

La locomozione

Per camminare occorre eseguire una complessa sequenza di contrazioni muscolari

Lo schema motorio del cammino viene organizzato a livello spinale

La contrazione dei muscoli flessori ed estensori degli arti posteriori è controllata da reti nervose che si inibiscono reciprocamente

I generatori centrali di schemi motori non sono governati da segnali afferenti sensitivi

Le reti nervose spinali possono generare schemi locomotori complessi

Il cammino è regolato da segnali afferenti provenienti dagli arti in movimento

Le caratteristiche temporali e l'ampiezza del cammino vengono regolate da segnali propriocettivi

I segnali sensitivi provenienti dalla cute permettono di adeguare i movimenti del passo per superare gli ostacoli inattesi che si incontrano durante il cammino

Per iniziare il cammino e per controllarne l'adattamento alle condizioni ambientali sono necessari segnali ritrasmessi dalle vie discendenti

I segnali ritrasmessi dal tronco dell'encefalo danno l'avvio al cammino e ne controllano la velocità

Il cervelletto controlla l'accuratezza degli schemi locomotori regolando le caratteristiche temporali e l'intensità dei segnali discendenti

La corteccia motrice utilizza informazioni visive per controllare in modo accurato i movimenti del passo

Alla pianificazione e alla coordinazione dei movimenti di locomozione guidati dalla vista prende parte la corteccia parietale posteriore

Nel cammino dell'Uomo potrebbero essere implicati generatori spinali di schemi motori

Una visione d'insieme

La capacità di spostarsi è essenziale per la sopravvivenza degli animali. Anche se nel corso dell'evoluzione sono comparse diverse forme di locomozione, quali il nuoto, il volo, lo strisciare per terra e il cammino, tutte queste forme di locomozione hanno in comune la caratteristica di basarsi su movimenti ritmici e alternati di tutto il corpo o delle sue appendici. Per la sua ritmicità la locomozione è un'azione motoria ripetitiva e stereotipata. In effetti, la locomozione è controllata in modo automatico da centri del sistema nervoso centrale di livello relativamente basso senza l'intervento dei centri superiori. Ciò nonostante, spesso la locomozione si svolge in ambienti non familiari o che possono presentare condizioni imprevedibili. Perciò i movimenti locomotori devono essere continuamente modificati, generalmente mediante fini aggiustamenti, per adattare schemi motori piuttosto stereotipati alle variabili condizioni dell'ambiente circostante.

Lo studio del controllo nervoso della locomozione deve affrontare due importanti problemi. In primo luogo, in che modo gli schemi motori ritmici dei movimenti locomotori vengono generati da aggregati di cellule nervose? In secondo luogo, mediante quali meccanismi le informazioni sensoriali regolano la locomozione in rapporto a eventi attesi e inattesi presenti nell'ambiente circostante? In questo capitolo affronteremo entrambi questi problemi analizzando i meccanismi nervosi che controllano il cammino.

Anche se la maggior parte delle nostre informazioni sul controllo nervoso del cammino è stata ottenuta da ricerche condotte sui movimenti del cammino del Gatto, importanti contributi sono stati forniti anche dallo studio di altri animali, oltre che da ricerche su comportamenti ritmici diversi dalla locomozione. Perciò, affronteremo anche il tema più ampio inerente ai meccanismi attraverso i quali reti di neuroni generano e mantengono attive nel tempo attività motorie ritmiche.

Scheda 36-1 Preparati sperimentali utilizzati per lo studio del controllo nervoso del cammino

La letteratura scientifica sul controllo nervoso del cammino dei quadrupedi può ingenerare confusione perché nelle varie ricerche su questo tema vengono utilizzati preparati sperimentali diversi. Oltre agli animali intatti, nelle ricerche sui meccanismi nervosi responsabili della ritmicità dell'attività locomotoria vengono comunemente utilizzati anche gatti spinali e decerebrati. Inoltre, in ciascuno di questi due preparati vengono adottate due diverse strategie di studio, la deafferentazione e l'immobilizzazione, a seconda del problema che si intende studiare. Infine, preparati di ratti e topi neonati si sono rivelati molto utili per lo studio delle proprietà cellulari dei neuroni che generano il ritmo locomotorio.

