromiografica ha indicato la presenza di scariche di attività muscolare di durata molto variabile: alcune erano molto brevi (30-60 ms), altre invece prolungate (fino a 1,5 s); tra questi due estremi era possibile osservare un gradiente continuo di attività elettrica. Essi hanno osservato frequentemente la presenza di contrazioni simultanee di agonisti e antagonisti, un reperto tipico della distonia. Lo studio retrospettivo dei segnali che precedono l'evento motorio (*backaveraging*), ha permesso di identificare in tre pazienti la presenza di correlati elettrici corticali, che precedono gli scatti mioclonici di 25-70 ms.

Fahn (1984) ha negato che la distonia mioclonica costituisca un'entità nosografica distinta, poiché a suo parere questa forma clinica non si differenzia significativamente dai caratteri generali delle distonie generalizzate, che presentano naturalmente movimenti rapidi simili a scatti mioclonici; egli ha perciò criticato l'uso di questo termine, che suggerisce l'esistenza di due forme morbose in associazione. Kurlan e coll. (1988a) e Quinn e coll. (1988) hanno, però, difeso l'identità nosografica della distonia mioclonica, poiché, a loro parere, le caratteristiche semeiologiche specifiche della distonia mioclonica sono rappresentate dalla prevalenza di distribuzione dei movimenti involontari, dal loro aspetto semeiologico e dalla loro peculiare sensibilità alla terapia con alcol, che le ricollega al mioclono essenziale (tabella 67). Questa forma clinica rappresenta probabilmente un'entità di passaggio tra la distonia e il mioclono essenziale (si veda pag. 346).

Distonia sensibile alla l-DOPA

Questa importante entità nosografica è stata identificata solo nel corso dell'ultimo decennio, ma è ricca dell'eredità di importanti problemi, dibattuti fin dall'inizio di questo secolo. Come già detto nel capitolo precedente (si veda pag. 237), la distonia sensibile alla l-DOPA include un numero elevato di parkinsonismi ad esordio giovanile e tutte le forme distoniche sensibili alla terapia con l-DOPA.

Nel 1971 Segawa e coll. hanno descritto una "malattia ereditaria dei gangli della base caratterizzata da marcate fluttuazioni diurne" dei sintomi. Si trattava di due cugini, che presentavano una distonia con fluttuazioni circadiane (la sintomatologia era molto lieve al mattino e si accentuava la sera) e lievi segni parkinsoniani (rigidità, amimia); la somministrazione di l-DOPA era in grado di attenuare in modo significativo tutti questi segni. Negli anni successivi, molti autori hanno descritto sindromi distoniche caratterizzate da una risposta favorevole alla terapia con l-DOPA (Castaigne e coll. 1971; Mel'nichuk e Sosnovskai 1973; Rajput 1973; Schenck e Kruschke 1975; Winkelmann 1975). In seguito, sulla base della osservazione di nove pazienti in cui il quadro clinico era comparso in forma familiare o sporadica, Segawa e coll. (1976) hanno proposto di usare la denominazione "distonia progressiva ereditaria con gravi fluttuazioni diurne"; questi autori hanno osservato la comparsa di segni parkinsoniani (rigidità con segno della ruota dentata, tremore a riposo nei pazienti più anziani, andatura rigida, tendenza alla festinazione e amimia) e pertanto hanno discusso la possibilità che alcuni dei pazienti a cui era stata posta in precedenza diagnosi di parkinsonismo giovanile (e, tra questi, alcuni dei pazienti descritti da Hunt 1917), avessero in realtà questa forma morbosa. Anche Beck (1947) e Corner (1952) hanno descritto casi familiari di distonia e parkinsonismo insorti in età giovanile e caratterizzati dalla presenza di fluttuazioni diurne. Dopo la descrizione della distonia sensibile alla l-DOPA, questi pazienti sono stati trattati soddisfacentemente con terapia dopaminergica (Nygaard e coll. 1988). Allen e Knopp (1976) hanno osservato una famiglia in

cui tre membri presentavano un disturbo caratterizzato da distonia e da parkinsonismo, con esordio giovanile, sensibili alla terapia con l-DOPA e con farmaci anticolinergici. Un altro caso con caratteristiche cliniche simili è stato osservato da Montanini e coll. (1979).

Molti pazienti con distonia sensibile alla l-DOPA sono stati classificati come casi di morbo di Parkinson ad insorgenza giovanile. Naidu e coll. (1978) hanno descritto come un caso di parkinsonismo giovanile un bambino di 15 anni con una distonia che ha risposto in modo soddisfacente alla somministrazione di l-DOPA. Nella casistica di Yokochi e Narabayashi (1981) sono descritti 8 pazienti con parkinsonismo giovanile (il gruppo III) in cui la malattia è esordita tra i 6 e i 16 anni di età, in genere con sintomi bilaterali degli arti inferiori (in due casi si trattava di distonia). In cinque di questi pazienti vi era stata una risposta eccellente alla somministrazione di l-DOPA, associata ad un'elevata incidenza di fluttuazioni diurne e di discinesie. Lo studio neuropatologico di uno di questi pazienti ha mostrato la presenza di una notevole perdita di pigmento nella sostanza nera, senza riduzione numerica dei neuroni dopaminergici. È chiaro, quindi, che non si tratta di morbo di Parkinson (Yocochi e coll. 1984). La scoperta che le fluttuazioni diurne dei sintomi non costituiscono una caratteristica costante della distonia sensibile alla l-DOPA (come si dirà più avanti), ha ulteriormente complicato gli schemi di distinzione nosografica con le forme parkinsoniane. Nygaard e Duvoisin (1986) hanno descritto una famiglia in cui vi erano numerosi soggetti affetti da distonia assiale e degli arti inferiori con parkinsonismo. Gli autori hanno rivalutato retrospettivamente 31 casi già descritti accanto ai 3 pazienti da essi osservati, ed hanno osservato che "in ognuno dei pazienti la l-DOPA produce una risposta immediata e di notevole entità, con una remissione generalmente completa del quadro clinico nell'arco di alcuni giorni o di alcune settimane". È stato osservato che la dose minima efficace è di 200 mg al dì e che in nessun paziente è necessario somministrare dosi superiori a 3 g al dì per ottenere un beneficio clinico completo. In sette pazienti è stata osservata la ricomparsa dei sintomi dopo la sospensione della terapia con l-DOPA e la loro successiva scomparsa dopo che la terapia è stata riassunta. Segawa e coll. (1986) hanno difeso l'ipotesi che la distonia con fluttuazioni diurne sia una malattia diversa dal morbo di Parkinson ad insorgenza giovanile, sulla base di tre considerazioni principali. (1) Nella distonia con fluttuazioni l'età di insorgenza dei sintomi (in media 5 anni) è nettamente inferiore a quella del parkinsonismo giovanile (in media 12 anni). (2) Nella distonia con fluttuazioni non vi è rigidità plastica. (3) Nella distonia con fluttuazioni il tremore in genere ha carattere posturale. Questa impostazione è sostanzialmente condivisa da Quinn e coll. (1987a), i quali hanno osservato un'incidenza molto ridotta di distonia (senza fluttuazioni diurne) in una casistica molto selezionata di pazienti con parkinsonismo giovanile.

In una recente revisione di questo argomento, Segawa e coll. (1986) hanno ammesso la possibilità che esistano casi clinici senza fluttuazioni dei sintomi e hanno perciò leggermente modificato la denominazione nosografica in "distonia progressiva ereditaria con fluttuazioni diurne". Deonna (1986) ha proposto di denominare questa forma morbosa semplicemente "sindrome di Segawa". Nygaard e coll. (1988) hanno chiarito che il carattere clinico specifico è costituito dalla presenza di una risposta al trattamento con l-DOPA. Essi hanno, infatti, osservato che le fluttuazioni diurne rappresentano un aspetto clinico frequente, ma incostante, poiché compaiono soltanto nel 67% dei casi di distonia sensibile alla l-DOPA. Secondo Nygaard e coll. (1988), la presenza di fluttuazioni diurne non può essere considerata indispensabile per la diagnosi anche in relazione al fatto che tutte le distonie generalizzate presentano fluttuazioni cliniche dei sintomi motori.

Il quadro clinico paradigmatico della disto-

Tab. 68 - Caratteri clinici della distonia sensibile alla l-DOPA

- Età di esordio: 1-16 anni.
- Sintomo di esordio: distonia di un arto (generalmente inferiore).
- Frequente incidenza di fluttuazioni diurne della distonia.
- Comparsa concomitante o sucessiva di sintomi parkinsoniani: instabilità posturale, rigidità, segno della ruota dentata, amimia, bradicinesia, tremore (generalmente a riposo).
- Risposta terapeutica significativa e duratura con l-DOPA

nia sensibile alla l-DOPA è simile a quello descritto da Segawa e coll. (1986) (tabella 68). L'esordio dei sintomi è compreso tra 1 e 16 anni. In molti casi il quadro iniziale è caratterizzato da una particolare andatura "in punta di piedi", dalla comparsa di piede equinovaro o di altre anomalie posturali degli arti inferiori. La stazione eretta ed il cammino inducono spesso un'accentuazione della lordosi lombare o una postura accovacciata. In molti casi, l'andatura è caratterizzata da una falcata ampia e da un ampliamento della base d'appoggio; sono frequentemente presenti instabilità posturale con tendenza a cadere. Più raramente i sintomi esordiscono in un arto superiore dove compaiono flessione e pronazione del gomito e la flessione palmare del polso. In genere, la distonia presenta fin dall'inizio evidenti fluttuazioni diurne, che si mantengono ben evidenti per tutto il decorso clinico: i sintomi si accentuano la sera e sono meno evidenti al mattino; è possibile anche osservare remissioni dopo il sonno pomeridiano. I riflessi osteotendinei sono vivaci e talora è anche presente un clono esauribile. È anche possibile osservare un'estensione distonica dell'alluce (spontanea, oppure conseguente a stimolazione plantare), il cosiddetto "alluce striatale" (Duvoisin e coll. 1972). Quest'ultimo reperto può essere talora interpretato erroneamente come un segno di Babinski e può indurre così a diagnosticare una sindrome piramidale. D'altra parte, la diagnosi differenziale con le sindromi piramidali infantili (paraparesi, diplegia) non è sempre facile. Questi piccoli pazienti presentano rigidità degli arti e la loro andatura può assomigliare ad un'andatura spastica, con ginocchia flesse (talora con aspetto a forbice) e strascicamento dei piedi.

La distonia è progressiva; colpisce più gravemente gli arti inferiori dei superiori, ma interessa anche la muscolatura assiale e produce un'accentuazione della lordosi lombare, scoliosi e, raramente, retrocollo o torcicollo. Nei casi paradigmatici, in cui i sintomi distonici compaiono prima agli arti inferiori, si osserva un progressivo interessamento di tutti gli arti, che spesso segue la sequenza indicata da una linea spezzata a forma di N: prima il braccio ipsilaterale, poi l'altra gamba e, infine, il braccio residuo (Segawa e coll. 1986). Nell'arco 5-6 anni la malattia colpisce tutti gli arti, ma mantiene sempre una caratteristica asimmetria che, nella maggior parte dei pazienti, è caratterizzata da una prevalenza dei sintomi a sinistra (tabella 68). Vi è un interessamento assiale con anteroflessione del tronco e accentuazione compensativa della lordosi lombare. Oltre all'instabilità posturale è possibile osservare anche altri segni parkinsoniani: rigidità con segno della ruota dentata, amimia, bradicinesia e, più raramente, tremore a riposo. Nelle fasi iniziali la rigidità non ha sempre carattere plastico, poiché può variare in relazione alla postura e ai movimenti, ma con la progressione del quadro morboso essa diviene stabile. Nelle fasi iniziali della malattia compare in genere un tremore posturale molto simile al tremore essenziale; nelle fasi più avanzate, però, è possibile che compaia anche tremore a riposo. L'anamnesi non indica la presenza di anomalie perinatali o dello sviluppo, né l'esistenza di malattie precipitanti o di esposizione a sostanze o medicine tossiche. La diagnosi si basa anche sull'assenza di anomalie retiniche, somestesiche, cerebellari e intellettive, oltre che sulla esclusione di altri disturbi del movimento (ad esempio, il morbo di Wilson).

Tab. 69 - Classificazione delle distonie idiopatiche.

Forme generalizzate
Distonia idiopatica generalizzata
Distonia mioclonica
Distonia sensibile alla l-DOPA
Distonie parossistiche
Distonia parossistica cinesigenica
Distonia parossistica non cinesigenica
Distonia parossistica ipnogenica
Forme non generalizzate (Tabella 23)
Distonie craniche
Torcicollo spasmodico
Distonie professionali
Altre forme

Secondo Nygaard e coll. (1988) la distonia sensibile alla l-DOPA è difficile da diagnosticare, poiché è dotata di una variabilità semeiologica abbastanza ampia. Essa costituisce una forma morbosa ancora poco conosciuta, ma abbastanza frequente. Gli autori calcolano che questa sindrome colpisce il 5-10% di tutti i bambini a cui venga diagnosticata una distonia idiopatica. Data la peculiare costanza di risposta alla l-DOPA è opportuno eseguire un trattamento preliminare con questo farmaco prima di usare qualunque altro approccio terapeutico nelle distonie infantili (si veda pag. 391).

Distonie parossistiche

È possibile osservare movimenti e posture distonici anche nelle coreoatetosi parossistiche idiopatiche (Lance 1977; Goodenough e coll. 1978); la loro incidenza è tale che queste forme morbose vengono oggi denominate preferenzialmente distonie parossistiche. La dizione "coreoatetosi parossistica" è comunque ancora molto usata. I quadri clinici possono essere distinti in due gruppi: le forme parossistiche cinesigeniche e le forme parossistiche non cinesigeniche.

La **distonia (o coreoatetosi) parossistica cinesigenica** colpisce più frequentemente gli uomini delle donne (4:1). È caratterizzata dalla comparsa improvvisa di movimenti distonici, coreoatetosici o di entrambi, in seguito a movimenti improvvisi (Kértesz 1967). Questa forma è stata descritta per la prima volta da Pryles e coll. (1952) che l'hanno erroneamente identificata con la coreoatetosi parossistica non cinesigenica. Gli attacchi sono molto frequenti, anche più numerosi di 100 al dì, e durano molto poco (sempre meno di 5 minuti e, in genere, meno di 1 minuto). Si tratta di forme familiari, con trasmissione autosomica dominante, o sporadiche, che rispondono alla terapia con farmaci anticomiziali, quali la fenitoina e la carbamazepina.

La **distonia parossistica non cinesigenica** (o distonia parossistica) è una forma morbosa più rara. Gli attacchi non sono scatenati da movimenti improvvisi, ma sono attivati dall'ingestione di alcol o di caffè, dalla tensione emotiva e dall'affaticamento (Mount e Reback 1940; Richards e Barnett 1968; Forssman 1961; Lance 1977). Gli attacchi durano più a lungo dei precedenti (da 2 a 4 ore), sono più rari (3 o 4 al dì), non rispondono alla carbamazepina e alla fenitoina, ma possono essere controllati con il clonazepam (Lance 1977), l'acetazolamide (Mayeux e Fahn 1982) o l'oxazepam (Kurlan e Shoulson 1983). Diversi autori hanno osservato che la distonia parossistica è una malattia ereditaria, con trasmissione autosomica dominante (Forssman 1961; Lance 1977; Kurlan e Shoulson 1983); tuttavia, Bressman e coll. (1988b) hanno recentemente osservato un'elevata incidenza di forme sporadiche. Secondo Lance (1977) esistono anche discinesie parossistiche con un aspetto clinico intermedio a quello delle due forme paradigmatiche; queste sono caratterizzate da sintomi distonici, con caratteri simili a quelli della distonia parossistica, che si differenziano da quest'ultima poiché compaiono in seguito all'esercizio fisico. A questa categoria apparterrebbero i membri di una famiglia descritta da Lance (1977), in cui l'esercizio fisico continuo produceva attacchi distonici degli arti inferiori, che duravano da 5 a 30 minuti. In seguito, anche Plant e coll. (1984)

hanno descritto due membri di una famiglia, in cui l'esercizio fisico di un arto provocava attacchi distonici nello stesso territorio. Le distonie perossistiche sono in genere forme morbose idiopatiche ereditarie. Sono stati, però, descritti casi di distonie parossistiche secondarie a lesioni perinatali (Rosen 1964) ed a sclerosi multipla (Matthews 1958b; Berger e coll. 1984).

Di recente sono state osservate anche altre forme di discinesie parossistiche. Lugaresi e Cirignotta (1981) hanno descritto con il nome di **distonia parossistica ipnogenica** una sindrome ad insorgenza sporadica, caratterizzata da spasmi distonici che compaiono durante il sonno non desincronizzato e si associano ad alterazioni elettroencefalografiche. La somministrazione di carbamazepina è stata in grado di controllare la sintomatologia in quattro dei cinque pazienti studiati. In seguito, Lee e coll. (1985) hanno osservato un quadro simile con incidenza familiare. Lugaresi e coll. (1986b) hanno poi usato la denominazione distonia parossistica notturna (o ipnogenica), per descrivere un'entità nosografica che comprende due forme cliniche. In entrambe le forme c'è la comparsa improvvisa di posture distoniche, localizzate in un arto o diffuse al tronco ed ai quattro arti, associate a movimenti coreoatetosici e ballici; le ipercinesie compaiono durante le fasi di sonno non desincronizzato. La forma con attacchi di breve durata risponde favorevolmente alla terapia con carbamazepina ed è talora associata con la comparsa di crisi comiziali diurne o notturne; la forma con attacchi di lunga durata non risponde ad alcuna terapia e non presenta alterazioni motorie durante il giorno.

Le distonie focali

In questo paragrafo non verrà ripresa la diatriba sulla possibilità che le distonie focali costituiscano forme nosografiche autonome. Se da un lato è evidente che talune distonie focali possono divenire generalizzate, non vi è dubbio che la maggior parte di esse rimanga allo stadio focale o segmentale. Il quesito relativo alla possibilità che le distonie focali costituiscano forme distoniche generalizzate con espressione clinica incompleta (si veda pag. 360) è poco rilevante in rapporto alle peculiarità cliniche che differenziano le forme focali da quelle generalizzate. Ne verranno citate tre, che paiono particolarmente rilevanti. (1) L'aspetto semeiologico delle distonie focali non mostra variazioni significative in relazione alla loro natura idiopatica o secondaria, il che spiega perché a molte di queste forme sia stata attribuita una denominazione nosografica autonoma, prima che la loro natura distonica fosse identificata. (2) A differenza delle forme generalizzate, le distonie focali possono essere trattate mediante l'iniezione locale di tossina botulinica, il che in molti casi produce una remissione completa e temporanea del quadro clinico, come si dirà più avanti. (3) Infine, è possibile che esista un rapporto causale tra l'insorgenza delle forme distoniche focali e i traumi dei nervi periferici, come hanno ipotizzato anche Marsden e coll. (1984b), i quali hanno osservato l'associazione occasionale di spasmi muscolari e quadri distonici in pazienti con atrofia di Sudeck insorta dopo traumi periferici.

L'espressione "distonie craniche" è stata coniata da Marsden e Sheehy (1982) per indicare le sindromi distoniche che interessano i muscoli cranici; pertanto, non sono generalmente incluse tra le distonie craniche tutte le forme morbose che interessano i territori innervati dai nervi cranici (tabella 23). Tra le forme craniche, le distonie della faccia sono dotate di caratteristiche specifiche e costituiscono talora una forma morbosa più completa, la sindrome di Meige. Queste considerazioni suggeriscono, perciò, l'opportunità di suddividere la descrizione che segue secondo criteri topografici.

Distonie craniche

Il **blefarospasmo**, la **distonia oromandibolare** e la **distonia facciale inferiore** costituiscono

sindromi cliniche strettamente collegate. Possono presentarsi in forma isolata, ma frequentemente il blefarospasmo si associa con un'altra distonia cranica per costituire la **sindrome di Meige**. Meige (1910) ha usato la denominazione "spasmo facciale mediano" per identificare una sindrome clinica, da lui osservata in otto pazienti, caratterizzata da blefarospasmo e spasmi dei muscoli facciali. Gli spasmi interessavano talora solo i muscoli orbicolari degli occhi, talaltra colpivano anche i muscoli innervati dai nervi cranici, con l'esclusione del facciale. In seguito, per la stessa sindrome sono state usate anche le denominazioni "paraspasmo facciale" (Sicard e Hagenaud 1925) e "discinesia orofacciale spontanea" (Altrocchi 1972), finché Tolosa e Klawans (1979) hanno chiarito che la sindrome di Meige rappresenta una distonia segmentale cranica caratterizzata dall'associazione di blefarospasmo con una distonia oromandibolare o cervicale (tabella 23). L'identità nosografica della sindrome è stata confermata, in seguito, da altri autori, che hanno proposto l'uso di denominazioni diverse: sindrome distonica blefarospasmo-oromandibolare (Marsden 1976), distonia orofacciale idiopatica (Tolosa 1981), distonia oro-facio-cervicale (Jankovic e Ford 1983). A ciò va aggiunto il fatto che Marsden (1976) ha introdotto anche l'eponimo "sindrome di Bruegel", poiché il pittore fiammingo ha rappresentato un uomo con spasmi facciali simili a quelli poi descritti da Meige (Marsden 1976). Questo eponimo va senz'altro rifiutato, per la semplice ragione che vi sono molti dubbi sull'attribuzione a Pieter Bruegel di questo frammento di olio su tavola, esposto nel museo reale di belle arti a Bruxelles e denominato "testa d'uomo che sbadiglia" (Bianconi 1967).

Le distonie craniche rappresentano in genere forme cliniche idiopatiche con esordio in età adulta, ma in qualche caso, come si dirà, sono secondarie. I sintomi variano in relazione ai muscoli colpiti. I pazienti con blefarospasmo riferiscono il fastidio dovuto all'eccessivo ammiccamento, al restringimento della rima oculare, oppure alla difficoltà di spalancare gli occhi. Essi presentano anche difficoltà specifiche nell'esecuzione di taluni compiti quotidiani: la lettura, il guardare la televisione, la guida degli autoveicoli. Infine, in questi pazienti è sempre possibile osservare una limitazione dell'attività sociale, dovuta sia alle difficoltà di impatto psicologico che alla cecità funzionale conseguente agli spasmi. I pazienti con distonia oromandibolare o cervicale lamentano difficoltà di masticazione, di deglutizione o di fonazione, che spesso alterano in modo significativo le relazioni sociali. In un quinto dei casi vi è anche un interessamento dei muscoli laringei, che provoca una disfonia spasmodica (Tolosa 1981; Jankovic e Ford 1983).

Spesso le distonie craniche si associano a segni distonici di altri distretti corporei: del collo, dell'addome o degli arti. L'incidenza di questo fenomeno è difficile da quantificare: secondo Marsden (1976) i territori extracranici sono colpiti nel 26% dei casi, secondo Tolosa (1981) nel 58%, mentre secondo Jankovic e Ford (1983) lo sono nel 60%. L'associazione tra distonie craniche e distonie cervicali (in particolare faringee) è comunque molto frequente, tanto che taluni suggeriscono di usare la dizione "distonie craniche e cervicali" per tutte le forme distoniche focali o segmentali dei distretti cranico e cervicale (Jankovic e Fahn 1988). Gli spasmi distonici sono generalmente aggravati dalla tensione emotiva e scompaiono durante il sonno. Il blefarospasmo è aggravato dall'esposizione a luce intensa, il che induce molti pazienti a portare occhiali da sole. Tutti gli spasmi facciali si aggravano quando si guarda verso l'alto, si passeggia o si legge, e sono alleviati da talune attività motorie specifiche, che talora i pazienti intraprendono al solo scopo di interrompere le contrazioni spasmodiche: essi parlano, si allungano, zufolano, cantano, sbadigliano, tossiscono, si stropicciano le sopracciglia o il volto, masticano o stanno a bocca aperta.

Le distonie craniche possono essere idiopa-

tiche o secondarie. Le prime sono generalmente sporadiche, nonostante in molte casistiche sia stata riferita la presenza di una certa incidenza familiare di distonie craniche o di altri distretti (Meige 1910; Nutt e Hammerstad 1981; Tolosa 1981; Jankovic e Ford 1983). Jankovic e Ford (1983) hanno anche ipotizzato l'esistenza di meccanismi autoimmuni nella genesi delle distonie craniche, poiché hanno notato un'elevata incidenza di associazione tra queste e talune malattie autoimmuni (quali l'artrite reumatoide, la miastenia grave, il lupo eritematoso sistemico, la sindrome di Sjögren e le anomalie tiroidee). D'altra parte, i reperti autoptici non hanno permesso di identificare alcun nesso che leghi le distonie craniche ai gangli motori (García-Albea e coll. 1981; Altrocchi e Forno 1983; Zweig e coll. 1986; Kulievsky e coll. 1988).

Le distonie craniche secondarie sono frequentemente in relazione all'assunzione di neurolettici e costituiscono un caratteristico quadro di distonia tardiva (Burke e coll. 1982a): spesso l'aspetto semeiologico di queste forme è indistinguibile da quello delle distonie idiopatiche, e l'unico elemento utile per la diagnosi è costituito dall'anamnesi. Non è infrequente il caso che nei pazienti parkinsoniani compaiano distonie facciali inferiori indotte da l-DOPA (Weiner e Nausieda 1982), mentre è più raro che lo stesso quadro clinico venga prodotto da farmaci antistaminici, anticolinergici o amfetaminici in pazienti privi di patologia neurologica (Jankovic 1981a; Powers 1982). Le distonie facciali secondarie possono essere sintomatiche di numerose forme morbose neurologiche. In primo luogo, infatti, è stata descritta l'insorgenza di spasmi distonici, simili a quelli osservati nella sindrome di Meige, come sequela di lesioni emisferiche focali (Fisher 1963). Inoltre vi è un lungo elenco di malattie degenerative e metaboliche che può presentare spasmi distonici facciali: l'ittero nucleare, la paralisi sopranucleare progressiva, la malattia di Hallervorden-Spatz, l'atrofia olivopontocerebellare, la sindrome di Gilles de la Tourette, la malattia di Huntington, il morbo di Wilson, la lipofuscinosi ceroide, la gangliosidosi GM1, le carenze di esosaminidasi A e B, la lipidosi distonica giovanile, l'acidemia glutarica, la malattia dei Joseph, la sindrome di Leigh (Zeman e Whitlock 1968; Pettigrew e Jankovic 1985; Tolosa e coll. 1988a). Il recente riscontro della presenza di distonia facciale in pazienti con lesioni ischemiche o demielinizzanti situate nel passaggio pontomesencefalico (Jankovic e Patel 1983; Keane e Young 1985; Jankovic 1986; Leenders e coll. 1986a) desta un certo interesse per la possibilità di comprendere gli aspetti fisiopatologici di questo disturbo del movimento. Alcuni autori (Jankovic e Patel 1983; Keane e Young 1985) hanno ipotizzato l'esistenza di una ipersensibilità da denervazione del complesso nucleare facciale; questa ipotesi assume particolare rilievo poiché è stato dimostrato che nelle distonie craniche idiopatiche esiste un'aumentata eccitabilità degli interneuroni del tronco, forse a causa di un'alterazione del controllo esercitato dai gangli motori (Berardelli e coll. 1985).

Distonia laringea

La **disfonia spasmodica** è una distonia focale, che colpisce i muscoli laringei e si manifesta con una peculiare alterazione della fonazione. La sintomatologia compare generalmente in età adulta; è caratterizzata da interruzioni regolari e frequenti della fonazione, per la presenza di stacchi di tipo corale, di emissioni vocali innaturali, che suonano come lamenti irregolari emessi con fatica. Questi sintomi derivano dall'associazione di due alterazioni fondamentali dei meccanismi di fonazione: (1) la presenza di una riduzione della mobilità e di alterazioni della tensione delle corde vocali; (2) la riduzione della velocità volumetrica del flusso d'aria nel sistema sopralaringeo. Lo sforzo prodotto dai pazienti per vincere queste limitazioni e parlare, produce i sintomi clinici già descritti. Aronson e Hartman (1981) hanno usato la denominazione "disfonia distonica degli adduttori", per sot-

tolineare il fatto che la sindrome è caratterizzata prevalentemente dall'adduzione delle corde vocali. La disfonia distonica, in realtà, colpisce tutti i muscoli laringei: sia gli adduttori che il muscolo crico-aritenoideo posteriore, che è l'unico abduttore delle corde vocali. La dizione "disfonia spastica", coniata da Robe e coll. (1960), è ancora più imprecisa, poiché in questi pazienti non sono stati descritti segni di spasticità a carico delle corde vocali. D'altra parte, la dizione "distonia disfonica dell'abduttore" è stata utilizzata per indicare i ben più rari quadri di disfonia intermittente con sfiatamento e momentanee impossibilità della fonazione dovuti all'abduzione intermittente delle corde vocali (Aronson 1973; Shipp e coll. 1980; Hartman e Aronson 1981).

La disfonia spasmodica compare in età adulta; spesso viene riferita la presenza di una laringite o di un affievolimento della voce prima della comparsa della sintomatologia disfonica. Marsden (comunicazione personale) afferma che non può essere esclusa la possibilità che un danno locale (ad esempio, gli esiti di una laringite, oppure le conseguenze di un'eccessiva attività fonatoria) possa scatenare questa forma distonica, così come accade per le altre distonie focali. La diagnosi va posta su base clinica, secondo i seguenti criteri: (1) la maggior parte dei pazienti presenta alterazioni neurologiche di altri distretti, in genere disturbi distonici (spesso è presente una sindrome di Meige, o una distonia degli arti) o un tremore essenziale; (2) la laringoscopia indiretta dimostra in genere la presenza di un tremore della laringe, della faringe o delle corde vocali, oppure anomalie posturali delle corde vocali; (3) nella maggior parte dei casi, l'applicazione di un anestetico locale sui muscoli laringei (ad esempio, lo spruzzo locale di una soluzione di xilocaina) produce una temporanea attenuazione o la remissione della disfonia.

Torcicollo spasmodico

La peculiarità nosografica del torcicollo è nota fin dal secolo scorso. L'epiteto "spasmodico" si deve a Cruchet (1907), che ha criticato l'uso della dizione "torcicollo mentale", usata per la prima volta da Brissaud (1895) e poi da Meige e Feindel (1902). Secondo Patterson e Little (1943) il torcicollo spasmodico costituisce "una ipercinesia involontaria, che si manifesta con spasmi mobili tonici e clonici della muscolatura del collo e produce una deviazione stereotipata, più o meno accentuata, della testa in una posizione anormale". La possibilità che il torcicollo rappresenti un disturbo psicogeno o, al contrario, una malattia organica ha diviso a lungo i neurologi. Herz e Glaser (1949) sono stati tra i primi a ritenere che il torcicollo costituisca una forma circoscritta di distonia; tuttavia, la natura distonica del torcicollo è stata accettata dalla comunità scientifica solo negli anni Settanta (Eldridge 1970; Marsden e Harrison 1974). Il torcicollo spasmodico può comparire in forma isolata (idiopatica o secondaria), oppure nell'ambito della distonia generalizzata (Zeman e Dyken 1968; Zeman e Whitlock 1968).

Il termine torcicollo rappresenta una dizione comune che comprende quattro quadri semeiologici: il **torcicollo**, caratterizzato dalla rotazione laterale del capo, il **laterocollo**, caratterizzato dall'inclinazione laterale del capo, il **retrocollo**, caratterizzato dall'estensione del capo, e l'**anterocollo**, che è caratterizzato dalla flessione del capo. Queste quattro posture si combinano in modo variabile, e in percentuale decrescente, per costituire il quadro semeiologico individuale di ciascun paziente. Il disturbo interessa sempre diversi gruppi muscolari del collo. Lo sternocleidomastoideo e gli spleni sono costantemente coinvolti, poiché il primo contribuisce alla flessione, alla rotazione e all'inclinazione del capo; gli spleni del capo e del collo, invece, contribuiscono all'estensione, alla rotazione e all'inclinazione del capo. Ad essi si aggiunge l'azione degli altri muscoli spinali dorsali, dei muscoli nucali e di quelli prevertebrali: il trapezio (estensione, inclinazione, rotazione), il lunghissimo della testa (estensione e inclinazione), il semi-

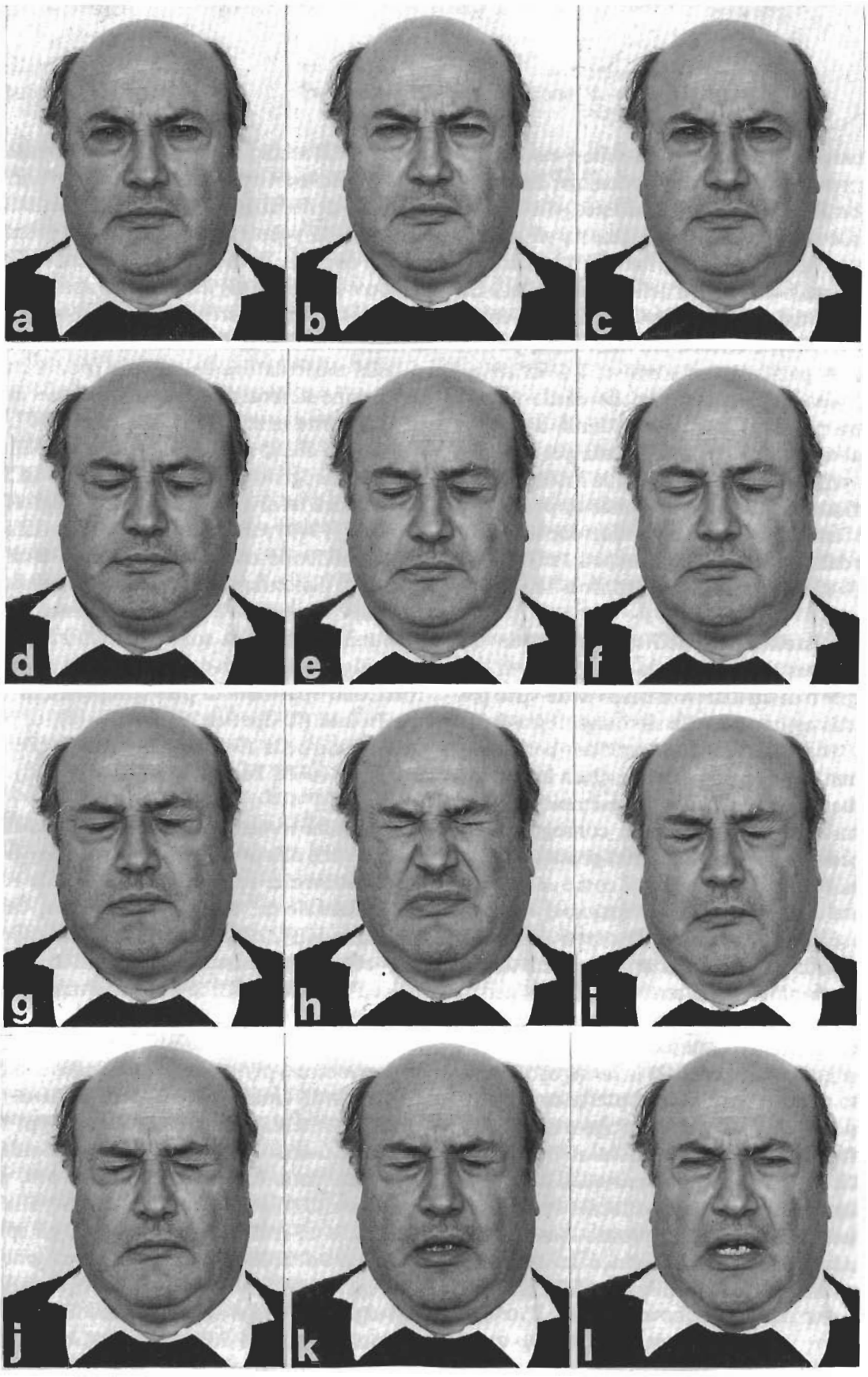
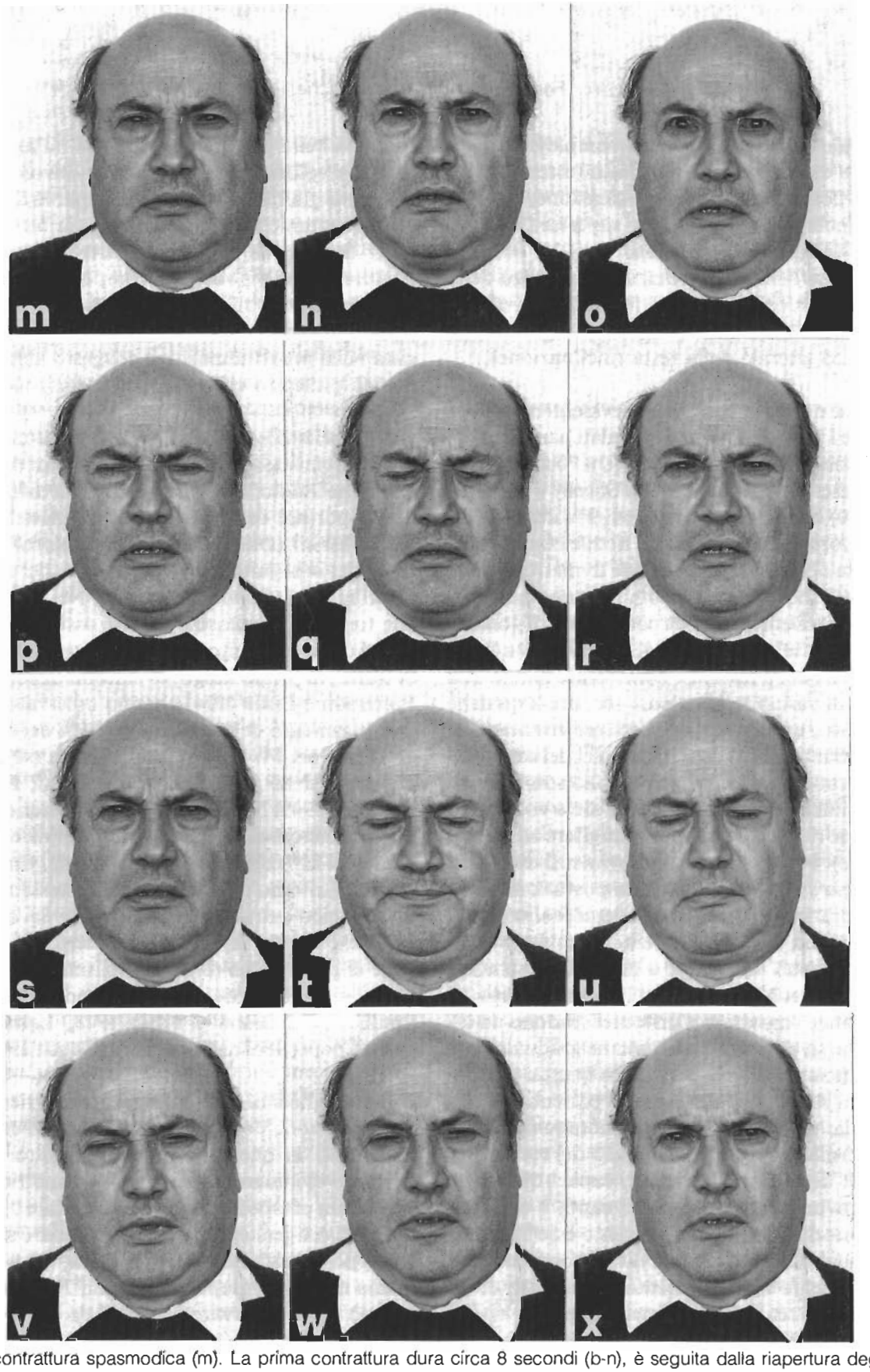


Fig.79 - Questo paziente è affetto da blefarospasmo. I fotogrammi sono stati ripresi con la cadenza di 1,5 al secondo e con le stesse modalità descritte nella didascalia della figura 75; l'intera sequenza dura 16 secondi. Il confronto con la figura 76 permette di osservare che i movimenti spasmodici sono più lenti dei movimenti coreici ed hanno un carattere ripetitivo. La chiusura spasmodica della rima palpebrale inizia nel fotogramma b, è bilaterale e simmetrica. Lo sforzo di mantenare gli occhi aperti provoca la riapertura della rima oculare non appena si esaurisce



la contrattura spasmodica (m). La prima contrattura dura circa 8 secondi (b-n), è seguita dalla riapertura degli occhi (n-o), ed è interotta presto dalla comparsa di due contratture sucessive (p-q, t-w). Queste hanno una durata inferiore a quella della contrattura precedente. L'intensità del blefarospasmo ha provocato una congiuntivite cronica. Il fotogramma o mostra l'intensità dell'iperemia congiuntivale.

spinale della testa o grande complesso (estensione e rotazione), il multifido (estensione), i retti posteriori della testa (estensione, rotazione, inclinazione), l'obliquo superiore della testa (estensione, inclinazione), l'obliquo inferiore della testa (rotazione), il lungo della testa (flessione, rotazione, inclinazione), il retto anteriore della testa (flessione, inclinazione), il retto laterale della testa (inclinazione).

La malattia compare prevalentemente tra i 30 e i 50 anni, ma i casi segnalati hanno un'età di esordio che si estende da 10 a 70 anni (Herz e Glaser 1949; Duane 1988). Sheehy e Marsden (1980) hanno osservato che il 9% dei pazienti con torcicollo spasmodico ricollegano l'insorgenza dei sintomi alle sequele di un trauma del collo. I movimenti involontari sono caratterizzati prevalentemente da contratture distoniche prolungate, con rotazione estensione e inclinazione della testa. Le contratture hanno una durata variabile, da alcuni secondi a qualche minuto, e talora possono essere continue. Si associano anche scatti mioclonici del capo, che sono talora irregolari (e possono somigliare a movimenti coreici o ticcosi), altre volte sono invece ritmici (e possono somigliare ad un tremore). Nelle pause tra i movimenti distonici, il capo spesso mantiene una postura non retta, più frequentemente in laterocollo. Nelle forme con progressione lenta il movimento distonico può mantenere a lungo la sua natura accessuale; in seguito, con l'aggravamento dei sintomi, i movimenti distonici tendono ad attenuarsi, poiché il capo assume gradualmente una postura distonica fissa. In questa, così come in altre forme distoniche, i pazienti con torcicollo usano trucchi e gesti antagonistici per controllare i sintomi. Nel caso del torcicollo, l'uso di gesti antagonistici, capaci di ridurre il movimento distonico del capo, è così frequente da costituire un elemento essenziale per la diagnosi. I gesti antagonistici consistono generalmente nel movimento coordinato di un arto, che tende a raddrizzare la posizione del capo; altre volte essi sono invece più complessi ed hanno un aspetto stereotipato. È interessante notare che la loro indubbia efficacia non è basata sulla contrapposizione di un'azione motoria volontaria al movimento involontario, come già riferito nel quarto capitolo; Marsden (comunicazione personale), infatti, ha osservato che, nella maggior parte dei casi, le posture distoniche vengono compensate prima che il capo o il collo siano toccati dalla mano ed ha ipotizzato che il fattore correttivo consista nella programmazione del gesto antagonistico piuttosto che nella sua esecuzione.

Il torcicollo spasmodico si associa molto frequentemente a dolore. Molti pazienti ritengono che il dolore sia un sintomo più difficile da sopportare della contrattura spasmodica. Nelle fasi iniziali della malattia il dolore è accessuale; in seguito, con l'evoluzione del quadro clinico, esso diviene continuo. Nei pazienti con torcicollo è spesso possibile osservare disturbi del movimento in distretti extracranici. Si tratta, in primo luogo, di sintomi distonici. Patterson e Little (1943) hanno osservato un interessamento delle braccia nel 25% dei casi, del dorso nel 7% dei casi, della faccia nel 7% dei casi e delle gambe nel 2% dei casi; Herz e Glaser (1949) hanno osservato la presenza di attività distonica nei muscoli pettorali e del dorso nel 21% dei loro pazienti; infine, Couch (1976) ha riferito un'incidenza di interessamento distonico extracranico nello 80% dei casi. Inoltre, è stato osservato che una certa percentuale di pazienti con torcicollo spasmodico presenta anche tremore essenziale con caratteri familiari (Patterson e Little 1943; Laitinen 1963; Cooper 1964; Meares 1970; Couch 1976).

La diagnosi di torcicollo idiopatico richiede l'esclusione della presenza di fattori eziologici noti. A questo proposito, è molto importante escludere la presenza di malattie di pertinenza ortopedica od oftalmologica e di alterazioni congenite, che possano produrre anomalie posturali simili a quelle osservate nella forma morbosa idiopatica (tabella 70). Infatti, è possibile osservare torcicolli da **cause ortopediche**, quando l'atlante e l'epistrofeo si fissano in una posizione di rotazione (sublussazione atlanto-epistrofeica). Questo evento

può verificarsi negli adulti in conseguenza di traumi, anche banali, e può essere osservato nei bambini senza precedenti traumatici (Suchowersky e Calne 1988). Non è sempre facile distinguere questa forma dalla condizione idiopatica; un aspetto semeiologico costante, utile per la diagnosi, è dato dall'osservazione che il collo non ritorna in posizione normale durante il sonno. D'altra parte, la sublussazione atlanto-epistrofeica può risultare molto difficile da diagnosticare radiologicamente, qualora non si utilizzi la radiotomografia computerizzata. La diagnosi precoce di questa forma ha importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche, poiché l'applicazione di un collare e di trazioni fornisce ottimi risultati solo nei primi tre mesi di malattia, mentre nei casi stabilizzati è necessario praticare un'artrodesi (Rinaldi e coll. 1979).

Tra le altre cause di torcicollo ortopedico vanno anche elencate le malattie dei legamenti (ad esempio, l'agenesia del legamento trasversale dell'atlante, le sue lesioni traumatiche, oppure la sua lassità dovuta a collagenopatie) e delle ossa (di natura degenerativa, infettiva o neoplastica). Tra le **cause miogene** va elencato il torcicollo miogeno congenito, che deriva da un tumoretto simile a un fibroma, localizzato nel muscolo sternocleidomastoideo; questa forma morbosa compare pochi giorni dopo la nascita e si risolve spontaneamente nell'arco di 3-4 anni. Il torcicollo posturale congenito è caratterizzato da una rotazione del capo presente alla nascita, che si risolve spontaneamente nel corso dei primi mesi di vita e deriva probabilmente da una posizione fetale anormale. Anche le malformazioni di Klippel-Feil e di Arnold-Chiari, la siringomielia e i processi espansivi della fossa cranica posteriore possono produrre torcicollo. Una **causa oftalmologica** di torcicollo è rappresentata dalla presenza di diplopia (congenita o acquisita), poiché i tentativi di correzione possono essere associati ad alterazioni posturali del capo. Questo fenomeno è osservato con frequenza particolare nelle paralisi del nervo trocleare. Infine, va considerata una **causa atipica**, descritta da Kinsbourne (1964), che ha osservato tre bambini che presentavano movimenti anormali del collo dovuti alla presenza di un'ernia iatale. La rotazione del capo diveniva più accentuata durante l'alimentazione e produceva un sollievo dalla sintomatologia addominale. Tutti i quadri sono guariti dopo una terapia medica o chirurgica dell'ernia iatale.

Distonie professionali degli arti superiori

Le distonie professionali degli arti superiori comprendono il **crampo dello scrivano** (o grafospasmo), che costituisce la causa più comune delle difficoltà di scrittura osservate in pazienti che non lamentino altri sintomi, e altre due forme morbose ad esso strettamente correlate: il crampo del dattilografo e il crampo del musicista. L'idea che queste forme morbose costituiscano un disturbo "funzionale", cioè nevrotico, è ancora diffusa: nell'ultima edizione del manuale di neurologia di Brain, Walton (1985) ha affermato che il crampo dello scrivano somiglia in modo molto suggestivo alle alterazioni posturali delle mani osservate nella paralisi isterica e afferma che "né le distonie focali né altri disturbi organici possono alterare i movimenti solo quando questi prendono parte ad atti coordinati e lasciare invece perfettamente conservate tutte le altre attività volontarie, fini e complesse, che vengano eseguite con l'arto malato". Questa affermazione è una deduzione logica basata sul senso comune. Recentemente, Nakashima e coll. (1989) hanno studiato l'inibizione reciproca del riflesso H nei muscoli flessori dell'avanbraccio di pazienti con crampo dello scrivano o con altri crampi professionali. Essi hanno osservato che in questi pazienti c'è una riduzione dell'inibizione presinaptica, che compare anche in altre forme distoniche o nelle emiplegie, ma non nei soggetti di controllo. Questo studio fornisce dati neurofisiologici indicativi della natura organica dei crampi professionali. La pretesa psicogenicità dei sintomi distonici si basa anche sull'impossibilità di osservare lesioni organiche dell'encefalo, come accade

Tab 70 - Classificazione delle distonie secondarie (da Calne e Lang 1988, con modifiche)

Forme da anomalie metaboliche note
Morbo di Wilson
Gangliosidosi GM1
Gangliosidosi GM2
Leucodistrofia metacromatica
Sindrome di Lesch-Nyhan
Omocistinuria
Acidemia metilmalonica
Acidemia glutarica
Carenza di triesofosfatoisomerasi

Forme da anomalie metaboliche presunte
Neuroacantocitosi
Malattia di Hallervorden-Spatz
Calcificazioni dei gangli motori (morbo di Fahr)
Malattia da inclusioni intranucleari nei neuroni
Lipidosi distonica
Lipofuscinosi ceroide
Atassia-teleangiectasia
Malattia di Hartnup

Forme degenerative
Necrosi bilaterale dei gangli motori (tabella 71)
Malattia di Huntington
Malattia di Pelizaeus-Merzbacher
Morbo di Parkinson
Sindrome di Steele-Richardson-Olszewski
Degenerazione corticobasale
Atrofia multisistemica (tutte le forme)
Malattia dei Joseph

Forme non degenerative
Danno perinatale (anossia, ittero nucleare)
Infarti cerebrali
Malformazioni arterovenose
Tumori
Traumi cranici
Encefaliti
Reazioni acute a farmaci
Intossicazione da manganese
Sclerosi multipla
Esiti di talamotomia

Forme che simulano la distonia
Malattie psichiatriche
  Sindrome di Munchausen
  Simulazione
  Isteria
Malattie ortopediche
  Torcicollo da sublussazione atlanto-epstrofeica
  Torcicollo da agenesia, lassità o lesione dei legamenti
  Ernia del disco a livello cervicale
  Torcicollo da patologia ossea
Anomalie congenite
  Torcicollo miogeno congenito
  Torcicollo posturale congenito
  Malformazioni di Klipper-Feil o Arnold-Chiari
Malattie oftalmologiche
  Torcicollo da paralisi dei muscoli oculomotori estrinseci, da strabismo
  Nistagno congenito

di norma nel crampo dello scrivano. Recentemente, però, Meyrignac e coll. (1988) hanno osservato un caso tipico di crampo dello scrivano, in cui i sintomi distonici si sono progressivamente estesi con la comparsa di torcicollo spasmodico. La tomografia computerizzata ha mostrato la presenza di un meningioma frontale sinistro, che comprimeva in parte la testa del nucleo caudato; dopo l'asportazione del tumore la sintomatologia è regredita in modo incompleto.

Sheehy e Marsden (1982) hanno distinto tre forme di crampo dello scrivano. La **forma semplice** comprende quei casi in cui la difficoltà compare solo al momento della scrittura: appena i pazienti impugnano la penna è possibile osservare evidenti posture distoniche della mano, che alterano la velocità e l'accuratezza della scrittura. La mano può assumere un numero molto vario di posture (figura 80); la più tipica di queste è caratterizzata da un'eccessiva stretta della penna associata alla flessione ulnare del polso con il sollevamento del gomito. Nella **forma distonica** l'impedimento compare non solo nella scrittura, ma anche in altri compiti manuali quotidiani, quale l'uso delle posate, il truccarsi, il radersi, etc. Le **forme evolutive**, invece, comprendono i casi che esordiscono come forme semplici e progrediscono in forme distoniche nel corso di alcuni mesi o, talora, di anni.

Molti pazienti possono continuare a scrivere anche dopo l'insorgenza del crampo con l'aiuto di speciali manovre (o trucchi). Alcuni pazienti vi riescono se tengono la penna verticalmente tra l'indice e l'anulare in iperflessio-

ne; altri afferrano la penna come un pugnale, sfruttando così la flessione spasmodica delle ultime quattro dita; nei casi in cui l'indice sia, invece, esteso la penna può essere afferrata tra il pollice e le ultime tre dita in flessione; infine, altri pazienti non modificano la presa della penna, ma utilizzano la mano controlaterale per stabilizzare l'arto distonico, poiché, quando la mano distonica viene schiacciata contro il foglio di carta, la scrittura può procedere in modo quasi normale. Molti pazienti riferiscono di non avere problemi ad usare il gesso o i pennarelli per scrivere sulle lavagne. Il trucco di imparare a scrivere con la mano sana è utile, ma bisogna considerare che nel 23% dei pazienti che apprendono a usare l'arto sano, questo verrà colpito a sua volta dal crampo dello scrivano (Sheehy e coll. 1988).

In genere il crampo dello scrivano non comporta dolore, e non si associa a sintomi distonici di altri distretti (Sheehy e coll. 1988). È spesso presente, invece, un tremore delle mani, che pone alcuni problemi di diagnosi differenziale. Nei pazienti che presentano sia tremore, che posture anomale durante la scrittura, vi è la necessità di differenziare il crampo dello scrivano dal tremore idiopatico della scrittura, che costituisce una variante di tremore essenziale (Rothwell e coll. 1979; Kachi e coll. 1985). La distinzione tra queste due forme cliniche non è sempre facile, poiché nel 32% dei pazienti con crampo dello scrivano c'è anche un tremore isolato delle mani (Sheehy e coll. 1988) e, d'altra parte, molti pazienti con tremore idiopatico della scrittura tendono a stringere la penna in modo eccessivo e con posture innaturali, nel tentativo di ridurre il tremore. L'uso di trucchi per controllare la scrittura complica l'osservazione semeiologica in entrambe le forme cliniche. L'identificazione delle forme di associazione tra il crampo dello scrivano ed il tremore è importante, poiché nei pazienti con questa associazione morbosa c'è una prognosi peggiore sia di quella del crampo dello scrivano senza tremore che di quella del tremore isolato delle mani. Secondo Sheehy e coll. (1988), infatti, in questo gruppo di pazienti compaiono frequentemente posture distoniche del polso e del gomito, che si accentuano durante la scrittura e aggravano il grado di invalidità. Nei pazienti che presentano solo tremore delle mani durante la scrittura è necessario chiarire la natura del disturbo e scegliere tra due possibilità: (1) il tremore idiopatico della scrittura, di cui si è detto, (2) la distonia ad espressione solo tremorigena, descritta da Klawans e coll. (1982a) e da Ravits e coll. (1985). Quest'ultima forma morbosa non risponde alla terapia comunemente utilizzata per curare il tremore essenziale.

Il **crampo del dattilografo** compare in genere unilateralmente e predilige le ultime dita della mano. Spesso i pazienti riferiscono che le dita (e, più frequentemente, l'anulare e il mignolo) non rispondono ai comandi in modo adeguato, poiché si flettono spontaneamente e interferiscono con la dattilografia. Il disturbo può divenire bilaterale, ma in genere conserva una chiara prevalenza di lato. In alcuni casi è anche presente un crampo dello scrivano; in altri casi, invece, la scrittura manuale è perfettamente normale. In alcuni pazienti, infine, è possibile osservare posture distoniche anche nel corso di attività manuali diverse dalla scrittura.

Il **crampo del musicista** colpisce prevalentemente i pianisti ed i violinisti; nel primo caso i sintomi sono molto simili a quelli osservati nel crampo dei dattilografi; nel caso dei violinisti, invece, la sintomatologia distonica colpisce la mano che utilizza la tastiera (si tratta, in genere, della mano sinistra). In quest'ultimo caso, i pazienti inizialmente lamentano una perdita di agilità delle dita, che tendono a schiacciare le corde troppo a lungo; in seguito, l'impaccio motorio diventa più grave perché le posture distoniche limitano la durata dell'esercizio musicale.

Le distonie sintomatiche

I sintomi distonici non compaiono solo nelle

Fig. 80 - L.D. ha cinquant'anni e soffre da circa tre anni di un crampo dello scrivano che l'ha costretta a rinunciare al suo lavoro di disegnatrice grafica. Si tratta di una forma clinica di gravità media, che impedisce la realizzazione di disegni con la precisione ed il tratto richiesti per questo lavoro. Durante la scrittura, la mano destra impugna la penna con una postura a pinza delle prime due dita, che schiacciano la penna contro il medio (a). La contrattura della mano si accentua quando la paziente disegna (b); per eseguire il tratteggio, invece, è necessario che la mano sinistra schiacci il carpo ed il polso di destra (c). Il confronto tra un disegno a china eseguito alcuni anni fa (d) ed una copia eseguita oggi con il massimo inpegno (e) mostra la perdita di precisione del tratto, che cambia lo stile del disegno grafico (si confrontino, ad esempio, i due gufi). Il confronto tra un appunto scritto nel 1986 (f) ed una copia eseguita oggi (g) dimostra la perdita di rotondità della grafia.

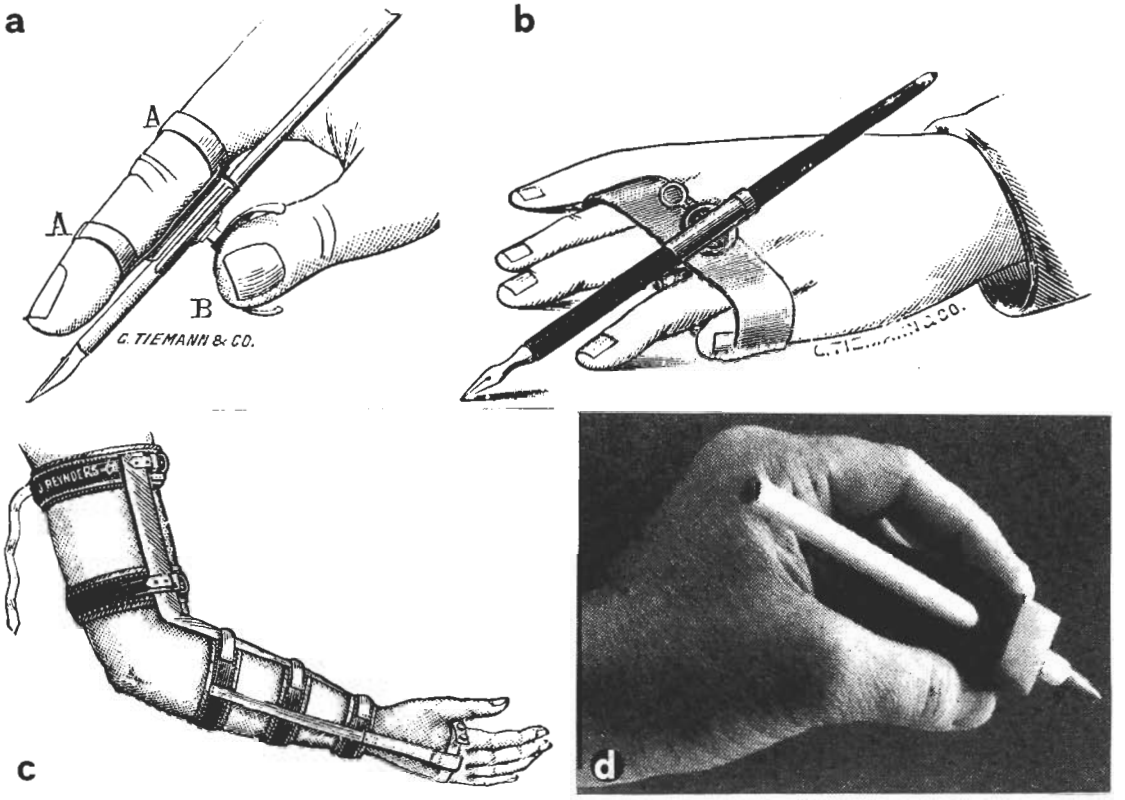
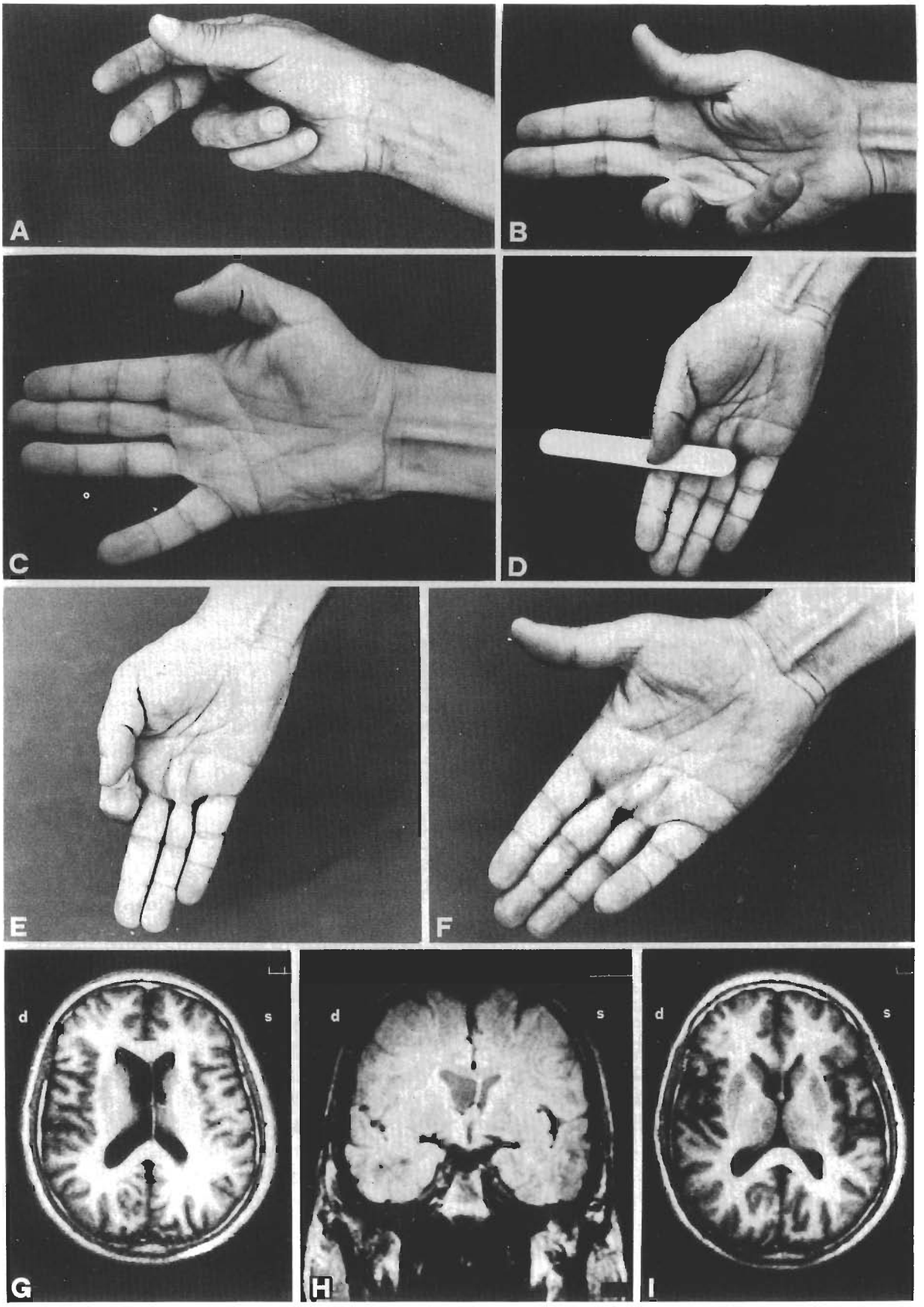


Fig. 81 - La possibilità di correggere le anomalie posturali nelle distonie focali dell'arto superiore ha interessato i neurologi fin dal secolo scorso. Il testo di Dana (1897) descrive tre diversi tutori ortopedici brevettati. Due di essi (a, b) erano consigliati per consentire la scrittura a pazienti con crampo dello scrivano; l'altro (c) garantiva, invece, il riposizionamento di tutto l'arto. È interessante notare che, molto recentemente, Koller e Vetere-Overfield (1989) hanno osservato che l'uso di uno spessore di gomma (d) consente ai pazienti con crampo dello scrivano di scrivere in modo leggibile. Il presidio consigliato da questi autori è molto simile a quello illustrato nel trattato di Dana (a). Da Dana (1897) e da Koller e Vetere-Overfield (1989).

distonie idiopatiche (dette semplicemente distonie), ma caratterizzano anche numerose malattie neurologiche con eziologia diversa (tabella 24). Molte di queste malattie hanno carattere ereditario; pertanto, nei casi che esordiscono con sintomi distonici, il quadro clinico iniziale può somigliare a quello di una forma generalizzata idiopatica. È necessario, perciò, considerare che, con la progressione dei sintomi e l'approfondimento delle indagini cliniche, alcune forme distoniche già classificate come idiopatiche possono in seguito rivelare la loro natura sintomatica. Da questa considerazione deriva pertanto la necessità di escludere la presenza di tutte le condizioni morbose che si associano a distonie secondarie, prima di porre diagnosi di distonia idiopatica.

La presenza di una forma clinica sintomatica deve essere sospettata in tutti i casi di emidistonia (tabella 22). I quadri emidistonici possono derivare dalla progressione a N dei sintomi clinici, come già riferito (si veda pag. 366), e costituiscono pertanto un reperto caratteristico delle fasi iniziali di malattia; d'altra parte, l'osservazione di una emidistonia fissa (cioè, che non si estende controlateralmente) indica, in una elevatissima percentuale di casi, l'esistenza di una patologia dell'emisfero controlaterale (Obeso e Giménez-


A
B
C
D
E
F
d
s
G
d
s
H
d
s
I

Roldán 1988). Nella maggior parte dei casi di emidistonia queste lesioni focali possono essere rivelate con analisi neuroradiologiche computerizzate (Marsden e coll. 1985; Pettigrew e Jankovic 1985).

Le distonie sintomatiche possono essere divise in quattro categorie eziologiche (Calne e Lang 1988). (1) Forme degenerative causate da anomalie metaboliche; (2) forme degenerative; (3) forme causate da fattori che non producono degenerazione cellulare; (4) forme che simulano la distonia. Queste sono elencate nella tabella 70; i caratteri salienti di alcune di queste forme cliniche sono stati già descritti (si vedano, ad esempio, i paragrafi sulle distonie craniali e sul torcicollo spasmodico); gli altri quadri principali saranno invece discussi in modo schematico qui di seguito.

Il **morbo di Wilson**, di cui si è già detto all'inizio del capitolo, costituisce la forma morbosa più comune di distonia secondaria (tabella 70). Il morbo di Wilson è sempre caratterizzato dalla presenza di distonia, con intensità e distribuzione topografica molto variabili. È indispensabile eseguire esami per escludere il morbo di Wilson in tutti i pazienti con distonie che compaiono in età giovanile o adulta.

La **gangliosidosi GM1** può presentare sintomi distonici. Le forme infantile (tipo 1) e giovanile (tipo 2) hanno un decorso rapidamente fatale, durante il quale non è possibile osservare distonia; la forma dell'adulto e i quadri clinici con esordio precoce ed andamento cronico presentano, invece, sintomi distonici di rilievo. Si tratta della forma clinica detta variante dell'adulto (Suzuki e coll. 1977; Stevenson e coll. 1978; Wenger e coll. 1980), che ha un decorso cronico e lentamente progressivo e consente sempre ai pazienti di raggiungere l'età adulta. Il quadro clinico può esordire in età molto precoce (2 anni e mezzo; Goldman e coll. 1981) o decisamente tardiva (30 anni; Nakano e coll. 1985); nel primo caso è sempre possibile osservare alterazioni delle funzioni cognitive (Stevenson e coll. 1978; Wenger e coll. 1980; Goldman e coll. 1981), che invece non sono state descritte nei pochi casi con esordio in età adulta (Nakano e coll. 1985). I sintomi distonici non sono mai isolati, anche se talora costituiscono la sintomatologia prevalente (Stevenson e coll. 1978; Goldman e coll. 1981); hanno intensità e topografia molto variabili e di entità proporzionalmente inversa all'età di insorgenza. I casi con esordio precoce presentano generalmente il quadro di una grave distonia generalizzata (Goldman e coll. 1981); al contrario, due casi con insorgenza in età adulta hanno presentato segni distonici molto lievi e non invalidanti (Nakano e coll. 1985). Lo studio istopatologico di uno di questi (Kobayashi e Suzuki 1981; Goldman e coll. 1981) ha permesso di formulare alcune ipotesi sulla patogenesi della distonia nella gangliosidosi GM1. È stato osservato, infatti, che le inclusioni intracellulari di ganglioside GM1 e i corpi inclusi multilamellati erano distribuiti quasi esclusivamente nei gangli motori (nel nucleo caudato, nel putamen e nel globo pallido). Nelle stesse regioni, lo studio con la

◄ Fig. 82 - Distonia focale della mano destra. Le ultime due dita hanno una postura obbligata in flessione. La limitazione funzionale è evidente quando il paziente tenta di aprire il pugno (A, B). Nonostante il suo massimo sforzo fisico e di concentrazione, il mignolo resta in posizione addotta e leggermente flessa. La contrazione isolata dell'adduttore del pollice (D) o di più muscoli dell'eminenza tenar (E) costituiscono movimenti antagonisti capaci di annullare la contrattura distonica nelle ultime due dita. Quando le prime due dita vengono estese è possibile osservare la ricomparsa di una leggera flessione del mignolo (F), che preannuncia il ritorno della contrattura distonica. Lo studio morfologico dell'encefalo con risonanza magnetica nucleare (G, H, I) ha evidenziato una asimmetria dei ventricoli laterali, caratterizzata da un maggior volume della cella anteriore del ventricolo destro. È difficile tracciare correlati tra il reperto morfologico di una dilatazione del ventricolo destro e la presenza di una distonia focale ipsilaterale. **Abbreviazioni:** d, lato destro; s, lato sinistro.

metodica di Golgi ha mostrato che i neuroni spinosi di dimensioni medie possiedono dilatazioni della porzione prossimale dei dendriti, che conferiscono un aspetto simile a quello dei meganeuriti osservati in altre malattie da accumulo.

Le **gangliosidosi GM2** comprendono almeno due dozzine di forme cliniche diverse. Accanto alla forma infantile, descritta per prima, vi sono forme encefalopatiche giovanili e dell'età adulta, diverse forme con atassia cerebellare e malattia del motoneurone. Questa notevole variabilità fenotipica dipende dalla complessità del sistema delle esosaminidasi, che metabolizza 5 substrati naturali diversi, e comprende almeno 3 isoenzimi, 3 loci genetici, 2 tipi di subunità enzimatiche e 1 proteina attivante (Johnson 1981). La distonia è comunemente presente in queste forme morbose, ma in genere non costituisce il sintomo prevalente. Secondo Meek e coll. (1984), la distonia è un sintomo tardivo, presente in circa un terzo dei pazienti con gangliosidosi GM2; eccezionalmente, però, la distonia può costituire il sintomo di esordio.

La **sindrome di Lesch-Nyhan** è una forma morbosa ereditaria, trasmessa con modalità eterosomica e caratterizzata dalla carenza di un enzima del catabolismo purinico, la ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi, che è concentrato in quantità particolarmente elevate nei gangli motori (Nyhan 1977). I soggetti colpiti sono bambini di sesso maschile, che presentano uno sviluppo normale fino all'età di circa sei mesi, quando compaiono ritardo mentale, spasticità, una grave distonia (frequentemente caratterizzata da spasmi in estensione) e corea. I peculiari comportamenti stereotipati di automutilazione compaiono all'epoca dell'eruzione dentaria. Infine, l'iperuricemia è responsabile della comparsa di altri sintomi: artrite gottosa, tofi, nefropatia da urati, litiasi renale. I sintomi neurologici non sono in relazione al metabolismo degli urati, poiché il ripristino di valori normali di acido urico plasmatico non produce effetti terapeutici. I disturbi del movimento osservati nella sindrome di Lesch-Nyhan sono in relazione ad alterazioni dei gangli motori. Gli studi neuropatologici non hanno mostrato anomalie strutturali di rilievo (Hoefnagel e coll. 1965; Watts e coll. 1982), ma le analisi biochimiche hanno rivelato che in questi pazienti vi è una grave deplezione di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (Seegmiller e coll. 1967; Nyhan 1977). Inoltre, molti dati indicano che in questa sindrome vi sono alterazioni del metabolismo dopaminergico: Lloyd e coll. (1981) hanno osservato una riduzione molto significativa dell'acido omovanillico contenuto nel corpo striato e nel sistema limbico, mentre Silverstein e coll. (1985) hanno osservato una riduzione più contenuta dei livelli di acido omovanillico nel liquido cerebrospinale. Questi dati sono compatibili con la recente ipotesi che il comportamento di automutilazione osservato in questa sindrome sia dovuto a una ipersensibilità dei recettori dopaminergici D1 (Casas-Bruge e coll. 1981; Goldestein e coll. 1985). Non vi sono però dati che consentano di collegare i sintomi distonici osservati nella malattia di Lesch-Nyhan con un'alterazione del metabolismo dopaminergico.

L'identificazione di **calcificazioni intracraniche** (morbo di Fahr) è divenuta molto più frequente dopo l'introduzione della tomografia computerizzata. In molti casi le calcificazioni costituiscono un reperto occasionale in pazienti asintomatici; possono essere associate ad alterazioni del metabolismo del calcio (ipoparatiroidismo, pseudoipoparatiroidismo, etc.), ad altre cause note, oppure possono essere ereditate come un carattere autosomico dominante o recessivo (Harrington e coll. 1981). Nei casi sintomatici è possibile osservare un quadro neurologico variabile, più o meno complesso, con alterazioni cognitive, sintomi piramidali, cerebellari o disturbi del movimento (parkinsonismo, corea, distonia, etc.). Va però segnalato che sono stati descritti anche alcuni casi di sindromi distoniche pure associate a calcificazioni idiopatiche familiari dei gangli motori (Sala e Savoldi 1959; Caraceni e coll. 1974; Larsen e coll. 1985).

La **lipidosi distonica** giovanile (de Leon e coll. 1969) è caratterizzata da una ricca sintomatologia neurologica pluridistrettuale e dalla presenza di istiociti blu mare nel midollo osseo (Longstreth e coll. 1982). Questa forma morbosa, che ha alcuni aspetti di somiglianza con la malattia di Niemann-Pick (Breen e Schochet 1984), è caratterizzata dalla presenza di una grave distonia, che rappresenta un elemento preminente del quadro clinico.

Nella encefalomielite necrosante subacuta, o **sindrome di Leigh**, le lesioni spongiotiche sono concentrate nel nucleo caudato e nel putamen e possono essere osservate sia con l'esame autoptico (Montpetit e coll. 1971) che mediante esami tomografici computerizzati (Hall e Gardner-Medwin 1978; Schwartz e coll. 1981). La sindrome è caratterizzata da disturbi del movimento che, nonostante l'entità del coinvolgimento dei gangli motori, costituiscono raramente il quadro di esordio o i sintomi prevalenti. In particolare, la distonia è presente in circa due terzi dei casi con movimenti involontari e costituisce molto raramente il sintomo di esordio del quadro clinico (Clayton e coll. 1967; DeVivo e coll. 1979; Rondot e coll. 1982; Burton e coll. 1984). Non è stata ancora identificata alcuna prova biochimica che permetta di diagnosticare con sicurezza questa forma morbosa. Molti autori hanno riferito la presenza di alterazioni del metabolismo del piruvato (Clayton e coll. 1967; Hommes e coll. 1968; Cooper e coll. 1969; Evans 1981; DeVivo e coll. 1979; Sorbi e Blass 1982), altri hanno ritenuto che il quadro neuropatologico della malattia sia causato da più di un difetto biochimico (Miyabayashi e coll. 1938; Willems e coll. 1977). Recentemente, Di Mauro e coll. (1987) hanno osservato che nella sindrome di Leigh c'è una riduzione di attività della citocromo *c* ossidasi, che nel cervello ammonta al 30% del normale e nel muscolo al 15% del normale.

Marsden e coll. (1986) hanno recentemente descritto due famiglie (sette pazienti in totale) affette da distonia, in cui la tomografia computerizzata ha mostrato la presenza di **ipodensità nel corpo striato**. Nella prima famiglia era stata posta inizialmente diagnosi di distonia idiopatica, anche sulla base dell'età di insorgenza dei sintomi (tra 3 e 9 anni); in uno dei pazienti era anche comparsa una progressiva riduzione della vista. Lo studio radiotomografico dell'encefalo di due soggetti aveva mostrato la presenza di aree di ridotta densità localizzate nel putamen, bilateralmente, in prossimità dei ventricoli laterali. La presenza di un alterato tasso di piruvato plasmatico ha suggerito di inquadrare questa forma morbosa come una variante della sindrome di Leigh (Lang e coll. 1984). Questi casi clinici sono simili ad un caso già riferito da Rondot e coll. (1982). Nella seconda famiglia descritta da Marsden e coll. (1986) la perdita della vista ha costituito il sintomo di esordio in due dei quattro pazienti; un altro ha presentato soltanto disturbi del movimento (distonia e rigidità), e l'ultimo, invece, ha presentato un'atrofia ottica isolata. Sulla base di queste osservazioni, è possibile affermare che il quadro clinico delle distonie con ipodensità del corpo striato sia caratterizzato dall'associazione di distonia e di alterazioni visive con un'atrofia ottica che ricorda la neuropatia ottica di Leber. Un quadro simile è stato descritto da Miyoshi e coll.

Tab. 71 - Cause di necrosi bilaterale dei gangli motori (da Mardsen e coll. 1986, con modifiche)

Sindrome di Leigh
Morbo di Wilson
Citopatia mitocondriale
Anossia o ipotensione prolungata
Intossicazione da monossido di carbonio
Intossicazione da cianuro
Necrosi striatale olotopica familiare
Necrosi striatale infantile
Malattie infettive (ad esempio, l'influenza)
Sindrome emolitico-uremica
Anemia falciforme
Encefalopatia da puntura di vespa
Intossicazione da metanolo
Acidemie organiche (ad esempio, acidemia metilmalonica)
Traumi cranici
Distonia con atrofia ottica

(1969) con il nome di "necrosi striatale olotopica familiare". Si trattava di cinque pazienti, appartenenti a due nuclei familiari, affetti da grave distonia e da necrosi bilaterale e simmetrica del nucleo caudato e del putamen. Questo quadro neuropatologico si sarebbe presumibilmente manifestato con un aspetto ipodenso nei radiotomogrammi computerizzati; d'altra parte, a differenza dei pazienti descritti da Marsden e coll. (1986), questi presentavano ritardo mentale e spasticità, e non avevano disturbi visivi. Anche Berkovic e coll. (1987) hanno osservato tre pazienti (non imparentati tra loro) colpiti da forme distoniche progressive, in cui la radiotomografia computerizzata ha evidenziato bilateralmente la presenza di ipodensità nel putamen. La tabella 71 riassume l'inquadramento nosografico delle necrosi bilaterali dei gangli motori.

Le distonie rappresentano un effetto collaterale della somministrazione acuta o cronica di **farmaci**. Le **reazioni distoniche acute** sono una conseguenza abbastanza comune della somministrazione di farmaci neurolettici (tabelle 37 e 61) ma compaiono, più raramente, anche dopo la somministrazione di farmaci antistaminici. Si tratta, in genere, di una distonia assiale, cranica o del tronco, che compare, preferibilmente in soggetti giovani o adulti, entro 48 ore dalla somministrazione del farmaco. Nella maggior parte dei casi il quadro si risolve spontaneamente nell'arco di un paio di giorni e non richiede la sospensione del farmaco; se si tratta di un effetto collaterale a farmaci neurolettici, la sintomatologia può essere alleviata dalla somministrazione di sostanze ad azione anticolinergica oppure di diazepam (Korczyn e Goldberg 1972). Nei pazienti con morbo di Parkinson è possibile osservare la comparsa di reazioni distoniche acute sia nei periodi *off*, prima dell'assunzione di una dose di l-DOPA, che in seguito alla somministrazione di dosi troppo elevate di farmaci ad azione dopaminomimetica. In entrambi i casi il quadro distonico è reversibile; la patogenesi è presumibilmente legata ad una ridotta attività dopaminergica centrale che, nel caso in cui l'effetto collaterale sia causato da un'eccessiva somministrazione di farmaci, deriva probabilmente da inattività dovuta a saturazione. Le **reazioni distoniche croniche** rientrano, invece, nel quadro delle discinesie tardive (distonie tardive), di cui si è già detto (si veda pag. 339, tabella 61).

Distonie psicogene

In occasione del primo simposio internazionale sulla distonia, Fahn e Eldridge (1976) hanno osservato che in letteratura non c'era un solo caso di distonia di cui fosse stata dimostrata la natura psicogena. Infatti, fin dagli inizi degli anni Settanta la comunità neurologica internazionale era divenuta molto attenta rispetto alla possibilità di diagnosticare erroneamente la distonia come un disturbo somatoforme. Se si eccettua un caso riferito da Lesser e Fahn (1978), la prima osservazione epicritica di pazienti con distonia psicogena risale a Fahn e coll. (1983). Si tratta di quadri molto difficili da diagnosticare, poiché non esistono esami di laboratorio che permettano di avvalorare o di escludere la diagnosi di distonia. La distonia psicogena è comunque molto rara. Fahn e Williams (1988) hanno raccolto 21 casi clinici di distonia psicogena, sulla base dei quali hanno tracciato parametri utili a porre il sospetto diagnostico (tabella 72). Essi ritengono, infatti, che sia possibile indicare quattro gradi di certezza diagnostica e distinguere, così, le forme documentate, le forme clinicamente evidenti, le forme probabili e le forme possibili.

Nelle **forme documentate**, i sintomi distonici sono alleviati in modo persistente dalla psicoterapia, dalla suggestione psicologica (ivi inclusa la fisioterapia) o da placebo; in alternativa, deve essere osservato che il paziente non presenti sintomi distonici quando resti solo e ritenga di non essere visto. A questo proposito, invece, non ha rilevanza l'osservazione che i sintomi si riducono durante un trattamento ipnotico, o dopo somministrazione di far-

maci sedativi (ad esempio, barbiturici), poiché è stato osservato che questi presidi sono efficaci anche nelle distonie organiche. La guarigione dei sintomi rappresenta un criterio importante, ma di per sé insufficiente per porre diagnosi di distonia psicogena. È noto, infatti, che il torcicollo spasmodico può guarire in modo apparentemente completo (Jayne e coll. 1984; Friedman e Fahn 1986) e che anche il torcicollo infettivo guarisce in genere completamente (Neng e coll. 1983). Le altre forme di distonia possono migliorare, in genere in modo incompleto e transitorio (Marsden e Harrison 1974), e, occasionalmente, per un periodo di tempo prolungato (Eldridge e coll. 1984). La guarigione delle distonie psicogene avviene in genere nell'arco di pochi giorni dopo un trattamento non farmacologico, come si è detto, ed è generalmente completa e persistente.

Le **forme clinicamente evidenti** sono quelle in cui il quadro distonico varia nel tempo in modo incoerente oppure ha un aspetto semeiologico incongruo. È questo il caso, ad esempio, di pazienti che non possano muovere un arto, oppure mostrino resistenza alla mobilizzazione passiva, e poi invece badino alla propria cura in modo adeguato. Quando l'incongruità dei sintomi si associa a uno dei seguenti aspetti clinici, è possibile identificare questo livello diagnostico, in relazione alla presenza di: (1) altre evidenti anomalie psicogene (ipostenia psicogena, disestesia psicogena, tendenza autolesiva, etc.), (2) somatizzazioni molteplici, (3) evidenti disturbi psichiatrici.

Le **forme probabili** includono due categorie di pazienti. (1) Quelli in cui i sintomi distonici siano incoerenti nel tempo o abbiano un aspetto incongruente, e non siano associati ad altri sintomi compatibili con una diagnosi di psicogenicità. (2) Quelli in cui i sintomi distonici siano coerenti nel tempo e abbiano un aspetto congruente, ma siano associati ad altri sintomi evidenti di psicogenicità, quali quelli elencati nel paragrafo precedente. Infine, le **forme possibili** di distonia psicogena includono i casi in cui il sospetto di psicogenicità si basi solo sulla presenza di disturbi psichici di grado non rilevante.

La diagnosi di distonia psicogena si basa, quindi, su valutazioni neurologiche e psichiatriche. La valutazione psichiatrica è anche necessaria per impostare il trattamento, poiché il successo terapeutico del trattamento psichiatrico permette di confermare la diagnosi di distonia psicogena. Dal punto di vista nosografico la distonia psicogena comprende tre forme cliniche, definite sulla base dei criteri del DSM-III (American Psychiatric Association 1987): disturbi somatoformi, disturbi fittizi e simulazione.

Modelli sperimentali

I modelli sperimentali di distonia oggi disponibili sono sicuramente inadeguati a spiegare i meccanismi fisiopatologici di questo disturbo del movimento. Nei roditori, che sono dotati di un'organizzazione motoria e di una semeiologia motoria molto diverse da quelle dell'uomo, i quadri patologici sperimentali appartengono a due categorie principali: i modelli genetici e i modelli farmacologici. In entrambi i casi vi sono quadri semeiologici specifici, diversi da quanto osservato in taluni ceppi patologici di roditori (si veda: Altavista 1986) o in modelli non specifici di disturbi motori sperimentali da farmaci. Quest'ultimo caso, ad esempio, include la rotazione "a barile" dei ratti, che taluni hanno ritenuto di poter usare come un modello sperimentale di distonia. La rotazione a barile è stata descritta per la prima volta da Cohn e Cohn (1975) come conseguenza dell'iniezione intraventricolare di somatostatina. In seguito, Rotrosen e coll. (1980) hanno affermato che un derivato quaternario della clorpromazina (il metioduro) è in grado di produrre sintomi distonici nel ratto; questa osservazione è stata, però, ridimensionata da Burke e coll. (1982b), secondo cui gli effetti di questo farmaco consistono prevalentemente nella produzione di rotazione a barile. È ormai accertato che la rotazione a barile può

Tab. 72 - Critteri per porre il sospetto di distonia psicogena (da Fahn e Williams 1988)

Il paziente lamenta una debolezza muscolare non obiettivabile
Il paziente lamenta disturbi di senso somatico non obiettivabili
Presenza di somatizzazioni multiple
Presenza di comportamenti autolesivi
Presenza di disturbi mentali di rilievo
Variabilità dei movimenti distonici nel corso del tempo
Presenza di movimenti e posture distoniche incongrui
Il disturbo ha i caratteri di una distonia fissa o parossistica
Sono presenti altri disturbi del movimento, che si manifestano con caratteri incongrui o bizzarri (si tratta frequentemente di andature bizzarre), spesso con caratteri parossistici

essere causata da diversi agenti farmacologici e deriva, in realtà, da un'azione farmacologica sul labirinto (si veda: Burke e Fahn 1988).

I modelli sperimentali di distonia nei roditori, a cui si farà cenno qui di seguito, sottolineano l'importanza patogenetica di due fattori: (1) il cervelletto e i circuiti ad esso collegati, (2) le proiezioni noradrenergiche che traggono origine dal locus coeruleus. Quest'ultimo aspetto si ricollega ai dati, già riferiti, sulle alterazioni della trasmissione noradrenergica nella distonia (si veda pag. 177). Infine, gli studi sulle reazioni distoniche acute da neurolettici hanno permesso di identificare il ruolo giocato dai neuroni dopaminergici in questa forma di distonia secondaria.

Forme idiopatiche

Duchen e coll. (1963, 1964) hanno osservato una mutazione spontanea in una colonia di topi allevati in un laboratorio di Edimburgo. Questo ceppo è stato denominato "distonia muscolare" (*dt*), poiché i soggetti omozigoti presentano una torsione assiale e degli arti, che somiglia alla distonia dell'uomo. La malattia evolve in modo rapido ed è caratterizzata da un processo degenerativo dei due neuroni sensitivi, cioè da un danno anatomico significativamente diverso da quello che caratterizza la patologia umana. In seguito, è stato anche osservato che il gene *dt* è un allele di tre geni denominati "atetoidi" (Duchen 1976) e che nei topi *dt* vi sono alterazioni sia nel nucleo rosso che nel nucleo caudato (Messer e Strominger 1980).

Pochi anni dopo, nel 1978, è stata osservata la mutazione spontanea di una colonia di ratti derivata dal ceppo Sprague-Dawley (Lorden e coll. 1984). I ratti mutanti sono stati denominati "distonici" (*dystonic*, *dt*), poiché presentano movimenti prolungati di torsione della muscolatura assiale. I movimenti di torsione compaiono nel collo e si estendono poi al tronco, che diviene flesso; la motilità volontaria produce movimenti incontrollati degli arti, che si afferrano gli uni con gli altri, e l'andatura è rigida poiché gli arti compiono movimenti a pagaia. Pertanto, gli animali hanno enormi difficoltà a muoversi e cadono dal lato in cui si sviluppano contratture in estensione degli arti, ma non presentano movimenti involontari a riposo. Il disturbo è ereditato con modalità autosomica recessiva. A differenza dei topi, lo studio dei ratti "distonici" con le metodiche di Nissl e di Golgi non ha rivelato la presenza di lesioni microscopiche del sistema nervoso centrale o periferico (Lorden e coll. 1984; McKeon e coll. 1984).