Preparati spinali

Nei preparati spinali il midollo spinale viene sezionato a livello toracico basso (fig. 36-1A), isolando così i segmenti spinali che controllano la muscolatura degli arti posteriori dalle rimanenti regioni del sistema nervoso centrale. In questo modo è possibile analizzare il ruolo dei circuiti spinali nella genesi degli schemi locomotori ritmici. Nei preparati spinali acuti subito dopo la sezione vengono somministrati composti adrennergici quali la L-DOPA (L-diidrossifenilalanina) e la nialamide. Queste sostanze provocano un aumento del livello di noradrenalina nel midollo spinale e determinano la comparsa di attività locomotoria spontanea per circa 30 minuti dalla loro somministrazione. Anche la clonidina, che è pure un farmaco adrennergico, è in grado di indurre attività locomotoria nei preparati spinali acuti ma solo se viene stimolata anche la cute della regione perineale. Nei preparati spinali cronici è possibile condurre ricerche per alcune settimane o mesi dopo la sezione. L'attività locomotoria può ricomparire nell'arco di alcune settimane dopo la sezione spinale anche in assenza di trattamento farmacologico. L'attività locomotoria ricompare spontaneamente nei gattini, mentre nei gatti adulti generalmente occorre un periodo di addestramento quotidiano perché ciò avvenga.

Preparati decerebrati

Nei preparati decerebrati il tronco dell'encefalo viene sezionato a livello del mesencefalo e in questo modo i centri più rostral del cervello, e in modo particolare la corteccia motrice, vengono disconnessi dai centri spinali che generano gli schemi locomotori. Poiché i centri del tronco dell'encefalo rimangono connessi con il midollo spinale, con questi preparati si può analizzare il ruolo che il cervelletto e le formazioni del tronco dell'encefalo hanno nel controllo della locomozione.

Comunemente vengono utilizzati due tipi di preparati decerebrati. Nel primo tipo il ritmo locomotorio viene generato spontaneamente, mentre nell'altro viene prodotto mediante la stimolazione della regione locomotoria mesencefalica. Queste differenze dipendono dal livello della decerebrazione. Il cammino spontaneo compare nei *preparati pre-mammillari*, nei quali il tronco dell'encefalo viene disconnesso dai centri superiori mediante una sezione che dal margine rostrale dei collicoli superiori si porta a un livello immediatamente rostrale ai corpi mammillari. Quando la sezione viene fatta a un livello più caudale rispetto ai corpi mammillari, *preparato post-mammillare o mesencefalico*, non compare alcuna attività locomotoria spontanea, per evocare la quale occorre perciò stimolare la regione locomotoria mesencefalica (fig. 36-1B).

Se vengono sostenuti e posti su una piattaforma mobile messa in movimento mediante un motore elettrico, entrambi i tipi di preparati sono in grado di camminare coordinando il passo di tutte e quattro le zampe, con una velocità del passo che dipende dalla velocità con cui viene fatta muovere la piattaforma mobile. In questi preparati è possibile registrare l'attività motoria durante il cammino e stimolare i nervi sensitivi attraverso elettrodi impiantati in permanenza per studiare i meccanismi riflessi che regolano il passo.

Preparati deafferentati

Secondo una vecchia ipotesi sul controllo nervoso della locomozione, l'attività deambulatoria sarebbe prodotta mediante una "catena" di riflessi propriocettivi: il ritmo di base del cammino verrebbe generato da una serie di riflessi da stiramento dei muscoli flessori ed estensori. La prova che questa ipotesi non è esatta fu fornita da Graham Brown, che dimostrò che gli schemi locomotori ritmici possono venire generati anche quando vengono a mancare tutte le afferenze sensitive provenienti dagli arti (deafferentazione).

La deafferentazione viene ottenuta mediante la sezione di tutte le radici dorsali che innervano gli arti. Poiché le radici dorsali contengono solo fibre sensitive, l'innervazione motrice dei muscoli rimane integra. I preparati deafferentati sono stati utilizzati in passato per dimostrare le proprietà di cui è dotato il midollo spinale isolato, ma ormai vengono usati raramente soprattutto perché la perdita dei segnali sensitivi tonici determina una considerevole riduzione dell'eccitabilità degli interneuroni e dei motoneuroni del midollo spinale. Perciò, le variazioni degli schemi locomotori che si osservano dopo deafferentazione possono dipendere dalla riduzione artificiosa dell'eccitabilità dei neuroni piuttosto che dalla perdita di segnali sensitivi specifici provenienti dalla periferia.

Preparati immobilizzati

Il ruolo svolto dai segnali propriocettivi provenienti dagli arti può essere esaminato in modo più sistematico impedendo ai motoneuroni di generare movimenti con la loro attività. Questo effetto viene ottenuto generalmente paralizzando i muscoli mediante *d-tubocurarina*, che è un inibitore competitivo dell'acetilcolina che blocca la trasmissione sinaptica a livello della placca neuromuscolare. Quando in questi preparati viene provocata la locomozione, detta locomozione fittizia, i nervi motori dei muscoli flessori ed estensori scaricano in modo alternato, ma non si ha alcun movimento, e le fibre afferenti propriocettive non vengono attivate in modo fasico. Perciò, vengono rimossi gli effetti dei riflessi propriocettivi mentre i segnali sensitivi tonici vengono mantenuti. Poiché nei preparati immobilizzati è possibile ottenere registrazioni intracellulari ed extracellulari dai neuroni del midollo spinale, questi preparati vengono utilizzati per studiare gli eventi sinaptici associati all'attività locomotoria e l'organizzazione delle vie centrali e riflesse che controllano la locomozione.

Preparati di roditori neonati

Il midollo spinale asportato da ratti o topi neonati (dopo 0-5 giorni dalla nascita) e posto in un bagno di soluzione fisiologica è in grado di generare raffiche di attività coordinate nei motori neuroni che innervano i muscoli degli arti se alla soluzione fisiologica vengono aggiunti NMDA e serotonina (fig. 36-1C). Questo preparato è particolarmente utile per condurre analisi

più dettagliate sulla sede e sul ruolo dei neuroni specificatamente implicati nella generazione del ritmo locomotorio e per lo studio farmacologico della rete neuronale che dà origine al ritmo stesso.

È possibile anche studiare, nei topolini, le funzioni di particolari neuroni modificando per via genetica le proprietà dei neuroni del midollo spinale di questi animali.

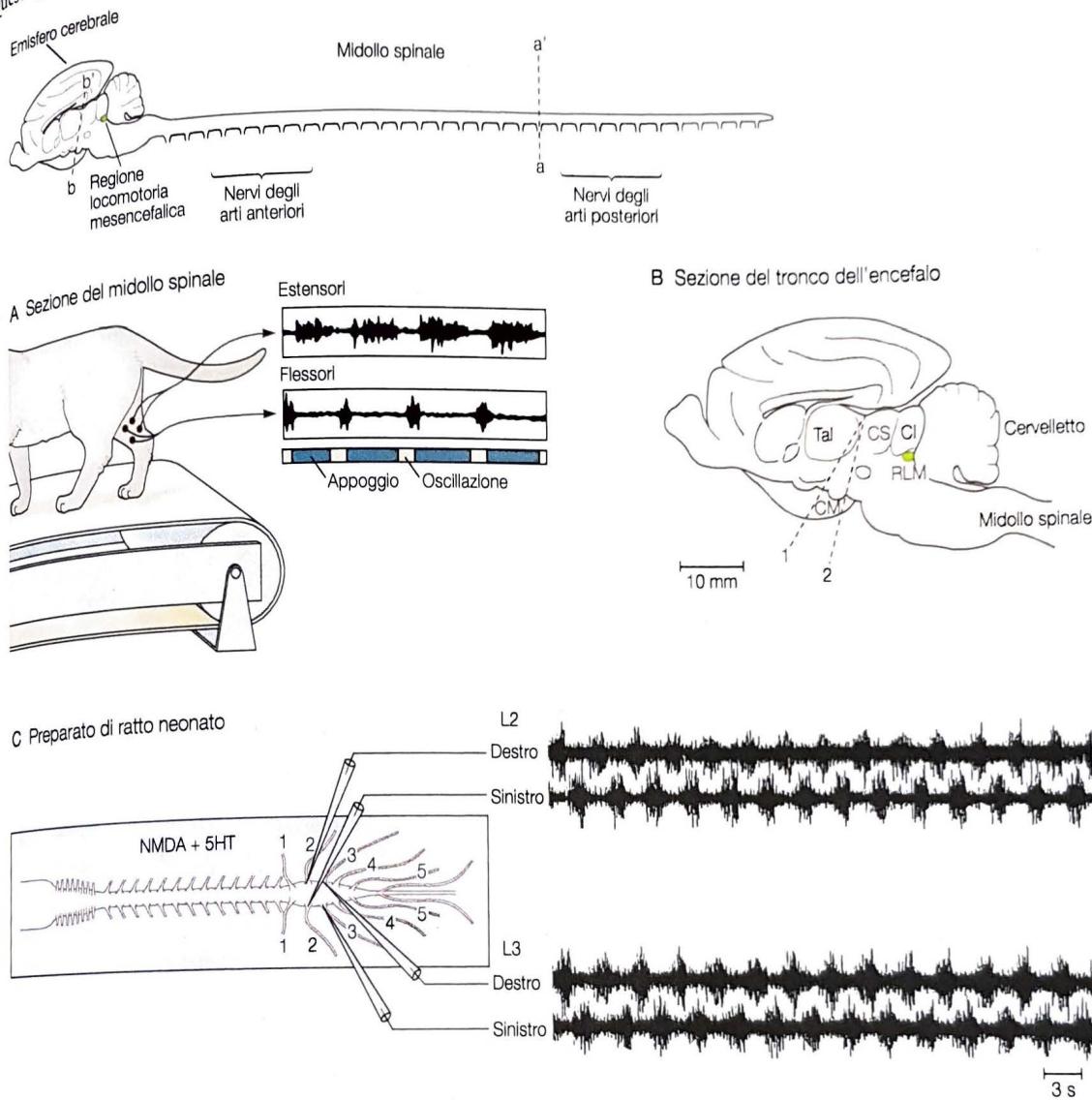


Figura 36-1 A. La sezione del midollo spinale di un gatto a livello a-a' isola i segmenti del midollo spinale da cui prendono origine i nervi che proiettano agli arti posteriori. Questi arti sono ancora in grado di compiere movimenti locomotori su una piattaforma mobile immediatamente dopo il recupero dall'intervento se vengono somministrati farmaci adrenergici o dopo poche settimane dall'intervento se l'animale viene addestrato regolarmente sulla piattaforma mobile. La sezione del tronco dell'encefalo a livello b-b' isola il midollo spinale e la parte inferiore del tronco dell'encefalo dagli emisferi cerebrali.