Le ricerche biochimiche hanno invece permesso di osservare che i ratti "distonici" sono caratterizzati da due principali anomalie, entrambe localizzate nel cervelletto. In primo luogo, c'è un aumento della noradrenalina contenuta nel cervelletto, senza alterazioni di affinità dei recettori β-noradrenergici, né al-

terazioni dei metaboliti o dell'avvicendamento di noradrenalina. In secondo luogo, il dosaggio biochimico della decarbossilasi dell'acido glutammico (l'enzima che sintetizza il GABA) ha rivelato la presenza di valori elevati dell'enzima nei nuclei cerebellari, e di valori normali nel verme e negli emisferi (Oltmans e coll. 1984). È stato perciò ipotizzato che questi ratti siano colpiti da un'alterazione biochimica, ma non strutturale, delle cellule di Purkinje, che rende questi neuroni meno sensibili all'azione dei neurotrasmettitori eccitanti liberati dalle fibre muscoidi e rampicanti (Lorden e coll. 1988). È probabile che questa anomalia biochimica costituisca la caratteristica patogenetica specifica della sintomatologia clinica, poiché (1) l'entità della riduzione enzimatica si accresce in modo parallelo con l'accentuazione dei sintomi; (2) non vi sono segni di danno in altri circuiti con trasmissione GABAergica. In ogni caso, il quadro neurologico osservato nei ratti distonici è significativamente diverso da quello prodotto da lesioni cerebellari eseguite in età neonatale o adulta; pertanto, è necessario presumere che i sintomi dei ratti distonici siano in relazione ad un alterato funzionamento dei gangli motori. Vi sono, allora, solo due possibilità: (1) che l'alterazione enzimatica osservata nel cervelletto sia associata ad altre anomalie biochimiche o funzionali dei gangli motori, oppure (2) che questa alterazione sia responsabile di un alterato flusso di informazione nei gangli motori.

Forme acquisite

Jacquet e Abrams (1982) hanno osservato che l'iniezione intracerebrale di ACTH nella regione del locus coeruleus produce in ratti normali episodi di asimmetria posturale e difficoltà di locomozione che somigliano ad una distonia. Si tratta di un fenomeno facilmente riproducibile, che può essere osservato nel 99% degli animali trattati con il frammento 1-24 (l'estremità aminica), e non compare dopo l'iniezione della molecola intera (frammento 1-39) dell'ormone (Jacquet 1984). L'asimmetria posturale rende impossibile la stazione sugli arti ipsilaterali all'iniezione; il quadro ha una durata proporzionale alla dose di ACTH iniettata, è sempre reversibile e può durare fino ad una settimana. In seguito, sulla base di studi farmacologici con sostanze attive su diversi sistemi di neurotrasmissione, Jacquet (1988) ha affermato che l'iniezione di ACTH nel locus coeruleus produce sintomi distonici attraverso una inibizione selettiva delle cellule di Purkinje, mediante i neuroni noradrenergici ceruleocerebellari. Non sono chiari, però, né il modo in cui l'inibizione delle cellule di Purkinje produce il disturbo del movimento, né il ruolo svolto dai nuclei cerebellari. Queste osservazioni sono avvalorate dalle ricerche di Bertolini e coll. (1986), che hanno replicato gli esperimenti con iniezione di ACTH nel ceppo mutante definito "traballante" (*tottерer*). Questo ceppo di topo deriva da una mutazione del cromosoma 8, che produce una sindrome clinica caratterizzata da atassia, da mioclonie focali intermittenti e da arresto motorio in concomitanza con la comparsa di scariche elettriche corticali punta-onda (Levitt e Noebels 1981). Finora è stato osservato un unico danno nel sistema nervoso: la presenza di un'ipertrofia degli assoni noradrenergici del locus coeruleus (e non di altre regioni) che si accompagna ad un aumento del 100-200% del contenuto di noradrenalina. La denervazione neonatale dei neuroni noradrenergici previene la comparsa delle crisi comiziali e dell'atassia, ma non delle mioclonie (Noebels 1984).

A differenza dei roditori, in molte specie di primati (così come nell'uomo) la somministrazione di farmaci neurolettici produce sintomi distonici acuti. Nelle specie del vecchio mondo, quali il reso, la somministrazione di clorpromazina o di aloperidolo produce movimenti buccali e linguali, inibizione della locomozione, protrusione della lingua, torsione del collo e degli arti, torsione del tronco, posture francamente distoniche degli arti e comportamenti bizzarri, quali la tendenza a passeggiare con la testa penzoloni (Deneau e Cra-

ne 1969; Deuel 1969; Paulson 1973; Messiha 1974; Bedard e coll. 1977; Porsolt e Jalfre 1981). Nei babbuini, le reazioni distoniche acute compaiono solo in una minoranza dei soggetti trattati (Meldrum e coll. 1977). Il quadro è presente anche in alcune specie del nuovo mondo. I cebi rispondono alla somministrazione orale o sottocutanea di aloperidolo o di flufenazina con contratture toniche, mioclonie, tremori, torsioni, contratture in estensione degli arti, ipercinesie, protrusione della lingua, etc. (Weiss e coll. 1977; Gunne e Barany 1976). Nel saimiri, invece, le reazioni distoniche sono molto difficili da osservare (Weiss e coll. 1977; Liebman e Neale 1980).

A differenza che nell'uomo, le reazioni distoniche delle scimmie sono accentuate dalla somministrazione ripetuta dei farmaci neurolettici; in molti casi è necessario perciò innescare la reazione distonica mediante la somministrazione del farmaco per alcune settimane (Liebman e Neale 1980). Questo fenomeno giustifica anche la presenza di un'altra differenza tra le reazioni distoniche osservate nelle scimmie e quelle dell'uomo; nelle scimmie i sintomi distonici sono presenti per tutta la durata della somministrazione del farmaco, mentre nell'uomo la distonia può scomparire spontaneamente dopo le prime somministrazioni. L'incidenza di distonie acute da neurolettici nelle scimmie è comunque maggiore che nell'uomo; nel cebo, ad esempio l'incidenza è del 100%, mentre nell'uomo le reazioni distoniche acute colpiscono solo il 2-5% dei soggetti che assumono questi farmaci. Infine, sia nell'uomo che nelle scimmie la somministrazione di farmaci anticolinergici attenua il quadro clinico.

Il rapporto tra l'azione di blocco recettoriale dopaminergico dei farmaci neurolettici e il ruolo dei neuroni colinergici striatali è certamente di interdipendenza. Non c'è dubbio che le distonie acute da neurolettici siano caratterizzate da un incremento di attività colinergica. Infatti, è stato dimostrato che (1) l'iniezione di acetilcolina o di carbacolo nel corpo striato dei primati produce distonia (Cools e coll. 1974; Murphey e Dill 1972), (2) la somministrazione di farmaci neurolettici incrementa la liberazione di acetilcolina nel corpo striato (Sethy e van Woert 1974). D'altra parte molti dati sperimentali concorrono a negare che le distonie acute siano dovute ad una riduzione di attività dei neuroni dopaminergici, in primo luogo poiché la somministrazione di l-DOPA è in grado di produrre distonie sia nell'uomo che nei primati (Mones 1972; Paulson 1973; Sassin 1975; Parkes e coll. 1976). Inoltre, la possibilità che le distonie acute dipendano da un'iperattività dei sistemi dopaminergici è avvalorata dal fatto che la somministrazione diretta di dopamina nel corpo striato produce distonia nei primati (Cools e coll. 1974) e dal fatto che i babbuini precedentemente trattati con α-metil-paratirosina o con reserpina (che riducono il contenuto cerebrale di dopamina) non vanno incontro a reazioni distoniche acute (Meldrum e coll. 1977). Pertanto, nel tentativo di spiegare il meccanismo attraverso cui i farmaci neurolettici, che bloccano i recettori dopaminergici, possano produrre un sintomo "dopaminergico" quali le reazioni distoniche acute, Marsden e Jenner (1980) hanno suggerito che l'aumento di liberazione di dopamina, che avviene nelle fasi acute della somministrazione dei farmaci neurolettici, possa superare l'azione di blocco recettoriale postsinaptico non appena i livelli plasmatici dei neurolettici tendono a ridursi.

Nelle scimmie è possibile produrre sperimentalmente torcicollo con metodiche diverse. Battista e coll. (1976) hanno osservato che le lesioni del tegmento mesencefalico producono un torcicollo da contrazione ipsilaterale, mentre la stimolazione del putamen o del globo pallido produce un torcicollo da contrazione controlaterale. Crossman e Sambrook (1978) hanno prodotto la rotazione ipsilaterale del capo mediante lesioni elettrolitiche del nucleo entopeduncolare o con l'iniezione di 6-idrossidopamina o di 5,7-diidrossitriptamina nei sistemi striopallidali di gatti e scimmie.

Inoltre, le lesioni del tegmento pontino, che interrompono le proiezioni noradrenergiche ascendenti del locus coeruleus, producono un torcicollo controlaterale (Crossman e Sambrook 1978). Quest'ultimo approccio produce forse effetti simili a quelli osservati mediante l'iniezione di ACTH nel locus coeruleus dei ratti, come già riferito.

Terapia

La terapia delle distonie dipende in primo luogo dalla diagnosi eziologica. Le forme secondarie debbono essere trattate in relazione alla natura del processo morboso; è questo il caso, ad esempio, del morbo di Wilson, di cui si è già detto. La terapia delle forme distoniche idiopatiche si basa su trattamenti chirurgici e farmacologici. Così come per il morbo di Parkinson, il ricorso ai presidi chirurgici ha costituito la principale risorsa terapeutica fino agli anni Settanta, cioè fino a quando sono stati ottenuti i primi successi con le terapie farmacologiche.

Trattamenti chirurgici

Chirurgia stereotassica

La chirurgia stereotassica della distonia è stata praticata per la prima volta in un periodo in cui questo presidio terapeutico era molto usato nei pazienti parkinsoniani. I primi esperimenti risalgono a Horsley (1909), che ha eseguito l'ablazione della corteccia motoria in un bambino con emiatetosi, e a Klemme (1940), che ha usato la stessa metodica. Dopo la diffusione della chirurgia stereotassica per il morbo di Parkinson, l'idea di trattare anche i pazienti distonici è nata dall'osservazione di un miglioramento della postura distonica in flessione dell'arto superiore in un paziente con parkinsonismo postencefalitico a cui era stata eseguita una legatura dell'arteria corioidea anteriore (Cooper 1969). Subito dopo aver messo a punto la metodica della chemopallidotomia, Cooper (1964, 1965a, b, 1969) ha eseguito chemopallidotomie e chemotalamotomie nei pazienti distonici. I risultati della sua esperienza ventennale sono stati così riassunti (Cooper 1976b). Tra il 1955 e il 1974, sono stati operati 226 pazienti, la maggior parte dei quali (il 65%) ha subito una sola o due operazioni; il resto di essi è stato invece trattato più volte, fino ad un massimo di sette operazioni. Il 90% delle operazioni sono consistite in criotalamotomie (64%) o in chemotalamotomie (26%). I pazienti sono stati seguiti in media per otto anni dopo l'intervento. Secondo Cooper (1976b) il 25% dei pazienti ha avuto un miglioramento notevole, il 45% ha avuto un miglioramento modesto; invece, nel 18% dei casi non è stata osservata alcuna variazione, mentre il 12% dei pazienti sono peggiorati. Nel complesso, si tratta di risultati favorevoli per il 70% dei pazienti trattati. I dati di altri neurochirurghi non sono, però, così entusiastici. Mundinger e coll. (1970) hanno osservato miglioramenti nel 50% dei pazienti distonici trattati (complessivamente 80 casi). Gros e coll. (1976) hanno invece osservato miglioramenti immediati nel 77% dei pazienti con età inferiore a 20 anni (25 casi in totale), a cui è seguito, però, un deterioramento postoperatorio, per cui i risultati a distanza sono stati soddisfacenti solo nella metà dei pazienti al di sotto dei vent'anni e in circa un terzo della popolazione totale. L'esperienza di Narabayashi (1982b) si basa su 129 pazienti seguiti per un periodo di 5-8 anni e distinti in tre gruppi in base alla gravità della sintomatologia; i risultati di questa casistica hanno mostrato un miglioramento del 40% dei pazienti costretti in sedia a rotelle e del 60% di quelli capaci di stare in piedi da soli. Andrew e coll. (1983), invece, hanno osservato risultati positivi solo in un quarto dei 16 pazienti con distonia generalizzata che essi hanno operato. Infine, la casistica di Tasker e coll. (1988) indica che la talamotomia è particolarmente efficace nelle forme distoniche che colpiscono gli arti, laddove influenza poco i sintomi assiali; un quarto dei pazienti ha avuto miglioramenti del 25-50%, un altro quarto ha avuto migliora-

menti superiori al 50%, mentre la metà di essi non ha tratto vantaggio dalla terapia.

Non è facile paragonare i risultati di queste casistiche, che si basano su criteri diagnostici e su categorie analitiche differenti. È possibile affermare che i dati di tutti questi studi concordano sul fatto che le talamotomie sono più efficaci nelle forme distoniche con interessamento degli arti che in quelle assiali. Andrew e coll. (1983) hanno osservato che nei pazienti con emidistonie, in cui si eseguano talamotomie unilaterali, si ottengono risultati più soddisfacenti che nei pazienti con forme distoniche generalizzate, che richiedono interventi bilaterali (si veda anche Tasker e coll. 1988). I principali effetti collaterali consistono in disartria, che compare nello 11% dei pazienti con talamotomie unilaterali e nel 56% di quelli trattati bilateralmente (Andrew e coll. 1983), disfonia, osservata nel 18% dei casi da Cooper e nel 33% dei casi da Ojemann e Ward (1982), ed emiparesi, osservata da Tasker e coll. (1988) nel 7% dei casi.

Il trattamento del torcicollo spasmodico fa caso a sé, poiché un numero significativo di pazienti ha tratto beneficio da interventi stereotassici. Cooper (1965a, b) ha eseguito per primo questi interventi in pazienti con torcicollo, dopo aver osservato che le lesioni talamiche sono in grado di ridurre la rigidità nucale sia nei pazienti con morbo di Parkinson che in quelli con distonia. Cooper (1977) ha riferito di aver ottenuto risultati clinici soddisfacenti nel 60% dei suoi pazienti affetti da torcicollo (complessivamente 160 casi), e che la disfonia ha costituito una complicanza nel 20% dei casi. Andrew e coll. (1983) hanno avuto un'analoga percentuale di successi in 16 casi di torcicollo trattati con talamotomie bilaterali, ma hanno osservato ricadute in un quinto dei casi e disfonia in più della metà. Bertrand (1978) ha avuto risultati positivi nel 70% dei pazienti trattati (14 casi, di cui 4 con trattamento bilaterale), ma in seguito ha ritenuto che la terapia stereotassica offra vantaggi sostanzialmente inferiori a quelli ottenuti con la denervazione periferica (Bertrand 1982).

Chirurgia del sistema nervoso periferico

La terapia del torcicollo mediante ablazione chirurgica dei nervi periferici risale al secolo scorso. Keen (1891) e Taylor (1915) hanno eseguito i primi interventi chirurgici con l'obiettivo di indebolire i primi tre nervi cervicali per ridurre gli spasmi muscolari. McKenzie (1924) e Dandy (1930) hanno eseguito le prime rizotomie anteriori con metodiche paragonabili a quelle usate ancora oggi. L'intervento consiste nella sezione bilaterale delle radici anteriori C1-C3, ivi incluso il ramo del nervo accessorio che contribuisce alla prima radice cervicale. In questo modo è possibile ridurre il disturbo motorio in un elevato numero dei casi (fino al 79%) di torcicollo spasmodico (Hamby e Schiffer 1969; Arseni e Maretsis 1971). Questo intervento non è scevro da rischi. L'instabilità del collo e della testa costituisce una complicanza frequente, ma possono comparire anche disturbi più gravi, quali difficoltà della deglutizione, la sublussazione della colonna cervicale o un'insufficienza circolatoria del midollo cervicale e del tronco encefalico (Maccabe 1982). Meares (1971) ha riferito risultati del tutto insoddisfacenti in 41 pazienti operati di rizotomia bilaterale; Gauthier e coll. (1988), invece, hanno eseguito rizotomie unilaterali associate a sezione delle radici superiori del nervo accessorio spinale controlaterale, che in circa la metà dei pazienti (10 su 24) ha prodotto risultati eccellenti.

Bertrand (1982; Bertrand e Molina-Negro 1988) ha osservato che nel torcicollo spasmodico non c'è, come nelle altre forme distoniche, una contrazione simultanea di muscoli tra loro antagonistici. Essi hanno, perciò, utilizzato una metodica di denervazione selettiva dei muscoli direttamente responsabili del movimento di torsione (Bertrand e coll. 1982). Si tratta di un intervento complesso, che è particolarmente indicato nei pazienti con laterocol-

lo, ed ha dato risultati positivi nel 97% dei casi (111 pazienti in totale).

Diversi chirurghi hanno praticato la sezione unilaterale del nervo laringeo inferiore per curare la disfonia spasmodica (Dedo 1976; Wilson e coll. 1980; Aronson e DeSanto 1981; Izdepski e Dedo 1981; Izdepski e coll. 1981; Smith e Andrews 1983; Ludlow e coll. 1984; Sapir e coll. 1986). Questo intervento provoca la paralisi della corda vocale ipsilaterale, che rimane in posizione abdotta, il che riduce l'entità della chiusura della glottide dovuta agli spasmi distonici e produce, così, un miglioramento clinico immediato. I controlli a distanza di tempo hanno mostrato che l'efficacia di questo intervento è limitata, però, dal fatto che, nonostante alcuni pazienti abbiano benefici duraturi, molti altri vanno incontro a ricadute dopo uno o più anni dall'intervento.

Trattamenti farmacologici per via generale

La distonia può essere trattata con sostanze appartenenti a diverse categorie farmacologiche. Nei paragrafi che seguono, i farmaci verranno descritti nell'ordine cronologico con cui ne è stata identificata l'efficacia terapeutica. In questo modo è possibile seguire l'evoluzione storica delle ricerche cliniche sulla distonia e comprendere come, in molti casi, la terapia farmacologica sia evoluta in modo alquanto empirico. L'efficacia terapeutica dei farmaci antidistonici è molto variabile; la tabella 73 indica la percentuale dei casi in cui è possibile osservare una buona risposta clinica in seguito alla somministrazione di un solo farmaco antidistonico. Pertanto, se si escludono le distonie che rispondono in modo elettivo a categorie specifiche di farmaci, come si dirà qui di seguito, è opportuno provare a trattare i pazienti secondo l'ordine indicato in tabella 73.

Carbamazepina

Geller e coll. (1974) hanno introdotto l'uso della carbamazepina nella terapia delle distonie, poiché in letteratura vi erano dati sulla sua efficacia nella coreoatetosi cinesigenica parossistica (Kato e Araki 1969) e nel mioclono d'azione postipossico (Hirose e coll. 1971). L'efficacia di questa terapia è stata confermata in seguito dagli stessi autori (Geller e coll. 1976), ma è stato ben presto chiaro che solo una minoranza dei pazienti risponde positivamente alla carbamazepina (Isgreen e coll. 1976b). Greene e coll. (1988) hanno calcolato che lo 11% dei pazienti distonici risponde a questa terapia. Diversi autori hanno riferito che la carbamazepina è il farmaco di prima scelta per la distonia parossisticaipnogenica(Godbout e coll. 1985; Lee e coll. 1985; Tartara e coll. 1988).

l-DOPA e farmaci dopaminomimetici

Dopo la scoperta dell'utilità della terapia con **l-DOPA** nel morbo di Parkinson, questo farmaco è stato utilizzato anche per la distonia. I primi studi con l-DOPA hanno fornito risultati controversi: Chase (1970) e Coleman (1970) hanno osservato un'efficacia terapeutica, mentre altri non hanno osservato alcun beneficio (Barrett e coll. 1970; Mandell 1970). In seguito, Cooper (1972) ha riferito che i pazienti che inizialmente avevano tratto beneficio dalla terapia con l-DOPA erano poi peggiorati in modo progressivo. Eldridge e coll. (1973) hanno riferito di 39 pazienti distonici trattati con l-DOPA in diversi centri: il 5% ha ottenuto un miglioramento clinico duraturo, il 39% ha avuto solo un miglioramento transitorio, e il 34% è invece andato incontro a un aggravamento.

I farmaci **dopaminomimetici** hanno approssimativamente la stessa efficacia della l-DOPA (Stahl e Berger 1982; Newman e coll. 1985; Nutt e coll. 1985; Quinn e coll. 1985; Lang 1985, 1988). Greene e coll. (1988) hanno osservato che la terapia con farmaci dopaminergici (l-DOPA e dopaminomimetici) è risultata efficace nel 12% dei casi. In seguito alla sco-

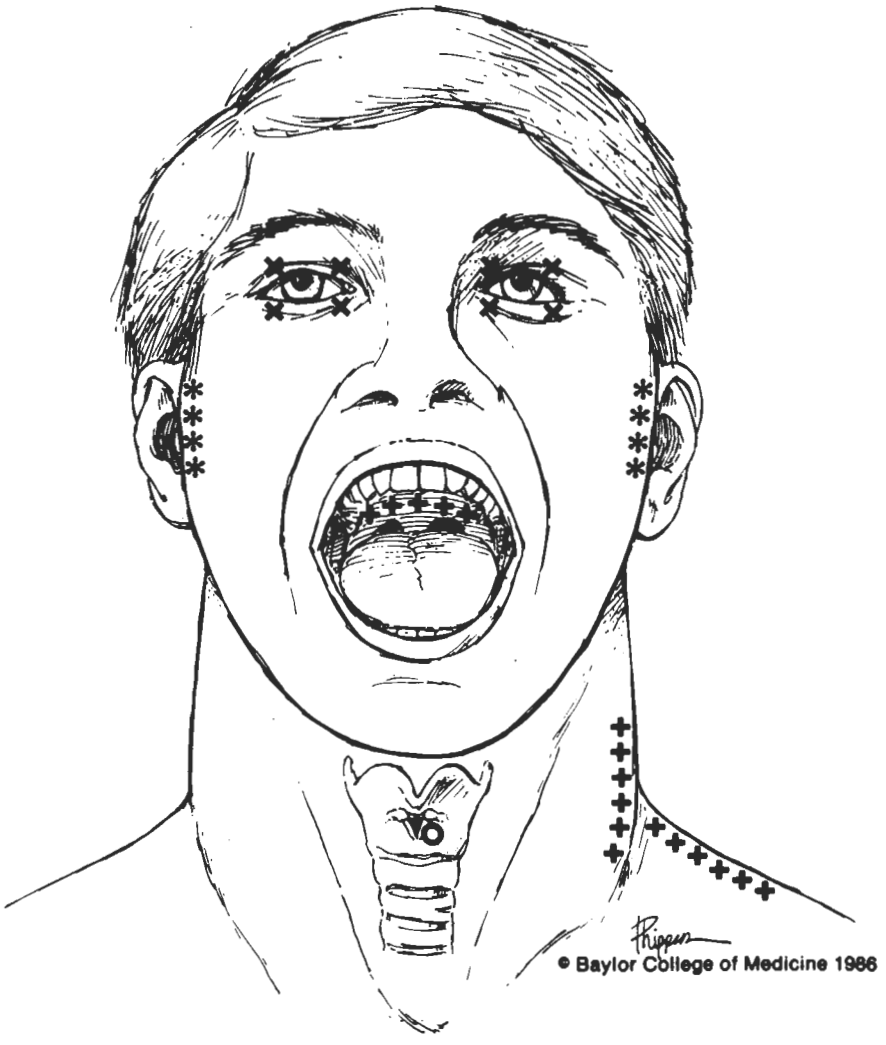


Fig. 83 - Questi sono i siti di iniezione della tossina botulinica nelle distonie craniocervicali. Nel blefarospasmo vengono generalmente praticate otto iniezioni sottocutanee, una per ciascun quadrante palpebrale (x), nella distonia oromandibolare la tossina è in genere iniettata nei muscoli masseteri (*); nella distonia faringea vengono iniettati i muscoli costrittori della faringe (+); nella distonia laringea si iniettano le corde vocali (o); nel torcicollo spasmodico le iniezioni interessano generalmente il muscolo sternocleidomastoideo (+), il trapezio (+) e lo splenio. Ciascun simbolo indica approssimativamente una quantità specifica di tossina da iniettare: x corrisponde a 6,5 U della tossina americana (*Oculinum*) e a 1 ng della tossina inglese (*Dysport*); * corrisponde a 6-12 U oppure a 1-2 ng; + corrisponde a 8-16 U oppure a 1,5-3 ng; o corrisponde a 20-30 U oppure a 3-5 ng. Da Jankovic (1988), con modifiche.

perta di un sottogruppo di distonie sensibili alla l-DOPA (si veda pag. 364), è stato chiarito che la somministrazione di l-DOPA o di farmaci dopaminomimetici a basse dosi costituisce la terapia specifica per queste forme cliniche. È probabile che alcuni dei casi di distonia trattati con successo con l-DOPA prima della scoperta delle distonie ad essa sensibili, appartenessero proprio a questo gruppo nosografico (Lang 1985). Pertanto, dato che non tutte le forme di distonia sensibile alla l-DOPA si manifestano con i caratteri clinici paradig-

Tab. 73 - Efficacia terapeutica dei farmaci antidistonici[1] (da Greene e coll. 1988)

Farmaci anticolinergici	43%
Farmaci neurolettici	
Antagonisti dei recettori dopaminergici	35%
Depletori di dopamina	25%
Baclofen	20%
Benzodiazepine	
Clonazepam	16%
Altre molecole	13%
Farmaci ad azione dopaminergica[2]	12%
Carbamazepina	11%
Litio	7%
Farmaci antidepressivi a struttura triciclica	4%

1 I valori indicano la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente. La maggior parte di essi ha tratto beneficio da più terapie, per cui il totale delle percentuali è maggiore di 100%.
2 Si tratta delle distonie sensibili alla l-DOPA.

matici elencati in tabella 68, è opportuno somministrare l-DOPA in tutte le forme di distonia idiopatica con insorgenza precoce. Riley e Lang (1988) consigliano di protrarre questo trattamento per almeno un mese.

Farmaci anticolinergici

La prima terapia anticolinergica delle distonie risale a Schwalbe (1908), che ha trattato uno dei suoi pazienti con scopolamina. Questi ne ha tratto un beneficio sufficiente a consentirgli di contrarre matrimonio e di avere figli (Regensburg 1930). L'uso di farmaci anticolinergici è stato ripreso, in epoca contemporanea, da Marsden e Harrison (1974) e da altri (Lal e coll. 1979; Tanner e coll. 1979), che non hanno ottenuto risultati apprezzabili, finché Fahn (1979a, 1983) ha chiarito che i farmaci anticolinergici vanno somministrati in dosaggi elevati. L'impostazione di Fahn è stata confermata da altri studi, aperti e in doppio cieco (Duvoisin 1983; Marsden e coll. 1984a; Burke e coll. 1986; Lang 1986), per cui è possibile affermare che circa il 50% dei bambini ed il 40% degli adulti con distonia idiopatica traggono beneficio da questa categoria di farmaci.

Secondo Fahn (1983), il dosaggio dei farmaci anticolinergici deve essere incrementato fino a che non si osservi un'efficacia clinica; pertanto la quantità di farmaco che può essere somministrato dipende semplicemente dalla soglia individuale di tollerabilità. In questo modo vengono raggiunti dosaggi molto alti di farmaci anticolinergici, che sono inusitati nella terapia di altre forme morbose e lontani dall'esperienza di molti medici. Marsden e coll. (1984a) hanno prescritto fino a 120 mg/die di triesifenidile (cioè 60 compresse di Artane al dì). L'efficacia non è in correlazione con le caratteristiche della distribuzione topografica della distonia, anche se gli autori hanno notato che i pazienti con blefarospasmo e con distonia generalizzata tendono a rispondere meglio di altri alla terapia anticolinergica. La durata dell'efficacia terapeutica, nei pazienti che hanno mostrato di rispondere bene ai farmaci, è in media di 26 mesi. L'efficacia terapeutica è più duratura nei pazienti più giovani; secondo Greene e coll. (1988) nel sottogruppo di pazienti con età inferiore a 20 anni i farmaci anticolinergici sono efficaci in media per 44 mesi. Secondo gli stessi autori, poi, a questi casi va aggiunta una ridotta quota di pazienti che risponde positivamente ai farmaci anticolinergici, ma accusa presto un'evidente perdita di efficacia, in media dopo sette mesi di somministrazione. Tanner e coll. (1988) hanno riferito che la risposta motoria osservata dopo una somministrazione acuta di scopolamina (0,01 mg/kg i.m.) permette di prevede-

re la risposta dei pazienti al trattamento cronico con triesifenidile.

Farmaci neurolettici

Non è paradossale affermare che, mentre una ridotta percentuale di pazienti distonici trae beneficio da terapie con farmaci dopaminergici, una quota leggermente maggiore di pazienti con distonia può essere curata con farmaci antidopaminergici. I farmaci neurolettici efficaci nella distonia appartengono a classi diverse: antagonisti recettoriali (butirrofenoni, fenotiazine e difenilbutilpiperidine), depletori di dopamina (tetrabenazina, reserpina), inibitori della sintesi (α-metilparatirosina, α-metildopa) (Jankovic 1982; Lang e Marsden 1982; Jankovic e Ford 1983; Sechi e coll. 1985; Lang 1988). Secondo Lang (1988) i risultati di queste ricerche sono molto variabili, e non consentono di trarre conclusioni chiare. Nei diversi studi, la percentuale di pazienti che rispondono al trattamento è stata così calcolata: nelle distonie generalizzate o segmentali si ottiene un beneficio in una percentuale di casi clinici variabile dallo 0 al 78%; nelle distonie craniche la percentuale è del 3-34%, nel torcicollo spasmodico è del 9-46%, nel crampo dello scrivano nessun paziente risponde in modo soddisfacente.

Sullo sfondo di questi dati c'è la proposta di Marsden e coll. (1984a), che hanno utilizzato una terapia con tre farmaci, due neurolettici e un anticolinergico: tetrabenazina a basse dosi (75-150 mg/die), pimozide (o aloperidolo) e triesifenidile a dosi terapeutiche. In questo modo, secondo gli autori dello studio, è possibile ottenere sia una deplezione di dopamina che il blocco recettoriale ed è possibile anche prevenire gli effetti parkinsonizzanti mediante l'azione anticolinergica.

Altri farmaci

In letteratura vi sono alcuni riferimenti occasionali all'uso di altri farmaci nella terapia delle distonie. Le **benzodiazepine** sono sembrate efficaci in alcuni casi di distonia (Ziegler 1981). Jankovic e Ford (1983) hanno osservato l'efficacia del clonazepam nella sindrome di Meige, mentre Greene e coll. (1988) hanno valutato che il clonazepam o altre benzodiazepine sono efficaci nel 13-16% dei casi di distonia idiopatica.

Fahn e coll. (Gollomp e coll. 1983; Fahn e coll. 1985a) hanno osservato l'utilità del **baclofen** nelle distonie craniche e, in particolare, nel blefarospasmo. Greene e coll. (1988) hanno affermato che circa il 35% dei pazienti con distonie craniche risponde alla terapia con baclofen; in questi casi la terapia è generalmente molto efficace.

Jankovic e Ford (1983) hanno osservato l'efficacia del **litio** nella terapia della sindrome di Meige, e Greene e coll. (1988) hanno confermato l'utilità di questa terapia nel 7% dei casi di distonia.

La distonia mioclonica risponde alla terapia con **alcol** (Quinn e Marsden 1984a; Quinn e coll. 1988). Biary e Koller (1985) hanno perciò valutato la possibilità di trattare la distonia con somministrazione endovenosa di alcol; essi hanno osservato solo un certo miglioramento sintomatico del torcicollo spasmodico, e nessun effetto clinico nelle altre forme distoniche.

Infine, bisogna menzionare gli studi che hanno dimostrato l'inefficacia della clonidina (Greene e coll. 1988) e del γ-vinilGABA (Stahl e coll. 1985; Carella e coll. 1986).

Il trattamento con tossina botulinica

Nel corso del suo sviluppo e durante l'autolisi, il *Clostridium botulinum*, un germe anaerobio gram-positivo, libera una tossina molto potente. Lo studio delle proprietà antigeniche delle tossine botuliniche ha permesso

Tab. 74 - Incidenza percentuale degli effetti collaterali osservati nel trattamento botulinico delle distonie focali e dell'emispasmo facciale.

Effetti collaterali	*Brin e coll. (1988)*	*Elston (1988)*	*Jankovic (1988)*
Blefarospasmo			
Edema periorbitale		91%	
Ptosi	19%	53%	2%
Congiuntivite	7%		
Diplopia		4%	1%
Entropion	2%		
Annebbiamento della vista			6%
Lacrimazione eccessiva			5%
Emispasmo facciale			
Astenia	25%		
Labbro cadente	25%		
Disfonia spasmodica			
Secchezza della gola			100%
Torcicollo			
Perdita di forza muscolare	7%		
Formazione di anticorpi	7%		
Arti			
Perdita di forza muscolare	33%		
Astenia generalizzata	33%		

di identificarne otto diversi tipi, prodotti da altrettanti ceppi di clostridio (A, B, C_1, C_2, D, E, F e G), tre dei quali (A, B, E) sono patogeni per l'uomo. La tossina botulinica di tipo A rappresenta il composto dotato della più alta tossicità che si conosca in natura, perché è caratterizzata da una dose letale media di 5-15 ng per kg di peso corporeo (Sellin 1981). Dopo essersi legata alle terminazioni presinaptiche dei nervi motori, la tossina viene trasferita all'interno dei terminali, dove blocca la liberazione di acetilcolina (Kao e coll. 1976; Dolly e coll. 1984). Questo meccanismo di azione neurotossica può essere sfruttato per provocare paralisi o indebolimenti muscolari mediante la somministrazione di dosi minime di tossina botulinica. L'azione di blocco neuromuscolare dopo iniezione locale dura in media 4 mesi (Melling e coll. 1988).

Scott (1981) ha usato per primo la tossina botulinica di tipo A per curare lo strabismo mediante l'indebolimento selettivo dei muscoli oculomotori. In seguito, Scott ha usato lo stesso approccio per la terapia della miopatia oculare distiroidea (Scott 1984; Dunn e coll. 1986) e della esotropia infantile (Magoon e Scott 1987). In queste forme morbose è stato osservato un certo beneficio, che si è rivelato comunque inferiore alle aspettative iniziali (si veda, ad esempio: Scott e Kraft 1985). L'uso della tossina botulinica per la terapia del blefarospasmo ha, invece, sostanzialmente modificato la prognosi di questa forma morbosa (Frueh e coll. 1984; Elston e Russell 1985; Mauriello 1985; Scott e coll. 1985; Shorr e coll. 1985; Tsoy e coll. 1985; Dutton e Buckley 1986; Perman e coll. 1986; Brin e coll. 1988; Maurri e coll. 1988). L'efficacia terapeutica nel blefarospasmo è stata anche confermata da due studi in doppio cieco in cui la tossina botulinica è stata confrontata con soluzione fisiologica (Fahn e coll. 1985b; Jankovic 1988). Anche nella nostra esperienza il trattamento botulinico del blefarospasmo produce risultati clinici eccellenti nella maggior parte dei pazien-

ti, al prezzo di effetti collaterali tollerabili e comunque transitori (tabella 74). Gli effetti collaterali possono essere anche trattati mediante la somministrazione di antitossina (Scott 1988), ma questa pratica non è in genere necessaria. D'altra parte, anche gli effetti terapeutici delle iniezioni durano da due a quattro mesi (in media, 9 settimane; Elston 1988), il che obbliga i pazienti a ripetere periodicamente il trattamento.

Nel corso degli ultimi anni, l'uso delle iniezioni di tossina botulinica si è esteso alla maggior parte delle distonie focali: la disfonia spasmodica, il torcicollo, il crampo dello scrivano, e le altre distonie degli arti (ivi comprese le distonie focali degli arti osservate nel morbo di Parkinson). Le dosi iniettate in questi casi sono più elevate di quelle necessarie per la terapia del blefarospasmo (figura 83). Brin e coll. (1988), Tsui e coll. (1986), Jankovic (1988) e Stell e coll. (1988) hanno raccolto casistiche che dimostrano l'efficacia della tossina botulinica nel trattamento del torcicollo spasmodico e di altre distonie craniche. I dati sono ancora molto frammentari e consentono di trarre conclusioni preliminari solo per il trattamento del torcicollo. In questa forma morbosa la tossina botulinica è iniettata generalmente nei tre muscoli colpiti in modo costante (lo sternocleidomastoideo, lo splenio ed il trapezio); in tutti i pazienti è possibile ottenere la riduzione del dolore associato agli spasmi muscolari e, in un certo numero di essi (il 64%, secondo Brin e coll. 1988; circa il 40%, secondo Jankovic 1988), è possibile osservare anche una riduzione (lieve o più significativa) dei movimenti spasmodici. Nel torcicollo, a differenza che nel blefarospasmo, la guarigione completa dei sintomi è, comunque, eccezionale. Nella nostra esperienza, questo trattamento è molto utile per ridurre o abolire la componente dolorosa associata alla contrattura distonica, ma è molto meno efficace nel ridurre i movimenti e le contratture distoniche. Per quanto riguarda il trattamento delle altre distonie craniche, i pochi dati a disposizione sembrano promettenti: secondo Brin e coll. (1988) tutti i pazienti con distonia laringea (3 casi) e il 75% dei pazienti con distonia oromandibolare (4 casi) hanno tratto giovamento dalla iniezione locale di tossina botulinica. Ludlow e coll. (1988) hanno osservato un miglioramento in tutti i 16 pazienti con disfonia distonica da essi trattati. Nello 80% dei casi è stata osservata una riduzione transitoria della velocità di deglutizione. L'iniezione di muscoli di grandi dimensioni, però, richiede l'uso di elevate quantità di tossina che causano effetti collaterali sistemici e stimolano la produzione di anticorpi (Brin e coll. 1988).

È interessante notare che molti autori hanno riferito che il trattamento con tossina botulinica produce effetti anche a distanza dell'area di iniezione. Si tratta di territori limitrofi alla zona trattata, che sono innervati da rami diversi da quelli dell'area in cui la tossina è stata iniettata. Ad esempio, in alcuni pazienti con blefarospasmo è possibile osservare un certo miglioramento della distonia oromandibolare dopo iniezione di tossina nelle palpebre. Un altro caso è quello di un paziente con distonia faringea, in cui è stato osservato un miglioramento sia del blefarospasmo che della distonia cervicale dopo l'iniezione di tossina nei muscoli faringei (Jankovic 1988). Il meccanismo alla base di questo fenomeno non è noto. Se si esclude che questi effetti siano dovuti al trasporto della tossina per via ematica, è possibile ipotizzare che vi sia un trasporto per via linfatica oppure che essa viaggi con flusso assonico retrogrado fino al pericario del motoneurone e che agisca poi sui motoneuroni limitrofi contenuti nelle colonne anteriori.

SINDROME DI GILLES DE LA TOURETTE

L'aggiornamento delle conoscenze avvenuto nel corso degli ultimi anni ha indotto l'Associazione psichiatrica americana a modificare la classificazione delle sindromi ticcose in occasione della revisione del DSM-III (American Psychiatric Association 1987). Infatti, l'ulti-

Tab. 75 - Criteri diagnostici del DSM-III per le sindromi ticcose (da American Psychiatric Association 1987).

Sindrome ticcosa transitoria (specificare se si tratta di un episodio isolato o ricorrente)
a) Presenza di tic gestuali e/o vocali multipli.
b) I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per almeno due settimane e per non più di dodici mesi consecutivi.
c) L'anamnesi non indica la presenza di tic cronici (gestuali o vocali), né di una sindrome di Gilles de la Tourette.
d) Esordio prima dei 21 anni di età.
e) Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.

Sindrome ticcosa cronica
a) Presenza di tic gestuali o vocali (ma non di entrambi).
b) I tic compaiono molte volte al giorno, quasi tutti i giorni, per un periodo superiore a un anno.
c) Esordio prima dei 21 anni di età.
d) Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.

Sindrome di Gilles de la Tourette
a) Presenza di tic multipli e di uno o più tic vocali, che si sono resi manifesti nel corso della forma morbosa, ma non necessariamente in modo concomitante.
b) I tic compaiono molte volte al giorno (generalmente in modo accessuale), quasi tutti i giorni o in modo intermittente per un periodo superiore a un anno.
c) La topografia, il numero, la frequenza, la complessità e la gravità dei tic varia col tempo.
d) Esordio prima dei 21 anni di età.
e) Il disturbo non è in relazione esclusiva con intossicazioni da sostanze psicotrope o con malattie del sistema nervoso centrale, quali la malattia di Huntington e le encefaliti virali.

ma revisione di questo manuale non classifica più le sindromi ticcose tra i disturbi stereotipici, poiché le considera forme morbose autonome dell'infanzia, fanciullezza e adolescenza. I disturbi stereotipici (o stereotipie) sono caratterizzati dalla presenza di movimenti stereotipati, cioè di atti, posizioni o espressioni verbali anormali ricorrenti o persistenti, che hanno scarsa relazione con la situazione esterna e non perseguono fini costruttivi o socialmente accettabili (tabella 26). I pazienti con stereotipie eseguono movimenti talora molto appariscenti e spesso ritmici: oscillano con il corpo, percuotono il capo, colpiscono o mordono parti del corpo (ad esempio, si schiaffeggiano sul viso o mordono le mani), pizzicano la cute o si grattano, strofinano i denti (bruxismo), eseguono attività manipolatorie (ad esempio, infilano ripetutamente le dita nel naso, si stirano i capelli), emettono suoni privi di valore comunicativo, trattengono il respiro, accentuano la respirazione, deglutiscono aria (aerofagia). La semeiologia dei tic indica chiaramente che essi non sono movimenti stereotipati; tuttavia, nelle sindromi ticcose è spesso possibile osservare movimenti stereotipati in associazione con i tic.

Le sindromi ticcose costituiscono un quadro unitario, in cui, per comodità di classificazione, il DSM-III distingue tre forme nosografiche caratterizzate da differenze di intensità e durata dei tic: le sindromi ticcose transitorie, le sindromi ticcose croniche e la sindrome di Gilles de la Tourette (tabella 75). Il limite di questa classificazione consiste appunto nella sua artificiosità. Ad esempio, tra i criteri per porre diagnosi di sindrome di Gilles de la Tourette è prevista un'età di esordio inferiore a 21 anni (tabella 75); questa è più elevata di quella prevista nell'edizione precedente del manuale (che indicava un'età compresa tra 2 e 15 anni), anche se vi è ormai più di uno studio epidemiologico in cui si dimostra che le forme con insorgenza tardiva (che il DSM-III classifica tra le sindromi ticcose non specificate altrove) non differiscono sostanzialmente dalle altre (Jagger e coll. 1982; Lucas

e coll. 1982). La distinzione tra tic transitori, tic cronici e tourettismo è ancora molto usata in clinica; d'altra parte, l'esistenza di una notevole gradualità di forme cliniche, dalle più semplici alle più complesse, anche in soggetti diversi di una stessa famiglia, giustifica l'opportunità di accomunare tutte le sindromi ticcose sotto la denominazione di sindrome di Gilles de la Tourette. Come si dirà, le forme ticcose lievi rappresentano forme incomplete di sindrome di Gilles de la Tourette.

I tic compaiono generalmente in età infantile: possono regredire, strutturarsi o complicarsi. Fino a pochi anni fa, molti hanno sostenuto la tesi che i **tic transitori** costituiscano un fenomeno fisiologico dell'infanzia. Si tratta di tic gestuali, in genere del viso, che compaiono acutamente e scompaiono spontaneamente nell'arco di un anno o due. I **tic cronici** persistono anche per tutta la vita senza mostrare variazioni significative di frequenza o intensità. Nei casi in cui i tic abbiano una semeiologia semplice e soltanto gestuale, e non vi siano tratti psicopatologici importanti, i soggetti colpiti sono definiti semplicemente "ticcosi" (in francese, *ticqueurs*). La comparsa di forme complesse (gestuali e vocali) e la coesistenza di tratti psicopatologici di tipo ossessivo configurano invece il quadro clinico conclamato della sindrome di Gilles de la Tourette, la cui sintomatologia in genere è evidente fin dall'infanzia. D'altra parte, vi sono casi in cui è possibile osservare l'evoluzione graduale di tic cronici in forme complesse e altri, invece (talora definiti "tourettismi"), in cui è possibile notare una sintomatologia di confine con caratteri stabili. Gli studi epidemiologici indicano che tutte le sindromi ticcose hanno una trasmissione ereditaria in comune con la sindrome di Gilles de la Tourette, della quale costituiscono, perciò, una forma clinica attenuata. Golden (1978) ha osservato la presenza di tic cronici nei figli di pazienti affetti da sindrome di Gilles de la Tourette. Pauls e coll. (1981) hanno poi mostrato che le due forme cliniche sono presenti nelle stesse famiglie, e che i tic cronici rappresentano una forma attenuata della stessa sindrome. Più recentemente, Kurlan e coll. (1986a) hanno osservato anche forme ticcose transitorie in due membri di una famiglia colpita dalla sindrome di Gilles de la Tourette, che (con tutta probabilità) erano portatori del gene della malattia.

I tic

Gilles de la Tourette non è stato il primo a descrivere la sindrome di cui è eponimo, poiché la particolarità dei tic complessi ha da sempre impressionato l'immaginazione degli astanti. Nel *Malleus maleficarum*, Krämer e Sprenger (1486) hanno descritto la storia di un prete vissuto all'epoca di papa Pio II, che era costretto a protrudere la lingua ed emettere urla ogni qual volta si dedicava alle preghiere o visitava luoghi sacri. Il principe di Condé, un cortigiano di Luigi XIV, era afflitto dalla necessità di abbaiare in modo improvviso ed irrefrenabile; in presenza del re egli riusciva ad evitare questa manifestazione inaccettabile soltanto infilando in bocca il primo oggetto che gli capitava a tiro; in un'occasione i presenti hanno riferito di averlo visto mentre trangugiava la stoffa di una tenda (Stevens 1971). Tra le prime descrizioni su riviste mediche vi sono quelle della marchesa di Dampierre (Itard 1825; Roth 1850; Sandras 1851; Trousseau 1873). Questa nobildonna francese presentò i primi tic all'età di sette anni; fu trattata per questo in Svizzera, con un certo beneficio, ma, al ritorno in Francia, iniziò ad emettere grida e a sbottare espressioni prive di senso. Dopo il matrimonio, la sintomatologia si aggravò, comparve il desiderio irrefrenabile di dir parole indecenti in pubblico e alla signora fu impedito di uscire di casa, sino alla morte, che sopraggiunse all'età di 85 anni. Itard (1825) ha ritenuto che la gentildonna presentasse "una delle forme più peculiari di convulsioni cloniche" che esistano, mentre Trousseau (1873) ha ritenuto che le vocalizzazioni fossero l'espressione di una "corea diaframmatica".

Verso la fine del secolo scorso, nella lette-

ratura scientifica in lingua inglese sono state descritte tre nuove sindromi cliniche, la sindrome sussultoria (Beard 1878), il latah (O'Brien 1883) e il myriachit (Hammond 1884). Dopo averne analizzato le caratteristiche (Gilles de la Tourette 1884), Gilles de la Tourette (1885) ha descritto una sindrome neurologica caratterizzata da incoordinazione motoria (cioè, da movimenti involontari), da ecolalia e coprolalia, in cui ha ritenuto di inquadrare sia le tre forme suddette che otto casi clinici da lui osservati. Gilles de la Tourette ha chiaramente descritto la fenomenologia dei tic, ne ha individuato la natura ereditaria e ne ha dimostrato le differenze semeiologiche con la corea. Egli, però, non ha individuato la differenza tra i tic, le iperecplessie ed i comportamenti automatici ad esse legati, né ha distinto le forme stabilizzate e di lieve entità da quelle progressive e complicate da disturbi psichici. Secondo Gilles de la Tourette (1885), infatti, "le condizioni mentali dei pazienti sono perfettamente normali; i soggetti ragionano bene e le loro azioni non ricordano in alcun modo quelle dei malati di mente. Essi sono perfettamente coscienti della loro condizione e, nella maggior parte dei casi, sono molto intelligenti". Questa impostazione è stata mantenuta da Meige e Feindel (1902), che hanno descritto la sindrome di Gilles de la Tourette come una forma nosografica caratterizzata da tic generalizzati, coprolalia e talora anche ecolalia. In sintesi, la nosografia classica ha ritenuto che la sindrome di Gilles de la Tourette fosse una forma ticcosa grave ed invalidante. Agli inizi del secolo, in seguito alla diffusione della psicoanalisi (che interpretava i tic come una forma di nevrosi; si veda: Shapiro e Shapiro 1982a) ed alla scoperta della notevole diffusione dei tic nella popolazione (Paul-Boncur 1910), l'interesse per questa forma morbosa si è gradualmente attenuato. Lo studio delle forme ticcose è invece ripreso con vigore negli ultimi vent'anni. Nel 1974 è stata fondata negli Stati Uniti d'America l'associazione per la sindrome di Gilles de la Tourette (*Tourette Syndrome Association*), che in pochi anni è cresciuta fino a raggiungere molte migliaia di aderenti. La ragione di questo successo deriva dal fatto che la malattia è molto più diffusa di quanto si creda. Come si dirà più avanti, i dati epidemiologici hanno mostrato che la sindrome è trasmessa in forma ereditaria con modalità autosomica dominante e può esprimersi fenotipicamente con un disturbo del movimento, un disturbo ossessivo o con entrambi. Le forme di ossessività non gravi non costituiscono affatto un intralcio all'affermazione sociale ed economica. Al contrario, la progressiva diffusione delle tecnologie e di valori meccanicistici rappresenta un indubbio vantaggio per i soggetti con forme ossessive non gravi. Pertanto, è possibile affermare che la diffusione della sindrome di Gilles de la Tourette sia l'espressione di un vantaggio biologico.

I tic compaiono prevalentemente tra i sei e gli otto anni di età (Zausmer 1954; Debray-Ritzen e Dubois 1980), ma in casi rari possono anche manifestarsi per la prima volta in età adulta. Nonostante vi siano alcuni dati discordanti, gli studi epidemiologici più recenti concordano nell'affermare che i tic colpiscono i maschi più delle femmine (Boenheim 1930; Mahler e coll. 1945; Albrecht 1949; Zausmer 1954). Torup (1962) ha valutato il decorso clinico di 237 bambini ticcosi seguiti dal 1946 al 1957. I soggetti colpiti erano prevalentemente di sesso maschile (con un rapporto di 3:1 rispetto alle femmine); nel 90% dei casi la sintomatologia è comparsa prima dei 10 anni di età (con un picco d'incidenza tra 5 e 8 anni). Nel 35% dei casi è stato segnalato che i parenti di primo grado avevano avuto (o avevano ancora) tic. Corbett e coll. (1969) hanno eseguito uno studio retrospettivo su 122 bambini visitati in ambulatorio psichiatrico. I tic sono comparsi in media all'età di 7,3 anni, con una prevalenza maschi/femmine di 3,6/1 e un'incidenza familiare del 10%. I tic degli occhi, del naso e della faccia rappresentavano le forme cliniche più comuni, ma nello 11,6% dei casi erano anche presenti tic vocali. In una popolazione di oltre 4000 bambini in età scolare, Debray-Ritzen e Dubois (1980) hanno osservato una prevalenza molto bassa di sog-

getti ticcosi (8,7 per mille). L'età d'insorgenza della sintomatologia era in media 7 anni e 11 mesi, e comunque nel 90% dei casi era inferiore a 12 anni. Kurlan e coll. (1987) hanno studiato 54 soggetti, appartenenti ad un'unica genia, a cui era stata posta diagnosi di sindrome di Gilles de la Tourette o di sindrome ticcosa cronica: il 30% di essi era ignaro dei tic osservati dall'esaminatore e solo il 18% di essi aveva consultato un medico, senza che in alcun caso fosse fatta una diagnosi corretta dei tic. Questi dati suggeriscono che la sindrome di Gilles de la Tourette si manifesti frequentemente in forma lieve, e che la sua incidenza sia molto probabilmente sottovalutata.

Il carattere ereditario della sindrome di Gilles de la Tourette è stato affermato da Gilles de la Tourette, che si è basato anche sui dati delle famiglie con sindromi iperecplessiche, e poi negato. Oggi il carattere ereditario della sindrome è stato ormai dimostrato dalla maggior parte delle ricerche epidemiologiche. Non c'è accordo unanime sulla modalità di trasmissione. In uno studio recente basato su trenta famiglie, Pauls e Leckman (1986) hanno osservato una modalità di trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una penetranza incompleta (dipendente anche dal sesso) e da un'espressività variabile, poiché i diversi individui possono presentare: (1) forme tipiche di sindrome di Gilles de la Tourette, (2) sindromi ticcose croniche o soltanto (3) disturbi ossessivo-compulsivi. Questi autori sostengono, infatti, che i disturbi ossessivo-compulsivi rappresentino a pieno titolo un'espressione fenotipica della sindrome di Gilles de la Tourette (Pauls e coll. 1986b).

I disturbi psichici

La tradizione di inquadrare i tic tra le forme di natura psicogena, che risale a Charcot (1885), ha alimentato i tentativi di evidenziare il ruolo di fattori psicologici scatenanti o comunque connessi con le sindromi ticcose. Oggi gli aspetti psicopatologici della sindrome di Gilles de la Tourette sono interpretati in modo opposto a quanto indicato dalla tradizione del secolo scorso. È ormai comunemente accettato, infatti, che i movimenti ticcosi non costituiscono l'espressione di un disagio psicologico, ma rappresentano l'espressione motoria di un disturbo organico, la cui fenomenologia comprende anche alterazioni del comportamento. Questo problema è stato riassunto in modo molto preciso da Bliss (1980), che ha sofferto per tutta la vita dei sintomi della sindrome di Gilles de la Tourette. Nell'analizzare i propri disturbi egli ha affermato che "i movimenti ticcosi non costituiscono l'unico messaggio. I movimenti ticcosi non sono né ritmici, né spasmodici, né involontari. Essi sembrano involontari poiché rappresentano la capitolazione istantanea ad uno stimolo sensoriale non apprezzato dal soggetto. I movimenti ticcosi possono essere riconosciuti ed interrotti dal soggetto in qualunque momento della loro esecuzione [...e,] anche se appaiono grotteschi e deplorevoli, non costituiscono affatto l'attività principale dei soggetti con la sindrome di Gilles de la Tourette".

Torup (1962), che ha inquadrato i tic come movimenti di natura funzionale, ha elencato la presenza di conflittualità in famiglia e le difficoltà economiche tra le cause scatenanti, ma ha ammesso che in un terzo dei casi non è possibile evidenziare alcuno di questi fattori. Secondo lo stesso autore, i bambini ticcosi hanno un'elevata incidenza di tratti psicopatologici: ipersensibilità (78% dei casi), irrequietezza (49%), insicurezza (37%), ansietà (27%), ossessività (27%). Nello studio di Corbett e coll. (1969), il confronto con un gruppo di bambini di pari età ha mostrato che i soggetti ticcosi hanno una maggior incidenza di tratti ossessivi (12,5%, contro 7,5%) e, in minor misura, di disturbi del linguaggio, di encopresi e di ipocondria. Debray-Ritzen e Dubois (1980) hanno invece osservato che il 17% dei loro pazienti presentava difficoltà della lettura e il 7% era balbuziente. In una recente serie di pubblicazioni, Comings e Comings (1987a, b, c, d, e) hanno valutato l'incidenza di diverse al-

terazioni psichiche e comportamentali in 246 pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette, ai quali hanno somministrato un questionario molto ricco. Essi hanno osservato una incidenza molto elevata di tratti psicopatologici nei bambini con sindrome di Gilles de la Tourette rispetto alla popolazione generale: i disturbi dell'attenzione con o senza iperattività sono 10 volte più frequenti, l'incidenza di balbuzie è 5 volte più frequente, la dislessia sei volte, i disturbi della condotta 17 volte, gli attacchi di panico 13 volte, le fobie ricorrenti tre volte, i disturbi ossessivo compulsivi cinque volte, la depressione 11 volte, la mania e l'ansietà grave venti volte. Secondo Comings (1987), perciò, la sindrome di Gilles de la Tourette è caratterizzata da una fenomenologia psichiatrica complessivamente molto ricca; essi hanno anche avanzato l'ipotesi che il gene della malattia si possa manifestare anche con un solo tratto psicopatologico e senza tic, il che renderebbe la sindrome di Gilles de la Tourette una delle malattie ereditarie più comuni, con una prevalenza di 1 caso ogni 100 persone. È difficile accettare una conclusione così eccessiva, che richiede ulteriori conferme dell'esistenza di un'associazione non casuale tra i diversi fattori studiati ed i tic. Le ricerche eseguite finora concordano solo sull'esistenza di un nesso causale tra i tic, i disturbi ossessivo-compulsivi e la difficoltà dell'attenzione con iperattività.

Le ricerche più recenti hanno accertato che nella sindrome di Gilles de la Tourette vi è un'elevata incidenza di disturbi ossessivi (cioè, di idee, pensieri o impulsi ricorrenti e persistenti) e compulsivi (cioè, da comportamenti ripetitivi eseguiti in modo rituale o stereotipato), che interessano circa la metà dei pazienti (Frankel e coll. 1986; Pitman e coll. 1987). Spesso è possibile osservare l'elaborazione ripetitiva di idee o di elementi di poco conto, la tendenza a toccare compulsivamente alcuni oggetti (ad esempio, i fornelli caldi, i coltelli, le cornici delle porte, i lampioni, il pavimento) o parti del corpo (ad esempio, i genitali, il seno, il viso, le labbra), oppure semplicemente un progressivo incremento ponderale dovuto ad un'eccesso compulsivo di alimentazione. Molti pazienti hanno difficoltà a distinguere quanta parte dei loro pensieri ossessivi derivi dalla malattia e quanto costituisca invece il loro patrimonio personale; questo fatto ne limita spesso l'autonomia e l'autocontrollo ed è fonte di frustrazione, irritabilità, impulsività e di atteggiamenti polemici. In uno studio su 250 casi, Comings e Comings (1985) hanno valutato che il 61% dei pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette era aggressivo e violento, e che il 16% dei maschi e il 6% delle femmine aveva atteggiamenti esibizionisti.

Pauls e coll. (1986b) hanno osservato un'incremento dell'incidenza di disturbi ossessivo-compulsivi nei parenti di primo grado di soggetti con sindrome di Gilles de la Tourette; questo dato è costante e non è in relazione con il fatto che il paziente presenti o meno sintomi ossessivo-compulsivi. Da qui deriva l'ipotesi che i disturbi ossessivo-compulsivi isolati rappresentino, particolarmente nei soggetti di sesso femminile, un'espressione fenotipica della sindrome di Gilles della Tourette. Pauls e coll. (1986b) hanno, infatti, calcolato che, se si accetta questa impostazione, la penetranza della malattia nelle donne cresce dal 56% (il valore legato alla sola presenza di tic) al 70%. Qualora si consideri che le forme ossessive ed i tic rappresentano espressioni fenotipiche diverse di uno stesso genotipo (che possono presentarsi indipendentemente o in forma associata) allora la trasmissione ereditaria acquista i caratteri delle forme a trasmissione autosomica dominante. A questo proposito è interessante notare che in alcuni pazienti con disturbi ossessivo-compulsivi è stata osservata la presenza di alterazioni morfologiche o funzionali del nucleo caudato. Sulla base di un aumento del consumo regionale di glucosio nel nucleo caudato e nella circonvoluzione orbitofrontale, Baxter e coll. (1987) hanno suggerito la possibilità che i disturbi ossessivo-compulsivi si associno ad una iperattività di queste regioni (si tratta, in pratica, del circuito or-

bitofrontale laterale). In un soggetto con lo stesso tipo di patologia, Weilburg e coll. (1989), invece, hanno osservato la presenza di un'atrofia della testa del nucleo caudato di sinistra. Più recentemente, Laplane e coll. (1989) hanno osservato pazienti con lesioni bilaterali dei gangli motori, segni frontali ed un comportamento ossessivo-compulsivo. Queste osservazioni non consentono ancora di tracciare ipotesi patogenetiche sul rapporto tra l'attività dei gangli motori e il comportamento ossessivo, ma sono indubbiamente molto suggestive.

Circa il 60% dei soggetti di sesso maschile con la sindrome di Gilles de la Tourette presenta difficoltà dell'attenzione con iperattività o impulsività. Dopo aver studiato diversi nuclei familiari, Comings e Comings (1984) hanno ritenuto che la sindrome possa manifestarsi anche soltanto con disturbi dell'attenzione ed in assenza di tic. Questa osservazione non è stata confermata da Pauls e Leckman (1986). Pauls e coll. (1986a) hanno anche calcolato che i disturbi dell'attenzione con iperattività sono otto volte più frequenti nei parenti dei soggetti con sindrome di Gilles de la Tourette e disturbi dell'attenzione con iperattività, di quanto lo siano nei parenti dei soggetti con sindrome di Gilles de la Tourette senza disturbi dell'attenzione e iperattività; essi hanno perciò ipotizzato che i due fenomeni siano indipendenti.

Terapia

Dopo i primi tentativi di curare le sindromi ticcose con terapie psicologiche o chirurgiche (si veda pag. 184), la scoperta dei farmaci neurolettici ha aperto la strada alle terapie farmacologiche. Seignot (1961) e Caprini e Melotti (1962) hanno pubblicato le prime osservazioni sull'efficacia del trattamento con aloperidolo. In seguito, sono stati usati molti altri farmaci neurolettici e, in particolare, la flufenazina (Goetz e coll. 1984) e la pimozide (Shapiro e Shapiro 1984). In un'alta percentuale di pazienti (60-80%; Shapiro e Shapiro 1982b), la somministrazione di questi farmaci provoca la riduzione immediata dei tic ed effetti duraturi per tutto il periodo di trattamento. Questa terapia è, però, limitata da tre fattori: (1) l'esistenza di pazienti che non rispondono al trattamento; (2) la comparsa di effetti collaterali, quali sedazione, parkinsonismo, aumento ponderale, ginecomastia, discinesie tardive; (3) l'alterazione di un precedente equilibrio di vita, come ha magistralmente descritto Sacks (1985) a proposito del caso di *witty ticcy Ray*.

Cohen e coll. (1979a, 1980a) hanno osservato che la clonidina (un farmaco ad azione anti-α-adrenergica) riduce i tic gestuali e vocali nel 40% dei pazienti con sindrome di Gilles de la Tourette e migliora le alterazioni comportamentali nel 50-70% di essi. Cohen e coll. (1981) hanno perciò suggerito che questo farmaco trovi un'indicazione specifica per controllare gli atteggiamenti compulsivi e l'irritabilità. D'altra parte, una recente osservazione di Goetz e coll. (1986b) ha posto in dubbio l'efficacia terapeutica della clonidina sui tic. La somministrazione di altri farmaci, quali ad esempio i sali di litio, ha dato finora risultati alquanto discutibili (Van Woert e coll. 1982).

IPERECPLESSIE

Sindrome sussultoria

I pazienti affetti da sindrome sussultoria possono condurre una vita perfettamente normale, poiché i disturbi si manifestano solo in seguito a stimoli capaci di evocare reazioni di soprassalto. La soglia di risposta presentata dai soggetti con iperecplessia è inferiore a quella degli altri individui, ma la vita normale è parca di stimoli adeguati ad indurre reazioni iperecplessiche. In questa sindrome sono sempre presenti vocalizzazioni. I segni tipici sono stati descritti da Beard (1878) in occasione del quarto congresso della società neurologica ameri-

Tab. 76 - Diagnosi differenziale tra le iperecplessie e la sindrome di Gilles de la Tourette.

Sintomo	*Iperecplessie*	*Sindrome di Gilles de la Tourette*
Reazione iperecplessica	+	-
Obbedienza compulsiva[1]	+	+
Ecoprassia[2]	+	+
Ecolalia[3]	+	+
Coprolalia	+	+
Tic spontanei	-	+

1 Esecuzione compulsiva di ordini su comando verbale.
2 Ripetizione compulsiva di movimenti osservati.
3 Ripetizione compulsiva di stimoli vocali.

cana. Egli ha osservato che il disturbo compare in età infantile, colpisce prevalentemente i soggetti di sesso maschile, ha carattere familiare e dura per tutta la vita. Il quadro clinico è caratterizzato dalla comparsa di salti violenti in seguito a rumori improvvisi o a stimoli inattesi; questi fenomeni parossistici non si presentano mai spontaneamente e non si associano mai a perdita di coscienza. In alcuni pazienti è possibile osservare anche ecolalia, ecoprassia ed obbedienza compulsiva. Beard (1880b) ha descritto questi fenomeni in modo molto chiaro: "Ho trovato due sussultanti tra i dipendenti dell'albergo. Su uno di loro, un uomo di ventisette anni, ho eseguito i seguenti esperimenti. Mentre era seduto su di una sedia, con in mano un coltello con cui si accingeva a tagliare il tabacco, l'ho colpito sulla spalla e gli ho detto «lancialo!». Con la rapidità di un colpo di pistola, quest'uomo ha lanciato il coltello, ha centrato una stecca che gli era dirimpetto, e, contemporaneamente, ha ripetuto il comando «lancialo!» con l'aria di un ordine misto a paura. Poco dopo, mentre riempiva la sua pipa di tabacco, gli ho dato un colpetto sulla spalla e ho ripetuto «lancialo!». Ha immediatamente lanciato la pipa e il tabacco, che sono finiti sull'erba diversi metri più avanti, e, con la stessa esplosiva immediatezza mostrata in precedenza, ha ripetuto, urlando, il mio comando".

Ancora con le parole di Beard (1878): "[Il paziente] era in piedi in prossimità di un altro impiegato dell'albergo; al mio ordine «colpisci!» egli lo ha immediatamente colpito con un violento pugno sulla guancia. Allora, l'ho condotto nella mia stanza, un posto tranquillo in cui eseguire altri esperimenti. [...] Senza preavviso l'ho colpito sulla spalla o sul dorso, oppure gli ho dato un calcetto: ogni volta che riceveva uno di questi colpi scrollava bruscamente una sola o entrambe le spalle, oppure muoveva le braccia, talora associando un grido. Sapeva che io lo stavo studiando e che i colpi provenivano da me; ciononostante non poteva evitare di compiere un saltello o di eseguire un movimento, come nelle reazioni di soprassalto. [...] Ho sperimentato con lui il fenomeno della ripetizione del linguaggio. Se gl'impartivo un comando con voce brusca e decisa lo ripeteva, così come lo aveva udito, nello stesso istante in cui lo eseguiva. [...] L'uso di lingue diverse non faceva differenza. L'ho cimentato con il primo verso dell'Iliade di Omero e con il primo verso dell'Eneide di Virgilio. Nonostante si trattasse di due lingue che egli, naturalmente, non conosceva, il suono veniva ripetuto immediatamente con un grido. [...] Era però necessario che lo stimolo fosse di breve durata e che fosse pronunciato seccamente: dovevo pronunciare al massimo una o due parole; certamente un verso intero o anche metà verso costituivano uno stimolo non appropriato. La maggior parte di questi soggetti è estremamente sensibile al solletico".

Molte altre descrizioni hanno dimostrato che questa sindrome è ubiquitaria, ha carattere familiare e corrisponde a quadri clinici descritti in molti paesi con denominazioni dialettali, come già riferito (Hammond 1884; Thorne 1944; Yap 1952; Stevens 1965; Rabinovitch 1965; Kunkle 1965, 1967; Simons 1980). I reperti di laboratorio sono del tutto normali; l'elettroencefalogramma non mostra alterazioni neppure quando si evochi la reazione di soprassalto, l'analisi del liquor è nella norma (Stevens 1965). La somministrazione di farmaci anticonvulsivi, neurolettici, o sedativi non modifica il quadro. Basandosi semplicemente su inserzioni in quotidiani locali, Simons (1980) è riuscito a rintracciare 12 persone dotate di reazioni di soprassalto particolarmente vivaci; oltre alla reazione di soprassalto, in questi pazienti è stato possibile osservare anche sintomi accessori, quali l'emissione di grida acute, di bestemmie, la coprolalia, il lancio di oggetti, l'assunzione di posture da lottatore.

Malattia da soprassalto

La malattia da soprassalto è stata descritta per la prima volta da Kirstein e Silfverskiöld (1958) come una forma comiziale: si trattava di due sorelle, del loro padre, e della figlia di una di loro, che andavano incontro a cadute improvvise e violente in seguito ad affaticamento, a paura od a sorpresa. Tre di questi pazienti soffrivano anche di mioclono notturno. In seguito, Kok e Bruyn (1962) hanno attirato l'attenzione su di una malattia ereditaria che aveva colpito 29 soggetti in sei generazioni, nell'ambito di una famiglia tedesco-olandese di 127 membri. Questa famiglia è stata poi descritta in dettaglio da Suhren e coll. (1966). Gli individui malati possiedono una reazione di soprassalto spiccatamente vivace, che viene scatenata da stimoli visivi, acustici o propriocettivi normalmente ben tollerati dagli individui normali. Secondo questi autori, la malattia può manifestarsi in forma lieve o completa.

La **forma lieve** consiste essenzialmente in una reazione di soprassalto particolarmente accentuata. Nella **forma grave**, appena i pazienti sono sottoposti alla reazione di soprassalto presentano una rigidità muscolare diffusa e di breve durata, associata alla perdita del controllo posturale volontario, cosicché essi cadono a terra come statue, con le braccia estese al loro fianco, senza avere la possibilità di compiere gesti protettivi. Appena a terra, il tono muscolare e il controllo motorio volontario tornano normali senza che vi sia mai stata perdita di coscienza. Kirstein e Silfverskiöld (1958), in realtà, hanno descritto una breve perdita di coscienza in associazione con la caduta; tuttavia, è probabile che questo sintomo fosse legato al trauma cranico. Si verifica occasionalmente incontinenza urinaria, che è forse in relazione all'incremento della pressione addominale che si associa alla rigidità in estensione. Nella forma grave è anche possibile osservare la presenza di una rigidità diffusa di natura transitoria che compare in età infantile quando i bambini vengono accuditi. Si tratta di un aumento riflesso del tono flessore, che non è mai presente durante il sonno, e si riduce gradualmente dopo il primo anno di vita, quando aumenta l'attività motoria volontaria. In questa fase è in genere presente, in modo particolarmente caratteristico, una sindrome mioclonica dell'addormentamento che dura pochi mesi. Questa consiste in scatti mioclonici dei quattro arti, dotati di tale forza da sollevare il bambino dal letto anche di diversi centimetri; i movimenti cessano man mano che il sonno diventa profondo.

La forma neonatale di questa malattia corrisponde alla sindrome descritta da Klein e coll. (1972) come una variante congenita ed ereditaria della sindrome dell'uomo rigido (si veda pag. 292). Si tratta di bambini in cui la rigidità muscolare compare poche ore dopo la nascita, che non riescono a muoversi carponi, ma si spostano con le braccia rimanendo in posizione seduta, e tardano a camminare. Sono anche presenti rigidità, un'aumentata consistenza dei muscoli del cingolo scapolare ed una ca-

ratteristica espressione triste del volto. Lingam e coll. (1981) hanno osservato che la sindrome del bambino rigido corrisponde in realtà all'espressione infantile della malattia da soprassalto. In questi bambini c'è un'elevata incidenza di ernie ombelicali e di altri distretti (verosimilmente in rapporto all'incremento della pressione addominale), e può comparire apnea in seguito a spasmi dei muscoli respiratori (in un paziente di Kurczynski 1983, questo fenomeno è stato fatale).

Le forme lieve e grave della malattia coesistono nella stessa famiglia (Suhren e coll. 1966; Andermann e coll. 1980); tuttavia, nonostante i genitori con forma lieve possano avere figli con la forma grave, e viceversa, i fratelli sono in genere colpiti tutti dalla stessa forma clinica. Sulla base di queste considerazioni, Suhren e coll. (1966) hanno ipotizzato che le due forme rappresentino espressioni fenotipiche diverse dello stesso gene autosomico dominante. La malattia può comparire anche in modo sporadico, come indicato da uno studio condotto da Gastaut e Villeneuve (1967) su 12 pazienti.

Epilessia da soprassalto

Alajouanine e Gastaut (1955) hanno descritto due tipi di crisi epilettiche scatenate dalla reazione da soprassalto in pazienti con emiparesi o tetraparesi dovuta ad encefalopatia infantile. (1) La sincinesia da soprassalto, è caratterizzata da contrazioni toniche della durata di 5-10 s, che compaiono nel lato colpito, in assenza di altri segni clinici o elettroencefalografici di attività epilettica. (2) L'epilessia da soprassalto, in cui vi sono, invece segni clinici o elettroencefalografici indicativi di attività comiziale. La demarcazione tra le due sindromi è alquanto artificiale, come osservato da Bancaud e coll. (1967, 1975).

In seguito Gastaut e Villeneuve (1967) e Ohtahara e coll. (1971) hanno descritto le manifestazioni epilettiche indotte dalla reazione di soprassalto in alcuni pazienti colpiti da epilessia generalizzata. L'epilessia da soprassalto è stata poi descritta in associazione con la sindrome di Sturge-Weber (Nakamura e coll. 1975) e con la sindrome di Down (Gimeñez-Roldañ e Martin 1980). È nozione comune che la reazione di soprassalto possa scatenare crisi comiziali nei pazienti con epilessia parziale. Gastaut e Tassinari (1966), Gastaut e Villeneuve (1967) e Gimeñez-Roldañ e Martin (1979) hanno osservato che la reazione di soprassalto può provocare anche scariche punta-onda generalizzate, accompagnate da movimenti clonici massivi, in pazienti con encefalopatie diffuse. In sintesi, perciò, la reazione di soprassalto rappresenta un fattore attivante l'attività comiziale in talune forme epilettiche associate ad encefalopatie. Questi pazienti non presentano necessariamente una reazione di soprassalto clinicamente accentuata.

ALTRE FORME MORBOSE

Malattia di Hallervorden-Spatz

Hallervorden e Spatz (1922) hanno descritto dodici bambini appartenenti ad una stessa famiglia, che hanno presentato una malattia non descritta prima di allora. I sintomi erano comparsi tra i 7 e i 9 anni di età con disturbi dell'andatura causati da anomalie posturali dei piedi e da rigidità degli arti inferiori, a cui seguiva la comparsa di disartria e di deterioramento intellettivo. Una bambina presentava anche movimenti coreoatetosici, difficoltà di deglutizione ed ipertonia muscolare assiale e degli arti. In due pazienti è stata anche osservata un'atrofia muscolare distale, in uno vi erano segni piramidali. Due sorelle gemelle presentavano una pigmentazione cutanea grigio bruna. Tutti i pazienti sono morti ad un'età compresa tra 16 e 27 anni. Lo studio neuropatologico di due casi ha rivelato la presenza di un'abbondante colorazione color ruggine del globo pallido e della parte reticolata della sostanza nera, visibili anche a livello macroscopico. La colorazione era dovuta ad un accu-

mulo patologico di ferro, che può essere dimostrato nelle stesse regioni con metodiche istochimiche. L'esame istologico ha rivelato la presenza di altre anomalie peculiari: l'accumulo di pigmenti granulari nei neuroni, negli astrociti iperplasici, nelle cellule microgliali o nel parenchima extracellulare; la presenza di concrezioni extracellulari a forma di mora, che si colorano intensamente con l'ematossilina e costituiscono il cosiddetto pseudocalcio (Hallervorden e Spatz 1922; Hallervorden 1924). Gli autori hanno ritenuto che questi reperti indichino la presenza di un accumulo patologico di prodotti metabolici normali.

Hallervorden e Spatz (1922) hanno anche osservato le peculiari alterazioni che sarebbero state successivamente denominate corpi sferoidi. Con le colorazioni per gli assoni questi hanno l'aspetto di strutture tondeggianti di dimensioni variabili, spesso maggiori di quelle dei pericari. I corpi sferoidi hanno generalmente un aspetto omogeneo, ma in alcuni casi sono costituiti da un nucleo compatto circondato da un anello poroso e in altri somigliano ad un favo ripieno di granuli di pigmento. Gli autori hanno ritenuto che queste formazioni costituiscano rigonfiamenti assonici destinati ad essere riassorbiti e sostituiti da cellule gliali. Nonostante Hallervorden e Spatz (1922) non abbiano osservato una grave demielinizzazione del globo pallido, essi hanno sottolineato la somiglianza del quadro neuropatologico di questa malattia con lo stato dismielinico descritto da Vogt e Vogt (1920; si veda pag. 152) e con i casi anatomoclinici descritti da Fischer (1911) e da Rothmann (1915).

Dopo la descrizione di Hallervorden e Spatz (1922) questa forma morbosa è stata accettata unanimemente come un'entità nosografica autonoma. Pertanto, negli anni successivi, sono stati descritti numerosi altri casi della malattia di Hallervorden-Spatz caratterizzati da reperti clinici e neuropatologici simili a quelli osservati nella descrizione originale. In seguito, Seitelberger (1952) ha osservato che la presenza di corpi sferoidi nella malattia di Hallervorden-Spatz è l'espressione di un'alterazione del metabolismo proteico. Negli anni successivi, lo stesso autore ha definito il quadro neuropatologico della distrofia neuroassonica, ha affermato che questa costituisce il reperto patognomonico della malattia di Hallervorden-Spatz (Seitelberger 1957) ed ha descritto una forma adolescenziale della stessa malattia (Seitelberger e Gross 1957). Le ricerche successive, basate su di un'ampia casistica di reperti neuropatologici, hanno poi consentito a Seitelberger (1966) di osservare che la distrofia neuroassonica rappresenta una lesione neuropatologica elementare dovuta all'alterazione dei meccanismi di trasporto assonico retrogrado; questa lesione colpisce preferenzialmente i gangli motori e rappresenta il reperto neuropatologico caratteristico di più di una forma morbosa. La distrofia neuroassonica è caratterizzata dalla comparsa di particolari rigonfiamenti assonici, che contengono diversi tipi di materiale strutturato. I rigonfiamenti compaiono inizialmente nei terminali e procedono poi molto lentamente in direzione retrograda lungo l'assone, in direzione del pericario, senza raggiungere mai la porzione prossimale dell'assone. I rigonfiamenti di dimensioni maggiori costituiscono gli sferoidi assonici, che ad un certo punto perdono di continuità con l'assone e vanno incontro a degenerazione. La distrofia colpisce anche i dendriti, che presentano rigonfiamenti e corpi sferoidi. Seitelberger e Jellinger (1977) hanno confermato la specificità di questo quadro neuropatologico, poiché hanno dimostrato che i rigonfiamenti della distrofia neuroassonica hanno caratteristiche morfologiche diverse da quelle dei rigonfiamenti assonici reattivi, rigenerativi e degenerativi.

Le ricerche di Seitelberger hanno gettato nuova luce su questa forma morbosa, definita inizialmente come una sindrome anatomoclinica caratterizzata da un abnorme accumulo di ferro in alcuni gangli motori e poi come una patologia distrofica del neuropilo. Dooling e coll. (1974) hanno cercato di chiarire il rapporto tra la sintomatologia ed il quadro neu-

Tab. 77 - Forme morbose caratterizzate da distrofia neuroassonica.

Forme idiopatiche
Malattia di Hallervorden Spatz
Distrofia neuroassonica infantile (malattia di Seitelberger)
Distrofia neuroassonica tardo-infantile e giovanile
Leucodistrofia neuroassonica

Forme secondarie
Encefalopatia alcolica
Morbo di Parkinson
Morbo di Wilson
Mucoviscidosi
Atresia biliare congenita
Alterazioni congenite del metabolismo
- Malattia di Tay-Sachs
- Malattia dei capelli nodosi (di Menkes)
- Glicogenosi V
- Distrofia spongiosica

ropatologico, poiché hanno distinto quattro forme nosografiche: Ia, casi tipici, con incidenza familiare; Ib, casi tipici, privi di incidenza familiare; II, casi tipici, senza lesioni nella sostanza nera; III, casi clinicamente atipici, con reperto neuropatologico tipico. Secondo Dooling e coll. (1974), le caratteristiche cliniche della malattia sono caratterizzate da: (1) movimenti involontari generalmente di tipo coreoatetosico o tremorigeno, con comparsa tardiva di distonia, con rigidità e talora anche segni piramidali; (2) deterioramento intellettivo con comparsa di demenza; (3) esordio in età infantile o adolescenziale ed evoluzione lenta, ma inevitabilmente progressiva, che porta a morte in media dopo 15 anni di decorso; (4) trasmissione ereditaria, generalmente di tipo autosomico recessivo. Sono stati descritti anche casi tipici caratterizzati da peculiarità di decorso clinico o dell'età di esordio. Jellinger e Neumayer (1972), ad esempio, hanno descritto un caso clinico esordito a 55 anni con una sintomatologia di tipo parkinsoniano e deceduto a 68 anni.

Non esistono esami strumentali che possano aiutare a porre diagnosi di malattia di Hallervorden-Spatz durante la vita. Lo studio con risonanza magnetica nucleare può consentire di rivelare alterazioni di segnale dovute all'accumulo di ferro nei gangli motori (Littrup e Gebarski 1985; Sethi e coll. 1987). La diagnosi si basa comunque sulla disponibilità del reperto autoptico del paziente o di un suo parente colpito dalla malattia. La malattia di Hallervorden-Spatz deve essere distinta dalle altre forme cliniche in cui la distrofia neuroassonica deriva da alterazioni trofiche e metaboliche dei neuroni (tabella 77).

Degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana

Si tratta di una malattia degenerativa alquanto rara, descritta per la prima volta da Titeca e van Bogaert (1946), che è caratterizzata dalla degenerazione contemporanea dei fasci dentatorubrale e pallidosubtalamico (o pallidoluysiano). Titeca e van Bogaert (1946), Smith e coll. (1958), Verhaart (1958) e Neumann (1959) hanno complessivamente descritto cinque casi, caratterizzati dalla coesistenza di atassia e di movimenti coreoatetosici o ballici e da una notevole variabilità di decorso clinico. Le caratteristiche anatomocliniche di queste e di altre osservazioni sono state analizzate da Smith (1975), il quale ha osservato che non è possibile delineare un quadro clinico paradigmatico. I sintomi esordiscono in genere tra i venti e i trent'anni (ma possono

comparire anche più tardivamente, nella mezza età, come nel caso di Smith e coll. 1958, oppure oltre) e sono caratterizzati da: (1) movimenti coreici, che talora nelle fasi iniziali interessano il distretto orofacciale e colpiscono comunque sempre gli arti fino ad assumere una notevole intensità (movimenti ballici); (2) distonia con distribuzione generalmente assiale; (3) segni cerebellari, caratterizzati prevalentemente da atassia. L'insieme di questi segni provoca spesso la comparsa di alterazioni precoci dell'andatura, che diviene bizzarra e complessa. Generalmente non compaiono mioclonie, crisi epilettiche o deterioramento intellettivo. Il quadro clinico è progressivo e conduce alla invalidità motoria totale.

Il quadro neuropatologico è caratterizzato dall'assenza di alterazioni a carico della corteccia cerebrale, del centro semiovale, del talamo e del neostriato. Nel globo pallido, invece, che ha un aspetto evidentemente raggrinzito, è presente una grave perdita cellulare associata a gliosi, che colpisce in particolare la parte laerale. Vi è un'atrofia delle fibre efferenti del globo pallido ed una perdita cellulare con gliosi nel nucleo subtalamico. Nel tronco encefalico le lesioni sono localizzate prevalentemente nel tegmento mesencefalico, ma risparmiano la sostanza nera. Anche il peduncolo cerebrale (che contiene il fascio corticospinale) non mostra alterazioni di rilievo. È possibile osservare, invece, un'evidente gliosi del nucleo rosso e l'atrofia dei peduncoli cerebellari superiori. Nel cervelletto, i nuclei dentato e fastigiale mostrano una evidente degenerazione delle cellule nervose e una gliosi reattiva.

A partire dagli anni Settanta, in Giappone sono stati segnalati, in numero crescente, nuovi casi di degenerazione dentato-rubro-pallidoluysiana. La revisione critica della sintomatologia di questi pazienti ha indotto Iizuka e coll. (1984) a distinguere tre forme cliniche.

La **forma atassico-coreoatetosica** include, tra gli altri, il caso di Titeca e van Bogaert (1946), il caso di Smith e coll. (1958), il caso di Verhaart (1958) e i due casi di Neumann (1959). La sintomatologia esordisce con segni cerebellari, in genere con una atassia di rilievo, a cui segue l'insorgenza di una sintomatologia coreoatetosica, che costituisce il quadro clinico dominante. Non compaiono mai disturbi mentali né mioclono. Secondo Iizuka e coll. (1984) sono sempre presenti alterazioni della motilità oculare estrinseca, quali opsoclono, rallentamento dei movimenti oculari o nistagmo.

La **forma pseudo-Huntington** è caratterizzata da una insorgenza precoce della sintomatologia coreica, dopo un breve periodo caratterizzato da sintomi cerebellari, a cui si accompagnano alterazioni psichiche di notevole rilievo. Queste sono caratterizzate da un disturbo di personalità, dalla comparsa di idee deliranti, da negativismo e, infine, da demenza. Si tratta di una forma ereditaria con trasmissione a carattere dominante, che è stata finora osservata soltanto in Giappone (Sakamoto e coll. 1971; Kobayashi e coll. 1975; Matsushita e coll. 1977). L'associazione di movimenti coreici, demenza ed ereditarietà spiega la facilità con cui questa forma clinica possa essere scambiata per la malattia di Huntington (Sakamoto e coll. 1971); il reperto neuropatologico, però, non lascia adito a dubbi.

La **forma mioclonica** si presenta come un'epilessia mioclonica, ma ha un quadro neuropatologico identico a quello delle altre forme di degenerazione dentato-rubro-pallidoluysiana (Naito e Oyanagi 1982; Pfeiffer e McComb 1985; Suzuki e coll. 1985). Sono tutte forme ereditarie di tipo autosomico dominante. Clinicamente presentano mioclonie, crisi comiziali, demenza, disartria e atassia.

Nonostante la semeiologia sia alquanto diversa, le tre forme cliniche sono sempre caratterizzate dalla degenerazione combinata dei fasci efferenti dal nucleo dentato e dal globo pallido. Nella forma atassico-coreoatetosica e, in misura minore, nella forma mioclonica si associano vistose lesioni del tegmento ponti-

no e mesencefalico, con degenerazione del collicolo superiore, del grigio centrale e della sostanza reticolare. Le alterazioni tegmentali non sono presenti, invece nella forma pseudo-Huntington. In aggiunta, nelle diverse forme cliniche è possibile osservare anche reperti anatomici in comune con l'atassia di Friedreich (degenerazione dei fasci spinocerebellari e dei cordoni posteriori), che fanno pensare all'esistenza di forme di passaggio con questa entità morbosa.

Degenerazioni pallido-luysio-nigriche

Hunt (1917) ha descritto quattro casi di parkinsonismo giovanile, di uno dei quali ha anche studiato il reperto neuropatologico. La sintomatologia era caratterizzata da tremore a riposo e da rigidità, comparsi all'età di 15 anni e progrediti gradualmente. Il quadro istologico era caratterizzato dalla degenerazione dei neuroni di grandi dimensioni localizzati nel globo pallido e nel putamen e dall'atrofia dell'ansa lenticolare e del fascio pallidosubtalamico. Hunt (1917) ha ritenuto che questa malattia del globo pallido senza interessamento della sostanza nera rappresentasse una "atrofia primaria dei sistemi efferenti del globo pallido". Nel capitolo precedente è stato già riferito come queste osservazioni abbiano contribuito ad avvalorare la "teoria pallidale" sulla patogenesi del morbo di Parkinson (pag. 205); oggi è chiaro che i pazienti osservati da Hunt (1917) non fossero affetti da morbo di Parkinson. Alcuni anni dopo, van Bogaert (1930) ha osservato una giovane in cui all'età di 7 anni erano comparsi tremore, distonia e coreoatetosi; il quadro neuropatologico ha rivelato una grave degenerazione del corpo striato, con perdita dei neuroni di grandi dimensioni contenuti nel neostriato e nel globo pallido, un interessamento più lieve del nucleo subtalamico e della sostanza nera, l'atrofia dell'ansa lenticolare e dei fasci striopallidale, strionigrico e pallidoluysiano. Negli anni successivi, lo stesso autore ha descritto altri casi anatomoclinici caratterizzati da lesioni atrofiche isolate del globo pallido e da quadri clinici diversi (De Vos e van Bogaert 1934; Bouché e van Bogaert 1935; van Bogaert e Scherer 1936; van Bogaert 1941). In seguito, in una revisione dei casi di atrofia pallidale e pallidoluysiana, van Bogaert (1946) ha distinto i quadri da lui osservati da quelli descritti da Hunt. L'eponimo "malattia di van Bogaert" è stato da allora usato per descrivere queste forme anatomocliniche. Questi ed altri casi descritti da van Bogaert e da altri autori sono stati poi rivalutati da Jellinger (1968, 1986b).

Si tratta di forme degenerative molto rare a carattere ereditario, che sono generalmente trasmesse con modalità autosomica recessiva. La diagnosi si basa sulla dimostrazione neuropatologica delle lesioni tipiche e sulla presenza di familiarità. Il quadro clinico non è caratteristico, poiché presenta una combinazione di diversi segni motori che esordiscono alla fine della prima o all'inizio della seconda decade di vita, ma possono anche comparire più tardi. Sono generalmente presenti rigidità progressiva ed alterazioni posturali in associazione con coreoatetosi e tremore. I segni piramidali ed il deterioramento mentale sono, invece, incostanti. La comparsa di ballismo riflette l'interessamento del nucleo subtalamico. Sono in genere presenti alterazioni posturali, che si instaurano gradualmente e sono caratterizzate da una contrattura in flessione o in semiflessione degli arti.