B. A seconda del livello della sezione del tronco dell'encefalo, la locomozione può avvenire spontaneamente (1) o può essere avviata dalla stimolazione elettrica della regione locomotrice mesencefalica (RLM) (2). La regione locomotrice mesencefalica è

una piccola regione del tronco dell'encefalo situata in prossimità del nucleo cuneiforme, circa 6 mm al di sotto della superficie del collicolo inferiore (CI). (Tal, talamo; CS, collicolo superiore; CM, corpo mammillare.)

C. Il midollo spinale viene asportato da un ratto neonato e posto in soluzione fisiologica. L'aggiunta alla soluzione fisiologica di N-metil-D-aspartato (NMDA) e serotonina (5-idrossi-triptamina o 5-HT) provoca la comparsa di attività ritmica a raffica nei motoneuroni che innervano i muscoli delle gambe, come si può osservare nelle registrazioni dalle radici nervose del secondo (L2) e del terzo (L3) segmento lombare. Durante i periodi in cui è presente attività ritmica si possono fare registrazioni intracellulari o registrazioni con la tecnica del patch-clamp dai neuroni del midollo lombare. (Adattata per concessione di Cazalets, Borde e Clarac, 1995.)

Alcune importanti conoscenze sui meccanismi nervosi che controllano il cammino dei quadrupedi sono state ottenute quasi un secolo fa quando fu dimostrato che nel Cane la rimozione di entrambi gli emisferi cerebrali non abolisce il cammino, vale a dire gli animali decerebrati sono ancora in grado di camminare spontaneamente. Fu addirittura osservato che quando era il momento di alimentarsi, uno di questi animali si sollevava e appoggiava le zampe anteriori su una sbarra. Subito dopo si scoprì che era possibile indurre movimenti di deambulazione negli arti posteriori del Gatto e del Cane anche dopo sezione completa del midollo spinale. I movimenti del cammino eseguiti da questi *preparati spinali* (scheda 36-1) sono simili a quelli degli animali integri. La stimolazione elettrica non ritmica del midollo spinale disconnesso dai centri superiori induce movimenti di locomozione la cui frequenza è correlata con l'intensità della corrente stimolante. Sempre nello stesso periodo è stata fatta l'importante osservazione che nei gatti e nei cani spinali la mobilizzazione passiva di un arto operata dallo sperimentatore può dare l'avvio a una serie di movimenti attivi di deambulazione. Questa osservazione suggerisce che i riflessi propriocettivi svolgono un ruolo cruciale nella regolazione dei movimenti del cammino.

Infine, nel 1911, Thomas Graham Brown scoprì che immediatamente dopo la sezione del midollo spinale potevano venire evocate contrazioni ritmiche alternate nei muscoli degli arti posteriori appena deafferentati. Sulla base di queste osservazioni lo studioso ipotizzò l'esistenza di semi-centri che inibiscono alternativamente i muscoli flessori ed estensori e che perciò sono in grado di generare i movimenti alternati tipici del cammino. Da queste prime ricerche possono essere tratte le seguenti quattro conclusioni.

1. Per generare gli schemi motori di base del cammino non sono necessari comandi provenienti da formazioni sovravascolari.
2. La ritmicità di base del cammino è prodotta da circuiti neuronali situati interamente all'interno del midollo spinale.
3. I circuiti spinali della locomozione possono essere modulati da segnali tonici discendenti provenienti da livelli più craniali del sistema nervoso centrale.
4. Le reti neuronali spinali che generano gli schemi motori ritmici, pur non richiedendo per la loro attivazione l'arrivo di segnali sensitivi, vengono efficacemente regolate da segnali provenienti dai propriocettori degli arti.

Dopo queste prime indagini, per quasi mezzo secolo poche ricerche si sono prefisse lo scopo di studiare i meccanismi nervosi che stanno alla base del cammino. Le ricerche sui sistemi motori si indirizzarono invece verso lo studio dell'organizzazione delle vie riflesse e dei meccanismi di integrazione sinaptica a livello del midollo spinale (vedi Capitolo 35). L'approccio moderno allo studio del controllo nervoso della locomozione iniziò intorno agli anni sessanta del se-

colo scorso e fu coronato da due importanti scoperte sperimentali. In primo luogo, fu dimostrato che schemi ritmici di attività motoria possono essere evocati in animali spinali mediante l'applicazione di farmaci adrenergici. In secondo luogo, in gatti decerebrati posti su una piattaforma mobile dell'encefalo è in grado di provocare movimenti locomotori.