Lo studio neuropatologico mostra la presenza di una degenerazione sistemica bilaterale del globo pallido, del nucleo subtalamico e dei loro fasci di proiezione. Il quadro istologico mostra una progressiva perdita di cellule nervose e di fibre e la presenza di una gliosi riparativa. L'entità delle lesioni è molto variabile per intensità ed estensione. Accanto alle forme di degenerazione pallidale e pallidoluysiana isolate è possibile osservare anche forme associate a lesione di altri gangli motori, a degenerazione spinocerebellare oppure a lesione dei motoneuroni (Jellinger 1986b).

Emispasmo facciale

L'emispasmo facciale è stato descritto per la prima volta come entità nosografica da Gowers (1886). Più recentemente, Ehni e Woltman (1945) hanno raccolto una casistica molto ampia. Compare in genere nella mezza età. È caratterizzato da contratture cloniche dei muscoli innervati dal nervo facciale. Gli spasmi clonici si ripetono in modo irregolare e possono fondersi in contratture toniche prolungate, che possono durare anche diversi minuti. Frequentemente è possibile osservare movimenti sincinetici dei muscoli innervati da più branche del settimo nervo, generalmente lo zigomatico ed il mandibolare. Gli spasmi sono spontanei, ma possono essere attivati dall'attività volontaria, ad esempio l'ammiccare o il sorridere. Il quadro clinico interessa soltanto i distretti innervati dal settimo nervo; i sintomi possono attenuarsi spontaneamente, il che accade di rado ed ha generalmente carattere transitorio. L'emispasmo facciale esordisce tipicamente con contrazioni ripetitive dei muscoli orbicolari dell'occhio. Il disturbo si accentua progressivamente per intensità e frequenza ed interessa gradualmente la maggior parte degli altri muscoli innervati dal nervo facciale, ivi compresi il muscolo frontale ed il platisma. La sintomatologia è quasi sempre unilaterale. Gli spasmi consistono generalmente in contrazioni cloniche ed irregolari, che si susseguono con carattere parossistico e durano generalmente alcuni secondi, ma talora possono prolungarsi per molti minuti o anche per ore. Molti pazienti riferiscono la presenza degli spasmi anche durante la notte, il che rende loro difficile dormire.

L'emispasmo facciale è caratterizzato da tre principali aspetti neurofisiologici. In primo luogo, gli spasmi clonici sono caratterizzati da scariche di unità motorie normali con attività ripetitiva ad alta frequenza (fino a 400 Hz) o con un aspetto di interferenza (Hjorth e Willison 1973). Le scariche di attività muscolare durano generalmente non meno di 20 ms e, se si ripetono, possono fondersi in spasmi tonici prolungati. In secondo luogo, la stimolazione di una branca del nervo facciale provoca la comparsa di attività nei muscoli innervati dalle altre branche, forse per trasmissione efaptica (Nielsen 1984). Infine, le risposte provocate dalla stimolazione del nervo facciale sono spesso seguite da scariche postume presumibilmente dovute ad autoeccitazione (Nielsen 1984).

L'emispasmo facciale può derivare da lesioni compressive esterne al nervo (ad esempio, aneurismi, malformazioni arteriovenose o neoplasie), che frequentemente sono situate nell'angolo pontocerebellare. L'emispasmo postparalitico rappresenta una sequela della paralisi periferica del facciale e colpisce, anche a distanza di tempo, dopo la guarigione dell'episodio paralitico. Lo spasmo criptogenetico è probabilmente prodotto, nella maggior parte dei casi, da lesioni difficili da evidenziare, ad esempio compressioni causate da vasi sanguigni aberranti. Sono stati proposti due possibili meccanismi patogenetici dell'emispasmo facciale. Il primo implica l'esistenza di una ipereccitabilità del nucleo del nervo facciale (Ferguson 1978); il secondo meccanismo, che implica l'esistenza di una trasmissione efaptica tra gli assoni (Woltman e coll. 1951), riscuote oggi maggior credito (Nielsen 1984; Nielsen e coll. 1984).

La terapia farmacologica non produce in genere risultati soddisfacenti. Il trattamento con carbamazepina può dare qualche beneficio, ma non è risolutivo. Il trattamento con tossina botulinica produce un'attenuazione della sintomatologia, che non ha carattere duraturo (Tolosa e coll. 1988b). Nei casi in cui si dimostri la presenza di una lesione compressiva è indicato il trattamento chirurgico per decomprimere il nervo. Alcuni autori hanno suggerito l'opportunità di trattare con decompressione anche le forme criptogenetiche (Jannetta e coll. 1977).

BIBLIOGRAFIA

Achard P. (1921) *L'encéhalite léthargique*. Parigi: J.-B. Baillière.

Ackmann J.J., Sances A., Larson S.J., Baker J.B. (1977) Quantitative evaluation of long-term Parkinson tremor. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 24: 49-56.

Adam J., Marsden C.D., Merton P.A., Morton H.B. (1976) The effect of lesions in the internal capsule and the sensorimotor cortex on servo action in the human thumb. *J. Physiol. (London)*, 254: 27-28.

Adams R.D. (1968) The striatonigral degenerations. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North Holland Publishing Company. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 694-702.

Adams R.D., Foley J.M. (1949) The neurological changes in the more common types of severe liver diseases. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 74: 217-219.

Adams R.D., Foley J.M. (1953) The neurological disorder associated with liver disease. In *Metabolic and toxic diseases of the nervous system*, a cura di H.H. Merritt, C.C. Hare. Baltimora: Williams & Wilkins, pp. 198-237.

Adams R.D., Salam-Adams M. (1986) Striatonigral degeneration. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 205-212.

Adams R.D., van Bogaert L., Van der Eecken H. (1961) Dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striée. *Psychiatrie et Neurologie (Basel)*, 142: 219-259.

Adams R.D., van Bogaert L., Van der Eecken H. (1964) Striato-nigral degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 23: 584-608.

Adams R.D., Victor M. (1986) *Priciples of neurology*, terza edizione. New York: McGraw-Hill.

Adrian E.D., Moruzzi G. (1939) Impulses in the pyramidal tract. *J. Physiol. (London)*, 97: 153-199.

Afsharpour S. (1985) Light microscopic analysis of Golgi-impregnated rat subthalamic neurons, *J. Comp. Neurol.*, 236: 1-13.

Aghajanian G.K., Bunney B.S. (1973) Central dopaminergic neurons: neurophysiological identification and responses to drugs. In *Frontiers in catecholamine research*, a cura di S.H. Snyder, E. Usdin. New York: Pergamon, pp. 643-648.

Agid Y., Bonnet A.M., Pollak P., Signoret J.L., Lhermitte F. (1979) Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 570-572.

Agid Y., Javoy F., Glowinski J. (1973) Hyperactivity of remaining dopaminergic neurons after destruction of the nigrostriatal dopaminergic system in the rat. *Nature New Biol.*, 245: 150-151.

Agid Y., Javoy-Agid F., Ruberg M. (1987) Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 166-230.

Agid Y., Javoy-Agid F., Ruberg M., Pillon B., Dubois B., Duyckaerts C., Hauw J.-J., Baron J.-C., Scatton B. (1986) Progressive supranuclear palsy: anatomoclinical and biochemical considerations. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 191-206.

Agnoli A., Carta A., Stocchi F., Brughitta G., Giorgi L., Ruggieri S. (1989) Latest therapeutic strategies in complicated Parkinson's disease. In *Parkinsonism and aging*, a cura di D.B. Calne, G. Comi, D. Crippa, R. Horowski, M. Trabucchi. New York: Raven. *Aging*, 36: 287-292.

Aigner B.R., Mulder D.W. (1960) Myoclonus. Clinical significance and an approach to classification. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 2: 600-615.

Akagi K., Powell E.W. (1968) Differential projections of habenular nuclei. *J. Comp. Neurol.*, 132: 263-274.

Akert K. (1964) Comparative anatomy of frontal cortex and thalamofrontal connections. In *The frontal granular cortex and behavior*, a cura di J.M. Warren, K. Akert. New York: McGraw-Hill, pp. 372-396.

Alajouanine T., Gastaut H. (1955) La syncinésie-sursaut et l'épilepsie-sursaut à déclanchement sensoriel ou sensitif inopiné. *Rev. Neurol. (Paris)*, 93: 29-41.

Alajouanine T., Thurel R., Wolfromm R. (1944) Myoclonies rythmiques du voile, de la glotte et du diaphragme, survenant par accès périodiques et se traduisant par du hoquet. *Rev. Neurol. (Paris)*, 76: 96-97.

Albanese A. (1982) Dopaminergic and non-dopaminergic mesencephalo-septal and mesencephalo-accumbens neurons in the rat. *Neuroscience*, 7: S4.

Albanese A. (1990) The extrapyramidal system, motor ganglia and movement disorders. *Reviews in the Neurosciences*, in corso di stampa.

Albanese A., Altavista M.C. (1984) Neuropeptides in dopamine-containing regions of the brain. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 5: 391-404.

Albanese A., Altavista M.C., Gozzo S., Rossi P., Colosimo C., Bentivoglio A.R., Perretta G., Elia M., Monaco V., Macchi G. (1990) Chronic administration of MPTP to marmosets. In *Parkinson's disease: anatomy, pathology and therapy*, a cura di M.B. Streifler, A.D. Korczyn, E. Melamed, M.B.H. Youdim, New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 53: 239-244.

Albanese A., Altavista M.C., Rossi P. (1986) Organization of central nervous system dopaminergic pathways. *J. Neural Transm. Suppl.*, 22: 3-17.

Albanese A., Bentivoglio M. (1982) The organization of dopaminergic and non-dopaminergic mesencephalo-cortical neurons in the rat. *Brain Res.*, 238: 421-425.

Albanese A., Butcher L.L. (1979) Locus ceruleus somata contain both acetylcholinesterase and norepinephrine: direct histochemical demonstration on the same tissue section. *Neurosci. Lett.*, 14: 101-104.

Albanese A., Butcher L.L. (1980) Acetylcholinesterase and catecholamine distribution in the locus ceruleus of the rat. *Brain Res. Bull.*, 5: 127-134.

Albanese A., Jenner P., Marsden C.D., Stephenson J.D. (1988a) Bladder hyperreflexia induced in marmosets by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurosci. Lett.*, 87: 46-50.

Albanese A., Lo Monaco M., Daniele A., Milone M., Re-

stuccia D., Tonali P. (in preparazione) Postural tremor of cerebellar origin.

Albanese A., Macchi G. (1987) Suprasegmental control of vegetative nervous system. *Functional Neurology*, 4: 407-416.

Albanese A., Minciacchi D. (1983) Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: multiple fluorescent retrograde tracer study in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 216: 406-420.

Albanese A., Rossi P., Altavista M.C. (1988b) Can trazodone induce perkinsonism? *Clin. Neuropharmacol.*, 11: 180-182.

Albanese A., Tempesta E. (1979) Il ruolo dei nuclei del rafe nella regolazione del sonno e nel controllo del dolore. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*, 40: 498-518.

Albano C., Cocito C. (1979) Huntington's chorea and bromocriptine. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 36: 322.

Albe-Fessard D. (1973) Electrophysiological methods for the identification of thalamic nuclei. *Zeitschrift für Neurologie*, 205: 15-28.

Albe-Fessard D., Arfel G., Guiot G. (1963) Activités électriques caractéristiques de quelques structures cérébrales chez l'homme. *Annales de Chirurgie*, 17: 1185-1214.

Albe-Fessard D., Guiot G., Lamarre Y., Arfel G. (1966) Activation of thalamocortical projections related to tremorogenic processes. In *The thalamus*, a cura di D.P. Purpura, M.D. Yahr. New York: Columbia University Press, pp. 237-253.

Albert M.L., Feldman R.G., Willis A.L. (1974) The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 37: 121-130.

Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.*, 12: 366-375.

Albrech H. (1949) Über die Ticerscheinungen im Kindesalter. *Nervenarzt*, 20: 314-320.

Alexander G.E., DeLong M.R. (1985a) Microstimulation of the primate neostriatum. I. Physiological properties of striatal microexcitable zones. *J. Neurophysiol.*, 53: 1401-1416.

Alexander G.E., DeLong M.R. (1985b) Microstimulation of the primate neostriatum. II. Somatotopic organization of striatal microexcitable zones and their relation to neuronal response properties. *J. Neurophysiol*, 53: 1417-1430.

Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking the basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, 9: 357-381.

Allan W. (1937) Inheritance of the shaking palsy. *Arch. Int. Med.*, 60: 424-436.

Allen N., Knopp W. (1976) Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-Dopa and anticholinergic medication. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 201-213.

Altar A., Neve K.A., Loughlin S.E., Marshall J.F., Fallon J.H. (1983) The crossed mesostriatal projection: neurochemistry and developmental response to lesion. *Brain Res.*, 279: 1-8.

Altavista M.C. (1986) L'uso dei ceppi puri nella ricerca neurobiologica. *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria*, 47: 163-180.

Altavista M.C., Bentivoglio A.R., Crociani P., Rossi P., Albanese A. (1988) Age-dependent loss of cholinergic neurones in basal ganglia of rats. *Brain Res.*, 455: 177-181.

Altavista M.C., Rossi P., Bentivoglio A.R., Crociani P., Albanese A. (1990) Aging is associated with a diffuse impairment of forebrain cholinergic neurons. *Brain Res.*, 508: 51-59.

Altrocchi P.H. (1972) Spontaneous orofacial dyskinesia. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 26: 506-512.

Altrocchi P.H., Forno L.S. (1983) Spontaneous oro-facial dyskinesia: neuropathology of a case. *Neurology*, 33: 802-805.

Alzheimer A. (1910) Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. *Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde*, 3: 401-562.

Alzheimer A. (1911) Über die anatomische Grundlage der Huntingtonschen Chorea und der choreatischen Bewegungen überhaupt. *Neurologische Centralblatt*, 30: 891-892.

Ambani L.M., Van Woert M.H., Murphy S. (1975) Brain peroxidase and catalase in Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 32: 114-118.

Ambrosetto C., Lugaresi E., Coccagna G., Tassinari C.A. (1965) Clinical and polygraphic remarks in the syndrome of the restless legs. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, 86: 244-252.

American College of Neuropsychopharmacology. Food and drug administration task force (1973) Neurological syndromes associated with antipsychotic drug use. *N. Engl. J. Med.*, 289: 20-23.

American Heart Association (1965) Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation*, 32: 664-668.

American Psychiatric Association (1987) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Terza edizione riveduta, Washington: American Psychiatric Association.

Aminoff M.J. (1972) Acanthocytosis and neurological disease. *Brain*, 95: 749-760.

Aminoff M.J., Wilcox C.S. (1971) Assessment of autonomic function in patients with a parkinsonian syndrome. *Br. Med. J.*, 4: 80-84.

Andén N.-E, Carlsson A., Dahlström A., Fuxe K., Hillarp N.A., Larsson K. (1964) Demonstration and mapping out of nigroneostriatal dopamine neurons. *Life Sci.*, 3: 523-530.

Andén N.-E., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K. (1966a) Functional role of the nigro-neostriatal dopamine neurons. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 24: 263-274.

Andén N.-E., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K., Olson L., Ungerstedt U. (1966b) Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon *Acta Physiol. Scand.*, 67: 313-326.

Andén N.-E., Dalén P., Johansson B. (1973) Baclofen and lithium in Huntington's chorea. *Lancet*, 2: 93.

Andén N.-E., Fuxe K., Hamberger B., Hökfelt T. (1966c) A quantitative study of the nigro-neostriatal dopamine neuron systems in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 67: 306-312.

Andén N.E., Rubenson A., Fuxe K., Hökfelt T. (1967) Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 19: 627-629.

Andermann F., Keene D.L., Andermann E., Quesney L.F. (1980) Startle disease or hyperekplexia: further delineation of the syndrome. *Brain*, 103: 985-987.

Anderson F.H., Richardson E.P., Okazaki H., Brody J.A. (1979) Neurofibrillary degeneration on Guam. Frequency in Chamorros and non-Chamorros with no known neurological disease. *Brain*, 102: 65-77.

Anderson M.E. (1971) Cerebellar and cerebral inputs to physiologically identified efferent cell groups in the red nucleus of the cat. *Brain Res.*, 30: 49-66.

Anderson M.E. (1977) Discharge patterns of basal ganglia neurons during active maintenance of postural stability and adjustement to chair tilt. *Brain Res.*, 143: 325-338.

Anderson M.E., Yoshida M. (1977) Electrophysiological evidence for branching nigral projections to the thalamus and the superior colliculus. *Brain Res.*, 137: 361-364.

Anderson M.E., Yoshida M. (1980) Axonal branching pat-

terns and location of nigrothalamic and nigrocollicular neurons in the cat. *J. Neurophysiol.*, 43: 883-895.

Andrew J., Fowler C.J., Harrison M.J.G. (1983) Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain*, 106: 981-1000.

Andrews C.J., Burke D., Lance J.W. (1972) The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity. *Brain*, 95: 795-812.

Andrews J.M., Terry R.D., Spataro J. (1970) Striatonigral degeneration: clinicopathological correlations and response to stereotaxic surgery. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 23: 319-329.

Angaut P. (1970) The ascending projections of the nucleus interpositus posterior of the cat cerebellum: an experimental anatomical study using silver impregnation methods. *Brain Res.*, 24: 377-394.

Angel R.W. (1983) Muscular contractions elicited by passive shortening. In *Motor control mechanisms in health and disease*, a cura di J.E. Desmedt. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 39: 555-563.

Angel R.W., Alston W., Higgings J.R. (1970) Control of movement in Parkinson's disease. *Brain*, 93: 1-14.

Angel R.W., Hoffman W.W. (1963) The H reflex in normal, spastic and rigid subjects. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 8: 591-596.

Ansari K.A., Johnson A. (1975) Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J. Chron. Dis.*, 28: 493-497.

Anthony J.C., Le Resche L., Niaz U., Vonkorff M.R., Folstein M.F. (1982) Limits of the 'mini mental state' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol. Med.*, 12: 397-408.

Anton G. (1895) Über die Beteiligung der grossen basalen Gehirnganglien bei Bewegungsstörungen und insbesondere bei Chorea. *Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie*, 14: 141-215.

Aoki C., Pickel V.M. (1988) Neuropetide Y-containing neurons in the rat striatum: ultrastructure and cellular relations with tyrosine hydroxylase-containing terminals and with astrocytes. *Brain Res.*, 459: 205-225.

Appenzeller O., Goss J.E. (1971) Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 24: 50-57.

Aquilonius S.-M., Eckernäs S.-A., Sundwall A. (1975) Regional distribution of choline acetyltransferase in the human brain: changes in Huntington's chorea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 38: 669-677.

Aquilonius S.M., Eckernäs S.A. (1977) Choline therapy in Huntington's chorea. *Neurology*, 27: 887-889.

Aquilonius S.M., Hartvig P. (1986) Utilization of antiparkinson drugs in Sweden. *Upsala J. Med. Sci.*, Suppl. 43: 93.

Araki K., McGeer P.L., McGeer E.G. (1984) Presumptive gamma-aminobutyric acid pathways from the midbrain to the superior colliculus studied by a combined horseradish peroxidase-γ-aminobutyric acid transaminase pharmacohistochemical method. *Neuroscience*, 13: 433-439.

Araki M., McGeer P.L., McGeer E.G. (1985) Striatonigral and pallidonigral pathways studied by a combination of retrograde horseradish peroxidase tracing and a pharmacohistochemical method for γ-aminobutyric acid transaminase, *Brain Res.*, 331: 17-24.

Aranda B., Perrigot M., Mazieres L., Pierrot-Deseilligny E. (1983) Les troubles véscico-sphincterieus de la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)*, 139: 283-288.

Ardizzoni S.C., Michaels A., Arendash G.W. (1988) Labeling of neural cells by gold-filled sedai virus envelopes before intracerebral transplantation. *Science*, 239: 635-637.

Arena R., Iudice A., Virgili P., Moretti P., Menchetti G. (1980) Huntington's disease: clinical effects of a short-term treatment with pimozide. In *Long-term effects of neuroleptics*, a cura di F. Cattabeni. New York: Raven. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 24: 573-575.

Armstrong D.M., Saper C.B., Levey A.1., Wainer B.H., Terry R.D. (1983) Distribution of cholinergic neurons in rat brain demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase. *J. Comp. Neurol.*, 216: 53-68.

Arnold A., Edgren D.C., Palladino V.S. (1953) Amyotrophic lateral sclerosis: fifty cases observed on Guam. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 117: 135-139.

Arnt J., Scheel-Kruger J. (1980) Intranigral GABA antagonists produce dopamine-dependent biting in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 62: 51-61.

Aronin N., DiFiglia M., Graveland G.A., Schwartz W.J., Wu J.-Y. (1984) Localization of immunoreactive enkephalins in GABA synthesizing neurons in the rat neostriatum. *Brain Res.*, 300: 376-380.

Aronson A.E. (1973) *Audio seminars in speech pathology. Psychogenic voice disorders.* Philadelphia: W.B. Saunders.

Aronson A.E., DeSanto L.W. (1981) Adductor spastic dysphonia: 1- years after recurrent laryngeal nerve section. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 90: 2-6.

Aronson A.E., Hartman D.E. (1981) Adductor spastic dysphonia as a sign of essential (voice) tremor. *J. Speech Hear. Res.*, 46: 52-58.

Arseni C., Maretsis M. (1971) The surgical treatment of spasmodic torticollis. *Neurochirurgia*, 14: 177-180.

Asanum C., Thach W.T., Jones E.G. (1983) Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res. Rev.*, 5: 237-266.

Asher S.W., Aminoff M.J. (1981) Tetrabenazine and movement disorders. *Neurology*, 31: 1051-1054.

Asso D. (1969) WAIS scores in a group of parkinson patients. *Brit. J. Psychiat.*, 115: 555-556.

Asso D., Crown S., Russel J.A., Logue V. (1969) Psychological aspects of stereotactic treatment of parkinsonism. *Brit. J. Psychiat.*, 115: 541-553.

Auer E.M., McCouch G.P. (1916) Pathological findings in two cases of paralysis agitans. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 43: 532-538.

Autori vari (1922) Elfte Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte in Braunschweig am 16. und 17. September 1921. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 74: 1-267.

Autori vari (1980) Tardive dyskinesia: summary of task force report of the American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiatry*, 137: 1163-1172.

Autret A. (1987) Chorée fibrillaire de Morvan. *Encycl. Méd. Chir. Paris, Neurologie*, 17053 D10: 1-2.

Avila-Giron R. (1973) Medical and social aspects of Huntington's chorea in the state of Zulia, Venezuela. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 261-266.

Ayd F.J. (1960) Neuroleptics and extra-pyramidal reactions on psychiatric patients. In *Système Extra-Pyramidal et Neuroleptiques*, a cura di J.M. Bordeleau. Montréal: Editions Psychiatriques, pp. 335-364.

Ayd F.J. (1961) A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J. Am. Med. Assoc.*, 175: 1054-1060.

Azmitia E.C., Segal M. (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and medial raphe nuclei in the rat, *J. Comp. Neurol.*, 179: 641-668.

Backlund E.-O., Granberg P.-O., Hamberger B., Knutsson E., Hartensson A., Sedvall G., Seiger A., Olson L. (1985) Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkin-

sonism: first clinical trials. *J. Neurosurg.*, 62: 169-173.

Backman E.L. (1952) *Religious dances in the christian church and in popular medicine*. Londra: G. Allen & Unwin.

Bak I.J., Choi W.B., Hassler R., Usunoff K.J., Wagner A. (1975) Fine structural synaptic organization of the corpus striatum and substantia nigra in the rat and cat. In *Dopaminergic mechanisms*, a cura di A. Barbeau, D.B. Calne, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 5: 25-41.

Baker E.F.W. (1962) Gilles de la Tourette syndrome treated by bimedial frontal leucotomy. *Canad. Med. Ass. J.*, 86: 746-747.

Baldessarini R.J., Cole J.O., Davis J.M., Simpson G., Tarsy D., Gardos G., Preskorn S.H. (1980) Tardive dyskinesia: summary of a task force report of the American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiat.*, 137: 1163-1172.

Baleydier C., Mauguiere F. (1980) The duality of the cingulate gyrus in monkey, neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain*, 103: 525-554.

Ball R. (1985) Drug induced akathisia: a review. *J. R. Soc. Med.*, 78: 748-752.

Ballard P.A., Tetrud J.W., Langston J.W. (1985) Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology*, 35: 949-956.

Baloh R.W., Dietz J., Spooner J.W. (1982) Myoclonus and ocular oscillations induced by L-tryptophan. *Ann. Neurol.*, 11: 95-97.

Bancaud J., Talairach J., Bonis A. (1967) Physiopathogénie des épilepsies-sursaut: a propos d'une épilepsie de l'aire motrice supplémentaire. *Rev. Neurol. (Paris)*, 117: 441-453.

Bancaud J., Talairach J., Lamarche M., Bonis A., Trottier S. (1975) Hypothèses neurophysiopathologiques sur l'épilepsie-sursaut chez l'homme. *Rev. Neurol. (Paris)*, 131: 559-571.

Bankiewicz K.S., Plunkett R.J., Kopin I.J., Jacobowitz D.M., London W.T., Oldfield E.H. (1988) Transient behavioral recovery in hemiparkinsonian primates after adrenal medullary allografts. In *Transplantation into the mammalian CNS*, a cura di D.M. Gash, J.R. Sladek. Amsterdam: Elsevier. *Prog. Brain Res.*, 78: 543-549.

Bannister R. (1979) Chronic autonomic failure with postural hypotension. *Lancet*, 2: 404-406.

Bannister R. [curatore] (1988) *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, seconda edizione. Oxford: Oxford University Press.

Bannister R., Davies I.B., Holly E., Rosenthal T., Sever P. (1979) Defective cardiovascular reflexes and supersensitivity to sympathomimetic drugs in autonomic failure. *Brain*, 102: 163-176.

Bannister R., Oppenheimer D. (1982) Parkinsonism, system degeneration and autonomic failure. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden e S. Fahn. Londra: Butterworth scientific, pp. 174-190.

Bannister R., Sever P., Gross M. (1977) Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure. *Brain*, 100: 327-334.

Barbas H., Mesulam M.-M. (1981) Organization of afferent input to subdivisions of area 8 in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 200: 407-431.

Barbeau A. (1960) Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolism in basal ganglia diseases. *Neurology*, 10: 446-451.

Barbeau A. (1961) Dopamine and basal ganglia diseases. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 4: 97-102.

Barbeau A. (1969) L-Dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Canad. Med. Assoc. J.*, 101: 59-68.

Barbeau A. (1970) Importance and pathogenesis of abnormal movements during L-dopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 20: 377.

Barbeau A. (1971a) Long-term side-effects of levodopa. *Lancet*, 1: 395.

Barbeau A. (1971b) Functions of the striatum. A new proposal based on experience with L-Dopa in extrapyramidal disorders. In *Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson*, a cura di J. de Ajuriaguerra, G. Gauthier. Parigi: Masson, pp.385-402.

Barbeau A. (1972) Long-term appraisal of levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 22: 22-24.

Barbeau A. (1973) Biochemistry of Huntington's chorea. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 473-516.

Barbeau A. (1981) History of movement disorders and their treatment. In *Disorders of movement*, a cura di A. Barbeau. Lancaster: MTP Press. *Current status of modern therapy*, 8: 1-28.

Barbeau A. (1984a) Manganese and extrapyramidal disorders. *Neurotoxicology*, 5: 13-36.

Barbeau A. (1984b) Etiology of Parkinson's disease: a research strategy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 24-28.

Barbeau A. (1986) Parkinson's disease: clinical features and etiopathology. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 87-152.

Barbeau A., Dallaire L., Buu N.T., Poirier J., Rucinska E. (1985a) Comparative behavioral biochemical and pigmentary effects of MPTP, MPP^+ and Paraquat in *Rana pipiens*. *Life Sci.*, 37: 1529-1538.

Barbeau A., Dallaire L., Buu N.T., Villeux F., Boyer H., deLanney L.E., Irwin I., Langston E.B., Langston J.W. (1985b) New amphibian models for the study of 1-methyl-4-phenyl-1, 2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Life Sci.*, 37: 1125-1134.

Barbeau A., Murphy G.F., Sourkes T.L. (1961) Excretion of dopamine in diseases of the basal ganglia. *Science*, 133: 1706-1707.

Barbeau A., Pourcher E. (1982) New data on the genetics of Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.*, 9: 53-60.

Barbeau A., Roy M. (1984) Familial subsets in idiopathic Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 144-150.

Barbeau A., Roy M., Cloutier T., Plasse L., Paris S. (1986) Environmental and genetic factors in the etiology of Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 299-306.

Barbeau A., Sourkes T.L., Murphy G.F. (1962) Les catécholamines dans la maladie de Parkinson. In *Monoamines et système nerveux*, a cura di J. de Ajuriaguerra. Parigi: Masson, pp. 247-262.

Barnes T.R.E., Braude W.M., Hill D.J. (1982) Acute akathisia and metoclopramide preoperative medication. *Lancet*, 2: 48-49.

Barolin G.S., Bernheimer H., Hornykiewicz O. (1964) Seitenverschiedenes Verhalten des Dopamins (3-Hydroxytyramin) im Gehirn eines Falles von Hemiparkinsonismus. *Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 94: 241-248.

Baron J.C., Mazière B., Loc'h C., Sgouropoulos P., Bonnet A.M., Agid Y. (1985) Progressive supranuclear palsy: loss of striatal dopamine receptors demonstrated in vivo by posi-

tron tomography. *Lancet*, 1: 1163-1164.

Baron J.C., Mazière B., Loc'h C., Cambon H., Sgouropoulos P., Bonnet A.M., Agid Y. (1986) Loss of striatal [^{76}Br] bromospiperone binding sites demonstrated by positron tomography in progressive supranuclear palsy. *J Cereb. Blood Flow Metabol.*, 6: 131-136.

Barrett G., Shibasaki H., Neshige R. (1985) A computed-assisted method for averaging movement related cortical potentials with respect to EMG onset. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 60: 276-281.

Barrett R.E., Yahr M.D., Duvoisin R.C. (1970) Torsion dystonia and spasmodic torticollis. Results of treatment with l-dopa. *Neurology*, 20: 122-130.

Barron K.D., Dentinger M.P., Koeppen A.H. (1982) Fine structure of neurons of the hypertrophied human inferior olive. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 41: 186-203.

Bartholini G., Burkard W.P., Pletscher A. (1967) Increase of cerebral catecholamines caused by 3,4-dihydroxyphenylalanine after inhibition of peripheral decarboxylase. *Nature (London)*, 215: 852-853.

Baruzzi A., Contin M., Riva R., Procaccianti G., Albani F., Tonello C., Zoni E., Martinelli P. (1987) Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of normally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin. Neuropharmacol.*, 10: 527-537.

Baruzzi A., Procaccianti G., Martinelli P., Riva R., Denoth F., Montanaro M., Lugaresi E. (1985) Phenobarbital and propanolol in essential tremor. *Neurology*, 33: 296-300.

Basmajian J.V. (1974) *Muscle alive. Their functions revealed by electromyography*. Terza edizione. Baltimora: Williams e Wilkins.

Bassen F.A., Kornzweig A.L. (1950) Malformation of erytrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood*, 5: 381-387.

Bastian H.C. (1886) *Paralyses, cerebral, bulbar and spinal*. Londra: Lewis.

Bates J.A.V. (1967) The electrophysiology of the human thalamus. *J. R. Coll. Physicians Lond.*, 1: 118-122.

Bates J.A.V. (1969) The electrophysiology of the human thalmus. In *Third symposium on Parkinson's disease*, a cura di F.J. Gillingham, I.M.D. Donaldson. Edinburgo: Livingstone, pp. 118-124.

Battista A.F., Goldstein M., Miyamoto T., Matsumoto Y. (1976) Effect of centrally acting drugs on experimental torticollis in monkeys. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 329-338.

Battista A.F., Goldstein P., Nakatoni S., Anagnoste B. (1969) Ventrolateral thalamic lesions. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 21: 611-614.

Bauer J. (1909) Die Substantia nigra Soemmeringii. Eine vergleichend-anatomische Studie nebst einem Beitrag zur Kenntnis des dunkeln Pigmentes der Nervenzellen. *Arbeiten aus dem neurologischen Institute (K. K. österreichisches interakademisches Zentralinstitut für Hirnforschung) an der Wiener Universität*, 17: 435-512.

Bauman R.J., Jameson H.D., Weisberg L.H., McKean H.E., Haack D.G. (1980) Cigarette smocking and Parkinson's disease. *Neurology*, 30: 839-843.

Bawa P., Mannard A., Stein R.B. (1976) Effects of elastic loads on contractions of cat muscles. *Biol. Cybern.*, 22: 129-137.

Baxter L.R., Phelps M.E., Mazziotta J.C., Guze B.H., Schwartz J.M., Selin C.E. (1987) Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44: 211-218.

Beal M.F., Bird E.D., Langlais P.J., Martin J.B. (1984) Somatostatin is increased in the nucleus accumbens in Huntington's disease. *Neurology*, 34: 663-666.

Beal M.F., Kowall N.W., Ellison D.W., Mazurek M.F., Swartz K.J., Martin J.B. (1986) Replication of the neurochemical characteristics of Huntington's disease by quinolinic acid. *Nature (London)*, 321: 168-171.

Beal M.F., Marshall P.E., Burd G.D., Landis D.M.D., Martin J.B. (1985) Excitotoxin lesions do not mimic the alteration of somatostatin in Huntington's disease. *Brain Res.*, 361: 135-145.

Beard G. (1878) Dr. Beard's verbal communication. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 5: 525-526.

Beard G. (1880a) Experiments with the 'jumpers' of Maine. *Popular Science Monthly*, 18: 170-178.

Beard G. (1880b) Experiments with the 'jumpers' or 'jumping Frenchmen' of Maine. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 7: 487-490.

Beardsley J.V., Puletti F. (1971) Personality (MMPI) and cognitive (WAIS) changes after levodopa treatment. Occurrence in patients with Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 25: 145-150.

Bearn A.G. (1960) A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann. Hum. Genet.*, 24: 33-43.

Beck D.K. (1947) Dystonia musculorum deformans with another case in the same family. *Proc. R. Soc. Med.*, 40: 551-552.

Beckstead R.M. (1976) Convergent thalamic and mesencephalic projections to the anterior medial cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 166: 403-416.

Beckstead R.M. (1978) Afferent connections of the entorhinal area in the rat as demonstrated by retrograde cell-labeling with horseradish peroxidase. *Brain Res.*, 152: 249-264.

Beckstead R.M. (1983a) A pallidostriatal projection in the cat and monkey. *Brain Res. Bull.*, 11: 629-632.

Beckstead R.M. (1983b) A reciprocal axonal connection between the subthalamic nucleus and the neostriatum in the cat. *Brain Res.*, 275: 137-142.

Beckstead R.M. (1984a) The thalamostriatal projection in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 223: 313-346.

Beckstead R.M. (1984b) A projection to the striatum from the medial subdivision of the posterior group of the thalamus in the cat. *Brain Res.*, 300: 351-356.

Beckstead R.M. (1985) Complementary mosaic distribution of thalamic and nigral axons in the caudate nucleus of the cat: double anterograde labeling combining autoradiography and wheat germ-HRP histochemistry. *Brain Res.*, 335: 153-159.

Beckstead R.M., Cruz C.J. (1986) Striatal axons to globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra come mainly from separate cell populations in cat. *Neuroscience*, 19: 147-158.

Beckstead R.M., Domesick V.B., Nauta W.J.H. (1979) Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat, *Brain Res.*, 175: 191-217.

Beckstead R.M., Edwards S.B., Frankfurter A. (1981) A comparison of the intranigral distribution of nigrotectal neurons labeled with horseradish peroxidase in the monkey, cat and rat. *J. Neurosci.*, 1: 121-125.

Beckstead R.M., Frankfurter A. (1982) The distribution and some morphological features of substantia nigra neurons that project to the thalamus, superior colliculus and pedunculopontine nucleus in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, 7: 2377-2388.

Beckstead R.M., Kersey K.S. (1985) Immunohistochemical demonstration of differential substance P-, met-enkephalin-, and glutamic-acid-decarboxylase-containing cell body and axon

distributions in the corpus striatum of the cat, *J. Comp. Neurol.*, 232: 481-498.

Bedard P., Bouchard R. (1974) Dramatic effect of methysergide on myoclonus. *Lancet*, 1: 738.

Bedard P., Delean J., Lafleur J., Larochelle L. (1977) Haloperiodol-induced dyskinesias in the monkey. *Can. J. Neurol. Sci.*, 4: 197-201.

Behrman S., Carrol J.D., Janota I., Matthews W.B. (1969) Progressive supranuclear palsy. Clinico-pathological study of four cases. *Brain*, 92: 663-678.

Beitz A.J. (1976) The topographical organization of the olivodentate and dentato-olivary pathways in the cat. *Brain Res.*, 115: 311-317.

Bell C. (1830) *The nervous system of the human body*, seconda edizione. Londra: Longmans.

Benecke R., Dick J.P., Rothwell J.C., Day B.L., Marsden C.D. (1985) Increase of Bereitschaftspotential in simultaneous and sequential movements. *Neurosci. Lett.*, 62: 347-352.

Benecke R., Rothwell J.C., Dick J.P.R., Day B.L., Marsden C.D. (1986) Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 109: 739-757.

Benedek L., Rakonitz E. (1940) Heredopathic combination of a congenital deformity of the nose and of myoclonic torsion dystonia. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 91: 608-616.

Bennet-Clarke C., Romagnano M.A., Joseph S.A. (1980) Distribution of somatostatin in the rat brain: telencephalon and diencephalon. *Brain Res.*, 188: 473-486.

Benson D.F. (1984) Parkinsonian dementia: cortical or subcortical? In *Parkinson-specific motor and mental disorders. Role of the pallidum: pathophysiological, biochemical, and therapeutic aspects*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 40: 235-240.

Bentin S., Silverberg R., Gordon H.W. (1981) Asymmetrical cognitive deterioration in demented and parkinson patients. *Cortex*, 17: 533-544.

Bentivoglio M., van der Kooy D., Kuypers H.G.J.M. (1979) The organization of the efferent projections of the substantia nigra in the rat. A retrograde fluorescent double labeling study. *Brain Res.*, 174: 1-17.

Berardelli A., Accornero N., Argenta M., Meco G., Manfredi M. (1986) Fast complex arm movements in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 1146-1149.

Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Kachi T., Marsden C.D. (1984) Duration of the first agonist burst in ballistic arm movements. *Brain Res.*, 304: 183-187.

Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Marsden C.D. (1985) Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*, 108: 593-608.

Berardelli A., Sabra A.F., Hallett M. (1983) Physiologic mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46: 45-53.

Berger B., Tassin J.P., Blanc B., Moyne M.A., Thierry A.M. (1974) Histochemical confirmation for dopaminergic innervation of the rat cerebral cortex after destruction of the noradrenergic ascending pathways. *Brain Res.*, 81: 332-337.

Berger B., Thierry A.M., Tassin J.P., Moyne M.A. (1976) Dopaminergic innervation of the rat prefrontal cortex: a fluorescence histochemical study. *Brain Res.*, 106: 133-145.

Berger J.R., Sheremata W.A., Melamed E. (1984) Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclerosis. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 747-750.

Bergmann S., Curzon G., Friedel J., Goldwin-Austen R.B., Marsden C.D., Parkes J.D. (1973) The absorption and metabolism of a standard oral dose of levodopa in patients with parkinsonism. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1: 417-424.

Berkovic S.F., Karpati G., Carpenter S., Lang A.E. (1987) Progressive dystonia with bilateral putaminal hypodensities. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 44: 1184-1187.

Berman A.L. (1968) *The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates*. Madison: University of Wisconsin Press.

Bernhardt M. (1876) Ueber den von Hammond Athetose genannten Symptomenkomplex. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*, 67: 1-10.

Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O. (1961) Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. *Klinische Wochenschrift*, 39: 1056-1059.

Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: clinical morphological and neurochemical correlations. *J. Neurol. Sci.*, 20: 415-455.

Bernheimer H., Hornykiewicz O. (1965) Herabgesetzte Konzentration der Homovanillinsäure im Gehirn von parkinsonkranken Menschen als Ausdruck der Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels. *Klinische Wochenschrift*, 43: 711-715.

Bernheimer H., Hornykiewicz O. (1973) Brain amines in Huntington's chorea. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 525-531.

Bertha H., Kolmer H. (1940) Über psychopathologische Erscheinungen bei der Chorea Huntington (Choreophrenie). *Deutsche Zeitschcrift für Nervenheilkunde*, 151: 26-39.

Bertler A., Rosegren E. (1959) Occurrence and distribution of dopamine in brain. *Experientia*, 10: 10-11.

Bertolini A., Vergoni A.V., Poggioli R., Gessa G.L. (1986) Morphine and endorphin antagonize posture and locomotor disorders induced by the injection of ACTH 1-24 in the rat locus coeruleus. *Life Sci.*, 38: 373-377.

Bertrand C. (1958) A pneumotaxic technique for producing locolized cerebral lesions and its use in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neurosurg.*, 15: 251-264.

Bertrand C.M. (1978) Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. *Appl. Neurophysiol.*, 41: 122-131.

Bertrand C.M. (1982) Peripheral versus central surgical approach for the treatment of spasmodic torticollis. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific, pp. 315-318.

Bertrand C.M., Molina-Negro P. (1988) Selective peripheral denervation in 111 cases of spasmodic torticollis: rationale and results. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 637-643.

Bertrand C.M., Molina-Negro P., Martinez S.N. (1982) Technical aspects of selective peripheral denervation for spasmodic torticollis. *Appl. Neurophysiol.*, 45: 326-330.

Bertrand G., Jasper H., Wong A., Mathews G. (1969) Microelestrode recording during stereotaxic surgery. *Clin. Neurosurg.*, 16: 328-355.

Besser M., Parke L., Edwards C.R.W., Forsyth I.A., McNeilly A.S. (1972) Galactorrhea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by Brom-ergocryptine. *Br. Med. J.*, 3: 669-672.

Betts J.J., Nicholson J.T., Critchley E.M.R. (1970) Acanthocytosis with normolipoproteinaemia: biophysical aspects. *Postgrad. Med. J.*, 46: 702-707.

Bianchi L. (1886) *La emiplegia. Saggio di fisiopatologia del cervello con particolare considerazione alla localizzazione dei*

focolai distruttivi. Napoli: G. Micillo.

Bianchi L. (1909) Contributo alla conoscenza della emicorea sintomatica. *Annali di Nevrologia (Napoli)*, 27: 1-42.

Bianconi P. [a cura di] (1967) *L'opera completa di Bruegel*. Milano: Rizzoli.

Biary N., Koller W. (1985) Effect of alcohol on dystonia. *Neurology*, 35: 239-240.

Biber M.P., Kneisley L.W., LaVail J.H. (1978) Cortical neurons projecting to the cervical and lumbar enlargements of the spinal cord in young and adult rhesus monkeys. *Exp. Neurol.*, 59: 492-508.

Bielschowsky M. (1919) Einige Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des Schweif- und Linsenkerns, *Journal für Psychologie und Neurologie*, 25: 361-368.

Bielschowsky M. (1922) Weitere Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des striären Systems. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 27: 233-288.

Bigne J., Lapuerta L. (1961) Sobre la influencia de las emociones en el sindrome parkinsoniano. *Revista Clinica Española*, 83: 289-291.

Billeter E., Flükiger F. (1971) Evidence for a luteolytic function of prolactin in the intact cycling rat using 2-Br-α-ergokriptine (CB154). *Experientia*, 27: 464-465.

Birbamer J., Ransmayr G., Poewe W., Gestenbrand F. (1986) Therapeutic experience with an abeorphine-derivative in Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 591-592.

Bird E.D. (1978) The brain in Huntington's chorea. *Psychol. Med.*, 8: 357-360.

Bird E.D., Iversen L.L. (1974) Huntington's chorea: postmortem measurement of glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. *Brain*, 97: 457-472.

Bird E.D., Iversen L.L. (1977) Neurochemical findings in Huntington's chorea. In *Essays in neurochemistry and neuropharmacology*, a cura di M.B.H. Youdim, W. Lovenberg, D.F. Sharman, J.R. Lagnado. Londra: J. Wiley & Sons, pp. 177-195.

Bird E.D., Mackay A.V.P., Rayner C.N., Iversen L.L. (1973) Reduced glutamic acid decarboxylase activity of postmortem brain in Huntington's chorea. *Lancet*, 1: 1090-1092.

Bird T.D., Cedarbaum S., Valpey R.W., Stahl W.L. (1978) Family degeneration of the basal ganglia with acanthocytosis: a clinical, neuropathological and neurochemical study. *Ann. Neurol.*, 3: 253-258.

Birkmayer W. (1969) Experimentelle Ergebnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit l-DOPA und einem Decarboxylasehemmer (Ro 4-4602). *Wiener klinische Wochenschrift*, 81: 677-679.

Birkmayer W. (1983) Deprenyl (selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 68 (Suppl. 95): 103-105.

Birkmayer W., Birkmayer J.G.D. (1986) Iron, a new aid in the treatment of Parkinson patients. *J. Neural Transm.*, 67: 287-292.

Birkmayer W., Hornykiewicz O. (1961) Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wiener klinische Wochenschrift*, 73: 785-786.

Birkmayer W., Riederer P., Ambrozi L., Youdim M.B.H. (1977) Implications of combined treatment with Madopar and l-deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 439-443.

Birkmayer W., Riederer P., Youdim M.B.H., Linauer W. (1975) The potentiation of the anti-akinetic effect after l-Dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, Deprenyl. *J. Neural Transm.*, 36: 303-326.

Biscoe T.J., Evans R.H., Headley P.M., Martin M.R., Watkins J.C. (1976) Structure activity relations of excitatory amino acids on frog and rat spinal neurons. *Br. J. Pharmacol.*, 58: 373-382.

Bittenbender J.B., Quadfasel F.A. (1962) Rigid and akinetic forms of Huntington's chorea. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 7: 275-288.

Bizzi E., Schiller P.H. (1970) Single unit activity in the frontal eye fields of unanesthetized monkeys during eye and head movement. *Exp. Brain Res.*, 10: 151-158.

Björklund A., Hökfelt T. [curatori] (1984) *Classical transmitters in the CNS, part I*. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Chem. Neuroanat.*, vol. 2.

Björklund A., Hökfelt T. [curatori] (1986) *GABA and neuropeptides in the CNS, part I*. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Chem. Neuroanat.*, vol. 4.

Björklund A., Hökfelt T., Kuhar M.J. [curatori] (1984) *Classical transmitters and transmitter receptors in the CNS, part II*. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Chem. Neuroanat.*, vol. 3.

Björklund A., Hökfelt T., Swanson L.W. [curatori] (1987a) *Integrated systems of the CNS, part I*. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Chem. Neuroanat.*, vol. 5.

Björklund A., Lindvall O. (1984) Dopamine-containing systems in the CNS. In *Classical transmitters in the CNS. Part I*, a cura di A. Björklund, T. Hökfelt. Amsterdam: Elsevier, *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, 2: 55-122.

Björklund A., Lindvall O., Isacson O., Brundin P., Wictorin K., Strecker R.E., Clarke D.J., Dunnett S.B. (1987b) Mechanisms of action of intracerebral neural implants: studies on nigral and striatal grafts to the lesioned striatum. *Trends Neurosci.*, 10: 509-516.

Björklund A., Nobin A. (1973) Fluorescent histochemical and microspectrofluorometric mapping of dopamine, and noradrenaline cell groups in the rat diencephalon, *Brain Res.*, 51: 193-205.

Björklund A., Skagerberg G. (1979) Evidence for a major spinal cord projection from the diencephalic A11 dopamine cell group in the rat using transmitter-specific fluorescent retrograde tracing. *Brain Res.* 177: 170-175

Björklund A., Stenevi U. (1979) Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.*, 177: 555-560.

Blattner R.J. (1956) Encephalitis lethargica, type A encephalitis, von Economo's disease. *J. Pediatr.*, 49: 370-372.

Bliss J. (1980) Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37: 1343-1347.

Blocq P., Marinesco G. (1893) Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique, symptomatique d'une tumeur du pédoncule cérébral. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 5: 05-111.

Bloxham C.A., Mindel T.A., Frith C.D. (1984) Initiation and execution of predictable and unpredictable movements in Parkinson's disease. *Brain*, 107: 371-384.

Blumenthal H., Miller C. (1969) Motor nuclear involvement in progressive supranuclear palsy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 20: 362-367.

Bobillier P., Seguin S., Petitjean F., Touret M. (1976) The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographic atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res.*, 113: 449-486.

Bodis Wollner I., Yahr M.D. (1978) Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain*, 101: 661-671.

Bodis-Wollner I., Marx M.S., Mitra S., Bobak P., Mylin L., Yahr M. (1987) Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss of spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain*, 110: 1675-1698.

Boenheim C. (1930) Über den Tic im Kindesalter. *Klinische Wochenschrift*, 9: 2005-2011.

Boettiger A. (1896) Zum Wesen der Myoclonie (Paramyoclonus multiplex). *Berliner klinische Wochenschrift*, 33: 142-146.

Boghen D., Peyronnard J.M. (1976) Myoclonus in familial restless legs syndrome. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 33: 368-370.

Bohn M.C., Cupit F., Marciano F., Gash D.M. (1987) Adrenal medulla grafts enhance recovery of striatal dopaminergic fibers. *Science*, 237: 913-916.

Boissier de Sauvages F. (1768) *Nosologia methodica sistens morborum classes juxtà Sydenhami mentem & botanicorum ordinem*. Amsterdam: Fratelli De Tournes.

Bokobza B., Ruberg M., Scatton B., Javoy-Agid F., Agid Y. (1984) [^{3}H]Spiperone binding, dopamine and HVA concentrations in Parkinson's disease and supranuclear palsy. *Eur. J. Pharmacol.*, 99: 167-175.

Bolam J.P. (1984) Synapses of identified neurons in the neostriatum. In *Functions of the basal ganglia*, a cura di D. Evered, M. O'Connor. Londra: Pitman. *Ciba Foundation Symposium*, 107: 34-42.

Bolam J.P., Clarke D.J., Smith A.D., Somogyi P. (1983) A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates [^{3}H]γ-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy. *J. Comp. Neurol.*, 213: 121-134.

Bolam J.P., Powell J.F., Totterdell S., Smith A.D. (1981) The proportion of neurons in the rat neostriatum that project to the substantia nigra demonstrated using horseradish peroxidase conjugated with wheat-germ agglutinin. *Brain Res.*, 220: 339-343.

Bolam J.P., Powell J.F., Wu J.Y., Smith A.D. (1985) Glutamate decarboxylase-immunoreactive structures in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study including a combination of Golgi impregnation with immunocytochemistry. *J. Comp. Neurol.*, 237: 1-20.

Boll T., Heaton R., Reitan R. (1974) Neuropsychological and emotional correlates of Huntington's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 158: 61-69.

Boller F., Passafiume D., Keefe N.C., Rogers K., Kim Y. (1984) Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 485-490.

Bologna M., Di Stanislao C., Iannarelli R., Romano R., Rucci A., Vaggi L. [curatori] (1987) *Dizionario medico illustrato Dorland*, prima edizione italiana. Milano: ESI Stampa Medica.

Bonhoeffer K. (1897) Ein Beitrag zur Lokalisation der choreatischen Bewegungen. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 1: 6-41.

Bonin G., Sharrif G.A. (1951) Extrapyramidal nuclei among mammals. A quantitative study. *J. Comp. Neurol.*, 94: 427-439.

Borit A., Rubinstein L.J., Urich H. (1975) The striatonigral degenerations: putaminal pigments and nosology. *Brain*, 98: 101-113.

Borthwick G.A. (1931) Sequelae of encephalitis lethargica. *Clin. J.*, 60: 510-524.

Bostroem A. (1922) *Der amyostatische Symptomenkomplex. Klinische Untersuchungen unter Berücksichtigung allgemeiner pathologischer Fragen*. Berlino: Springer.

Bottcher J. (1975) Morphology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 52 [Suppl. 62], 1-87.

Bouché G., van Bogaert L. (1935) Étude anatomo-clinique d'un état de rigidité unilatérale progressive ave choréo-athétose et paroxismes de torsion autour de l'axe longitudinale. *Rev. Neurol. (Paris)*, 64: 886-901.

Boudin F., Grillard A., Mikol J. (1976) Dégénérescence striato-nigrique: à propos de l'étude clinique, thérapeutique et anatomique de deux cas. *Rev. Neurol. (Paris)*, 132: 137-156.

Bouras C., Taban C.H., Costantinidis J. (1984) Mapping of enkephalin in human brain. An immunofluorescence study on brains from patients with senile and presenile dementia. *Neuroscience*, 12: 179-190.

Boussaoud D., Joseph J.P. (1985) Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements. II. Effects of local pharmacological injections. *Exp. Brain Res.*, 57: 297-304.

Bouteille E.M. (1810) *Traité de la chorée ou danse de St Guy*. Parigi: Vincard.

Bouyer J.J., Park D.H., Joh T.H., Pickel V.M. (1984) Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in the rat neostriatum. *Brain Res.*, 302, 267-275.

Bowcock A.M., Farrer L.A., Cavalli-Sforza L.L., Hebert J.M., Kidd K.K., Frydman M., Bonne-Tamir B. (1987) Mapping the Wilson disease locus to a cluster of linked polymorphic markers on chromosome 13. *Am. J. Genet.*, 41: 27-35.

Bowen F.P., Burns M.M., Yahr M.D. (1976) Alterations in memory processes subsequent to short- and long-term treatment with l-dopa. In *Advances in parkinsonism*, a cura di W. Birkmayer, O. Hornykiewicz. Ginevra: Roche, pp. 488-491.

Bowen F.P., Hoehn M.M., Yahr M.D. (1972) Parkinsonism: alterations in spatial orientation as determined by a route walking test. *Neuropsychologia*, 10: 355-361.

Bowen F.P., Kamienny R.S., Burns M.M., Yahr M.D. (1975) Parkinsonism: effects of levodopa on concept formation. *Neurology*, 25: 701-704.

Boyce S., Kelly E., Reavill C., Jenner P., Marsden C.D. (1984) Repeated administration of N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine to rats is not toxic to striatal dopamine neurones. *Biochem. Pharmacol.*, 33: 1747-1752.

Bozler E. (1948) Conduction, automaticity, and tonus of visceral muscles. *Experientia*, 4: 213-218.

Braak H., Braak E. (1986) Nuclear configuration and neuronal types of the nucleus niger in the brain of the human adult. *Human Neurobiol.*, 5: 71-82.

Brackenridge C.J. (1980) Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington's disease of early onset. *Acta Neurol. Scand.*, 62: 305-311.

Bradbury A.J., Costall B., Domeney A.M., Jenner P., Kelly M.E., Marsden C.D. (1986) 1-Methyl-4-phenylpyridine is neurotoxic to the nigrostriatal dopamine pathway. *Nature (London)*, 319: 56-57.

Brain W.R. (1948) Some reflections on genius. *Lancet*, 1: 661-665.

Bravo G., Mata P., Seiquer G. (1967) Surgery for bilateral Parkinson's disease. *Confin. Neurol.*, 29: 133-138.

Breen L.A., Schochet S.S. (1984) Adult dystonic lipidosis. *Neurology*, 34: 128-129.

Bressman S.B., de Leon D., Brin M.F., Risch N., Shale H., Burke R.E., Greene P.E., Fahn S. (1988a) Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Ashkenazi Jews. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 45-56.

Bressman S.B., Fahn S. (1986) Essential myoclonus. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 287-294

Bressman S.B., Fahn S., Burke R.E. (1988b) Paroxysmal nonkinesigenic dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 403-413.

Brewer G.J., Hill G.M., Dick R.D., Nostrant T.T., Sams J.S., Wells J.J., Prasad A.S. (1987a) Treatment of Wilson's disease with zinc. III. Prevention of reaccumulation of hepatic copper. *J. Lab. Clin. Med.*, 109: 526-531.

Brewer G.J., Hill G.M., Prasad A.S., Cossack Z.T., Rabbani P. (1983) Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann. Int. Med.*, 99: 314-320.

Brewer G.J., Hill G.M., Prasad A.S., Dick R.D. (1987b) The treatment of Wilson's disease with zinc. IV. Efficacy monitoring using urine and plasma copper. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 184: 446-455.

Brewer G.J., Terry C.A., Aisen A.M., Hill G.M. (1987c) Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 44: 490-493.

Brewer G.J., Yusbasiyan-Gurkan V.A., Young A.B. (1988) The treatment and diagnosis of Wilson's disease. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, 1: 302-306.

Brierly J.B., Graham D.I. (1984) Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. In *Greenfield's neuropathology*, quarta edizione, a cura di J.H. Adams, J.A.N. Corsellis, L.W. Duchen. Londra: E. Arnold, pp. 125-207.

Bright R. (1831) One fatal case of chorea. In *Reports of medical cases selected with a view of illustrating the symptoms and cause of diseases by reference to morbid anatomy*. Londra: Longman, Rees e Orne. Vol. 2: 493-506.

Brin M.F., Fahn S., Moskowitz C., Friedman A., Shale H.M., Greene P.E., Blitzer A., List T., Lange D., Lovelace R.E., McMahon D. (1988) Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 599-608.

Brinkman C., Porter R. (1979) Supplementary motor area in the monkey: activity of neurons during performance of a learned motor task. *J. Neurophysiol.*, 42: 681-709.

Brion S., Comoy C. (1965) Rigidité et chorée de Huntington: la forme infantile de la maladie de Huntington (étude d'un cas anatomo-clinique). *Rev. Neurol. (Paris)*, 112: 183-199.

Brissaud E. (1880) *Recherches anatomo-pathologiques et physiologiques sur la contracture permanente des hémiplégiques*. Parigi: V.A. Delahaye.

Brissaud E. (1895) *Leçons sur les maladies nerveuses (Salpêtrière, 1893-1894)*, a cura di H. Meige. Parigi: Masson.

Brissaud E. (1896) La chorée variable des dégénérés. *Rev. Neurol. (Paris)*, 4: 417-431.

Broadbent W.H. (1869) Remarks on the pathology of chorea. *Brit. Med. J.*, 9: 345-352.

Broca P.P. (1861) Remarques sur le siège del la faculté du language articulé, suivie d'une observation d'aphemie (perte de le parole). *Bull. Soc. Anat. Paris*, 36: 330-335.

Brock S., Wechsler I.S. (1927) Loss of the righting reflex in man. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 17: 12-17.

Brockhaus H. (1942) Zur feineren Anatomie der Septum und der Striatum. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 51: 1-56.

Brodal A. (1957) *The reticular formation of the brain stem. Anatomical aspects and functional correlations*. Springfield: C.C. Thomas.

Brodal A. (1969) *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*. Seconda edizione. Oxford University Press, New York.

Brodal A. (1981) *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*, terza edizione. New York: Oxford University Press.

Brodal A., Gogstad A.C. (1954) Rubro-cerebellar connections. An experimental study in the cat. *Anat. Rec.*, 118: 455-486.

Brodie B.B., Shore P.A. (1957) A concept for a role of serotonine and norepinephrine as chemical mediators in brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66: 631-642.

Brodmann K. (1908) Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung. Die Cortexgliederung des Menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 10: 231-246.

Broman T. (1949) Electromyomechanographic registration of passive movements in normal and pathological subjects. *Acta Psychiatrica et Neurologica Supplementum (Copenhagen)*, 53: 1-75.

Broman T. (1962) Differentiation between spasticity and rigidity. *Acta Neurol. Scand.*, 38 (Suppl. 3): 61-62.

Brooks D.J., Franckoviak R.S.J. (1989) PET and movement disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Supplemento Speciale: 68-77.

Brooks V.B. (1979) Motor programs revisited. In *Posture and movement*, a cura di R.E. Talbott, D.R. Humphrey. New York: Raven, pp. 13-49.

Brooks V.B. (1986) *The neural basis of motor control*. New York: Oxford University Press.

Brooks V.B., Thach W.T. (1981) Cerebellar control of posture and movement. In *Handbook of physiology, Section 1: neurophysiology, Motor control*, Volume 2, Parte 2, a cura di V.B. Brooks, American Physiological Society, Bethesda, pp. 877-946.

Broughton R., Tassinari C.A., Roger J., Gastaut H., Poire R. (1967) A polygraphic study of abnormal movements during different stages of sleep. *Can. Med. Assoc. J.*, 97: 243-244.

Broughton R., Tolentino M.A., Krelina M. (1985) Excessive fragmentary myoclonus in NREM sleep: a report of 38 cases. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 61: 123-133.

Brown D., Winsbeg B.G., Bialer I., Press M. (1973) Imipramine therapy and seizures: three children treated for hyperactive behavior disorders. *Am. J. Psychiatry*, 130: 210-212.

Brown L.T. (1974) Corticorubral projections in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 154: 149-168.

Brown R.G., Marsden C.D. (1984) How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*, 2: 1262-1265.

Brown R.G., Marsden C.D. (1986) Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*, 109: 987-1002.

Brown R.G., Marsden C.D. (1987) Neuropsychological and cognitive function in Parkinson's disease. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 99-123.

Brown R.G., Marsden C.D. (1988a) An investigation of the phenomenon of 'set' in Parkinson's disease. *Move. Disord.*, 3: 152-161.

Brown R.G., Marsden C.D. (1988b) Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*, 111: 323-345.

Brown R.G., Marsden C.D. (1988c) 'Subcortical dementia': the neuropsychological evidence. *Neuroscience*, 25: 363-387.

Brown R.G., Marsden C.D. (1990) Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci.*, 13: 21-29.

Brown T.G. (1913) On postural and non-postural activities of the mid-brain. *Prc. Roy. Soc. B*, 87: 145-158.

Brown-Séquard C.E. (1889) Experiences montrant combien est grande la dissémination des voies motrices dans le bulb rachidien. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, Sér V, 21: 606-608.

Brownell B., Garson J., Anderton B.H., Kahn J. (1983) Pro-

gressive supranuclear palsy: observations on nine cases using a monoclonal antibody to neurofilaments. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 9: 334.

Brownstein M.J., Mroz E.A., Tappaz M.L., Leeman S.E. (1977) On the origin of substance P and glutamic acid decarboxylase (GAD) in the substantia nigra. *Brain Res.*, 135: 315-323.

Brundin P., Nilsson O.G., Strecker R.E., Lindvall O., Astedt B., Björklund A. (1986) Behavioural effects of human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Brain Res.*, 65: 235-240.

Brundin P., Strecker R.E., Widner H., Clarke D.J., Nilsson O.G., Astedt B., Lindvall O., Björklund A. (1988) Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: immunological aspects, spontaneous and drug-induced behaviour, and dopamine release. *Exp. Brain Res.*, 70: 192-208.

Brusa A., Mancardi G.L., Bugiani O. (1979) Progressive supranuclear palsy 1979: an overview. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 1: 205-222.

Bruyn G.W. (1962) Thiopropazate dihydrochloride (Dartal) in the treatment of Huntington's chorea. *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia (Amsterdam)*, 65: 430-438.

Bruyn G.W. (1968) Huntington's chorea. Historical, clinical and laboratory synopsis. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North-Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 298-378.

Bruyn G.W. (1969) The Westphal variant and juvenile type of Huntington's chorea. In *Progress in neurogenetics*, a cura di A. Barbeau, J.R. Brunette. Amsterdam: Excerpta Medica. *International Congress Series*, 175: 666-676.

Bruyn G.W. (1973) Clinical variants and differential diagnosis. In *Huntington's chorea. 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 399-405.

Bruyn G.W. (1986) Chorea-acanthocytosis. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 327-334.

Bruyn G.W., Myrianthopoulos N.C. (1986) Chronic juvenile hereditary chorea (benign hereditary chorea of early onset). In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 335-348.

Bruyn G.W., Went L.N. (1986) Huntington's chorea. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 267-313.

Buchanan D. (1941) Pathologic changes in chorea. *Am. J. Dis. Child.*, 62: 443-445.

Buchman A.S., Bennett D.A., Goetz C.G. (1987) Bromocriptine-induced myoclonus. *Neurology*, 37: 885.

Bucknall R.C. (1977) Myasthenia associated with D-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. *Proc. R. Soc. Med.*, 70 (Suppl. 3): 114-117.

Bucy P.C. (1951) The surgical treatment of extrapyramidal diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 14: 108-117.

Bucy P.C. (1957) Is there a pyramidal tract? *Brain*, 80: 376-392.

Bucy P.C., Case J.T. (1939) Tremor: physiologic mechanism and abolition by surgical means. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 41: 721-746.

Bugiani O., Mancardi G.L., Brusa A., Ederli A. (1979) The fine structure of subcortical neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 45: 147-152.

Bugiani O., Tabaton M., Cammarata S. (1984) Huntington's disease: survival of large striatal neurons in the rigid variant. *Ann. Neurol.*, 15: 154-156.

Bundey S., Harrison M.J.G., Marsden C.D. (1975) A genetic study of torsion dystonia. *J. Med. Genet.*, 12: 12-19.

Burke D., Eklund G. (1977) Muscle spindle activity in man during standing. *Acta Physiol. Scand.*, 100: 187-199.

Burke R.E., Fahn S. (1988) An evaluation of sustained postural abnormalities in rats induced by intracerebroventricular injection of chlorpromazine methiodide or somatostatin as models of dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 335-342.

Burke R.E., Fahn S., Jankovic J., Marsden C.D., Lang A.E., Gollomp S., Ilson J. (1982a) Tardive dystonia: late onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology*, 32: 1335-1346.

Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. (1986) Torsion dystonia: a double blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidil. *Neurology*, 36: 160-164.

Burke R.E., Fahn S., Wagner H.R., Smeal M. (1982b) Chlorpromazine methiodide induced barrel rotation: an antimuscarinic effect. *Brain Res.*, 250: 133-142.

Burke R.E., Kang V.J. (1988) Tardive dystonia: clinical aspects and treatment. In *Facial dyskinesias*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 49: 199-210.

Burns J., Neuhäuser G., Tomasi L. (1976) Benign hereditary non-progressive chorea of early onset. Clinical genetics of the syndrome and report of a new family. *Neuropädiatrie*, 7: 431-438.

Burns R.S., Allen G.S., Tulipan N.B. (1988) Autologous adrenal medullary cell transplantation in Parkinson's disease. In *9th International Symposium on Parkinson's disease Abstracts*, p. 73.

Burns R.S., Chiueh C.C., Markey S.P., Ebert M.H., Jacobowitz D.M., Kopin I.J. (1983) A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80: 4546-4550.

Burton K., Farrell K., Li D., Calne D.B. (1984) Lesions of the putamen and dystonia: CT and magnetic resonance imaging. *Neurology*, 34: 962-965.

Burton K., Larsen T.A., Robinson R.G., Bratty P.J., Martin W.R.W., Schulzer M., Calne D.B. (1985) Parkinson's disease: a comparison of mesulergine and bromocriptine. *Neurology*, 35: 1205-1208.

Buruma O.J.S., Lakke J.P.W.F. (1986) Ballism. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 369-380.

Bury J.S. (1902) Two cases of paralysis agitans in the same family, in which improvement followed the administration of hyoscine. *Lancet*, 1: 1097.

Buser P., St. Laurent J., Menini C. (1966) Intervention du colliculus inférieur dans l'elaboration et le contrôle corticale spécifique des décharges cloniques au son chez le chat sous chloralose. *Exp. Brain Res.*, 1: 102-126.

Butcher L.L. (1983) Acetylcholinesterase histochemistry. In *Methods in chemical neuroanatomy*, a cura di A. Björklund, T. Hökfelt. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Chem. Neuroanat.*, 1: 1-49.

Butcher L.L., Bilezikjian L. (1975) Acetylcholinesterase-containing neurons in the neostriatum and substantia nigra revealed after punctate intracerebral injection of di-

isopropylfluorophosphate. *Eur. J. Pharmacol.*, 34: 115-125.

Butcher L.L., Hodge G.K. (1976) Postnatal development of acetylcholinesterase in the caudate-putamen nucleus and substantia nigra in rats. *Brain Res.*, 106: 223-240.

Butcher L.L., Woolf N.J., Albanese A., Butcher S.H. (1981) Cholinergic-monoaminergic interactions in selected regions of the brain: histochemical and pharmacologic analyses. In *Cholinergic mechanisms. Phylogenetic aspects, central and peripheral synapses, and clinical significance*, a cura di G. Pepeu, H. Ladinsky. New York: Plenum. *Adv. Behav. Biol.*, 25: 723-738.

Butler I.J. (1984) Tourette's syndrome. Some new concepts. In *Movement disorders*, a cura di J. Jankovic. Philadelphia: W.B. Saunders. *Neurologic Clinics of North America*, 2: 571-580.

Butters N., Grady M. (1977) Effect of predistractor delays on the short-term memory performances of patients with Korsakoff's and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 15: 701-706.

Butters N., Sax D., Montgomery I., Tarlow S. (1978) Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 35: 585-589.

Butters N., Tarlow S., Cermak L., Sax D. (1976) A comparison of the information processing deficit in patients with Huntington's chorea and Korsakoff's syndrome. *Cortex*, 12: 134-144.

Butters N., Wolfe J., Granholm E., Martone M. (1986) An assessment of verbal recall, recognition, and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex*, 86: 11-32.

Butzer J.F., Silver D.E., Sahs A.L. (1975) Amantadine in Parkinson's disease. *Neurology*, 25: 603-606.

Byrne E.J., Lennox G., Lowe J., Goodwin-Austen R.B. (1989) Diffuse Lewy body disease: clinicar features in 15 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52: 709-717.

Caine E., Ebert M., Weingartner H. (1977) An outline for the analysis of dementia: the memory disorder of Huntington's disease. *Neurology*, 27: 1087-1092.

Cairns H. (1952) Disturbances of consciousness with lesions of the brain-stem and diencephalon. *Brain*, 75: 109-146.

Cairns J.E., Walshe J.M. (1971) The Kaiser-Fleischer ring. *Trans. Ophtalmol. Soc. U.K.*, 90: 187-190.

Calleja C. (1893) *La region olfactoria del cerebro*. Madrid: N. Moya.

Calligaris G. (1927) *Il sistema motorio extrapiramidale*. Milano: Istituto editoriale scientifico.

Calne D.B. (1982) Dopamine receptor agonists in the treatment of basal ganglia disorders. *Semin. Neurol.*, 2: 359-364.

Calne D.B., Brennan J., Spiers A.S.D., Stern G.M. (1970) Hypotension caused by L-dopa. *Br. Med. J.*, 1: 474-475.

Calne D.B., Lang A.E. (1988) Secondary dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 9-33.

Calne D.B., Langston J.W. (1983) Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 1457-1459.

Calne D.B., Langston J.W., Martin W.R.W., Stoessl A.J., Ruth T.J., Adam M.J., Pate B.D., Schulzer M. (1985) Positron emission tomography after MPTP: observations relating to the cause of Parkinson's disease. *Nature (London)*, 317: 246-248.

Calne D.B., Reid J.L., Vakil S.D., Rao S., Petrie A., Pallis C.A., Gawler J., Thomas P.K., Hilson A. (1971) Idiopathic parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. *Br. Med. J.*, 3: 729-732.

Calne D.B., Teychenne P.F., Claveria L.E., Eastman R., Greenacre J.K., Petrie A. (1974) Bromocriptine in parkinsonism. *Br. Med. J.*, 4: 442-444.

Calne D.B., Williams A.C., Neophytides A., Plotkin C., Nutt J.C., Teychenne P.F. (1978) Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet*, 1: 735.

Caltagirone C., Carlesimo A., Vicari S., Nocentini U. (1987) Deterioramento intellettivo nel morbo di Parkinson: possibile coinvolgimento dei lobi frontali. In *Invecchiamento cerebrale normale e patologico: sindromi extrapiramidali e demenze*, a cura di A. Agnoli, L. Battistin. Roma: D. Guanella, pp. 153-165.

Calzetti S., Findley R.J., Gresty M.A., Perucca E., Richens A. (1981) Metoprolol and propanolol in essential tremor: a double blind controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 814-819.

Calzetti S., Findley R.J., Gresty M.A., Perucca E., Richens A. (1983a) Effect of a single oral dose of propanolol on essential tremor. A double blind controlled study. *Ann. Neurol.*, 13: 165-171.

Calzetti S., Findley L.J., Perucca E., Richens A. (1983b) The response of ET to propanolol: evaluation of clinical variables governing its efficacy on prolonged administration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46: 393-398.

Camarkis J., Ackland L., Danks D.M. (1980) Abnormal copper metabolism in cultured fibroblasts from patients with Wilson's disease. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 3: 155-157.

Cambell G.A., Eckardt M.J., Weight F.F. (1985) Dopaminergic mechanisms in subthalamic nucleus of rat: analysis using horseradish peroxidase and microiontophoresis. *Brain Res.*, 333: 261-270.

Cambier J., Masson M., Viader F., Limodin J., Strube A. (1985) Le syndrome frontal de la paralyse supranucléaire progressive. *Rev. Neurol. (Paris)*, 141: 528-536.

Kammermeister J.R. (detto Camerarius) (1624) *Sylloges memorabilium medicinae et mirabilium naturae arcanorum centuriae XVI*. Augusta (Augsburg): J. Repphis.

Campbell A.M.G., Corner B., Norman R.M. (1961) The rigid form of Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 24: 71-77.

Campbell A.W. (1905) *Histological studies on the localisation of cerebral function*. Cambridge: Cambridge University Press.

Caprini G., Melotti V. (1962) Una grave sindrome ticcosa guarita con haloperidol. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 86: 191-196.

Caraceni T., Broggi G., Avanzini G. (1974) Familial idiopathic basal gangia calcification exhibiting 'dystonia musculorum deformans' features. *Eur. Neurol.*, 12: 351-359.

Caraceni T., Giovannini P., Girotti F., Parati E., Pederzoli M., Scigliano G. (1981) Long term evaluation of combined treatment of Parkinson disease with L-Dopa, peripheral decarboxylase inhibitors and bromocriptine. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 4: 337-342.

Caraceni T., Giovannini P., Piccolo T. (1986) La terapia del morbo di Parkinson complicato. In *Morbo di Parkinson e malattie extrapiramidali*, a cura di T. Caraceni, G. Nappi. Pavia: Edizioni Mediche Italiane, pp. 145-155.

Carella F., Girotti F., Scigliano G., Caraceni T., Joder-Ohlenbusch A.M., Schechter P.J. (1986) Double-blind study of oral gamma-vinyl GABA in the treatment of dystonia. *Neurology*, 36: 98-100.

Carew T.J. (1985) The control of reflex action. In *Principles of neural science*, seconda edizione, a cura di E.R. Kandel, J.H. Schwartz. New York: Elsevier, pp. 457-468.

Carlier G., Reznik M., Frank G., Husquinet H. (1974) Étu-

de anatomo-clinique d'une forme infantile de la maladie de Huntington. *Acta Neurol. Belg.*, 74: 36-63.

Carlsson A. (1959) The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 11: 490-493.

Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. (1957) 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature (London)*, 180: 1200-1201.

Carlsson A., Winblad B. (1976) Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methozytyramine levels in human basal ganglia. *J. Neural Transm.*, 38: 271-276.

Carmichael S.W., Wilson R.J., Brimijoin W.S., Melton L.J., Okazaki H., Yaksh T.L., Ahlskog J.E., Stoddard S.L., Tyce G.M. (1988) Decreased catecholamines in the adrenal medulla of patients with parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 318: 254.

Carpenter M.B. (1950) Athetosis and the basal ganglia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 63: 875-901.

Carpenter M.B. (1956) A study of the red nucleus in the rhesus monkey. Anatomic degenerations and physiologic effects resulting from localized lesions of the red nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 105: 195-249.

Carpenter M.B. (1957) Functional relationships between the red nucleus and the brachium conjunctivum. Physiologic study of lesions of the red nucleus in monkeys with degenerated superior cerebellar brachia. *Neurology*, 7: 427-437.

Carpenter M.B. (1981) Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrating systems. In *Handbook of physiology, Section 1: neurophysiology, motor control,* Volume 2, a cura di V.B. Brooks, American Physiological Society, Bethesda, pp. 947-995.

Carpenter M.B., Batton R.R., Carleton S.C., Keller J.T. (1981a) Interconnections and organization of pallidal and subthalamic neurons in the monkey, *J. Comp. Neurol.*, 197: 579-603.

Carpenter M.B., Carleton S.C., Keller J.T. (1981b) Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Res.*, 224: 1-29.

Carpenter M.B., Glinsmann W., Fabrega H. (1958) Effects of secondary pallidal and striatal lesions upon cerebellar dyskinesia in the rhesus monkey. *Neurology*, 8: 352-358.

Carpenter M.B., McMasters R.E. (1964) Lesions of the substantia nigra in the Rhesus monkey. Efferent fiber degeneration and behavioral observations. *Amer. J. Anat.*, 114: 293-320.

Carpenter M.B., Mettler F.A. (1951) Analysis of subthalamic hyperkinesia in the monkey with special reference to ablations of the agranular cortex. *J. Comp. Neurol.*, 95: 125-157.

Carpenter M.B., Nakano K., Kim R. (1976) Nigrothalamic projections in the monkey demonstrated by autoradiographic techniques. *J. Comp. Neurol.*, 165: 401-416.

Carpenter M.B., Peter P. (1972) Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 144: 93-116.

Carpenter M.B., Strominger N.L. (1967) Efferent fiber projections of the subthalamic nucleus in the rhesus monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *Am. J. Anat.*, 121: 41-72.

Carpenter M.B., Whittier J.R., Mettler F.A. (1950) Analysis of choreoid hyperkinesia in the rhesus monkey. Surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.*, 92: 293-331.

Carrasco L.H., Mukherji C.S. (1986) Atrophy of corpus striatum in normal male at risk of Huntington's chorea. *Lancet*, 1: 1388-1389.

Carrea R.M.E., Mettler F.A. (1947) Physiologic consequences following extensive removals of the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei and effect of secondary cerebral ablations in the primate. *J. Comp. Neurol.*, 87: 169-288.

Carroll B.J., Curtis G.C., Kokmen E. (1977) Paradoxical response to dopamine agonists in tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiat.*, 134: 785-789.

Carter D.A., Fibiger H.C. (1977) Ascending projections of presumed dopamine-containing neurons in the ventral tegmentum of the rat as demonstrated by horseradish peroxidase. *Neuroscience*, 2: 569-576.

Carter D.A., Fibiger H.C. (1978) The projection of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurol.*, 177: 113-124.4

Casas-Bruge M., Almenar C., Grau I.M., Jane J. (1981) Dopaminergic receptor supersensitivity in self-mutilation behaviour of Lesch-Nyhan disease. *Lancet*, 1: 991.

Casey D., Rabins P. (1978) Tardive dyskinesia as a life-threatening illness. *Am. J. Psychiat.*, 135: 486-488.

Cash R., Dennis T., L'Hereux R., Raisman R., Javoy-Agid F., Scatton B. (1987) Parkinson's disease and dementia: norepinephrine and dopamine in locus coeruleus. *Neurology*, 37: 42-46.

Castaigne P., Cambier J., Escourolle R., Cathala H.P., Lecasble R. (1964) Observation anatomo-clinique d'un syndrome myoclonique post-anoxique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 111: 60-73.

Castaigne P., Escourolle R., Gray F. (1976) Chorée de Huntington et atrophie cérébelleuse (à propos d'une observation anatomo-clinique). *Rev. Neurol. (Paris)*, 132: 233-240.

Castaigne P., Rondot P., Ribadeau-Dumas J., Said G. (1971) Affection extrapyramidale evoluant chez deux jeunes frere: effets remarquables du traitement par la l-DOPA. *Rev. Neurol. (Paris)*, 124: 162-166.

Cedarbaum J.M., Breck L., Kutt H., McDowell F.H. (1987a) Controlled release levodopa/carbidopa. I. Sinemet CR3 treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 37: 233-241.

Cedarbaum J.M., Breck L., Kutt H., McDowell F.H. (1987b) Controlled-release levodopa/carbidopa. II. Sinemet CR4 treatment of response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 37: 1607-1612.

Cedarbaum J.M., Kutt H., Dhar A.K., Watkins S., McDowell F.H. (1986) Effect of supplemental carbidopa on bioavailability of l-dopa. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 153-159.

Cesaro P., Nguyen-Legros J., Berger B., Alvarez C., Albe-Fessard D. (1979) Double labeling of branched neurons in the central nervous system of the rat by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and iron dextran complex. *Neurosci. Lett.*, 15: 1-7.

Chadwick D., French A.T. (1979) Uraemic myoclonus: an example of reticular reflex myoclonus? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42: 52-55.

Chadwick D., Hallett M., Harris R., Jenner P., Reynolds E.H., Marsden C.D. (1977) Clinical, biochemical and physiological factors distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxytryptophan, tryptophan plus a monoamine oxidase inhibitor and clonazepam. *Brain*, 100: 455-487.

Chan-Palay V. (1977) *Cerebellar dentate nucleus: organization, cytology and transmitters.* Berlino: Springer.

Chang H.T., Wilson C.J., Kitai S.T. (1982) A Golgi study of rat neostriatal neurons: light microscopic analysis. *J. Comp.*

Neurol., 208: 107-126.

Charcot J.-M. (1872-1873) *Leçons sur les maladies du système nerveux.* Parigi: A. Delahaye.

Charcot J.-M. (1885) Intorno ad alcuni casi di tic convulsivo con coprolalia ed ecolalia. Analogia col jumping di Beard, il latah della Malesia ed il Miriachit di Hammond. Lezione raccolta dal Dott. Giulio Melotti (di Bologna). *La Riforma Medica*, 1 (184): 2, 1 (185): 2, 1 (186): 2.

Chase T.N. (1970) Biochemical and pharmacologic studies of dystonia. *Neurology*, 20 (Part 2): 122-130.

Chase T.N., Woods A.C., Glaubiger G.A. (1974) Parkinson's disease treated with a suspected dopamine receptor agonist. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 30: 383-386.

Chen L. (1981) Neurofibrillary change on Guam. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 38: 16-18.

Cheramy A., Leviel V., Glowinski J. (1981) Dendritic release of dopamine in the substantia nigra. *Nature (London)*, 289: 537-542.

Chesselet M.F., Graybiel A.M. (1986) Striatal neurons expressing somatostatin-like immunoreactivity: evidence for a peptidergic interneuronal system in the cat. *Neuroscience*, 17: 547-571.

Chevalier G., Thierry A.M., Shibazaki T., Féger J. (1981) Evidence for a gabaergic inhibitory nigrotectal pathway in the rat. *Neurosci. Lett.*, 21: 67-70.

Chevalier G., Vacher S., Deniau J.M., Desban M. (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal function. I. The striato-nigral influence on tecto-spinal/tecto-diencephalic neurons. *Brain Res.*, 334: 215-226.

Chiba K., Trevor A., Castagnoli N. (1984) Metabolism of the neurotoxic tertiary amine MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 120: 574-578.

Childs J.A., Gale K. (1983) Neurochemical evidence for a nigrotegmental GABAergic projection. *Brain Res.*, 258: 109-114.

Chiueh C.C., Markey R.S., Burns R.S., Johannessen J.N., Pert A., Kopin I.J. (1984) Neurochemical and behavioral effects of systemic and intranigral administration of N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 100: 189-194.

Chockroverty S., Manocha M.K., Duvoisin R.C. (1987) A physiologic and pharmacologic study in anticholinergic responsive essential myoclonus. *Neurology*, 37: 608-615.

Chouza C., Scaramelli A., Caamano J.L., De Medina O., Romero S. (1986) Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia, and depression induced by flunarizine. *Lancet*, 1: 1303-1304.

Christensen A.L., Juul-Jensen P., Malmros R., Harmsren A. (1970) Psychological evaluation of intelligence and personality in parkinsonism before and after stereotaxic surgery. *Acta Neurol. Scand.*, 46: 527-537.

Chronister R.B., deFrance J.F. [curatori] (1981) *The neurobiology of the nucleus accumbens.* Brunswick: Haer Institute.

Chun R.W.M., Daly R.F., Mansheim B.J., Wolcott G.J. (1973) Benign familial chorea with onset in childhood. *J. Am. Med. Assoc.*, 225: 1603-1607.

Chung Hwang E., Plaitakis A., Magnussen I., Van Woert M.H. (1981) Relationship of inferior olive-climbing fibers to p,p'-DDT induced myoclonus in rats. *Neurosci. Lett.*, 24: 103-108.

Chung Hwang E., Van Woert M.H. (1978) p,p'-DDT-induced neurotoxic syndrome: experimental myoclonus. *Neurology*, 10: 1020-1025.

Clarke D.J., Brundin P., Strecker R.E., Nilsson O.G., Björklund A., Lindvall O. (1988) Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease: ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp. Brain Res.*, 73: 115-126.

Claveria L.E., Calne D.B., Allen J.G. (1973) 'On-off' phenomena related to high plasma levodopa. *Brit. Med. J.*, 2: 641-643.

Clayton B.E., Dobbs R.H., Patrick A.D. (1967) Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy: clinical and biochemical study with special reference to therapy with lipoate. *Arch. Dis. Child.*, 42: 467-478.

Cleeves L., Findley L.J. (1984) Beta-adrenoceptor mechanisms in essential tremor: a comparative, single dose study of the effect of a nonselective and a beta-2-selective adrenceptor antagonist. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 976-982.

Clemmesen S. (1951) Some studies on muscle tone. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 44: 637-646.

Clough C.G., Bergmann K.J., Yahr M.D. (1984) Cholinergic and dopaminergic mechanisms in Parkinson's disease after long-term l-DOPA administration. In *Parkinson-specific motor and mental disorders. Role of the pallidum: pathophysiological, biochemical, and therapeutic aspects*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 40: 131-140.

Clough C.G., Mendoza M., Yahr M.D. (1981) A case of sporadic juvenile Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 38: 730-731.

Cobb S., Wolff H.G. (1932) Muscle tonus. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 28: 661-678.

Coccagna G., Lugaresi E. (1968) Insomnia in the restless legs syndrome. In *The abnormalities of sleep in man*, a cura di Gastaut H., Lugaresi E., Berti-Ceroni G., Coccagna G. Bologna: Gaggi, pp. 139-144.

Coccagna G., Lugaresi E. (1978) Anxietas tibiarum und nächtliche Myokloni. *Zeitschrift für Elektroenzephalographie und Elektromyographie*, 9: 155-160.

Cohen D.J., Detlor J., Young J.G., Shaywitz B.A. (1980a) Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37: 1350-1357.

Cohen D.J., Detlor J., Young J.G., Shaywitz B.A. (1981) Clonidine and haloperidol in Gilles de la Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38: 1184-1185.

Cohen D.J., Nathanson J.A., Young J.G., Shaywitz B.A. (1979a) Clonidine in Tourette's syndrome. *Lancet*, 2: 551-553.

Cohen D.J., Shaywitz B.A., Young J.G., Carbonari C.M., Nathanson J.A., Bowers M.B., Maas J.W. (1979b) Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of chronic multiple tics of Gilles de la Tourette: norepinephrine, serotonin and dopamine. *J. Am. Acad. Child Psych.*, 18: 320-341.

Cohen G., Pasik P., Cohen B., Leist A., Mytilineou C., Yahr M.D. (1984) Pargilyne and deprenyl prevent the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in monkeys. *Eur. J. Pharmacol.*, 106: 209-210.

Cohen N.H. (1962) The treatment of Huntington's chorea with trifluoperazine (Stelazine). *J. Nerv. Ment. Dis.*, 134: 62-71.

Cohen R.M., Pickar D., Murphy D.L. (1980b) Myoclonus-associated hypomania during MAO-inhibitor treatment. *Am. J. Psychiat.*, 137: 105-106.

Cohn M.L., Cohn M. (1975) Barrel rotation induced by somatostatin in the nonlesioned rat. *Brain Res.*, 96: 138-141.

Coleman M. (1970) Preliminary remarks on the L-dopa therapy of dystonia. *Neurology*, 20 (Part2): 114-121.

Coleman M. (1971) Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome. *Neurology*, 21: 911-919.

Coleman R.M., Pollak C.F., Weitzman E.D. (1980) Perio-

dic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep-wake disorders. *Ann. Neurol.*, 8: 416-420.

Colony H., Malamud N. (1956) Sydenham's chorea: a clinicopathologic study. *Neurology*, 6: 672-676.

Colosimo C., Elia M., Rossi P., Bentivoglio A.R., Altavista M.C., Albanese A. (1990) Transient alternating hemichorea as presenting sign of progressive supranuclear palsy. *Ital. J. Neurol. Sci.*, in corso di stampa.

Comings D.E. (1987) A controlled study of Tourette syndrome. VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition of the limbic system. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 839-866.

Comings D.E., Comings B.G. (1984) Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: are they genetically related? *J. Am. Acad. Child Psychiat.*, 23: 138-146.

Comings D.E., Comings B.G. (1985) Tourette syndrome: clinical and psychological aspects of 250 cases. *Am. J. Hum. Genet.*, 37: 435-450.

Comings D.E., Comings B.G. (1987a) A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention-deficit disorder, learning disorders, and school problems. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 701-741.

Comings D.E., Comings B.G. (1987b) A controlled study of Tourette syndrome. II. Conduct. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 742-760.

Comings D.E., Comings B.G. (1987c) A controlled study of Tourette syndrome. III. Phobias and panic attacks. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 761-781.

Comings D.E., Comings B.G. (1987d) A controlled study of Tourette syndrome. IV. Obsessions, compulsions, and schizoid behaviors. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 782-803.

Comings D.E., Comings B.G. (1987e) A controlled study of Tourette syndrome. V. Depression and mania. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 804-821.

Condé H., Angaut P. (1970) An electrophysiological study of the cerebellar projections to the nucleus ventralis lateralis thalami in the cat. II. Nucleus lateralis. *Brain Res.*, 20: 107-119.

Conneally P.M. (1984) Huntington disease: genetics and epidemiology. *Am. J. Hum. Genet.*, 36: 506-516.

Conover T.E., Danielson L., Ernster L. (1963) DT diaphorase. III. Separation of mitochondrial DT diaphorase and respiratory chain. *Biochem. Biophys. Acta*, 67: 254-267.