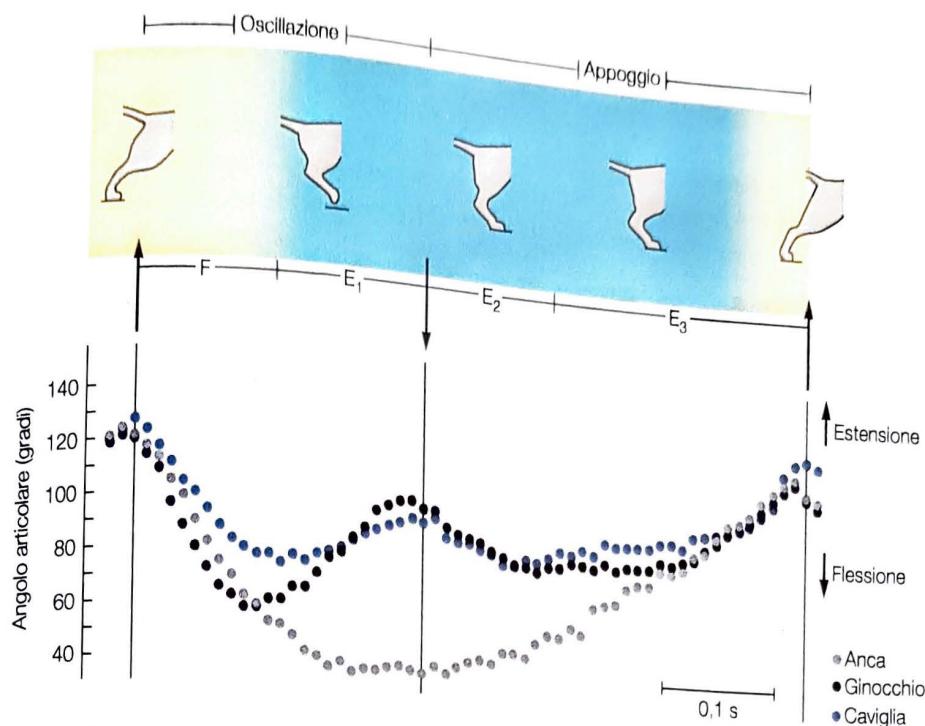
Nello stesso periodo, nel Gatto intatto libero di muoversi, si riuscirono a ottenere, nel corso del cammino, registrazioni elettromiografiche da gruppi di muscoli degli arti posteriori. Queste registrazioni hanno dimostrato la complessità relativa alle modalità con cui i riflessi spinali si integrano con gli schemi locomotori e hanno messo in risalto il problema relativi ai circuiti intrinseci del midollo spinale al fine di produrre cammino in gatti spinali hanno dimostrato che i movimenti locomotori dei preparati spinali sono simili a quelli degli animali intatti, confermando così con forza l'ipotesi che i segnali in uscita per la locomozione vengono prodotti da un sistema neuronale che risiede nel midollo spinale.

Per camminare occorre eseguire una complessa sequenza di contrazioni muscolari

Al fine di esaminare gli schemi di contrazione dei muscoli nel corso della locomozione, il ciclo del passo del Gatto e dell'Uomo può essere suddiviso in quattro fasi distinte: flessione (F), prima estensione (E_1), seconda estensione (E_2) e terza estensione (E_3) (fig. 36-2A). Le fasi F ed E_1 si presentano quando il piede è sollevato dal suolo (*oscillazione*), mentre le fasi E_2 ed E_3 si svolgono quando il piede è in contatto con il suolo (*appoggio*).

Il periodo di oscillazione inizia con la flessione dell'anca, del ginocchio e della caviglia (fase F). Dopo che è trascorso circa la metà del periodo di oscillazione, il ginocchio e la caviglia cominciano a estendersi mentre l'anca continua a flettersi (fase E_1). L'estensione del ginocchio e della caviglia durante la fase E_1 fa sì che il piede si sposti in avanti rispetto al corpo e prepari la gamba a sostenere il peso ancor prima che, con il contatto del piede con il suolo, inizi il periodo di appoggio. All'inizio del periodo di appoggio (fase E_2) le articolazioni del ginocchio e della caviglia si flettono, anche se i muscoli estensori sono ancora vigorosamente contratti. L'allungamento dei muscoli estensori della caviglia e del ginocchio mentre si stanno contraendo è dovuto al trasferimento del peso corporeo alla gamba. Il cedimento di questi muscoli come se fossero delle molle, mano a mano che il peso viene trasferito sulla gamba, fa sì che il corpo possa muoversi in modo scorrevole rispetto al piede ed è essenziale per l'efficienza del passo. Nel corso della seconda parte del periodo di appoggio (fase E_3) l'anca, il ginocchio e la caviglia si estendono in modo tale da fornire la forza propulsiva necessaria per far muovere il corpo in avanti.