Conrad L.C.A., Pfaff D.W. (1976a) Efferents fom medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. I. An autoradiographic study of the medial preoptic area. *J. Comp. Neurol.*, 156: 179-206.

Conrad L.C.A., Pfaff D.W. (1976b) Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. *Brain Res.*, 113: 589-596.

Consolazione A., Bentivoglio M., Goldstein M., Toffano G. (1985) Evidence for crossed catecholaminergic nigrostriatal projection by combining wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase retrograde transport and tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Brain Res.*, 338: 140-143.

Cools A.R., Hendricks G., Korten J. (1974) The acetylcholine-dopamine balance in the basal ganglia of rhesus monkeys and its role in dynamic, dystonic, dyskinetic and epileptoid motor activities. *J. Neural Transm.*, 36: 91-105.

Cools A.R., Van den Bercken J.H.L., Horstink M.W.I., Van Spaendonck K.P.M., Berger H.J.C. (1984) Cognitive and motor shifting attitude disorder in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 443-453.

Cooper D.R., Marrel C., Testa B., van den Waterbeemd H., Quinn N., Jenner P., Marsden C.D. (1984) L-Dopa methyl ester. A candidate for chronic systemic delivery of L-Dopa in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 7: 89-98.

Cooper G. (1917) Contractures and allied conditions. *Lancet*, 1: 109-114.

Cooper I.S. (1954a) Surgical alleviation of parkinsonism: effects of occlusion of the anterior choroidal artery. *J. Am. Ger. Soc.*, 11: 691-717.

Cooper I.S. (1954b) Intracerebral injection of procaine into the globus pallidus in hyperkinetic disorders. *Science*, 119: 417-418.

Cooper I.S. (1961) *Parkinsonism. Its medical and surgical therapy*. Springfield: C.C. Thomas

Cooper I.S. (1964) Effect of thalamic lesions upon torticollis. *N. Engl. J. Med.*, 270: 967-972.

Cooper I.S. (1965a) Clinical and physiologic implications of thalamic surgery for dystonia and torticollis. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 41: 870-897.

Cooper I.S. (1965b) Clinical and physiological implications of thalamic surgery for disorders of sensory communication. II. Intention tremor, dystonia, Wilson's disease, and torticollis. *J. Neurol. Sci.*, 2: 520-553.

Cooper I.S. (1969) *Involuntary movement disorders*. New York: Harper and Row.

Cooper I.S. (1972) Levodopa-induced dystonia. *Lancet*, 2: 1317-1318.

Cooper I.S. (1976a) *The victim is always the same*. New York: Norton.

Cooper I.S. (1976b) 20-year followup study of the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 423-447.

Cooper I.S. (1977) Neurosurgical treatment of dyskinesias. *Clin. Neurosurg.*, 24: 367-390.

Cooper I.S., Amin I., Gilman S., Waltz J.M. (1974) The effect of chronic stimulation of cerebellar cortex on epilepsy in man. In *The cerebellum, epilepsy and behavior*, a cura di I.S. Cooper, M. Riklan, R.S. Snider. New York: Plenum, pp. 119-171.

Cooper I.S., Amin I., Riklan M., Waltz J.M., Poon T.P. (1976a) Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 33: 559-570.

Cooper I.S., Bravo G., Riklan M., Davidson N., Gorek E. (1958) Chemopallidectomy and chemothalamectomy of parkinsonism. *Geriatrics*, 13: 127-147.

Cooper I.S., Cullinan T., Ricklan M. (1976b) The natural history of dystonia. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 157-69.

Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. (1982) *The biochemical basis of neuropharmacology*, quarta edizione. New York: Oxford University Press.

Cooper J.R., Itokawa Y., Pincus J.H. (1969) Thiamine triphosphate deficiency in subacute necrotizing encephalopaty. *Science*, 164: 72-73.

Corbett J.A., Matthews A.M., Connell P.H., Shapiro D.A. (1969) Tics and Gilles de la Tourette syndrome: a follow-up study and critical review. *Br. J. Psychiat.*, 115: 1229-1241.

Corbin K.B. (1949) Trihexyphenidyl (Artane): the evaluation of a new agent in the treatment of parkinsonism. *J. Am. Med. Ass.*, 141: 377-382.

Cordeau J.P., Lamarre Y. (1966) Further studies in patterns of central unit activity in relation with tremor. *J. Neurosurg.* 24: 213-218.

Corner B.D. (1952) Dystonia musculorum deformans in siblings. Treated with Artane (trihexylphenidyl). *Proc. Roy Soc.*, 45: 451-452.

Corrodi H., Farnebo L.O., Fuxe K., Hamberger B., Unger-

stedt U. (1972) ET 495 and brain catecholamine mechanisms: evidence for stimulation of dopamine receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 20: 195-204.

Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T., Lidbrink P., Ungerstedt U. (1973) Effect of ergot drugs on central catecholamine neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons *J. Pharm. Pharmacol.*, 25: 409-412.

Corsini G.U., Onali P.L., Masala C., Cianchetti C., Mangoni A., Gessa G.L. (1978) Apomorphine hydrochloride-induced improvement in Huntington's chorea. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 35: 27-30.

Costall B., Marsden C.D., Naylor R.J., Pycock C.J. (1976a) The relationship between striatal and mesolimbic dopamine dysfunction and the nature of circling responses following 6-hydroxydopamine and electrolytic lesions of the ascending dopamine systems of the rat brain. *Brain Res.*, 118: 87-113.

Costall B., Naylor R.J., Pycock C.J. (1976b) Non-specific supersensitivity of striatal dopamine receptors after 6-hydroxydopamine lesion of the nigrostriatal pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 35: 275-283.

Costero I. (1949) Cerebral lesions responsible for death in patients with active rheumatic fever. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 62: 48-72.

Côté L., Crutcher M.D. (1985) Motor functions of the basal ganglia and diseases of transmitter metabolism. In *Principles of neural science*, seconda edizione, a cura di E.R. Kandel, J.H. Schwartz. New York: Elsevier, pp. 523-535.

Cotzias G.C. (1958) Manganese in health and disease. *Physiol. Rev.*, 38: 503-532.

Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Fehling C., Kaufman B., Mena I. (1970) Similarities between neurologic effects of l-DOPA and of apomorphine. *N. Engl. J. Med.*, 282: 31-33.

Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Gellene R.G. (1969) Modification of parkinsonism: chronic treatment with l-dopa. *N. Engl. J. Med.*, 280: 337-342.

Cotzias G.C., van Woert M.H., Schiffer L.M. (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 276: 374-379.

Couch J.R. (1976) Dystonia and tremor in spasmodic torticollis. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 245-258.

Courville J. (1966) Somatotopical organization of the projection from the nucleus interpositus anterior of the cerebellum to the red nucleus. An experimental study in the cat with silver impregnation methods. *Exp. Brain Res.*, 2: 191-215.

Courville J., Brodal A. (1966) Rubrocerebellar connections in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *J. Comp. Neurol.*, 126: 471-485.

Can W.M., Powell T.P.S. (1966) Striopallidal projection in the monkey. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 29: 426-439.

Coyle J.T., Schwarcz R. (1976) Lesion of striatal neurons with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature (London)*, 263: 244-246.

Coyle J.T., Snyder S.H. (1969) Antiparkinsonian drugs: inhibition of dopamine uptake in the corpus striatum as a possible mechanism of action. *Science*, 166: 899-901.

Crane G.E. (1971) Persistence of neurological symptoms due to neuroleptic drugs. *Am. J. Psychiat.*, 127: 1407-1410.

Crane G.E., Naranjo E.R. (1971) Motor disorders induced by neuroleptics. *Arch. Gen. Psychiat.*, 24: 179-184.

Cravioto H., Korein J. (1957) Violent hemidyskinesia: a clinico-pathologic study. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 82: 138-140.

Creese I., Iversen S.D. (1975) The pharmacological and anatomical substrates of the amphetamine response in the rat. *Brain Res.*, 83: 419-436.

Crevoisier C., Hoevels B., Zürcher G., Da Prada M. (1987) Bioavalability of L-Dopa after Madopar HBS administration in healthy volunteers. *Eur. Neurol.*, 27 (Suppl. 1): 36-46.

Critchley E. (1972) Clinical manifestations of essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 35: 365-372.

Critchley E.M.R., Betts J.J., Nicholson J.T., Weatherall D.J. (1970) Acanthocytosis, normolipoproteinaemia and multiple tics. *Postgraduate Med. J.*, 46: 698-701.

Critchley E.M.R., Clark D.B., Wikler A. (1967) An adult form of acanthocytosis. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 92: 132-137.

Critchley E.M.R., Clark D.B., Wikler A. (1968) Acanthocytosis and neurological disorder without abetalipoproteinaemia. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 18: 134-140.

Critchley M. (1934) Huntington's chorea and East Anglia. *J. State Med.*, 42: 575-587.

Critchley M. (1949) Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain*, 72: 113-139.

Critchley P., Parkes D. (1987) Transdihydrolisuride in parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.*, 10: 57-64.

Crookshank F.G. (1927) Theory of influenza. In *Influenza: essays by several authors*, a cura di F.G. Crookshank. Londra: Heineman, pp. 127-156.

Cross A.J., Waddington J.L. (1981) Substantia nigra gamma-aminobutyric acid receptors in Huntington's disease. *J. Neurochem.*, 37: 321-324.

Crossman A.R. (1987) Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience*, 21: 1- 40.

Crossman A.R., Mitchell I.J., Sambrook M.A., (1985) Regional brain uptake of 2-deoxyglucose in N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the macaque monkey. *Neuropharmacology*, 24: 587-591.

Crossman A.R., Sambrook M.A. (1978) Experimental torticollis in the monkey produced by unilateral 6-hydroxydopamine brain lesions. *Brain Res.*, 149: 498-502.

Crossman A.R., Sambrook M.A., Jackson A. (1980) Experimental hemiballismus in the baboon produced by injection of a gamma-aminobutyric acid antagonist into the basal ganglia. *Neurosci. Lett.*, 20: 369-372.

Crossman A.R., Sambrook M.A., Jackson A. (1984) Experimental hemihorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain*, 107: 579-596.

Crossman A.R., Sambrook M.A., Mitchell I.J., Jackson A., Clarke C.E., Robertson R.G., Boyce S. (1987) Basal ganglia mechanisms mediating experimental dyskinesia in the monkey. In *The basal ganglia II. Structure and function. Current concepts*, a cura di M.B. Carpenter, A. Jayaraman. New York: Plenum. *Adv. Behav. Biol.*, 32: 377-394.

Crouzon Q., Valence L. (1923) Les troubles psychiques dans les chorées chroniques de l'adulte. *Rev. Neurol. (Paris)*, 39: 760-763.

Crowley T.J., Hoehn M.M., Rutledge C.D., Stallings M.A., Heaton R.K., Sandell S., Stilson D. (1978) Dopamine excretion and vulnerability to drug-induced parkinsonism. *Arch. Gen. Psychiatry*, 35: 97-104.

Cruchet R. (1907) *Traité des torticollis spasmodiques: spasmes, tics, rhythmes du cou, torticollis*. Parigi: Masson.

Crutcher M.D., DeLong M.R. (1984a) Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. *Exp. Brain Res.*, 53: 233-243.

Crutcher M.D., DeLong M.R. (1984b) Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movements and pattern of muscular activity. *Exp. Brain Res.*, 53: 244-258.

Cuello A.C., Kanazawa I. (1978) The distribution of substance P immunoreactive fibers in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 178: 129-156.

Cuello A.C., Paxinos G. (1978) Evidence for a long leu-enkephalin striopallidal pathway in rat brain. *Nature (London)*, 271: 178-180.

Cumings J.N. (1948) The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. *Brain*, 71: 410-415.

Cumings J.N. (1951) The effects of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain*, 74: 10-22.

Cummings J.L., Benson D.F. (1984) Subcortical dementia: review of an emerging concept. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 874-879.

Cunha L., Oliveira C., Amaral L., Concalves A., Pio-Abreu J. (1981) Homovanillic acid in Huntington's disease and Sydenham's chorea. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 258-261.

Cunnigham R.W., Harned B.K., Clark M.C., Cosgrove R.R., Daugherty N.S., Hine C.H., Vessey R.E., Yuda N.N. (1949) The pharmacology of 3-(N-piperidyl)-1-phenyl-1-cyclohexyl-1 propanol HCl (ARTANE) and related compounds: new antispasmodic agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 96: 151-165.

Curschmann H. (1894) Klinische Abbildugen-Sammlung von Darstellungen der Veränderungen äußen Körperformen bei inneren Krankheiten. Berlino: Springer.

Curtis D.R., Duggan A.W., Felix D., Johnston G.A.R., Trebecis A.K., Watkins J.C. (1972) Excitation of mammalian central nerurons by acidic amino acids. *Brain Res.*, 41: 283-301.

Dagnino N., Loeb C., Massazza G., Sacco G. (1969) Hypnic physiological myoclonus in man: an EEG-EMG study in normals and in neurological patients. *Eur. Neurol.*, 2: 47-58.

Dahlström A., Fuxe K. (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 62 (Suppl. 232): 1-55.

Damasio H., Antunes L., Damasio A.R. (1977) Familial nonprogressive involuntary movements in childhood. *Ann. Neurol.*, 1: 602-603.

D'Amato R.J., Benham D.F., Snyder S.H. (1987) Characteristics of binding of N-methyl-4-phenylpyridine, the toxic metabolite of the parkinsonian neurotoxin N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine to neuromelanin. *J. Neurochem.*, 48: 653-658.

D'Amato R.J., Lipman Z.P., Snyder S.H. (1986) Selectivity of the parkinsonian neurotoxin MPTP: toxic metabolite MPP^+ binds to neuromelanin. *Science*, 231: 987-989.

Dana C.L. (1897) *Text-book of nervous diseases being a compendium for the use of students and practitioners of medicine.* Quarta edizione. New York: W. Wood.

Dana C.L. (1908) The functions of the corpora striata, with a suggestion as to a clinical method for studying them. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 35: 65-76.

Dandy W.E. (1930) Operation for treatment of spasmodic torticollis. *Arch. Surg.*, 20: 10-32.

Danner H., Pfister C. (1981) Untersuchungen zur Zytoarchitektonik des Globus pallidus der Ratte. *J. Hirnforsch.*, 22: 47-57.

Danta G., Hilton R.C. (1975) Judgement of the visual vertical and horizontal in patiens with parkinsonism. *Neurology*, 25: 43-67.

D'Antona R., Baron J.C., Samson Y., Serdaru M., Viader F., Agid Y., Cambier J. (1985) Subcortical dementia: frontal cortex hypometabolism detected by positron emission tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain*, 108: 785-799.

Da Prada M., Keller H.H., Pieri L., Kettler R., Haefely W.E. (1984) The pharmacology of Parkinson's disease: basic aspects and recent advances. *Experientia*, 40: 1165-1172.

Darcourt G., Fadeuihe A., Lavagna J., Cazac A. (1970) Trois cas de myoclonies d'action au cours de traitements par l'imipramine et l'amitriptyline (avec film). *Rev. Neurol. (Paris)*, 122: 141-142.

Dastur D.K. (1956) A family with three cases of Parkinson's syndrome. *Ind. J. Med. Sci.*, 10: 281-285.

Daube J., Peters H.A. (1966) Hereditary essential myoclonus. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 15: 587-594.

Daube J.R., Sandok B.A. (1978) *Medical neurosciences. An approach to anatomy, pathology, and physiology by systems and levels.* Boston: Little, Brown and company.

Davenport H.A., Ranson S.W. (1930) The red nucleus and adjacent cell groups. Study in the cat and rabbit. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 24: 257-266.

David M., Hecaen H., Constans J. (1952) Torticollis spasmidique consecutif a une lesion corticale traumatique. Discussion de resultat favorable obtenu apres excision de la lesion corticale. *Rev. Neurol. (Paris)*, 86: 57-61.

Davidenkow S. (1926) Auf hereditär-abiotrophischer Grundlage akut auftretende, regressierende und episodische Erkrankungen des Nervensystems und Bemerkungen über die familiäre subakute, myoklonische Dystonie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 104: 596-622.

Davis G.C., Williams A.C., Markey S.P., Ebert M.H., Caine E.D., Reichert C.M., Kopin I.J. (1979) Chronic parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psichiatry Res.*, 1: 249-254.

Davis K.L., Hollister L.E., Stahl S.M., Berger P.A. (1980) Choline chloride in Huntington's disease. *Ann. Neurol.*, 8: 128-129.

Davis P.H., Bergeron C., McLachlan D.R. (1985) Atypical presentation of progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.*, 17: 337-343.

Davis S.M., Murray N.M.F., Diengdoh J.V., Galea-Debono A., Kocen R.S. (1981) Stimulus-sensitive spinal myoclonus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 884-888.

Davison C. (1954) Pallido-pyramidal disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 13: 50-59.

Dawson G.D. (1946) The relation between the electroencephalogram and muscle action potentials in certain convulsive states. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 9: 5-22.

Dawson G.D. (1947) Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 10: 141-162.

Day B.L., Dick J.P.R., Marsden C.D. (1984) Patients with Parkinson's disease can employ a predictive motor strategy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 1299-1306.

Day B.L., Rothwell J.C., Thompson P.D., Maertens De Noordhout A., Nakashima K., Shannon K., Marsden C.D. (1989) Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. Evidence for the storage of motor programs in the brain. *Brain*, 112: 649-663.

DeBono A., Donaldson I., Marsden C.D., Parkes J.D. (1975) Bromocriptine in parkinsonism. *Lancet*, 2: 987-988.

DeBono A., Jenner P., Marsden C.D., Parkes J.D., Tarsy D., Walters J. (1977) Plasma dopa levels and growth hormone response to levodopa in parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg.*

Psychiatry, 40: 162-167.

Debray-Ritzen P., Dubois H. (1980) Maladies des tics de l'enfant. *Rev. Neurol. (Paris)*, 136: 15-18.

de Diemerbroeck I. (1688) *Opera omnia medica et anatomica*. Padova: P.M. Frambotti.

Dedo H.H. (1976) Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 85: 451-459.

Deecke L., Scheid P., Kornhuber M.M. (1969) Voluntary finger movement in man: cerebral potentials and theory. *Exp. Brain Res.*, 7: 158-168.

Defendini R., Markesbery W.R., Mastri A.R., Duffy P.E. (1973) Hallervorden-Spatz disease and infantile neuroaxonal dystrophy: ultrastructural observations, anatomical pathology and nosology. *J. Neurol. Sci.*, 20: 7-23.

De Groen J.H.M., Kamphuisen H.A.C. (1978) Periodic nocturnal myoclonus in a patient with hyperexplexia (startle disease). *J. Neurol. Sci.*, 38: 207-213.

Degwitz R. (1969) Extrapyramidal motor disorders following long-term treatment with neuroleptic drugs. In *Psychotropic drugs and dysfunction of the basal ganglia*, a cura di G.E. Crane, R. Gardner. Washington: U.S. Government Printing Office, pp. 22-25.

Dejerine J. (1901) *Anatomie des centres nerveux*, Parigi: J. Rueff.

Dejerine J. (1914) *Sémiologie des affections du système nerveux*. Paris: Masson.

de Jong G.J., Meerwaldt J.D., Scmitz P.M. (1987) Factors that influence the occurrence of response variations in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 22: 4-7.

de la Boë F. (detto Sylvius) (1663) *Disputationes medicarum pars prima, primarias corporis humani functiones naturales en anatomicis, practicis et chymicis experimentiis deductas complectens*. Amsterdam: van den Bergh.

De Lancey Horne D.J. (1971) Performance on delayed response tasks by patients with parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 34: 192-194.

Delay J., Deniker P. (1952) Le traitement des psychoses par une méthode neurolythique dérivée de l'hybernothétapie (le 4560RP utilisé seul en cure prolongée et continue). In *Comptes rendus du 50e cogrès des aliénistes et neurologues de langue française*. Lussenburgo: Masson & Cie, pp. 497-518.

Delay J., Deniker P. (1968) Drug-induced extrapyramidal syndromes. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North-Holland Publishing Co. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 248-266.

Delay J., Deniker T., Berges J. (1960) Mimique et neuroleptiques (analyse des modifications motrices et toniques de la face produites par la thiopropérazine). *Presse Méd.*, 68: 2071-2074.

De Lean J., Richardson J.C., Hornykiewisz O. (1976) Beneficial effects of serotonin precursors in postanoxic action myoclonus. *Neurology, 26: 863-868.*

de Leon G.A., Kaback M.M., Elfenbein I.B., Percy A.K., Brady R.O. (1969) Juvenile dystonic lipidosis. *Johns Hopkins Med. J.*, 125: 62-77.

Del Fiacco M., Paxinos G., Cuello A.C. (1982) Neostriatal enkephalin-immunoreactive neurons project to the globus pallidus. *Brain Res.*, 231: 1-17.

Della Sala S., Di Lorenzo G., Spinnler H. (1987) Esiste un deficit visuo-spaziale specifico nei parkinsoniani? In *Invecchiamento cerebrale normale e patologico: sindromi extrapiramidali e demenze*, a cura di A. Agnoli, L. Battistin. Roma: Pubblicazioni D. Guanella, pp. 166-181.

DeLong M.R. (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *J. Neurophysiol.*, 34: 414-427.

DeLong M.R. (1974) Motor functions of the basal ganglia: single unit activity during movement. In *The neurosciences, third study program*, a cura di F.O. Schmitt, F.G. Worden. Cambridge (USA): MIT Press, pp. 319-325.

DeLong M.R., Alexander G.E., Georgopoulos A.P., Crutcher M.D., Mitchell S.J., Richardson R.T. (1984) Role of basal ganglia in limb movements. *Hum. Neurobiol.*, 2: 235-244.

DeLong M.R., Alexander G.E. Mitchell S.J., Richardson R.T. (1986) The contribution of basal ganglia to limb control. In *The oculomotor and skeletalmotor systems: differences and similarities*, a cura di H.-J. Freund, U. Büttner, B. Cohen, J. Noth. Amsterdam: Elsevier. *Prog. Brain Res.*, 64: 161-174.

DeLong M.R., Crutcher M.D., Georgopoulos A.P. (1983a) Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *J. Neurosci*, 3: 1599-1606.

DeLong M.R., Crutcher M.D., Georgopoulos A.P. (1985) Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.*, 53: 530-543.

DeLong M.R., Georgopoulos A.P. (1979) Motor functions of the basal ganglia as revealed by studies of single cell activity in the behaving primate. In *The extrapyramidal system and its disorders*, a cura di L.J. Poirier, T.L. Sourkes, P.J. Bédard. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 24: 131-140.

DeLong M.R., Georgopoulos A.P. (1981) Motor functions of the basal ganglia. In *Handbook of physiology, Section 1: neurophysiology, Motor control*, volume 2, a cura di V.B. Brooks. Bethesda: American Physiological Society, pp. 1017-1061.

DeLong M.R., Georgopoulos A.P., Crutcher M.D. (1983b) Cortico-basal ganglia relations and coding of motor performance. In *Neural coding of motor performance*, a cura di J. Massion, J. Paillard, W. Schultz, M. Wiesendanger. Berlino: Springer-Verlag. *Exp. Brain Res. Suppl.*, 7: 30-40.

DeLong M.R., Strick P.L. (1974) Relation of the basal ganglia, cerebellum and motor cortex units to ramp and ballistic limb movements. *Brain Res.*, 71: 327-335.

Delwaide P.J. (1984) Contribution of human reflex studies to the understanding and management of the pyramidal syndrome. In *Electromyography in CNS disorders*, a cura di B.T. Shahani. Londra: Butterworths, pp. 77-110.

Delwaide P.J., Sabbatino M., Delwaide C. (1986) Some pathophysiological aspects of the parkinsonian rigidity. *J. Neural Transm. Suppl.*, 22: 129-139.

Del Zompo M., Bocchetta A., Piccardi M.P., Pintus S., Corsini G.U. (1984) Inhibition of ^{3}H-MPTP binding to rat brain by pargyline. *Biochem. Pharmacol.*, 33: 4105-4107.

Del Zompo M., Pintus S., Zuddas A., Corsini G.U. (1985) Deprenyl selectively inhibits ^{3}H-MPTP binding sites in monkey brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 107: 285-286.

De Martino E. (1961) *La terra del rimorso. Contributo a una storia religiosa del Sud*. Milano: Il Saggiatore.

Deneau C., Crane G.E. (1969) Dyskinesia in rhesus monkeys tested with high doses of chlorpromazine. In *A multidisciplinary workshop: psychotropic drugs and dysfunctions of the basal ganglia*, a cura di G.E. Crane, J.R. Gardner. Washington: Public Health Service Publications, pp. 12-14.

Deniau J.M., Chevalier G. (1985) Disinhibition of a basic process in the expression of striatal function. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain Res.*, 334: 227-233.

Deniau J.M., Hammond-LeGuyader C., Féger J, McKenzie J.S. (1977) Bilateral projection of nigrocollicular neurons: an electrophysiological analysis in the rat. *Neurosci. Lett.*, 5: 45-50.

Deniau J.M., Thierry A.M., Feger J. (1980) Electrophysiological identification of mesencephalic ventromedial tegmental (VMT) neurons projecting to the frontal cortex, septum and nucleus accumbens. *Brain Res.*, 189: 315-326.

Denny-Brown D. (1960) Diseases of the basal ganglia. Their relation to disorders of movement. *Lancet*, 2: 1099-1105, 1155-1162.

Denny-Brown D. (1962) *The basal ganglia and their relation to disorders of movement*. Londra: Oxford University Press.

Denny-Brown D. (1964) Hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). *N. Engl. J. Med.*, 270: 1149-1156.

Denny-Brown D. (1966) *The cerebral control of movement*. Liverpool: Liverpool University Press.

Denny-Brown D., Porter H. (1951) The effect of B.A.L. (2,3-dimercaptopropanol) on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *N. Engl. J. Med.*, 245: 915-917.

Deonna T. (1986) Dopa-sensitive progressive dystonia of childhood with fluctuations of symptoms. Segawa's syndrome and possible variants. *Neuropediatrics*, 17: 75-80.

Descarries L., Bossler O., Berthelet F., Desrosiers M.H. (1980) Dopaminergic nerve endings visualized by high-resolution autoradiography in adult rat neostriatum. *Nature (London)*, 284: 620-622.

Descartes R. (1662) *De homine*. Leyden: Moyardus & Leffen.

Desmedt J.E., Godaux E. (1977) Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. *J. Physiol. (London)*, 264: 673-693.

Desmedt J.E., Godaux E. (1978) Ballistic skilled movements: load compensation and patterning of the motor commands. In *Cerebral motor control in man: long loop mechanisms*, a cura di J.E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 4: 21-55.

De Smet Y., Ruberg M., Serdaru M., Dubois B., Lhermitte F., Agid Y. (1982) Confusion, dementia and anticholinergics in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 45: 1161-1164.

Destarac M. (1901) Torticolis spasmodique et spasmes fonctionnels. *Rev. Neurol. (Paris)*, 9: 591-597.

Dettori P., Rachele M.G., Demelia L., Pelaghi A.E., Nurchi A.M., Aromando P., Giagheddu M. (1984) Computerized cranial tomography in presymptomatic and hepatic form of Wilson's disease. *Eur. Neurol.*, 23: 56-63.

Deuel R.K. (1969) Neurological examination of rhesus monkeys treated with high doses of chlorpromazine. In *A multidisciplinary workshop: psychotropic drugs and dysfunctions of the basal ganglia*, a cura di G.E. Crane, J.R. Gardner. Washington: Public Health Service Publications, pp. 15-18.

DeVeaugh-Geiss J. (1980) Tardive Tourette's syndrome. *Neurology*, 30: 562-563.

DeVito J.L., Anderson M.E. (1982) An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in the *Macaca mulatta*. *Exp. Brain Res.*, 46: 107-117.

DeVito J.L., Anderson M.E., Walsh K.E. (1980) A horseradish peroxidase study of afferent connections of the globus pallidus in *Macaca mulatta*. *Exp. Brain Res.*, 38: 65-73.

DeVivo D.C., Haymond M.W., Obert K.A., Nelson J.S., Pagliara A.S. (1979) Defective activation of the pyruvate dehydrogenase complex in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease). *Ann. Neurol.*, 6: 483-494.

De Vos L., van Bogaert L. (1934) Clinisch-anatomische bijdrage tot de studie van pallidussyndromen bij het kind. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.*, 78: 4073-4078.

Devoto G. (1968) *Avviamento alla etimologia italiana. Dizionario etimologico*. Firenze: F. Le Monnier.

Dexter D.T., Carter C., Agid F., Agid Y., Lees A.J., Jenner P., Marsden C.D. (1986) Lipid peroxidation as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 639-640.

Dexter D.T., Carter C.J., Wells F.R., Javoy-Agid F., Agid Y., Lees A., Jenner P., Marsden C.D. (1989) Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 52: 381-389.

Dexter D.T., Wells F.R., Agid F., Agid Y., Lees A.J., Jenner P., Marsden C.D. (1987) Increased nigral iron content in post-mortem parkinsonian brain. *Lancet*, 2: 1219-1220.

Diamond J., Gray E.G., Yasargil G.M. (1970) The function of the dendritic spine: an hypothesis. In *Excitatory synaptic mechanisms*, a cura di P. Anderson, J.K.S. Jansen. Oslo: Universitets Forlaget, pp. 213-222.

Diamond S.G., Markham C.H., Hoehm M.M., McDowell F.H., Muenter M.D. (1987) Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann. Neurol.*, 22: 8-12.

Diamond S.G., Markham C.H., Treciokas L.J. (1978) A double-blind comparison of levodopa, Madopa, and Sinemet in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 3: 267-272.

Di Chiara G., Morelli M. (1984) Output pathways mediating basal ganglia function. In *The basal ganglia: structure and function*, a cura di J.S. McKenzie, R.E. Kemm, L.N. Wilcock. New York: Plenum, pp. 443-466.

Di Chiara G., Porceddu M.L., Morelli M., Mulas M.L., Gessa G.L. (1979) Evidence for a GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to superior colliculus of the rat. *Brain Res.*, 176: 273-284.

Dick J.P.R., Guiloff R.J., Stewart A., Blackstock J., Bielawska C., Paul A.E., Marsden C.D. (1984) Mini-mental state examination in neurological patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 496-499.

Dickerson R.B., Newton J.R., Hansen J.E. (1952) Diagnosis and immediate prognosis of Japanese B encephalitis. *Am. J. Med.*, 12: 277-288.

Dickson D.W., Kress Y., Crowe A., Yen S.-H. (1985) Monoclonal antibodies to Alzheimer neurofibrillary tangles (ANT). Demonstration of a common antigenic determinant between ANT and neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy. *Am. J. Pathol.*, 120: 292-303.

Dickson D.W., Yen S.-H., Suzuki K.I., Davies P., Garcia J.H., Hirano A. (1986) Ballooned neurons in select neurodegenerative diseases contain phosphorylated neurofilament epitopes. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 71: 216-223.

Diersen G., Gioino G.G. (1961) Correlacion anatomica del hemibalismo. *Revista Clinica Española*, 82: 280-305.

Dietrichson P. (1971a) Phasic anckle reflex in spasticity and Parkinson rigidity. The role of the fusimotor system. *Acta Neurol. Scand.*, 47: 22-51.

Dietrichson P. (1971b) Tonic anckle reflex in parkinsonian rigidity and spasticity. The role of the fusimotor system. *Acta Physiol. Scand.*, 47: 163-182.

DiFiglia M., Aronin N. (1982) Ultrastructural features of immunoreactive somatostatin neurons in the rat caudate nucleus. *J. Neurosci.*, 2: 1267-1274.

DiFiglia M., Aronin N., Leeman S.E. (1981) Immunoreactive substance P in the substantia nigra of the monkey: light and electron microscopic localization. *Brain Res.*, 233: 381-388.

DiFiglia M., Aronin N., Martin J.B. (1982a) Light and electron microscopic localization of immunoreactive leu-enkephalin in the monkey basal ganglia. *J. Neurosci.*, 2: 303-320.

DiFiglia M., Pasik P., Pasik T. (1976) A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkeys, *Brain Res.*, 114:

245-256.

DiFiglia M., Pasik P., Pasik T. (1982b) A Golgi and ultrastructural study of the monkey globus pallidus, *J. Comp. Neurol.*, 212: 53-75.

Di Maio L., Mengano A., Maggio M.A., De Michele, Campanella G. (1984) Paternal and maternal transmission in Huntington's disease. *Acta Neurologica (Napoli)*, 39: 447-450.

Di Mauro S., Servidei S., Zeviani M., Di Rocco M., De Vivo D.C., Di Donato S., Uziel G., Berry K., Hoganson G., Johnsen S.D., Johnson P.C. (1987) Cytochrome *c* oxidase deficiency in Leigh syndrome. *Ann. Neurol.*, 22: 498-506.

Di Monte D., Jewell S.A., Ekström G., Sandy M.S., Smith M.T. (1986) 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP^+) cause rapid ATP depletion in isolation hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 137: 310-315.

Dimsdale H. (1946) Changes in the parkinsonian syndrome in the twentieth century. *Q. J. Med.*, 15: 155-170.

Dinsdale H.B., Valberg L.S., Langworth E.P., Fransman S.L., Simurda M.A., Irvine R.F. (1967) Peripheral mechanisms producing and modifying tremor. *Can. Med. Assoc. J.*, 97: 242.

Direnfeld L.K., Feldman R.G., Alexander M.P., Kelly-Hayes M. (1980) Is l-dopa drug holyday useful? *Neurology*, 30: 785-788.

Divac I., Rosvold H.E., Szwarcbart M.K. (1967) Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 63: 184-190.

Dix M.R., Harrison M.J.G., Lewis P.D. (1971) Progressive supranuclear palsy (the Steele-Richardson-Olszewski syndrome). A report of 9 cases with particular reference to the mechanism of the oculomotor disorder. *J. Neurol. Sci.*, 13: 237-256.

Dohan F.C., Robertson J.T., Feber C., Schweitzer J., Hall C., Robertson J.H. (1988) Autopsy findings in Parkinson's disease patient treated with adrenal medullary to caudate nucleus transplant. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 7: 4.

Dolly J.O., Black J., Williams R.J., Melling J. (1984) Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. *Nature (London)*, 307: 457-459.

Dom R., Baro F., Brucher J.M. (1973) A cytometric study of the putamen in different types of Huntington's chorea. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 369-385.

Domesick V.B., Stinus L., Paskevich P.A. (1983) The cytology of dopaminergic and nondopaminergic neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat: a light and electron-microscopic study. *Neuroscience*, 8: 743-765.

Donaldson I., Espiner E.A. (1971) Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea gravidarum. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 25: 240-242.

Donaldson J. (1978) Movement disorders. In *Neurology of pregnancy*. Philadelphia: Saunders, pp. 74-87.

Donoghue J.P., Kitai S.T. (1981) A collateral pathway to the neostriatum from corticofugal neurons of the rat sensory-motor cortex: an intracellular HRP study. *J. Comp. Neurol.*, 201: 1-13.

Dooling E.C., Adams R.D. (1975) The pathologic anatomy of posthemiplegic athetosis. *Brain*, 98: 29-48.

Dooling E.C., Schoene W.C., Richardson E.P. (1974) Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 30: 70-83.

Dorney S.F.A., Kamath K.R., Procopis P.G., Kan A.E. (1986) Wilson's disease in childhood: a plea for increased awareness. *Med. J. Aus.*, 145: 538-541.

Doshay L.J., Constable K. (1949) Artane therapy for parkinsonism: preliminary study of results of 117 cases. *J. Am. Med. Assoc.*, 140: 1317-1322.

Dray A. (1979) The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationship. *Neuroscience*, 4: 1407-1439.

Dray A. (1980) The physiology and pharmacology of mammalian basal ganglia. *Progr. Neurobiol.*, 14: 221-335.

Duane D.D. (1988) Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for focal dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 473-492.

Dubini A. (1846) Primi cenni sulla corea electrica. *Annali Universali di Medicina (Milano)*, 117: 5-50.

Dubinsky R., Hallett M., Schwankhaus J. (1987) Increased metabolism of the inferior olives in palatal myoclonus. *Neurology*, 37 (suppl. 1): 125.

Dubois B., Berche H., Petit H., Fontaine G. (1975) Maladie de Huntington chez l'enfant. A propos de deux observations dans une fratrie. *Ann. Pédiatr. (Paris)*, 22: 679-687.

Duchen L.W. (1976) Dystonia Musculorum. An inherited disease of the nervous system in the mouse. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 353-364.

Duchen L.W., Falconer D.S., Strich S.J. (1963) Dystonia musculorum. A hereditary neuropathy of mice affecting mainly sensory pathways. *J. Physiol. (London)*, 165: 7-9P.

Duchen L.W., Strich S.J., Falconer D.S. (1964) Clinical and pathological studies of an hereditary neuropathy in mice (*Dystonia Musculorum*). *Brain*, 87: 367-378.

Duffy P., Tennyson V.M. (1965) Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus coeruleus in Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 24: 398-414.

Duncombe A.S., Lees A.J. (1985) Methysergide in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 35: 936-937.

Dunglison R. (1842) *The practice of medicine*, volume 2. Philalelphia: Lea & Blanchard.

Dunlap C.B. (1927) Pathologic changes in Huntington's chorea with special reference to the corpus striatum. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 18: 867-943.

Dunn W.J., Arnold A.C., O'Connor P.S. (1986) Botulinum toxin for the treatment of dysthyroid ocular myopathy. *Ophtalmology*, 93: 470-475.

Dunnett S.B., Björklund A. (1987) Mechanism of function of neural grafts in the adult mammalian brain. *J. Exp. Biol.*, 132: 265-289.

Dupont E., Hansen H.J., Dalby M.A. (1973) Treatment of benign essential tremor with propanolol. *Acta Neurol. Scand.*, 49: 75-84.

Dutton J.J., Buckley E.G. (1986) Botulinum toxin in the management of blepharospasm. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 380-382.

Duverney J.G. (1761) *Ouvres Anatomiques*. Parigi: C.-A. Jombert.

Duvoisin R.C. (1967) Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 17: 124-136.

Duvoisin R.C. (1977) Problems in the treatment of parkinsonism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 90: 131-155.

Duvoisin R.C. (1983) Meige syndrome: relief on high-dosage anticholinergic therapy. *Clin. Neuropharmacol.*, 6: 63-66.

Duvoisin R.C. (1984) Is Parkinson's disease acquired or inherited? *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 151-155.

Duvoisin R.C., Eldridge R., Williams A., Nutt J., Calne D. (1981) Twin study of Parkinson disease. *Neurology*, 31: 77-80.

Duvoisin R.C., Gearing F.R., Schweitzer M.D., Yahr M.D. (1969) A family study of parkinsonism. In *Progress in neurogenetics*, a cura di A. Barbeau, J.R. Brunett. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation. pp. 492-496.

Duvoisin R.C., Mendoza M., Yahr M.D. (1980) A comparative study of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease. In *Ergot compounds and brain function. Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects*, a cura di M. Goldstein, D.B. Calne, A. Lieberman, M. Thorner. New York: Raven, pp. 271-275.

Duvoisin R.C., Yahr M.D. (1965) Encephalitis and parkinsonism. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 12: 227-239.

Duvoisin R.C., Yahr M.D., Lieberman J., Antunes J., Rhee S. (1972) The striatal foot. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 97: 267.

Earle K.M., (1968) Studies in Parkinson's disease including x-ray fluorescent spectroscopy of formalin fixed brain tissue. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 27: 1-14.

Ebstein R.P., Freedman L.S., Lieberman A., Pasternack B., Coleman M. (1974) A familial study in serum dopamine-beta-hydroxylase levels in torsion dystonia. *Neurology*, 24: 684-687.

Eckenstein F., Sofroniew M.V. (1983) Identification of central cholinergic neurons containing both choline acetyltransferase and of central neurons containing only acetylcholinesterase. *J. Neurosci.*, 3: 2286-2291.

Economo C. (1917 Encephalitis lethargica. *Wiener klinische Wochenschrift*, 30: 581-585.

Edinger L. (1911) *Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane*. Ottava edizione. Lipsia: Vogel.

Edwards S.B. (1972) The ascending and descending projections of the red nucleus in the cat: an experimental study using an autoradiographic tracing method. *Brain Res.*, 48: 45-63.

Eggertson D.E., Sima A.A.F. (1986) Dementia with cerebral Lewy bodies. A mesocortical dopaminergic defect? *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 524-527.

Ehni G., Woltman H.W. (1945) Hemifacial spasm: review of one hundred and six cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 53: 205-211.

Ehringer H., Hornykiewicz O. (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Wiener klinische Wochenschrift*, 38: 1236-1239.

Eicke W.-J. (1957) Wilsonsche Krankheit. Pseudosklerose. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, a cura di O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle, Volume 13, *Nervensystem*, a cura di W. Scholz, tomo 1, parte A. Berlin: Springer, pp. 851-899.

Ekbom K.A. (1944) Asthenia crurum paresthesica ('irritable legs'). *Acta Med. Scand.*, 118: 197-209.

Ekbom K.A. (1945) Restless legs. *Acta Med. Scand. Suppl.*, 158: 4-122.

Ekbom K.A. (1960) Restless leg syndrome. *Neurology*, 10: 868-873.

Elde R.P., Parsons J.A. (1976) Immunocytochemical localization of somatostatin in cell bodies of the rat hypothalamus. *J. Histochem. Cytochem.*, 24: 872-882.

Eldred E., Granit R., Merton P.A. (1953) Supraspinal control of the muscle spindles and its significance. *J. Physiol. (London)*, 122: 498-523.

Eldridge R. (1970) The torsion dystonias: literature review and genetic and clinical studies. *Neurology*, 20 (Suppl. 2): 1-78.

Eldridge R., Gottlieb R. (1976) The primary hereditary dystonias: genetic classification of 768 families and revised estimate of gene frequency, autosomal recessive form, and selected bibliography. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 457-474.

Eldridge R., Ince S.E. (1984) The low concordance rate for Parkinson's disease in twins: a possible explanation. *Neurology*, 34: 1354-1356.

Eldridge R., Ince S.E., Chernow B., Milstein S., Lake C.R. (1984) Dystonia in 61 year old identical twins: observation over 40 years. *Ann. Neurol.*, 16: 356-358.

Eldridge R., Kanter W., Koerber T. (1973) Levodopa in dystonia. *Lancet*, 2: 1027-1028.

Eldridge R., Koerber F. (1979) Torsion dystonia: autosomal recessive form. In *Genetic diseases among the Ashkenazi Jews*, a cura di R.M. Goodman, A.G. Motulsky. New York: Raven, pp. 231-235.

Eldridge R., Ricklan M., Cooper I.S. (1969) The limited role of psychotherapy in torsion dystonia. Experience with 44 cases. *J. Am. Med. Assoc.*, 210: 705-708.

Elizan T.S., Madden D.L., Noble G.R., Hermann K.L., Gardiner J., Schwartz J., Smith H., Sever J., Yahr M.D. (1979) Viral antibodies in serum and CSF of parkinsonian patients and controls. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 36: 529-534.

Elliot K., Côte L.J., Frewin D.B. (1974) Vascular responses in the hands of Parkinson's disease patients. *Neurology*, 24: 857-862.

Elston J.S. (1988) Botulinum toxin treatment of blepharospasm. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 579-581.

Elston J.S., Russell R.W.R. (1985) Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Brit. Med. J.*, 290: 1857-1859.

Elsworth J.D., Glover V., Sandler M. (1980) *tele*-Methylhistamine is a specific MAO B substrate in man. *Psychopharmacology*, 69: 287-290.

Emson P.C. [curatore] (1983) *Chemical neuroanatomy*, New York: Raven.

Emson P.C., Koob G.F. (1978) The origin and distribution of dopamine-containing afferents to the rat frontal cortex. *Brain Res.*, 142: 249-267.

Enna S.J., Bird E.D., Bennett J.P., Bylund D.B., Yamamura H.J., Iversen L.L., Snyder S.H. (1976) Huntington's chorea. Changes in neurotransmitter receptors in the brain. *N. Engl. J. Med.*, 294: 1305-1309.

Enna S.J., Stern L.Z., Wsatek G.J., Yamamura H.J. (1977) Neurobiology and pharmacology of Huntington's disease. *Life Sci.*, 20: 205-212.

Enz A., Hefti F., Frick W. (1984) Acute administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) reduces dopamine and serotonin but accelerates norepinephrine metabolism in the rat brain. Effect of chronic pretreatment with MPTP. *Eur. J. Pharmacol.*, 101: 37-44.

Epelbaum J., Ruberg M., Moyse E., Javoy-Agid F., Dubois B., Agid Y. (1983) Somatostatin and dementia in Parkinson's disease. *Brain Res.*, 278: 376-379.

Erb W. (1906) Paralysis agitans (Parkinson'sche Krankheit). In *Nervenkrankheiten*, a cura di E. von Leyden, F. Klemperer. Berlino: Urban & Schwarzenberg. *Die deutsche Klinik*, 6: 31-50.

Ericksson T., Magnusson T., Carlsson A., Linde A., Granerus A.K. (1984) 'On-off' phenomenon in Parkinson's disease: correlation to the concentration of DOPA in plasma. *J. Neural Transm.*, 59: 229-240.

Erni W., Held K. (1987) The hydrodinamically balanced system: a novel principle of controlled drug release. *Eur. Neurol.*, 27 (Suppl. 1): 21-27.

Evans D.B. (1981) Pyruvate decarboxylase deficiency in subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 38: 515-519.

Evarts E.V., Teräväinen H., Calne D.B. (1981) Reaction time in Parkinson's disease. *Brain*, 104: 167-186.

Evarts E.V., Thach W.T. (1969) Motor mechanisms of the CNS: cerebrocerebellar interrelations. *Annu. Rev. Physiol.*, 31: 451-498.

Evarts E.V., Wise S.P. (1984) Basal ganglia output and motor control. In *Functions of the basal ganglia*, a cura di D. Evered, M. O'Connor. Londra: Pitman. *Ciba Foundation Symposium*, 107: 83-96.

Fabbrini G., Juncos J., Mouradian M.M., Serrati G., Chase T.N. (1987) Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 21: 370-376.

Fabbrini G., Mouradian M.M., Juncos J.L., Schlegel J., Mohr E., Chase T.N. (1988) Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part I. *Ann. Neurol.*, 24: 366-371.

Facklam F.C. (1898) Beiträge zur Lehre vom Wesen der Huntingtonische Chorea. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 30: 137-204.

Fahn S. (1973) Treatment of choreic movements with perphenazine. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 755-764.

Fahn S. (1974) 'On-off' phenomenon with levodopa therapy in Parkinsonism. Clinical and pharmacologic correlations and the effects of intramuscular pyridoxine. *Neurology*, 24: 431-441.

Fahn S. (1978) Treatment of tardive dyskinesia with combined reserpine and alphamethyltyrosine. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 103: 100-102.

Fahn S. (1979a) Treatment of dystonia with high-dosage anticholinergic medication. *Neurology*, 29: 605.

Fahn S. (1979b) Posthypoxic action myoclonus: review of the literature and report of two new cases with response to valproate and estrogen. In *Cerebral hypoxia and its consequences*, a cura di S. Fahn, J.N. Davis, L.P. Rowland. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 26: 49-84.

Fahn S. (1981) Fluctuations of disability in Parkinson's disease: pathophysiology. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific, pp. 123-145.

Fahn S. (1982a) The clinical spectrum of motor tics. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 341-344.

Fahn S. (1982b) Torsion dystonia: clinical spectrum and treatment. *Seminars in Neurology*, 2: 341-344.

Fahn S. (1983) High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*, 1255-1261.

Fahn S. (1984a) The varied clinical expressions of dystonia. *Neurologic Clinics of North America*, 2: 541-554.

Fahn S. (1984b) Atypical tremors, rare tremors, and unclassified tremors. In *Movement disorders: tremor*, a cura di L.J. Findley, R. Capiledeo. New York: Oxford University Press, pp. 431-443.

Fahn S. (1986) Parkinson's disease and other basal ganglion disorders. In *Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology*, a cura di A.K. Asbury, G.M. McKhann, W.I. McDonald. Philadelphia: W.B. Saunders Co., pp. 1217-1228.

Fahn S. (1987) Classification and investigation of dystonia. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 332-358.

Fahn S. (1988) Concept and classification of dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 1-8.

Fahn S., Bressman S.B. (1984) Should levodopa therapy for parkinsonism be started early or late? Evidence against early treatment. *Can J. Neurol. Sci.*, 11: 200-206.

Fahn S., Eldridge R. (1976) Definition of dystonia and classification of the dystonic states. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge e S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 1-5.

Fahn S., Elton R.L., Agid Y., Barbeau A., Calne D.B., Duvoisin R.C., Hohen M.M., Jankovic J., Klawans H.L., Lang A.E., Lataste X., Lieberman A.N., Marsden C.D., Markham C.H., Mayeux R., Rinne U.K., Stern G.M., Teychenne P., Yahr M.D. (1987a) Unified Parkinson's disease rating scale. In *Recent developments in Parkinson's disease*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D. Calne, M. Goldstein. Florham Park (New Jersey): Macmillan Healthcare Information, pp. 153-163.

Fahn S., Greenberg J. (1972) Striatonigral degeneration. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 97: 275-277.

Fahn S., Hening W.A., Bressman S., Burke R., Ilson J., Walters A. (1985a) Long-term usefulness of baclofen in the treatment of essential blepharospasm. *Adv. Ophtalm. Plast. Reconstr. Surg.*, 4: 219-226.

Fahn S., Isgreen W. (1985) Long-term evaluation of amatadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology*, 25: 695-700.

Fahn S., Libsch L.R., Cutler R.W. (1971) Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J. Neurol. Sci.*, 14: 427-455.

Fahn S., List T., Moskowitz C., Brin M., Bressman S., Burke R., Scott A. (1985b) Double-blind controlled study of botulinum toxin for blepharospasm. *Neurology*, 35: Suppl. 1, 271-272.

Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. (1987b) Classification and investigation of dystonia. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 332-358.

Fahn S., Marsden C.D., Van Woert M.H. (1986) Definition and classification of myoclonus. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 1-5.

Fahn S., Singh N. (1981) An oscillating form of essential myoclonus. *Neurology*, 31:80.

Fahn S., Williams D., Reches A., Lesser P., Jankovic J., Silberstein S.D. (1983) Hysterical dystonia, a rare disorder: report of five documented cases. *Neurology*, 33 (Suppl. 2): 161.

Fahn S., Williams D.T. (1988) Psychogenic dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 431-455.

Falk C.T., Bressman S.B., Allen F.H., Moskowitz C., Fahn S., Brin M. (1988) Linkage studies in families with dystonia: linkage analysis as a tool to locate and characterize the gene(s) for dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 67-72.

Fallon J.H., Koziell D.A., Moore R.Y. (1978a) Catecholamine innervation of the basal forebrain. II. Amygdala, suprarhinal cortex and entorhinal cortex. *J. Comp. Neurol.*, 180: 509-532.

Fallon J.H., Moore R.Y. (1978a) Catecholamine innervation of the basal forebrain. III. Olfactory bulb, anterior olfactory nuclei, olfactory tubercle and piriform cortex. *J. Comp. Neurol.*, 180: 533-544.

Fallon J.H., Moore R.Y. (1978b) Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum, *J. Comp. Neurol.*, 180: 545-580.

Fallon J.H., Riley J.N., Moore R.Y. (1978b) Substantia nigra dopamine neurons: separate populations project to neostriatum and allocortex. *Neurosci. Lett.*, 7: 157-162.

Falls W.M., Park M.R., Kitai S.T. (1983) An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. II. Fine structural characteristics and synaptic connections of medially located large GP neurons. *J. Comp. Neurol.*, 221: 229-245.

Faravel-Garrigues B., Faravel-Garrigues J.C., Burgeois M. (1972) Two cases of severe poisoning by lithium carbonate. *Ann. Med. Psychol.*, 1: 253-257.

Farley I.J., Hornykiewicz O. (1976) Noradrenalin in subcortical brain regions of patients with Parkinson's disease and control subjects. In *Advances in parkinsonism*, a cura di W. Birkmayer, O. Hornykiewicz. Basilea: Editiones Roche, pp. 178-185.

Farley I.J., Price K.S., Hornykiewicz O. (1977) Dopamine in the limbic regions of the human brain: normal and abnormal. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 16: 57-64.

Farnebo L., Fuxe K., Hamberger B., Ljungdahl H. (1970) Effect of some antiparkinsonian drugs on catecholamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.*, 22: 733-737.

Farrer L.A., Myers R.H., Cupples L.A., Conneally P.M. (1988) Consideration using linkage analysis as a presymptomatic test for Huntington disease. *J. Med. Genet.*, 25: 577-588.

Fass B., Butcher L.L. (1981) Evidence for a crossed nigrostriatal pathway in rats. Neurosci. Lett., 22: 109-113.

Faull R.L.M., Mehler W.R. (1978) The cells of origin of nigrotectal, nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. *Neuroscience*, 3: 989-1002.

Faurbye A., Rasch P.J., Peterson P.B., Brandborg P., Pakkenberg H. (1964) Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiat. Scand.*, 40: 10-27.

Faure-Beaulieu, Garcin R. (1940) Étude anatomique d'un cas de myoclonies vélo-pharingo-laryngées. *Rev. Neurol. (Paris)*, 72: 734-739.

Fedio P., Cox C.S., Neophytides A., Canal-Frederick G., Chase T.N. (1979) Neuropsychological profile of Huntington's disease: patients and those at risk. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 239-255.

Féger J., Crossman A.R. (1984) Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescence double-labelling study, *Neurosci. Lett.*, 49: 7-12.

Feldman M., Nixon J.V., Finitzo-Hieber T., Freeman F.J. (1984) Abnormal parasympathetic vagal function in patients with spasmodic dysphonia. *Ann. Int. Med.*, 100: 491-495.

Feldman S.C., Silverman A.J., Lichtenstein E. (1979) Distribution of somatostatin-containing neurons in the guinea pig forebrain. *Neurosci. Abstr.*, 2: 62.

Felten D.L., Sladek J.R. (1983) Monoamine distribution in primate brain. V. Monoaminergic nuclei: anatomy, pathways and local organization. *Brain Res. Bull.*, 10: 171-284.

Fenelon M.F. (1950) Essais du traitement neurochirurgical du syndrome parkinsonien par intervention directe sur les voies extrapyramidales immediatement sous-strio-pallidales (anse lenticulaire). *Rev. Neurol. (Paris)*, 83: 437-440.

Ferguson J.H. (1978) Hemifacial spasm and the facial nucleus. *Ann. Neurol.*, 4: 97-103.

Fermaglich J., Chase T.N. (1973) Methyldopa or methyldopahydrazine as levodopa synergists. *Lancet*, 1: 1261-1262.

Fermaglich J., O'Doherty D.S. (1972) Effect of gastric motility on levodopa. *Dis. Nerv. Syst.*, 33: 624-625.

Fernando S.J.M., Chir B. (1966) An attack of chorea complicating oral contraceptive therapy. *Practitioner*, 197: 210-212.

Ferrante R.J., Beal M.F., Kowall N.W., Richardson E.P., Martin J.B. (1987a) Sparing of acetylcholinesterase-containing striatal neurons in Huntington's disease. *Brain Res.*, 411: 162-166.

Ferrante R.J., Kowall N.W. (1987) Tyrosine hydroxylase-like immunoreactivity is distributed in the matrix compartment of normal human and Huntington's disease striatum. *Brain Res.*, 416: 141-146.

Ferrante R.J., Kowall N.W., Beal M.F., Martin J.B., Bird E.D., Richardson E.P. (1987b) Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 46: 12-37.

Ferrante R.J., Kowall N.W., Beal M.F., Richardson E.P., Bird E.D., Martin J.B. (1985) Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease. *Science*, 230: 561-563.

Ferrari E. (1985) Distonie «funzionali» ed «organiche» nel sistema nervoso vegetativo (S.N.V.) e nel sistema nervoso di relazione (S.N.R.): una ipotesi nosografica unitaria. *Federazione Medica*, 38: 637-648.

Ferrari E., Simone F. (1986) Interrelations between the extrapyramidal and autonomic structures, functions and dysfunctions revealed by a study of Parkinson's disease. *Acta Neurol. (Napoli)*, 41: 501-515.

Ferraro A. (1924) Su di uno speciale raggruppamento cellulare nel mesencefalo del gatto (Nucleus linearis suboculomotorius). *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, 29: 868-871.

Ferraro A. (1926) Nuovo contributo alla conoscenza della substantia nigra (pars sub-oculomotoria). *Studi Sassaresi (Serie II)*, 4: 31-50.

Ferraro A. (1929) Contributo sperimentale allo studio della substantia nigra normale e dei suoi rapporti con la corteccia cerebrale e con il corpo striato. *Archivio Generale di Neurologia, Psichiatria e Psicoanalisi*, 6: 26-117.

Ferraro A., Barrera S.E. (1936) The effects of lesions of the superior cerebellar peduncle in the Macacus rhesus monkey. *Bull. Neurol. Inst. N.Y.*, 5: 165-179.

Ferrier D. (1876) *The functions of the brain*. Londra: Smith, Edler & Co.

Feve J.R., Mussini J.M., Mathe J.F. (1977) Dégénerescence striato-nigrique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 133: 271-278.

Fiandaca M.S., Kordower J.H., Hansen J.T., Jiao S.-S., Gash D.M. (1988) Adrenal medulary autografts into the basal ganglia of cebus monkeys: injury-induced regeneration. *Exp. Neurol.*, 102: 76-91.

Fibiger H.C., Lloyd K.G. (1984) Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. *Trends Neurosci.*, 7: 462-464.

Fibiger H.C., Lonsbury B., Cooper H.P., Lytle L.D. (1972) Early behavioral effects of intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in rat. *Nature New Biol.*, 236: 209-211.

Fibiger H.C., Zis A.P., McGeer E.G. (1973) Feeding and drinking deficits after 6-hydroxydopamine administration in the rat: similarities to the lateral hypothalamic syndrome. *Brain Res.*, 55: 135-148.

Fields W.S. (1958) *Pathogenesis and treatment of parkinsonism*. Springfield, Illinois: C.C. Thomas

Figà-Talamanca L., Gualandi C., Di Meo L., Di Battista G., Neri G., Lo Russo F. (1985) Hyperthermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology*, 35: 258-261.

Finch C.E. (1980) The relationship of aging changes in the basal ganglia to manifestations of Huntington's chorea. *Ann.*

Neurol., 7: 406-410.

Findley L.J., Cleeves L. (1985) Phenobarbital in essential tremor. *Neurology*, 35: 1784-1787.

Findley L.J., Cleeves L., Calzetti S. (1984) Action tremor with alternating activity in antagonist muscles. *Neurology*, 34: 1618-1619.

Findley L.J., Cleeves L., Calzetti S. (1985) Primidone in essential tremor of the hands and head. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 911-915.

Findley L.J., Cleeves L., Calzetti S. (1986) Long-term use of propanolol in essential tremor. In *Motor disorders I*, a cura di C.D. Marsden, B. Conrad, R. Benecke. Londra: Academic.

Findley L.J., Gresty M.A., Halmagyi G.M. (1981) Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 534-546.

Finley J.C.W., Maderdrut J.L., Roger L.J., Petrusz P. (1981) The immunocytochemical localization of somatostatin-containing neurons in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 6: 2173-2192.

Finley K.H. (1958) Post-encephalitic manifestation of viral encephalitis. In *Viral encephalitis*, a cura di W.S. Field, R.J. Blattner. Springfield: C.C. Thomas, pp. 69-94.

Fischer O. (1911) Zur Frage der anatomischen Grundlagen der Athetose double und der posthemiplegischen Bewegunsstörungen überhaupt. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 7: 463-486.

Fisher C.M. (1963) Reflex blepharospasm. *Neurology*, 13: 77-78.

Fisher K., Findley L. (1981) Intellectual changes in optimally treated patients with Parkinson's disease. In *Research progress in Parkinson's disease*, a cura di F.C. Rose, R. Capildeo. Londra: Pitman Medical, pp. 43-52.

Fisher R.S., Buchwald N.A., Hull C.D., Levine M.S. (1986) The GABAergic striatonigral neurons of the cat: demonstration by double peroxidase labeling. *Brain Res.*, 398: 148-156.

Fisher R.S., Shiota C., Levine M.S., Hull C.D., Buchwald N.A. (1984a) Interhemispheric organization of corticaudate projections in the cat: a retrograde double-labeling study. *Neurosci. Lett.*, 48: 369-373.

Fisher R.S., Shiota C., Levine M.S., Hull C.D., Buchwald N.A. (1984b) Subcortical crossed axonal projections to the caudate nucleus of the cat: a double-labeling study. *Neurosci. Lett.*, 51: 25-30.

Fisk G.G., York S.M. (1987) The effect of sodium valproate on tardive dyskinesia revisited. *Brit. J. Psychiatry*, 150: 542-546.

Fisk J.D., Goodale M.Z., Burkhart G., Barnett H.J.M. (1982) Progressive supranuclear palsy: the relationship between ocular motor dysfunction and psychological test performance. *Neurology*, 32: 698-705.

Fitzmaurice H., Fowler C.J., Rickards D., Kirby R.S., Quinn N.P., Marsden C.D., Milroy E.J.G., Turner-Warwick R.J. (1985) Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br. J. Urol.*, 57: 652-656.

Flatau E., Sterling W. (1911) Progressiver Torsionspasm bie Kindern. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 7: 586-612.

Flechsig P. (1877) Weitere Beobachtungen über den Faserverlauf innerhalb der nervösen Centralorgane. *Centralblatt für die Medizinische Wissenschaft*, 15: 35.

Fleischer B. (1912) Über eine der 'Pseudo-Sklerose' nahestehende bisher unbekannte Krankheit (gekennzeichnet durch Tremor, psychische Störungen, bräunliche Pigmentierung bestimmter Gewebe, insbesondere auch der Hornhautperipherie, Lebercirrhose). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 44: 179-201.

Fleischer B., Gerlach W. (1934) Zur Frage der Silberpigmentierung des Kayser-Fleischerschen Hornhautringes. *Klinische Wochenschrift*, 13: 255.

Flexner S. (1928) Obvious and obscure infections of the central nervous system. *J. Am. Med. Assoc.*, 91: 21-28.

Flourens M.J.P. (1824) *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Parigi: Crevot.

Flowers K.A. (1976) Visual 'closed-loop' and 'open-loop' characteristics of voluntary movement in patients with parkinsonism and intention tremor. *Brain*, 99: 269-310.

Flowers K.A. (1982) Frontal lobe signs as a component of parkinsonism. *Behav. Brain Res.*, 5: 100-101.

Flowers K.A., Pearce I., Pearce J.M.S. (1984) Recognition memory in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 1174-1181.

Flowers K.A., Robertson C. (1985) The effects of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 517-529.

Flükiger E., Wagner H.R. (1968) 2-Br-α-Ergokriptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte. *Experientia*, 24: 1130-1131.

Flumerfelt B.A., Otabe S., Courville J. (1973) Distinct projections to the red nucleus from the dentate and interposed nuclei in the monkey. *Brain Res.*, 50: 408-414.

Foix C. (1921) Les lésions anatomiques de la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)*, 37: 593-600.

Foix C., Chavany J., Hillemand P. (1926) Le syndrome myoclonique de la calotte. Étude anatomo-clinique du nystagmus du voile et des myoclonies rythmiques associées, oculaires, faciales, etc. *Rev. Neurol. (Paris)*, 45: 942-956.

Foix C., Nicolesco J. (1925) *Anatomie cérébrale. Les noyaux gris centraux et la région mésencéphalo-sous-optique*. Parigi: Masson.

Foley J. (1961) The stiffness of spastic muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 24: 125-131.

Folstein S.E., Chase G.A., Wahl W.E., McDonnell A.M., Folstein M.F. (1987) Huntington's disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *Am. J. Hum. Genet.*, 41: 168-179.

Fonnum F., Gottesfeld Z., Grofová I. (1978) Distribution of glutamate decarboxylase, choline acetyltransferase and aromatic amino acid decarboxylase in the basal ganglia of normal and operated rats. Evidence for striopallidal, strioentopeduncular and strionigral GABAergic fibres, *Brain Res.*, 143: 125-138.

Forel A. (1877) Untersuchungen über die Haubenregion und ihre oberen Verknüpfungen im Gehirne des Menschen und einiger Säugetiere, mit Beiträgen zu den Methoden der Gehirnuntersuchung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 7: 393-495.

Forno L.S. (1969) Concentric hyaline intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. *J. Am. Ger. Soc.*, 17: 557-575.

Forno L.S. (1982) Pathology of Parkinson's disease. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth scientific, pp. 25-30.

Forno L.S., Barbour P.J., Norville R.L. (1978) Presenile dementia with Lewy bodies and neurofibrillary tangles. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 35: 816-822.

Forno L.S., Jose C. (1973) Huntington's chorea: a pathological study. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Bar-

beau. T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 453-470.

Forno L.S., Sternberger N.R., Eng L.F. (1983) Immunocytochemical staining of neurofibrillary tangles and of the periphery of Lewy bodies with a monoclonal antibody to neurofilaments. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 42: 342.

Forssman H. (1961) Hereditary disorder characterized by attacks of muscular contractions, induced by alcohol amongst other factors. *Acta Med. Scand.*, 170: 517-533.

Fossey H.L. (1922) A case of dystonia musculorum with remarkable family history. *New York Med. J.*, 116: 329-331.

Foster A.C., Schwarcz R. (1985) Characterization of quinolinic acid phosphoribosyltransferase in human blood and observations in Huntington's disease. *J. Neurochem.*, 45: 199-205.

Foster N.L., Chase T.N., Denaro A., Hare T.A., Tamminga C.A. (1983) THIP treatment of Huntington's disease. *Neurology*, 33: 637-639.

Foster N.L., Gilman S., Berent S., Morin E.M., Brown M.B., Koeppe R.A. (1988) Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. *Ann. Neurol.*, 24: 399-406.

Fowler H.L. (1984) Machado-Joseph-Azorean disease. A ten-year study. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 921-925.

Fox C.A., Andrade A.N., Hillman D.E., Schwyn R.C. (1971a) The aspiny neurons and the glia in the primate striatum: a Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.*, 13: 341-362.

Fox C.A., Andrade A.N., Luqui I.J., Rafols J.A. (1974a) The primate globus pallidus: a Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnfornsch.*, 15: 75-93.

Fox C.A., Andrade A.N., Schwyn R.C., Rafols J.A. (1971b) The spiny neurons in the primate striatum: a Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.*, 13: 181-201.

Fox C.A., Hilleman D.E., Siegesmund K.A., Sether L.A. (1966) The primate globus pallidus and its feline and avian homologues: a Golgi and electron microscopic study. In *Evolution of the forebrain*, a cura di R. Hassler e H. Stephen. Stoccarda: G. Thieme, pp. 237-248.

Fox C.A., Lu I.J., Rafols J.A. (1974b) Further observation on Ramón y Cajal's 'dwarf' or 'neurogliform' neurons and the oligodendroglia in the primate striatum. *J. Hirnforsch.*, 15: 517-527.

Fox C.A., Rafols J.A. (1975) The radial fibers in the globus pallidus. *J. Comp. Neurol.*, 159: 177-200.

Fox C.A., Rafols J.A. (1976) The striatal efferents in the globus pallidus and in the substantia nigra. In *The basal ganglia*, a cura di M.D. Yahr. New York: Raven, pp. 37-55.

Fox C.A., Rafols J.A., Cowan W.M. (1975) Computer measurements of axis cylinder diameters of radial fibers and 'comb' bundle fibers. *J. Comp. Neurol.*, 159: 201-224.

Franceschi F. (1905) Sul meccanismo patogenetico del riso e del pianto spastico e sulla funzione motoria del nucleo lenticolare. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, 10: 249-265.

Franco-Borland R.E., Madrazo I., Drucker-Colín R., Torres C., Alvarez F., Carvey P., O'Connor D., Sierra R., Tamayo J. (1988) Biochemical analyses of lumbar and ventricular CSF from parkinsonians before and after adrenomedullary autotransplantation to the caudate nucleus. *Neurosci. Abstr.*, 14: 4.

François C., Percheron G., Yelnik J., Heyner S. (1979) Demonstration of the existence of small local circuit neurons in the Golgi-stained substantia nigra. *Brain Res.*, 172: 160-164.

François C., Percheron G., Yelnik J., Heyner S. (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. I. Incostant processes of large neurons, other neuronal types, and afferent axons. *J. Comp. Neurol.*, 227: 182-199.

François C., Percheron G., Yelnik J., Heyner S. (1985) A histological atlas of the macaque (*Macaca mulatta*) substantia nigra in ventricular coordinates. *Brain Res. Bull.*, 14: 349-367.

Frank G., Chantraine A., Melon J., Mouchette R. (1965) Le syndrome clonique du voile du palais (5 observations). Ètude clinique, électromyographique et cinématographique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 113: 46-56.

Frankel M., Cummings J.M., Robertson M.M., Trimble M.R., Hill M.A., Benson D.F. (1986) Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome *Neurology*, 36: 378-382.

Frattola L., Albizzati M.G., Spano P.F., Trabucchi M. (1977) Treatment of Huntington's chorea with bromocriptine. *Acta Neurol. Scand.*, 56: 37-45.

Frenkel (1896) Ueber Muskelschlaffheit (Hypotonie) bei der Tabes dorsalis. *Neurologische Centralblatt*, 15: 355-360.

Freund H.-J., Büdingen H.J. (1978) The relationship between speed and amplitude of the fastest voluntary contractions of human arm muscles. *Exp. Brain Res.*, 31: 1-12.

Freund T.F., Powell J.F., Smith A.D. (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contacts with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience*, 13: 1189-1216.

Friede R.L., Fleming L.M., Knoller M. (1963) A comparative mapping of enzymes involved in hexosemonophosphate shunt and citric cycle in the brain. *J. Neurochem.*, 10: 263-277.

Friedman A., Fahn S. (1986) Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology*, 36: 398-400.

Friedreich N. (1881a) Neuropathologische Beobachtung beim Paramyoklonus multiplex. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 86: 421-429.

Friedreich N. (1881b) Ueber koordinierte Erinnerungskrämpfe. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 86: 430-434.

Friel J.P. [curatore] (1981) *Dorland's illustrated medical dictionary*, ventiseiesima edizione. Philadelphia: W.B. Saunders company.

Fries W. (1984) Cortical projections to the superior colliculus in the macaque monkey: a retrograde study using horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.*, 230: 55-76.

Fritsch G., Hitzig E. (1870) Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin*, 37: 300-332.

Froment J., Gardère H. (1926) Paradoxic parkinsonian kinesis, striatal paradoxes and disturbances of the function of stabilisation. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 15: 820-821.

Frommer D. (1971) The binding of copper by bile and serum. *Clin. Sci.*, 41: 485-493.

Frontali M., Malaspina P., Rossi C., Jacopini A.G., Vivona G., Pergola M.S., Palena A., Novelletto A. (1990) Epidemiological and linkage studies on Huntington's disease in Italy. *Hum. Genet.*, 85: 165-170.

Frotscher M., Rinne V., Hassler R., Wagner A. (1981) Termination of cortical afferents on identified neurons in the caudate nucleus of the cat. *Exp. Brain Res.*, 41: 329-337.

Frueh B.R., Felt T.H., Wonjo T.H., Musch D.C. (1984) Treatment of blepharospasm with botulinum toxin: a preliminary report. *Arch. Ophtalmol.*, 102: 1464-1468.

Fu T.C., Hultborn H., Larsson R., Lundberg A. (1978) Reciprocal inhibition during the tonic stretch reflex in the decerebrate cat. *J. Physiol. (London)*, 284: 345-369.

Fukuda T. (1981) *Stato-kinetic reflexes in equilibrium and movement*. Seconda edizione. Tokyo: Igaku-shoin.

Fuller R.W., Hemrick-Luecke S.K. (1985) Effects of amfonelic acid, α-methyl-tyrosine, Ro 4-1284 and haloperidol pretreatment on the depletion of striatal dopamine by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1: 17-25.

Fulton J.F. (1949) *Functional localization in the frontal lobes and cerebellum*. Oxford: Clarendon.

Fulton J.F., Kennard M.A. (1934) A study of flaccid and spastic paralyses produced by lesions of the cerebral cortex in primates. In *Localization of function in the cerebral cortex*. New York: Hafner. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 13: 158-210.

Fünfgeld E. (1923) Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Zeitschrift fur die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 81: 187-205.

Fuse G. (1937a) Beiträge zur Anatomie der Regiones rubra et oculomotoria bei den Säugetieren: über eine innige Verbindung des roten Kerns mit den Nebenokulomotoriuskernen (Bechterew, Darkschewitsch) und den Fontanenkernen (von Monakow) beim Seebären. *Arbeiten des anatomischen Institutes der kaiserliche japanische Universität Sendai*, 20: 115-123.

Fuse G. (1937b) Ein neuer Versuch zur Unterteilung des Nucleus ruber tegmenti bei den Karnivoren und zur phylogenetischen Bewertung seiner Entwicklung unter Berücksichtigung der an Karnivoren und Affen gewonnenen Ergebnisse. *Arbeiten des anatomischen Institutes der kaiserliche japanische Universität Sendai*, 20: 123-188.

Fuster J.M., Alexander G.E. (1973) Firing changes in cells of the nucleus medialis dorsalis associated with delayed response behavior. *Brain Res.*, 61: 79-91.

Fuxe K., Hökfelt T., Johansson O., Jonsson G., Lidbrink P., Ljungdahl A (1974) The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for mesocortico dopamine neurons. *Brain Res.*, 82: 349-355.

Gage F.H., Wolff J.A., Rosenberg M.B., Xu L., Yee J.K., Shults C., Friedmann T. (1987) Grafting genetically modified cells to brain: possibilities for the future. *Neuroscience*, 23: 795-807.

Gale K., Hong J.-S., Guidotti A. (1977) A presence of substance P and GABA in separate striato-nigral neurons. *Brain Res.*, 136: 371-375.

Galimberti D. (1987) Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 8: 383-386.

Gall F.J. (1818) *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur têtes*, terzo volume. Parigi: Librairie grecque-latine-allemande.

Gall F.J. (1819) *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur têtes*, quarto volume. Parigi: Maze.

Gall F.J., Spurzheim G. (1810) *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur têtes*, primo e secondo volume. Parigi: F. Schoel.

Gamboa E.T., Wolf A., Yahr M.D., Harter D.H., Duffy P.E., Barden H., Hsu K.C. (1974) Influenza virus antigen in post-encephalitic parkinsonian brain; detection by immunofluorescence. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 31: 228-232.

Garcia de Yebenes Prous J., Calandre L., Diaz E. (1979) Impovement in Huntington's disease with low dosages of dopaminergic agonists. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 759-763.

García-Albea E., Franch O., Munoz D., Ricay J.R. (1981) Brueghel's syndrome: report of a case with post-mortem studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 437-440.

Garcia-Rill E. (1986) The basal ganglia and locomotor regions. *Brain Res. Rev.*, 11: 47-63.

Garcin R., Lapresle J., Fardeau M. (1963) Myoclonies squelettiques rythmées sans nystagmus du voile. Étude anatomoclinique avec présentation d'un film cinématographique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 109: 105-114.

Gardos G., Cole J.O., Tarsy D. (1978) Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. *Am. J. Psychiat.*, 135: 1321-1324.

Garnett E.S., Nahmias C., Firnau G. (1984) Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 174-179.

Garron D.C., Klawans H.L., Narin F. (1972) Intellectual functioning in persons with idiopathic parkinsonism. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 154: 445-452.

Gash D.M., Notter M.F.D., Okawara S.H., Kraus A.L., Joynt R.J. (1986) Amitotic neuroblastoma cells used for neural implants in monkeys. *Science*, 233: 1420-1422.

Gaspar P., Gray F. (1984) Dementia in idiopathic Parkinson's disease: a neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 64: 43-52.

Gasser H.S. (1930) Contractures of skeletal muscle. *Physiol. Rev.*, 10: 35-109.

Gastaut H., Rémond A. (1952) Étude électroencéphalographique des myoclonies. *Rev. Neurol. (Paris)*, 86: 596-609.

Gastaut H., Tassinari C.A. (1966) Triggering mechanisms in epilepsy: the electroclinical point of view. *Epilepsia*, 7: 85-135.

Gastaut H., Villeneuve A. (1967) The startle disease or hyperekplexia: pathological surprise reaction. *J. Neurol. Sci.*, 5: 523-542.

Gauthier S., Perot P., Bertrand G. (1988) Role of surgical anterior rhizotomies in the management of spasmodic torticollis. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 633-643.

Gautier J.C., Blackwood W. (1961) Enlargement of the inferior olivary nucleus in association with lesions of the central tegmental tract or dentate nucleus. *Brain*, 84: 341-362.

Gaze R.M., Gillingham F.J., Kalyanaraman S., Porter R.W., Donaldson A.A., Donaldson I.M.L. (1964) Microelectrode recordings from the human thalamus. *Brain*, 87: 691-706.

Geller M., Kaplan B., Christoff N. (1974) Dystonic symptoms in children: treatment with carbamazepine. *J. Am. Med. Assoc.*, 229: 1755-1757.

Geller M., Kaplan B., Christoff N. (1976) Treatment of dystonic symptoms with carbamazepine. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 403-410.

Georgopoulos A.P., DeLong M.R., Crutcher M.D. (1983) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.*, 3: 1586-1598.

Geraghty J.J., Jankovic J., Zetusky W.J. (1985) Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 17: 329-333.

Gerfen C.R. (1984) The neostriatal mosaic: compartmenta-

lization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature (London)*, 311: 461-464.

Gerfen C.R. (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 236: 454-476.

Gerfen C.R., Baimbridge K.G., Miller J.J. (1985) The neostriatal mosaic: compartmental distribution of calcium binding protein and parvalbumin in the basal ganglia of the rat and monkey. *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 82: 8780-8784.

Gerfen C.R., Baimbridge K.G., Thibault J. (1987a) The neostriatal mosaic: III. Biochemical and developmental dissociation of patch-matrix mesostriatal systems. *J. Neurosci.*, 7: 3935-3944.

Gerfen C.R., Clavier R.M. (1979) Neural inputs to the prefrontal agranular insular cortex in the rat: horseradish peroxidase study. *Brain Res. Bull.*, 4: 347-353.

Gerfen C.R., Herkenham M., Thibault J. (1987b) The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *J. Neurosci.*, 7: 3915-3934.

Gerfen C.R., Staines W.A., Arbuthnott G.W., Fibiger H.C. (1982) Crossed connections of the substantia nigra in the rat, *J. Comp. Neurol.*, 207: 283-303.

Gerlach W., Rohrschneider W. (1934) Besteht das Pigment des Kayser-Fleischerschen Hornhautringes aus Silber? *Klinische Wochenschrift*, 13: 48-49.

Gerlak R.P., Clark R., Stump J.M., Vernier V.G. (1970) Amantadine-dopamine interaction. *Science*, 169: 203-204.

German D.C., Dalsass M., Kiser R.S. (1980) Electrophysiological examination of the ventral tegmental (A10) area in the rat. *Brain Res.*, 181: 191-197.

German D.C., Dubach M., Askari S., Speciale S.G., Bowden D.M. (1988) 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonian syndrome in *Macaca fascicularis*: which midbrain dopaminergic neurons are lost? *Neuroscience*, 24: 161-174.

Gershanik O.S. (1988) Parkinsonism of early onset. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp. 191-204.

Gerstmann J., Schilder P. (1920a) Studien über Bewegungsstörungen. I. Eigenartige Formen extrapyramidaler Mobilitätsstörung. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 58: 266-275.

Gerstmann J., Schilder P. (1920b) Studien über Bewegungsstörungen. II. Ein eigenartiger Typus motorischer Reizerscheinungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 58: 276-279.

Gerstmann J., Schilder P. (1921a) Zur Frage der Katalepsie. *Medizinische Klinik*, 17: 193-194.

Gerstmann J., Schilder P. (1921b) Studien über Bewegungsstörungen. V. Über die Typen extrapyramidaler Spannungen und über die extrapyramidale Pseudobulbärparalyse (akinetisch-hypertonisches Bulbärsyndrom). *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 70: 35-54.

Gerstmann J., Schilder P. (1923a) Studien über Bewegungsstörungen. VI Mitteilung. Unterbrechung von Bewegungsfolgen (Bewegungslücken), nebst Bemerkungen über Mangel an Antrieb. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 85: 32-43.

Gerstmann J., Schilder P. (1923b) Studien über Bewegungsstörungen. VII Mitteilung. Das Fallen der Spätenzephalitiker. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 85: 44-51.

Gerstmann J., Schilder P. (1923c) Studien über Bewegungsstörungen. VIII Mitteilung. Ueber Wesen und Art des durch strio-pallidäre Läsion bedingten Bewegungsübermaßes. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 87: 570-582.

Gessa G.L., Tagliamonte A. (1974) Role of brain monoamines in male sexual behavior. *Life Sci.*, 14: 425-426.

Ghatak N.R., Nochlin D., Hadfield M.G. (1980) Neurofibrillary pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 52: 73-76.

Ghez C. (1985) Introduction to the motor system. In *Principles of neural science*, seconda edizione, a cura di E.R. Kandel, J.H. Schwartz. New York: Elsevier, pp. 429-442.

Ghez C., Fahn S. (1985) The cerebellum. In: *Principles of neural science*, seconda edizione, a cura di E.R. Kandel, J.H. Schwartz. New York: Elsevier, pp. 502-522.

Ghilardi M.F., Chung E., Bodis-Wollner I., Dvorzniak M., Glover A., Onofrj M. (1988) Systemic 1-methyl,4-phenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration decreases retinal dopamine content in primates. *Life Sci.*, 43: 255-262.

Gibb W.R.G. (1988a) Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes. *Postgrad. Med. J.*, 64: 345-351.

Gibb W.R.G. (1988b) The neuropathology of parkinsonian disorders. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Scwarzenberg, pp. 205-223.

Gibb W.R.G., Esiri M.M., Lees A.J. (1985) Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain*, 110: 1131-1153.

Gibb W.R.G., Lees A.J. (1986) The clinical phenomenon of acathisia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 861-866.

Gibb W.R.G., Mountjoy C.Q., Mann D.M., Lees A.J. (1989) A pathological study of the association between Lewy body disease and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52: 701-708.

Gibbs C.J., Gajdusek D.C. (1973) Amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex on Guam: a review and summary of attempts to demonstrate infection as the aetiology. *J. Clin. Pathol.*, 25: 132-140.

Gibbs C.J., Gadjusek D.C. (1982) An update on longterm *in vivo* and *in vitro* studies designated to identify a virus as the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism-dementia, and Parkinson's disease. In *Human motor neuron diseases*, a cura di L.P. Rowland. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 36: pp. 343-353.

Gibbs F.A., Davis H., Lennox W.G. (1935) The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 34: 1113-1148.

Gibbs K., Walshe J.M. (1966) Penicillamine and pyridoxine requirements in man. *Lancet*, 1: 175-179.

Giguère M., Marchand R., Poirier L.J. (1984) The nigrostriatal nervous pathways in the brain of the cat. An autoradiographic study. In *Parkinson-specific motor and mental disorders*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Behav. Biol.*, 40: 77-83.

Gil F. (1978) Coppie filosofiche. In *Enciclopedia*, Volume 3, a cura di R. Romano. Torino: Einaudi, pp. 1050-1095.

Gilbert G.J., McEntee W.J., Glazer G.H. (1963) Familial myoclonus and ataxia. Pathophysiologic implications. *Neurology*, 13: 365-372.

Gilbert M.S. (1935) The early development of the human diencephalon. *J. Comp. Neurol.*, 62: 81-115.

Gilles de la Tourette G. (1884) Jumping, latah, myriachit. *Arch. Neurol. (Paris)*, 8: 68-84.

Gilles de la Tourette G. (1885) Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée

de echolalie et de coprolalie. *Arch. Neurol. (Paris)*, 9: 19-42, 158-200.

Gilliam T.C., Bucam M., MacDonald M.E., Zimmer M., Haines J.L., Cheng S.V., Pohl T.M., Meyers R.H., Whaley W.L., Allitto B.A., Faryniarz A., Wasmuth J.J., Frischauf A.M., Conneally P.M., Lehrach H., Gusella J.F. (1987) A DNA segment encoding two genes very tightly linked to Huntington's disease. *Science*, 238: 950-952.

Gillingham F.J., Kalyanarama S., Donaldson A.A. (1964) Bilateral stereotaxic lesions in the management of parkinsonism and the dyskinesias. *Br. Med. J.*, 2: 656-659.

Gillman M.A., Sandyk R. (1984) Parkinsonism induced by methyldopa. *S. Afr. Med. J.*, 65: 194.

Gilman S., Bloedel J.R., Lechtenberg R. (1981) *Disorders of the cerebellum*. Philadelphia: Davis.

Gilman S., Marco L.A. (1971) Effects of medullary pyramidotomy in the monkey. I. Clinical and electromyographic abnormalities. *Brain*, 94: 515-530.

Gimeñez-Roldañ S., Martin M. (1979) Effectiveness of clonazepam in startle-induced seizures. *Epilepsia*, 20: 555-561.

Gimeñez-Roldañ S., Martin M. (1980) Startle epilepsy complicating Down syndrome during adulthood. *Ann. Neurol.*, 7: 78-80.

Gimeñez-Roldañ S., Mateo D., Bartolome P. (1985) Tardive dystonia and severe tardive dyskinesia. *Acta Psychiat. Scand.*, 71: 488-494.

Giovannini P., Piccolo I., Genitrini S., Soliveri P., Girotti F., Geminiani G., Caraceni T. (in preparazione) Early onset Parkinson's disease.

Girotti F., Carella F., Scigliano G., Grassi M.P., Soliveri P., Giovannini P., Parati E., Caraceni T. (1984) Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 848-852.

Girotti F., Soliveri P., Carella F., Geminiani G., Aiello G., Caraceni T. (1988) Role of motor performance in cognitive processes of parkinsonian patients. *Neurology*, 38: 537-540.

Glassman A.H., Platman S.R. (1969) Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J. Psychiat. Res.*, 7: 83-88.

Glaze D.G., Frost J.D., Jankovic J. (1983) Gilles de la Tourette's syndrome. Disorder of arousal. *Neurology*, 33: 586-592.

Glazer W.M., Moore D.C., Bowers M.B., Bunney B.S., Roffman M. (1985) The treatment of tardive dyskinesia with baclofen. *Psychopharmacology*, 87: 480-483.

Glees P., Wall P.D. (1946) Fibre connections of the subthalamic region and the centro-median nucleus of the thalamus. *Brain*, 69: 195-208.

Glover V., Sandler M., Owen F., Riley G.J. (1977) Dopamine is a monoamine oxidase B substrate in man. *Nature (London)*, 265: 80-81.

Glowinski J. (1975) Properties and functions of intraneuronal monoamine compartments in central aminergic neurons. In *Biochemistry of biogenic amines*, a cura di L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder. New York: Plenum. *Handb. Psychopharmacol.*, 3: 139-167.

Glowinski J., Michelot R., Cheramy A. (1980) Role of striatonigral substance P in the regulation of the activity of the nigrostriatal dopaminergic neurons. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 33: 51-62.

Godbout R., Montplaisir J., Rouleau I. (1985) Hypnogenic paroxysmal dystonia: epilepsy or sleep disorder? *Clin. Electroencephal.*, 16: 136-142.

Goedert M., Mantyh P.W., Hunt S.P., Emson P.C. (1983) Mosaic distribution of neurotensin-like immunoreactivity in the cat striatum. *Brain Res.*, 274: 176-179.

Goetz C.G. (1986) Tics: Gilles de la Tourette syndrome. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 627-639.

Goetz C.G., Klawans H.L. (1980) Gilles de la Tourette's syndrome and compressive neuropathies. *Ann. Neurol.*, 8: 453.

Goetz C.G., Klawans H.L. (1982) Gilles de la Tourette on Tourette syndrome. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 1-16.

Goetz C.G., Olanov C.W., Koller W.C., Penn R.D., Cahill D., Morante R., Stebbins G., Tanner C., Klawans H.L., Shannon R.M., Comella C., Witt T., Cox C., Waxman M., Gauge R.L. (1989) Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 320: 337-341.

Goetz C.G., Tanner C.M., Klawans H.L. (1984) Fluphenazine and multifocal tic disorders. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 271-272.

Goetz C.G., Tanner C.M., Levy M., Wilson R.S., Garron D.C. (1986a) Pain in Parkinson's disease. *Movement Disord.*, 1: 45-49.

Goetz C.G., Tanner C.M., Nausieda P., Weiner W., Klawans H. (1981) Modified outpatient drug holiday in the management of parkinsonism. *Neurology*, 31: 135.

Goetz C.G., Tanner C.M., Shannon K.M. (1987) Progression of Parkinson's disease without levodopa. *Neurology*, 37: 695-698.

Goetz C.G., Tanner C.M., Wilson R.S., Carroll S., Shannon K.M. (1986b) Clonidine in Tourette's syndrome: double-blind objective study. *Ann. Neurol.*, 20: 151.

Gogan P. (1970) The startle and orientating reactions in man: a study of their characteristics and habituation. *Brain Res.*, 18: 117-135.

Goka I.J., Stevenson R.E., Hefferan P.M., Howell R.R. (1976) Menkes' disease: a biochemical abnormality in cultured human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73: 604-606.

Golbe L.I., Cody R.A., Duvoisin R.C. (1986) Smoking and Parkinson's disease: search for a dose-response relationship. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 774-778.

Golbe L.I., Davis P.H., Schoenberg B.S., Duvoisin R.C. (1988) Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38: 1031-1034.

Goldberg L.I. (1964) Monoamine oxidase inhibitors. Adverse reactions and possible mechanisms. *J. Am. Med. Assoc.*, 190: 456-462.

Goldberg M.A., Dorman J.D. (1976) Intention myoclonus: successful treatment with clonazepam. *Neurology*, 26: 24-26.

Goldberg M.E., Bushnell M.C. (1981) Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. II. Modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. *J. Neurophysiol.*, 46: 773-787.

Golden G.S. (1978) Tics and Tourette's: a continuum of symptoms. *Ann. Neurol.*, 4: 145-148.

Goldfischer S., Popper H., Sternlieb I. (1980) The significance of variations of copper in liver disease. *Am. J. Pathol.*, 9: 715-730.

Goldman J.E., Katz D., Rapin I., Purpura D.P., Suzuki K. (1981) Chronic GM_1-gangliosidosis presenting as dystonia: I. Clinical and pathological features. *Ann. Neurol.*, 9: 465-475.

Goldman J.E., Yen S.-H., Chiu F.-C., Peress N.S. (1983) Lewy bodies of Parkinson's disease contain neurofilament an-

tigens. *Science*, 221: 1082-1084.

Goldman P.S., Nauta W.J.H. (1976) Autoradiographic demonstration of a projection from prefrontal association cortex to the superior colliculus in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 116: 145-149.

Goldman P.S., Nauta W.J.H. (1977) An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 171: 369-386.

Goldman P.S., Rosvold H.E., Vest V., Galkin T.W. (1971) Analysis of the delayed-alternation deficit produced by dorsolateral prefrontal lesions in the rhesus monkey. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 77: 212-220.

Goldman-Rakic P.S. (1982) Cytoarchitectonic heterogeneity of the primate neostriatum: subdivision into island and matrix cellular compartments. *J. Comp. Neurol.*, 205: 398-413.

Goldstein K. (1922) Über anatomische Veränderungen (Atrophie der Substantia nigra) bei postenzephalitischem Parkinsonismus. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 76: 627-632.

Goldstein K., Landis C., Hunt W.A., Clarke F.M. (1938) Moro reflex and startle pattern. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 40: 322-377.

Goldstein M., Battista A.F., Nakatani S., Anagnoste B. (1970) The effects of drugs on motor disturbances in monkeys with tegmental lesions. In *L-Dopa and parkinsonism*, a cura di A. Barbeau, F.H. McDowell. Philadelphia: F.A. Davis, pp. 191-199.

Golgi C. (1873) Sulla struttura della sostanza grigia. *Gazzetta Medica Italiana (Lombardia)*, 33: 244-246.

Golgi C. (1874) Sulle alterazioni degli organi centrali nervosi in un caso di corea gesticolatoria associata ad alienazione mentale. *Rivista Clinica di Bologna (Serie 2)*, 4: 361-377.

Golgi C. (1881) Studj istologici sul midollo spinale. *Archivio Italiano per le Malattie Nervose, e più particolarmente per le Alienazioni Mentali*, 18: 155-165.

Golgi C. (1882) Sulla fina anatomia degli organi centrali del sistema nervoso. II. Origine centrale dei nervi. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 8: 361-391.

Gollan J.L., Deller D.J. (1973) Studies on the nature and excretion of biliary copper in man. *Clin. Sci.*, 44: 9-15.

Gollomp S.M., Fahn S., Burke R.E., Reches A., Ilson J. (1983) Therapeutic trials in Meige syndrome. In *Experimental therapeutics of movement disorders*, a cura di S. Fahn, D.B. Calne, I. Shoulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 37: 207-213.

Goltz F. (1874) Ueber die Functionen des Lendenmarks des Hundes. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 8: 460-498.

Gonya-Magee T., Anderson M.E. (1983) An electrophysiological characterization of projections from the pedunculopontine area to entopeduncular nucleus and globus pallidus in the cat. *Exp. Brain Res.*, 49: 269-279.

Gofii M., Jimenez M., Feijoo M. (1985) Parkinsonism induced by phenytoin. *Clin. Neuropharmacol.*, 8: 383-384.

Goodenough D.J., Fariello R.G., Annis B.L., Chun R.W. (1978) Familial and acquired paroxysmal dyskinesias. A proposed classification with delineation of clinical features. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 35: 827-831.

Gopinathan G., Teräväinen H., Dambrosia J.M., Ward C.D., Sanes J.N., Stuart W.K., Evarts E.V., Calne D.B. (1981) Lisuride in parkinsonism. *Neurology*, 31: 371-376.

Gordon E.E., Januszko D.M., Kaufman L. (1967) A critical review of the stiff-man syndrome. *Ann. J. Med.*, 42: 582-599.

Gortari A., Pellon R., Costero I. (1947) Encephalopathy of the rheumatic patient. *Am. Heart J.*, 33: 715-717.

Gortvai P. (1963) Deformities of the hands and feet in parkinsonism and their reversibility by operation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 26: 33-36.

Gosset A., Pelissier J.F., Delpeuch F. (1983) Striatonigral degeneration associated with olivopontocerebellar atrophy. *Rev. Neurol. (Paris)*, 139: 125-139.

Gotham A.M., Brown R.G., Marsden C.D. (1988) 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111: 299-321.

Goto A. (1962) Follow-up study of Japanese B encephalitis. *Psych. Neurol. Japon.*, 64: 236-266.

Goto A., Kosaka K., Kubota K., Nakamura R., Narabayashi H. (1968) Thalamic potentials from muscle afferents in the human. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 19: 302-309.

Gowers W.R. (1876) On 'athetosis' and post-hemiplegic disorders of ‚movement. *Medico-Surgical Transactions*, 59: 271-326.

Gowers W.R. (1878) On some symptoms of organic brain diseases. *Brain*, 1: 48-59.

Gowers W.R. (1886) *A manual of diseases of the nervous system*, Londra: J. e A. Churchill.

Gowers W.R. (1906) On tetanoid chorea and its association with cirrhosis of the liver. *Review of Neurology and Psychiatry*, 4: 249-280.

Grace A.A., Bunney B.S. (1983) Intracellular and extracellular electrophysiology of nigral dopaminergic neurons. 3. Evidence for electrotonic coupling. *Neuroscience*, 10: 333-348.

Grace A.A., Bunney B.S. (1985) Opposing effects of striatonigral pathways on midbrain dopamine cell activity. *Brain Res.*, 333: 271-284.

Graham D.G. (1979) On the origin and significance of neuromelanin. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 103: 359-362.

Graham D.G., Tiffany S.M., Bell W.R., Gutknecht W.F. (1978a) Autoxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds toward C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Med. Pharmacol.*, 14: 644-653.

Graham D.G., Tiffany S.M., Vogel F.S. (1978b) The toxicity of dopamine precursors. *J. Investig. Dermatol.*, 70: 113-116.

Graham J.G., Oppenheimer D.R. (1969) Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 32: 28-34.

Grahame-Smith D.G. (1971) Studies *in vivo* on the relationship between brain tryptophan, brain 5-HT synthesis and hyperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor and L-tryptophan. *J. Neurochem.*, 18: 1053-1056.

Grahame-Smith D.G., Green A.R. (1974) The role of brain 5-hydroxytryptamine in the hyperactivity produced in rats by lithium and monoamine oxidase inhibition. *Brit. J. Pharmacol.*, 52: 19-26.

Granacher R.P., Baldessarini R.J., Cole J.O. (1975) The pharmacological evaluation of tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.*, 292: 926-927.

Granerus A.K. (1978) Factors influencing the occurrence of 'on-off' symptoms during long-term treatment with l-dopa. *Acta Med. Scand.*, 203: 757-785.

Granit R. (1955) *Receptors and sensory perception*. New Haven: Yale University Press.

Granit R., Kaada B. (1952) Influence of stimulation of central nervous structures on muscles spindles in cat. *Acta Physiol. Scand.*, 27: 130-160.

Graveland G.A., Williams R.S., DiFiglia M. (1985) Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spi-

ny neurons in Huntington's disease. *Science*, 227: 770-773.

Graybiel A.M. (1978) Organization of the nigrotectal connection: an experimental tracer study in the cat. *Brain Res.*, 143: 339-348.

Graybiel A.M. (1984a) Correspondence between the dopamine islands and striosomes of the mammalian striatum. *Neuroscience*, 13: 1157-1187.

Graybiel A.M. (1984b) Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. In *Functions of the basal ganglia*, a cura di D. Evered, M. O'Connor. Londra: Pitman. *Ciba Foundation Symposium*, 107: 114-149.

Graybiel A.M., Ragsdale C.W. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 75: 5723-5726.

Graybiel A.M., Ragsdale C.W. (1979) Fiber connections of the basal ganglia. In *Development and chemical specificity of neurons*, a cura di M. Cuénod, G.W. Kreutzberg, F.E. Bloom. Amsterdam: Elsevier. *Prog. Brain Res.*, 51: 239-283.

Graybiel A.M., Ragsdale C.W. (1983) Biochemical anatomy of the striatum. In *Chemical neuroanatomy*, a cura di P.C. Emson, New York: Raven, pp. 427-504.

Graybiel A.M., Ragsdale C.W., Moon Edley S. (1979) Compartments in the striatum of the cat observed by retrograde cell-labelling. *Exp. Brain Res.*, 34: 189-195.

Graybiel A.M., Ragsdale C.W., Yoenoka E.S., Elde R.P. (1981) An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetylcholinesterase staining. *Neuroscience*, 6: 377-397.

Greene P., Shale H., Fahn S. (1988) Experience with high dosage of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 547-556.

Greenfield J., Wolfsohn J. (1922) The pathology of Sydenham chorea. *Lancet*, 2: 603-606.

Greenfield J.G., Bosanquet F.D. (1953) The brain-stem lesions in parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 16: 213-226.

Greer M., Collins G.H., Anton A.H. (1971) Cerebral catecholamines after levodopa therapy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 25: 461-467.

Grimes J.D. (1984) Bromocriptine in Parkinson's disease: results obtained with high and low dose therapy. *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 225-228.

Grimes J.D., Delgado M.R. (1985) Bromocriptine: problems with low dose de novo therapy in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 8: 73-77.

Grinker R.R., Serota H., Stein S.I. (1938) Myoclonic epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 40: 968-980.

Groenewegen H.J., Becker N.E.H.M., Lohman A.H.M. (1980) Subcortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and bisbenzimid. *Neuroscience*, 5: 1903-1916.

Groenewegen H.J., Room P., Witter M.P., Lohman A.H.M. (1982) Cortical afferents of the nucleus accumbens in the cat, studied with anterograde and retrograde transport techniques. *Neuroscience*, 7: 977-995.

Groenewegen H.J., Russchen F.T. (1984) Organization of the efferent projections of the nucleus accumbens to pallidal, hypothalamic, and mesencephalic structures: a tracing and immunohistochemical study in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 223: 347-367.

Grofová I. (1975) Identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase, *Brain Res.*, 91: 286-291.

Grofová I., Deniau J.M., Kitai S.T. (1982) Morphology of the substantia nigra pars reticulata projection neurons intracellularly labeled with HRP, *J. Comp. Neurol.*, 208: 352-368.

Grofová I., Marsala J. (1959) Tvar a struktura nucleus ruber u cloveka. *Cs. Morfol. (Praha)*, 8: 215-291.

Gros C., Frerebeau P.H., Perez-Dominguez E., Bazin M., Privat J.M. (1976) Long term results of stereotaxic surgery for infantile dystonia and dyskinesia. *Neurochirurgia*, 19: 171-178.

Gross M., Bannister R., Godwin-Austen R. (1972) Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 174-176.

Gross R.A., Spehlmann R., Daniels J.C. (1978) Sleep disturbances in progressive supranuclear palsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 45: 16-25.

Grove J., Tell G., Schechter P.J. (1980) Increased CSF gamma-aminobutyric acid after treatment with gamma-vinyl GABA. *Lancet* 2: 647.

Groves P.M. (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement, *Brain Res. Rev.*, 5: 109-132.

Groves P.M., Wilson C.J., MacGregor R.J. (1978) Neuronal interactions in the substantia nigra revealed by statistical analysis of neuronal spike trains. In *Interactions between putative neurotransmitters in the brain*, a cura di S. Garattini, J.F. Pujol, R. Samanin, New York: Raven, pp. 191-215.

Growdon J.H., Corkin S. (1986) Cognitive impairments in Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 383-392.

Growdon J.H., Gelenberg A.J., Doller J. (1978) Lecithin can suppress tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.*, 298: 1029.

Growdon J.H., Hirsch M.J., Wurtman R.J., Wiener W. (1977) Oral choline administration to patients with tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.*, 297: 524-527.

Growdon J.H., Wurtman R.J. (1979) Oral choline administration to patients with Huntington's disease. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 765-776.

Growdon J.H., Young R.R., Shahani B.T. (1976) L-5-hydroxytryptophan in the treatment of syndromes in which myoclonus is prominent. *Neurology*, 26: 1135-1140.

Grünbaum A.S.F., Sherrington C.S. (1902) Observations on the physiology of the cerebral cortex of some of the higher apes. *Proc. Roy. Soc. B*, 69: 206-209.

Grünbaum A.S.F., Sherrington C.S. (1903) Observations on the physiology of anthropoid apes. *Proc. Roy. Soc. B*, 72: 152-155.

Gubbay S.S., Barwick D.D. (1966) Two cases of accidental hypothermia in Parkinson's disease with unusual EEG findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 29: 459-466.

Gudmundsson K.R. (1967) A clinical survey of parkinsonism in Iceland. *Acta Neurol. Scand.*, 43 (Suppl. 33): 9-61.

Guillain G. (1938) The syndrome of syncronus and rhythmic palato-pharryngo-laryngo-oculo-diaphragmatic myoclonus. *Proc. R. Soc. Med.*, 31: 1031-1038.

Guillain G., Mollaret P. (1931) Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharingo-laryngo-oculo-dyaphragmatiques. Le problème anatomique et physiopathologique de ce syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2: 545-566.

Guillain G., Mollaret P., Bertand I. (1933) Sur la lésion responsable du syndrome myoclonique du tronc cérébral. Étude

anatomique d'un cas démonstratif sans lésions focales. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2: 666-674.

Guilleminault C., Tharp B.R., Cousin D. (1973) HVA and 5HIAA CSF measurements and 5HTP trials in some patients with involuntary movements. *J. Neurol. Sci.*, 18: 435-441.

Guiot G., Brion S. (1952) Traitement neurochirurgical de syndromes choreo-athetosiques et parkinsoniens. *Sem. Hôp. (Paris)*, 49: 2095-2099.

Guiot G., Derome P. (1969) The principle of stereotaxic thalamotomy. In *Correlative neurosurgery*, a cura di E.A. Kahn, E.C. Crosby, R.C. Schneider, J. Taren. Springfield: C.C. Thomas.

Gulley R.L., Wood R.L. (1971) The fine structure of neurons in the rat substantia nigra. *Tissue and Cell*, 3: 675-690.

Gullotta F. (1980) Patologia generale del sistema nervoso centrale. In *Neuropatologia*, a cura di D. Schiffer. Roma: Il Pensiero Scientifico, pp. 34-48.

Gunne L.-M., Barany S. (1976) Haloperidol-induced tardive dyskinesia in monkeys. *Psychopharmacology*, 50: 237-240.

Gunne L.-M., Häggström J.-E. (1983) Reduction of nigral glutamic acid decarboxylase in rats with neuroleptic induced oral dyskinesia. *Psychopharmacology*, 81: 191-194.

Gunne L.-M., Häggström J.-E., Sjöquist B. (1984) Association with persitant neuroleptic-induced dyskinesia of regional changes in brain GABA synthesis. *Nature (London)*, 309: 347-349.

Gurewitsch M. (1930) Zytoarchitektonische Gliederung des Neostriatum der Säugetiere. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 93: 723-742.

Gurfinkel V.S., Lipshits M.I., Mori S., Popov K.E. (1976) The state of stretch reflex during quiet standing in man. In *Understanding the stretch reflex*, a cura di S. Homma. Amsterdam: Elsevier. *Prog. Brain Res.*, 44: 473-486.

Gusella J.F., Tanzi R.F., Anderson M.A., Hobbs W., Gibbons K., Raschtchian R., Gilliam T.C., Wallace M.R., Wexler N.S., Conneally P.M. (1984) DNA markers for nervous system diseases. *Science*, 225: 1320-1326.

Gusella J.F., Wexler N.S., Conneally P.M., Naylor S.L., Anderson M.A., Tanzi R.E., Watkins P.C., Ottina K., Wallace M.R., Sakaguchi A.Y., Young A.B., Shoulson I., Bonilla E., Martin J.B. (1983) A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature (London)*, 306: 234-238.

Guttman M., Seeman P., Reynolds G.P., Riederer P., Jellinger K., Tourtellotte W.W. (1986) Dopamine D2 receptor density remains constant in treated Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 19: 487-492.

Guyenet P.G., Aghajanian G.K. (1978) Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of the rat substantia nigra. *Brain Res.*, 150: 69-84.

Haber S.N., Groenewegen H.J., Grove E.A., Nauta W.J.H. (1985) Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway. *J. Comp. Neurol.*, 235: 322-335.

Haber S.N., Kowell N.W., Vonsattel J.P., Bird E.D., Richardson E.P. (1986) Gilles de la Tourette's syndrome. A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *J. Neurol. Sci.*, 75: 225-241.

Haber S.N., Watson S.J. (1985) The comparative distribution of enkephalin, dynorphin and substance P in the human globus pallidus and basal forebrain. *Neuroscience*, 14: 1011-1024.

Haddenbrock S. (1964) Prolonged hyperkinetic syndrome following long-term treatment with high doses of neuroleptic agents. In *Begleitwirkungen und Misserfolge der Psychiatrischen Pharmakotherapie*, a cura di H. Kranz, K. Heinrich. Stoccarda: Thieme, pp. 54-63.

Haerer A.F., Currier R.D., Jackson J.F. (1966) Hereditary nonprogressive chorea of early onset. *Neurology*, 16: 307.

Haerer A.F., Currier R.D., Jackson J.F. (1967) Hereditary nonprogressive chorea of early onset. *N. Engl. J. Med.*, 276: 1220-1224.

Hagbarth K.E., Ecklund G. (1968) The effects of muscle vibration in spasticity, rigidity and cerebellar disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 31: 207-213.

Hagbarth K.E., Young R.R. (1979) Participation of the stretch reflex in human physiological tremor. *Brain*, 102: 509-526.

Hagglund J., Aquilonius S.M., Eckernas S.A., Hartvig P., Lundquist H., Gullberg P., Lngström B. (1987) Dopamine receptor properties in Parkinson's disease and Huntington's chorea evaluated by positron emission tomography using ^{11}C-methyl-spiperone. *Acta Neurol. Scand.*, 75: 87-94.

Haglund L., Köhler C., Haaparanta T., Goldstein M., Gustafsson J.-A. (1984) Presence of NADPH-cytochrome P450 reductase in central catecholaminergic neurones. *Nature (London)*, 307: 259-262.

Hajdu F., Hassler R., Bak I.J. (1973) Electron microscopic study of the substantia nigra and the strio-nigral projection in the rat. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 146: 207-211.

Halgin R., Riklan M., Misiak H. (1977) Levodopa, parkinsonism and recent memory. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 164: 268-272.

Hall A.J. (1924) *Epidemic encephalitis*. New York: W. Wood.

Hall H.C. (1921) *La dégénérescence hépato-lenticulaire. Maladie de Wilson. Pseudo-sclérose*. Parigi: Masson.

Hall K. Gardner-Medwin D. (1978) CT scan appearances in Leigh's disease (subacute necrotizing encephalomyelopathy). *Neuroradiology*, 16: 48-50.

Hall M. (1833) On the reflex function of the medulla oblongat and spinalis, or the principle of tone in the muscular system. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 123: 635-665.

Hall M. (1841) *On the diseases and derangements of the nervous system*. Londra: Baillière.

Hall M. (1850) *Synopsis of the diastaltic nervous system*. Londra: J. Mallett.

Hall M. (1852) On muscular tic. *Lancet*, 2: 510-516.

Hall R.A., Jackson R.B., Swan J.M. (1956) Neurotoxic reactions resulting from chlorpromazine administration. *J. Am. Med. Assoc.*, 161: 214-218.

Hallanger A.E., Levey A.I., Lee H.J., Rye D.B., Wainer B.H. (1987) The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 262: 105-124.

Hallanger A.E., Wainer B.H. (1988) Ascending projections from the pedunculopontine tegmental nucleus and the adjacent mesopontine tegmentum in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 274: 483-515.

Hallervorden J. (1924) Über eine familiäre Erkrankung im extrapyramidalen System. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 81: 204-210.

Hallervorden J. (1933) Zur Pathogenese des postenzephalitischen Parkinsonismus. *Klinische Wochenschcrift*, 12: 692-695.

Hallervorden J. (1935) Anatomische Untersuchungen zur Pathogenese des postenzephalitischen Parkinsonismus. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 136: 68-77.

Hallervorden J. (1957) Huntingtonsche Chorea (Chorea chronica progressiva hereditaria) In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, a cura di O. Lubarsch, F.

Henke, R. Rössle, Volume 13, *Nervensystem*, a cura di W. Scholz, tomo 1, parte A. Berlin: Springer, pp. 793-822.

Hallervorden J., Spatz H. (1922) Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra. Ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen diesen beiden Zentren. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 79: 254-302.

Hallett M. (1985) Myoclonus: relation to epilepsy. *Epilepsia*, 26: S67-S77.

Hallett M., Alvarez N. (1983) Attempted rapid elbow flexion movements in patients with athetosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46: 745-750.

Hallett M., Chadwick D., Adam J., Marsden C.D. (1977a) Reticular reflex myoclonus: a physiological type of human posthypoxic myoclonus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 40: 253-264.

Hallett M., Chadwick D., Marsden C.D. (1977b) Ballistic movement overflow myoclonus. A form of essential myoclonus. *Brain*, 100: 299-312.

Hallett M., Chadwick D., Marsden C.D. (1979) Cortical reflex myoclonus. *Neurology*, 29: 1107-1125.

Hallett M., Khoshbin S. (1980) A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*, 103: 301-314.

Hallett M., Marsden C.D. (1979) Ballistic flexion movements of the human thumb. *J. Physiol. (London)*, 294: 33-50.

Halliday A.M. (1967a) The electrophysiological study of myoclonus in man. *Brain*, 90: 241-284.

Halliday A.M. (1967b) The clinical incidence of myoclonus. In *Modern trends in neurology*, a cura di D. Williams. Londra: Butterworths, vol. 4: 69-105.

Halliday A.M. (1975) The neurophysiology of myoclonic jerking. A reappraisal. In *Myoclonic seizures*, a cura di H.H. Charlton. Amsterdam: Excerpta Medica. Pp. 1-29.

Halliday A.M. (1986) Evolving ideas on the neurophysiology of myoclonus. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M.H. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 339-355.

Halliday A.M., Redfearn J.W.T. (1956) An analysis of the frequency of finger tremor in healthy subjects. *J. Physiol. (London)*, 134: 600-611.

Halliday A.M., Redfearn J.W.T. (1958) Finger tremor in tabetic patients and its bearing of the mechanism producing the rythm of physiological tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 21: 101-108.

Hallman H., Olson L., Jonsson G. (1984) Neurotoxicity of meperidine analogue 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine on brain catecholamine neurons in the mouse. *Eur. J. Pharmacol.*, 97: 133-136.

Hallock F.K. (1898) A case of Huntington's chorea with remarks upon the property of naming the disease 'dementia choreica'. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 25: 851-864.

Hamby W.B., Schiffer S. (1969) Spasmodic torticollis results after cervical rhizotomy in 50 cases. *J. Neurosurg.*, 31: 323-326.

Hamilton A.S. (1908) A report of twenty-seven cases of chronic progressive chorea. *Amer. J. Insan.*, 64: 403-475.

Hammond C., Féger J., Bioulac B., Souteyrand J.P. (1979) Experimental hemiballism in the monkey produced by unilateral kainic acid lesions in corpus Luysii. *Brain Res.*, 171: 577-592.

Hammond C., Rouzaire-Dubois B., Feger J., Jackson A., Crossman A.R. (1983a) Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience*, 9: 41-52.

Hammond C., Shibazaki T., Rouzaire-Dubois B. (1983b) Branched output neurons of the rat subthalamic nucleus: electrophysiological study of the synaptic effects on identified cells in the two main target nuclei, the entopeduncular nucleus and the substantia nigra. *Neuroscience*, 9: 511-520.

Hammond C., Yelnik J. (1983) Intracellular labelling of rat subthalamic neurons with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience*, 8: 781-790.

Hammond G.M. (1892) Convulsive tic: its nature and treatment. *Med. Record*, 41: 236-239.

Hammond P.H. (1955) Involuntary activity in biceps following the sudden application of velocity to the abducted forearm. *J. Physiol. (London)*, 127: 23-25.

Hammond W.A. (1871) *A treatise of diseases of the nervous system*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Hammond W.A. (1884) Miryachit: a newly described disease of the nervous system and its analogues. *N.Y. Med. J.*, 39: 191-192.

Harada H., Nishikawa S., Takahashi K. (1983) Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 40: 151-154.

Harbinson A. (1880) Sclerosis of the nervous centres mainly cerebral. *Medical Press*, 15: 123-125.

Hardie R.J., Lees A.J., Stern G.M. (1984) On-off fluctuations in Parkinson's disease: a clinical and neuropharmacological study. *Brain*, 107: 487-506.

Hardie R.J., Malcom S.L., Lees A.J., Stern G.M., Allen J.G. (1986) The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Clin. Pharmacol.*, 22: 429-436.

Hardy J. (1966) Electrophysiological localization and identification. *J. Neurosurg.*, 24: 410-414.

Harrington M.G., MacPherson P., McIntosh W.B., Allan B.F., Bone I. (1981) The significance of the incidental finding of basal ganglia calcification on computerized tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 1168-1170.

Harris J.S., Cooper H.A. (1937) Late results of encephalitis lethargica. *Med. Press Circ.*, 194: 12-14.

Hart T.S. (1904) Paralysis agitans: some clinical observations based on the study of 219 cases seen at the clinic of Professor M. Allen Starr. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 31: 177-188.

Hartman D.E., Aronson A.E. (1981) Clinical investigations of intermittent breathy dysphonia. *J. Speech Hear. Dis.*, 46: 428-432.

Hartmann-von Monakow K., Akert K., Künzle H. (1978) Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp. Brain Res.*, 33: 395-403.

Hartmann-von Monakow K., Akert K., Künzle H. (1979) Projections of precentral premotor cortex to the red nucleus and other midbrain areas in *Macaca fascicularis*. *Exp. Brain Res.*, 34: 91-105.

Hartog-Jager W.A. (1969) Sphingomyelin in Lewy inclusion bodies in Parkinson's disease. *Arch. Neurol*, 21: 615-619.

Haskovec L. (1902) Akathisie. *Archives Bohêmes de Médecine Clinique*, 3: 193-200.

Hassler R. (1937) Zur Normalanatomie der Substantia nigra. Versuch einer architektonischen Gliederung. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 48: 1-55.

Hassler R. (1938) Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 48: 387-476.

Hassler R. (1955a) The pathological and pathophysiological basis of tremor and parkinsonism. In *Proceedings of the se-*

cond international congress of neuropathology. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation. Part 1: 29-40.

Hassler R. (1955b) The influence of stimulation and coagulations in the human thalamus on the tremor at rest and its physiopathologic mechanism. In *Proceedings of the second international congress of neuropathology*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation. Part 2: 637-642.

Hassler R. (1964) Spezifische und unspezifische Systeme des menschlichen Zwischenhirn. In *Lectures on the diencephalon*, a cura di W. Bargmann, J.I. Schadé. Amsterdam: Elsevier. *Prog. Brain Res.*, 5: 1-32.

Hassler R. (1978) Striatal control of locomotion, intentional actions and of integrating and perceptive activity. *J. Neurol. Sci.*, 36: 187-224.

Hassler R., Chung Y.-M. (1984) Identification of eight types of synapses in the pallidum externum and internum in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Acta Anat. (Basel)*, 118: 65-81.

Hassler R., Dieckmann G. (1970) Traitement stereotaxique des tics et cris inarticules ou coprolalique considérés comme phénoménе d'obsession motrice au cours de la maladie de Gilles de la Tourette. *Rev. Neurol. (Paris)*, 123: 89-100.

Hassler R., Mundinger F., Riechert T. (1965) Correlations between clinical and autoptic findings in stereotaxic operations of parkinsonism. *Confin. Neurol.*, 26: 282-290.

Hassler R., Mundinger F., Riechert T. (1979) *Stereotaxis in Parkinson syndrome. Clinical-anatomical contributions to its pathophysiology*. Berlino: Springer.

Hatschek R. (1907) Zur vergleichenden Anatomie des Nucleus ruber tegmenti. *Arbeiten des neurologischen Institutes der Wiener Universität*, 15: 89-135.

Hauptmann (1922) Der 'Mangel an Antrieb' - von innen gesehen (Das psychische Korrelat der Akinese). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 66: 615-686.

Hausner R.S. (1980) Amantadine-associated recurrence of psychosis. *Am. J. Psychiat.*, 137: 240-242.

Hauw J.J., Escourolle R., Baulac M., Morel-Maroger A., Goulon M., Castaigne P. (1986) Postmortem studies on posthypoxic and post-methyl bromide intoxication: case reports. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 201-214.

Hayden M.R. (1981) *Huntington's chorea*. Berlino: Springer.

Hayden M.R. (1983) Reflections on the history of Huntington's chorea. *Trends Neurosci.*, 6: 122-124.

Hayden M.R., Hopkins H.C., Macrae M., Beighton O. (1980) The origins of Huntington's chorea in the Afrikaner population of South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 58: 197-200.

Hayden M.R., Martin W.R.W., Stoessl A.J., Clarck C., Hollenberg S., Adam M.J., Ammann W., Harrop R., Rogers J., Ruth T., Sayre C., Pate B.D. (1986) Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology*, 36: 888-894.

Hazlett J.C., Bagley S.D. (1983) Origin and topography of thalamocaudate projections in the opossum. *Neurosci. Lett.*, 36: 19-24.

Healton E.B., Brust J.C., Kerr D.L., Resor S., Pern A. (1980) Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. *Neurology*, 30: 1084-1089.

Hecht J. (1988) Brain implant treats Huntington's disease. *New Scientist*, 1609: 22.

Hefti F., Melamed E. (1980) L-dopa's mechanism of action in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, 3: 229-231.

Hefti F., Melamed E., Wurtman R.J. (1980) Partial lesions of the dopaminergic nigrostriatal system in the rat brain: biochemical characterization. *Brain Res.*, 195: 123-128.

Heikkila R.E., Hess A., Duvoisin R.C. (1984a) Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice. *Science*, 224: 1451-1453.

Heikkila R.E., Hess A., Duvoisin R.C. (1985) Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the mouse: relationship between monoamine oxidase, MPTP metabolism and neurotoxicity. *Life Sci.*, 36: 231-236.

Heikkila R.E., Manzino L., Cabbat F.S., Duvoisin R.C. (1984b) Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. *Nature (London)*, 311: 467-469.

Heilman K.H. (1984) Orthostatic tremor. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 880-881.

Heilman K.M., Bowers D., Watson R.T., Greer M. (1976) Reaction times in Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 33: 139-140.

Heimer L. (1978) The olfactory cortex and the ventral striatum. In *Limbic mechanisms*, a cura di K.E. Livingston, O. Hornykiewicz. New York: Plenum, pp. 95-187.

Heimer L., Robards M.J. [curatori] (1981) *Neuroanatomical tract-tracing methods*. New York: Plenum.

Heimer L., Switzer R.D., Van Hoesen G.W. (1982) Ventral striatum and ventral pallidum. Components of the motor system? *Trends Neurosci.*, 5: 83-87.

Heimer L., Wilson R.D. (1975) The subcortical projections of the allocortex. Similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In *Golgi centennial symposium: perspectives in neurology*, a cura di M. Santini. New York: Raven, pp. 177-193.

Heinrich K., Wegener I., Bender H.J. (1968) Späte extrapiramidale Hyperkinesen bei neuroleptischer Langzeittherpie. *Pharmakopsychiat. Neuropsykopharmacol.*, 1: 169-195.

Henatsch H.D. (1967) Instability of the proprioceptive length servo: its possible role in tremor phenomena. In *Neurophysiological basis of normal and abnormal motor activities*, a cura di M.D. Yahr, D.P. Purpura. New York: Raven, pp. 75-89.

Hennig K.H. (1864) *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, terza edizione. Lipsia: Winter.

Henoch E. (1861) *Beiträge zur Kinderheilkunde*. Berlino: Hirschwald.

Herishanu Y., Loewinger E. (1972) 'Torsion dystony' and abnormal copper metabolism. *Europ. Neurol.*, 8: 251-256.

Herkenham M., Moon Edley S., Stuart J. (1984) Cell clusters in the nucleus accumbens of the rat, and the mosaic relationship of opiate receptors, acetylcholinesterase and subcortical afferent terminations. *Neuroscience*, 11: 561-593.

Herkenham M., Nauta W.J.H. (1977a) Projections of the habenular nuclei in the rat. *Anat. Rec.*, 187: 603.

Herkenham M., Nauta W.J.H. (1977b) Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J. Comp. Neurol.*, 173: 123-146.

Herkenham M., Pert C.B. (1981) Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projetions and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature (London)*, 291: 415-418.

Herman R. (1970) The myotatic reflex. Clinicophysiological aspects of spasticity and contracture. *Brain*, 93: 273-312.

Herrick C.J. (1926) Brains of rats and men. Chicago: University of Chicago press.

Herrmann C., Brown J.W. (1967) Palatal myoclonus: a reappraisal. *J. Neurol. Sci.*, 5: 473-492.

Herskey L.A., Gift T., Rivera-Calminlin L. (1982) Not Parkinson disease. *Lancet*, 2: 49.

Herz E. (1931) Die amyostatischen Unruheerscheinungen. Klinisch-kinematographische Analyse ihrer Kennzeichen und Begleiterscheinungen. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 43: 3-181.

Herz E. (1944) Dystonia. I. Historical review: analysis of dystonic symptoms and physiologic mechanisms involved. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 51: 305-318.

Herz E., Glaser G.H. (1949) Spasmodic torticollis. II. Clinical evaluation. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 61: 227-239.

Hess W.R. (1954) *Diencephalon. Autonomic and extrapyramidal functions*. New York: Grune and Stratton.

Hikosaka O., Wurtz R.H. (1983a) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J. Neurophysiol.*, 49: 1230-1253.

Hikosaka O., Wurtz R.H. (1983b) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. II. Visual responses to fixation of gaze. *J. Neurophysiol.*, 49: 1254-1267.

Hikosaka O., Wurtz R.H. (1983c) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccade responses. *J. Neurophysiol.*, 49: 1268-1284.

Hikosaka O., Wurtz R.H. (1983d) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 49: 1285-1301.

Hikosaka O., Wurtz R.H. (1985a) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 53: 266-291.

Hikosaka O., Wurtz R.H. (1985b) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J. Neurophysiol.*, 53: 292-308.

Hill G.M., Brewer G.J., Prasad A.S., Hydrick C.R., Harmann D.E. (1987) Treatment of Wilson's disease with zinc. I. Oral zinc therapy regimens. *Hepatology*, 7: 522-528.

Hines M. (1943) Control of movements by the cerebral cortex in primates. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 18: 1-31.

Hirano A., Kurland L.T., Krooth R.S., Lessell S. (1961a) Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. I. Clinical features. *Brain*, 84: 642-661.

Hirano A., Malamud N., Kurland L.T. (1961b) Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam: II. Pathological features. *Brain*, 84: 642-661.

Hirose G., Singer P., Bass N.H. (1971) Successful treatment of posthypoxic action myoclonus with carbamazepine. *J. Am. Med. Assoc.*, 218: 1432-1433.

Hirsch E., Graybiel A.M., Agid Y.A. (1988) Melanized dopaminergic neurons are differentially suscetible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature (London)*, 334: 345-348.

Hirsch E., Graybiel A.M., Duyckaerts C., Javoy-Agid F. (1987) Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 5976-5980.

Hirsch E., Ruberg M., Dardenne M., Portier M.M., Javoy-Agid F., Bach J.F., Agid Y. (1985) Monoclonal antibodies against Lewy bodies in brains from subjects with Parkinson's disease. *Brain Res.*, 345: 374-378.

Hitchcock E.R., Clough C., Hughes R., Kenny B. (1988) Embryos and Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 1274.

Hitzig E. (1874) Untersuchungen über das Gehirn. *Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften*, 12: 548-549.

Hjorth R.J., Willison R.G. (1973) The electromyogram in facial myokymia and hemifacial spasm. *J. Neurol. Sci.*, 20: 117-126.

Hochheimer W. (1936) Zur Psychologie des Choreatikers. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 47: 49-115.

Hoefer P.F.A. (1941) Innervation and tonus of striated muscle in man. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 46: 947-972.

Hoefer P.F.A., Putnam T.J. (1940) Action potentials of muscles in athetosis and Sydenham's chorea. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 44: 517-531.

Hoefnagel D., Anrew A.D., Mireault N.G., Berndt W.O. (1965) Hereditary choreoathetosis, self-mutilation and hyperuricemia in young males. *N. Engl. J. Med.*, 273: 130-135.

Hoehn M.M. (1985) Result of chronic levodopa therapy and its modification by bromocriptine in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 71: 97-106.

Hoehn M.M., Yahr M.D. (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17: 427-442.

Hoffman P. (1934) Die physiologischen Eigenschaften der Eigenreflexe. *Ergebnisse der Physiologie*, 36: 15-108.

Hökfelt T., Elde R., Johannson O., Terenius L., Stein L. (1977) The distribution of enkephalin-immunoreactive cell bodies in the rat central nervous system. *Neurosci. Lett.*, 5: 25-31.

Hökfelt T., Everitt B.J., Theodorsson-Norheim E., Goldstein M. (1984a) Occurrence of neurotensin-like immunoreactivity in subpopulations of hypothalamic, mesencephalic, and medullar catecholamine neurons. *J. Comp. Neurol.*, 222: 243-559.

Hökfelt T., Fuxe K., Johansson O., Ljungdahl A. (1974a) Pharmacohistochemical evidence of the existence of dopamine nerve terminals in the limbic system. *Eur. J. Pharmacol.*, 25: 108-112.

Hökfelt T., Johansson O., Goldstein M., (1984b) Chemical anatomy of the brain, *Science*, 225: 1326-1334.

Hökfelt T., Ljungdahl A.,Fuxe K., Johansson O. (1974b) Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Science*, 184: 177-179.

Hökfelt T., Skirboll L.R., Rehfeld J.F., Goldstein M., Markey K., Dann O. (1980) A subpopulation of mesencephalic dopamine neurons projecting to limbic areas contains a cholecystokinin-like peptide: evidence from immunohistochemistry combined with retrograde tracing. *Neuroscience*, 5: 2093-2124.

Hökfelt T., Ungerstedt U. (1969) Electron and fluorescence microscopical studies on the nucleus caudatus putamen of the rat after unilateral lesions of nigr-neostriatal dopamine neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 76: 415-426.

Holmes G.L. (1904) On certain tremors in organic cerebral lesions. *Brain*, 27: 327-375.

Holmes G.L. (1939) The cerebellum of man. *Brain*, 2: 1-30.

Holmes G.L. (1946) *Introduction to clinical neurology*. Edinburgo: Churchill Livingstone.

Holmes G.L., May W.P. (1909) On the exact origin of the pyramidal tracts in man and other mammals. *Brain*, 32: 1-42.

Hommes F.A., Polman H.A., Reerinck J.D. (1968) Leigh's encephalomyelopathy: an inborn error of gluconeogenesis. *Arch. Dis. Child.*, 43: 423-426.

Hong J.S., Yang H.Y.T., Racagni G., Costa E. (1977) Projection of substance P containing neurons from neostriatum to substantia nigra. *Brain Res.*, 122: 541-544.

Hoogenraad T.U., Van den Hamer C.J.A., Van Hattum J. (1984) Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate: two case reports. *Brit. Med. J.*, 289: 273-276.

Hoogenraad T.U., Van Hattum J., Van den Hamer C.J.A. (1987) Management of Wilson's disease with zinc sulphate: ex-

perience in a series of 27 patients. *J. Neurol. Sci.*, 77: 137-146.

Hopkins D.A., Lawrence D.G. (1975) On the absence of a rubrothalamic projection in the monkey with observations on some ascending mesencephalic projections. *J. Comp. Neurol.*, 161: 269-294.

Hopkins D.A., Niessen L.W. (1976) Substantia nigra projections to the reticular formation, superior colliculus and central gray in the rat, cat and monkey. *Neurosci. Lett.*, 2: 253-259.

Hornabrook R.W., Nagurney J.T. (1976) Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain*, 654-672.

Hornykiewicz O. (1966) Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.*, 18: 925-964.

Hornykiewicz O. (1973) Parkinson's disease: from brain homogenate to treatment. *Fed. Proc.*, 32: 183-190.

Hornykiewicz O. (1974) The mechanism of action of l-DOPA in Parkinson's disease. *Life Sci.*, 15: 1249-1259.

Hornykiewicz O. (1975) Parkinsonism induced by dopaminergic antagonists. In *Dopaminergic mechanisms*, a cura di D.B. Calne, T.N. Chase, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 9: 155-164.

Hornykiewicz O., Kish S.J. (1986) Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura du M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 19-34.

Hornykiewicz O.H., Kish S.J., Becker L.E., Farley I., Shanak K. (1986) Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans. *N. Engl. J. Med.*, 288: 284-287.

Horowski R., Wachtel H. (1976) Direct dopaminergic action of lisuride hydrogen maleate, an ergot derivative, in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 36: 373-383.

Horsley V. (1909) The functions of the so-called motor areas of the brain. *Brit. Med. J.*, 124: 5-28.

Horsley V., Clarke R.H. (1908) The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain*, 31: 45-124.

Horstius G. (1660) *Observationum medicinalium singularium libri IV. Priores. I. De febribus. II. De morbis capitis. III. De morbis pectoris. IV. De morbis viscerum concotionis. His accessit epistolarium & consultationum medicinalium à CL.* Ulma: Saurianis.

Hough H.B., Wolff H.G. (1939) The relative vascularity of subcortical ganglia in the cat's brain; the putamen, globus pallidus, substantia nigra, red nucleus and geniculate bodies. *J. Comp. Neurol.*, 71: 427-436.

Houk J.C., Rymer W.Z. (1981) Neural control of muscle length and tension. In *The nervous system*, Volume 2, a cura di V.B. Brooks. Bethesda: American Physiological Society. *Handb. Physiol.*, pp. 257-323.

Houropian D.S., Wisniewski H. (1971) Neurofilamentous hyperplasia in inferior olivary hypertrophy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 30: 571-582.

Howell D.A., Lees A.J., Toghill P.J. (1979) Spinal internuncial neurones in progressive encephalomyelitis with rigidity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42: 773-785.

Hu H., Jayaraman A. (1986) The projection pattern of the suprageniculate nucleus to the caudate nucleus in cats. *Brain Res.*, 368: 201-203.

Huchard H. (1875) Observation d'un cas de paralyse agitante datante de l'age de trois ans. *Union Médicale*, 19: 7-76.

Huizinga J. (1957) Hereditary acromelalgia. *Acta Gen.*, 7: 121-123.

Humphrey D.R., Rietz R.R. (1976) Cells of origin of corticorubral projections from the arm area of primate motor cortex and their synaptic actions in the red nucleus. *Brain Res.*, 110: 162-169.

Hunt J.R. (1908) A case of myoclonia of the trunk muscles improved by psychophysical therapeutics. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 35: 656-657.

Hunt J.R. (1916) The progressive torsion spasm of childhood (dystonia musculorum deformans): a consideration of its nature and symptomatology. *J. Am. Med. Assoc.*, 67: 1430-1437.

Hunt J.R. (1917) Progressive atrophy of the globus pallidus (primary atrophy of the pallidal system). A system disease of the paralysis agitans type, characterized by atrophy of the motor cells of the corpus striatum. A contribution to the functions of the corpus striatum. *Brain*, 40: 58-148.

Hunter R., Jones M. (1966) Acute lethargica-type encephalitis. *Lancet*, 1: 1023.

Huntington G. (1872) On chorea. *Medical and Surgical Report (Philadelphia)*, 26: 317-321.

Hurtig H.I., Trojanowski J.Q., Sladek J., Goldstein M., Joyce J. (1988) Adrenal medulla autograft to caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease. Post mortem analysis of a case. *9th International Symposium on Parkinson's Disease Abstracts*, p. 72.

Husby G., Van de Rijn I., Zabriske J.B. (1976) Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate neurons in chorea and acute rheumatic chorea. *J. Exp. Med.*, 144: 1094-1110.

Hutton J.T., Dippel R.L., Bianchine J.R., Struhlendorf H.K., Meyer P.G. (1984) Controlled release carbidopa/levodopa in the treatment of parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.*, 7: 135-139.

Iizuka R., Hirayama K., Maehara K. (1984) Dentato-rubropallido-luysian atrophy: a clinico-pathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 1288-1298.

Ikeda K., Ikeda S., Yoshimura T., Kato H., Namba M. (1978) Idiopathic parkinsonism with Lewy-type inclusions in cerebral cortex. A case report. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 41: 165-168.

Ilinsky I.A., Jouandest M.J., Goldman-Rakic P.S. (1985) Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 256: 315-330.

Imperato A., Di Chiara G. (1981) Behavioural effects of GABA-agonists and antagonists infused into the mesencephalic reticular formation-deep layers of superior colliculus. *Brain Res.*, 224: 185-194.

Inagaki S., Kubota Y., Kito S. (1986) Ultrastructural localization of enkephalin immunoreactivity in the substantia nigra of the monkey. *Brain Res.*, 362: 171-174.

Inagaki S., Parent A. (1984) Distribution of substance P and enkephalin-like immunoreactivity in the substantia nigra of rat, cat and monkey. *Brain Res. Bull.*, 13: 319-329.

Indo T., Ando K. (1982) Metoclopromide induced parkinsonism. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 39: 494-496.

Ingram N.A.W., Newgreen D.B. (1983) The use of tacrine for tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiat.*, 140: 1629-1631.

Insel T.L., Roy B.F., Cohen R.M., Murphy D.L. (1982) Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am. J. Psychiat.*, 7: 954-955.

Irwin I., Langston J.W. (1985) Selective accumulation of MPP^+ in the substantia nigra: a key to neurotoxicity? *Life Sci.*, 36: 207-212.

Isacson O., Brundin P., Kelly P.A.T., Gage P.H., Björklund A. (1984) Functional neuronal replacement by grafted striatal neurons in the ibotenic acid-lesioned rat striatum. *Nature (London)*, 311: 458-460.

Isgreen W.P., Chutorian A.M., Fahn S. (1976a) Sequential parkinsonism and chorea following 'mild' influenza. *Arch. Neu-*

rol. (Chicago), 33: 384-385.

Isgreen W.P., Fahn S., Barrett R.E., Snider S.R., Chutorian A.M. (1976b) Carbamazepine in torsion dystonia. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 411-416.

Isseroff A., Rosvold H.E., Galkin T.W., Goldman-Rakic P.S. (1982) Spatial memory impairments following damage to the mediodorsal nucleus of the thalamus in rhesus monkeys. *Brain Res.*, 232: 97-113.

Itard J.M.G. (1825) Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la préhension et de la voix. *Archives Générales de Médecine*, 8: 385-407.

Ito M. (1984) *The cerebellum and neural control*. Raven, New York.

Iwahori N. (1978) A Golgi study on the subtahalamic nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 182: 383-398.

Iwahori N., Mizuno N. (1981) A Golgi study of the globus pallidus of the mouse. *J. Comp. Neurol.*, 197: 29-43.

Izdepski K., Dedo H.H. (1981) Selecting the site of recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 89: 423-426.

Izdepski K., Dedo H.H., Shipp T., Flower R.M. (1981) Postoperative and follow-up studies of spastic dysphonia patients treated by recurrent nerve section. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 89: 96-101.

Izumi K., Inou N., Shirabi T. (1971) Failed dopa therapy in striato-nigral degeneration. *Lancet*, 1: 1355.

Jackson A., Crossman A.R. (1981) Subthalamic nucleus efferent projection to the cerebral cortex. *Neuroscience*, 6: 2367-2377.

Jackson A., Crossman A.R. (1983) Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience*, 10: 725-765.

Jackson A., Crossman A.R. (1984) Experimental choreoathetosis produced by injection of gamma-aminobutyric acid antagonist into the lentiform nucelus in the monkey. *Neurosci. Lett.*, 46: 41-45.

Jackson J.H. (1868) Observations on the physiology and pathology of hemi-chorea. *Edinburgh Medical Journal*, 14: 294-303.

Jackson J.H. (1873) On the anatomical and physiological localisation of movements in the brain. *Lancet*, 1: 84-85, 162-164.

Jackson J.H. (1881) On a case of temporary left hemiplegia, with foot-clonus and exxagerated knee-phoenomenon, after an epileptiform seizure, beginning in the left foot. *Medical Times and Gazette*, 1: 183-196.

Jackson J.H. (1884) The evolution and dissolution of the nervous system. *Brit. Med. J.*, 1: 591-593, 660-663, 703-707.

Jacobs B.L. (1976) An animal behavioral model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci.*, 19: 777-786.

Jacobs B.L. (1983) Mechanism of action of hallucinogenic drugs: focus upon postsynaptic serotonergic receptors. In *Psychopharmacology I*, a cura di D.G. Grahame-Smith. Amsterdam: Excerpta Medica, pp. 344-376.

Jacobs B.L. (1986) Motor activity and the brain serotonin system. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden. M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 481-491.

Jacobs B.L., Trulson M.E., Stark A.D., Cristoph G.R. (1977) Comparative effects of hallucinogenic drugs on behavior of the cat. *Commun. Psychopharmacol.*, 1: 243-254.

Jacobs B.L., Trulson M.E., Stern W.C. (1976) An animal behavior model for studying the actions of LSD and related hallucinogens. *Science*, 194: 741-743.

Jacobs G., Newman R.P., Bozian D. (1981) Disappearing palatal myoclonus. *Neurology*, 31: 748-751.

Jacobson S., Butters N., Tovsky N.J. (1978) Afferent and efferent subcortical projections of behaviorally defined sectors of prefrontal granular cortex. *Brain Res.*, 159: 279-296.

Jacquet Y. (1988) A dystonia-like syndrome after neuropeptide (MSH/ACTH) stimulation of the rat locus ceruleus. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 299-311.

Jacquet Y.F. (1984) 'Dystonia'-like postural asymmetry after microinjection of ACTH N-terminal fragments but not after ACTH 1-39 in rat brainstem suggests a role of neuropeptide mutation in genetic movement disorder. *Brain Res.*, 294: 144-147.

Jacquet Y.F., Abrams G.B. (1982) Postural asymmetry and movement disorder after unilateral microinjection of adrenocorticotropin 1-24 in rat brainstem. *Science*, 218: 175-177.

Jagger J., Prusoff B.A., Cohen D.J., Kidd K.K., Carbonari C.M., John K. (1982) The epidemiology of Tourette's syndrome: a pilot study. *Schizophr. Bull.*, 8: 267-277.

Jakob A. (1923) *Die extrapyramidalen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der pathologischen Anatomie und Histologie und der Pathophysiologie der Bewegungsstörungen*. Berlino: Springer.

Jankovic J. (1981a) Drug induced and other orofacial-cervical dyskinesias. *Ann. Int. Med.*, 94: 788-793.

Jankovic J. (1981b) Management of motor side effects of chronic levodopa therapy. *Clin. Neuropharmacol.*, 5: S19-S28.

Jankovic J. (1982) Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double blind crossover study. *Ann. Neurol.*, 11: 41-47.

Jankovic J. (1986) Blepharospasm associated with basal ganglia lesions. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 866-867.

Jankovic J. (1987) The neurology of tics. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 383-405.

Jankovic J. (1988) Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 583-591.

Jankovic J., Calne D.B. (1987) Parkinson's disease. In *Current Neurology*, a cura di S.H. Appel. Chicago: Year Book. Volume 7: 193-234.

Jankovic J., Fahn S. (1988) Dystonic syndromes. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp. 283-314.

Jankovic J., Ford J. (1983) Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann. Neurol.*, 13: 402-411.

Jankovic J., Marsden C.D. (1988) Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp.95-119.

Jankovic J., Nour F. (1986) Respiratory dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology*, 36: 303-304.

Jankovic J., Pardo R. (1986) Segmental myoclonus: clinical and pharmacologic study. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 1025-1031.

Jankovic J., Patel S.C. (1983) Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology*, 33: 1237-1240.

Jankovic J., Tolosa E. [curatori] (1988) *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore: Urban & Scwarzenberg.

Jankovic J., Svensen O.N., Bird E.D. (1987) Brain neurotransmitters in dystonia. *N. Engl. J. Med.*, 316: 278-279.

Jannetta P.J., Abbasy M., Maroon J.C., Ramos P.M., Altin M.S. (1977) Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm: operative techniques and results in 47 patients. *J. Neurosurg.*, 47: 321-328.

Jarvis M.F., Wagner C.G. (1985) Neurochemical and functional consequences following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and metamphetamine. *Life Sci.*, 36: 249-254.

Jason G.W., Pajurkova E.M., Suchowersky O., Hewitt J., Hilbert C., Reed J., Hayden M.R. (1988) Presymptomatic neuropsychological impairment in Huntington's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 45: 769-773.

Jasper H.H., Andrews H.L. (1938) Brain potentials and voluntary muscle activity in man. *J. Neurophysiol.*, 1: 87-100.

Jasper H.H., Bertrand C. (1964) Stereotaxic microelectrode studies of single thalamic cells and fibres in patients with dyskinesia. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 89: 79-82.

Jasper H.H., Bertrand C. (1966) Recording from microelectrodes in stereotaxic surgery for Parkinson's disease. *J. Neurosurg.*, 24: 219-221.

Jaton A.L., Giger R.K.A., Vigouret J.M., Enz A., Frick W., Closse A., Markstein R. (1986) Pharmacological profile of the abeorphine 201-678, a potent orally active and lasting dopamine agonist. *Life Sci.*, 38: 155-163.

Javitch J.A., D'Amato R.J., Strittmatter S.M., Snyder S.H. (1985) Parkinsonism-inducing neurotoxin, N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: uptake of the metabolite N-methyl-4-phenylpyridine by dopamine neurons explains selective toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 2173-2177.

Javoy-Agid F., Agid Y. (1980) Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*, 30: 1326-1330.

Jayaraman A. (1980) Anatomical evidence for cortical projections from the striatum in the cat. *Brain Res.*, 195: 29-36.

Jayaraman A. (1985) Organization of thalamic projections in the nucleus accumbens and the caudate nucleus in cats and its relation with hippocampal and other subcortical afferents. *J. Comp. Neurol.*, 231: 396-420.

Jayne D., Lees A.J., Stern G.M. (1984) remission in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 1236-1237.

Jefferson D., Jenner P., Marsden C.D. (1979a) Relationship between plasma propanolol concentration and relief of essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42: 831-837.

Jefferson D., Jenner P., Marsden C.D. (1979b) Beta-adrenoceptor antagonists in essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 42: 904-909.

Jellinger K. (1968) Progressive Pallidumatrophie. *J. Neurol. Sci.*, 6: 19-44.

Jellinger K. (1982) Adjuvant treatment of Parkinson's disease with dopamine agonists: open trial with bromocriptine and CU32-085. *J. Neurol.*, 227: 75-78.

Jellinger K. (1986a) Overview of morphological changes in Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 1-18.

Jellinger K. (1986b) Pallidal, pallidonigral and pallidoluysionigral degenerations including association with thalamic and dentate degenerations. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 445-463.

Jellinger K. (1987) The pathology of parkinsonism. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths. Pp. 124-165.

Jellinger K. (1988) The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 51: 540-543.

Jellinger K., Neumayer E. (1972) Unusual late-onset type of Hallervorden-Spatz disease: clinico-pathological study of a case presenting as parkinsonism. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 203: 105-118.

Jellinger K., Riederer P., Tomonaga M. (1980) Progressive supranuclear palsy: clinico-pathological and biochemical study. *J. Neural Transm. Suppl.*, 16: 111-128.

Jenner P., Rupniack N.M.J., Rose S., Kelly E., Kilpatrick G., Lees A., Marsden C.D. (1984) 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in the common marmoset. *Neurosci. Lett.*, 50: 85-90.

Jennes L., Stumpf W., Kalivas P.W. (1982) Neurotensin: topographical distribution in rat brain by immunohistochemistry. *J. Comp. Neurol.*, 210: 213-224.

Jessel T.M., Emson P.C., Paxinos G., Cuello A.C. (1978) Topographic projections of substance P and GABA pathways in the striato- and pallido-nigral system: a biochemical and immunohistochemical study. *Brain Res.*, 152: 487-498.

Jinnai K., Matsuda Y. (1979) Neurons of the motor cortex projecting commonly on the caudate nucleus and the lower brain stem in the cat. *Neurosci. Lett.*, 13: 121-126.

Johannessen J.N., Adams J.D., Schuller H.M., Bacon J.P., Markey S.P. (1986) 1-Methyl-4-phenylpyridine (MPP^+) induces oxidative stress in the rodent. *Life Sci.*, 38: 743-749.

Johannessen J.N., Chiueh C.C., Burns R.S., Markey S.P. (1985) Differences in the metabolism of MPTP in the rodent and primate parallel differences in sensitivity to its neurotoxic effects. *Life Sci.*, 36: 219-224.

Johannson O., Hökfelt T. (1980) Thyrotropin-releasing hormone, somatostatin, and enkephalin: distribution studies using immunohistochemical techniques. *J. Histochem. Cytochem.*, 28: 364-366.

Johnson E.W., Radecki P.L., Paulson P.W. (1977) Huntington's disease: early identification by H reflex testing. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 58: 162-166.

Johnson R.H., Spalding J.M.K. [curatori] (1974) *Disorders of the autonomic nervous system*. Philadelphia: Davis.

Johnson R.P., Sar M., Stumpf W.E. (1980) A topographic localization of enkephalin on the dopamine nerves of the rat substantia nigra and ventral tegmental area demonstrated by combined histofluorescence-immunocytochemistry. *Brain Res.*, 194: 566-571.

Johnson T.N., Rosvold H.E. (1971) Topographic projections on the globus pallidus and the substantia nigra of selectively placed lesions in the precommissural caudate nucleus and putamen in the monkey. *Exp. Neurol.*, 33: 584-596.

Johnson W., Schwartz G., Barbeau A. (1962) Studies on dystonia musculorum deformans. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 7: 301-313.

Johnson W.G. (1981) The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency diseases. *Neurology*, 31: 1453-1456.

Johnston J.B. (1913) The morphology of the septum, hippocampus and pallidal commissures in reptiles and mammals. *J. Comp. Neurol.*, 23: 371-478.

Johnston J.G., Boyd S.R., van der Kooy D. (1987) Compartmentalization of the embryonic striatum after intraocular transplantation. *Brain Res.*, 430: 310-314.

Johnston J.P. (1968) Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.*, 17: 1285-1297.

Jones E.G., Coulter J.D., Burton H., Porter R. (1977) Cells of origin and terminal distribution of corticostriatal fibers ari-

sing in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 173: 53-80.

Jones E.G., Leavitt R.Y. (1974) Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J. Comp. Neurol.*, 154: 349-378.

Jones E.G., Wise S.P. (1977) Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 175: 391-438.

Jori C., Franceschi M., Giusti M.C., Canal N., Piolti R., Frattola L., Bassi S., Galloni E., Mamoli A., Camerlingo M. (1987) Cabergoline: a new ergoline derivative with long-lasting dopaminergic properties. *Ital. J. Neurol. Sci.*, Suppl. 7: 61.

Joseph J.P., Boussaoud D. (1985) Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements. I. Neural activity. *Exp. Brain Res.*, 57: 286-296.

Josiassen R.C., Curry L., Roemer R.A., DeBease C., Mancall M.L. (1982) Patterns of intellectual deficit in Huntington's disease. *J. Clin. Neuropsychol.*, 4: 173-183.

Josiassen R.C., Curry L.M., Mancall E.L. (1983) Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 40: 791-796.

Jouvet M. (1969) Biogenic amines and the state of sleep. *Science*, 163: 32-41.

Joyce G.C., Rack P.M.H. (1974) The effects of load and force on tremor at the normal human elbow joint. *J. Physiol. (London)*, 240: 375-396.

Juba A., Szatmári A. (1937) Beiträge zur Histopathologie der Paralysis agitans. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 107: 265-289.

Juncos J.L., Mouradian M.M., Fabbrini G., Serrati C., Chase T.N. (1987) Levodopa methyl esther treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 37: 1242-1245.

Jung R., Hassler R. (1960) The extrapyramidal motor system. In *Neurophysiology*, Volume 2, a cura di H.W. Magoun. Washington: American Physiological Society. *Handb. Physiol.*, pp. 863-927.

Juraska J.M., Wilson C.J., Groves P.M. (1977) The substantia nigra of the rat: a Golgi study. *J. Comp. Neurol.*, 226: 495-507.

Jurgens U. (1983) Afferent fibers to the cingular vocalization region in the squirrel monkey. *Exp. Neurol.*, 80: 395-409.

Kachi T., Rothwell J.C., Cowan J.M.A., Marsden C.D. (1985) Writing tremor: its relationship to benign essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 548-550.

Kahle W. (1956) Zur Entwicklung des menschlichen Zwischenhirnes. Studien über die Matriuxphasen und die örtlichen Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gerhirn. II. Mitteilung. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 175: 259-318.

Kalil K. (1978) Patch-like termination of thalamic fibers in the putamen of the rhesus monkey: an autoradiographic study. *Brain Res.*, 140: 333-339.

Kalivas P.W. (1985) Interactions between neuropeptides and dopamine neurons in the ventromedial mesencephalon. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 9: 573-587.

Kanazawa I. Emson P.C., Cuello A.C. (1977) Evidence for the existence of substance P-containing fibres in striato-nigral and pallido-nigral pathways in rat brain. *Brain Res.*, 119: 447-453.

Kanazawa I., Marshall G.R., Kelly J.S. (1976) Afferents to the rat substantia nigra studied with horseradish peroxidase, with special reference to fibers from the subthalamic nucleus. *Brain Res.*, 115: 485-491.

Kane J., Rifkin A., Quitkin F., Klein D. (1978) Extrapyramidal side effects with lithium treatment. *Am. J. Psychiat.*, 135: 851-853.

Kant I. (1787) *Kritik der reinen Vernunft*. Riga: Hartknoch.

Kao I., Drachman D.B., Price D.L. (1976) Botulinum toxin: mechanism of presynaptic blockade. *Science*, 193: 1256-1258.

Karabelas A.K., Purpura D.P. (1980) Evidence for autapses in the substantia nigra. *Brain Res.*, 300: 157-160.

Kartzinel R., Hunt R.D., Calne D.B. (1976) Bromocriptine in Huntington chorea. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 33: 517-518.

Kartzinel R., Perlow M., Teychenne P., Gielen A.C., Gillespie M.M., Sadowsky D.A., Calne D.B. (1979) Bromocriptine and levodopa (with or without carbidopa) in parkinsonism. *Lancet*, 2: 272-275.

Katafuchi Y., Fujimoto T., Ono E., Kuda N. (1984) A childhood form of Huntington's disease associated with marked pyramidal signs. *Eur. Neurol.*, 23: 296-299.

Kato M., Araki S. (1969) Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 20: 508-513.

Katsumaru H., Murakami F., Wu J.-Y., Tsukahara N. (1984) GABAergic intrinsic interneurons in the red nucleus of the cat demonstrated with combined immunocytochemistry and anterograde degeneration methods. *Neurosci. Res.*, 1: 35-44.

Katz R. (1967) Penicillamine-induced skin lesions. A possible example of human Lathyrism, *Arch. Dermatol.*, 95: 196-198.

Kaufman E.F.S., Rosenquist A.C. (1985) Efferent projections of the thalamic intralaminar nuclei in the cat. *Brain Res.*, 335: 257-279.

Kaushansky A., Frydman M., Kaufman H., Homburg R. (1987) Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Fertil. Steril.*, 47: 270-273.

Kayser B. (1902) Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 40: 22-25.

Keane J.R., Young J.A. (1985) Blepharospasm with bilateral basal ganglia infarction. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 42: 1206-1208.

Keele S.W. (1968) Movement control in skilled motor performance. *Psychol. Bull.*, 70: 387-403.

Keen W.W. (1891) New operation for wry neck, namely division or exsection of the nerves supplying the superior rotator muscles of the neck. *Ann. Surg.*, 13: 44-53.

Keller A.D., Hare W.K. (1934) The rubrospinal tracts in the monkey. Effects of experimental sections. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 32: 1253-1272.

Kelley A.E., Domesick V.B. (1982) The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 7: 2321-2335.

Kelley A.E., Domesick V.B., Nauta W.J.H. (1982) The amygdalostriatal projection in the rat. An anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, 7: 615-630.

Kemp J.M., Powell T.P.S. (1971a) The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 262: 383-401.

Kemp J.M., Powell T.P.S. (1971b) The synaptic organization of the caudate nucleus. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 262: 403-412.

Kemp J.M., Powell T.P.S. (1971c) The site of termination of afferent fibres in the caudate nucleus. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 262: 413-427.

Kemp J.M., Powell T.P.S. (1971d) The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines

in the caudate nucleus: a study with the Golgi method. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 262: 429-439.

Kemp J.M., Powell T.P.S. (1971e) The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 262: 441-457.

Kempinsky W.H., Boniface W.R., Morgan P.P., Busch A.K. (1960) Reserpine in Huntington's chorea. *Neurology*, 10: 38-42.

Kempster P.A., Frankel J.P., Bovingdon M., Webster R., Lees A.J., Stern G.M. (1989a) Levodopa peripheral pharmacokinetics and duration of motor response in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52: 718-723.

Kempster P.A., Gibb W.R.G., Lees A.J., Stern G.M. (1989b) Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of motor fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52: 72-76.

Kennard M.A. (1944) Experimental analysis of the functions of the basal ganglia in monkeys and chimpanzees. *J. Neurophysiol.*, 7: 127-148.

Kéraval P., Raviart G. (1900) Observations de chorée chronique héréditaire d'Huntington. Examen histologique. *Arch. Neurol. (Paris)*, 2: 465-476.

Kértesz A. (1967) Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology*, 17: 680-690.

Keschner M., Sloane P. (1931) Encephalitic, idiopathic and arteriosclerotic parkinsonism. *Arch. Neurol. Pychiat. (Chicago)*, 25: 1011-1041.

Kessler I.I., Diamond K.L. (1971) Epidemiological studies of Parkinson's disease: I. Smoking and Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 94: 16-25.

Kiesselbach G. (1914) Anatomischer Befund eines Falles von Huntingtonischer Chorea. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 35: 525-543.

Kievit J., Kuypers H.G.J.M. (1977) Organization of the thalamocortical connections to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.*, 29: 229-322.

Kilfeather S., Massarella A., Turner P., Findley L.J. (1984) Beta-adrenoceptor involvement in tremor production: possible defects in essential tremor. In *Movement disorders: tremor*, a cura di L.J. Findley, R. Capildeo. Londra: Macmillan.

Kilroy A.W., Paulson W.A., Fenichel G.M. (1972) Juvenile parkinsonism treated with levodopa. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 27: 350.

Kim J.S., Bak I.J., Hassler R., Okada Y. (1971) Role of γ-aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system. II. Some evidence for the existence of a type of GABA rich strionigral neurons. *Exp. Brain Res.*, 14: 95-104.

Kim R., Nakano K., Jayaraman A., Carpenter M.B. (1976) Projections of the globus pallidus and adjacent structures: an autoradiographic study in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, 169: 263-290.

Kimula Y., Utsuyama M., Yoshimura M., Tomonaga M. (1983) Element analysis of Lewy and adrenal bodies in Parkinson's disease by electron probe microanalysis. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 59: 233-236.

Kimura D., Barnett H.J.M., Burkhart G. (1981a) The psychological test pattern in progressive supranuclear palsy. *Neuropsychologia*, 19: 301-306.

Kimura H., McGeer P.L., Peng J.H., McGeer E.G. (1981b) The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 200: 151-201.

King J.S., Bowman M.H., Martin G.F. (1971a) The red nucleus of the opossum (*Didelphis marsupialis virginiana*): a light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, 143: 157-184.

King J.S., Martin G.F., Conner J.B. (1972) A light and electron microscopic study of cortico-rubral projections in the opossum, *Didelphis marsupialis virginiana*. *Brain Res.*, 38: 251-265.

King J.S., Schwyn R.C., Fox C.A. (1971b) The red nucleus in the monkey (*Macaca mulatta*): a Golgi and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, 142: 75-108.

Kinsbourne M. (1964) Hiatus hernia with contorsions of the neck. *Lancet*, 1: 1058-1061.

Kirby R.S., Fowler C.J., Gosling J.A., Bannister R. (1986) Urethro-vescical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system athrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 554-562.

Kirkpatrick W.L., Sanders F. (1955) Clinical evaluation of reserpine in a state hospital. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 61: 123-143.

Kirstein L., Silfverskiöld B. (1958) A family with emotionally precipitated drop seizures. *Acta Psychiatr. Scand.*, 33: 471-476.

Kish S.J., Chang L.J., Mirchandani L., Shannak K., Hornykiewicz O. (1985a) Progressive supranuclear palsy: relationship between extrapyramidal disturbance, dementia and brain neurotransmitter markers. *Ann. Neurol.*, 18: 530-536.

Kish S.J., Morito C.L.H., Hornykiewicz O. (1985b) Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *Neurosci. Lett.*, 58: 343-346.

Kish S.J., Morito C.L.H., Hornykiewicz O. (1986) Brain glutathione peroxidase in neurodegenerative disorders. *Neurochem. Pathol.*, 4: 23-28.

Kish S.J., Shannak K., Hornykiewicz O. (1988) Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 318: 876-880.

Kita H., Chang H.T., Kitai S.T. (1983a) The morphology of intracellular labeled rat subthalamic neurons: a light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.*, 215: 245-257.

Kita H., Chang H.T., Kitai S.T. (1983b) Pallidal inputs to subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res.*, 264, 255-265.

Kitai S.T. (1981) Electrophysiology of the corpus striatum and brain stem integrating systems. In *Handbook of physiology, Section 1: neurophysiology, Motor control*, Volume 2, a cura di V.B. Brooks. Bethesda: American Physiological Society, pp. 997-1015.

Kitai S.T., Deniau J.M. (1981) Cortical inputs to the subthalamus: intracellular analysis. *Brain Res.*, 214: 411-415.

Kitai S.T., Kita H. (1986) Anatomy and physiology of the subthalamic nucleus: a driving force of the basal ganglia. In *The basal ganglia II. Structure and function. Current concepts*, a cura di M.B. Carpenter, A. Jayaraman. New York: Plenum. *Adv. Behav. Biol.*, 32: 357-373.

Kito S., Itoga E., Hiroshige Y., Matsumoto N., Miwa S. (1980) A pedigree of amyotrophic chorea with acanthocytosis. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 937: 514-517.

Klawans H.L. (1969) L-dopa for progressive supranuclear palsy. *Lancet*, 2: 1359.

Klawans H.L. (1970) A pharmacologic analysis of Huntington's chorea. *Eur. Neurol.*, 4: 148-163.

Klawans H.L. (1973) *The pharmacology of extrapyramidal movement disorders*. Basilea: S. Karger.

Klawans H.L., Barr A. (1982) Prevalence of spontaneous lingualfacial buccal dyskinesia in the elderly. *Neurology*, 32: 558-559.

Klawans H.L., Bergen D., Bruyn G.W. (1973a) Prolonged drug-induced parkinsonism. *Confin. Neurol.*, 35: 368-377.

Klawans H.L., Carvey P.M., Tanner C.M., Goetz C.G. (1986a) Drug-induced myoclonus. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv.*

Neurol., 43: 231-264.

Klawans H.L., D'Amico D.J., Patel B.C. (1975a) Behavioral supersensitivity to 5-hydroxytryptophan induced by chronic methysergide pretreatment. *Psychopharmacologia*, 44: 297-300.

Klawans H.L., Falck D.A., Nausieda P.A., Weiner W.J. (1978) Tourette's syndrome after longterm chlorpromazine therapy. *Neurology*, 28: 1064-1065.

Klawans H.L., Glantz R., Tanner C.M., Goetz C.G. (1982a) Primary writing tremor: a selective action tremor. *Neurology*, 32: 203-206.

Klawans H.L., Goetz C., Bergen D. (1975b) Levodopa-induced myoclonus. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 32: 331-334.

Klawans H.L., Goetz C., Weiner W.J. (1973b) 5-Hydroxytryptophan induced myoclonus in guinea pigs and the possible role of serotonin in infantile myoclonus. *Neurology*, 23: 1234-1240.

Klawans H.L., Nausieda P.A., Goetz C.C., Tanner C.M., Weiner W.J. (1982b) Tourette-like symptoms following chronic neuroleptic therapy. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. Mew York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 415-418.

Klawans H.L., Paleologos N. (1986) Dystonia-parkinson syndrome: differential effects of levodopa and dopamine agonists. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 298-302.

Klawans H.L., Paulson G.W., Barbeau A. (1970) Predictive test for Huntington's chorea. *Lancet*, 2: 1185-1186.

Klawans H.L., Paulson G.W., Ringel S.P., Barbeau A. (1973c) The use of L-DOPA in the presymptomatic detection of Huntington's chorea. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 295-300.

Klawans H.L., Ringel S.P. (1971) Observations on the efficacy of L-dopa in progressive supranuclear palsy. *Eur. Neurol.*, 5: 115-129.

Klawans H.L., Ringel S.P. (1973) A clinical trial of methysergide in parkinsonism: evidence against a serotonergic mechanism. *J. Neurol. Sci.*, 19: 399-405.

Klawans H.L., Rubovitz R. (1974) Effect of cholinergic and anticholinergic agents on tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 27: 941-947.

Klawans H.L., Tanner C.M., McDermott J. (1986b) Myoclonus and parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 202-205.

Klawans H.L., Weiner W.J. (1974) The effect of d-amphetamine on choreiform movement disorders. *Neurology*, 24: 312-318.

Klein R., Haddow J.E., De Luca C. (1972) Familial congenital disorder resembling stiff-man syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 124: 730-731.

Kleist K. (1907) Über die psychischen Störungen bei der Chorea minor. *Allgemeine Zeitschrift fuer Psychiatrie und psychishgerichtliche Medizin*, 64: 769-784.

Kleist K. (1918) Zur Auffassung der subkortikalen Bewegungsstörungen. (Chorea, Athetose, Bewegungsausfall, Starre, Zittern). *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 59: 790-803.

Klemme R.M. (1940) Surgical treatment of dystonia, paralysis agitans and athetosis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 44: 926.

Klien H. (1907) Zur Pathologie der kontinuirlichen rhythmischen Krämpfe der Schlingmuskulatur (zwei Fälle von Erweichungsherden im Kleinhirn). *Neurologische Zentralblatt*, 26: 245-254.

Klockgether T., Turski L. (1989) Excitatory amino acids and the basal ganglia: implications for the therapy of Parkinson's disease. *Trends Neurosci.*, 12: 285-286.

Kneisley L.W., Biber M.P., LaVail J.H. (1978) A study of the origin of brain stem projections to the monkey spinal cord using the retrograde transport method. *Exp. Neurol*, 60: 116-139.

Knoll J., Magyar K. (1972) Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase: functional significance. In *Monoamine oxidases. New vistas*, a cura di E. Costa, M. Sandler. New York: Raven. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 5: 393-408.

Kobayashi H., Kosaka K., Hoshino C., Shibayama B., Iwase M. (1975) An autopsy case of the characteristic degeneration of the dentate nucleus with choreic movement and psychic symptoms. *Clin. Neurol. (Tokyo)*, 15: 724-730.

Kobayashi T., Suzuki K. (1981) Chronic GM1 gangliosidosis presenting as dystonia: II. Biochemical studies. *Ann. Neurol.*, 9: 476-483.

Kodama S. (1928a) Über die sogenannten Basalganglien. II. Pathologisch-anatomische Untersuchungen mit Bezug auf die sogenannten Basalganglien und ihre Adnexe. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 23: 38-100.

Kodama S. (1928b) Über die sogenannten Basalganglien. II. Pathologisch-anatomische Untersuchungen mit Bezug auf die sogenannten Basalganglien und ihre Adnexe. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 23: 179-265.

Koelle G.B. (1954) The histochemical localization of cholinesterases in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 100: 211-235.

Koelle G.B., Friedenwald J.S. (1949) A histochemical method for localizing cholinesterase activity. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 70: 617-622.

Koeppen A.H., Barron K.D., Dentinger M.P. (1980) Olivary hypertrophy in man. In *The inferior olivary nucleus: anatomy and physiology*, a cura di J. Courville, C. de Montigny, Y. Lamarre. New York: Raven, pp. 309-314.

Koerner D. (1952) Amyotrophic lateral sclerosis on Guam: a clinical study and review of the literature. *Ann. Int. Med.*, 37: 1204-1220.

Koestner A. (1973) Animal models for dyskinetic disorders. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 625-645.

Köhler C., Goldstein M. (1984) Golgi-like immunoperoxidase staining of dopamine neurons in the reticular formation of the rat brainstem using antibody to tyrosine hydroxylase. *J. Comp. Neurol.*, 223: 302-311.

Kok O., Bruyn G.W. (1962) An unidentified hereditary disease. *Lancet*, 1: 1359.

Koller W.C. (1983a) Edentalous dyskinesias. *Ann. Neurol.*, 13: 97-100.

Koller W.C. (1983b) Alcoholism in essential tremor. *Neurology*, 33: 1074-1076.

Koller W.C. (1984a) Diagnosis and treatment of tremors. *Neurologic Clinics of North America*, 2: 499-514.

Koller W.C. (1984b) Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology*, 34: 957-959.

Koller W.C. (1984c) Disturbance of recent memory function in parkinsonian patients on anticholinergic therapy. *Cortex*, 20: 307-311.

Koller W.C. (1985) Long-acting propanolol in essential tremor. *Neurology*, 35: 108-110.

Koller W.C. (1986) Dose-response relationship of propanolol in the treatment of essential tremor. *Arch. Neurol. (Chica-*

go), 43: 42-43.

Koller W.C. (1987) Classification of parkinsonism. In *Handbook of Parkinson's disease*, a cura di W.C. Koller. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 51-80.

Koller W.C., Biary N. (1984) Effect of alcohol on tremors. Comparison to propanolol. *Neurology*, 34: 221-222.

Koller W.C., O'Hara R., Rubino F. (1985) Monozygotic twins with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 18: 136.

Koller W.C., Royce V.L. (1985) Time course of a single oral dose of propanolol. *Neurology*, 35: 1494-1498.

Koller W.C., Royce V.L (1986) Efficacy of primidone in essential tremor. *Neurology*, 36:121-124.

Koller W.C., Vetere-Overfield B. (1989) Usefulness of a writing aid in writer's cramp. *Neurology*, 39: 149-150.

Koller W.C., Weiner W.J., Perlik S., Nausieda P.A., Goetz C.J., Klawans H.L. (1981) Complications of chronic levodopa therapy: long-term efficacy of drug-holiday. *Neurology*, 31: 473-476

Kölliker A. (1896) *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*. Lipsia: Engelmann.

Kondo K. (1986) Epidemiological evaluations of risk factors in Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 289-293.

Kondo K., Kurland L.T., Schull W.J. (1973) Parkinson's disease. Genetic analysis and evidence of a multifactorial etiology. *Mayo Clin. Proc.*, 48: 465-475.

Konigsmark B.W., Weiner P. (1970) The olivopontocerebellar atrophies: a review. *Medicine*, 49: 227-241.

Kono C., Matubara M., Inagaki T. (1976) Idiopathic orthostatic hypotension with numerous Lewy bodies in the sympathetic ganglia. *Neurological Medicine*, 4: 568-570.

Korczyn A.D., Goldberg G.J. (1972) Intravenous diazepam in drug-induced dystonic reactions. *Brit. J. Psychiat.*, 121: 75-77.

Korczyn A.D., Rabinowitz R., Kahana E., Streifler M., Carasso R., Alter M. (1982) Dopamine-beta-hydroxylase (DBH) in idiopathic torsion dystonia (ITD). *J. Neurol. Sci.*, 53: 91-93.

Korczyn A.D., Zilber N., Kahana E., Alter M. (1981) Inheritance of torsion dystonia. *Ann. Neurol.*, 10: 204-205.

Kornhuber H.H. (1971) Motor functions of cerebellum and basal ganglia: the cerebello-cortical saccadic (ballistic) clock, the cerebello-nuclear hold regulator, and the basal ganglia ramp (voluntary speed smooth movement) generator. *Kybernetik*, 8: 157-162.

Kornhuber H.H. (1974) Cerebral cortex, cerebellum, and basal ganglia: an introduction to their motor functions. In *The neurosciences. Third study program*, a cura di F.O. Schmitt, F.G. Worden. Cambridge (USA): MIT Press, pp. 267-280.

Kornhuber H.H., Deecke L. (1965) Hirnpotentialänderung bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 284: 1-17.

Kornhuber J., Kim J.-S., Kornhuber M.E., Kornhuber H.H. (1984) The cortico-nigral projection: reduced glutamate content in the substantia nigra following frontal cortex ablation in the rat. *Brain Res.*, 322: 124-126.

Kornzweig A.L., Bassen F.A. (1957) Retinitis pigmentosa, acanthocytosis, and heredodegenerative neuro-muscular disease. *Arch. Ophtalmol.*, 58: 183-187.

Korsgaard S. (1976) Baclofen (Lioresal) in the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Acta Psychiat. Scand.*, 54: 17-24.

Korsgaard S., Casey D.E., Gerlach J. (1983) Effect of gamma-vinyl GABA in tardive dyskinesia. *Psychiatry Res.*, 8: 261-269.

Korsgaard S., Casey D.E., Gerlach J., Hetmar O., Kaldan B., Mikkelsen L.B. (1982) The effects of tetrahydroisoxazolopyridinol (THIP) in tardive dyskinesia. A new γ-aminobutyric acid agonist. *Arch. Gen. Psychiat.*, 39: 1017-1021.

Korten J.J., Notermans S.L.H., Frenken C.W.G.M., Gabreels F.J.M., Joosten E.M.G. (1974) Familial essential myoclonus. *Brain*, 97: 131-138.

Kosaka K. (1978) Lewy bodies in cerebral cortex. Report of two cases. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 42: 127-134.

Kosaka K., Mehraein P. (1979) Dementia-parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 226: 241-250.

Kosaka K., Yoshimura M., Ikeda K., Budka H. (1984) Diffuse type of Lewy body disease. *Clin. Neuropathol.*, 3: 185-192.

Koslow S.H., Cross C.K. (1982) Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in Tourette syndrome and their neuroendocrine implications. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 185-197.

Kowall N.W., Ferrante R.J., Beal M.F., Richardson E.P., Sofroniew M., Cuello A.C., Martin J.B. (1987a) Neuropeptide Y, somatostatin, and NADPH diaphorase in human striatum: a combined immunocytochemical and enzyme biochemical study. *Neuroscience*, 20: 817-828.

Kowall N.W., Ferrante R.J., Martin J.B. (1987b) Patterns of cell loss in Huntington's disease. *Trends Neurosci.*, 10: 24-29, 404-406.

Krämer H., Sprenger J. (1486) *Malleus maleficarum, maleficas, & earum haeresim, ut phramea potentissima conterens*. Strasburgo.

Kramer P.L., Ozelius L., Brin M.F., Fahn S., Kidd K.K., Gusella J., Breakefield X. (1988) Molecular genetics of an autosomal dominant form of torsion dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 57-66.

Krayenbühl H., Wyss O., Yasargil M. (1961) Bilateral thalamotomy and pallidotomy as treatment for bilateral parkinsonism. *J. Neurosurg.*, 18: 429-444.

Krayniak P.F., Meibach R.C., Siegel A. (1981) A projection from the entorhinal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res.*, 209: 427-431.

Krebs E. (1924) Des mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique et de leurs caractres intrinsèques. *Rev. Neurol. (Paris)*, 42: 222-234.

Kremer M., Russell W.R., Smyth G.E. (1947) A mid-brain syndrome following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 10: 49-60.

Kretschmer E. (1924) *Hysterie. Reflex und Istinkt*. Stoccarda: Thieme.

Kristensen M.O. (1985) Progressive supranuclear palsy. 20 years later. *Acta Neurol. Scand.*, 71: 177-189.

Kronthal P., Kalischer S. (1895) Weiterer Beitrag zur Lehre von der patologisch-anatomischen Grundlage der chronischen progressiven Chorea (hereditaria). *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin*, 135: 303-318.

Kuan P. (1987) Cardiac Wilson's disease. *Chest*, 91: 579-583.

Kugelberg E., Widen L. (1954) Epilepsia partialis continua. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 6: 503-506.

Kuhl D.E., Phelps M.E., Markham C.H., Metter E.I., Riege W.H., Winter J. (1982) Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by ^{18}FDG and computed

tomographic scans. *Ann. Neurol.*, 12: 425-434.

Kuhlenbeck H. (1948) The derivatives of thalamus ventralis in the human brain and their relation to the so-called subthalamus. *Mil. Surg.*, 102: 433-447.

Kuhlenbeck H., Haymaker W. (1949) The derivatives of the hypothalamus in the human brain: their relation to the extrapyramidal and autonomic systems. *Mil. Surg.*, 105: 26-52.

Kulievsky J., Marti M.J., Ferre I., Tolosa E. (1988) Meige syndrome: neuropathology of one case. *Movement Disord.*, 3: 170-175.

Kunkle E.C. (1965) The jumpers of Maine: past history and present status. *J. Maine Med. Assoc.*, 56: 191-193.

Kunkle E.C. (1967) The 'jumpers' of Maine: a reappraisal. *Arch. Int. Med.*, 119: 355-358.

Künzle H. (1975) Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res.*, 88: 195-209.

Künzle H. (1976) Thalamic projections from the precentral motor cortex in *Macaca fascicularis*. *Brain Res.*, 105: 253-267.

Künzle H. (1977) Projections from the primary somatosensory cortex to basal ganglia and thalamus in the monkey. *Exp. Brain Res.*, 30: 481-492.

Künzle H. (1978) An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *Macaca fascicularis*. *Brain Behav. Evol.*, 15: 185-234.

Künzle H., Akert K. (1977) Efferent connections of cortical area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J. Comp. Neurol.*, 173: 147-164.

Kuo J.S., Carpenter M.B. (1973) Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 151: 201-236.

Kurczynski T.W. (1983) Hyperekplexia. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 40: 246-248.

Kurlan R., Behr J., Medved L., Shoulson I., Pauls D., Kidd J.R., Kidd K.K. (1986a) Report of a large pedigree and potential for linkage analysis. *Neurology*, 36: 772-776.

Kurlan R., Behr J., Medved L., Shoulson I. (1988a) Myoclonus and dystonia: a family study. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 385-389.

Kurlan R., Behr J., Medved L., Shoulson I., Pauls D., Kidd K.K. (1987) Severity of Tourette's syndrome in one large kindred: implication for determination of disease prevalence rate. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 44: 268-269.

Kurlan R., Nutt J.G., Woodward W.R., Rothfield K., Lichter D., Miller C., Carter J.H., Shoulson I. (1988b) Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 23: 589-595.

Kurlan R., Rubin A.J., Miller C., Rivera-Calimlin L., Clarcke A., Shoulson I. (1986b) Duodenal delivery of levodopa for on/off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann. Neurol.*, 20: 262-265.

Kurlan R., Shoulson I. (1983) Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and response to alternate day oxazepam therapy. *Ann. Neurol.*, 13: 456-457.

Kurland L.T. (1958) Epidemiology: incidence, geographic distribution and genetic considerations. In *Pathogenesis and treatment of Parkinson's disease*, a cura di W.S. Fields. Springfield: Charles C. Thomas, pp. 5-49.

Kurland L.T. (1972) An appraisal of the toxicity of cycad and the etiology of amyotrophic lateral sclerosis of Guam. *Fed. Proc.*, 31: 1540-1542.

Kurland L.T., Mulder D.W. (1954) Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis: I. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana islands, including clinical and pathological observations. *Neurology*, 4: 355-378.

Kurland L.T., Mulder D.W. (1955) Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. II. Familial aggregations indicative of dominant inheritance. *Neurology*, 5: 249-268.

Kuypers H.G.J.N., Lawrence D.G. (1967) Cortical projections of the red nucleus and the brain stem in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 4: 151-188.

Kvale J.N. (1982) Amitriptyline in the management of progressive supranuclear palsy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 39: 387-388.

Laborit H., Huguenard P., Alluaume R. (1952) Un nuveau stabilisateur vegetatif, le 4560 RP. *Presse Méd.*, 60: 206-208.

Ladame P.L. (1911) Suicide et chorée de Huntington. *Encéphale*, 6: 422-429.

Laitinen L. (1963) Stereotaxic treatment of spasmodic torticollis. *Acta Neurol. Scand.*, 39: 231-236.

Lal S., Hoyte K., Kiely M.E., Sourkes T.L., Baxter D.W., Missala K., Andermann F. (1979) Neuropharmacological investigations and treatment of spasmodic torticollis. In *The extrapyramidal system and its disorders*, a cura di L.J. Poirier, T.L. Sourkes, P.J. Bédard. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 24: 335-351.

Lamarre Y., Cordeau J.P. (1963) Central unit activity in monkeys with postural tremor. *Fed. Proc.*, 22: 457.

Lamarre Y., Joffroy A.J., Dumont M., De Montigny C., Grou F., Lund J.P. (1975) Central mechanisms of tremor in some feline and primate models. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2: 227-233.

Lance J.W. (1977) Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann. Neurol.*, 2: 285-293.

Lance J.W., Adams R.D. (1963) The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*, 86: 111-136.

Lance J.W., Burke D., Andrews C.J. (1973) The reflex effect of muscle vibration. In *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, a cura di J.E. Desmedt. Basilea: Karger. Volume 3: 444-462.

Lance J.W., Schwab R.S., Peterson E.A. (1963) Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. *Brain*, 86: 95-110.