A Le quattro fasi del ciclo del passo



B Attività dei muscoli dell'arto posteriore durante il ciclo del passo

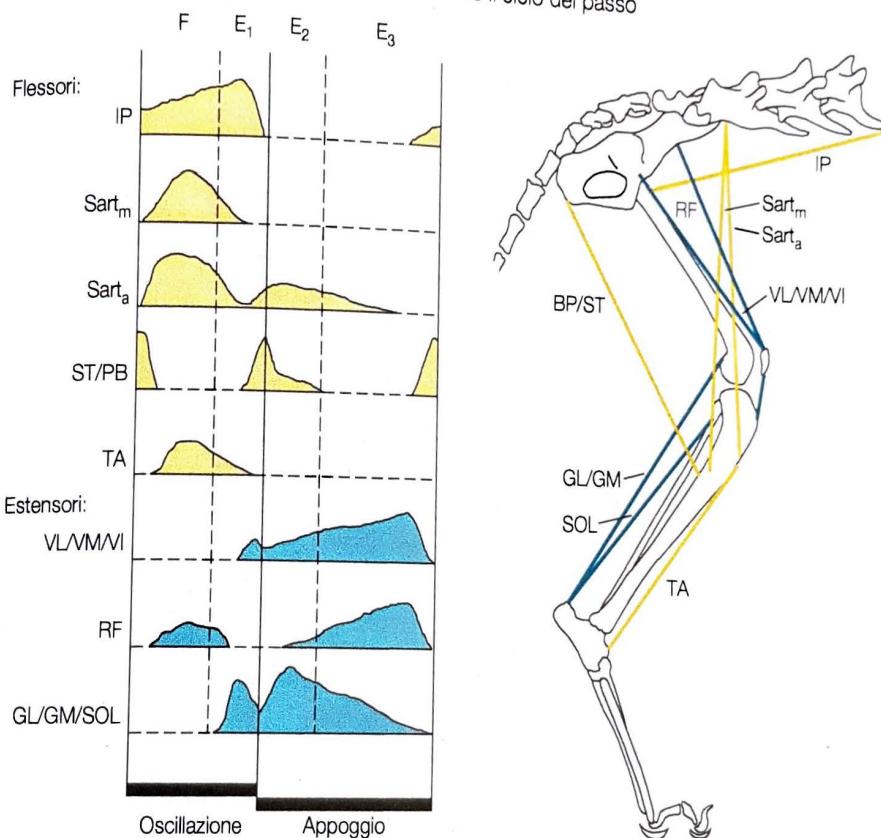


Figura 36-2 Il cammino viene prodotto da complessi schemi di contrazione dei muscoli delle gambe.

Il ciclo del passo viene suddiviso in quattro fasi: la flessione (F) e la prima estensione (E₁) si svolgono durante la fase di oscillazione, quando il piede non è a contatto con il suolo, mentre la seconda estensione (E₂) e la terza estensione (E₃) hanno luogo durante la fase di appoggio, quando il piede è a contatto con il suolo. La seconda estensione è caratterizzata dalla flessione del ginocchio e della caviglia in quanto la gamba comincia a sostenere il peso dell'animale. In questa fase i muscoli estensori del ginocchio e della caviglia si allungano mentre si contraggono. (Adattata per concessione di Engberg e Lundberg, 1969.)

B. Tipi di attività elettrica di alcuni muscoli flessori ed estensori dell'arto posteriore del Gatto durante il ciclo del passo. Anche se generalmente i muscoli flessori ed estensori sono attivi rispettivamente durante le fasi di oscillazione e di appoggio, lo schema complessivo dell'attività dei muscoli dell'arto posteriore è complesso per quanto riguarda sia le caratteristiche temporali sia l'ampiezza delle contrazioni muscolari. (IP, ileo-psos; GL e GM, gastrocnemio laterale e mediale; BP, bicipite posteriore; RF, retto del femore; Sart_m e Sart_a, sartorio mediale e anteriore; SOL, soleo; ST, semitendinoso; TA, tibiale anteriore; VL, VM e VI, vasto laterale, mediale e intermedio).