Landau W.M., Struppler A., Mehls O. (1966) A comparative EMG study of the reactions to passive movement in parkinsonism and in normal subjects. *Neurology*, 16: 34-48.

Landau W.M., Weaver R.A., Hornbein T.D. (1960) Fusimotor nerve function in man. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 3: 10-23.

Landis C., Hunt W.A. (1939) *The startle pattern*. New York: Farrar Strauss-Adaby.

Landsbergen F. (1912) Die Beteiligung des Großhirns bei der Hérédoataxie cérébelleuse (P. Marie). *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 13: 525-554.

Lang A.E. (1985) Dopamine agonists in the treatment of dystonia. *Clin. Neuropharmacol.*, 8: 38-57.

Lang A.E. (1986) High dose anticholinergic therapy in adult dystonia. *Can. J. Neurol. Sci.*, 13: 42-46.

Lang A.E. (1988) Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 561-570.

Lang A.E., Kierans C., Blair R.D.G. (1986) Family history of tremor in Parkinson's disease compared to controls and patients with idiopathic dystonia. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 313-316.

Lang A.E., Marsden C.D. (1982) Alphamethylparatyrosine and tetrabenazine in movement disorders. *Clin. Neuropharmacol.*, 5: 357-387.

Lang A.E., Quinn N.P., Marsden C.D. (1984) Hereditary generalized dystonia with symmetrical striatal lucencies: a probable form of Leigh's disease. *Neurology*, 34 (Suppl. 1), 236.

Lange H.W. (1981) Quantitative changes of telencephalon, diencephalon, and mesencephalon in Huntington's chorea, postencephalitic, and idiopathic parkinsonism. *Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft*, 75: 923-925.

Lange H., Thörner G., Hopf A., Schröder K.F. (1976) Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J. Neurol. Sci.*, 28: 401-425.

Langston J.W. (1985) MPTP neurotoxicity: an overview and characterization of phases of toxicity. *Life Sci.*, 36: 201-206.

Langston J.W., Ballard P. (1983) Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *N. Engl. J. Med.*, 309: 310.

Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I. (1983) Chronic parkinsonism due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 219: 979-980.

Langston J.W., Forno L.S., Rebert C.S., Irwin I. (1984a) Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Brain Res.*, 292: 390-394.

Langston J.W., Irwin I., Langston E.B., Forno L.S. (1984b) Pargyline prevents MPTP induced parkinsonism in primates. *Science*, 225, 1480-1482.

Langston J.W., Irwin I., Langston E.B., Forno L.S. (1984c) 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP^+): identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neurosci. Lett.*, 48: 87-92.

Langston J.W., Langston E.B., Irwin I. (1984d) MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates. Clinical and experimental aspects. *Acta Neurol. Scand.*, 70 (Suppl. 100): 49-54.

Langworthy O.R., Lewis L.S., Dees J.E., Hesser F.H. (1936) Clinical study of control of bladder by central nervous system. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 58: 89-93.

Lannois M., Paviot J. (1898) Deux cas de chorée héréditaire avec autopsie. *Rev. Méd.*, 18: 207-224.

Lannois M., Paviot J., Mouisset J. (1901) Contribution à l'anatomie pathologique de la chorée héréditaire. *Rev. Neurol. (Paris)*, 9: 453-459.

Lantos P.L., Aminoff M.J. (1972) Fine structural changes in the sural nerve of patients with acanthocytosis. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 22: 257-263.

Laplane D., Levasseur M., Pillon B., Dubois B., Baulac M., Mazoyer B., Tran Dinh S., Sette G., Danze F., Baron J.C. (1989) Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain*, 112: 699-725.

Lapresle J. (1979) Rhythmic palatal myoclonus and the dentato-olivary pathway. *J. Neurol.*, 220: 223-230.

Lapresle J., Ben Amida M. (1970) The dentato-olivary pathway. Somatotopic relationship between the dentate nucleus and the contralateral inferior olive. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 22: 135-143.

Laricchia R., Basevi A. (1958) Osservazioni sull'impiego di un nuovo derivato della fenotiazina, la perfenazina, nella pratica neuropsichiatrica. *Minerva Medica*, 49: 1993-1995.

Larsen K.D., McBride R.L. (1979) The organization of the feline entopeduncular nucleus projections: anatomical studies. *J. Comp. Neurol.*, 184: 293-308.

Larsen T.A., Calne D.B. (1983) Essential tremor. *Clin. Neuropharmacol.*, 6: 185-206.

Larsen T.A., Dunn H.G., Jan J.E., Calne D.B. (1985) Dystonia and calcification of the basal ganglia. *Neurology*, 35: 533-537.

Larsen T.A., Newman R., LeWitt P., Calne D.B. (1984) Severity of Parkinson's disease and the dosage of bromocriptine. *Neurology*, 34: 795-797.

Larsen T.A., Teräväinen H. (1981) Beta-blockers in essential tremor. *Lancet*, 2: 533.

Larsson T., Sjögren T. (1960) Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, 35 (Suppl. 144), 1-176.

Laurence B.M., Matthews W.B., Diggle J.H. (1968) Hereditary quivering of the chin. *Arch. Dis. Child.*, 43: 249-251.

Laverty R., Sharman D.F., Vogt M. (1965) Action of 2,4,5 trihydroxyphenylethylamine on the storage and release of noradrenaline. *Brit. J. Pharmacol.*, 24: 549-560.

Lawrence D.G., Hopkins D.A. (1976) The development of motor control in the rhesus monkey: evidence concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain*, 99: 235-254.

Lawrence D.G., Kuypers H.G.J.M. (1968) The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, 91: 1-14.

Lawton N.F., MacDermott J. (1980) Abnormal regulation of prolactin release in idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 43: 1012-1015.

Layzer R.B. (1988) Stiff-man syndrome. An autoimmune disease? *N. Engl. J. Med.*, 318: 1060-1062.

Lazzarini A., McCormack M.K., Lepore F. (1984) Maternal transmission of juvenile Huntington's disease in U.S. black families. *Am J. Hum. Genet.*, 36: 62S.

Leavitt S., Tyler H.R. (1964) Studies in asterixis. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 10: 360-368.

Lee I.B., Lesser R.P., Pippenger C.E., Morris H.H., Lüders H., Dinner D.S., Corrie W.S., Murphy W.F. (1985) Familial paroxysmal hypnogenic dystonia. *Neurology*, 35: 1357-1360.

Lee J.-M., McLean S., Maggio J.E., Zamir N., Roth R.H., Eskay R.H., Eskay R.L., Bannon M.J. (1986) The localization and characterization of substance P and substance K in striatonigral neurons. *Brain Res.*, 371: 152-154.

Lee L.V., Pascasio F.M., Fuentes F.D., Viterbo G.H. (1976) Torsion dystonia in Panay, Philippines. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 137-151.

Lee R.G., Murphy J.T., Tatton W.G. (1983) Long-latency myotatic reflexes in man: mechanisms, functional significance, and changes in patients with Parkinson's disease or hemiplegia. In *Motor control mechanisms in health and disease*, a cura di J.E. Desmedt. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 39: 489-508.

Lee R.G., Stein R.B. (1981) Resetting tremor by mechanical perturbations: a comparison of essential tremor and parkinsonian tremor. *Ann. Neurol.*, 10: 523-531.

Lee R.G., Tatton W.G. (1975) Motor responses to sudden limb displacements in primates with specific CNS lesions and in human patients with motor system disorders. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2: 285-293.

Lee T., Seeman P., Rajput A., Farley I.J., Hornykiewicz O. (1978) Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Par-

kinson's disease. *Nature (London)*, 273: 59-61.

Leenders K.L., Frackowiak R.S.J., Lees A.J. (1988) Steele-Richardson-Olszewski syndrome: brain energy metabolism, blood flow and fluorodopa uptake measured by positron emission tomography. *Brain*, 111: 615-630.

Leenders K.L., Frackowiak R.S.J., Quinn N., Brooks D., Summer D., Marsden C.D. (1986a) Ipsilateral blepharospasm and contralateral hemidystonia and parkinsonism in a patient with a unilateral rostral brainstem-thalamic lesion. Structural and functional abnormalities studied with CT, MRI, and PET scanning. *Move. Disorders*, 1: 51-58.

Leenders K.L., Franckoviak R.S.J., Quinn N., Marsden C.D. (1986b) Brain energy metabolism and dopaminergic function in Huntington's disease measured in vivo using positron emission tomography. *Move. Disorders*, 1: 69-77.

Leenders K.L., Herold S., Brooks D.J., Palmer A.J., Turton D., Firnau G., Garnett E.S., Nahmias C., Veall N. (1984) Pre-synaptic and post-synaptic dopaminergic systems in human brain. *Lancet*, 2: 110-111.

Leenders K.L., Herold S., Palmer A.J. (1985) Human cerebral dopamine system measured in vivo using PET. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 5: S157-S158.

Leenders K.L., Palmer A.J., Quinn N., Clarck J.C., Firnau G., Garnett E.S., Nahmias C., Jones T., Marsden C.D. (1986c) Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 853-860.

Leenders K.L., Palmer A.J., Turton D., Quinn N., Firnau G., Garnett E.S., Nahmias C., Jones T., Marsden C.D. (1986d) Dopa uptake and dopamine receptor binding visualized in the human brain in vivo. In *Recent developments in Parkinson's disease*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, P. Jenner, P. Teychenne. New York: Raven, pp. 103-113.

Lees A.J. (1985) *Tics and related disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Lees A.J. (1987a) The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 272-287.

Lees A.J. (1987b) A sustained-release formulation of l-Dopa (Madopar HBS) in the treatment of nocturnal and early-morning disabilities in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.*, 27 (Suppl. 1): 126-134.

Lees A.J. (1988) A multi-centre long term study of bromocriptine in previously untreated patients with Parkinson's disease. Atti del *9th International symposium on Parkinson's disease*, p. 68.

Lees A.J. (1989) The on-off phenomenon. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Special supplement: 29-37.

Lees A.J., Tolosa E. (1988) Tics. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic e E. Tolosa. Baltimore: Urban e Schwarzenberg, pp. 275-281.

Lees A.J., Shaw K.M., Kohout L.J., Stern G.M., Elsworth J.D., Sandler M., Youdim M.B.H. (1977) Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 791-796.

Lees A.J., Smith E. (1983) Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, 106: 257-270.

Lees A.J., Stern G.D. (1981) Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease (1981) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 1020-1023.

Leestma J.E., Noronha A. (1976) Pure motor hemiplegia, medullary pyramidal lesion, and olivary hypertrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39: 877-884.

Leichnetz G.R., Spencer R.F., Hardy S.G.P., Astrup J. (1981) The prefrontal cortico-tectal projection in the monkey: an anterograde and retrograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 6: 1023-1041.

Leigh P.N., Rothwell J.C., Traub M.M., Marsden C.D. (1980) A patient with reflex myoclonus and muscle rigidity: jer king stiffman syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 43: 1125-1131.

Lemberger L., Crabtree L.E. (1979) Phamacologic effects in man of a potent long-acting dopamine receptor agonist. *Science*, 205: 1151-1152.

Leontovich T.A. (1954) Struttura fine dei gangli sottocorticali (in russo). *Zh. Nevropat. Psikhiat.*, 54: 168-174.

Leontovich T.A. (1958) Caratteristiche dei rapporti intercellulari nei gangli sottocorticali dei mammiferi (in russo). *Arkh. Anat.*, 35: 16-25.

Lesser R.P., Fahn S. (1978) Dystonia: a disorder often misdiagnosed as a conversion reaction. *Am. J. Psychiat.*, 153: 349-452.

Lesser R.P., Fahn S., Snider S.R., Cote L.J., Isgreen W.P., Barrett R.E. (1979) Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology*, 29: 1253-1260.

Levine I.M., Estes J.W., Looney J.M. (1968) Hereditary neurological disease with acanthocytosis. A new syndrome. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 19: 403-409.

Levita E., Ricklan M. (1970) Integrative functions in parkinsonism. *Percept. Motor Skills*, 31: 379-385.

Levitt P., Noebels J.L. (1981) Mutant mouse tottering: selective increase of locus coeruleus axons in a defined single-locus mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 4630-4634.

Lewin R. (1984) Trail of ironies to Parkinson's disease. *Science*, 224: 1083-1085.

Lewin R. (1988) Cloud over Parkinson's therapy. *Science*, 240: 390-391.

Lewis M.S., Molliver M.E., Morrison J.H., Lidov H.G.V. (1979) Complementarity of dopaminergic and noradrenergic innervation in anterior cingulate cortex of the rat. *Brain Res.*, 164: 328-333.

Lewis P.R, Shute C.C.D. (1967) The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supra-optic crest. *Brain*, 90: 521-540.

LeWitt P.A., Burns R.S., Newman R.P. (1986) Dystonia in untreated parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 293-297.

LeWitt P.A., Gopinathan G., Ward C.D., Sanes Y.S., Dambrosia J.M., Durso R., Calne D.B. (1982) Lisuride versus bromocriptine treatment in Parkinson's disease: a double blind study. *Neurology*, 32: 69-72.

LeWitt P.A., Newman R.P., Miller L.P., Lovenberg W., Eldridge R. (1983a) Treatment of dystonia with tetrahydrobiopterin. *N. Engl. J. Med.*, 308: 157-158.

LeWitt P.A., Ward C.D., Larsen T.A., Raphaelson M.I., Newman R.P., Ester N., Dambrosia J.M., Calne D.B. (1983b) Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. *Neurology*, 33: 1009-1014.

Lewy F.H. (1912) Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In *Handbuch der Neurologie*, a cura di M. Lewandowsky. Berlino: Springer. Volume 3: 920-933.

Lewy F.H. (1921) Zur pathologisch-anatomischen Differentialdiagnose der Paralysis agitans und der Huntingtonischen Chorea. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 73: 170-187.

Lewy F.H. (1923) *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung zugleich systematische Untersuchungen zur Klinik, Physiolo-*

gie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans. Berlino: Springer

Leygonie F., Thomas J., Degos J.D., Bouchareine A., Barbizet J. (1976) Troubles du sommeil dans la maladie de Steele-Richardson. Étude polygraphique de 3 cas. *Rev. Neurol. (Paris)*, 132: 125-136.

Lhermitte F., Agid Y., Signoret J.L. (1978) Onset and end-of-dose levodopa-induced dyskinesias. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 35: 261-263.

Lhermitte F., Marteau R., Degos C.F. (1972) Analyse pharmacologique d'un nouveau cas de myoclonies d'intention et d'action postanoxique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 126: 107-114.

Lhermitte F., Peterfalvi M., Marteau R., Gazengel J., Serdaru M. (1971a) Analyse pharmacologique d'un cas de myoclonies d'intention et d'action postanoxique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 124: 21-31.

Lhermitte F., Talairach J., Buser P., Gautier J.-C., Bancaud J., Gras R., Truelle J.-L. (1971b) Myoclonies d'intention et d'action post-anoxiques. Étude stéréotaxique et destruction du noyau ventral latéral du thalamus. *Rev. Neurol. (Paris)*, 124: 5-20.

Lhermitte J. (1923) Les formes prolongées de l'encéphalite épidémique. Forme akinétique, forme akinéto-hypertonique, formes psychiatriques prolongées. *J. Méd. Franç.*, 12: 143-153.

Lhermitte J., Cornil L. (1921) Recherches anatomiques sur la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)*, 37: 587-593.

Lhermitte J., Trelles J.-O. (1933) L'ipertrophie des cellules, des olives bulbaires dans la soi-disant pseudo-hypertrophie de l'olive bulbaire. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1: 495-498.

Lichter D., Majumdar L., Kurlan R. (1988) Opiate withdrawal unmasks Tourette's syndrome. *Clin. Neuropharmacol.*, 11: 559-564.

Lichter D.G., Corbett A.J., Fitzgibbon G.M., Davidson O.R., Hope J.K.A., Goddard G.V., Sharples K.J., Pollock M. (1988) Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease. Clinical, performance, and computed tomographic correlations. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 45: 854-860.

Liddel E.G.T., Sherrington C.S. (1924) Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes). *Proc. Roy. Soc. B*, 96: 212-242.

Liddell E.G.T. (1960) *The discovery of reflexes*. Oxford: Clarendon.

Lieberman A., Kupermith N., Estey E. (1976) Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *N. Engl. J. Med.*, 295: 1400-1404.

Lieberman A., Kupersmith N., Neophytides A. (1980) Bromocriptine in Parkinson's disease: report on 106 patients treated up to 5 years. In *Ergot compounds and brain function. Neuroendocrine and neuropsychiatric aspects*, a cura di M. Goldstein, D.B. Calne, A. Lieberman, M. Thorner. New York: Raven, pp. 245-253.

Lieberman A.N., Kupersmith N., Gopinathan G., Estey E., Goodgold A., Goldstein M. (1979a) Bromocriptine in Parkinson's disease: further studies. *Neurology*, 29: 363-369.

Lieberman A.N., Leibowitz M., Neophytides A., Kupersmith M., Mehl S., Kleinberg D., Serby M., Goldstein M. (1979b) Pergolide and lisuride in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 1129-1130.

Lieberman A.N., Neophytides A., Leibowitz M., Gopinathan G., Pact V., Walker R., Goodgold A., Goldstein M. (1983) Comparative efficacy of pergolide and bromocriptine in patients with advanced Parkinson's disease. In *Experimental therapeutics of movement disorders*, a cura di S. Fahn, D.B. Calne, I. Shoulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 37: 95-107.

Lieberman J.A., Kane J.M., Reife R. (1986) Neuromuscular effects of monoamine oxidase inhibitors. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 231-249.

Liebman J., Neale R. (1980) Neuroleptic-induced acute dyskinesias in squirrel monkeys: correlation with propensity to cause extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology*, 68: 25-29.

Liles S.L. (1979) Topographic organization of neurons related to arm movement in the putamen. In *Huntington's chorea*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 155-162.

Liles S.L. (1985) Activity of neurons in putamen during active and passive movements of wrist. *J. Neurophysiol.*, 53: 217-236.

Liles S.L., Updyke B.V. (1985) Projection of the digit and wrist area of precentral gyrus to the putamen: relation between topography and physiological properties of neurons in the putamen, *Brain Res.*, 339: 245-255.

Lin C.-S., May P.J., Hall W.C. (1984) Nonintralaminar thalamostriatal projections in the gray squirrel (*Sciurus carolinensis*) and tree shrew (*Tupaia glis*). *J. Comp. Neurol.*, 230: 33-46.

Lindenmulder F.G. (1933) Familial myoclonus occurring in three successive generations. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 77: 489-491.

Lindqvist T. (1941) Finger tremor and the alpha waves of the electroencephalogram. *Acta Med. Scand.*, 108: 580-585.

Lindvall O. (1989) Transplantation into the human brain: present status and future possibilities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Special Supplement: 39-54.

Lindvall O., Backlund E.-O., Farde L., Sedvall G., Freedman R., Hoffer B., Nobin A., Seiger A., Olson L. (1987) Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to putamen. *Ann. Neurol.*, 22: 457-468.

Lindvall O., Björklund A. (1974) The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 412: 1-48.

Lindvall O., Björklund A. (1979) Dopaminergic innervation of the globus pallidus by collaterals from the nigrostriatal pathway. *Brain Res.*, 172: 169-173.

Lindvall O., Björklund A., Divac I. (1978) Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. *Brain Res.*, 142: 1-24.

Lindvall O., Björklund A., Moore R.J., Stenevi U. (1974) Mesencephalic dopamine neurons projecting to neocortex. *Brain Res.*, 81: 325-331.

Lindvall O., Björklund A., Skagerberg G. (1984) Selective histochemical demonstration of dopamine terminal systems in rat di- and telencephalon: new evidence for a dopaminergic innervation of hypothalamic neurosecretory nuclei. *Brain Res.*, 306: 19-30.

Lindvall O., Rehcrona S., Gustavii B., Brundin P., Astedt B., Widner H., Lindholm T., Björklund A., Leenders K.L., Rothwell J.C. (1988) Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 1483-1484.

Lindvall O., Stenevi U. (1978) Dopamine and noradrenaline neurons projecting to the septal area in the rat. *Cell Tissue Res.*, 190: 383-407.

Lingam S., Wilson J., Hart E.W. (1981) Hereditary stiff-baby syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 135: 909-911.

Lion E.G., Kahn E. (1938) Experiential aspects of Huntington's chorea. *Am. J. Psychiat.*, 95: 716-727.

Lipkin L.E. (1959) Cytoplasmic inclusions in ganglion cells associated with parkinsonian states: a neurocellular change studied in 53 cases and 206 controls. *Am. J. Pathol.*, 35: 1117-1133.

Lipper S., Murphy D.L., Slater S., Buchsbaum M.S. (1979)

Comparative behavioral effects of clorgyline and pargyline in man: a preliminary evaluation. *Psychopharmacology*, 62: 123-128.

Lippold O.C.J. (1970) Oscillation in the stretch reflex arc and the origin of the rythmical 8-12 c/s component of the physiological tremor. *J. Physiol. (London)*, 206: 359-382.

Littrup P.J., Gebarski S.S. (1985) MR imaging of Hallervorden-Spatz disease. *J. Comp. Ass. Tomogr.*, 9: 491-493.

Ljungberg T., Ungerstedt U. (1976) Sensory inattention produced by 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopamine neurons in the brain. *Exp. Neurol.*, 53: 585-600.

Ljungdahl A., Hökfelt T., Nillson G. (1978) Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat. I. Cell bodies and nerve terminals. *Neuroscience*, 3: 861-944.

Llinas R., Greenfield S.A., Jahsen H. (1984) Electrophysiology of pars compacta cells in the in vitro substantia nigra. A possible mechanism for dendritic release. *Brain Res.*, 294: 127-132.

Lloyd K.G., Davidson L., Hornykiewicz O. (1975) The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of l-DOPA therapy. *J. Pharmacol.*, 195: 453-464.

Lloyd K.G., Hornykiewicz O. (1973) l-Glutamic acid decarboxylase in Parkinson's disease: effect of l-DOPA therapy. *Nature (London)*, 243: 521-523.

Lloyd K.G., Hornykiewicz O., Davidson L., Shannak K., Farley I., Goldstein M., Shibuya M., Kelley W.N., Fox I.H. (1981) Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 305: 1106-1111.

Lloyd K.G., Möhler H., Bartholini G., Hornykiewicz O. (1976) Pathological alterations in glutamic acid decarboxylase activity in Parkinson's disease. In *Advances in parkinsonism*, a cura di W. Birkmayer, O. Hornykiewicz. Basilea: Editiones Roche, pp. 186-192.

Locke S., Merril J.P., Tyler W.R. (1961) Neurological complication of acute uraemia. *Arch. Int. Med.*, 108: 519-530.

Loeb C., Roccatagliata G., Albano C., Besio G. (1979) Bromocriptine and dopaminergic function in Huntington disease. *Neurology*, 29: 730-734.

Longstreth W.T., Daven J.R., Farrell D.F., Bolen J.W., Bird T.D. (1982) Adult dystonic lipidosis: clinical, histologic, and biochemical findings of a neurovisceral storage disease. *Neurology*, 32: 1295-1299.

Loopoijt L.D., van der Kooy D. (1985) Organization of the striatum: collateralization of its efferent axons. *Brain Res.*, 348: 86-99.

Loranger A.W., Goodell H., McDowell F.H., Lee J.E., Sweet R.D. (1972) Intellectual impairment in Parkinson's syndrome. *Brain*, 95: 405-412.

Loranger A.W., Goodell H., McDowell F.H., Lee J.E., Sweet R.D. (1973) Parkinsonism, l-dopa and intelligence. *Am. J. Psychiat.*, 130: 1386-1389.

Lorden J.F., McKeon T.W., Baker H.J., Cox N., Walkey S.U. (1984) Characterization of the rat mutant dystonic (dt): a new animal model of dystonia musculorum deformans. *J. Neurosci.*, 4: 1925-1932.

Lorden J.F., Oltmans G.A., Stratton S., Mays L.E. (1988) Neuropharmacological correlates of the motor syndrome of the genetically dystonic (*dt*) rat. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden. D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 277-297.

Lotmar F. (1926) *Die Stammganglien und die extrapyramidalen motorischen Syndrome*. Berlino: Springer.

Loughlin S.E., Fallon J.H. (1982) Mesostriatal projections from ventral tegmentum and dorsal raphe: cells project ipsilaterally or contralaterally but not bilaterally. *Neurosci. Lett.*, 32: 11-16.

Lowenstein O., Loewenfeld I.E. (1950) Mutual role of sympathetic and parasympathetic in shaping of the pupillary reflex to light. Pupillographic studies. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 64: 341-377.

Lu E.J., Brown W.J. (1977) The developing caudate nucleus in the euthyroid and hypothiroid rat. *J. Comp. Neurol.*, 171: 261-284.

Lucas A.R., Beard C.M., Rajput A.H., Kurland L.T. (1982) Tourette syndrome in Rochester, Minnesota, 1968-1979. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 267-269.

Lucas D.R., Newhouse J.P. (1957) The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *A.M.A. Arch. Ophtalmol.*, 58: 193-204.

Luciani L. (1878) Sulla patogenesi dell'epilessia. Studio clinico-sperimentale. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 4: 617-646.

Ludlow C.L., Naunton R.F., Bassich C.J. (1984) Procedures for the selection of spastic dysphonia patients for recurrent laryngeal nerve section. *Otoralyngol. Head Neck Surg.*, 92: 24-31.

Ludlow C.L., Naunton R.F., Sedory S.E., Schulz G.M., Hallett M. (1988) Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia. *Neurology*, 38: 1220-1225.

Lugaresi E., Cirignotta F. (1981) Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep*, 4: 129-138.

Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Montagna P. (1986a) Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 295-307.

Lugaresi E., Cirignotta F., Montagna P. (1986b) Nocturnal paroxysmal dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 375-380.

Lugaresi E., Coccagna G., Berti Ceroni G., Ambrosetto C. (1967) Mioclonie notturne sintomatiche. *Sist. Nerv.*, 19: 71-80.

Lugaresi E., Coccagna G., Berti Ceroni G., Ambrosetto C. (1968) Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus. In *The abnormalities of sleep*, a cura di H. Gastaut, E. Lugaresi, G. Berti Ceroni, G. Coccagna. Bologna: Gaggi editore, pp. 285-294.

Lugaresi E., Gambi D., Berti Ceroni G. (1966) Sur un cas clinique de sursauts pathologiques, chutes spontanées et syndrome myoclonique nocturne. *Rev. Neurol. (Paris)*, 115: 202-208.

Luksch F., Spatz H. (1923) Die Veränderungen im Zentralnervensystem bei Parkinsonismus in den Spätstadien der Encephalitis epidemica. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 70: 1245.

Lutterbeck P.M., Pryor J.S., Varga L., Wenner R. (1971) Ergot alkaloid (2-Br-alpha-ergocryptine) (CB154) in nonpuerperal galactorrhea. *Br. Med. J.*, 3: 228-229.

Luys J. (1865) *Recherches sur le système nerveux cérébro-spinal, sa structure, ses fonctions et ses maladies*. Baillière, Paris.

Lyle O.E., Quast W. (1976) The Bender Gestalt: use of clinical judgement versus recall scores in prediction of Huntington's disease. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 44: 229-232.

Lynch J.C., Mountcastle V.B., Talbot W.H., Yin T.C.T. (1977) Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *J. Neurophysiol.*, 40: 362-389.

Lyon I.W. (1863) Chronic hereditary chorea. *American Medical Times*, 7: 289-290.

Mabuchi M., Kusama T. (1966) The corticorubral projection in the cat. *Brain Res.*, 2: 254-273.

Maccabe J.J. (1982) Surgical treatment of spasmodic torticollis. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific, pp. 308-314.

Macchi G. (1968) Problemi vecchi e nuovi del fascio piramidale. I. Riconsiderazione dei dati odologici. In *Problemi di neurologia e psichiatria*, a cura di G. Alemà, G. Bollea, V. Floris, B. Guidetti, G.C. Reda, R. Vizioli. Roma: Il pensiero scientifico, pp. 19-51.

Macchi G. (1982) Patologia del sistema piramidale. In *Enciclopedia del Novecento*, Volume 6, a cura di A. Farrabino, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, Roma, pp. 761-776.

Macchi G., Bentivoglio M., Molinari M., Minciacchi D. (1984) The thalamo-caudate versus thalamo-cortical projections as studied in the cat with fluorescent retrograde double labeling. *Exp. Brain Res.*, 54: 225-239.

Macpherson J.M., Marangoz C., Miles T.S., Wiesendanger M. (1982) Microstimulation of the supplementary motor area (SMA) in the awake monkey. *Exp. Brain Res.*, 45: 410-416.

Madrazo I., Drucker-Colín R., Díaz V., Martínez-Mata J., Torres C., Beccerril J.J. (1987) Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 316: 831-834.

Madrazo I., León V., Torres C., Aguilera C., Varela G., Alvarez F., Fraga A., Drucker-Colín R., Ostrosky F., Skurovich M., Franco R. (1988) Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 318: 51.

Maeda H., Mogenson G.J. (1981) Electrophysiological responses of neurons of the ventral tegmental area to electrical stimulation of amygdala and lateral septum. *Neuroscience*, 6: 367-376.

Magendie F. (1839) *Leçons sur les fonctions et les maladies du système nerveux*. Parigi: Ebrard.

Magnus R. (1926) Some results of studies on the physiology of posture. *Lancet*, 211: 531-536, 585-588.

Magoon E., Scott A.B. (1987) Botulinum toxin denervation in infant and children: an alternative to incisional strabismus surgery. *J. Pediatr.* 110: 719-722.

Magoun H.W., Rhines R. (1947) *Spasticity: the stretch-reflex and extrapyramidal systems*. Springfield: C.C. Thomas.

Maher E.R., Lees A.J. (1986) The clinical features and natural history of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 36: 1005-1008.

Maher E.R., Smith E.M., Lees A.J. (1985) Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 1234-1239.

Mahler M.S., Luke J.A., Daltroff W. (1945) Clinical and follow-up study of the tic syndrome in children. *Am. J. Orthopsychiat.*, 15: 631-647.

Mahloudji M., Pikielny R.T. (1967) Hereditary essential myoclonus. *Brain*, 90: 669-674.

Maier Hoehn M.M., Elton R.L. (1985) Low dosages of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease. *Neurology*, 35: 199-206.

Malach R., Graybiel A.M. (1986) Mosaic architecture of the somatic sensory-recipient sector of the cat's striatum. *J. Neurosci.*, 6: 3436-3458.

Malarkey W.B., Jacobs L.S., Daughaday W.H. (1971) Levodopa suppression of prolactin in non-puerperal galactorrhea. *N. Engl. J. Med.*, 285: 1160-1163.

Maltsberger J.T. (1961) Even unto the twelfth generation. Huntington's chorea. *J. Hist. Med.*, 16: 1-17.

Mandelbrote B.M., Stanier M.W., Thompson R.H.S., Thruston M.N. (1948) Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of the central nervous system. *Brain*, 17: 212-228.

Mandell S. (1970) The treatment of dystonia with l-dopa and haloperidol. *Neurology*, 20 (Part 2): 103-106.

Mankowsky B.N., Czerny L.L. (1929) Zur Frage über die Hereditat der Torsiondystonie. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 72: 165-179.

Mann D.M.A., Yates P.O. (1983) Possible role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mech. Aging Dev.*, 21: 193-203.

Manyam B.V., Katz L., Hare T.A., Kaniefsky K., Tremblay R.D. (1981) Isoniazid-induced elevation of CSF GABA levels and effects on chorea in Huntington's disease. *Ann. Neurol.*, 10: 35-37.

Manyam B.V., Tremblay R.D. (1984) Free and conjugated GABA in human cerebrospinal fluid: effect of degenerative neurologic disease and isoniazid. *Brain Res.*, 207: 217-223.

Manyam N.V.B., Hare T.A., Katz L. (1979) Cerebrospinal fluid GABA levels in Huntington's disease, 'at risk' for Huntington's disease, and normal controls. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 547-556.

Marchand R. (1987) Histogenesis of the subthalamic nucleus. *Neuroscience*, 21: 183-195.

Marchi V. (1886) Sulla fine struttura dei corpi striati e dei talami ottici. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 12: 285-306.

Marco L.A., Copak P., Edelson A.M., Gilman S. (1973) Intrinsic connections of caudate neurons. I. Locally evoked field potentials and extracellular unitary activity. *Brain Res.*, 53: 291-305.

Marie P., Lévy G. (1920) Cinq cas de formes frustes d'encéphalite léthargique, dont quatre caracterisés par un syndrome parkinsonien, et un par des mouvements rythmiques à grandes oscillations. *Bulletin et Mémoire de la Societé Médical des Hôpitales de Paris*, 44 (Série III): 451-457.

Marinesco G. (1915) Les connexions du corps strié, avec le lobe frontal. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences de Paris*, 149: 123-154.

Marinesco G., Draganesco S. (1928) Sur un cas de parkinsonisme infantile au cours de la maladie de Heine-Medin. *Rev. Neurol. (Paris)*, 50: 165-168.

Marion M.H., Stocchi F., Quinn N.P., Jenner P., Marsden C.D. (1986) Repeated levodopa infusions in fluctuating Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic data. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 165-181.

Markey S.P., Johannessen J.N., Chiueh C.C., Burns R.S., Herkenham M.A. (1984) Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism. *Nature (London)*, 311: 464-467.

Markham C.H., Diamond S.G. (1981) Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 31: 125-131.

Markham C.H., Diamond S.G. (1986a) Long term follow-up of early dopa treatment in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 19: 365-372.

Markham C.H., Diamond S.G. (1986b) Modification of Parkinson's disease by long-term levodopa treatment. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 405-407.

Markham C.H., Knox J.W. (1965) Observations on Huntington's chorea in childhood. *J. Pediatr.*, 67: 46-57.

Markowitsch H.S., Irle E. (1981) Widespread cortical pro-

jections of the ventral tegmental area and of other brain stem structures in the cat. *Exp. Brain Res.*, 41: 233-246.

Markowitz M., Gordis L. (1972) *Rheumatic fever*. Philadelphia: Saunders. *Major problems in clinical pediatrics*, vol. 2.

Markstein R. (1983) Mesulergine and its 1,20-N,N-bidemethylated metabolite interact directly with D_1- and D_2-receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 95: 101-107.

Marsden C.D. (1976) Blepharospasm-oromandibular dystonia (Brueghel's syndrome). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39: 1204-1209.

Marsden C.D. (1978) The mechanism of physiological tremor and their significance for pathological tremors. In *Physiological tremor and the mechanisms involved in tremor*, a cura di J.E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 5: 1-16.

Marsden C.D. (1980) 'On-off' phenomena in Parkinson's disease. In *Parkinson's disease. Current progress, problems and management*, a cura di U.K. Rinne, M. Klinger, G. Stamm. Amsterdam: Elsevier/North Holland, pp. 241-254.

Marsden C.D. (1982) The mysterious motor function of the basal ganglia. *Neurology*, 32: 514-539.

Marsden C.D. (1984a) Origins of normal and pathological tremor. In *Movement disorders: tremor*, a cura di L.J. Findley, R. Capildeo. Londra: Macmillan, pp. 165-182.

Marsden C.D. (1984b) Motor disorders in basal ganglia disease. *Hum. Neurobiol.*, 2: 245-250.

Marsden C.D. (1984c) Which motor disorder in Parkinson's disease indicates the true motor function of the basal ganglia? In *Functions of the basal ganglia*, a cura di D. Evered, M. O'Connor. Londra: Pitman. *Ciba Foundation Symposium*, 107: 225-237.

Marsden C.D. (1986) Basal ganglia and motor dysfunction. In *Diseases of the nervous system*, a cura di A.K. Asbury, G.M. McKhann, W.I. McDonald. Philadelphia: W.B. Saunders, pp. 394-400.

Marsden C.D., Fahn S. [curatori] (1982a) *Movement disorders*. Londra: Butterworth Scientific.

Marsden C.D., Fahn S. (1982b) Preface. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden e S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific.

Marsden C.D., Fahn S. [curatori] (1987a) *Movement disorders 2*. Londra: Butterworth.

Marsden C.D., Fahn S. (1987b) Problems in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 65-72.

Marsden C.D., Fahn S. (1987c) Problems in the dyskinesias. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 305-312.

Marsden C.D., Foley T.H., Owen D.A.L., McAllister R.G. (1967) Peripheral β-adrenergic receptors concerned with tremor. *Clin. Sci.*, 33: 53-65.

Marsden C.D., Gimlette T.M.D., McAllister R.G., Owen D.A.L., Miller T.N. (1968) Effect of β-adrenergic blockade on finger tremor and Achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients. *Acta Endocr. (Copenhagen)*, 57: 353-362.

Marsden C.D., Hallett M., Fahn S. (1981a) The nosology and pathophysiology of myoclonus. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth scientific, pp. 196-248.

Marsden C.D., Harrison M.J.G. (1974) Idiopathic torsion dystonia. *Brain*, 97: 793-810.

Marsden C.D., Harrison M.J.G., Bundey S. (1976a) Natural history of idiopathic torsion dystonia. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 177-186.

Marsden C.D., Jenner P. (1980) The pathophysiological basis of extrapyramidal movement disorders. *Psychol. Med.*, 10: 55-71.

Marsden C.D., Lang A.E., Quinn N.P., McDonald W.I., Abdallat A., Nimri S. (1986) Familial dystonia and visual failure with striatal CT lucencies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 500-509.

Marsden C.D., Marion M.-H., Quinn N.P. (1984a) The treatment of severe dystonia in children and adults. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 1166-1173.

Marsden C.D., Meadows J.C., Lange G.W., Watson R.S. (1969) The role of the ballistocardiac impulse in the genesis of physiological tremor. *Brain*, 92: 647-662.

Marsden C.D., Merton P.A., Morton H.B. (1972) Servo action in human voluntary movement. *Nature (London)*, 251: 833-838.

Marsden C.D., Merton P.A., Morton H.B. (1973) Is the human stretch reflex cortical rather than spinal? *Lancet*, 1: 759-761.

Marsden C.D., Merton P.A., Morton H.B. (1976b) Servoaction in the human thumb. *J. Physiol. (London)*, 257: 1-44.

Marsden C.D., Merton P.A., Morton H.B., Adam J. (1977) The effect of lesions of the sensorimotor cortex and capsular pathways on servo responses from the human long thumb flexor. *Brain*, 100: 503-526.

Marsden C.D., Merton P.A., Morton H.B., Adam J.E.R., Hallett M. (1978) Automatic and voluntary responses to muscle stretch in man. In *Cerebral motor control in man: long loop mechanisms*, a cura di E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 4: 167-177.

Marsden C.D., Obeso J.A., Rothwell J.C. (1983a) Benign essential tremor is not a single entity. In *Current concepts in Parkinson's disease and related disorders*, a cura di M.D. Yahr. Amsterdam: Excerpta Medica, pp. 31-46.

Marsden C.D., Obeso J.A., Traub M.M., Rothwell J.C., Kranz H., La Cruz F. (1984b) Muscle spasms associated with Sudeck's atrophy after injury. *Brit. Med. J.*, 288: 173-176.

Marsden C.D., Obeso J.A., Zarranz J.J., Lang A.E. (1985) The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain*, 108: 463-483.

Marsden C.D., Owen D.A.L. (1967) Mechanisms underlying emotional variation in parkinsonian tremor. *Neurology*, 17: 711-715.

Marsden C.D., Parkes J.D. (1976) On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, 1: 292-296.

Marsden C.D., Parkes J.D. (1977) Success and problems of long term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 345-349.

Marsden C.D., Parkes J.D., Quinn N. (1981b) Fluctuations of disability in Parkinson's disease. Clinical aspects. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific, pp. 96-122.

Marsden C.D., Rothwell J.C., Day B.L. (1983b) Long-latency automatic responses to muscle stretch in man: origin and function. In *Motor control mechanisms in health and disease*, a cura di J.E. Desmedt. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 39: 509-539.

Marsden C.D., Sheehy M.P. (1982) Spastic dysphonia, Meige disease and torsion dystonia. *Neurology*, 32: 1202-1203.

Marsden C.D., Tarsy D., Baldessarini R.J. (1975) Spontaneous and drug-induced movement disorders in psychotic patients. In *Psychiatric aspects of neurological diseases*, a cura

di D.F. Benson, D. Blumer. New York: Grune and Stratton, pp. 219-266.

Marshall J. (1959) Physiological tremor in children. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 22: 33-35.

Marshall J. (1961) The effect of ageing upon physiological tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 24: 14-17.

Marshall J. (1968) Tremor. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken e G.W. Bruyn. Amsterdam: North Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 809-825.

Marshall J.F., Richardson I.S., Teitelbaum P. (1974) Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 88: 808-830.

Marshall P.E., Landis D.M.D., Zalneraitis E.L. (1983) Immunocytochemical studies of substance P and leucine-enkephalin in Huntington's disease. *Brain Res.*, 289: 11-26.

Martignoni E., Micieli G., Cavallini A., Pacchetti C., Magri M., Nappi G. (1986) Autonomic disorder in idiopathic parkinsonism. *J. Neural Transm. Suppl.*, 22: 149-161.

Martin J.P. (1967) *The basal ganglia and posture*. Londra: Pitman Medical Publishing.

Martin J.P. (1968) Choreatic syndromes. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North-Holland. *Handb. Cin. Neurol.*, 6: 435-439.

Martin J.P., Alcock N.S. (1934) Hemichorea associated with a lesion of the corpus Luysii. *Brain*, 57: 504-516.

Martin W.E., Loewenson R.B., Resch J.A., Baker A.B. (1983) Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*, 23: 783-790.

Martin W.E., Young W.I., Anderson V.E. (1973) Parkinson's disease. A genetic study. *Brain*, 96: 495-506.

Martin W.R.W., Stoessl A.J., Adam M.J., Ammann W., Bergstrom M., Harrop R., Laihinen A., Rogers J.G., Ruth T.J., Sayre C.I., Pate B.D., Calne D.B. (1986) Positron emission tomography in Parkinson's disease: glucose and DOPA metabolism. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 95-98.

Martinelli P., Pazzaglia P., Montagna P., Coccagna G., Rizzuto N., Simonati S., Lugaresi E. (1978) Stiff-man syndrome associated with nocturnal myoclonus and epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 41: 458-462.

Marttila R.J., Austila P., Nikeskelainen J. (1977) Viral antibodies in the sera from patients with Parkinson's disease. *Eur. Neurol.*, 15: 25-33.

Marttila R.J., Rautakorpi I., Rinne U.K. (1984) The relation of essential tremor to Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 734-735.

Marttila R.J., Rinne U.K. (1976) Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol. Scand.*, 53: 81-102.

Masson M., Prier S., Hénin D. (1979) Étude neuropathologique d'un cas de myoclonies d'intention et d'action post-anoxiques. *Rev. Neurol. (Paris)*, 135: 923-924.

Mastaglia F.L., Grainger K.M.R. (1975) Internuclear ophtalmoplegia in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci.*, 25: 303-308.

Mastromauro C., Myers R.H., Berkman B. (1987) Attitudes toward presymptomatic testing in Huntington disease. *Am. J. Med. Genet.*, 26: 271-282.

Matelli M., Luppino G., Fitzpatrick D., Diamond I.T. (1988) The pulvinar nucleus of *Tupaia:* a comparative study of its connection with the superior colliculus, the neocorter and the corpus striatum. In *Cellular thalamic mechanisms,* a cura di M. Bentivoglio., R. Spreafico. Amsterdam: Excerpta Medica. *Internationl Congress Series,* 765: 207-220.

Matsumoto K., Asano T., Baba T., Miyamoto T., Ohmoto T. (1966) Long-term followup results of bilateral thalamotomy for parkinsonism. *Appl. Neurophysiol.*, 39: 257-260.

Matsuoka S., Waltz J.M., Terada C., Ikeda T., Cooper I.S. (1966) A computer technique for evaluation of recovery cycle in the H-reflex in abnormal movement disorders. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 21: 496-500.

Matsushita M., Fukajima O., Kosaka K., Hori A., Oyanagi S. (1977) An autopsy case of hereditary degenerative disorder, involving mainly dentate nucleus and lateral segment of globus pallidus. *Adv. Neurol. Sci. (Japan)*, 21: 569.

Matthews C.G., York-Haaland K.Y. (1979) The effect of symptom duration on cognitive and motor performance in parkinsonism. *Neurology*, 29: 951-936.

Matthews F.P. (1958a) Dartal: a clinical appraisal. *Am. J. Psychiat.*, 114: 1034-1035.

Matthews W.B. (1958b) Tonic seizures in disseminated multiple sclerosis. *Brain*, 81: 193-206.

Mauriello J.A. (1985) Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin. *Neurology*, 35: 1499-1500.

Maurri S., Brogelli S., Alfieri G., Barontini F. (1988) Beneficial effect of botulinum toxin A in blepharospasm: 16 months' experience with 16 cases. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 9: 337-344.

May P.J., Hall W.C. (1984) Relationships between the nigrotectal pathway and the cells of origin of the predorsal bundle. *J. Comp. Neurol.*, 226: 357-376.

Mayeux R. (1982) Depression and dementia in Parkinson's disease. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific, pp. 75-95.

Mayeux R. (1984) Behavioral manifestations of movement disorders. Parkinson's and Huntington's diseases. In *Movement disorders*, a cura di J. Jankovic. Philadelphia: W.B. Saunders. *Neurologic Clinics of North America*, 2: 527-540.

Mayeux R., Fahn S. (1982) Paroxysmal dystonic choreoathetosis in a patient with familial ataxia. *Neurology*, 32: 1184-1186.

Mayeux R., Stern Y., Rosenstein R., Marder K., Hauser A., Cote L., Fahn S. (1988) An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 45: 260-262.

McAllister R.G., Markesbury W.R., Ware R.W., Howell S.M. (1977) Suppression of essential tremor by propanolol: correlation of effect with drug plasma levels and intensity of beta-adrenergic blockade. *Ann. Neurol.*, 1: 160-166.

McAlpine D. (1926) The pathology of the parkinsonian syndrome in epidemic encephalitis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 19: 35-45.

McCaughey W.T.E. (1961) The pathologic spectrum of Huntington's chorea. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 133: 91-103.

McGeer E.G., McGeer P.L. (1976a) Duplication of biochemical changes in Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic acid and kainic acids. *Nature (London)*, 263: 517-519.

McGeer E.G., McGeer P.L. (1978) Some factors influencing the neurotoxicity of intrastriatal injections of kainic acid. *Neurochem. Res.*, 3: 501-517.

McGeer E.G., McGeer P.L. (1984) Substantia nigra cell death from kainic or folic acid injections into the pontine tegmentum. *Brain Res.*, 298: 339-342.

McGeer E.G., McGeer P.L., Hattori T., Vincent S.R. (1979) Kainic acid neurotoxicity and Huntington's disease. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 577-591.

McGeer E.G., McGeer P.L., Singh K. (1978) Kainate-induced degeneration of neostriatal neurons: dependency upon cortico-

striatal tract. *Brain Res.*, 139: 381-383.

McGeer P.L., Itagaki S., Akiyama H., McGeer E.G. (1988) Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann. Neurol.*, 24: 574-576.

McGeer P.L., McGeer E.G. (1976b) Enzymes associated with the metabolism of catecholamines, acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J. Neurochem.*, 26: 65-76.

McGeer P.L., McGeer E.G., Fibiger H.C. (1973) Choline acetylase and glutamic acid decarboxylase in Huntington's chorea. A preliminary study. *Neurology*, 23: 912-917.

McGeer P.L., McGeer E.G., Itagaki S., Mizukawa K. (1987) Anatomy and pathology of the basal ganglia. *Can. J. Neurol. Sci.*, 14: 363-372.

McHenry L.C. (1967) Samuel Johnson's tics and gesticulation. *J. Hist. Med.*, 22: 152-168.

McKenzie K.G. (1924) Intrameningeal division of the spinal accessory and roots of the upper cervical nerves for the treatment of spasmodic torticollis. *Surg. Gynecol. Obstetr.*, 39: 5-10.

McKeon T.W., Lorden J.F., Oltmans G.A., Walkley S.U. (1984) Decreased catalepsy response to haloperidol in the dystonic (*dt*) rat. *Brain Res.*, 308: 89-96.

McKinley J.C., Berkwitz N.J. (1933) Electric action potentials in muscles during recording of mechanical tonus tracings. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 29: 272-286.

Mc Lean D.R. (1982) Failure of isoniazid therapy in Huntington disease. *Neurology*, 32: 1189-1191.

McLellan D.L. (1973) Dynamic spindle reflexes and the rigidity of Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 36: 342-349.

McNalty A. (1927) *Epidemic diseases of the central nervous system*. Londra: Faber and Gwyer.

Meares R. (1970) Features which distinguish groups of spasmodic torticollis. *J. Psychosom. Res.*, 15: 1-11.

Meares R. (1971) Natural history of spasmodic torticollis, effect of surgery. *Lancet*, 2: 1958) Analysis of caudate-cortical connections in the neuroaxially intact and telencephale isolé cats. *Arch. Ital. Biol.*, 96: 145-167.

Meek D., Wolfe L.S., Andermann E., Andermann F. (1984) Juvenile progressive dystonia: a new phenotype of GM_2 gangliosidosis. *Ann. Neurol.*, 15: 348-352.

Meggendorfer F. (1923) Die psychischen Störungen bei der Huntingtonschen Chorea: klinische und genealogische Untersuchungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 87: 1-50.

Meige H. (1910) Les convulsions de la face, une forme clinique de convulsion faciale, bilateral et médiane. *Rev. Neurol. (Paris)*, 10: 437-443.

Meige H., Feindel E. (1902) *Les tics et leur traitement*. Parigi: Masson.

Meilbach R.C., Siegel A. (1977) Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilising retrograde and anterograde transport methods. *Brain Res.*, 119: 1-20.

Meissen G.J., Berchek R.L. (1987) Intended use of predictive testing by those at risk for Huntington's disease. *Am. J. Med. Genet.*, 25: 283-293.

Mekel D.S., Young A.B., Penney J.B. (1987) At-risk person's attitudes toward presymptomatic testing of Huntington's disease in Michigan. *Am. J. Med. Genet.*, 25: 295-305.

Melamed E. (1979) Early-morning dystonia: a late side effect of long term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 36: 308-310.

Melamed E. (1988) Mechanism of action of exogenous l-dopa. Is it a physiological therapy for Parkinson's disease? In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic e E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp. 87-94.

Melamed E., Bitton V., Zelig O. (1986a) Delayed onset of responses to single doses of L-Dopa in parkinsonian fluctuators on long-term L-Dopa therapy. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 182-188.

Melamed E., Bitton V., Zelig O. (1986b) Episodic unresponsiveness to single doses of L-Dopa in parkinsonian fluctuators. *Neurology*, 36: 100-103.

Melamed E., Hefti F., Wurtman R.J. (1980) Non-aminergic striatal neurons convert exogenous L-dopa to dopamine in parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 8: 559-563.

Meldrum B.S., Anlezark G.M., Marsden C.D. (1977) Acute dystonia as an idiosyncratic response to neuroleptics in baboons. *Brain*, 100: 313-326.

Melis M.R. Gale K. (1984) Evidence that nigral substance P controls the activity of the nigrotectal GABAergic pathway. *Brain Res.*, 295: 389-393.

Melling J., Hambleton P., Shone C.C. (1988) Clostridium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye*, 2: 16-23.

Mel'nichuk P.V., Sosnovskai L.S. (1973) Lechenie deformiruiuschchei myshechnoi dystonii u detei preparatom L-DOPA. *Zh. Neuropatol. Psikhiatr.*, 73: 1495-1498.

Mendel K. (1919) Torsiondystonie. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 46: 309-361.

Mendell J.R., Chase T.N., Engel W.K. (1970) Modification by l-dopa of a case of progressive supranuclear palsy. *Lancet*, 1: 593-594.

Mensah P.L. (1977) The internal organization of the mouse caudate nucleus: evidence for cell clustering and regional variations. *Brain Res.*, 137: 53-66.

Mereu G., Yoon K.-W.P., Boi V., Gessa G.L., Naes L., Westfall T.C. (1987) Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *Eur. J. Pharmacol.*, 141: 395-399.

Merritt A.C., Coneally P.M., Rahman N.F. (1969) Juvenile Huntington's chorea. In *Progress in neurogenetics*, a cura di A. Barbeau, J.R. Brunette. Amsterdam: Excerpta Medica. *International Congress Series*, 175: 645-650.

Messer A., Strominger N.L. (1980) An allele of the mouse mutant dystonia musculorum exhibits lesions in the red nucleus and striatum. *Neuroscience*, 543-549.

Messiha F.S. (1974) The relationship of dopamine excretion to chlorpromazine induced dyskinesias in monkeys. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 209: 5-9.

Messing Z. (1928) Histologische Untersuchungsergebnisse in einem Fall von Paralysis agitans. *Neurologia Polska*, 10: 307-321.

Mesulam M.-M., Mufson E.J., Wainer B.H., Levey A.I. (1983) Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*, 10: 1185-1201.

Mettler F.A. (1945) Effect of bilateral simultaneous subcortical lesions in the primate. *J. Neuropathol. Exptl. Neurol.*, 4: 99-122.

Mettler F.A. (1946) The experimental production of static tremor. *Fed. Proc.*, 5: 72.

Mettler F.A., Ades H.W., Lipman E., Culler E.A. (1939) The extrapyramidal system. An experimental demonstration of function. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 41: 984-995.

Mettler F.A., Mettler C.C. (1942) The effects of striatal injury. *Brain*, 65: 242-255.

Mettler F.A., Whittier J.R. (1947) The experimental produc-

tion of abnormal involuntary movements in primates. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 72: 96-101.

Meyer B. (1943) Encephalitis after measles with severe parkinsonian rigidity: recovery. *Brit. Med. J.*, 1: 508.

Meyer M.J., Martin W.E. (1970) Intellectual changes associated with levodopa therapy. *J. Am. Med. Assoc.*, 213: 465-466.

Meyers R. (1940) Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of premotor fibres. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 44: 455-457.

Meyers R. (1942) The modification of alternating tremors, rigidity and festination by surgery of the basal ganglia. In *The disease of the basal ganglia*. New York: Hafner. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 21: 602-665.

Meyers R. (1951) Surgical experiments in therapy of certain 'extrapyramidal' diseases: current evaluation. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand. Suppl.*, 67: 1-42.

Meyers R. (1953) The extrapyramidal system. An inquiry into the validity of the concept. *Neurology*, 3: 627-655.

Meyers R. (1968) Ballismus. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North-Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 6:476-490.

Meynert A. [curatore] (1877) Aus dem Vereine. Protokoll der Sitzung vom 25. April 1877. *Psychiatrische Centralblatt (Wien)*, 7: 44-47.

Meynert A. (1885) Über Irrationszustände im Gehirn. *Wiener medizinische Presse*, 26: 989-992, 1021-1024, 1053-1057.

Meynert T. (1872) Vom Gehirn der Säugetiere. In *Handbuch der Lehre vom dem Geweben des Menschen und der Thiere*, a cura di S. Stricker, Volume 2. Lipsia: Engelmann, pp. 694-808.

Meynert T.H. (1868) *Der Bau der Gross-Hirnrinde und ihre örtlichen Verschiedenheiten, nebst einem pathologisch-anatomischen Corollarium*. Lipsia: Engelmann.

Meyrignac C., Keravel Y., Bouldu P., Nguyen J.P., Degos J.B. (1988) Crampe des écrivains et méningiome frontal gauche. *Rev. Neurol. (Paris)*, 144: 378-380.

Micheli F., Pardal M.F., Gatto M., Torres M., Paradiso G., Parera I.C., Giannaula R. (1987) Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology*, 37: 881-884.

Miller R.A., Strominger N.L. (1973) Efferent connections of the red nucleus in the brainstem and spinal cord of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 152: 327-346.

Miller W.C., DeLong M.R. (1987) Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. In *The basal ganglia II. Structure and function. Current concepts.*, a cura di M.B. Carpenter, A. Jayaraman. New York: Plenum. *Adv. Behav. Biol.*, 32: 415-427.

Milner-Brown H.S., Stein R.B., Lee R.G. (1975) Synchronization of human motor units: possible roles of exercise and supraspinal reflexes. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 38: 245-254.

Mingazzini G. (1888) Sulla fina struttura della substantia nigra Sömmeringii. *Atti della Regia Accademia dei Lincei, Memorie della Classe di Scienze Fisiche (Serie IV)*, 5: 36-40.

Mingazzini G. (1901-1902) Sulla sintomatologia delle lesioni del nucleo lenticolare. Studio clinico ed anatomo-patologico. *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 27: 68-93, 484-503; 28: 317-389.

Mingazzini G. (1912) Das Linsenkernsyndrom. Klinische und anatomisch-pathologische Beobachtungen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 8: 85-106.

Minski L., Guttmann E. (1938) Huntington's chorea: a study of thirty-four families. *J. Mental Sci.*, 84: 21-96.

Mishkin M., Manning F.J. (1978) Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.*, 143: 313-323.

Mistichelli D. (1709) *Trattato dell'apoplessia*. Roma: A. de Rossi alla piazza di Ceri.

Mitchell I.J., Cross A.J., Sambrook M.A., Crossman A.R. (1985a) Sites of the neurotoxic action of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the monkey include the ventral tegmental area and the locus coeruleus. *Neurosci. Lett.*, 61: 195-200.

Mitchell I.J., Cross A.J., Sambrook M.A., Crossman A.R. (1986) Neural mechanisms mediating 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in the monkey: relative contributions of the striatopallidal and striatonigral pathways as suggested by 2-deoxyglucose uptake. *Neurosci. Lett.*, 63: 61-66.

Mitchell I.J., Jackson A., Sambrook M.A., Crossman A.R. (1985b) Common neural mechanisms in experimental chorea and hemiballismus in the monkey. Evidence from 2-deoxyglucose autoradiography. *Brain Res.*, 339: 346-350.

Miyabayashi S., Narisawa K., Tada K., Sakai K., Kobayashi K. (1938) Two siblings with cytochrome oxidase deficiency. *J. Inherited Metab. Dis.*, 6: 121-122.

Miyata M. (1986) Interconnections between the subthalamic nucleus and the cerebral cortex of the cat. *Neurosci. Res.*, 4: 1-11.

Miyata M., Sasaki K. (1984) Horseradish peroxidase studies on thalamic and striatal connections of the mesial part of area 6 in the monkey. *Neurosci. Lett.*, 49: 127-133.

Miyoshi K., Matsuoka T., Mitsushima S. (1969) Familial holotopistic striatal necrosis. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 13: 240-249.

Mjönes H. (1949) Paralysis agitans. A clinical and genetic study. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, 25 (Suppl. 54): 1-195.

Modigh K. (1973) Effects of chlorimipramine and protriptyline on the hyperactivity induced by 5-hydroxytryptophan after peripheral decarboxylase inhibition in mice. *J. Neural Transm.*, 34: 101-123.

Moersch F.P., Woltman H.W. (1956) Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm ('stiff-man' syndrome): report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 31: 421-427.

Mogenson G.J., Swanson L.W., Wu M. (1983) Neural projections from nucleus accumbens septi to globus pallidus, substantia innominata, and lateral preoptic-lateral hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *J. Neurosci.*, 3: 189-202.

Mohler C.W., Goldberg M.E., Wurtz R.H. (1973) Visual receptive fields of frontal eye field neurons. *Brain Res.*, 61: 385-389.

Monakow C. (1895) Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Haubenregion, den Sehhügel und die Regio subthalamica. *Archiv für Psychiatrie*, 27: 1-129.

Monakow C. (1906) Aphasie und Diaschisis. *Neurologische Zentralblatt*, 25: 1026-1038.

Monakow C. (1909) Der rote Kern, die Haube und die Regio hypothalamica bei einigen Säugetieren und beim Menschen. I. Teil: Anatomisches und Experimentelles. *Arbeiten des hirnanatomischen Institutes Zurich*, 3: 51-267.

Mones R.J. (1972) Experimental dyskinesias in normal rhesus monkeys. In *Huntington's chorea*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 665-669.

Monmy Y., Takamatu K., Ogasawara S., Ito T. (1979) An

autopsy case of atypical presenile dementia with numerous Lewy bodies. *Adv. Neurol. Sci. (Tokio)*, 23: 398-399.

Montagna P., Coccagna G., Cirignotta F., Lugaresi E. (1983) Familial restless legs syndrome: long-term follow-up. In *Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology, and long-term evolution*, a cura di Guilleminault C., Lugaresi E. New York: Raven, pp. 231-235.

Montanini R., Basso P.F., Gasco P. (1979) Trattamento con levodopa di un caso di spasmo di torsione con atetosi. *Minerva Medica*, 70 1551-1553.

Monteiro L.M. (1985) Tardive dyskinesia controlled by anticholinergic agents. *Clin. Neuropharmacol.*, 8: 373-376.

Montpetit V.J.A., Anderman F., Carpenter S., Fawcett I.S., Zborowska-Sluis D., Giberson H.R. (1971) Subacute necrotizing encephalomyelopathy. A review and a study of two families. *Brain*, 94: 1-30.

Moon Edley S., Graybiel A.M. (1983) The afferent and efferent connections of the feline nucleus tegmenti pedunculopontinus, pars compacta. *J. Comp. Neurol.*, 217: 187-215.

Moore R.Y. (1982) Catecholamine neuron systems in brain. *Ann. Neurol.*, 12: 321-327.

Moore R.Y., Bhatnagar R.K., Heller A. (1971) Anatomical and chemical studies of a nigro-neostriatal projection in the cat, *Brain Res.*, 30: 119-135.

Morariu M.A. (1979) Progressive supranuclear palsy and normal pressure hydrocephalus. *Neurology*, 29: 1544-1546.

Morelli M., Del Fiacco M., Wu J.-Y., Di Chiara G. (1983) Immunohistochemical localization of leu-enkephalin and glutamic acid-decarboxylase in the nucleus caudatus of the rat. In *Neuromodulation and brain function*, a cura di G. Biggio, P.F. Spano, G. Toffano, G.L. Gessa. New York: Pergamon. *Advances in the Biosciences*, 48: 51-57.

Morgagni G.B. (1761) *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque*. Vienna: Typograhica remondiana.

Morgan M.H., Hewer R.L., Cooper R. (1973) Effect of the beta-adrenergic blocking agent propanolol on essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 36: 618-624.

Morrison J.H., Scherr S., Lewis D.A. (1986) The laminar and regional distribution of somatostatin and neuritic disconnection syndrome. In *The biological substrates of Alzheimer's disease*, a cura di A.B. Scheibel, A.F. Wechsler. New York: Academic, pp. 115-131.

Morrison K.E. (1987) Brain transplantation. Still fantasy? Discussion paper. *J. R. Soc. Med.*, 80: 441-444.

Morselli P.L., Bossi J.F., Henry E., Zarifian E., Bartholini G. (1980) On the therapeutic action of SL 76002, a new GABA-mimetic agent: preliminary observations in neuropsychiatric disorders. *Brain Res. Bull.*, 5 (Suppl. 2): 411-414.

Mortimer J.A., Webster D.D. (1978) Relationship between quantitative measures of rigidity and tremor and the electromyographic responses to load perturbations in unselected normal subjects and parkinson patients. In *Cerebral motor control in man: long loop mechanisms*, a cura di E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 4: 342-360.

Mortimer J.A., Webster D.D. (1979) Evidence for a quantitative association between EMG stretch responses and parkinsonian rigidity. *Brain Res.*, 162: 169-173.

Morvan G. (1890) De la chorée fibrillaire. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et Chirurgie*, 173: 186-200.

Mount L.A., Reback S. (1940) Familial paroxysmal choreoathetosis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 44: 841-847.

Mouret J. (1975) Differences in sleep in patients with Parkinson's disease. *Electroecephal. Clin. Neurophysiol.*, 38: 653-657.

Mourgue R. (1919) La fonction psycho-motrice d'inhibition étudiée dans un cas de chorée de Huntington. *Schweitz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 5: 70-87, 240-263.

Mroz E.A., Brownstein M.J., Leeman S.E. (1977) Evidence for substance P in the striato-nigral tract. *Brain Res.*, 125: 305-311.

Muakkassa K.F., Strick P.L. (1979) Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res.*, 177: 176-182.

Muenter M.D., Sharpless N.S., Tyce G.M., Darley F.L. (1977) Patterns of dystonia ('I-D-I' and 'D-I-D') in response to L-dopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clinic Proc.*, 52: 163-174.

Muenter M.D., Tyce G.M. (1971) L-dopa therapy for Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response and side effects. *Mayo Clinic Proc.*, 46: 231-239.

Mugnaini E., Oertel W.H. (1985) Atlas of the distribution of GABAergic neurons and terminals in the rat CNS as revealed by GAD immunohistochemistry. In *GABA and neuropeptides in the CNS. Part I*, a cura di A. Björklund e T. Hökfelt. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Chem. Neuroanat.*, 4: 436-595.

Mulder D.W., Kurland L.T., Iriarte L.L.G. (1954) Neurological diseases on the island of Guam. *U.S. Armed Forces Med. J.*, 5: 1724-1739.

Mulder D.W., Parrott M., Thaler M. (1951) Sequelae of western equine encephalitis. *Neurology*, 1: 318-327.

Müller R. (1908) Untersuchungen über die Muskel kontraktion. III Über die Zuckungsreihe des mit Veratrin vergifteten Muskels. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 125: 173-220.

Mundinger F., Reichert T., Disselhoff J. (1970) Long-term results of stereotaxic operations on extrapyramidal hyperkinesia (excluding parkinsonism). *Conf. Neurol.*, 32: 71-78.

Murakami F., Katsumaru H., Wu J.-Y., Matsuda T., Tsukahara N. (1983) Immunocytochemical demonstration of GABAergic synapses on identified rubrospinal neurons. *Brain Res.*, 267: 357-360.

Murnagham G.F. (1961) Neurogenic disorders of the bladder in parkinsonism. *Brit. J. Urol.*, 33: 403-409.

Murphey D.L., Dill R.E. (1972) Chemical stimulation of discrete brain loci as a method of producing dyskinesia models in primates. *Exp. Neurol.*, 34: 244-254.

Murray E.A., Coulter J.B. (1981) Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, 195: 339-365.

Murray E.A., Haines D.E. (1975) The rubrospinal tract in a prosimian primate (*Galago senegalensis*). *Brain Behav. Evol.*, 12: 311-333.

Murrin L.C., Ferrer J.R. (1984) Ontogeny of the rat striatum: correspondence of dopamine terminals, opiate receptors and acetylcholinesterase. *Neurosci. Lett.*, 47: 155-160.

Musacchio J.M. (1975) Enzymes involved in the biosynthesis and degradation of catecholamines. In *Biochemistry of biogenic amines*, a cura di L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.H. Snyder. New York: Plenum. *Handb. Psychopharmacol.*, 3: 1-35.

Muscatt S., Rothwell J., Obeso J., Leigh N., Jenner P., Marsden C.D. (1986) Urea-induced stimulus-sensitive myoclonus in the rat. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 553-563.

Myers R.H., Goldman D., Bird E.D., Sax D.S., Merril C.R., Schoenfeld M., Wolf P.A. (1983) Maternal transmission in Huntington disease. *Lancet*, 1: 208-210.

Myrianthopoulos N.C. (1969) Huntington's chorea. In *Progress in neurogenetics*, a cura di A. Barbeau, J.R. Brunette.

Amsterdam: Excerpta Medica. *International Congress Series*, 175: 509-516.

Myrianthopoulos N.C., Waldrop I.N., Vincent B.L. (1969) A repeat study of hereditary predisposition in drug-induced parkinsonism. In *Progress in neurogenetics*, a cura di A. Barbeau, J.R. Brunett. Amsterdam: Excerpta Medica, pp. 486-491.

Mytilineou C., Cohen G. Heikkila R.E. (1985) 1-Methyl-4-phenylpyridine (MPP^+) is toxic to mesencephalic dopamine neurons in colture. *Neurosci. Lett.*, 57: 19-24.

Nagai T., McGeer P.L., McGeer E.G. (1983) Distribution of GABA-T-intensive neurons in the rat forebrain and midbrain. *J. Comp. Neurol.*, 218: 220-238.

Nagaraja D., Srinivasa R., Subhash M.N., Rao B.S. (1983) Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the CSF in rheumatic chorea. *Indian J. Med. Res.*, 78: 94-99.

Nagatsu T., Hirata Y. (1987) Inhibition of the tyrosine hydroxylase system by MPTP, 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP^+) and the structurally related compounds in vitro and in vivo. *Eur. Neurol.*, 26 (Suppl. 1): 11-15.

Nagy J.I., Carter D.A., Fibiger H.C. (1978) Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat: the GABA connection. *Brain Res.*, 158: 15-29.

Nahmias C., Garnett E.S., Firnau G., Lang A. (1985) Striatal dopamine distribution in Parkinsonian patients during life. *J. Neurol. Sci.*, 69: 223-230.

Naidu S., Wolfson L.I., Sharpless N.S. (1978) Juvenile parkinsonism: a patient with possible primary striatal dysfunction. *Ann. Neurol.*, 3: 453-455.

Naito H., Oyanagi S. (1982) Familial myoclonus epilepsy and choreo-athetosis, hereditary dentato-rubral pallido-luysian atrophy. *Neurology*, 32: 798-807.

Nakamura J., Mizuno N. (1971) An electron microscopic study of the interpositorubral connections in the cat and rabbit. *Brain Res.*, 35: 283-286.

Nakamura M., Fukushima H., Kitagawa S. (1976) Effects of amitriptyline and isocarboxazid on 5-hydroxytryptophan induced head twitches in mice. *Psychopharmacology*, 48: 101-104.

Nakamura M., Kanai H., Miyamoto Y., Kadobayashi I., Ukida G., Kato N. (1975) A case of Sturge-Weber syndrome with startle epilepsy. *No To Shinkei*, 27: 325-331.

Nakano K., Kohono M., Kawahira J., Tokushige A. (1983) Entopeduncular nucleus projections to the contralateral thalamic nuclei: an HRP study. *Brain Res.*, 262: 283-287.

Nakano K.K., Dawson D.M., Spence A. (1972) Machado disease, a hereditary ataxia in Portugese immigrants to Massachusetts. *Neurology*, 22: 49-55.

Nakano K.K., Hirano A. (1984) Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 15: 415-418.

Nakano T., Ikeda S., Kondo K., Yanagisawa N., Tsuji S. (1985) Adult GM_1-gangliosidosis: clinical pattern and rectal biopsy. *Neurology*, 35: 875-880.

Nakano T., Yanagisawa N., Tsukagoshi H. (1980) Disturbance of equilibrium in Parkinsonism. Analysis of response to pushing test. *Clin. Neurol. (Tokyo)*, 20: 924-932.

Nakashima K., Rothwell J.C., Day B.L., Thompson P.D., Shannon K., Marsden C.D. (1989) Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*, 112: 681-697.

Nakazato Y., Sasaki A., Hirato J., Ishida Y. (1984) Immunohistochemical localization of neurofilament protein in neuronal degeneration. *Acta Neuropahol.*, 64: 30-36.

Namba M. (1957) Zytoarchitektonische Untersuchungen am Striatum. *J. Hirnforsch.*, 3: 24-48.

Naquet R., Meldrum B.S. (1986) Myoclonus induced by intermittent light stimulation in the baboon: neurophysiological and neuropharmacological approaches. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, V. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 611-627.

Narabayashi H. (1974) Possible role of cerebellar circuits in parkinsonian symptoms. *Confin. Neurol.*, 36: 292-301.

Narabayashi H. (1980) Clinical analysis of akinesia. *J. Neural Transm. Suppl.*, 16: 129-136.

Narabayashi H. (1982a) Tremor mechanisms. In *Stereotaxy of the human brain. Anatomical, physiological and clinical applications*, seconda edizione, a cura G. Schaltenbrand, A.E. Walker. Stoccarda: G. Thieme, pp. 510-514.

Narabayashi H. (1982b) Choreoathetosis and spasticity. In *Stereotaxy of the human brain. Anatomical, physiological and clinical applications*, seconda edizione, a cura di G. Schaltenbrand, A.E. Walker. Stoccarda: G. Thieme, pp. 532-543.

Narabayashi H. (1983) Pharmacological basis of akinesia in Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Suppl.*, 19: 143-151.

Narabayashi H., Ohye C. (1978) Parkinsonian tremor and nucleus ventralis intermedius of the human thalamus. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 5: 165-172.

Narabayashi H., Yokochi M., Iizuka R., Nagatsu T. (1986) In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier science publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 153-165.

Nasrallah H.A., Scroeder D., Petty F. (1982) Alcoholism secondary to essential tremor. *J. Clin. Psychiatry*, 43: 163-164.

Nastuk M.A., Graybiel A.M. (1985) Patterns of muscarinic cholinergic binding in the striatum and their relation to dopamine islands and striosomes. *J. Comp. Neurol.*, 237: 176-194.

Nathanson M. (1956) Palatal myoclonus. Further clinical and pathophysiological observations. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 75: 285-296.

Nausieda P.A. (1986) Sydenham's chorea, chorea gravidarum and contraceptive-induced chorea. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 359-367.

Nausieda P.A., Bieliauskas L.A., Bacon L., Hagerty M., Koller W., Glantz R. (1983) Chronic dopaminergic sensitivity after Sydenham's chorea. *Neurology*, 33: 750-754.

Nausieda P.A., Grossman B., Koller W.C. (1980a) Sydenham chorea: an update. *Neurology*, 30: 331-334.

Nausieda P.A., Koller W.C., Weiner W.J. (1979a) Modification of post-synaptic dopaminergic sensitivity by female sex hormones. *Life Sci.*, 25: 521-526.

Nausieda P.A., Koller W.C., Weiner W.J. (1979b) Chorea induced by oral contraceptives. *Neurology*, 29: 1605-1609.

Nausieda P.A., Koller W.C., Weiner W.J., Klawans H.L. (1980b) Chorea induced by oral contraceptives. *Neurology*, 30: 1131-1132.

Nausieda P.A., Weiner W.J., Kaplan L.R., Weber S., Klawans H.L. (1982) Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin. Neuropharmacol.*, 5: 183-194.

Nauta H.J.W. (1986) The relationship of the basal ganglia to the limbic system. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 19-31.

Nauta H.J.W., Pritz M.B., Lasek R.J. (1974) Afferents to the rat caudato-putamen studied with horseradish peroxidase. An evaluation of a retrograde neuroanatomical research me-

thod. *Brain Res.*, 67: 219-238.

Nauta W.J.H. (1961) Fibre degeneration following lesions of the amygdaloid complex in the monkey. *J. Anat.*, 95: 515-531.

Nauta W.J.H. (1974) Evidence of a pallidohabenular pathway in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 156: 19-28.

Nauta W.J.H. (1979) Projections of the pallidal complex: an autoradiographic study in the cat. *Neuroscience*, 4: 1853-1873.

Nauta W.J.H., Cole M. (1978) Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *J. Comp. Neurol.*, 180: 1-16.

Nauta W.J.H., Cuénod M. (1982) Perykarial cell labelling in the subthalamic nucleus following the injection of [^{3}H]-GABA into the pallidal complex. *Neuroscience*, 7: 2725-2734.

Nauta W.J.H., Domesick V.B. (1984) Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. In *Functions of the basal ganglia*, a cura di D. Evered, M. O'Connor. Londra: Pitman. *Ciba Foundation Symposium*, 107: 3-29.

Nauta W.J.H., Mehler W.R. (1966) Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res.*, 1: 3-42.

Nauta W.J.H., Smith G.P., Faull R.L.M., Domesick V.B. (1978) Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, 3: 385-401.

Neafsy E.J., Hull C.D., Bushwald N.A. (1978) Preparation of movement in the cat. II. Unit activity in the basal ganglia and thalamus. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 44: 714-723.

Neal J.B. (1942) *Encephalitis. A clinical study*. New York: Grune and Stratton.

Neff M.E. (1917) Über Psychosen bei Chorea. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 41: 65-87.

Nefzeger M.D., Quadfasel F.A., Karl A. (1968) A retrospective study of smoking in Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, 88: 149-158.

Negrette A. (1958) *Corea de Huntington*. Maracaibo: Università di Zulia.

Neng T., Yi C., Xiu-Bao Z., Zhi-Jiao Q. (1983) Acute infectious torticollis. *Neurology*, 33: 1344-1346.

Neophytides A.N., Di Chiro G., Barron S.A., Chase T.N. (1979) Computed axial tomography in Huntington's disease and persons at-risk for Huntington's disease. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 185-191.

Neophytides A.N., Lieberman A., Foo S.H., Walker R. (1980) Treatment of Huntington disease with isoniazid and pyridoxine. *Neurology*, 30: 383.

Netter F.H. (1985) *Sistema nervoso. Parte I. Anatomia e fisiologia*, a cura di A. Brass, R.V. Dingle. In *Atlante di anatomia, fisiopatologia e clinica*, volume 7.

Neuburger K. (1947) The brain in rheumatic fever. *Dis. Nerv. Syst.*, 8: 259-262.

Neumann N.A. (1959) Combined degeneration of globus pallidus and dentate nucleus and their projections. *Neurology*, 9: 403-438.

Newcombe R.G., Walker D.A., Harper P.S. (1981) Factor influencing age at onset and duration of survival in Huntington's chorea. *Ann. Hum. Genet.*, 45: 387-396.

Newman D.B. (1985a) Distinguishing rat brainstem reticulospinal nuclei by neuronal morphology. II. Pontine and mesencephalic nuclei. *J. Hirnforsch*, 26: 385-418.

Newman G.C. (1985b) Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology*, 35: 1189-1193.

Newman R.P., LeWitt P.A., Shults C., Bruno G., Foster N.L., Chase T.N., Calne D.B. (1985) Dystonia: treatment with bromocriptine. *Clin. Neuropharmacol.*, 8: 328-333.

Niarchos A.P., Magrini F., Tarazi R.C., Bravo E.L. (1978) Mechanisms of spontaneous supine blood pressure variations in chronic autonomic insufficiency. *Am. J. Med.*, 65: 547-552.

Nicklas W.J., Vyas I., Heikkila R.E. (1985) Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Life Sci.*, 36: 2503-2508.

Nielsen E.B., Lyon M. (1978) Evidence for cell loss of corpus striatum after long-term treatment with a neuroleptic drug (flupenthixol) in rats. *Psychopharmacology*, 59: 85-89.

Nielsen J.M. (1953) Complications of encephalitis of the von-Economo typo. *Bull. L.A. Neurol. Soc.*, 18: 84-90.

Nielsen V.K. (1984) Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology*, 34: 418-426.

Nielsen V.K., Soso M.J., Jannetta P.J. (1984) Hemifacial spasm: difficulties in locating the lesion electrophysiologically. *Muscle Nerve*, 7: 682-683.

Niwa T., Takeda N., Kaneda N., Hashizume Y., Nagatsu T. (1987) Presence of tetrahydroisoquinoline and 2-methyltetrahydroquinoline in parkinsonian and human brains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 144: 1084-1089.

Noda T., Oka H. (1984) Nigral inputs to the pedunculopontine region: intracellular analysis. *Brain Res.*, 322: 332-336.

Noda T., Oka H. (1986) Distribution and morphology of tegmental neurons receiving nigral inhibitory inputs in the cat. An intracellular HRP study. *J. Comp. Neurol.*, 244: 254-266.

Noebels J.L. (1984) A single gene error of noradrenergic axon growth synchronizes central neurones. *Nature (London)*, 310: 409-411.

Norton J. (1975) Patterns of neuropsychological test performance in Huntington's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 161: 276-279.

Noth J., Friedemann H.H., Podoll K., Lange H.W. (1983) Absence of long-latency reflexes to imposed finger displacements in patients with Huntington's disease. *Neurosci. Lett.*, 35: 97-100.

Noth J., Podoll K., Friedemann H.H. (1985) Long-loop reflexes in small hand muscles studied in normal subjects and in patients with Huntington's disease. *Brain*, 108: 65-80.

Nowycky M., Roth R. (1978) Dopaminergic neurons: role of presynaptic receptors in the regulation of transmitter biosynthesis. *Progr. Neuropsychopharmacol.*, 2: 139-158.

Nutt J.G. (1983) Effect of cholinergic agents in Huntington's disease: a reappraisal. *Neurology*, 33: 932-935.

Nutt J.G. (1987) On-off phenomenon: relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann. Neurol.*, 22: 535-540.

Nutt J.G., Bird T.D. (1984) Essential myoclonus in a kindred with familial malignant melanoma. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 41: 189-191.

Nutt J.G., Fellman J.H. (1984) Pharmacokinetics of levodopa. *Clin. Neuropharmacol.*, 7: 35-49.

Nutt J.G., Hammerstad J.P. (1981) Blepharospasm and oromandibular dystonia (Meige's syndrome) in sisters. *Ann. Neurol.*, 9: 189-191.

Nutt J.G., Hammerstad J.P., Carter J.H., deGarmo P.L. (1985) Lisuride treatment of focal dystonias. *Neurology*, 35: 1242-1243.

Nutt J.G., Morgan N.T. (1983) Acute effects of scopolamine in Huntington's disease. In *Experimental therapeutics of movement disorders*, a cura di S. Fahn, D.B. Calne, I. Shoulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 37: 291-297.

Nutt J.G., Rosin A., Chase T.N. (1978) Treatment of Huntington disease with a cholinergic agonist. *Neurology*, 28:

1061-1064.

Nutt J.G., Woodward W.R. (1986) Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology*, 36: 739-744.

Nutt J.G., Woodward W.R., Hammerstad J.P., Carter J.H., Anderson J.L. (1984) The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relationship to levodopa absorption and transport. *N. Engl. J. Med.*, 310: 483-488.

Nutting P., Cole B., Schimke R. (1969) Benign recessively inherited choreoathetosis of early onset. *J. Med. Genet.*, 6: 408-410.

Nuwer M.R. (1981) Progressive supranuclear palsy despite normal eye movements. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 38: 784.

Nyberg-Hansen R. (1966) Functional organization of descending supraspinal fibre systems to the spinal cord. Anatomical observations and physiological correlations. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 39: 1-49.

Nyberg-Hansen R., Brodal A. (1964) Sites and mode of termination of rubrospinal fibres in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *J. Anat. (London)*, 98: 235-253.

Nygaard T.G., Duvoisin R.C. (1986) Hereditary dystonia-parkinsonism syndrome of juvenile onset. *Neurology*, 36: 1424-1428.

Nygaard T.G., Marsden C.D., Duvoisin R.C. (1988) Dopa-responsive dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 377-384.

Nyhan W.L. (1977) The Lesch-Nyhan syndrome. In *Metabolic and deficiency diseases of the nervous system. Part III*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 29: 263-278.

Oates J.A., Sjoderdsma A. (1960) Neurologic effect of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*, 10: 1076-1078.

Obeso J.A., Artieda J., Luquin M.R., Vaamonde J., Martínez-Lage J.M. (1986a) Antimyoclonic action of piracetam. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 58-64.

Obeso J.A., Artieda J., Marsden C.D. (1988) Different clinical presentations of myoclonus. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp. 263-274.

Obeso J.A., Artieda J., Rothwell J.C., Day B., Thompson P., Marsden C.D. (1989) The treatment of severe action myoclonus. *Brain*, 112: 765-777.

Obeso J.A., Giménez-Roldán S. (1988) Clinicopathological correlation in symptomatic dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 113-122.

Obeso J.A., Lang A.E., Rothwell J.C., Marsden C.D. (1983a) Postanoxic symptomatic oscillatory myoclonus. *Neurology*, 33: 240-243.

Obeso J.A., Luquin M.R., Martinez Lage J.M. (1986b) Intravenous lisuride corrects motor oscillations in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 19: 31-35.

Obeso J.A., Luquin M.R., Martinez Lage J.M. (1986c) Lisuride infusion pump: a device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 467-470.

Obeso J.A., Martinez Lage J.M., Luquin M.R. (1983b) Lisuride infusion for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 14: 134.

Obeso J.A., Rothwell J.C., Lang A.E., Marsden C.D. (1983c) Myoclonic dystonia. *Neurology*, 33: 825-830.

Obeso J.A., Rothwell J.C., Marsden C.D. (1981) Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not preceded by a normal premovement EEG potential. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 735-738.

Obeso J.A, Rothwell J.C., Marsden C.D. (1985) The spectrum of cortical myoclonus: from focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy. *Brain*, 108: 193-224.

O'Brien H.A. (1883) Latah. *Journal of the Straits Branch of the Royal Asiatic Society (Singapore)*, 11: 143-153.

Oertel W.H., Mugnaini E. (1984) Immunocytochemical studies of GABA-ergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems. *Neurosci. Lett.*, 47: 233-238.

Oertel W.H., Tappaz M.L., Berod A., Mugnaini E. (1982) Two-color immunohistochemistry for dopamine and GABA neurons in rat substantia nigra and zona incerta. *Brain Res. Bull.*, 9: 463-474.

Oertel W.H., Nitsch C., Mugnaini E. (1984) Immunocytochemical demonstration of the GABA-ergic neurons in rat globus pallidus and nucleus entopeduncularis and their GABA-ergic innervation. In *Parkinson-specific motor and mental disorders, Advances in Neurology*, Volume 40, a cura di R.G. Hassler e J.F. Christ, Raven: New York, pp. 91-98.

Ohama E., Ikuta F. (1976) Parkinson's disease. Distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 34: 311-319.

Ohtahara S., Oka E., Ban T., Yamatogi Y., Inoue H. (1971) Startle epilepsy with the Lennox syndrome. *Rinsho Shinkeigaku*, 11: 201-207.

Ohye C. (1986) Rôle des noyaux thalamiques dans l'hypertrophie et le tremblement de la maladie de Parkinson. *Rev. Neurol. (Paris)*, 142: 362-367.

Ohye C., LeGuyader C., Féger J. (1976) Responses of subthalamic and pallidal neurons to striatal stimulation: an extracellular study on awake monkeys. *Brain Res.*, 111: 241-252.

Ohye C., Saito A., Fukamachi A., Narabayashi H. (1974) An analysis of the spontaneous rhythmic and non-rhythmic burst discharges in the human thalamus. *J. Neurol. Sci.*, 22: 245-259.

Ojemann G.A., Ward A.A. (1982) Abnormal movement disorders. In *Neurological surgery*, a cura di J.R. Youmans. Philadelphia: Saunders. Vol. 6: 3821-3857.

Okazaki H., Lipkin L.E., Aronson S.M. (1961) Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 20: 237-244.

Oliphant J., Evans J.I., Forrest A.D. (1960) Huntington's chorea. Some biochemical and therapeutical aspects. *J. Mental Sci.*, 443: 718-725.

Olney J.W. (1969) Glutamate-induced retinal degeneration in neonatal mice. Electron microscopy of acutely evolving lesion. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 28: 455-474.

Olney J.W. (1978) Neurotoxicity of excitatory amino acids. In *Kainic acid as a tool in neurobiology*, a cura di E.G. McGeer, J.W. Olney, P.L. McGeer. New York: Raven, pp. 95-122.

Olney J.W., Ho O.L., Rhee V. (1971) Cytotoxic effects of acidic and sulphur-containing amino acids on the infant mouse central nervous system. *Exp. Brain Res.*, 14: 61-76.

Olney J.W., Price M.T., Fuller T.A., Labruyere J., Samson L., Carpenter M., Mahan K. (1986) The anti-excitotoxic effects of certain anesthetics, analgesics and sedative-hypnotics. *Neurosci. Lett.*, 68: 29-34.

Olsen J.M.M., Penney J.M., Arbor A., Shoulson I., Young A.B. (1986) Inhomogeneities of striatal receptor binding in Huntington's disease. *Neurology*, 36 (Suppl. 1): 342.

Olszewski J., Baxter D. (1954) *Cytoarchitecture of the human brain stem*, Karger, Basel.

Oltman J.E., Friedman S. (1961) Comments on Huntington's chorea. *Dis. Nerv. Syst.*, 22: 1-7.

Oltmans G.A., Beales M., Lorden J.F., Gordon J.H. (1984) Alterations in cerebellar glutamic acid decarboxylase (GAD) activity in a genetic model of torsion dystonia (rat). *Exp. Neurol.*, 85: 216-222.

Opalski A. (1930) Über eine besondere Art von Gliazellen bei der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 124: 420-425.

Oppenheim H. (1894) *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*: Berlino: S. Karger.

Oppenheim H. (1911) Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt*, 30: 1090-1107.

Oppenheim H., Hoppe H.H. (1893) Zur pathologischen Anatomie der Chorea chronica progressiva hereditaria. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 25: 617-636.

Oppenheim H., Vogt C. (1911) Wesen und Lokalisation der kongenitalen und infantilen Pseudobulbärparalyse. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 18: 293-308.

Oppenheimer D.R. (1967) A case of striatal hemiplegia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 30: 134-139.

Oppenheimer D.R. (1980) Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J. Neurol. Sci.*, 46: 393-404.

Oscar-Berman M., Sax D.S., Opoliner L. (1973) Effects of memory aids on hypothesis and focusing in patients with Huntington's chorea. In *Huntington's chorea 1872-1972*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 717-728.

Oshtory M.A., Vijayan N. (1980) Clonazepam treatment of insomnia due to sleep myoclonus. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 37: 119-120.

Osler W. (1893) Remarks on the varieties of chronic chorea, and a report upon two families of the hereditary form, with one autopsy. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 20: 97-111.

Osler W. (1894) *On chorea and choreiform affections*. Londra: H.K. Lewis & Co.

Oswald I. (1959) Sudden body jerks on falling asleep. *Brain*, 82: 93-103.

Ottersen O.P. (1981) Afferent connections to the amygdaloid complex of the rat with some observations in the cat. III. Afferents from the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.*, 202: 335-356.

Oulmont P. (1878) *Étude clinique de l'athétose*. Le Havre: A. Delahaye.

Ouvrier R.A. (1978) Progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Ann. Neurol.*, 4: 412-417.

Pacifici G.M., Nardini M., Ferrari P., Latini R., Fieschi C., Morselli P.L. (1976) Effect of amantadine on drug-induced parkinsonism: relationship between plasma levels and effects. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 3: 883-889.

Pakenham-Walsh R. (1960) Perphenazine in Huntington's chorea. *Lancet*, 2: 767.

Pakkenberg H., Fog R., Nilakantan B. (1973) The long-term effect of perphenazine enanthate on the rat brain: some metabolic and anatomical observations. *Psychopharmacologia*, 29: 329-336.

Palaoglu S., Benij K., Pamir N., Erbengi T., Erbengi A. (1988) Examination of autologous and embryonic cortical brain tissue transplantation to adult brain cortex. *Surg. Neurol.*, 29: 183-190.

Palkovits M., Brownstein M.J., Zamir N. (1984) On the origin of dynorphin and alpha-neo-endorphin in the substantia nigra. *Neuropeptides*, 4: 193-199.

Palmer C., Schmidt E.M., McIntosh J.S. (1981) Corticospinal and corticorubral projections from the supplementary motor area in the monkey. *Brain Res.*, 209: 305-314.

Paltsiev Y.I., Elner A.N. (1967) Preparation and compensatory period during voluntary movement in patients with involvement of the brain of different localization. *Biophysics*, 12: 161-168.

Pan H.S., Penney J.B., Young A.B. (1985) γ-Aminobutyric acid and benzodiazepine receptor changes induced by unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the medial forebrain bundle. *J. Neurochem.*, 45: 1396-1404.

Pandya D.N., Seltzer B. (1982) Association areas in the cerebral cortex. *Trends Neurosci.*, 5: 386-390.

Panse F. (1942) *Die Erbchorea; eine klinisch-genetische Studie*. Lipsia: G. Thieme.

Panula P., Wu J.Y., Emson P. (1981) Ultrastructure of GABA-neurons in cultures of rat neostriatum. *Brain Res.*, 219: 202-207.

Papavasiliou P.S., McDowell F.H., Wang Y.Y., Rosal V., Miller S.T. (1979) Plasma DOPA and growth hormone in parkinsonism: oscillations in symptoms. *Neurology*, 29: 194-200.

Papez J.W. (1940) The embryonic development of the hypothalamic area in mammals. In *Hypothalamus and central levels of autonomic function*. New York: Hafner. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 20: 31-51.

Papez J.W. (1942) A summary of fiber connections of the basal ganglia with each other and with other portions of the brain. In *The disease of the basal ganglia*. New York: Hafner. *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 21: 21-68.

Parent A. (1986) *Comparative neurobiology of the basal ganglia*. New York: J. Wiley & sons.

Parent A., Bouchard C., Smith Y. (1984a) The striatopallidal and striatonigral projections: two distinct fiber systems in primate. *Brain Res.*, 303: 385-390.

Parent A., Boucher R., O'Reilly-Fromentin J. (1981a) Acetylcholinesterase-containing neurons in cat pallidal complex: morphological characteristics and projections towards the neocortex. *Brain Res.*, 230: 356-361.

Parent A., De Bellefeuille L. (1982) Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. *Brain Res.*, 245: 201-213.

Parent A., De Bellefeuille L. (1983) The pallido intralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain Res.*, 278: 11-27.

Parent A., Descarries L., Beaudet A. (1981b) Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [^{3}H] 5-hydrxytryptamine. *Neuroscience*, 6: 115-138.

Parent A., Mackey A., DeBellefeuille L. (1983) The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience*, 10: 1137-1150.

Parent A., Smith Y. (1986) GABA-immunoreactive neurons in primate basal ganglia. *Proc. XXX Congress of I.U.P.S.*, Vancouver, B.C., Canada.

Parent A., Smith Y. (1987a) Differential dopaminergic innervation of the two pallidal segments in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Brain Res.*, 426: 397-400.

Parent A., Smith Y. (1987b) Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Res.*, 436: 296-310.

Parent A., Smith Y., Arsenault M.-Y. (1987) Chemical anatomy of the basal ganglia in primates. In *The basal ganglia II.*

Structure and function. Current concepts, a cura di M.B. Carpenter, A. Jayaraman. New York: Plenum. *Adv. Behav. Biol.*, 32: 3-41.

Parent A., Smith Y., De Bellefeuille L. (1984b) The output organization of the pallidum and substantia nigra in primate as revealed by a retrograde double-labeling method. In *The basal ganglia, structure and function*, a cura di J.S. McKenzie, R.E. Kemm, L.N. Wilcock. New York: Plenum, pp. 147-160.

Park M.R., Falls W.M., Kitai S.T. (1982) An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. I. Responses and light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.*, 211: 284-294.

Parkes J.D. (1974) Amantadine. *Adv. Drug*, 5: 11-81.

Parkes J.D. (1979a) Bromocriptine. *N. Engl. J. Med.*, 301: 873-878.

Parkes J.D. (1979b) Bromocriptine in the treatment of parkinsonism. *Drugs*, 17: 365-382.

Parkes J.D. (1981) Adverse effects of antiparkinsonian drugs. *Drugs*, 21: 341-352.

Parkes J.D. (1986) Domperidone and Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 517-532.

Parkes J.D., Baxter A.C., Curzon G., Knott P.J. (1971) Treatment of Parkinson's disease with amatadine and levodopa. A one year study. *Lancet*, 1: 1083-1089.

Parkes J.D., Bedard P., Marsden C.D. (1976) Chorea and torsion in parkinsonism. *Lancet*, 2: 155.

Parkes J.D., Schachter M. Marsden C.D., Smith B., Wilson A. (1981) Lisuride in parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 9: 48-52.

Parkinson J. (1817) *An essay on the shaking palsy*. Londra: Sherwood, Neely and Jones.

Parsons A.C. (1928) *Report of an inquiry into the after-histories of persons attacked by encephalitis lethargica*, Londra: Her Majesty's Stationery Office.

Pasik P., Pasik T., Holstein G.R., Hámori J. (1987) GABA and enkephalin immunoreactivity in monkey striatum. In *The basal ganglia II. Structure and function. Current concepts*, a cura di M.B. Carpenter, A. Jayaraman. New York: Plenum. *Adv. Behav. Biol.*, 32: 43-48.

Pasik P., Pasik T. Holstein G.R., Saavedra J.P. (1984) Serotonergic innervation of the monkey basal ganglia: an immunocytochemical, light and electron microscopic study. In *The basal ganglia, structure and function*, a cura di J.S. McKenzie, R.E. Kemmm, L.N. Wilcock. New York: Plenum, pp. 115-129.

Pasik P., Pasik T., DiFiglia M. (1979) Quantitative aspects of neuronal organization in the neostriatum of macaque monkey. In *The neostriatum*, a cura di I. Divac e R.G.E. Oberg. Oxford: Pergamon, pp. 5-36.

Patel H.C., Bruza D., Yeragani V. (1988) Myoclonus with trazodone. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8: 152.

Patrick H.T., Levy D.M. (1922) Parkinson's disease. A clinical study of one hundred and forty-six cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 7: 711-720.

Patten B.M. (1988) Wilson's disease. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp. 179-190.

Patterson R.M., Little S.C. (1943) Spasmodic torticollis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 98: 571-599.

Paul-Boncour G. (1910) Les tics chez l'écolier et leur interprétation. *Prog. Méd.* 37: 495-496.

Pauls D.L., Cohen D.J., Heimbuch R., Detlor J., Kidd K.K. (1981) Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38: 1091-1093.

Pauls D.L., Hurst C.R., Kruger S.D., Leckman J.F., Kidd K.K., Cohen D.J. (1986a) Gilles de la Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: evidence against a genetic relationship. *Arch. Gen. Psychiat.*, 43: 1177-1179.

Pauls D.L., Leckman J.F. (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N. Engl. J. Med.*, 315: 993-997.

Pauls D.L., Towbin K.E., Leckman J.F., Zahner G.E.P., Cohen D.J. (1986b) Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiat.*, 43: 1180-1182.

Paulson G.W. (1973) Dyskinesias in monkeys. In *Huntington's chorea*, a cura di A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 1: 647-650.

Paulson G.W. (1979) Diagnosis of Huntington's disease. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 177-184.

Paulson G.W., Lowery H.W., Taylor G.C. (1981) Progressive supranuclear palsy. Pneumoencephalography, electronystagmography and treatment with methysergide. *Eur. Neurol.*, 20: 13-16.

Pavlakis A.J., Siroky M.B., Goldstein I., Krane R.J. (1983) Neurologic finding in Parkinson's disease. *J. Urol.*, 129: 80-83.

Pearson J.C., Norris J.R., Phelps C.H. (1985) Subclassification of neurons in the subthalamic nucleus of the lesser bushbaby (*Galago senegalensis*): a quantitative Golgi study using principal components analysis. *J. Comp. Neurol.*, 238: 323-339.

Pedersen E., Arlien-Sborg P. (1972) Studies on the effect and mechanism of a GABA derivative (Lioresal) in spasticity. *Acta Neurol. Scand.*, 48 (Suppl. 51): 485-486.

Penn R.D., Goetz C.G., Tanner C.M., Klawans H.L., Shannon K.M., Comella C.L., Witt T.R. (1988) The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease: clinical observations in five patients. *Neurosurgery*, 22: 999-1004.

Penney J.B., Young A.B. (1983) Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu. Rev. Neurosci.*, 6: 73-94.

Penney J.B., Young A.B. (1986) Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Move. Disorders*, 1: 3-15.

Penny G.R., Afsharpour S., Kitai S.T. (1986) The glutamate decarboxylase-, leucine enkephalin-, methionin enkephalin and substance P-immunoreactive neurons in the neostriatum of the rat and cat: evidence for partial population overlap. *Neuroscience*, 17: 1011-1045.

Perani D., Leenders K.L., Tyrrell P., Scarlato G., Frankowiak R.S.J. (1988) Adrenal medulla implantation in Parkinson's disease: two PET studies using 18-F-Dopa and 11-C-Nomifensine. In *9th International Symposium on Parkinson's disease Abstracts*, p. 73.

Percheron G., Yelnik J., François C. (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J. Comp. Neurol.*, 227: 214-227.

Perez V.L., Olney J.W. (1972) Accumulation of glutamic acid in the arcuate nucleus of the hypothalamus of the infant mouse following subcutaneous administration of monosodium glutamate. *J. Neurochem.*, 19: 1777-1783.

Pericak-Vance M.A., Elston R.C., Conneally P.M., Dawson D.V. (1983) Age-of-onset heterogeneity in Huntington's disease families. *Am. J. Med. Genet.*, 14: 49-59.

Perl D.P., Gadjusek D.C., Garruto R.M., Yanagihara R.T., Gibbs C.J. (1982) Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam. *Science*, 217: 1053-1055.

Perlmutter J.S., Kilbourn M.R., Raichle M.E., Welch M.J. (1987) MPTPinduced up-regulation of in-vivo dopaminergic ra-

dioligand receptor binding in humans. *Neurology*, 37: 1575-1579.

Perlow M.J., Freed W.J., Hoffer B.J., Seiger A., Olson L., Wyatt R.J. (1979) Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigro-striatal dopamine system. *Science*, 204: 643-647.

Perman K.I., Baylis H.I., Rosenblum A.L., Kirschen D.G. (1986) The use of botulinum toxin in the medical management of benign essential blepharospasm. *Ophtalmology*, 93: 1-3.

Perret E., Siegfried J. (1969) Memory and learning performance of parkinsonian patients before and after thalamotomy. In *Procedings from the third symposium on Parkinson's disease*, a cura di F.J. Gillingham, I.M.L. Donaldson. Edinburgo: Livingstone, pp. 164-168.

Perry T.L., Bratty P.J.A., Hansen S., Kennedy J., Urquhart N., Dolman C.L. (1975) Hereditary mental depression and parkinsonism with taurine deficiency. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 32: 108-113.

Perry T.L., Godin D.V., Hansen S. (1982) Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci. Lett.*, 33: 305-310.

Perry T.L., Hansen S., Kloster M. (1973) Huntington's chorea: deficiency of gamma-aminobutric acid in brain. *N. Engl. J. Med.*, 288: 337-342.

Perry T.L., Kish S.H., Hansen S., Currier R.D. (1981a) Neurotransmitter amino acids in dominantly inherited cerebellar disorders. *Neurology*, 31: 237-242.

Perry T.L., Kish S.H., Hansen S., Wright J.M., Wall R.A., Dunn W.L., Bellward G.D. (1981b) Elevation of brain GABA content by chronic low-dosage administration of hydrazine, a metabolite of isoniazid. *J. Neurochem.*, 37: 32-39.

Perry T.L., Wright J.M., Hansen S., Baker Tomas S.M., Allan B.M., Baird P.A., Diewold P.A. (1982) A double-blind clinical trial of isoniazid in Huntington disease. *Neurology*, 32: 354-358.

Perry T.L., Yong V.W. (1986) Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of patients. *Neurosci. Lett.*, 67: 269-274.

Persellin R.H. (1978) Acute rheumatic fever: changing manifestations. *Ann. Int. Med.*, 89: 1002-1003.

Pert C.B., Kuhar M.J., Snyder S.H. (1976) Opiate receptor: autoradiographic localization in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 73: 3729-3733.

Peters R.A., Shorthouse M., Walshe J.M. (1966) Studies on the toxicity of copper. II. The behaviour of microsomal membrane ATPase of the pigeon's brain tissue to copper and some other metallic substances. *Proc. Roy Soc. B*, 166: 285-294.

Peters R.A., Walshe J.M. (1966) Studies on the toxicity of copper. I. The toxic action of copper in vivo and in vitro. *Proc. Roy. Soc. B*, 166: 273-284.

Petersen L.A., Caldera P.S., Trevor A., Chiba K., Castagnoli N. (1985) Studies on the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3-dihydropyridinium species 2,3-MPDP$^+$, the monoamine oxidase calalyzed oxidation product of the nigrostriatal toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *J. Med. Chem.*, 28: 1432-1436.

Peterson D.I., Price L., Small C.S. (1989) Autopsy findings in a patient who had an adrenal-to-brain transplant for Parkinson's disease. *Neurology*, 39: 235-238.

Peterson E.W., Magoun H.W., McCulloch W.S., Lindsley D.B. (1949) Production of postural tremor. *J. Neurophysiol.*, 12: 371-383.

Petras J.M. (1967) Cortical, tectal and tegmental fiber connections in the spinal cord of the cat. *Brain Res.*, 6: 275-324.

Petsche H., Schinko H., Seitelberger F. (1961) Neuropathological studies on van Bogaert's subacute sclerosing leucoencephalitis. In *Enchephalitides*, a cura di L. van Bogaert. Amsterdam: Elsevier, pp. 353-385.

Pettigrew L.C., Jankovic J. (1985) Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 650-657.

Pezzoli G., Silani V., Motti E., Ferrante C. (1988) Clinical and biochemical follow-up after adrenal medulla autograft in Parkinson's disease. In *9th International Symposium on Parkinson's disease Abstracts*, p. 33.

Pfaffenbach D.D., Layton D.D., Kerns T.P. (1972) Ocular manifestations in progressive supranuclear palsy. *Am. J. Ophtalmol.*, 74: 1179-1184.

Pfeiffer R.F. (1985) The pharmacology of mesulergine. *Clin. Neuropharmacol.*, 8: 64-72.

Pfeiffer R.F., McComb R.D. (1985) Dentatorubropallidoluysian atrophy with posterior column degeneration. *Neurology*, 35 (Suppl. 1): 178.

Pfeiffer R.F., Wilken K., Glaeske C., Lorenzo A.S. (1985) Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 42: 586-588.

Phelps P.E., Houser C.R., Vaughn J.E. (1985) Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase within the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study of cholinergic neurons and synapses. *J. Comp. Neurol.*, 238: 286-307.

Phillips C.G. (1969) Motor apparatus of the baboon's hand. *Proc. Roy. Soc. B*, 173: 141-174.

Phillips J.R., Eldridge F.L. (1973) Respiratory myoclonus (Leeuwenhoek's disease). *N. Engl. J. Med.*, 289: 1390-1395.

Phillipson O.T. (1979a) The cytoarchitecture of the interfascicular nucleus and the ventral tegmental area of Tsai in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 187: 85-98.

Phillipson O.T. (1979b) A Golgi study of the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol*, 187: 99-116, 1979.

Phillipson O.T. (1979c) Afferent projections to the ventral tegmental area of Tsai and interfascicular nucleus: a horseradish peroxidase study in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 187: 117-144.

Piazza A. (1906) Contributo clinico ed anatomo-patologico alle lesioni del nucleo lenticolare. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*, 11: 73-88.

Pickel V.M., Beckley S.C., Joh T.H., Reis D.J. (1981) Ultrastructural immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the neostriatum. *Brain Res*, 225: 373-385.

Pickel V.M., Sumal K.K., Beckley S.C., Miller R.J., Reis D.J. (1980) Immunocytochemical localization of enkephalin in the neostriatum of rat brain: a light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, 189: 721-740.

Pienkowski M. (1924) Les mouvements brachysyncinétiques et mégasyncynetiques. *Rev. Neurol. (Paris)*, 41: 531-563.

Pilling J.B., Baker J., Iversen L.L., Iversen S.D., Robbins T. (1975) Plasma concentrations of L-dopa and 3-methyldopa and improvement in clinical ratings and motor performance in patients with amantadine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 38: 129-135.

Pillon B., Dubois B., Cusimano G., Bonnet A.-M., Lhermitte F., Agid Y. (1989) Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 52: 201-206.

Pillon B., Dubois B., L'Hermitte F., Agid Y. (1986) Heterogeneity of intellectual impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neurolo-*

gy, 36: 1179-1185.

Pincus J.H., Chutorian A. (1967) Familial benign chorea with intention tremor: a clinical entity. *J. Pediatr.*, 70: 724-729.

Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. (1982) Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn.*, 1: 71-83.

Pitman R.K., Green R.C., Jenike M.A., Mesulam M.-M. (1987) Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiat.*, 144: 1166-1171.

Plaitakis A., Nicklas W.J., Desnick R.J. (1980) Glutamate dehydrogenase deficiency in three patients with spinocerebellar syndrome. *Ann. Neurol.*, 7: 297-303.

Plant G.T., Williams A.C., Earl C.G., Marsden C.D. (1984) Familial paroxysmal dystonia induced by exercise. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 275-279.

Plum F., Posner J.B. (1980) *Diagnosis of stupor and coma*, terza edizione. Philadelphia: Davis.

Poewe W.H., Lees A.J. (1987) The pharmacology of foot dystonia in parkinsonism. *Clin. Neuropharmacol.*, 1: 47-56.

Poewe W.H., Lees A.J., Stern G.M. (1986) Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up. *Neurology*, 36: 1528-1530.

Poewe W.H., Lees A.J., Stern G.M. (1988) Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacologic features. *Ann. Neurol.*, 23: 73-78.

Poirier L.J. (1960) Experimental and histological study of midbrain dyskinesias. *J. Neurophysiol.*, 23: 534-551.

Poirier L.J., Bouvier G., Bédard P., Boucher R., Larochelle L., Olivier A., Singh P. (1969) Essai sur les circuits neuronaux impliqués dans le tremblement postural et l'hypokinésie. *Rev. Neurol. (Paris)*, 120: 15-40.

Poirier L.J., Giguère M., Marchand R., (1983) Comparative morphology of the substantia nigra and ventral tegmental area in the monkey, cat and rat. *Brain Res. Bull.*, 11: 371-397.

Poirier L.J., Sourkes T.L., Bouvier G., Boucher R., Carabin S. (1966) Striatal amines, experimental tremor and the effect of harmaline in the monkey. *Brain*, 89: 37-52.

Poli M., Cocchi D., Mailland F., Masu A., Landi G., Craveri A., Muller E.E. (1986) Prolactin lowering effect of diidroergokryptine in rat and man. *J. Endocrinol. Invest.*, 9: 31-36.

Pollock M., Hornabrook R.W. (1966) The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain*, 89: 429-448.

Polson R.J., Rolles K., Calne R.Y., Williams R., Marsden D. (1987) Reversal of severe neurological manifestations of Wilson's disease following orthotopic liver transplantation. *Q. J. Med.*, 64: 685-691.

Pompeiano O., Brodal A. (1957) Experimental demonstration of a somatotopical origin of rubrospinal fibers in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 108: 225-252.

Popper K. (1934) *Logik der Forschung*. Vienna: J. Springer.

Porsolt R.D., Jalfre M. (1981) Neuroleptic-induced acute dyskinesias in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 75: 16-21.

Porter C.C., Totaro J.A., Burcin A. (1965) The relationship between radioactivity and norepinephrine concentrations in the brains and hearts of mice following administration of labelled methyldopa or 5-hydroxydopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 150: 17-22.

Porter C.C., Totaro J.A., Stone C.A. (1963) Effect of 6-hydroxydopamine and some other compounds on the concentrations of norepinephrine in the heart of mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 140: 308-316.

Porter C.C., Watson L.S., Titus D.C., Tolaro J.A., Byer S.S. (1962) Inhibition of DOPA decarboxylase by the hydrazine analog of α-methylDOPA. *Biochem. Pharmacol.*, 11: 1067-1077.

Porter R.W., Bors E. (1971) Neurogenic bladder in parkinsonism: effect of thalamotomy. *J. Neurosurg.*, 34: 27-34.

Portin R., Raininko R., Rinne U.K. (1984) Neuropsychological disturbance and central atrophy determined by computerized tomography in parkinsonian patients with long-term levodopa treatment. In *Parkinson-specific motor and mental disorders. Role of the pallidum: pathophysiological, biochemical, and therapeutic aspects*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 40: 219-229.

Portin R., Rinne U.K (1980) Neurpsychological responses of parkinsonian patients to long-term levodopa therapy. In *Parkinson's disease. Current progress, problems and management*, a cura di U.K. Rinne, M. Klingler, G. Stamm. Amsterdam: Elsevier/North Holland, pp. 271-304.

Poser C.M., Huntley C.J., Poland J.D. (1969) Paraencephalitic parkinsonism: report of an acute case due to Coxsackie virus type B2 and re-examination of the etiologic concept of postencephalitic parkinsonism. *Acta Neurol. Scand.*, 45: 199-215.

Poskanzer D.C., Schwab R.S. (1961) Studies in the epidemiology of Parkinson's disease predicting its disappearance as a major clinical entity by 1980. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 86: 234-245.

Pourfoir du Petit F. (1710) *Lettres d'un médecin des hôpitaux du roy, a un autre médecin de ses amis*. Naumur: C.G. Albert.

Powell E.W., Leman R.B. (1976) Connections of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, 105: 389-403.

Powell H.C., London G.W., Lampert G.W. (1974) Neurofibrillary tangles in supranuclear palsy: electron microscopic observations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 33: 98-106.

Powell T.P.S., Cowan W.M. (1956) A study of thalamostriate relations in the monkey. *Brain*, 79: 364-390.

Powers J.M. (1982) Decongestant-induced blepharospasm and orofacial dystonia. *J. Am. Med. Assoc.*, 247: 3244-3245.

Poynton F.J., Holmes G.H. (1906) A contribution to the pathology of chorea. *Lancet*, 2: 982-990.

Preston R.J., McCrea R.A., Chang H.T., Kitai S.T. (1981) Anatomy and physiology of substantia nigra and retrorubral neurons studied by extra- and intracellular recording and by horseradish peroxidase labeling. *Neuroscience*, 6: 331-344.

Pribram K.H., Chow K.L., Semmes J. (1953) Limit and organization of the cortical projection from the medial thalamic nucleus in monkey. *J. Comp. Neurol.*, 98: 433-448.

Price K.S., Farley I.J., Hornykiewicz O. (1978) Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine. *Adv. Biochem Psychopharmacol.*, 19: 293-300.

Pritzel M., Sarter M., Morgan S., Huston J.P. (1983) Interhemispheric nigrostriatal projection in the rat: bifurcating nigral projections and loci of crossing in the diencephalon. *Brain Res. Bull.*, 10: 385-390.

Proctor F., Riklan M., Cooper I.S., Teuber H.-L. (1964) Judgement of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology*, 14: 287-293.

Prus J. (1898) Ueber die Leitungsbahnen und Pathogenese der Rindenepilepsie. *Wiener klinische Wochenschrift*, 11: 857-863.

Pryles C.V., Livingston S., Ford F.R. (1952) Familial paroxysmal choreoathetosis of Mount and Reback. *Pediatrics*, 9: 44-47.

Purdy A., Hahn A., Barnett H.J.M., Bratty P., Lloyd K.G., McGeer E.G., Perry T.L. (1979) Familial fatal parkinsonism with alveolar hypoventialtion and mental depression. *Ann. Neu-*

rol., 6: 523-531.

Purpura D.P., Housepian E.M., Grundfest H. (1958) Analysis of caudate-cortical connections in the neuroaxially intact and telencephale isolé cats. *Arch. Ital. Biol.*, 96: 145-167.

Putnam T.J. (1938) Relief from unilateral paralysis agitans by section of the pyramidal tract. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 40: 1049-1050.

Putnam T.J., Herz E. (1950) Results of spinal pyramidotomy in the treatment of the parkinsonian syndrome. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 63: 357-366.

Quinn N.P. (1987) Levodopa. In *Handbook of Parkinson's disease*, a cura di W.C. Koller. New York: Marcel Dekker, Inc., pp. 317-337.

Quinn N.P. (1989) Multiple system atrophy. The nature of the beast. *J. Nurol. Neurosurg. Psychiat.*, Supplemento Speciale, 78-89.

Quinn N.P., Critchley P., Marsden C.D. (1987a) Young onset Parkinson's disease. *Move. Disorders*, 2: 73-91.

Quinn N.P., Illas A., Lhermitte F., Agid Y. (1981a) Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 31: 662-667.

Quinn N.P., Illas A., Lhermitte F., Agid Y. (1981b) Bromocriptine in Parkinson's disease: a study of cardiovascular effects. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44: 426-429.

Quinn N.P., Lang A.E., Sheehy M.P., Marsden C.D. (1985) Lisuride in dystonia. *Neurology*, 35: 766-769.

Quinn N.P., Marion M.-H., Marsden C.D. (1987b) Open study of Madopar HBS, a new formulation of levodopa with benserazide, in 13 patients with Parkinson's disease and 'on-off' fluctuations. *Eur. Neurol.*, 27 (Suppl. 1): 105-113.

Quinn N.P., Marsden C.D. (1984a) Dominantly inherited myoclonic dystonia with dramatic response to alcohol. *Neurology*, 34 (Suppl. 1): 236-237.

Quinn N.P., Marsden C.D. (1984b) A double blind trial of sulpiride in Huntington's disease and tardive dyskinesia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 844-847.

Quinn N.P., Marsden C.D. (1986) Lithium for painful dystonia in Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 1377.

Quinn N.P., Marsden C.D., Parkes J.D. (1982) Complicated response fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 412-415.

Quinn N.P., Parkes J.D., Marsden C.D. (1984) Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology*, 34: 1131-1136.

Quinn N.P., Rothwell J.C., Thompson P.D., Marsden C.D. (1988) Hereditary myoclonic dystonia, hereditary torsion dystonia and hereditary essential myoclonus: an area of confusion. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 391-401.

Rabinovitch R. (1965) An exaggerated startle reflex resembling a kicking horse. *Can. Med. Assoc. J.*, 93: 130.

Rack P.M.H. (1981) Limitations of somatosensory feedback in control of posture and movement. In *Handbook of physiology, Section 1: neurophysiology, Motor control,* volume 2, a cura di V.B. Brooks. Bethesda: American Physiological Society, pp. 229-256.

Rack P.M.H., Ross H.F. (1986) The role of reflexes in the resting tremor of Parkinson's disease. *Brain*, 109: 115-141.

Rafal R.D., Grimm R.J. (1981) Progressive supranuclear palsy: functional analysis of the response to methysergide and antiparkinsonian agents. *Neurology*, 31: 1507-1518.

Rafal R.D., Posner M., Walker J., Stebbins K. (1983) Is slowness in initiating movement in Parkinson's disease or frontal lobe lesions due to slowness in mentally preparing to move? *Neurology*, 33 (Suppl. 2): 103.

Rafols J.A., Fox C.A. (1976) The neurons in the primate subthalamic nucleus: a Golgi and electronmicroscopic study. *J. Comp. Neurol.*, 168: 75-112.

Ragsdale C.W., Graybiel A.M. (1981) The fronto-striatal projection in the cat and monkey and its relationship to inhomogeneities established by acetylcholinesterase histochemistry. *Brain Res.*, 208: 259-266.

Railton T.C. (1886) Notes on a case of involuntary muscle movements accompanied by coprolalia. *Medical Chronicle (Manchester)*, 4: 24-29.

Rainbow T.C., Parsons B., Wieczorek C.M., Manaker S. (1985) Localization in rat brain of binding sites for parkinsonian toxin MPTP: similarities with ^{3}H pargyline binding to monoamine oxidase. *Brain Res.*, 330: 337-342.

Rajput A.H. (1973) Levodopa in dystonia musculorum deformans. *Lancet*, 1: 432.

Rajput A.H., Kazi K.H., Rozdilsky B. (1972) Striatonigral degeneration, response to L-dopa therapy. *J. Neurol. Sci.*, 16: 331-341.

Rajput A.H., Rozdilsky B. (1976) Disautonomia in parkinsonism: a clinico-pathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 39: 1092-1100.

Rajput A.H., Stern W., Laverty W.H. (1984) Chronic low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease *Neurology*, 34: 991-996.

Rajput A.H., Uitti R.J., Stern W., Laverty W. (1986) Early onset of Parkinson's disease in Saskatchewan. Environmental considerations for etiology. *Can. J. Neurol. Sci.*, 13: 312-316.

Rakonitz E. (1933) Die Eigenerkrankung des Corpus Luysi; der erste heredodegenerative Ballismus-Fall. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 144: 255-264.

Ramón y Cajal S. (1895) Corps strié. *Bibliographie anatomique*, 3: 58-62.

Ramón y Cajal S. (1904) *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados.* Madrid: N. Moya.

Ramsay R.R., Dadgar J. Trevor A., Singer T.P. (1986a) Energy-driven uptake of N-methyl-4-phenylpyridine by brain miitocondria mediates the neurotoxicity of MPTP. *Life Sci.*, 39: 581-588.

Ramsay R.R., Salach J.I., Singer T.P. (1986b) Uptake of the neurotoxin 1-methyl-4-phenylppyridine (MPP$^+$) by mitocondria and its relation to the inhibition of the mitocondrial oxidation of NAD$^+$-linked substrates by MPP$^+$. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 134: 743-748.

Ramsay R.R., Singer T.P. (1986) Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenyl-pyridinium, the neurotoxic metabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, by mitocondria. *J. Biol. Chem.*, 261: 7585-7587.

Ranje C., Ungerstedt U. (1977) High correlations between number of dopamine cells, dopamine levels and motor performance. *Brain Res.*, 134: 83-93.

Ransohoff A. (1902) Über einen Fall von Erweichung im dorsalen Teil der Brüche. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 35: 403-429.

Ranson S.N., Sams F. (1928) A study of muscle in contracture. *Journal of Neurology and Psycopathology*, 8: 304-320.

Rascol A., Montastruc J.L., Rascol O. (1984) Should dopamine agonists be given early or late in the treatment of Parkinson's disease? *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 229-232.

Ravits J., Hallett M., Baker M., Wilkins D. (1985) Primary writing tremor and myoclonic writer's cramp. *Neurology*, 35: 1387-1391.

Rebeiz J.J., Kolodny E.H., Richardson E.P. (1968) Corti-

codentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 18: 20-33.

Reches A., Burke R.E., Kahn C., Fahn S. (1983) Tetrabenazine, an amine depleting agent, also blocks dopamine receptors in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 225: 515-521.

Reches A., Fahn S. (1982) 3-O-Methyldopa blocks dopa metabolism in the rat corpus striatum. *Ann. Neurol.*, 12: 267-271.

Reches A., Fahn S. (1984) Catechol-O-methyltransferase and Parkinson's disease. In *Parkinson-specific motor and mental disorders. Role of the pallidum: pathophysiological, biochemical, and therapeutic aspects*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 40: 171-179.

Reed T.E. (1969) Caucasian genes in american negroes. *Science*, 165: 762-768.

Regensburg J. (1930) Zur Klinik des hereditären torsiondystonischen Symptomenkomplexes. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 75: 323-345.

Reichert T. (1962) Long-term follow-up of results of stereotaxic treatment in extrapyramidal disorders. *Confin. Neurol.*, 22: 356-363.

Reichert W.H., Doolittle J., McDowell F.M. (1982) Vestibular dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*, 32: 1133-1138.

Reichlin S. (1981) Neuroendocrinology. In *Textbook of endocrinology*, a cura di R.H. Williams. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 589-645.

Reik W., Collick A., Norris M.L., Barton S.C., Surani M.A. (1987) Genomic imprinting determines methylation of parental alleles in transgenic mice. *Nature (London)*, 328: 248-251.

Reiner A., Albin R.L., Anderson K.D., D'Amato C.J., Penney J.B., Young A.B. (1988) Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 5733-5737.

Reinoso-Suarez F., Llamas A., Avendaño C. (1982) Pallidocortical projection in the cat studied by means of horseradish peroxidase retrograde transport technique. *Neurosci. Lett.*, 29: 255-259.

Reitan R.M., Boll T.J. (1971) Intellectual and cognitive functions in Parkinson's disease. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 37: 364-369.

Remak E. (1881) Zur Pathologie und Therapie localisirter Muskelkrämpfe. *Berliner klinische Wochenschrift*, 18: 289-292.

Research group on extrapyramidal disorders of the World Federation of Neurology (1981) Classification of extrapyramidal disorders. *J. Neurol. Sci.*, 51: 311-327.

Retzius G. (1896) *Das Menschenhirn. Studien in der makroskopischen Morphologie*. Stockholm: P.A. Norstadt & Söner.

Reynolds J.R. (1861) *Epilepsy: its symptoms, treatment and relation to other covulsive diseases*. Londra: J. Churchill.

Ribak C.E., Kramer W.G. (1982) Cholinergic neurons in the basal forebrain of the cat have direct projections to the sensorimotor cortex. *Exp. Neurol.*, 75: 453-465.

Ribak C.E., Vaughn J.E., Roberts E. (1979) The GABA neurons and their axonal terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *J. Comp. Neurol.*, 187: 261-283.

Richards R.N., Barnett H.J.M. (1968) Paroxysmal dystonic choreoathetosis: a family study and a review of the literature. *Neurology*, 18: 461-469.

Richardson J.C., Rewcastle N.B., De Lean J. (1977) Hypoxic myoclonus: clinical and pathological observations. In *Physiological aspects of clinical neurology*, a cura di F.C. Rose. Oxford: Blackwell, pp. 231-245.

Richardson J.C., Steele J., Olszewski J. (1963) Supranuclear ophtalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 88: 25-27.

Richer P. (1895a) Du mode d'action des muscles antagonistes dans les movements tres rapides, alternativement de sens inverse. *C. R. Soc. Biol.*, 47: 171-173.

Richer P. (1895b) Note sur la contraction du muscle quadriceps dans l'acte de donner un coup de pied. *C. R. Soc. Biol.*, 47: 204-205.

Richet C. (1881) Study of pathological physiology and contractures. *Lancet*, 1: 815-817.

Richter E. (1965) *Die Entwicklung des Globus pallidus und des Nucleus subthalamicus*. Berlino: Springer.

Richter E. (1966) Über die Entwicklung des Globus pallidus und des Corpus subthalamicum beim Menschen. In *Evolution of the forebrain. Phylogenesis and ontogenesis of the forebrain*, a cura di R. Hassler e H. Stephan. Stoccarda: G. Thieme, pp. 285-295.

Richter R. (1945) Degeneration of the basal ganglia in monkeys from chronic carbon disulphide poisoning. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 4: 324-353.

Riddoch D., Efferson M., Bickerstaff E.R. (1971) Chorea and the oral contraceptives. *Br. Med. J.*, 4: 217-218.

Ridley M.R., Frith C.D., Crow T.J., Conneally P.M. (1988) Anticipation in Huntington's disease is inherited through the male line but may originate in the female. *J. Med. Genet.*, 25: 589-595.

Riederer P., Rausch W.D., Schmidt B., Kruzik P., Konradi C., Sofia E., Danielczyk W., Fischer M., Ogris E. (1988) Biochemical fundamentals of Parkinson's disease. *Mt. Sinai J. Med.*, 55: 21-28.

Riederer P., Wuketich S. (1976) Time course of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.*, 38: 277-301.

Riggs N., Finley K.H. (1960) Sequelae of Western encephalitis and St. Louis encephalitis. *Calif. Vector Views*, 7: 35-111.

Riklan M., Diller L., Weiner H., Cooper I.S. (1960) Psychological studies on effects of chemosurgery of the basal ganglia in parkinsonism. I. Intellectual functioning. *Arch. Gen. Psychiat.*, 2: 22-32.

Riklan M., Levita E., Cooper I.S. (1966) Psychological effects of bilateral subcortical surgery for Parkinson's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 141: 403-409.

Riklan M., Whelihan W., Cullinan T. (1976) Levodopa and psychometric test performance in parkinsonism. 5 years later. *Neurology*, 26: 173-179.

Riley D.E., Lang A.E. (1988) Dystonia. In *Recent advances in clinical neurology*, a cura di C. Kennard. Edinburgo: Churchill Livingstone. Volume 5: 175-200.

Rinaldi I., Mullins W.J., Delaney W.F., Fitzer P.M., Tornberg D.N. (1979) Computerized tomographic demonstration of rotational atlanto-axial fixation. *J. Neurosurg.*, 50: 115-119.

Rinne U.K. (1982) Brain neurotransmitter receptors in Parkinson's disease. In *Movement disorders*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworth Scientific, pp. 59-74.

Rinne U.K. (1985) Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. *Neurology*, 35: 1196-1198.

Rinne U.K. (1987) Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow-up. *Neurology*, 37: 826-828.

Rinne U.K. (1990) Early dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, in corso di stampa.

Rinne U.K., Lönnberg P., Koskinen V. (1981) Dopamine receptors in the parkinsonian brain. *J. Neural Transm.*, 51: 97-106.

Rinne U.K., Mölsä P. (1979) Levodopa with benserazide or

carbidopa in Parkinson disease *Neurology*, 29: 1584-1589.

Rinne U.K., Siirtola T., Sonninen V. (1978) L-Deprenyl treatment of on-off phenomena in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.*, 43: 253-262.

Rinne U.K., Sonninen V. (1972) Acid monoamine metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 22: 62-69.

Rinne U.K., Sonninen V., Laaksonen H. (1979) Responses of brain neurochemistry to levodopa treatment in Parkinson's disease. In *The extrapyramidal system and its disorders*, a cura di L.J. Poirier, T.L. Sourkes, P.J. Bédard. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 24: 259-274.

Rinne U.K., Sonninen V., Siirtola T., Marttila R. (1980) Long-term responses of Parkinson's disease to levodopa therapy. *J. Neural Transm. Suppl.*, 16: 149-156.

Rinvik E. (1965) The corticorubral projection in the cat. Further observations. *Exp. Neurol.*, 12: 278-291.

Rinvik E., Grofová I. (1970) Observations on the fine structure of the substantia nigra of the cat. *Exp. Brain Res.*, 11: 229-248.

Rinvik E., Walberg F. (1963) Demonstration of a somatotopically arranged corticorubral projection in the cat. An experimental study with silver methods. *J. Comp. Neurol.*, 120: 393-407.

Riopelle R.J. (1987) Bromocriptine and the clinical spectrum of Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.*, 14: 455-459.

Robe E., Brumlik J., Moore P. (1960) A study of spastic dysphonia. *Laryngoscope*, 70: 219-245.

Roccatagliata G., Pizio N., Farinini D., Firpo M.P., Bartolini A., Bacigalupo F., Albano C. (1983) Effet de la fenfluramine dans la chorée de Huntington. *Rev. Neurol. (Paris)*, 139: 589-592.

Rodda R.A. (1981) Cerebellar atrophy in Huntington's disease. *J. Neurol. Sci.*, 50: 147-157.

Roger H. (1866) Observations et considérations sur la chorée, sur le rhumatisme du coeur, chez les enfants. *Archives Générales de Médecine*, 11: 26-42, 148-178.

Rogers J.D., Brogan D., Mirra S.S. (1985) The nucleus basalis of Meynert in neurological disease: a quantitative morphological study. *Ann. Neurol.*, 17: 163-170.

Rogers M.W., Chan C.W.Y. (1988) Motor planning is impaired in Parkinson's disease. *Brain Res.*, 438: 271-276.

Romansky K.V., Usunoff K.G. (1985) The fine structure of the subthalamic nucleus in the cat. I. Neuronal perikarya. *J. Hirnforsch.*, 26: 259-273.

Romanul F.C.A., Fowler H.L., Radvany J., Feldman R.G., Feingold M. (1977) Azorean disease of the nervous system. *N. Engl. J. Med.*, 296: 1505-1508.

Romero F., Gonzalez F., Codina A., De Castro J.L. (1975) Methysergide and myoclonus. *Lancet*, 1: 395-396.

Rondot P. (1983) Involuntary movements and neurotransmitters. *Neuropediatrics*, 14: 59-65.

Rondot P., Ben Hamida M. (1968) Myoclonies du voile et myoclonies squelettiques. Étude clinique et anatomique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 119: 59-83.

Rondot P., de Recondo J., Davous P., Fredy D., Roux F.X. (1982) Rigidité extra-pyramidale avec dystonie, atrophie optique et atteinte bilaterale du putamen chez un adolescent. Forme juvenile de la maladie de Leigh. *Rev. Neurol. (Paris)*, 138: 143-148.

Roos R.A.C. (1986) Neuropathology of Huntington's chorea. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 315-326.

Roos R.A.C., Buruma J.S., Bruyn G.W., Kemp B., Van der Velde E.A. (1982) Tiapride in the treatment of Huntington's chorea. *Acta Neurol. Scand.*, 65: 45-50.

Roos R.A.C., Pruyt J.F.M., De Vries J., Bots G.T.A.M. (1985) Neuronal distribution in the putamen in Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 422-425.

Rosegay H. (1944) An experimental investigation of the connections between the corpus striatum and substantia nigra in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 80: 293-321.

Rosen J.A. (1964) Paroxysmal choreoathetosis associated with perinatal hypoxic encephalopathy. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 11: 385-387.

Rosen P.B., Stevens R. (1983) Action myoclonus in lithium toxicity. *Ann. Neurol.*, 13: 221-222.

Rosenbach O. (1876) Ist man berechtigt, den 'Athetose' genannten Symptomenkomplex durch einen besonderen Namen auszuzeichnen? *Virchows Arch. Path. Anat.*, 68: 85-101.

Rosenbaum D. (1941) Psychosis with Huntington's chorea. *Psychiat. Quart.*, 15: 93-99.

Rosenberg R.N. (1981) Striatonigral degeneration (Joseph disease). In *Neurogenetic directory, part I*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North-Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 42: 261-263.

Rosenberg R.N., Nyhan W.L., Bay C., Shore P. (1976) Autosomal dominant striatonigral degeneration. *Neurology*, 26: 703-714.

Rosenberg R.N., Nyhan W.L., Coutinho P., Bay C. (1978) Joseph's disease: an autosomal dominant neurological disease in the Portuguese of the United States and the Azores islands. In *The inherited ataxias: biochemical, viral, and pathological studies*, a cura di R.A.P. Kark, R.N. Rosenberg, L.J. Schut. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 21: 33-57.

Rosenblum A.M., Montgomery E.B. (1980) Exacerbation of parkinsonism by methyldopa. *J. Am. Med. Assoc.*, 244: 2727-2728.

Ross M.E., Jacobson I.M., Dienstag J.L., Martin J.B. (1985) Late onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings. *Ann. Neurol.*, 17: 411-413.

Rossor M.N., Watkins J., Brown M.J., Reid J.L., Dollery C.T. (1980) Plasma levodopa, dopamine and therapeutic response following levodopa therapy in parkinsonian patients. *J. Neurol. Sci.*, 46: 385-392.

Roth D.C. (1850) *Histoire de la masculation irrésistible ou de la chorée anormale*. Parigi: Germer-Baillière.

Roth R.H., Walters J.R., Aghajanian G.K. (1973) Effect of impulse flow on the release and synthesis of dopamine in the rat striatum. In *Frontiers in catecholamine research*, a cura di E. Usdin, S.H. Snyder. Oxford: Pergamon, pp. 567-574.

Rothmann M. (1907) Über die physiologische Wertung der corticospinalen (Pyramiden-)Bahn. Zugleich ein Beitrag zur Frage der elektrischen Reizbarkeit und Funktion der Extremitätenregion der Großhirnrinde. *Archiv für Anatomie und Physiologie. II. Physiologische Abteilung. Archiv für Physiologie*, 31: 217-275.

Rothmann M. (1915) Demonstration zu den Zwangsbewegungen des Kindesalters. *Neurologische Centralblatt*, 34: 444-445.

Rothwell J.C., Obeso J.A. (1987) The anatomical and physiological basis of torsion dystonia. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 313-331.

Rothwell J.C., Obeso J.A., Marsden C.D. (1983a) Pathophysiology of dystonias. In *Motor control mechanisms in health and disease*, a cura di J.E. Desmedt. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 39: 851-863.

Rothwell J.C., Obeso J.A., Traub M.M., Marsden C.D. (1983b) The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46: 35-44.

Rothwell J.C., Traub M.M., Day B., Obeso J.A., Thomas P.K., Marsden C.D. (1982) Manual motor performance in a deafferented man. *Brain*, 105: 515-542.

Rothwell J.C., Traub M.M., Marsden C.D. (1979) Primary writing tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 22: 1106-1114.

Rotrosen J., Stanley M., Kuhun C., Wazer D., Gershon S. (1980) Experimental dystonia induced by quaternary chlorpromazine. *Neurology*, 30: 878-881.

Roussy G. (1911) Sensibilité. In *La pratique neurologique*, a cura di P. Marie. Parigi: Masson, pp. 274-379.

Rouzaire-Dubois B., Hammond C., Hamon B., Féger J. (1980) Pharmacological blockade of the globus pallidus-induced inhibitory response of subthalamic cells in the rat. *Brain Res.*, 200: 321-329.

Rouzaire-Dubois B., Scarnati E. (1987) Pharmacologic study of the cortically-induced excitation of subthalamic nucleus neurons in the rat: evidence for amino acids as putative neurotransmitters. *Neuroscience*, 21: 429-440.

Rouzaire-Dubois B., Scarnati E., Hammond C., Crossman A.R., Shibazaki T. (1983) Microiontophoretic studies on the nature of the neurotransmitter in the subthalamo-entopeduncular pathway of the rat. *Brain Res.*, 271: 11-20.

Roy M., Boyer L., Barbeau A. (1983) A prospective study of 50 cases of familial Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.*, 10: 37-42.

Roy S., Datta O.K., Hirano A., Ghatak N.R., Zimmerman H.M. (1974) Electron microscopic study of neurofibrillary tangles in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 29: 175-179.

Roy S., Wolman L. (1969) Ultrastructural observations in parkinsonism. *J. Pathol.*, 99: 39-44.

Royce G.J. (1978a) Autoradiographic evidence for a discontinuous projection to the caudate nucleus from the centromedian nucleus in the cat. *Brain Res.*, 146: 145-150.

Royce G.J. (1978b) Cells of origin of subcortical afferents to the caudate nucleus: a horseradish peroxidase study in the cat. *Brain Res.*, 153: 465-475.

Royce G.J. (1983) Single thalamic neurons which project to both rostral cortex and caudate nucleus studied with the fluorescent double labeling method. *Exp. Neurol.*, 79: 773-784.

Royce G.J., Bromley S. (1984) Fluorescent double labeling studies of thalamostriatal and corticostriatal neurons. In *The basal ganglia. Structure and function*, a cura di J.S. McKenzie, R.E. Kemm, L.N. Wilcox. New York: Plenum, pp. 131-146.

Royce G.J., Laine E. (1984) Efferent connections of the caudate nucleus, including cortical projections of the striatum and other basal ganglia: an autoradiographic and horseradish peroxidase investigation in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 226: 28-49.

Royce G.J., Mourey R.J. (1985) Efferent connections of the centromedian and parafscicular thalamic nuclei: an autoradiographic investigation in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 235: 277-300.

Ruberg M., Javoy-Agid F., Hirsch E., Scatton B., Lheureux R., Hauw J.J., Duyckaerts C., Gray F., Morel-Maroger A., Rascol A., Serdaru M., Agid Y. (1985) Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.*, 18: 523-529.

Ruch T.C. (1965) The cerebral cortex: its structure and motor functions. In *Physiology and biophysics*, diciannovesima edizione, a cura di T.C. Ruch, H.D. Patton. Philadelphia: W.B. Saunders Company, pp. 252-279.

Rushworth G. (1960) Spasticity and rigidity. An experimental study and review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 23: 99-118.

Rushworth G. (1961) The gamma system in parkinsonism. *International Journal of Neurology (Montevideo)*, 2: 34-50.

Rushworth G. (1962) Muscle tone and the muscle spindle. In *Clinical neurology*, a cura di D. Williams. Londra: Butterwoths. *Modern Trends in Neurology*, pp. 36-56.

Rutgers A.W.F., Lakke J.P.W.F., Paans A.M.J., Vaalburg W., Korf J. (1987) Tracing of dopamine receptors in hemiparkinsonism with positron emission tomography. *J. Neurol. Sci.*, 80: 237-248.

Rye D.B., Saper C.B., Lee H.J., Wainer B.H. (1987) Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J. Comp. Neurol.*, 259: 483-528.

Sabra A.F., Hallett M. (1984) Action tremor with alternating activity in antagonist muscles. *Neurology*, 34: 151-156.

Sachs O. (1973) *Awakenings*, Londra: G. Duckworth.

Sacks O. (1985) *The man who mistook his wife for a hat*. Londra: G. Duckworth.

Sagar H.J., Cohen N.J., Corkin S., Growdon J.H. (1985) Dissociation among processes in remote memory. In *Memory dysfunctions: an integration of animal and human research from preclinical and clinical perspectives*, a cura di D.S. Olton, E. Gamzu, S. Corkin. New York: New York Academy of Sciences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 444: 533-535.

Sagar H.J., Cohen N.J., Sullivan E.V., Corkin S., Growdon J.H. (1988a) Remote memory function in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain*, 111: 185-206.

Sagar H.J., Sullivan E.V., Gabrieli J.D.E., Corkin S., Growdon J.H. (1988b) Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain*, 111: 525-539.

Sage J.I., Schuh L., Heikkila R.E., Duvoisin R.C. (1988a) Continuous duodenal infusions of levodopa: plasma concentrations and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 11: 36-44.

Sage J.I., Trooskin S., Sonsalla P.K., Heikkila R., Duvoisin R.C. (1988b) Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 24: 87-89.

Saito T. (1987) Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. *Eur. J. Pediatr.*, 146: 261-265.

Sakamoto H., Matsushita M., Nagumo Y. (1971) An autopsy case diagnosed as Huntington's chorea with severe degenerative changes in dentate nucleus. *Adv. Neurol. Sci. (Japan)*, 15: 794-795.

Sala E., Savoldi F. (1959) Contributo alla conoscenza delle forme ereditarie della malattia di Fahr. *Sistema Nervoso*, 11: 46-73.

Sanberg P.R., Pisa M., McGeer E.G. (1979) Strain differences and kainic acid neurotoxicity. *Brain Res.*, 166: 431-435.

Sanderson B. (1874) Note on the excitation of the surface of the cerebral hemispheres by induced currents. *Proc. Roy. Soc. London*, 22: 368-370.

Sandras C.M.S. (1851) *Traité pratique des maladies nerveuses*. Parigi: Germer-Baillière.

Sano T. (1910) Beitrag zur vergleichenden Anatomie der Substantia nigra, des Corpus Luysii und der Zona incerta, *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 27: 110-127, 274-283, 381-389, 476-488; 28: 26-34, 129-133, 269-278, 367-375.

Saper C.B., Loewy A.D. (1982) Projections of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat: evidence for additional extrapyramidal circuitry. *Brain Res.*, 252: 367-272.

Sapir S., Aronson A.E., Thomas J.E. (1986) Judgement of

voice improvement after recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia: clinicians vs. patients. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 95: 137-141.

Sar M., Stumpf W.E., Miller R.J., Chang K.J., Cuatrecasas P. (1978) Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord. *J. Comp. Neurol.*, 182: 17-38.

Sasaki K., Tanaka T. (1964) Phasic and tonic innervation of spinal alpha motoneurones from upper brain centers. *Jap. J. Physiol.*, 14: 56-66.

Sassin J.F. (1975) Drug-induced dyskinesia in monkeys. In *Primate models of neurological disorders*, a cura di B.S. Meldrum, C.D. Marsden. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 10: 47-54.

Satoh M., Itoh K., Mizuno N. (1979) Distribution of thalamocaudate neurons in the cat as demonstrated by horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.*, 34: 143-153.

Scarnati E., Campana E., Pacitti C. (1983) The functional role of the nucleus accumbens in the control of the substantia nigra: electrophysiological investigations in intact and striatum-globus pallidus lesioned rats. *Brain Res.*, 265: 249-257.

Scarzella L., Cantello R., Delsedime M., Gilli M., Pinessi M., Riccio A., Bergamasco B., Ruggieri S. (1985) Clinical trial on the therapeutic activity of dihydroergokryptine in parkinsonisms: preliminary results. *Curr. Ther. Res.*, 38: 432-440.

Schachter M., Blackstock J., Dick J.P.R., George R.J.D., Marsden C.D., Parkes J.D. (1979) Lisuride in Parkinson's disease. *Lancet*, 2: 1129.

Scheinberg I.H., Gitlin D. (1952) Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science*, 116: 484-485.

Scheinberg I.H., Sternlieb I. (1960) Copper metabolism. *Physiol. Rev.*, 12: 355-381.

Scheinberg I.H., Sternlieb I. (1984) *Wilson's disease*. Philadelphia: W.B. Saunders. *Major problems in internal medicine*, collana a cura di L.H. Smith. Volume 23.

Scheinberg I.H., Sternlieb I., Walshe J.M. (1986) Wilson's disease and Kayser-Fleischer rings. *Ann. Neurol.*, 19: 613-614.

Schell G.R., Strick P.L. (1984) The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J. Neurosci.*, 4: 539-560.

Schenck E., Kruschke U. (1975) Familiäre progressive Dystonie mit Tagesschwankungen. Fallbeschreibung. Erfolgreiche Behandlung mit L-Dopa. *Klinische Wochenschrift*, 53: 779-780.

Schenk à Grafenberg I.G. (1609) *Observationum medicarum, rarum, novarum, admirabilium et monstrosarum*. Francoforte: M. Becker.

Schilder P. (1920) Studien über Bewegungsstörungen. III. Über die motorischen Symptome der chronischen Chorea und über Störungen des Bewegungsbeginnes. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 61: 203-218.

Schmidle C.J., Mansfield R.C. (1956) The administration of olefins. IV. The formation of 1-alkyl-4-aryl-1,2,3,6-tetrahydropyridines. *J. Am. Chem.*, 78: 425-428.

Schneider E., Hubener K., Fischer P.A. (1983) Treatment of Parkinson's disease with 8-alpha-amino-ergoline, CU 32-085. *Neurology*, 33: 468-472.

Schneider R. (1949) Ein Beitrag zur Ontogenese der Basalganglien des Menschen. *Anatomischen Nachrichten*, 1: 115-137.

Schochet S.S., Wyatt R., McCormick W.F. (1970) Intracytoplasmatic acidophilic granules in the substantia nigra. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 22: 550-555.

Schultz D.R., Barthal J.S., Garrett M.C. (1977) Western equine encephalitis with rapid onset of parkinsonism. *Neurology*, 27: 1095-1097.

Schulz A. (1908) Beitrag zur pathologischen Anatomie der Chorea chronica progressiva (hereditaria Huntington). *Charité-Ann.*, 32: 189-201.

Schwab R.S., Amador L.V., Lettvin J.Y. (1951) Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 76: 251-253.

Schwab R.S., Chafetz M.E., Walker S. (1954) Control of two simultaneous voluntary motor acts in normals and parkinsonism. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 75: 591-598.

Schwab R.S., England A., Poskanzer D.C., Young R.R. (1969) Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 208: 1168-1170.

Schwab R.S., England A.C., Peterson E. (1959) Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology*, 9: 65-72.

Schwab R.S., Leigh D. (1939) Parpanit in the treatment of Parkinson's disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 139: 629-634.

Schwalbe W. (1908) *Eine eigentümliche tonische Krampfform mit hysterischen Symptomen*. Tesi inaugurale di dottorato presso la facoltà di medicina e chirurgia. Berlino: G. Schade.

Schwarcz R., Köhler C., Fuxe K., Hökfelt T., Goldstein M. (1979) On the mechanism of selective neuronal degeneration in the rat brain: studies with ibotenic acid. In *Huntington's disease*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 655-668.

Schwarcz R., Whetsell W.O., Mangano R.M. (1983) Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science*, 219: 316-318.

Schwartz W.J., Hutchinson H.T., Berg B.O. (1981) Computerized tomography in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease). *Ann. Neurol.*, 10: 268-271.

Schwartzman J., McDonald D., Perillo L. (1948) Sydenham's chorea: report of 140 cases and review of the literature. *Arch. Pediatr.*, 65: 6-24.

Schwyn R.C., Fox C.A. (1974) The primate substantia nigra: a Golgi and electron microscopic study. *J. Hirnforsch.*, 15: 95-126.

Scigliano G., Giovannini P., Girotti F., Grassi M.P., Caraceni T., Schechter P.J. (1984) Gamma-vinyl GABA treatment of Huntington's disease. *Neurology*, 34: 94-96.

Scott A.B. (1981) Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophtalmol. Soc.*, 79: 734-770.

Scott A.B. (1984) Injection treatment of endocrine orbital myopathy. *Doc. Ophtalmol.*, 58: 141-145.

Scott A.B. (1988) Antitoxin reverses botulinum side effects. *Eye*, 2: 29-32.

Scott A.B., Kennedy R.A., Stubbs M.A. (1985) Botulinum toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch. Ophtalmol.*, 103: 347-350.

Scott A.B., Kraft S.P. (1985) Botulinum toxin in the mana gement of lateral rectus paresis. *Ophtalmology*, 92: 676-683.

Scully R.E., Mark E.J., McNeely B.U. [curatori] (1985) Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-1985. *N. Engl. J. Med.*, 313: 739-748.

Sechi G.P., Demontis., Rosati G. (1985) Relation between Meige syndrome and alpha-methyldopa-induced parkinsonism. *Neurology*, 35: 1668-1669.

Sechi G.P., Tanda F., Mutani R. (1984) Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa. *Neurology*, 34: 249-251.

Sée G. (1850) De la chorée. *Bulletin de l'Académie de Médecine (Paris)*, 15: 343-344.

Seegmiller J.E., Rosenbloom F.M., Kelly W.N. (1967) Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science*, 155: 1682-1684.

Seeman P. (1988) Tardive dyskinesia, dopamine receptors,

and neuroleptic damage to cell membranes. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 8: 3S-9S.

Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., Wong K. (1976) Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature (London)*, 261: 717-718.

Segawa M., Hosaka A., Miyagawa F., Nomura Y., Imai H. (1976) Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge, S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 215-233.

Segawa M., Nomura Y., Kase M. (1986) Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 529-539.

Segawa M., Ohmi K., Itoh S., Aoyama M., Hayakawa H. (1971) Childhood basal ganglia disease with remarkable response to l-Dopa, 'hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation'. *Shinryo*, 24: 667-672.

Seignot M.J.N. (1961) Un cas de maladie des tics de Gilles de la Tourette gueri par le R-1625. *Annales Médico-Psychologiques*, 119: 578-579.

Seitelberger F. (1952) Eine unbekannte Form von infantiler Lipoid-Speicher-Krankheit des Gehirns. In *Proceedings of the first international congress of neuropathology*. Torino: Rosenberg & Sellier. Volume 3: 323-333.

Seitelberger F. (1957) Zur Morphologie und Histochemie der degenerativen Axonveränderungen im Zentralnervensystem. In *Proceedings of the third international congress of neuropathology*. Bruxelles, pp. 127-147.

Seitelberger F. (1966) Die Hallervorden-Spatzsche Krankheit. *Nervenarzt*, 37: 482-493.

Seitelberger F., Gross H. (1957) Über eine spätinfantile Form der Hallervorden-Spatzschen Krankeit. II. Mitteilung. Histochemische Befunde, Erörterung der Nosologie. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 176: 104-125.

Seitelberger F., Jellinger K. (1977) Neuroaxonal dystrophy and Hallervorden-Spatz disease. In *Scientific approaches to clinical neurology*, a cura di E.S. Goldensohn, S.H. Appel. Philadelphia: Lea & Febiger. Vol. 2: 1052-1072.

Selby G. (1987) Stereotactic surgery. In *Handbook of Parkinson's disease*, a cura di W.C. Koller. New York: M. Dekker, pp. 421-435.

Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S. (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J. Neurosci.*, 5: 776-794.

Sellin L.C. (1981) The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. *Med. Biol.*, 59: 11-20.

Semenova T.P., Gromova E.A., Grischenko N.I., Nesterova I.V., Kukjkov A.V., Smirnova G.N., Tretyak T.M., Bragin A.G., Vinogradova O.S. (1987) Behavioural, biochemical and histochemical effects of locus coeruleus transplantation in rats with neurotoxic lesions of the catecholaminergic system. *Neuroscience*, 22: 993-1002.

Seroogy K.B., Mehta A., Fallon J.H. (1987) Neurotensin and cholecystokinin coexistence within neurons of the ventral mesencephalon: projections to forebrain. *Exp. Brain Res.*, 68: 277-289.

Serra S., Xerra A., Arena A. (1986) Amyotrophic choreaacanthocytosis: a new observation in southern Europe. *Acta Neurol. Scand.*, 73: 481-486.

Sethi K.D., Adams R.J., Loring D.W., ElGammal T. (1987) Clinical, neuropsychological and magnetic resonance imaging in Hallervorden-Spatz syndrome. *Ann. Neurol.*, 22: 146-147.

Sethy V.H., van Woerth M.H. (1974) Modification of striatal acetylcholine concentration by dopamine receptor agonists and antagonists. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 8: 13-28.

Shahani B.T. (1984) Tremor associated with peripheral neuropathy. In *Movement disorders: tremor*, a cura di L.J. Findley, R. Capildeo. Londra: Macmillan.

Shahani B.T., Young R.R. (1976) Asterixis. A disorder of neural mechanisms underlying sustained muscle contraction. In *The motor system. Neurophysiology and muscle mechanisms*, a cura di M. Shahani. Amsterdam: Elsevier, pp. 589-602.

Shahani B.T., Young R.R. (1978) Action tremors: a clinical neurophysiological review. In *Physiological tremor, pathological tremor and clonus*, a cura di J.E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 5: 129-137.

Shapiro A.K., Shapiro E. (1982a) Tourette syndrome: history and present status. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 17-23.

Shapiro A.K., Shapiro E. (1982b) Clinical efficacy of haloperidol, pimozide, penfluridol, and clonidine in the treatment of Tourette syndrome. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 383-386.

Shapiro A.K., Shapiro E. (1984) Controlled study of pimozide vs. placebo in Tourette's syndrome. *J. Am. Acad. Child Psychiat.*, 23: 161-173.

Sharma J.N., Snider S.R., Fahn S., Hiesiger E. (1979) Anoxic myoclonus in the rat. In *Cerebral hypoxia and its consequences*, a cura di S. Fahn, J.N. Davis, L.P. Rowland. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 26: 181-189.

Sharpe J.A., Newcastle N.B., Lloyd K.G. (1973) Striatonigral degeneration: response to levodopa therapy with pathological and neurochemical correlation. *J. Neurol. Sci.*, 19: 275-296.

Sheehan D.V., Claycomb J.B., Kouretas N. (1980) Monoamine oxidase inhibitors: prescription and patient management. *Int. J. Psychiatr. Med.*, 10: 99-121.

Sheehy M.P., Marsden C.D. (1980) Trauma and pain in spasmodic torticollis. *Lancet*, 1: 777-778.

Sheehy M.P., Marsden C.D. (1982) Writer's cramp - a focal dystonia. *Brain*, 105: 461-480.

Sheehy M.P., Rothwell J.C., Marsden C.D. (1988) Writer's cramp. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 457-472.

Shelesnyak M.C. (1954) Ergotoxine inhibition of deciduoma formation and its reversal by progesterone. *Am. J. Physiol.*, 179: 301-304.

Shen R.-S., Abell C.W., Gessner W., Brossi A. (1985) Serotonergic conversion of MPTP and dopaminergic accumulation of MPP^+. *FEBS Lett.*, 189: 225-230.

Sherrington C.S. (1898) Decerebrate rigidity, and reflex coordination of movements. *J. Physiol. (London)*, 22: 319-332.

Sherrington C.S. (1909) On plastic tonus and proprioceptive reflexes. *Q. J. Exp. Physiol.*, 2: 109-156.

Sherrington C.S. (1919) Note on the history of the word tonus as a physiological term. In *Contribution to medical and biological research*, volume 1, a cura di P.B. Hoeber. New York: Hafner. 1: 261-285.

Shibasaki H., Motomura S., Yamishita Y., Shii H., Kuroiwa Y. (1981) Periodic syncronous discharge and myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic application of jerk-locked averaging method. *Ann. Neurol.*, 9: 150-156.

Shibasaki H., Shima F., Kuroiwa Y. (1978) Clinical studies of movement-related cortical potential (MP) and the relationship between the dentatorubrothalamic pathway and readiness potential (RP). *J. Neurol.*, 219: 15-25.

Shibasaki H., Yamishita Y., Neshige R., Tobimatsu S., Fukui R. (1985) Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy. *Brain*, 108: 225-240.

Shik M.L., Severin F.V., Orlovsky G.N. (1966) Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. *Biofizika*, 11: 659-666.

Shimazu H., Hongo T., Kubota K. (1962) Two types of central influences on gamma motor system. *J. Neurophysiol.*, 25: 309-323.

Shinozaki H., Konishi S. (1970) Actions of several antihelmintics and insecticides on rat cortical neurones. *Brain Res.*, 24: 368-371.

Shinozaki H., Shibuya I. (1976) Effects of kainic acid analogues on crayfish opener muscle. *Neuropharmacology*, 15: 145-147.

Shipp T., Mueller P., Zwitman D. (1980) Intermittent abductory dysphonia. *J. Speech Hear. Dis.*, 45: 283.

Shohami E., Evron S. (1985) Intrathecal morphine induces myoclonic seizures in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 56: 50-54.

Shorr N., Seiff S.R., Kopelmam J. (1985) The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am. J. Ophtalmol.*, 99: 542-546.

Shoulson I. (1979) Huntington's disease: overview of experimental therapeutics. In *Huntington's chorea*, a cura di T.N. Chase, N.S. Wexler, A. Barbeau. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 23: 751-757.

Shoulson I., Chase T.N., Robert E., Van Balgooy J.N. (1975a) Huntington's disease: treatment with imidazole-4-acetic acid. *N. Engl. J. Med.*, 293: 504-505.

Shoulson I., Glaubiger G.A., Chase T.N. (1975b) 'On-off' response: clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology*, 25: 1144-1148.

Shoulson I., Kartinel R., Chase T.N. (1976) Huntington's disease: treatment with dipropylacetic acid and gamma-aminobutyric acid. *Neurology*, 26: 61-63.

Shternberg E.Y. (1961) Certain aspects of the mental changes in Huntington's chorea. *Zh. Nevropat. Psikhiat. Korsakov*, 61: 400-410.

Shute C.C.D., Lewis P.R. (1965) Cholinesterase-containing pathways of the hindbrain: afferent cerebellar and centrifugal-cochlear fibres. *Nature (London)*, 205: 242-246.

Shute C.C.D., Lewis P.R. (1967) The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory, and subcortical projections. *Brain*, 90: 497-520.

Shy G.M., Drager G.A. (1960) A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 2: 511-527.

Sicard J.A., Hagenaud J. (1925) Paraspasm facial bilateral. *Rev. Neurol. (Paris)*, 32: 228-232.

Sider D., McVaugh M. (1979) Galen on tremor, palpitation, spasm, and rigor. *Trans. Stud. Coll. Physicians (Philadelphia)*, 1: 183-210.

Siegfried B., Bures J. (1978) Asymmeetry of EEG arousal in rats with unilateral 6-hydroxydopamine lesions of substantia nigra: quantification of neglect. *Exp. Neurol.*, 62: 173-190.

Siegfried J. (1987) Therapeutic value of Madopar HBS: judgement after 2 years experience. *Eur. Neurol.*, 27 (Suppl. 1): 98-104.

Sigwald J., Bouttier D., Raymondeaud C., Piot C. (1959) Quatre cas de dyskinésie facio-bucco-linguo-masticatrice à évolution prolongeé secondaire à un traitement par les neuroleptiques. *Rev. Neurol. (Paris)*, 100: 751-755.

Silfverskiold B.P. (1986) Rhythmic myoclonias including spinal myoclonus. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 275-285.

Silverstein F.S., Johnston M.V., Hutchinson R.J., Edwards M.L. (1985) Lesch-Nyhan syndrome: CSF neurotransmitter abnormalities. *Neurology*, 35: 907-911.

Simon H., Le Moal M., Calas A. (1979) Efferents and afferents of the ventral tegmental-A10 region studied after local injection of [^{3}H]leucine and horseradish peroxidase. *Brain Res.*, 178: 17-40.

Simon H., Le Moal M., Galey D., Cardo B. (1976) Silver impregnation of dopaminergic systems after radiofrequency lesions of the rat ventral tegmentum. *Brain Res.*, 115: 215-231.

Simons R.C. (1980) The resolution of the Latah paradox. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 168: 195-206.

Singer H.S., Butler I.J., Tune L.E., Seifert W.D., Coyle J.T. (1982) Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann. Neurol.*, 12: 361-366.

Smith I.S., Furness P., Thomas P.K. (1984) Tremor in peripheral neuropathy. In *Movement disorders: tremor*, a cura di L.J. Findley, R. Capildeo. Londra: Macmillan.

Smith J.K. (1975) Dentatorubropallidoluysian atrophy. In *System disorders and atrophies. Part 1*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, J.M.B.V. DeLong. Amsterdam: North-Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 21: 519-534.

Smith J.K., Gonda V.E., Malamud N. (1958) Unusual form of cerebellar ataxia: combined dentato-rubral and pallido-luysian degeneration. *Neurology*, 8: 205-209.

Smith J.M., Baldessarini R. (1980) Changes in prevalence, severity and recovery in tardive dyskinesia with age. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37: 1368-1375.

Smith M.T., Ekstrom G., Sandy M.S., Di Monte D. (1987) Studies on the mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine cytotoxicity in isolated hepatocytes. *Life Sci.*, 40: 741-748.

Smith R.G., Andrews M.L. (1983) Spastic dysphonia: a perceptual test of recurrent laryngeal nerve section. *J. Commun. Dis.*, 16: 19-30.

Smith S., Butters N. White R., Lyon L., Granholm E., (1988) Priming semantic relations in patients with Huntington's disease. *Brain and Language*, 33: 27-40.

Smith Y., Parent A. (1986a) Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience*, 18: 347-371.

Smith Y., Parent A. (1986b) Neuropeptide Y-immunoreactive neurons in striatum of cat and monkey: morphological characteristics, intrinsic organization and co-localization with somatostatin. *Brain Res.*, 372: 241-252.

Smith Y., Parent A. (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res.*, 453: 353-356.

Smith Y., Parent A., Kerkérian L., Pelletier G. (1985) Distribution of neuropeptide Y-immunoreactivity in the basal forebrain and upper brainstem of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J. Comp. Neurol.*, 236: 71-89.

Snyder S.H., D'Amato R.J. (1986) MPTP: a neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology*, 36: 250-258.

Sohn D., Levine S. (1971) Hypertrophy of the olives: a report on 43 cases. In *Progress in neuropathology*, a cura di H.M. Zimmermann. New York: Grune & Stratton, vol. 1: 202-217.

Solimena M., Folli F., Denis-Donini S., Comi G.C., Pozza G., De Camilli P., Vicari A.M. (1988) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome,

epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 318: 1012-1020.

Sömmering S.T. (1788) *Vom Hirn und Rückenmark*, Mainz: Winkopp.

Somogyi P., Bolam J.P., Smith A.D. (1981) Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *J. Comp. Neurol.*, 195: 567-584.

Somogyi P., Smith A.D. (1979) Projection of neostriatal spiny neurons to the substantia nigra. Application of a combined Golgi-staining and horseradish peroxidase transport procedure at both light and electron microscopic levels. *Brain Res.*, 178: 3-15.

Sorbi S., Blass J.P. (1982) Abnormal activation of pyruvate dehydrogenase in Leigh's disease fibroblasts. *Neurology*, 32: 555-558.

Sotelo C., Alvarado-Mallart R.M. (1987) Embryonic and adult neurones interact to allow Purkinje cell replacement in mutant cerebellum. *Nature (London)*, 327: 421-423.

Souques M.A. (1921a) Rapport sur les syndromes parkinsoniens. *Rev. Neurol. (Paris)*, 37: 534-573.

Souques M.A. (1921b) Des douleurs dans la paralyse agitante. *Rev. Neurol. (Paris)*, 37: 629-633.

Spatz H. (1923) Die Substantia nigra und das extrapyramidalmotorische system. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 77: 275-296.

Spatz H. (1924) Zur Ontogenese des Striatum und des Pallidum. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 81: 185-188.

Spatz H. (1930) Ergebnis der anatomischen Untersuchung von 70 Fällen von Encephalitis epidemica. *Zentralblatt für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 56: 435-437.

Spencer H.R. (1938) Pharingeal and laryngeal nystagmus. *Lancet*, 1: 227.

Spencer H.R. (1886a) Pharingeal and laryngeal 'nystagmus'. *Lancet*, 2: 702-704.

Spencer H.R. (1886b) Pharingeal and laryngeal 'nystagmus'. *Lancet*, 2: 758.

Spencer P.S., Nunn P.B., Hugon J., Ludolph A., Roy D.N. (1986) Motor neurone disease on Guam: possible role of a food neurotoxin. *Lancet*, 1: 965.

Spiegel E. (1919) Die Kerne im Vorderhirn der Säuger. *Arbeiten aus dem neurologischen Institut der Universität Wien (Obersteiner Arbeiten)*, 22: 418-497.

Spiegel E.A., Wycis H.T. (1950) Pallidothalamotomy in chorea. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 64: 295-296.

Spiegel E.A., Wycis H.T. (1952) *Stereoencephalotomy (thalamotomy and related procedures). I. Methods and stereotaxic atlas of the human brain.* New York: Grune and Stratton.

Spiegel E.A., Wycis H.T. (1954) Ansotomy in paralysis agitans. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 71: 598-614.

Spiegel E.A., Wycis H.T., Baird H.W. (1958) Long-range effects of electropalliodensotomy in extrapyramidal and convulsive disorders. *Neurology*, 8: 734-740.

Spiegel E.A., Wycis H.T., Marks M., Lee A.J. (1946) Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 106: 349-359.

Spiegel E.A., Wycis H.T., Skekely E., Adams J., Flanagam M., Baird H. (1963) Campotomy in various extrapyramidal disorders. *J. Neurosurg.*, 20: 871-881.

Spokes E.G.S. (1980) Neurochemical alterations in Huntington's chorea. A study of post-mortem brain tissue. *Brain*, 103: 179-210.

Staal-Schreinemakers A.L., Wesseling H., Kamphuis D.J., van den Burg W., Lakke J.P.W.F. (1986) Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 36: 291-293.

Stadlan E.M., Duvoisin R., Yahr M.D. (1966) The pathology of parkinsonism. In *Proceedings of the 5th international congress of neuropathology*, a cura di F. Lüthy, A. Bischoff. Amsterdam: Excerpta Medica. *International Congress Series*, 100: 569-571.

Stadler H., Lloyd K.G., Gadea-Ciria M., Bartholini G. (1973) Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal by apomorphine. *Brain Res.*, 55: 476-480.

Stahl S.M., Leenders K.L., Bowery N.G. (1986) Imaging neurotransmitters and their receptors in living brain by positron emission tomography. *Trends Neurosci.*, 9: 241-245.

Stahl S.M., Wets K.M. (1988) Recent advances in drug delivery technology for neurology. *Clin. Neuropharmacol.*, 11: 1-17.

Stahl S.M., Berger P.A. (1982) Bromocriptine, physostigmine, and neurotransmitter mechanisms in the dystonias. *Neurology*, 32: 889-892.

Stahl S.M., Thornton J.E., Simpson M.L., Berger P.A., Napoliello M.J. (1985) Gamma-vinyl-GABA treatment of tardive dyskinesia and other movement disorders. *Biol. Psychiat.*, 20: 888-893.

Staines W.A., Atmadja S., Fibiger H.C. (1981) Demonstration of a pallido-striatal pathway by retrograde transport of HRP-labeled lectin. *Brain Res.*, 206: 446-450.

Staines W.A., Fibiger H.C. (1984) Collateral projection of neurons of the rat globus pallidus to the striatum and substantia nigra. *Exp. Brain Res.*, 56: 217-220.

Staines W.A., Nagy J.I., Vincent S.R., Fibiger H.C. (1980) Neurotransmitters contained in the efferents of the striatum. *Brain Res.*, 194: 391-402.

Starlinger J. (1895) Die Durchschneidung beider Pyramiden beim Hunde. *Neurologische Centralblatt*, 14: 390-394.

Starosta-Rubinstein S., Young A.B., Kluin K., Hill G., Aisen A.M., Gabrielsen T., Brewer G.J. (1987) Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease: correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 44: 365-370.

Starzl T.E., Giles G., Lilly J.R., Takagi H., Martineau G., Schroter G., Halgrimson C.G., Penn I., Putnam C.W. (1971) Indications for orthotopic liver transplantation: with particular reference to hepatomas, biliary atresia, cirrhosis, Wilson's disease, and serum hepatatis. *Transplant. Proc.*, 3: 308-312.

Steck H. (1954) Le syndrome extra-pyramidal et diencéphalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil. *Ann. Médico-psychol.*, 112: 737-743.

Steel C.M., O'Duffey J., Brown S.S. (1967) Clinical effects and treatment of imipramine and amitriptyline poisoning in children. *Brit. Med. J.*, 3: 663-667.

Steele J.C. (1972) Progressive supranuclear palsy. *Brain*, 95: 693-704.

Steele J.C., Guzman T. (1987) Observations about amyotrophic lateral sclerosis and the parkinsonism-dementia complex of Guam with regard to epidemiology and etiology. *Can. J. Neurol. Sci.*, 14: 358-362.

Steele J.C., Richardson J.C., Olszewski J. (1964) Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 10: 333-358.

Steindler D.A., Deniau J.M. (1980) Anatomical evidence for collateral branching of substantia nigra neurons: a combined horseradish peroxidase and [^{3}H] wheat germ agglutinin axonal

transport study in the rat. *Brain Res.*, 196: 228-236.

Stell R., Thompson P.D., Marsden C.D. (1988) Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 51: 920-923.

Steno N. (1669) *Discours de Monsieur Stenon, sur l'anatomie du cerveau, à Messieurs de l'assembée, qui fait chez Monsieur Thevenot*. Parigi: R. de Ninville.

Sterling W. (1924) Le type spasmodique tétanoide et tétaniforme de l'encéphalite épidémique. Remarques sur l'épilepsie 'extrapyramidale'. *Rev. Neurol. (Paris)*, 42: 484-492.

Stern J., Ward A.A. (1960) Inhibition of the muscle spindle discharge by ventrolateral thalamic stimulation. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 3: 193-204.

Stern J., Ward A.A. (1962) Supraspinal and drug modulation of the alpha motos system. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 6: 404-413.

Stern M., Roffwarg H., Duvoisin R. (1968) The parkinsonian tremor in sleep. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 147: 202-210.

Stern M.M. (1949) Rhythmic palatopharyngeal myoclonus. Review, case report and significance. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 109: 48-53.

Stern Y., Langston J.W. (1985) Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology*, 35: 1506-1509.

Stern Y., Mayeux R., Rosen J., Ilson J. (1983) Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: a deficit in sequential and predictive voluntary movements. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 46: 145-151.

Sternlieb I. (1980) Copper and the liver. *Gastroenterology*, 78: 1615-1628.

Sternlieb I., Giblin D.R., Scheinberg H. (1987) Wilson's disease. In *Movement disorders 2*, a cura di C.D. Marsden, S. Fahn. Londra: Butterworths, pp. 288-302.

Sternlieb I., Scheinberg I.H. (1968) Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.*, 278: 352-359.

Stetson R.H., McDill J.A. (1923) Mechanisms of different types of movements. *Psychological Monographs*, 32: 18-45.

Stevens H. (1964) The syndrome of Gilles de la Tourette and its treatment. *Medical Annual (DC)*, 33: 277-279.

Stevens H. (1965) 'Jumping frenchmen of Maine'. Myriachit. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 12: 311-314.

Stevens H. (1971) Gilles de la Tourette and his syndrome by serenpidity. *Am. J. Psychiat.*, 128: 489-492.

Stevenson R.E., Taylor H.A., Parks S.E. (1978) B-galactosidase deficiency: prolonged survival in three patients following early central nervous system deterioration. *Clin. Genet.*, 13: 305-313.

Stewart P. (1898) Paralysis agitans; with an account of a new symptom. *Lancet*, 2: 1258-1260.

Stewart R.M., Baldessarini R.J. (1977) An animal model of myoclonus related to central serotoninergic neurons. In *Animal models in psychiatry and neurology*, a cura di I. Hanin, E. Usdin. New York: Pergamon, pp. 431-441.

Stewart R.M., Campbell A., Sperk G., Baldessarini R.J. (1979) Receptor mechanisms in increased sensitivity to serotonin agonists after dihydroxytryptamine shown by electronic monitoring of muscle twitches in the rat. *Psychopharmacology*, 60: 281-289.

Stibe C.M.H., Lees A.J., Kempster P.A., Stern G.M. (1988) Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet*, 1: 403-406.

Stibe C.M.H., Lees A.J., Stern G.M. (1987) Subcutaneous infusiuon of apomorphine and lisuride in the treatment of Parkinsonian on-off fluctuations. *Lancet*, 1: 871.

Stober T., Schimrigk K., Holzer G., Ziegler B. (1983) Quantitative evaluation of functional capacity during isoniazid therapy in Huntington's disease. *J. Neurol.*, 229: 237-245.

Stolov W.C. (1966) The concept of normal muscle tone, hypotonia and hypertonia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 47: 158-168.

Stone C.A., Porter C.C., Stavroski J.M., Ludden C.T., Totaro J.A. (1964) Antagonism of certain effects of catecholamine-depleting agents by antidepressant and related drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 144: 196-204.

Stone D.W. (1977) Evidence for a nondopaminergic action of amantadine. *Neurosci. Lett.*, 4: 343-346.

Strang R.R. (1965) Kemadrin in the treatment of parkinsonism: double blind and one year follow-up study. *Curr. Med. Drugs*, 5: 27-32.

Strang R.R. (1970) The etiology of Parkinson's disease. *Dis. Nerv. Syst.*, 6: 381-390.

Strauss H. (1929) Das Zusammenschrecken. Experimentellkinematographische Studie zur physiologie und Pathophysiologie der Reaktivbewegungen. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 39: 111-231.

Streit P., (1980) Selective retrograde labeling indicating the transmitter of neuronal pathways. *Science*, 205: 306-308.

Streit P., Knecht E., Cuénod M. (1979) Transmitter-specific retrograde labelling in the striato-nigral and raphe-nigral pathways. *Science*, 205: 306-308.

Streletzki F. (1961) Psychosen im Verlauf der Huntingtonischen Chorea unter besonderer Berücksichtigung der Wahnbildungen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten vereinigt mit Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 202: 202-214.

Strömberg I., Almqvist P., Bygdeman M., Finger T.E., Gerhardt G., Granholm A.-C., Mahalik T.J., Seiger A, Hoffer B., Olson L. (1988) Intracerebral xenografts of human mesencephalic tissue into athymic rats: immunocytochemical and in vivo electrochemical studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 8331-8334.

Strömberg I., Bygdeman M., Goldstein M., Seiger A.,Olson L. (1986) Human fetal substantia nigra grafted to the dopamine-denervated striatum of immunosuppressed rats: evidence for functional reinnervation. *Neurosci. Lett.*, 71: 271-276.

Strömberg I., Herrera-Marschitz M., Hultgren L., Ungerstedt U., Olson L. (1984) Adrenal medullary implants in the dopamine-denervated rat striatum. I. Acute catecholamine levels in grafts and host caudate as determined by HPLC-electrochemistry and fluorescence histochemical image analysis. *Brain Res.*, 297: 41-51.

Strömberg V., Svensson T.H. (1971) Further studies on the mode of action of amantadine. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 30: 161-171.

Strong G. (1952) Parkinson's syndrome following severe herpes ophtalmicus. *Brit. Med. J.*, 1: 533.

Strümpell A. (1898) Über die Westphalsche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, imbesondere bei Kindern. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 12: 115-149.

Strümpell A. (1915) Zur Kenntnis der sog. Pseudosklerose, der Wilsonschen Krankheit und verwandter Krankheitszustände (der amyostatische Symptomenkomplex). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 54: 207-254.

Stuss D.T., Benson D.F. (1986) *The frontal lobes*. New York: Raven.

Suchowersky O., Calne D.B. (1988) Non-dystonic causes of torticollis. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden,

D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 501-508.

Suchy I., Rinne U.K., Wachtel H. (1986) Time course and dose response after the partial dopamine-agonist terguride in patients with Parkinson's disease. In *Parkinson's disease*, a cura di M.D. Yahr, K.J. Bergmann. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 45: 577-582.

Sugimoto T., Hattori T. (1983) Confirmation of thalamosubthalamic projections by electron microscopic autoradiography. *Brain Res.*, 264: 335-339.

Sugimoto T., Hattori T., Mizuno N., Itoh K., Satoh M. (1983) Direct projections from the centre median-parafascicular complex to the subthalamic nucleus in the cat and rat. *J. Comp. Neurol.*, 214: 209-216.

Sugimoto T., Itoh K., Yasui Y., Kaneko T., Mizuno N. (1985) Coexistence of neuropeptides in projection neurons in the thalamus of the cat. *Brain Res.*, 347: 381-384.

Sugimoto T., Mizukawa K., Hattori T., Konishi A., Kaneko T., Mizuno N. (1984a) Cholinergic neurons in the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta and the caudoputamen of the rat: a light and electron microscopic immunohistochemical study using a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. *Neurosci. Lett.*, 51: 113-117.

Sugimoto T., Takada M., Kaneko T., Mizuno N. (1984b) Substance P-positive thalamocaudate neurons in the center median-parafascicular complex in the cat. *Brain Res.*,323: 181-184.

Suhren O., Bruyn G.W., Tuynman J.A. (1966) Hyperexplexia. A hereditary startle syndrome. *J. Neurol. Sci.*, 3: 577-605.

Sukhaker S., Rajput A.H., Rozdilsky B., Uitti R.J. (1987) A clinicopathologic study of neurofibrillary tangles in parkinsonism. *Neurology*, 37: 278-279.

Sullivan E.V., Sagar H.J., Gabrieli J.D.E., Corkin S., Growdon J.H. (1985) Sequencing deficits in Parkinson's disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 7: 160.

Sung J.H., Mastri A.R., Segal E. (1979) Pathology of Shy-Drager syndrome. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 38: 353-368.

Sutton G.G., Mayer R. (1974) Focal reflex myoclonus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 37: 207-217.

Suzuki K., Mizuno Y., Yoshida M. (1988) Inhibition of mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase activity and ATP synthesis by tetraidroisoquinoline. *Neurosci. Lett.*, 86: 105-108.

Suzuki S., Kamoshita S., Ninomura S. (1985) Ramsay Hunt syndrome in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Pediatr. Neurol.*, 1: 298-301.

Suzuki Y., Nakamura N., Fukuoka K., Shimada Y., Uono M. (1977) B-galactosidase deficiency in juvenile and adult patients. Report of six Japanese cases and review of literature. *Hum. Genet.*, 36: 219-229.

Swanson L.W. (1976) An autoradiographic study of the efferent connections of the preoptic region in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 167: 227-256.

Swanson L.W. (1982) The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res. Bull.*, 9: 321-353.

Swanson L.W., Cowan W.M. (1975) A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, 92: 324-330.

Sweet R.D. (1984) The pharmacology of athetosis. *Neurologic Clinics of North America*, 2: 156-172.

Sweet R.D., McDowell F.H. (1974) Plasma dopa concentration and the 'on-off' effect after chronic treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 24: 953-956.

Sydenham T. (1686) *Schedula monitoria de novae febris ingressu*. Londra: G. Kettilby.

Symonds C.P. (1953) Nocturnal myoclonus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 16: 166-171.

Szabo J. (1962) Topical distribution of the striatal efferents in the monkey. *Exp. Neurol.*, 5: 21-36.

Szabo J. (1967) The efferent projections of the putamen in the monkey. *Exp. Neurol.*, 19: 463-476.

Szabo J. (1970) Projections from the body of the caudate nucleus in the rhesus monkey. *Exp. Neurol.*, 27: 1-15.

Szabo J. (1972) The course and distribution of efferents from the tail of the caudate nucleus in the monkey. *Exp. Neurol.*, 37: 562-572.

Szabo J. (1980a) Organization of the ascending striatal afferents in monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 189: 307-321.

Szabo J. (1980b) Distribution of striatal afferents from the mesencephalon in the cat. *Brain Res.*, 188: 3-21.

Tabaddor K., Wolfson L.I., Sharpless N.S. (1978) Diminished ventricular fluid dopamine metabolites in adult-onset dystonia. *Neurology*, 28: 1254-1258.

Taber E. (1961) The cytoarchitecture of the brain stem of the cat. I. Brain stem nuclei of cat. *J. Comp. Neurol.*, 116: 27-69.