I movimenti ritmici delle gambe durante il ciclo del passo sono prodotti dalla contrazione di molti muscoli. In generale, la contrazione dei muscoli flessori ha luogo durante la fase F, mentre la contrazione dei muscoli estensori avviene durante una o più fasi E. Tuttavia, l'andamento temporale e il livello dell'attività dei vari muscoli sono diversi (fig. 36-2B). Per esempio, il muscolo flessore dell'anca (ileo-psoas) è continuamente contratto durante le fasi F ed E₁, mentre il muscolo flessore del ginocchio (semitendinoso) si contrae per un breve periodo di tempo all'inizio delle fasi F ed E₁. A rendere ulteriormente più complesso il ruolo dei diversi muscoli contribuisce il fatto che alcuni muscoli si contraggono sia durante il periodo di oscillazione sia durante quello di appoggio. Perciò, lo schema motorio del cammino non consiste semplicemente nell'alternanza di flessione ed estensione a livello di ciascuna articolazione, ma è una complessa sequenza di contrazioni dei diversi muscoli, ciascuna delle quali ha un andamento temporale e un livello di attività estremamente accurati in modo tale da permettere lo svolgimento di una specifica parte dell'intero atto della locomozione.

pacità degli arti posteriori di compiere movimenti deambulatori. La capacità degli arti posteriori di compiere spontaneamente movimenti di locomozione ricompare nell'arco di alcune settimane, soprattutto quando l'intervento viene effettuato su animali giovani. Nel gatto adulto il recupero dei movimenti locomotori può essere facilitato dall'addestramento quotidiano su una piattaforma mobile, evocato da una stimolazione cutanea aspecifica della regione perineale.

I tracciati elettromiografici che si registrano durante la locomozione dai muscoli degli arti posteriori dei gatti spini cronici sono simili a quelli che si registrano nel corso del cammino degli animali normali. Inoltre, molte risposte riflesse che compaiono negli animali normali possono essere evocate anche negli animali spinali. Tuttavia, gli animali spinali non sono in grado di mantenere l'equilibrio sulla piattaforma mobile. Un controllo adeguato dell'equilibrio richiede il contributo di segnali discendenti provenienti da centri motori del tronco dell'encefalo, quali i nuclei vestibolari.

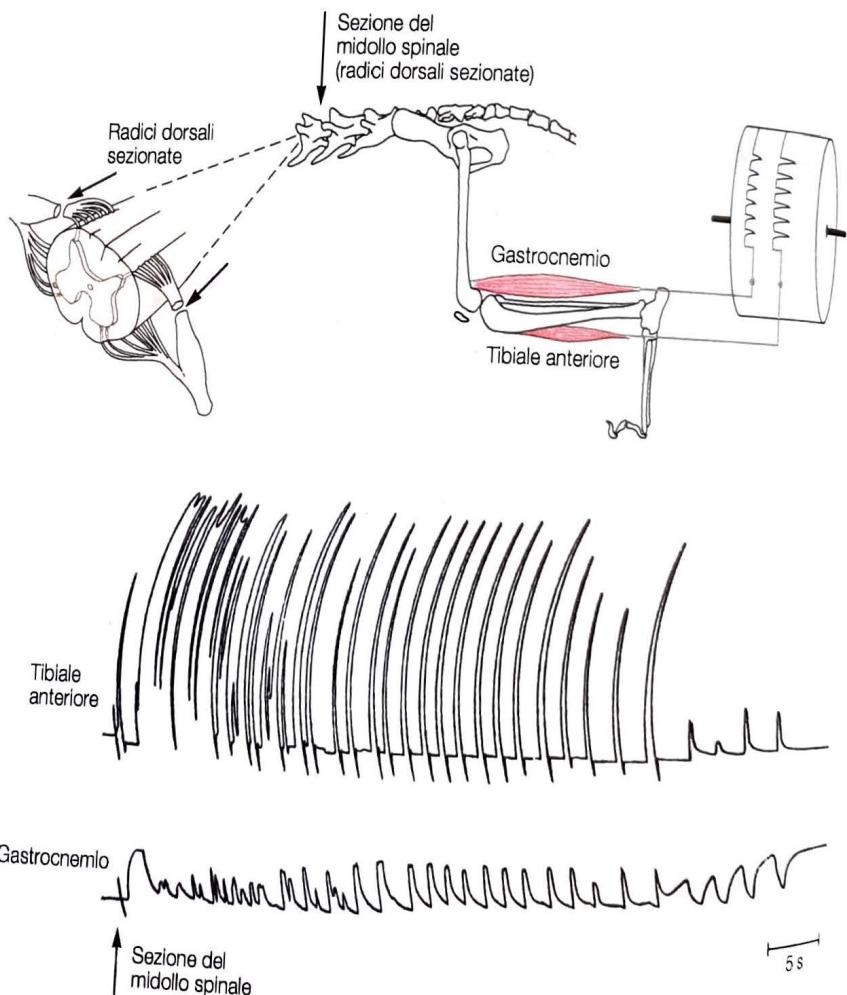
La contrazione dei muscoli flessori ed estensori degli arti posteriori è controllata da reti nervose che si inibiscono reciprocamente