Tagliavini F., Pilleri G., Bouras C., Constantinidis J. (1984) The basal nucleus of Meynert in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurosci. Lett.*, 44: 37-42.

Takada M., Itoh K., Sugimoto T., Mizuno N. (1985) Topographical projections from the thalamus to the putamen in the cat. *Neurosci. Lett.*, 54: 207-212.

Takada M., Itoh K., Yasui Y., Sugimoto T., Mizuno N. (1984) Direct projection from the substantia nigra to the posterior thalamic regions in the cat. *Brain Res.*, 309: 143-146.

Takagi H., Mizuta H., Matsida T., Inagaki S., Tateishi K., Hamaoka T. (1984) The occurrence of cholecystokinin-like immunoreactive neurons in the rat neostriatum: light and electron microscopic analysis. *Brain Res.*, 309: 346-349.

Takei Y., Mirra S.S. (1973) Striatonigral degeneration: a form of multiple system atrophy with clinical parkinsonism. *Prog. Neuropathol.*, 2: 217-251.

Takemoto T. (1978) Isolation and structural identification of naturally occurring excitatory amino acids. In *Kainic acid as a tool in neurobiology*, a cura di E.G. McGeer, J.W. Olney, P.L. McGeer. New York: Raven, pp. 1-15.

Talland G.A. (1962) Cognitive function in Parkinson's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 135: 196-205.

Talland G.A., Schwab R.S. (1964) Performance with multiple sets in Parkinson's disease. *Neropsychologia*, 2: 45-53.

Tamas L.B., Shibasaki H. (1985) Cortical potentials associated with movement: a review. *J. Clin. Neurophysiol.*, 2: 157-171.

Tamminga C.A., Thaker G.K., Ferraro T.N., Hare T.A. (1983) GABA agonist treatment improves tardive dyskinesia. *Lancet*, 2: 97-98.

Tanaka D., Isaacson L.G., Trosko B.K. (1986) Thalamostriatal projections from the ventral anterior nucleus of the dog. *J. Comp. Neurol.*, 247: 56-68.

Tanji J., Evarts E.V. (1976) Anticipatory activity of motor cortex neurons in relation to direction of movement. *J. Neurophysiol.*, 39: 1062-1068.

Tanji J., Kurata K. (1979) Neuronal activity in the cortical supplementary motor area related with distal and proximal forelimb movements. *Neurosci. Lett.*, 12: 201-206.

Tanji J., Taniguchi K., Saga T. (1980) Supplementary motor area: neuronal response to motor instructions. *J. Neurophysiol.*, 43: 60-68.

Tanner C.M., Goetz C.S., Weiner W.J., Nausieda P.A., Wilson R., Klawans H.R. (1979) The role of cholinergic mechanisms in spasmodic torticollis. *Neurology*, 29: 604-605.

Tanner C.M., Wilson R.S., Goetz C.G., Shannon K.M. (1988) The predictive value of acute antimuscarinic drugs for the chronic efficacy of antimuscarinic drugs in adults with focal dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 557-560.

Tartara A., Manni R., Piccolo G. (1988) A long-lasting CBZ controlled case of hypnogenic paroxysmal dystonia. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 9: 73-76.

Tasker R.R., Doorly T., Yamashiro K. (1988) Thalamotomy in generalized dystonia. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden. D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 615-631.

Tatton W.G., Bawa P., Bruce I.C., Lee R.G. (1978) Long loop reflexes in monkeys: an interpretative base for human reflexes. In *Cerebral motor control in man: long loop mechanisms*, a cura di E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 4: 229-245.

Tatton W.G., Eastman M.J., Bedingham W., Verrier M.C., Bruce I.C. (1984a) Defective utilization of sensory imput as the basis for bradykinesia, rigidity and decreased movement repertoire in Parkinson's disease: a hypothesis. *Can J. Neurol. Sci.*, 11: 136-143.

Tatton W.G., Forner S.D., Gerstein G.L., Chambers W.W., Liu E.N. (1975) The effect of post-central cortical lesions on motor responses to sudden upper limb displacement in monkeys. *Brain Res.*, 96: 108-113.

Tatton W.G., Lee R.G. (1975) Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid parkinsonian patients. *Brain Res.*, 100: 671-676.

Tatton W.G., Redingham W., Verrier M.C., Blair R.D.G. (1984b) Characteristic alterations in responses to wrist displacements in parkinsonian rigidity and dystonia musculorum deformans. *Can. J. Neurol. Sci.*, 11: 281-287.

Taylor A.E., Saint-Cyr J.A., Lang A.E. (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease: the cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, 109: 845-883.

Taylor A.S. (1915) Operations on the peripheral and cranial nerves. In *Operative therapeutics*, a cura di A.B. Johnson. New York: Appleton and Co., pp. 212-234.

Tellez-Nagel I., Wisniewski H.M. (1978) Ultrastructure of neurofibrillary tangles in Steele-Richardson-Olszewski syndromes. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 29: 324-327.

ten Donkelaar H.J., Dederen P.J.W. (1979) Neurogenesis in the basal forebrain of the Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). *Anat. Embryol.*, 156: 331-348.

Tennyson V.M., Barrett R.E., Cohen G., Cote L., Heikkila R., Mitilineou C. (1972) The developing neostriatum of the rabbit: correlation of fluorescence histochemistry, electron microscopy, endogenous dopamine levels, and [^{3}H]dopamine uptake. *Brain Res.*, 46: 251-285.

Tepper S.J., Haas J.F. (1979) Prevalence of tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychiat.*, 40: 508-516.

Teräväinen H., Huttenen J., LeWitt P. (1986) Ineffective treatment of essential tremor with an alcohol methylpentynol. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 49: 198-199.

Teychenne P.F., Bergstrud D., Elton R.L., Racy A. (1986) Bromocriptine: long-term low-dose therapy in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 9: 138-145.

Teychenne P.F., Bergstrud D., Racy A., Elton R.L., Vern B. (1982) Bromocriptine: low-dose therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 32: 577-583.

Teychenne P.F., Pfeiffer R., Bern S.M., McInturff D., Calne D.B. (1978) Comparison between lergotrile and bromocriptine in parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 3: 319-324.

Thal L.J., Sharpless N.S., Rosenbaum D., Davies P., Amin I.M., Waltz J.M. (1983) Ventricular fluid somatostatin concentration decreases in childhood-onset dystonia. *Neurology*, 35: 1742-1746.

Thal L.J., Sharpless N.S., Wolfson L., Katzman R. (1980) Treatment of myoclonus with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa: clinical, electrophysiological and biochemical observations. *Ann. Neurol.*, 7: 570-576.

Theriault E., Landis D.M.D. (1987) Morphology of striatal neurons containing VIP-like immunoreactivity. *J. Comp. Neurol.*, 256: 1-13.

Thiébaut F. (1968) Sydenham's chorea. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North-Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 409-434.

Thierry A.M., Stinus L., Blanc G., Glowinski J. (1973) Some evidence for the existence of dopaminergic neurons in the rat cortex. *Brain Res.*, 50: 230-234.

Thoenen H., Tranzer J.P. (1968) Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie und experimentelle Pathologie*, 261: 271-288.

Thomas A. (1903) Recherches sur le faisceau longitudinal postérieur et la substance réticulée bulbo-protubérantielle, le faisceau central de la calotte et le faisceau de Helweg. *Rev. Neurol. (Paris)*, 11: 94-96.

Thomas A., Ajuriaguerra J. (1949) *Étude neurologique du tonus musculaire*. Parigi: Flammarion.

Thompson P.D., Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Dick J.P.R., Benecke R., Marsden C.D. (1988) The coexistence of bradykinesia and chorea in Huntington's disease and its implications for theories of basal ganglia control of movement. *Brain*, 111: 223-244.

Thompson P.D., Rothwell J.C., Day B.L., Berardelli A., Dick J.P.R., Kachi T., Marsden C.D. (1986) The physiology of orthostatic tremor. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 43: 584-587.

Thompson W.G. (1890) Successful brain grafting. *NY Med. J.*, 51: 701-702.

Thorne F.C. (1944) Startle neurosis. *Am. J. Psychiatry*, 101: 105-109.

Tillema S., Wijnberg C.J. (1953) 'Endemic' amyotrophic lateral sclerosis on Guam; epidemiological data: a preliminary report. *Docum. Med. Geog. et Trop.*, 5: 366-370.

Timberlake W.H., Vance M.A. (1978) Four-year treatment of patients with parkinsonism using amantadine alone or with levodopa. *Ann. Neurol.*, 3: 119-128.

Titeca J., van Bogaert L. (1946) Heredo-degenerative hemiballismus. A contribution to the question of primary atrophy of the corpus Luysii. *Brain*, 69: 251-263.

Tobias T.J. (1975) Afferents to prefrontal cortex from the thalamic mediodorsal nucleus in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 83: 191-212.

Tokizane T., Murao M., Ogata T., Kondo T. (1951) Electromyographic studies on tonic neck, lumbar and labirinthine reflexes in normal persons. *Jap. J. Physiol.*, 2: 130-146.

Tolbert D.L., Massopust L.C., Murphy M.G., Young P.A. (1977) The anatomical organization of the cerebello-olivary projection in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 170: 525-544.

Tolosa E.S. (1978) Modification of tardive dyskinesia and spasmodic torticollis by apomorphine: possible role of dopamine autoreceptors. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 35: 459-462.

Tolosa E.S. (1981) Clinical features of Meige's disease (idio-

pathic orofacial dystonia): a report of 17 cases. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 38: 147-151.

Tolosa E.S., Alom J. (1988) Drug-induced dyskinesias. In *Parkinson's disease and movement disorders*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, pp. 327-347.

Tolosa E.S., Klawans H.L. (1979) Meige's disease. A clinical form of facial convulsion, bilateral and medial. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 36: 635-637.

Tolosa E.S., Kulisevsky J., Fahn S. (1988a) Meige syndrome: primary and secondary forms. In *Dystonia 2*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 50: 509-515.

Tolosa E.S., Martin W.E., Cohen H.P. (1973) Value of plasma dopa determinations in the management of Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 942.

Tolosa E.S., Martin W.E., Cohen H.P., Jacobson R.L. (1975) Pattern of clinical response and plasma dopa levels in Parkinson's disease. *Neurology*, 25: 177-183.

Tolosa E., Martí M.J., Kulisevsky J. (1988b) Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. In *Facial dyskinesias*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 49: 479-491.

Tolosa E.S., Peña J. (1988) Involuntary vocalizations in movement disorders. In *Facial dyskinesias*, a cura di J. Jankovic, E. Tolosa. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 49: 343-363.

Tolosa E.S., Sparber S.B. (1974) Apomorphine in Huntington's chorea: clinical observations and theoretical considerations. *Life Sci.*, 15: 1371-1380.

Tominaga H., Fukuzako H., Izumi K., Koja T., Fukuda T., ujii H., Matsumoto K., Sonoda H., Imamura K. (1987) Tardive myoclonus. *Lancet*, 1: 322.

Tomonaga M. (1977) Ultrastructure of neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol. (Berlin)*, 37: 177-181.

Torup E. (1962) A follow-up study of children with tics. *Acta Paediatr.*, 51: 261-268.

Tower S.S. (1940) Pyramidal lesions in the monkey. *Brain*, 63: 36-90.

Tower S.S. (1944) The pyramidal tract. Definition and structure. In *The precentral motor cortex*, a cura di P.C. Bucy. Urbana: University of Illinois Press, pp. 151-172.

Toyama K., Tsukahara N., Kosaka K., Matsunami K. (1970) Synaptic excitation of red nucleus neurones by fibres from interpositus nucleus. *Exp. Brain Res.*, 11: 187-198.

Traub M.M., Rothwell J.C., Marsden C.D. (1980) Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. *Brain*, 103: 393-412.

Treff W.M. (1964) Numerische und Volumenzelldichte im Caudatum Mediale: mit besonderer Berücksichtigung des quantitativen Auswertungsfehlers bei Zellzählung. *Prog. Brain Res.*, 6, 139-146.

Treiser S.L., Cascio C.S., O'Donohue T.L., Thoa N.B., Jacobowitz D.M. (1981) Lithium increases serotonin release and decreases serotonin receptors in the hippocampus. *Science*, 213: 1529-1531.

Trelles J.O. (1943) La oliva bulbar. Su estructura, function y patologia. *Rev. Neuropsiquiatr.*, 6: 433-521.

Trétiakoff C. (1919) *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering, avec quelques déductions rélatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson*, Tesi dell'università di Parigi.

Trétiakoff C., Bremer F. (1920) Encéphalite léthargique avec syndrome parkinsonnien et catatonie. Rechute tardive. Vérification anatomique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 36: 772-775.

Trotter J.L. (1973) Striatonigral degeneration: Alzheimer's disease and inflammatory changes. *Neurology*, 23: 1211-1216.

Trousseau A. (1873) *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Volume 2. Parigi: Baillière.

Trulson M.E., Eubanks E.E., Jacobs B.L. (1976) Behavioral evidence for supersensitivity following destruction of central serotonergic nerve terminals by 5,7-dihydroxytryptamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 198: 23-32.

Trulson M.E., Jacobs B.L. (1976a) Behavioral evidence for the rapid release of CNS serotonin by PCA and fenfluramine. *Eur. J. Pharmacol.*, 36: 149-154.

Trulson M.E., Jacobs B.L. (1976b) Dose-response relationships between systematically administered L-tryptophan or L-5-hydroxytryptophan and raphe unit activity in the rat. *Neuropharmacology*, 15: 339-344.

Trzepacz P.T., Violette E.J., Sateia M.J. (1984) Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. *Am. J. Psychiat.*, 8: 993-995.

Tsai C. (1925) The optic tracts and centers of the opossum, didelphis virginiana. *J. Comp. Neurol.*, 39: 173-216.

Tsui J.K., Eisen A., Sroessl A.J., Calne S., Calne D.B. (1986) Double blind trial of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*, 2: 245-246.

Tsukahara N., Kosaka K. (1968) The mode of cerebral excitation of red nucleus neurons. *Exp. Brain Res.*, 5: 102-117.

Tsukahara N., Toyama K., Kosaka K. (1964) Intracellularly recorded responses of red nucleus neurones during antidromic and hortodromic activation. *Experientia (Basel)*, 20: 632.

Tsukahara N., Toyama K., Kosaka K. (1967) Electrical activity of the red nucleus neurones investigated with intracellular microelecrodes. *Exp. Brain Res.*, 4: 18-33.

Tsukuhara N., Fuller D.R.G., Brooks V.B. (1968) Collateral pyramidal influences on the corticorubrospinal system. *J. Neurophysiol.*, 31: 467-484.

Tulloch I.F., Arbuthnott G.W., Wright A.K. (1978) Topographical organization of the striatonigral pathway revealed by anterograde and retrograde neuroanatomical tracing techniques. *J. Anat.*, 127: 425-441.

Türk L. (1853) Über sekundäre Erkrankung eizelner Rückenmarkstränge und ihrer Fortsetzungen zum Gehirne. *Zeitschrift für der kaiserliche königliche Gesellschaft der Aerzte zu Wien*, 2: 289-317.

Turner J. (1903) Notes on the minute structure of the human caudate nucleus and optic thalamus. *Brain*, 26: 400-411.

Tweedy J.R., Langer K.G., McDowell F.H. (1982) The effects of semantic relations on the memory deficit associated with Parkinson's disease. *J. Clin. Neuropsychol.*, 4: 235-247.

Tyler H.R. (1968) Neurological disorders in renal failure. *Am. J. Med.*, 44: 734-748.

Tyrer P., Alexander M.S., Regan A., Lee I. (1980) An extrapyramidal syndrome after lithium therapy. *Br. J. Psychiat.*, 1nthly 1-194.

Ueki A., Chong P.N., Albanese A., Rose S., Chivers J.K., Jenner P., Marsden C.D. (1989) Further MPTP treatment does not produce parkinsonism in marmosets showing behavioural recovery from motor deficits induced by an earlier exposure to the toxin. *Neuropharmacology*, 28: 1089-1097.

Ueki A., Uno M., Anderson M., Yoshida M. (1977) Monosynaptic inhibition of thalamic neurons produced by stimulation of the substantia nigra. *Experientia*, 33: 1480-1481.

Uhl G.R., Goodman R.R., Snyder S.H. (1979) Neurotensin-

containing cell bodies, fibers and nerve terminals in the brain stem of the rat: immunohistochemical mapping. *Brain Res.*, 167: 77-91.

Uhl G.R., Javich J.A., Snyder S.H. (1985) Normal MPTP binding in parkinsonian substantia nigra: evidence for extraneuronal toxin conversion in human brain. *Lancet*, 1: 956-957.

Uhl G.R., Kuhar M.J., Snyder S.H. (1977) Neurotensin: immunohistochemical localization in rat central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74: 4059-4063.

Uncini A., Onofrj M., Basciani M., Cutarella R., Gambi D. (1989) Orthostatic tremor: report of two cases and an electrophysiological study. *Acta Neurol. Scand.*, 79: 119-122.

Ungerstedt U. (1968) 6-Hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 5: 107-110.

Ungerstedt U. (1971a) Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 367: 1-48.

Ungerstedt U. (1971b) Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behavior. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 367: 49-68.

Ungerstedt U. (1971c) Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 367: 69-93.

Ungerstedt U. (1971d) Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 367: 95-122.

Ungerstedt U., Arbutthnott G.W. (1970) Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res.*, 24: 485-493.

Unverricht H. (1891) *Die Myoklonie*. Lipsia: F. Deuticke.

Unverricht H. (1895) Ueber familiäre Myoclonie. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 7: 32-67.

Upton A.R.M., McComas A.J., Sica R.E.P. (1971) Potentiation of 'late' responses evoked in muscle during effort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 34: 699-711.

Uretsky N.J., Iversen L.L. (1970) Effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurones in the rat brain. *J. Neurochem.*, 17: 269-278.

Usunoff K.J. (1984) Tegmentonigral projection in the cat electron microscopic observations. In *Parkinson-specific motor and mental disorders*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 40: 55-61.

Vallbo A.B., (1974) Afferent discharge from human muscle spindles in non-contracting muscles. Steady state frequency as a function of joint angle. *Acta Physiol. Scand.*, 90: 303-318.

van Bogaert L. (1925) Contribution à l'étude des myoclonies, des troubles psychomoteurs et des troubles du sommeil par lésions en foyer du tronc cérébral. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2: 189-200.

van Bogaert L. (1930) Contribution clinique et anatomique à l'étude de la paralysie agitante juvénile primitive (atrophie progressive du globe pâle de Ramsay-Hunt). *Rev. Neurol. (Paris)*, 2: 315-326.

van Bogaert L. (1941) Étude anatomo-clinique des syndromes hypercinétiques complexes. II. Un torticollis héréditaire avec tremblement. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 103: 321-342.

van Bogaert L. (1946) Aspects cliniques et pathologiques des atrophies pallidales et pallido-luysiennes progressives. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 9: 125-157.

van Bogaert L., Bertrand I. (1928) Sur les myoclonies associées synchrones et rhythmiques par lésions en foyer du tronc cérébral. Nouvelle observation anatomo-clinique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1: 203-214.

van Bogaert L., Scherer H.J. (1936) Zur Frage der Beziehungen von Pallidum und Kleinhirnläsionen zum Syndrom der Drehbewegungen um die Körperachse. *Monathsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 93: 140-165.

van Bogaert L., Sweerts J. (1931) Sur les myoclonies de la chorée électrique d'Hénoch-Bergeron. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1: 262-268.

Van den Pool A.N., Smith A.D., Powell J.F. (1985) GABA axons in synaptic contact with dopamine neurons in the substantia nigra: double immunocytochemistry with biotin-peroxidase and protein A-colloidal gold. *Brain Res.*, 348: 146-154.

van der Kooy D. (1979) The organization of the thalamic, nigral and raphe cells projecting to the medial vs lateral caudate-putamen in rat. A fluorescent retrograde double labeling study, *Brain Res.*, 169: 381-387.

van der Kooy D., Carter D.A. (1981) The organization of the efferent projections and striatal afferents of the entopeduncular nucleus and adjacent areas in the rat. *Brain Res.*, 211: 15-36.

van der Kooy D., Coscina D.V., Hattori T. (1981a) Is there a non-dopaminergic nigrostriatal pathway? *Neuroscience*, 6: 345-357.

van der Kooy D., Hattori T. (1980a) Dorsal raphe cells with collateral projections to tha caudate-putamen and substantia nigra: a fluorescent retrograde double labeling study in the rat. *Brain Res.*, 186: 1-7.

van der Kooy D., Hattori T. (1980b) Single subthalamic nucleus neurons project to both the globus pallidus and substantia nigra in rat. *J. Comp. Neurol.*, 192: 751-768.

van der Kooy D., Hattori T., Shannak K., Hornykiewicz O. (1981b) The pallidosubthalamic projection in rat: anatomical and biochemical studies. *Brain Res.*, 204: 253-268.

Van der Linden C., Jankovic J., Jansson B. (1985) Lateral hypothalamic dysfunction in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 18: 137-138.

Van Hoesen G.W., Mesulam M.-M., Haaxma R. (1976) Temporal cortical projections to the olfactory tubercle in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 109: 375-381.

Van Hoesen G.W., Yeterian E.H., Lavizzo-Mourey R. (1981) Widespread corticostriate projections from temporal cortex of rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 199: 205-219.

van Swieten (1754) *On the apoplexy, palsy and epilepsy. Commentaries upon the aphorisms of Dr. Herman Boerhaave*. Londra: J. & P. Knapton.

Van Woert M.H., Chung Hwang E. (1981) Role of brain serotonin in myoclonus. In *Neurotransmitters, seizures and epilepsy*, a cura di K.G. Lloyd, P.L. Morselli. New York: Raven, pp. 239-249.

Van Woert M.H., Rosenbaum D., Enna S.J. (1982) Overview of pharmacological approaches to therapy for Tourette syndrome. In *Gilles de la Tourette syndrome*, a cura di A.J. Friedhoff, T.N. Chase. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 35: 369-375.

Van Woert M.H., Sethy V.H. (1975) Therapy of intention myoclonus with L-5-hydroxytryptophan and a peripheral decarboxylase inhibitor, MK486. *Neurology*, 25: 135-140.

Van-Caillie-Bertrand M., Pegenhart H.J., Visser H.K., Sinaasappel M., Bouquet J. (1985) Oral zinc sulphate for Wilson's disease. *Arch. Dis. Child.*, 60: 656-659.

Vaughan G.F., Leiberman D.M., Cook L.C. (1955) Clorpromazine in psychiatry. *Lancet*, 1: 1083.

Veening J.G., Cornelissen F.M., Lieven P.A.J.M. (1980) The topical organization of the afferents to the caudatoputamen of the rat. A horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 5: 1253-1268.

Vega A., Bell E.A. (1967) Alpha-amino-beta-methylaminopropionic acid: a new amino acid from seeds of *Cycas circinalis*. *Phytochemistry*, 6: 759-762.

Veilleux M., Shabrough F.W., Kelly J.J., Westmoreland B.F., Daube J.R. (1987) Shaky-legs syndrome. *J. Clin. Neurophysiol.*, 4: 304-305.

Verhaart W.J.C. (1958) Degeneration of the brain stem reticular formation, other parts of the brain stem and the cerebellum: an example of heterogeneous systemic degeneration of the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 17: 382-391.

Vesalius A. (1543) *De humani corporis fabrica libri septem*. Basilea: J. Oporini.

Vessie P.R. (1932) On the transmission of Huntington's chorea for 300 years. The Bures family group. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 76: 553-573.

Vicq D'Azyr F. (1786) *Traité d'anatomie et de physiologie avec des planches colorées*. Parigi: F.A. Didot.

Vieussens R. (1685) *Neurographia universalis*. Lione: J. Certe.

Villardita C., Smirni P., La Pira F., Zappala G., Nicoletti F. (1982) Mental deterioration, visuoperceptive disabilities and constructional apraxia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 66: 112-120.

Vincent S.R., Hattori T., McGeer E.G. (1978) The nigrotectal projection: a histochemical and ultrastructural characterization. *Brain Res.*, 151: 159-164.

Vincent S.R., Johansson O. (1983) Striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities and NADH-diaphorase activity: a light and electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, 217: 264-270.

Vincent S.R., Johansson O., Hökfelt T., Skirboll L., Elde R.P., Terenius L., Kimmel J., Goldstein M. (1983a) NADPH-diaphorase: a selective histochemical marker for striatal neurons containing both somatostatin- and avian pancreatic polypeptide (APP)-like immunoreactivities, *J. Comp. Neurol.*, 217: 252-263.

Vincent S.R., Kimura H., McGeer E.G. (1982) A histochemical study of GABA-transaminase in the efferents of the pallidum. *Brain Res.*, 241: 162-165.

Vincent S.R., Satoh K., Armstrong D.M., Fibiger H.C. (1983b) NADPH diaphorase: a selective histochemical marker for the cholinergic neurons of the pontine reticular formation. *Neurosci. Lett.*, 43: 31-36.

Vincent S.R., Staines W.A., Fibiger H.C. (1983c) Histochemical demonstration of separate populations of somatostatin and cholinergic neurons in the rat striatum. *Neurosci. Lett.*, 35: 111-114.

Vinken P.J., Bruyn G.W., Klawans H.L. [curatori] (1986) *Extrapyramidal disorders*. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 49.

Vivona G., Lazzaro A.T., Jacopini A.G., Pergola M., Bove L., Albanese A., Lorusso F., Galgani S., Brambilla C., Gandini E., Frontali M. (1988) Corea di Huntington nel Lazio: prevalenza, distribuzione dell'età di insorgenza e fitness genetica. In *Patologia genetica ad esordio tardivo*, a cura di G. Andria, F. Dagna Bricarelli, G. Del Porto, M. De Marchi, A. Federico. Bologna: Monduzzi, pp. 535-539.

Vogt B.A., Rosene D.L., Pandya D.N. (1979) Thalamic and cortical afferents differetiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science*, 204: 205-207.

Vogt C. (1911) Quelques considérations générales à propos du syndrome du corps strié. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 18: 479-488.

Vogt C., Vogt O. (1907) Zur Kenntnis der elektrisch-erregbaren Hirnrindengebiete bei den Säugetieren. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 8: 277-456.

Vogt C., Vogt O. (1919) Allgmeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 25: 273-462.

Vogt C., Vogt O. (1920) Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 25: 627-846.

Vogt C., Vogt O. (1941) Thalamusstudien I-III. I. Zur Einführung, II. Homogenität und Grenzgestaltung der Grisea des Thalamus, III. Das Griseum centrale (centrum medianum Luys). *Journal für Psychologie und Neurologie*, 50: 1-154.

Volkman P.H., Lorens S.A., Kindel G.H., Ginos J.Z. (1978) L-5-Hydroxytryptophan-induced myoclonus in guinea pigs: a model for the study of central serotonin-dopamine interactions. *Neuropharmacology*, 17: 947-955.

Von Hilden W.F. (detto Fabricius) (1646) *Opera observationum et curationum medico-chirurgicarum quae extant omnia*. Francoforte: J. Beyert.

Von Voigtlander P.F., Moore K.E. (1971) Dopamine: release from the brain 'in vivo' by amantadine. *Science*, 174: 408-410.

Vonsattel J.-P., Myers R.H., Stevens T.J., Bird E.D., Richardson E.P. (1985) Neuropathologic classification of Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 44: 559-577.

Vuia O. (1976) Aspects morphologiques (optiques et ultrastructuraux) de l'hypertrophie de l'olive bulbaire. *Rev. Neurol. (Paris)*, 132: 51-61.

Vuia O. (1977) Neuroaxonal dystrophy: a juvenile adult form. *Clin. Neurol. Surg.*, 79: 305-315.

Vyas I., Heikkila R.E., Nicklas W.J. (1986) Studies on the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: inhibition of NAD-linked substrate oxidation by its metabolite, 1-methyl-4-phenylpyridinium. *J. Neurochem.*, 46: 1501-1507.

Wachholder K., Altenburger H. (1926) Beiträge zur Physiologie der willkürlichen Bewegung. 10. Einzelbewegungen. *Plügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere*, 214: 642-661.

Waddington J.L. (1985) Further anomalies in the dopamine receptor supersensitivity hypothesis of tardive dyskinesia. *Trends Neurosci.*, 8: 200.

Wahle P., Albus K. (1985) Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactive material in neurons of the intralaminar nuclei of the cat's thalamus. *Brain Res.*, 327: 348-353.

Wainer B.H., Levey A.I., Mufson E.J., Mesulam M.-M. (1984) Cholinergic systems in mammalian brain identified with antibodies against choline acetyltransferase. *Neurochem. Int.*, 6: 163-182.

Walker A.E. (1952) Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements. II. Parkinsonian tremor. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 116: 766-775.

Walker A.E. (1982) Stereotaxic surgery for tremor. In *Stereotaxy of the human brain. Anatomical, physiological and clinical applications*, seconda edizione, a cura di G. Schaltenbrand, A.E. Walker. Stoccarda: G. Thieme, pp.515-521.

Walker A.E., Botterel E.H. (1937) The syndrome of the superior cerebellar peduncle in the monkey. *Brain*, 60: 329-353.

Walker D.A., Harper P.S., Wells C.E.C., Tyler A., Davies K., Newcombe R.G. (1981) Huntington's chorea in South Wales. A genetic and epidemiologic study. *Clin. Genet.*, 19: 213-221.

Wallin G., Hagbarth K.E. (1978) Muscle spindle activity in man during voluntary alternating movements. Parkinsonian tremor and clonus. In *Physiological tremor, pathological tremors and clonus*, a cura di J.E. Desmedt. Basilea: Karger. *Prog. Clin. Neurophysiol.*, 5: 150-159.

Wallin G., Hongell A., Hagbarth K.E. (1973) Recordings from muscle afferents in parkinsonian rigidity. In *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, a cura di J.E. Desmedt. Basilea: Karger, vol. 3: 263-272.

Walshe F.M.R. (1924) Observations on the nature of the muscular rigidity of paralysis agitans, and on its relationship to tremor. *Brain*, 47: 159-177.

Walshe J.M. (1956) Wilson's disease. New oral therapy. *Lancet*, 1: 25-26.

Walshe J.M. (1977) Pregnancy in Wilson's disease. *Q. J. Med.*, 46: 73-83.

Walshe J.M. (1981) Penicillamine and the SLE syndrome. *J. Rheumatol. Suppl.*, 7: 155-160.

Walshe J.M. (1982) Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet*, 1: 643-647.

Walshe J.M. (1986) Wilson's disease. In *Extrapyramidal disorders*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn, H.L. Klawans. Amsterdam: Elsevier. *Handb. Clin. Neurol.*, 49: 223-238.

Walters A., Hening W., Chokroverty S., Fahn S. (1985) Opioid responsiveness of neuroleptic induced akathisia. *Ann. Neurol.*, 18: 137.

Walters A., Hening W., Côté L., Fahn S. (1986) Dominantly inherited restless legs with myoclonus and periodic movements of sleep: a syndrome related to the endogenous opiates? In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden. M. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 309-319.

Walters J.H. (1960) Post-encephalitic Parkinson syndrome after meningoencephalitis due to Coxsackie virus group B, type 2. *N. Engl. J. Med.*, 263: 744-747.

Walters J.R., Bergstrom D.A., Calson J.H., Chase T.N., Braun A.R. (1987) D1 dopamine receptor activation required for postsynaptic expression of D2 agonist effect. *Science*, 236: 719-722.

Walther-Büel H. (1955) Das neuroplegische Prinzip in pharmakopsychiatrischer Betrachtung. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 129: 286-296.

Walton J. (1985) Occupational cramps or neuroses. In *Brain's diseases of the nervous system*, a cura di J. Walton. Oxford: Oxford University, pp. 667-668.

Wang R.Y. (1981) Dopaminergic neurons in the rat ventral tegmental area. I. Identification and characterization. *Brain Res. Rev.*, 3: 123-140

Ward A.A., McCullogh W.S., Magoun H.W. (1948) Production of alternating tremor at rest in monkeys. *J. Neurophysiol.*, 11: 317-330.

Ward A.A., Stern J. (1963) Thalamic inhibition of the myotatic reflex in man. *J. Neurosurg.*, 20: 1033-1039.

Ward C.D., Duvoisin R.C., Ince S.E., Nutt J.D., Eldridge E., Calne D.B. (1983a) Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology*, 33: 815-824.

Ward C.D., Hess W.A., Calne D.B. (1983b) Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 33: 943-946.

Warembourg H., Niquet A., Pauchant M., Duclose G. (1962) Syndrome parkinsonien: sequelle d'une poliomyelite aigue a forme d'encephalite lethargique chez un enfant de 20 mois. *Sem. Hôp. Paris*, 38: 2299-2307.

Wasmuth J.J., Hewitt J., Smith B., Allard D., Haines J.L., Skarecky D., Partlow E., Hayden M.R. (1988) A highly polymorphic locus very tightly linked to the Huntington's disease gene. *Nature (London)*, 332: 734-736.

Watson C. (1977) *Basic human neuroanatomy. An introductory atlas*. Seconda edizione. Boston: Little, Brown & Co.

Watson C.W., Denny-Brown D. (1953) Myoclonus epilepsy as a symptom of diffuse neuronal disease. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 70: 151-168.

Watts R.W.E., Spellacy E., Gibbs D.A., Allsop J., McKeran R.O., Slavin G.E. (1982) Clinical, postmortem, biochemical and therapeutic observations on the Lesch-Nyhan syndrome with particular reference to the neurological manifestations. *Q. J. Med.*, 51: 43-78.

Wechsler D. (1944) *The measurement of adult intelligence*, terza edizione. Baltimore: Williams and Wilkins.

Wechsler D. (1955) *The Wechsler Adult Intelligence Scale (Manual)*. New York: Psychological Corporation.

Wechsler I.S., Brock S. (1922) Dystonia musculorum deformans with especial reference to a myostatic form and the occurrence of decerebrate rigidity phenomena. A study of six cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 8: 538-552.

Weddel G., Feinstein B., Pattle R.E. (1944) Electrical activity of voluntary muscle in man under normal and pathological conditions. *Brain*, 67: 178-257.

Wee A.S., Subramony S.H., Currier R.D. (1986) 'Orthostatic tremor' in familial-essential tremor. *Neurology*, 36: 1241-1245.

Weilburg J.B., Mesulam M.-M., Weintraub S., Buonanno F., Jenike M., Stakes J.W. (1989) Focal striatal abnormalities in a patient with obsessive-compulsive disorder. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 46: 233-235.

Weiner W., Nausieda P. (1982) Meige's syndrome during long-term dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 39: 451-452.

Weingartner H., Caine E.D., Ebert M.H. (1979) Imaginery, encoding, and retrieval of information from memory: some specific encoding-retrieval changes in Huntington's disease. *J. Abnorm. Psychol.*, 88: 52-58.

Weingartner H., Burns S., Diebel R., LeWitt P.A. (1984) Cognitive impairment in Parkinson's disease: distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. *Psychiat. Res.*, 11: 223-235.

Weinrich M., Wise S.P. (1982) The premotor cortex in the monkey. *J. Neurosci.*, 2: 1329-1345.

Weiss B., Santelli S., Lusink G. (1977) Movement disorders induced in monkeys by chronic haloperidol treatment. *Psychopharmacology*, 53: 289-293.

Weitkamp L.R. (1983) Evidence of linkage between the loci for transferrin and ceruloplasmin in man. *Ann. Hum. Genet.*, 47: 293-297.

Wenger D.A., Sattler M., Mueller O.T., Myers G.G., Schneiman R.S., Nixon G.W. (1980) Adult GM_1 gangliosidosis: clinical and biochemical studies of two patients and comparison to other patients called variant or adult GM_1 gangliosidosis. *Clin. Genet.*, 17: 323-334.

Wernicke C. (1880) Zur Gehirnanatomie. *Archiv für Anatomie und Physiologie. II. Physiologische Abteilung. Archiv für Physiologie*, 4: 162-168.

Westphal C.F.O. (1883) Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Kontraktion. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 14: 87-95, 767-773.

Wexler N.S., Young A.B., Tanzi R.E., Travers H., Starosta-Rubinstein S., Penney J.B., Snodgrass S.R., Shoulson I., Gomez F., Ramos-Arroyo M.A., Penchaszadeh G.K., Moreno H.,

Gibbons K., Faryniarr A., Hobbs W., Anderson M.A., Bonilla E., Commeally P.M., Gusella J.F. (1987) Homozygotes for Huntington's disease. *Nature (London)*, 326: 194-197.

Whetsell W.O. (1986) Excitotoxins and their antagonism in organotypic cultures of rat hippocampus. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 45: 324.

Whetsell W.O., Schwarcz R. (1983) Mechanisms of excitotoxins examined in organotypic cultures of rat central nervous system. In *Excitotoxins*, a cura di K. Fuxé, P. Roberts, R. Schwarcz. Londra: Macmillan. Wenner-Gren Center International Symposium Series, 39: 207-219.

White K., Simpson G. (1981) Combined MAOI-tricyclic antidepressant therapy: a reevaluation. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1: 264-282.

White O.B., Saint-Cyr J.A., Sharpe J.A. (1983a) Ocular motor deficits in Parkinson's disease. I. The horizontal vestibulo-ocular reflex and its regulation. *Brain*, 106: 555-570.

White O.B., Saint-Cyr J.A., Tomlinson R.D., Sharpe J.A. (1983b) Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain*, 106: 571-589.

Whiting M.G. (1963) Toxicity of cycads. *Econ. Bot.*, 17: 271-302.

Whiting M.G. (1964) Food practices in ALS foci in Japan, the Marianas, and New Guinea. *Fed. Proc.*, 23: 13431345.

Whittier J.R., Mettler F.A. (1949a) Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. I. Anatomy and fiber connections of the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.*, 90: 281-318.

Whittier J.R., Mettler F.A. (1949b) Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiologic effects of subthalamic lesions with special reference to the subthalamic nucleus of Luys. *J. Comp. Neurol.*, 90: 319-372.

Wiesendanger M. (1972) *Physiology of muscle tone*. New York: Springer.

Wiesendanger M. (1978) Comments on the problem of transcortical reflexes. *J. Physiol. (Paris)*, 74: 325-330.

Wiesendanger M. (1984) Pyramidal tract function and the clinical 'pyramidal syndrome'. *Hum. Neurobiol.*, 2: 227-234.

Wieser S. (1958) Studie zum Schreiverhalten beim Säugling und beim Kleinkind. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 50: 1105-1108.

Wilkins D.E., Hallett M., Erba G. (1985) Primary generalized epileptic myoclonus: a frequent manifestation of minipolymyoclonus of central origin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48: 506-516.

Wilkins D.E., Hallett M., Wess M.M. (1986) The audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. *Brain*, 109: 561-573.

Willems J.L., Monnens L.A.H., Trijbels J.M.F., Veerkamp J.H., Meyer A.E., Van Dam K., Van Haelst U. (1977) Leigh's encephalomyelopathy in a patient with cytochrome *C* oxisase deficiency in muscle tissue. *Pediatrics*, 60: 850-857.

Williams A., Houff S., Lees A., Calne D.B. (1979a) Oligoclonal banding in the cerebrospinal fluid of patients with postencephalitic parkinsonism. *J. Neurol Neurosurg. Psychiat.*, 42: 790-792.

Williams A.C., Nutt J., Lake C.R., Pfeiffer R., Teychenne P.E., Ebert M., Calne D.B. (1979b) Actions of bromocriptine in the Shy-Drager and Steele-Richardson-Olszewski syndromes. In *Dopaminergic ergot derivatives and motor function*, a cura di K. Fuxe, D.B. Calne. Oxford: Pergamon, pp. 271-283.

Williams F.J.B., Walshe J.M. (1981) Wilson's disease: an analysis of the cranial computerized tomographic appearances found in 60 patients with the changes in response to treatment with chelating agents. *Brain*, 104: 735-752.

Williams M.N., Faull R.L.M. (1985) The striatonigral projection and nigrotectal neurons in the rat. A correlated light and electron microscopic study demonstrating a monosynaptic striatal input to identified nigrotectal neurons using a combined degeneration and horseradish peroxidase procedure. *Neuroscience*, 14: 991-1010.

Williamson K., Sima A.A.F., Curry B., Ludwin S.K. (1982) Neuroaxonal dystrophy in young adults: a clinicopathologic study of two unrelated cases. *Ann. Neurol.*, 11: 335-343.

Willige H. (1911) Über Paralysis agitans in jugendlichen Alter. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4: 520-587.

Willis T. (1664) *Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio & usus*. Londra: J. Flesher.

Willis T. (1672) *De anima brutorum quae hominis vitalis ac sensitiva est, exercitationes duae, quarum prior physiologica eius naturam, partes, potentias, & affectiones tradit; et altera pathologica morbos qui ipsam sedem eius primariam, cerebrum nempe & nervosum genus afficiunt, explicat; eorumque therapeias instituit*. Londra: R. Davis.

Wilson C.J., Groves P.M., Kitai S.T., Linder J.C. (1983) Three-dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum. *J. Neurosci.*, 3: 383-398.

Wilson C.J., Phelan K.D. (1982) Dual topographic representation of neostriatum in the globus pallidus of rats. *Brain Res.*, 243: 354-359.

Wilson F.B., Oldring D.J., Mueller K. (1980) Recurrent laryngeal dissection: a case report involving return of spastic dysphonia after surgery. *J. Speech Hear. Disord.*, 45: 112-118.

Wilson G., Winkelman N.W. (1923) A clinicopathologic study of acute and chronic chorea. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 9: 170-177.

Wilson J.F., Marshall R.W., Richens A. (1984) Essential tremor: treatment with beta-adrenoceptor blocking drugs. In *Movement disorders: tremor*, a cura di L.J. Findley, R. Capildeo. Londra: Macmillan.

Wilson J.., Donker A.J., Van der Hem G.K., Wientjes T. (1971) Peritoneal dialysis for lithium poisoning. *Br. Med. J.*, 2: 749-750.

Wilson S.A.K. (1912) Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 34: 295-509.

Wilson S.A.K. (1914) An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. *Brain*, 36: 427-492.

Wilson S.A.K. (1924) The old motor system and the new. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)*, 11: 385-404.

Wilson S.A.K. (1925) Disorders of motility and muscle tone, with special reference to the corpus striatum. *Lancet*, 2: 1-10, 53-62, 215-219, 268-276.

Wilson S.A.K. (1928) *Modern problems in neurology*. Londra: Arnold.

Wilson S.A.K. (1940) *Neurology*, a cura di A.N. Bruce. Londra: E. Arnold.

Wimmer A. (1921a) Études sur les syndromes extrapyramidaux. Spasme de torsion progressif infantile (syndrome du corps strié). *Rev. Neurol. (Paris)*, 37: 952-968.

Wimmer A. (1921b) Études sur les symptomes extrapyramidaux. Pseudo-sclérose sans affection hépatique. *Rev. Neurol. (Paris)*, 37:1207-1216.

Wimmer A. (1922) Études sur les syndromes extrapyramidaux. III. Hémi-syndromes syphilitiques. *Rev. Neurol. (Paris)*, 38: 38-51.

Wimmer A. (1924) Études sur les syndromes extrapyramidaux. IV. Les syndromes striés dans les encéphalopathies infanctiles congénitales. *Rev. Neurol. (Paris)*, 42: 316-326.

Wimmer A. (1925) Études sur les syndromes extrapyramidaux. Monosyndrome strié consécutif à une intoxication oxycarbonée. *Rev. Neurol. (Paris)*, 43: 322-327.

Winkelmann W. (1975) L-dopa Langzeitbehandlung einer Torsiondystonie. *J. Neurol.*, 208: 319-323.

Winkler C. (1929) Anatomie du système nerveux. Une tentative de grouper en système fonctionnel les voies et les centres de localisation diverse, par lesquels les diverses impressions sensorielles peuvent se traduire en réactions réflexes. In *Manual de neurologie. Tome I. L'anatomie du système nerveux*. Haarlem: DeErren F. Bohn.

Winkler G.F., Young R.R. (1971) The control of essential tremor by propanolol. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 96: 66-68.

Winkler G.F., Young R.R. (1974) Efficacy of chronic propanolol therapy in action tremors of the familial, senile or essential varieties. *N. Engl. J. Med.*, 290: 984-988.

Winterberger A., Andrews C.J. (1972) Catecholamine metabolism during oral administration of L-dopa. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 26: 245-252.

Wise S.P. (1984) Saccadic eye movements in response to drug action in the midbrain. *Trends Neurosci.*, 7: 357-358.

Wisniewski H.M., Merz G.S. (1985) Neuropathology of the aging brain and dementia of Alzheimer type. In *Aging 2000; our health care destiny*, volume 1, *Biomedical issue*, a cura di C.H. Haitz, T. Samorajski. Berlino: Springer, pp. 231-243.

Wolff G. (1988) Huntington disease carrier status and the problems involved for those affected. A psychotherapeutic experience. *Clin. Genet.*, 34: 172-175.

Wolfson L.I., Leenders K.L., Brown L.L., Jones T. (1985) Alterations of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease. *Neurology*, 35: 1399-1405.

Wolfson L.I., Sharpless N.S., Thal L.J., Waltz J.M., Shapiro K. (1983) Decreased ventricular fluid norepinephrine metabolite in childhood-onset dystonia. *Neurology*, 33: 369-372.

Wolpert E. (1960) Studies in psychophysiology of dreaming, II: an electromyographic study of dreaming. *Arch. Gen. Psychiat.*, 2: 231-241.

Woltman H.W., Williams H.L., Lambert E.H. (1951) An attempt to relieve hemifacial spasm by neurolysis of the facial nerve: a report of two cases of hemifacial spasm with reflections on the nature of the spasm, the contracture and mass movements. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 26: 236-240.

Woods B.T., Schaumburg H.H. (1972) Nigro-spino-dental degeneration with nuclear ophtalmoplegia. *J. Neurol. Sci.*, 17: 149-166.

Woolf N.J., Butcher L.L. (1981) Cholinergic neurons in the caudate-putamen complex are intrinsically organized: a combined Evans Blue and acetylcholinesterase analysis. *Brain Res. Bull.*, 7: 487-507.

Wooten G.F., Eldridge R., Axelrod J., Stern R.S. (1973) Elevated plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in autosomal dominant torsion dystonia. *N. Engl. J. Med.*, 288: 284-287.

Wright A.K., Arbuthnott G.W. (1981) The pattern of innervation of the corpus striatum by the substantia nigra. *Neuroscience*, 6: 2063-2067.

Wright J.M., Wall R.A., Perry T.L., Paty D.W. (1984) Chronic parkinsonism secondary to the intranasal administration of a product of meperidine-analogue synthesis. *New Engl. J. Med.*, 310: 325.

Yahr M.D. (1975) Levodopa. *Ann. Int. Med.*, 83: 677-682.

Yahr M.D. (1977) Long-term levodopa in Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 706-707.

Yahr M.D., Duvoisin R.C., Shear M.J., Barrett R.E., Hoehn M.M. (1969) Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 21: 343-354.

Yalla S.Y., Bunt K.J., Fam B.A., Costantinople N.L., Gittes R.F. (1977) Detrusur-urethal sphincter dyssynergia. *J. Urol.*, 118: 1026-1029.

Yamamoto M., Otsuki S., Kuroda H., Ogawa N. (1983) Isoniazid effects on choreiform movement and on GABA, HVA and 5-HIAA in CSF. *Acta Neurol. Scand.*, 67: 124-127.

Yanagisawa N. (1974) Equilibrium, postural mechanisms and the extrapyramidal system. *Adv. Neurol. Sci. (Tokyo)*, 18: 767-778.

Yanagisawa N., Goto A. (1971) Dystonia musculorum deformans. Analysis with electromyography. *J. Neurol. Sci.*, 13: 39-65.

Yang H.-Y., Neff N.H. (1973) β-Phenylethylamine: a specific substrate for type B monoamine oxidase of brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 187: 365-371.

Yap C.B. (1967) Spinal segmental and long-loop reflexes on spinal motoneurone excitability in spasticity and rigidity. *Brain*, 90: 887-896.

Yap P.M. (1952) The latah reaction: its pathodynamics and nosological position. *J. Ment. Sci.*, 98: 515-564.

Yase Y., Matsumoto F., Yoshi F., Masu Y. (1968) Motor neuron disease in the Kii peninsula of Japan. *Proc. Aust. Assoc. Neurol.*, 5: 335-339.

Yassa R., Nair V., Dimitry R. (1986) Prevalence of tardive dystonia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 73: 629-633.

Yelnik J., François C., Percheron G., Heyner S. (1987) Golgi study of the primate substantia nigra. I. Quantitative morphology and typology of nigral neurons. *J. Comp. Neurol.*, 265: 455-472.

Yelnik J., Percheron G. (1979) Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*, 4: 1717-1743.

Yelnik J., Percheron G., François C. (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J. Comp. Neurol.*, 227: 200-213.

Yen S.-H., Horoupian D.S., Terry R.D. (1983) Immunocytochemical comparison of neurofibrillary tangles in senile dementia of Alzheimer type, progressive supranuclear palsy and post-encephalitic parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 13: 172-175.

Yeterian E.H., Van Hoesen G.W. (1978) Cortico-striate projections in the rhesus monkey: the organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Res.*, 139: 43-63.

Yim C.Y., Mogenson G.J. (1980) Electrophysiological studies of neurons in the ventral tegmental area of Tsai. *Brain Res.*, 181: 301-313.

Yokochi M., Narabayashi H. (1981) Clinical characteristics of juvenile parkinsonism. In *Research in Parkinson's disease*, a cura di F.C. Rose, R. Capildeo. Kent: Pitman Medical, pp. 35-39.

Yokochi M., Narabayashi H., Iizuka R., Nagatsu T. (1984) Juvenile parkinsonism. Some clinical, pharmacological and neuropathological aspects. In: *Parkinson-specific motor and mental disorders. Role of the pallidum: pathophysiological, biochemical and therapeutic aspects*, a cura di R.G. Hassler, J.F. Christ. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 40: 407-413.

Yoshida M., Rabin A., Anderson M.A. (1972) Monosynaptic inhibition of pallidal neurons by axon collaterals of caudatonigral fibers. *Exp. Brain Res.*, 15: 333-347.

Yoshimura M. (1983) Cortical changes in the parkinsonian

brain: a contribution to the delineation of 'diffuse Lewy body disease'. *J. Neurol.*, 229: 17-32.

Young A.B., Penney J.B., Starosta-Rubinstein S., Markel D.S., Berent S., Rothley J., Hichwa R. (1986a) PET scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of neurological features and functional decline. *Ann. Neurol.*, 20: 296-303.

Young A.B., Shoulson I., Penney J.B., Starosta S., Gomez F., Wexler N.S. (1986b) Huntington's disease in Venezuela: neurologic features and functional decline. *Neurology*, 36: 244-249.

Young R.R. (1984) Pathophysiology and pharmacology of tremors. In *Electromyography in CNS disorders*, a cura di B.T. Shahani. Stoneham (Massachusetts): Butterworth, pp. 143-159.

Young R.R, Shahani B.T. (1973) Anticonvulsant asterixis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 34: 760a.

Young R.R., Shahani B.T. (1979) Single unit behaviour in human muscle afferent and efferent systems. In *The extrapyramidal system and its disorders*, a cura di L.J. Poirier, T.L. Sourkes, P.J. Bédard. New York: Raven Press. *Adv. Neurol.*, 24: 175-183.

Young R.R., Shahani B.T. (1986) Asterixis: one type of negative myoclonus. In *Myoclonus*, a cura di S. Fahn, C.D. Marsden, M.H. Van Woert. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 43: 137-156.

Yuzbasiyan-Gurkan V.A., Brewer G.J., Boerwinkle E. (1987) Linkage of Wilson's disease gene and polymorphic loci on chromosome 13 in North American pedigrees. *Am. J. Hum. genet.*, 41: A193.

Záborszky L., Alheid G.F., Beinfeld M.C., Eiden L.E., Heimer L., Palkovits M. (1985) Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: a morphological and radioimmunological study. *Neuroscience*, 14: 427-453.

Zandler W., Olsen P., Diamantopoulos E. (1967) Excitability of spinal neurons in normal subjects and patients with spasticity, parkinsonian rigidity, and cerebellar hypotonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 30: 325-331.

Zausmer D.M. (1954) Treatment of tics in childhood. *Arch. Dis. Child.*, 29: 537-542.

Zeigler L.H. (1928) Follow-up studies on persons who have had epidemic encephalitis. *Arch. Pathol.*, 6: 271-300.

Zeman W., Dyken P. (1967) Dystonia musculorum deformans: clinical, genetic, and pathoanatomical studies. *Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia (Amsterdam)*, 70: 77-112.

Zeman W., Dyken P. (1968) Dystonia musculorum deformans. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 517-543.

Zeman W., Kaelbling R., Pasamanick B. (1959) Idiopathic dystonia musculorum deformans. I. The hereditary pattern. *Am. J. Hum. Gen.*, 11: 188-202.

Zeman W., Kaelbling R., Pasamanick B. (1960) Idiopathic dystonia musculorum deformans. II. The formes frustes. *Neurology*, 10: 1068-1075.

Zeman W., Whitlock C.C. (1968) Symptomatic dystonias. In *Diseases of the basal ganglia*, a cura di P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam: North Holland. *Handb. Clin. Neurol.*, 6: 544-566.

Zetusky W.J., Jankovic J., Pizozzola F.J. (1985) The heterogeneity of Parkinson's disease. Clinical and prognostic implications. *Neurology*, 35: 522-526.

Ziegler D.K. (1981) Prolonged relief of dystonic movements with diazepam. *Neurology*, 31: 1457-1458.

Ziegler L.H. (1927) The neuropathological findings in a case of acute Sydenham's chorea. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 65: 273-281.

Ziegler M., Fournier V., Bathien N., Morselli P.L., Rondot P. (1987) Therapeutic response to progabide in neuroleptic and l-DOPA induced dyskinesias. *Clin. Neuropharmacol.*, 10: 238-246.

Ziegler M.G., Lake C.R., Eldridge R., Kopin I.J. (1976) Plasma norepinephrine and dopamine-beta-hydroxylase in dystonia. In *Dystonia*, a cura di R. Eldridge e S. Fahn. New York: Raven. *Adv. Neurol.*, 14: 307-315.

Ziehen T. (1897) Das Zentralnervensystem der Monotremen und Marsupialier. Ein Beitrag zur vergleichenden makroskopischen und mikroskopischen Anatomie und zur vergleichenden Entwicklungsgeschichte des Wirbelthiergehirns. In *Zoologische Forschungsreisen in Australien und dem malayischen Archipel. III. Monotremen und Marsupialier*, a cura di R. Semon. Jena: G. Fischer, pp. 677-728.

Ziering A., Berger L., Heineman S.D., Lee J. (1947) Piperidine derivatives. Part III. 4-Ayrlpiperidines. *J. Org. Chem.*, 12: 894-903.

Zigmond M.J., Stricker E.M. (1972) Deficits in feeding behavior after intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in rats. *Science*, 177: 1211-1214.

Zilber N., Korkzyn A.D., Kahana E., Fried K., Alter M. (1984) Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Jews. *J. Med. Genet.*, 21: 13-20.

Zimmerman H.M. (1945) Monthly report to medical officer in command, U.S. Navy Medical Research Unit No. 2, June 1, 1945.

Zinnser H. (1928) Present state of knowledge regarding epidemic encephalitis. *Arch. Pathol.*, 6: 271-300.

Zuckerman E.G., Glaser G.H. (1972) Urea-induced myoclonic seizures. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 27: 14-28.

Zürcher G., Keller H.H., Bruderer H., Borgulya J., Da Prada M. (1987) Caratteristiche neurochimiche di una nuova classe di inibitori della COMT attivi per via orale: livelli plasmatici di DOPA e 3-OMD nel ratto trattato con DOPA e benserazide. In *Morbo di Parkinson e demenze*, a cura di A. Agnoli, L. Battistin. Roma: D. Guanella, pp. 15-29.

Zürcher G., Keller H.H., Kettler R., Borgulya J., Bonetti E.P., Eigenmann R., Da Prada M. (1990) Ro 40-7592, a novel, very potent and orally active inhibitor of catechol-O methyltransferase: a pharmacological study in the rat. *Adv. Neurol.*, in corso di stampa.

Zweig R.M., Jankel J.R., Whitehouse P.J., Casanova M.F., Hedreen J.C., Price D.L. (1986) Brainstem pathology in dystonia. *Neurology*, 36 (Suppl. 1): 74-75.

INDICE ANALITICO

I numeri in corsivo si riferiscono a figure e a tabelle

A

Abeorfine, 269
Acatisia, 113, 182, *277*, 343
Acantocitosi (si veda: Neuroacantocitosi)
Acetilcolina
  anatomia chimica, 35, 41-43, 86, 102-104, *111*, 213, 222, 286
  interazione con la dopamina, 12, 150, 213-215, 253, 286, 388
  nella distonia, 176-177, 393-394
  nella malattia di Huntington, 328, 330
Acetilcolinesterasi, 35, 39, *40*, 41-42, 58, 328
Acetofenazina, *242*
Acido
  γ-amino-butirrico (si veda: GABA)
  cainico, 79, 331, 332-335
  chinolinico, 331, 333-335
  3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC), *254*, *258*, 271-272
  ibotenico, 332-335
  omovanillico (HVA), 176-177, 185, 211, 212, *216*, 218, *258*, 336, 382
Acinesia, 102, 104, 130-135, 189-190
  algica, 130
  definizione, 130-133
  di O'Brien, 130
  di picco dose, 196
  paradossale, 132, 192-193
  patogenesi, 133-135
Acqua di pozzo e morbo di Parkinson, 228
ACTH, 387, 389
Alcol, 138, 140, 252, *305*, 306, 307-308, 309, 347, *348*, 363-364, 367, 394
Alluce striatale, 366
Aloperidolo, *153*, 184, 233, *242*, 330, *331*, 339, 387, 394, 402
Alzheimer
  cellule di, 301
  malattia di, *160*, 208, 210
    demenza, 282-284, 321
    e morbo di Parkinson, *133*, 198, 221, 222, *235*, *236*
    degenerazione neurofibrillare, 284-287
Amantadina, 195, 241, *251*, 262, 269-270, *274*, *275*
Amfetamina, *183*, *254*, 336, *342*, 355, 370
Amigdala, 15, 16, 23, *24*, *27*, *48*, *53*, *64*, 85, 86, 93, 98, *110*, *138*, *284*
Aminoaciduria, *296*, 299
Andatura
  a piccoli passi, 132
  coreica, 148, 318, 320, 341
  distonica, 169, 193, 297, 386
  festinante, 187, 189, 246, 289, 364
  'in punta di piedi', 366
  nella malattia di Hallervorden-Spatz, 405
Ansa lenticolare, *27*, 60-61, 62, 91, 125, 141, 252, 408, 409
Anterocollo, 371
Anticolinergici, farmaci
  terapia dei parkinsonismi, 110, 199, 203, 213-215, 241, *251*, 252-256
  terapia delle distonie, 176, 177, 393-394
AntiCOMT, farmaci, *251*, *254*, *258*, 272
Antidopaminergici, farmaci (si veda: Neurolettici, farmaci)
AntiMAO, farmaci, *251*, 270-271, *275*, *347*, 350, 355, 356
Apomorfina, 265, 269
Aprassia oculare, 282
Area tegmentale ventrale, *17*, *48*, 51, *56*, *71*, 82-85, 221
Arnold-Chiari, malformazione di, 375, *376*
Asterixis, 159-161, *162*
Atassia, *160*, *280*, 289-291, 306, 346, 382, 408
Atassia-teleangiectasia, *153*, *160*, *174*, 210, *376*
Atetosi, 5, 116, 151-154, *194*, 324-325, 337, 367, 405, 408
Atrofia multisistemica, 288-293
Atropina/atropinici, *214*, 253
Autonomo, sistema nervoso (si veda: Vegetativa, insufficienza)

B

Baclofen, 198, *274*, 331, 345, 394
Ballismo, 105-107, 154-156
Ballistici, movimenti, 156
Barbeau, teoria dell'equilibrio neurochimico di, 213-215
Bassen-Kornzweig, sindrome di (si veda: Neuroacantocitosi)
Belladonna (si veda: Atropina/atropinici)
Benserazide, 256-257, *258*, 263
Benzatropina, 253, *254*, *255*
Bereitschaftspotential (si veda: Potenziale preparatorio)
Bilancia neurochimica, *214*
Blefarospasmo, 368-370, *372-373*
β-Bloccanti, 138, 140, 263, 306, 308
Botulinica, tossina, *392*, 394-396
Bradicinesia, 130-131, 132, 134, 189
Bromocriptina, 266-268
Bruegel, sindrome di (si veda: Meige, sindrome di)
Butaperazina, *242*
Butirrofenoni, *242*

C

Cabergolina, 269
Cainico (si veda: Acido cainico)
Calcificazioni cerebrali, *133*, *153*, *174*, *235*, *376*, 382
Camptocormia, 189
Capelli nodosi, malattia dei, *407*
Carbamazepina, *162*, *183*, *342*, 343, *347*, 367, 391, 410
Carbidopa, 257, *258*
Carfenazina, *242*
Catecol-*O*-metiltransferasi (COMT), *254*, *258*, *259*, *272*
Caudato (si veda: Nucleo caudato)
Ceruloplasmina, *176*, 299-300, 303, *304*
Cervelletto, 16, 69, 70, 101, *113*, 141, *143*, 145, 386-387, 408
Chelanti, farmaci, 271, 301-302
Chirurgia
  periferica nelle distonie, 390-391
  stereotassica, 250-252, 389-390
Cicadine (si veda: Guam, parkinsonismo di)
Cinesia paradossale, 193
Cinnarizina, *235*, 241, *242*
Circuiti
  a retroazione, 17, 89-92
  associativi prefrontali, 97-98
  motorio, 93-96
  oculomotore, 96-97
  paralleli, 92-98
Clebopride, *242*
Clonazepam, 264, 308, 344, *346*, 347, 367, 394
Clorpromazina, *242*, 256
Clorproxitene, *242*
Clotiapina, *242*
Clopentixolo, *242*
Colecistochinina, *13*, 40, 50, 51, 77, 83, *251*
Colina acetiltransferasi, 35, *36*, 86, 286, 328, *334*
Colinomimetici, farmaci, *214*, 253, 330, 344
Colonne intermediolaterali, 220, 292
Coltello a serramanico, fenomeno del, 118
COMT (si veda: Catecol-*O*-metiltransferasi)
Contraccettivi orali, corea indotta da, 337
Coprolalia, 181, 182, 184, 186, 343, 399, *403*, 404
Corea
  benigna ereditaria, 337-338
  con acantocitosi (si veda: Neuroacantocitosi)
  da farmaci, *152*, 337, 339-342
  di Huntington (si veda: Huntington, malattia di)
  di Sydenham (si veda: Sydenham, corea di)
  elettrica
    di Bergeron, 146-147
    di Dubini, 146, 156
  fibrillare di Morvan, 147
  gravidica, 336
  patogenesi, 106-107, *108*, 149-151
  reumatica (si veda: Sydenham, corea di)
  semeiologia, 148-149
Coreoatetosi parossistica (si veda: Distonia parossistica)
Coreomania, 145
Corpo striato (si vedano anche: Globo pallido; Nucleo caudato; Putamen), 23-63
Corteccia cerebrale
  connessioni con i gangli motori, 45-49, 57-58, 65, 66, 68, 79, 84
  corpi di Lewy della, 208
  'extrapiramidale', 5, 163-164, 170
  frontale, 46, 79, 84, 96, 101, 123, 175, 199, 221, 282-283, 401
  motoria primaria, 45-46, 93
  motoria supplementare, 46, *74*, 93-95, 133
  prefrontale, 46, 79, 97-98, 101, 213, 221
  premotoria, 68, 93, 97
  rapporti funzionali con i gangli motori, 89-99
  sensorimotoria, 45-46, 93
  visiva, 46, 97, 128
Corticobasale, degenerazione, 293
Crampo dello scrivano (del dattilografo, del musicista), 375-377

D

Decarbossilasi
  degli l-aminoacidi aromatici, 211, 256-257, *258*, 272
  dell'acido glutammico, 35, 58, 65, 76, 213, 292, 328, 387
Degenerazione
  corticobasale (si veda: corticobasale, degenerazione)
  dentato-rubro-pallido-luysiana (si veda: dentato-rubro-pallido-luysiana, degenerazione)
  granulovacuolare, 230
  neurofibrillare, 208, 210, 230, *280*, 284-286, *285*
  nigrostriatale (si veda: Parkinson, morbo di)
  pallido-luysio-nigrica (si veda: pallido-luysio-nigrica, degenerazione)
  strionigrica, 289-291
Demenza
  nella malattia di Huntington, 320-324
  nella sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, 282-284
  nel morbo di Parkinson, 198-202
  nel parkinsonismo di Guam, 228-230
  sottocorticale, 282, *283*
Dentato-rubro-pallido-luysiana, degenerazione, 407-408
Deprenil, 249, *254*, 270-271, *274*
Depressione
  e malattia di Huntington, 324
  e morbo di Parkinson, 188, 199
  e morbo di Wilson, 297-298
  e sindrome di Gilles de la Tourette, 401
  e sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, 280, 282
  parkinsonismo e carenza di taurina, 225

Diaforasi (si veda: NADPH diaforasi)
Dieta
  nel morbo di Parkinson, *251*, 259
  nel morbo di Wilson, 302
Diidroergocriptina, *261*, 269
  5,7-Diidrossitriptamina, 355-356, 388
Dimercaprolo, 301-302, *304*
Dimetotiazina, *242*
Dinorfina, *43*, *46*, 78, 185, 328
Disautonomia (si veda: Insufficienza vegetativa)
Discinesie
  definizione, 115
  tardive, 339-345
Disfonia spasmodica, 370-371
Distonia/distonie
  assiali, *173*
  anatomia, 173-175
  biochimica, 176-177
  brachiali, *173*
  cinesigenica, 367-368
  con fluttuazioni diurne (si veda: Distonia sensibile alla l-DOPA)
  con ipodensità nel corpo striato, 383-384
  craniocervicali, *173*, 368-375
  crurali, *173*
  d'azione, 115
  disfonica (si veda: Disfonia spasmodica)
  di torsione, 357, 363
  e morbo di Parkinson, 193, 196, 198
  fisiopatologia, 177-178
  focale, *173*, 368-377
  generalizzate, *173*, 361-368
  laringea (si veda: Disfonia spasmodica)
  mioclonica, 363-364
  modelli sperimentali, 385-389
  multifocali, *173*, *347*, 361
  nel morbo di Parkinson, 193-194, 196, 198, 238
  neurovegetativa, 118
  oculare (si veda: Blefarospasmo)
  oromandibolare, 368-369
  parossistica, 367-368
  professionali, 375-377
  psicogene, 384-385
  secondarie, *376*, 377-384
  semeiologia, 169-173
  sensibile alla l-DOPA, 364-367
  tardive, 343
  terapia, 389-396
Distrofia neuroassonica, 406-407
Dixirazina, *242*
Dolore
  nel morbo di Parkinson, 188, 189, 193, 198
  nella sindrome dell'uomo rigido, 292
  nelle distonie, 374, 396
Domperidone, 259, 263, 267, *274*
DOPA (si veda: l-DOPA)
DOPAC (si veda: Acido 3,4-diidrossifenilacetico)
Dopamina
  anatomia chimica, *110*
  e morbo di Parkinson, 211-213
  e distonia, 176-177, 364-367
  e malattia di Huntington, 328-329, 330
  e sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, 285, 286
  interazione con l'acetilcolina, 112, 213-215
  metabolismo, 254, 258
  nel neostriato, 51-53
  nell'area tegmentale ventrale, 83
  nella sostanza nera, 76-77
Dopamina β-idrossilasi, 176, 299, 301
Dopaminergici, farmaci (si veda: l-DOPA; Dopaminomimetici, farmaci)
Dopaminomimetici, farmaci, *261*, 265-269
Droperidolo, *242*

E

Eccitotossine, 332-335
Effetto *on-off*, 191-192
Emiballismo (si veda: Ballismo)
Emispasmo facciale, 410
Encefaline, 37-38, 42, *43*, 57, 78, 105, 113, 328
Encefalite
  virale, 227
  letargica, 225-228
Encefalomielite necrosante subacuta (si veda: Leigh, sindrome di)
Endorfine, 78
Epilessia
  mioclonica, *160*, 163, 168, 408
  parziale continua, *160*, 164-166
Ereditarietà
  e coree, 310-316, 337-338
  e distonie, 360-362
  e iperecplessie, 404-405
  e malattia di Huntington, 310-316
  e miocloni, 345-346, 352
  e morbo di Parkinson, 222-225
  e morbo di Wilson, 295
  e sindrome di Gilles de la Tourette, 400, 401-402
  e tremori, 306
Eroina sintetica, 245
Ergolinici, derivati (si veda: Dopaminomimetici, farmaci)
Extrapiramidale, sistema, *3*, 14-15

F

Fahr, morbo di (si veda: Calcificazioni cerebrali)
Famiglia informativa, 314
Fascio piramidale, 2-3, 4

Fegato
  alterazioni del, nel morbo di Wilson, 300-301
  trapianto del, nel morbo di Wilson, 303
Fenitoina, *243*
Ferro, 232, 271, 405-406
Festinazione, 187, 189
Fitness genetica e malattia di Huntington, 315
Fluanisone, *242*
Flufenazina, *242*
Flunarizina, *242*
Flupentixolo, *242*
Fluspirilene, *242*
Fluttuazioni motorie nel morbo di Parkinson, 192-198
Freezing (si veda: Acinesia paradossale)
Fumo di sigarette e morbo di Parkinson, 228

G

GABA (acido γ-amino-butirrico)
  anatomia chimica, 35-36, *39*, 58, 65, 68, 76, 81-82
  e discinesie tardive, 340-341
  e malattia di Huntington, 112-113, 326-327
Gambe senza riposo, sindrome delle, 352
Gangli della base, 15-18
Gangli motori
  anatomia, *17*, 19-87
  definizione, *15*, 17-18
  modelli di funzionamento, 104-113
  organizzazione funzionale, 89-99
Gangliosidosi
  GM1, *174*, 370, *376*, 381-382
  GM2, *160*, *174*, *376*, 382
Genetica (si veda: Ereditarietà)
Gesticolazioni, *180*
Gilles de la Tourette, sindrome di, 396-402
Glicogenosi, *407*
Globo pallido (si veda anche: Corpo striato)
  citoarchitettura, 58-59
  connessioni, 59-63
  e morbo di Parkinson, 205-207
  e sindrome di Steele-Richardson-Olszewski, 284-285
Glutammato, *41*, 49, 50, 65, 79, 216-217, 332-334
Glutatione perossidasi, 231-232
Golgi, tipi cellulari di, 30
Grafospasmo (si veda: Crampo dello scrivano)
Gravidanza e morbo di Wilson, 302-303
Gravidica, corea, 336
Guam, parkinsonismo di, 229-230
Guillain-Mollaret, triangolo di, 354

H

Hallervorden-Spatz, malattia di, 405-407
Hoehn e Yahr, scala di invalidità di, 190
Hunt, malattia di, 237
Huntington, malattia di, 309-335
  demenza, 320-324
  forma ipocinetica, 324-325
  genetica, 310-316
  modelli sperimentali, 332-335
  neurobiologia, 103, *108*, 325-330
  sintomatologia, 316-325
  terapia, 330-332
HVA (si veda: Acido omovanillico)

I

Idrocefalo, *133*, *235*, 240
6-Idrossidopamina, 243-245
5-Idrossitriptofano, *251*, 345, *346*, 347, 350, 355
Incontinenza sfinterica, 203, *267*, 290, 291
Infezioni (si veda: Encefalite)
Insonnia, *267*, 323
Insufficienza vegetativa, 289
Interneuroni striatali, 35, 38, *39*, 41, 110, *111*
Invecchiamento cerebrale e morbo di Parkinson, 230-231
Ione 1-metil-4-fenil-piridinico (si veda: MPP^+)
Ipercinesie, 115
Iperecplessie, 402-405
Ipertonia, 118
Ipocinesia, 132
Ipodensità striatali, 383-384
Ipotensione ortostatica, 189, 203, 263, 267, 290, 291
Ipotonia, *109*, 117-118, 126, 149, 320, 335, 337
Istofluorescenza delle monoamine, 51

J

Joseph, malattia dei, 290-291

K

Kayser-Fleischer, anello di, 298
Klippel-Feil, malformazione di, *176*, 375, *376*
Krabbe, malattia di, *160*

L

Laterocollo, 371
l-DOPA
  composti a base di, *258*
  discinesie da, 196-198
  effetti collaterali, 263-265
  farmacocinetica, 257-260
  metabolismo, *258*

metilestere, *251*, 264, 265
mioclonie da, *347*, 356
sospensione programmata, *251*, 261-262
terapia della distonia (vedi: Distonia sensibile alla l-DOPA)
terapia del morbo di Parkinson, 256-265
valore diagnostico nel morbo di Parkinson, 233-235, *236*
Leeuwenhoek, malattia di (si veda: Mioclono palatale)
Leigh, sindrome di, *174*, 383
Lesch-Nyhan, sindrome di, *153*, *174*, *376*, 382
Leu-encefalina (si veda: Encefaline)
Levodopa (si veda: l-DOPA)
Levomepromazina, *242*
Lewy, corpi di, 204, 207-211, 285, 293
malattia dei (si veda: Malattia dei corpi di Lewy)
Lipidosi distonica, *174*, *280*, 370, *376*, 383
Lisuride, *251*, *261*, 264-265, 268-269
Litio, *243*
Locus coeruleus, 54, 84, 86, 102, 177, 206-207, 208, 213, 232, 293, 387-389
Loxapina, *242*

M

Machado-Joseph, malattia dei (si veda: Joseph, malattia dei)
Malattia
da soprassalto, 404-405
dei corpi di Lewy, 210-211
di Hallervorden-Spatz (si veda: Hallervorden-Spatz, malattia di)
di Hunt (si veda: Hunt, malattia di)
di Huntington (si veda: Huntington, malattia di)
di van Bogaert (si veda: van Bogaert, malattia di)
Manganese, *174*, 228, *376*
Manierismi, *180*
Manipolazioni abituali del corpo, *180*
MAO (si veda: Monoamino ossidasi)
Matrice del neostriato, 42-45
Mazindolo, *248*, *251*
Meige, sindrome di, 369
Melanina, 71, 75, 206, 207, 232, 245, 249
Memoria, alterazioni della, 199, 201-202, 252, 283, 322
Menkes, malattia di (si veda: Capelli nodosi, malattia dei)
Mesencefalocorticale, fascio, 79-80, 84, 102
Mesencefalolimbico, fascio, 79-80, 84-85
Mesocorticale, sistema dopaminergico (si veda: Mesencefalocorticale, fascio)
Mesolimbico, sistema dopaminergico (si veda: Mesencefalolimbico, fascio)
Mesoridazina, *242*
Mesulergina, 269
Metallotioneine, 299-300, 302
Met-encefalina (si veda: Encefaline)
α-Metildopa, *235*, 241, *243*, 394
1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (si veda: MPTP)
α-Metil-*p*-tirosina, *243*
Metisergide, 264, *277*, 288, 350, 355, 356, 357
Metoclopramide, *242*
Micrografia, 297, *132*
Minipolimioclonie, 165
Minzione, alterazioni della, 203, 220-221, 291-292
Mioclonia, 156-168
classificazione, *158*, *160*
corticale, *163*, 164-166
corticale riflessa, 165
d'azione, 158-159
fisiopatologia, 162-168
reticolare riflessa, 167
semeiologia, 158-162
sottocorticale, 166-168
spontanea, 158
Mioclono
essenziale, 345-348
da farmaci, *347*, 355-357
notturno, 351-352
palatale, 352-355
postipossico, 348-351
tardivo, *340*, 343-344
uremico, *162*, *347*, 350-351
Miotatico, riflesso (si veda: Riflesso miotatico)
Modelli sperimentali
corea, 332-335
distonia, 385-389
mioclono, 350-351, 355-356
parkinsonismo, 243-250
Modelli fisiopatologici
acinesia, 133-135
ballismo, 105-107, *107*
corea, 106-107, *108*
distonia, 177-178
mioclonia, 162-164, *166*
parkinsonismo, 107, *109*, 215-222
rigidità, 126-128
spasticità, 123-124, *127*
tic, 183-185
tremore, *143*, 144-145
Mollaret, triangolo di (si veda: Guillain-Mollaret, triangolo di)
Monna Lisa, sguardo di, 281
Monoamino ossidasi (MAO), 231, 249, *254*, *258*, 259, 355
Moperone, *242*
Morbo
di Parkinson (si veda: Parkinson, morbo di)
di Wilson (si veda: Wilson, morbo di)
Morvan (si veda: Corea fibrillare di Morvan)
Movimenti
automatici, 100-101, 130, 134

ballistici, 100-101, 156
distonici, 171
lenti 100,101
oculari, 96-97, 148, 320
Movimento, disturbi del, 8, 18
MPP+ (ione 1-metil-4-fenil-piridinico), 228, 232, 249
MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), *71*, 155, 187, 228, 245-250
Mutismo acinetico, 130
Myriachit, 186, 399

N

NADPH diaforasi, 39, 328, 333
Naloxone, 352
Necrosi bilaterale dei gangli motori, *383*
Neostriato (si vedano anche: Nucleo caudato; Putamen)
citoarchitettura, 28-45
connessioni, 45-58
Neuroacantocitosi, 338-339
Neuroassonica, distrofia (si veda: Distrofia neuroassonica)
Neurolettici, farmaci, *242-243*
e discinesie tardive, 339-341
parkinsonismo da, 240-243
uso terapeutico, 330-331, 336, 339, 344-345, 394, 402
Neuromelanina (si veda: Melanina)
Neuroni
classificazione di Golgi, 30
classificazione di Di Figlia, 32-33, *37*
colinergici, 35, *53*, *111*
dopaminergici, *48*, 51, 110
spinosi e non spinosi, 32
Neuropeptide Y, 39, *43*, 328, *334*
Neurotensina, *13*, *43*, *46*, 77, 83
Neurotrasmissione, sistemi chimici di, 102-104
Nicotina, 228
Nistagmo, *280*, 281, 352, *376*, 408
Noradrenalina, 12, 102, 177, 213, 222, 243-244, 386-388
Nucleo/nuclei
accumbens, 26-28, 98
basale di Meynert, 28, *53*, 57, 204, 207, *208*, 222, 272-273, 287
caudato (si veda anche: Corpo striato), 23
citoarchitettura, 28-45
connessioni, 45-58
dentato 69,126,145,164,168,128,286,301,329, 354,407-408
dorsale del vago, 207, *208*, *209*, 220, 292
entopeduncolare, 25-26
interfascicolare, 82
lenticolare, 23
parabrachiale pigmentato, 82
paranigrico, 82
peduncolopontino, *53*, *72*, 85-87, 91, 213
reticolare gigantocellulare, 99, 167, 350
rosso, 66-70, *122*, 141, 145, 354, 407-408
subtalamico, 63-66, 90-91, 105-113, 154-156, 215-217, 285, 334, 407-409
talamici (si veda: Talamo)
vestibolari, *122*, 128-129

O

Oculogire, crisi, 226, *236*
Oftalmoplegia sopranucleare, 280-282
Oliva inferiore, *143*, 353-354, *284*
Olivo-ponto-cerebellare, atrofia, *133*, *280*, 288-289
3-*O*-metilDOPA, *258*, 261, 272
Omofenazina, *242*
On-off (si veda: Effetto *on-off*)
Opalski, cellule di, 301
Oppiacei, 41, 185, 345, 352
Ortostatico/ortistatica
ipotensione, 189, 203, 263, 267, 290, 291
tremore, *137*, 308-309
Ossessivo-compulsivo, disturbo, 401-402

P

Paleostriato (si veda: Globo pallido)
Pallido-luysio-nigrica, degenerazione, 408-409
Pallidopiramidale, sindrome (si veda: Pallido-luysio-nigrica, degenerazione)
Paralisi sopranucleare progressiva, 278-279, *280*
Paraquat, 228, 249
Paratonia, 118
Parkinson, morbo di, 187-222
anatomia patologica, 204-207
biochimica, 211-215
chirurgia stereotassica, 250-252
diagnosi, 232-243
e demenza, 198-202, 221-222
e sostanze tossiche, 228-230
fisiopatologia, 215-222
fluttuazioni motorie, 190-198
forme precoci e giovanili, 237-239
funzioni cognitive, 198-202, 221-222
funzioni vegetative, 202-203
genetica, 222-225
modelli sperimentali, 243-250
patogenesi, 230-232
sintomatologia, 188-203
terapia, 250-278
trapianti, 272-278
Parkinsonismi, 239-243
classificazione, *235*
da farmaci, 240-243
da manganese, 228

da MPTP, 245-250
di Guam, 229-230
da carenza di taurina, 225
plus, 239-240
postencefalitico, 8, 204-207, 225-228
sperimentali, 243-250
virali, 225-228
Penicillamina, 301-302, *304*
Perfenazina, *242*
Pergolide, *261*, 269
Periciazina, *242*
Pesticidi, 228-229
PHNO (si veda: 4-Propil-9-idrossinaftoxazina)
Piano di moto, 100, *113*
Pianto spastico, 5, 282
Pick, cellule di, 293
Pimozide, *242*
Pipamperone, *242*
Piperacetazina, *242*
Pipotiazina, *242*
Piracetam, *346*, 347
Piramidale
fascio, 4-8, 15, *72*, *127*
sindrome, 1-3, 15
Piridine, 228, 250
Polimorfismi per siti di restrizione, 311-313
Polipeptide intestinale vasoattivo (VIP), 40, 50
Polipeptide pancreatico aviario (APP), 39
Postura/posture
'a capriola', 173
definizione, 120
distoniche, 171
fisiopatologia, 128-130
in flessione nel morbo di Parkinson, 188-189
pallidale, 173-175
Potenziale evocato somestesico, *163*, 165-166, 167
Potenziale preparatorio, 101, 135, 278
Primidone, *305*, 308, *346*, 347
Proclorperazina, *242*
Programma motorio, 99, *100*, *113*
Programmazione del movimento, 99-102
Promazina, *242*
Prometazina, *242*
Propanololo, 140, 263, *305*, 307-308
4-Propil-9-idrossinaftoxazina (PHNO), *251*, 269
Propromazina, *242*
Purkinje, cellule di, 69, 273, 288, 329, 387
Putamen (si veda anche: Corpo striato), 23, 93-95, 211-212

Q

R

Radicali liberi, 231-232, 249, *265*, 271
Rafe, nuclei del, 51, 53-54, 60, 78, 102
Rame
accumulo di (si veda: Wilson, morbo di)
metabolismo, 299-300
Reazione, tempi di, 100, 134, 200
Reserpina, 150, 240, 243, 256, 260, 330
Retroazione, circuiti a, 12, *15*, 17, 89-92, 120
Retrocollo, 371
Reumatismo articolare acuto, 146-147, 335
Riflesso/riflessi
di raddrizzamento, 128
miotatico, 120-123
posturali, 128
transcorticale, 121-123, 126-128, 144, 151, 165, 218
Rigidità
decerebrata, *122*, 128
decorticata, *122*
definizione, 118-120
fisiopatologia, 124-128
muscolare (*stiffness*), 118
Riso
sardonico, 297
spastico, 5, 282
Rituali, *180*, 181, 401
Roussy-Levy, sindrome di, 307
Ruota dentata, fenomeno della, 119, 193

S

Scadimento di fine dose, *192*, 195-196
Sclerosi laterale amiotrofica, 229-230, *235*
Scrittura, tremore della, 306
Scrivano, crampo dello (si veda: Crampo dello scrivano)
Segawa, malattia di (si veda: Distonia sensibile alla l-DOPA)
Seitelberger, malattia di (si veda: Distrofia neuroassonica)
Serotonina, 51, 53, 60, 78, 102, 104, 177, 213, 350, 355
Shy-Drager, sindrome di, 291-292
Sinaptici, tipi di contatti, *41*, 49
Sindrome/sindromi
bucco-linguo-masticatoria (si veda: Sindrome discinetica orofacciale)
da trattamento prolungato con l-DOPA, 191
delle gambe senza riposo, 352
dell'uomo rigido, 292-293
del ristorante cinese, 332
discinetica orofacciale, 341-342
di Bassen-Kornzweig (si veda: Neuroacantocitosi)
di Gilles de la Tourette (si veda: Gilles de la Tourette, sindrome di)
di Leigh (si veda: Leigh, sindrome di)
di Lesch-Nyhan (si veda: Lesch-Nyhan, sindrome di)
di Rett, *174*
di Roussy-Levy, 307

di Shy-Drager (si veda: Shy-Drager, sindrome di)
di Steele-Richardson-Olszewski (si veda: Steele-Richardson-Olszewski, sindrome di)
maligna da neurolettici, 203
sussultoria, 402-404
ticcose, 397-398
Sistemi di neurotrasmissione, 102-104
Somatostatina, 38-39, *43*, *106-109*, 328, 333, *334*, 385
Sonde molecolari, 311-315
Sonno
alterazioni del, 190, 225, 287, 351-352
beneficio da, 193, 366
e mioclonie, 168, 351-352, 356, 357
semeiologia dei disturbi del movimento e, 136, 146, 153, 171, 172, 182, 193, 198, 292, 353, 356, 357, 368, 375, 404
Soprassalto, 185-186
semeiologia, 185
epilessia da, 186, 405
malattia da, 186, 404-405
Sostanza nera, 70-82
citoarchitettura, 73-77
connessioni, 77-82
lesione della, *71*, 204-207, 245-248
neurochimica, 76-77
Sostanza P, 37-38, *39*, *41*, 42, *43*, 57, 58, 59, 78, 105, 328, 333, *334*
Spasmo facciale (si veda: Emispasmo facciale)
Spasticità
definizione, 118
fisiopatologia, 123-124
Steele-Richardson-Olszewski, sindrome di, 278-288
anatomia patologica, 284-287
demenza, 282-284
segni motori, 281-282
Stereotassico, trattamento
delle distonie, 389-390
del morbo di Parkinson, 250-252
della malattia di Huntington, 251
Stereotipie, *180*, 190, 266, 342, 397
Stiffness (si veda: Rigidità muscolare)
Stregoneria e malattia di Huntington, 323
Striosomi, 42-45
Sulpiride, *242*, 330
Sultopride, *242*
Superossido dismutasi, 231, 299
Sydenham, corea di, 145-146, 335-337
eziopatogenesi, 336
forme cliniche associate, 336-337

T

Talamo
connessioni con i gangli motori, *43*, 49-50, 60-62, 81
nuclei
intralaminari, *47*, 49-50, 86, 91
ventrali
anteriore, *47*, 50, 60, *74*, 81, *90*, *93*, *94*, 97-98
intermedio, 142, 144
posteriore, 143
laterale, 81, 105, 125-126, 142-144, 252, 349
rapporti funzionali con i gangli motori, 89-98
Talamotomia, 252, 389
Taurina, parkinsonismo, depressione e carenza di, 225
Tay-Sachs, malattia di, *160*, *407*
Terguride, 269, *251*, *261*
Termoregolazione, alterazioni della, 203, 220-221
Tetrabenazina, 240, *243*, 330, 344-345, 394, *254*
Tiapride, *242*, 330
Tic, 179-185, 398-400
distonici, 182
gestuali, 181
patogenesi, 183-185
semeiologia, 181-183
tardivi, *340*, 343
tonici, 182
vocali, 181
Tietilperazina, *242*
Tioridazina, *242*
Tiotixene, *242*
Tiramina, reazioni ipertensive da, 270
Tirosina idrossilasi, *71*, 211, 221, *247*, 250, 259, 271, 286, *334*
Titeca e van Bogaert, malattia di (si veda: Degenerazione dentato-rubro-pallido-luysiana)
Tono muscolare
definizione, 117-118
fisiopatologia, 120-128
Tono posturale, 120
Torcicollo, 371-375
Tossina botulinica, 394-396
Transcorticali, riflessi (si veda: Riflessi transcorticali)
Trapianti
di fegato, 303
di midollare del surrene, 274-276, 331-332
di cellule nervose, 276-278
Tremore
'a battito d'ala', 159, 297
a riposo, 140-144, 218
cinetico, 137
classificazione, 135-137
e neuropatie periferiche, 306-307
essenziale, 305-308
fisiologico, 138-140
ortostatico, 308-309
posturale, 144-145
rubrale, 141, 145
semeiologia, 135-138
senile, 306
Trietilenetetramina, *304*
Triesifenidile, 253-255, 393-394

Trifluperidolo, *242*
Trifluoperazina, *242*
Triflupromazina, *242*
Troclea (si veda: Ruota dentata, fenomeno della)

U

Ungerstedt, modello di, 244
Uomo rigido, sindrome dell', 292-293

V

Valproato di sodio, *162*, 345, *346*, 347
Van Bogaert, malattia di, 409
Vegetativa, insufficienza
  definizione, 288-289
  nel morbo di Parkinson, 202-203
  nell'atrofia multisistemica, 291-292
VIP (si veda: Polipeptide intestinale vasoattivo)
Virus, parkinsonismo da (si veda: Parkinsonismi)
Visuospaziali, alterazioni, 200, 252, 321-323
Vocalizzazioni (si veda: Tic vocali)
Vogt, classificazione delle malattie del corpo striato, 5, 8, 31, 151-152

W

Westphal
  fenomeno di, 120
  variante di, 324
Wilson, morbo di, 295-304
  anatomia patologica, 300-301
  biochimica, 299-300
  diagnosi, 303-304
  ereditarietà, 295
  sintomatologia, 295-299
  terapia, 301-303

X

Xenotrapianti (si veda: Trapianti)

Y

Z

Zinco, 302-303, *304*
Zuclupentixolo, *242*

Finito di stampare nel mese di luglio 1991 presso Grafica Ragno S.N.C. - Ozzano Emilia (BO)
per conto della PICCIN NUOVA LIBRARIA S.P.A. - Padova