Dalle ricerche di Graham Brown dell'inizio del XX secolo abbiamo appreso che il midollo spinale isolato è in grado di generare raffiche ritmiche di attività reciproche nei neuroni dei muscoli flessori ed estensori degli arti posteriori anche in assenza di segnali sensitivi (fig. 36-3). Graham

Lo schema motorio del cammino viene organizzato a livello spinale

Nel quadrupede, la sezione del midollo spinale provoca inizialmente la paralisi completa degli arti posteriori. Tuttavia, questo intervento non abolisce in modo permanente la ca-

Figura 36-3 L'attività ritmica del cammino viene generata da reti di neuroni del midollo spinale. L'esistenza di queste reti neuronali spinali fu dimostrata per la prima volta da Thomas Graham Brown nel 1911. Graham Brown mise a punto un preparato sperimentale in cui a un animale venivano sezionate le radici dorsali e perciò le informazioni sensitive non potevano più raggiungere il midollo spinale. Le registrazioni riprodotte da un lavoro originale di Graham Brown dimostrano che contrazioni alternate dei muscoli flessori (tibiale anteriore) ed estensori (gastrocnemio) della caviglia iniziano subito dopo la sezione del midollo spinale.



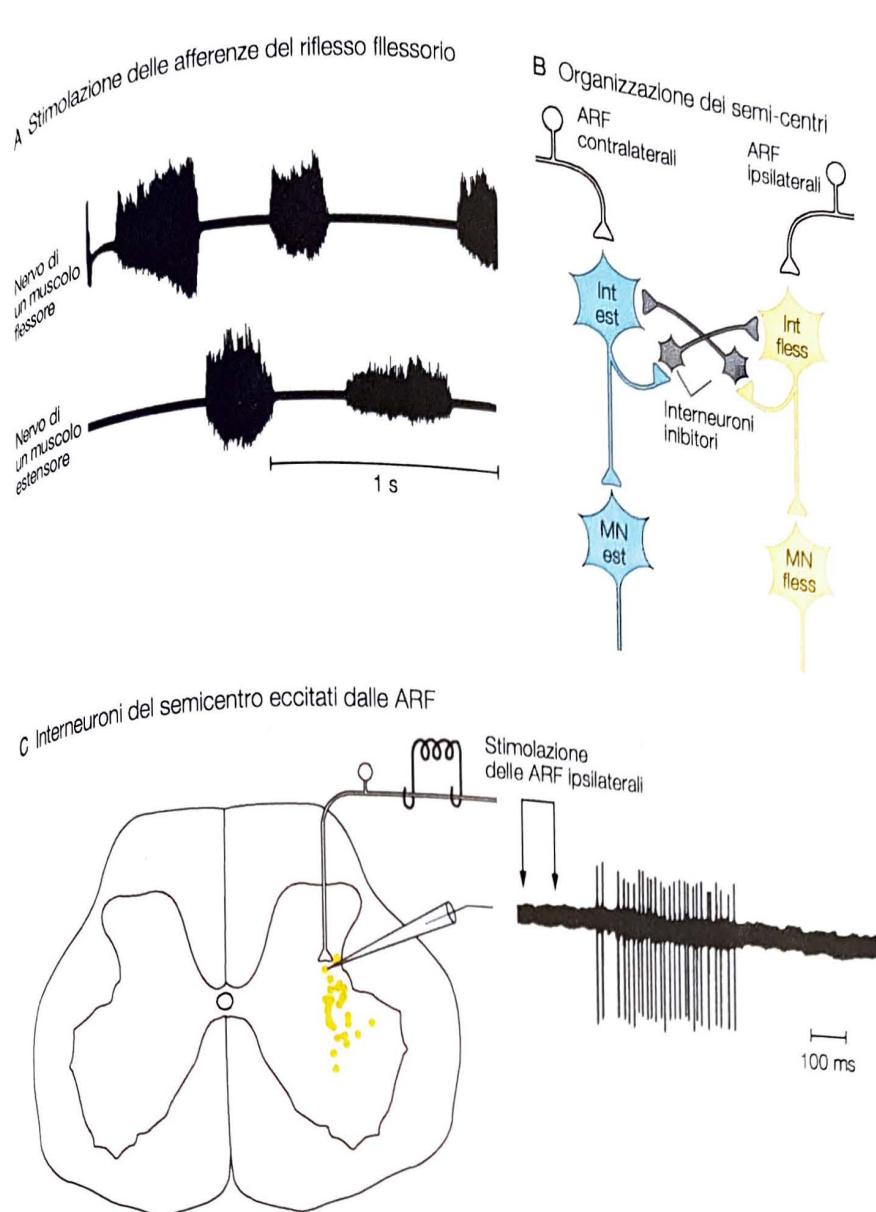


Figura 36-4 Attività reciproca nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori.

A. In gatti spinali trattati con L-DOPA (*L*-diidrossi-fenilalanina) e nialamide venivano stimolate elettricamente le fibre denotate afferenti cutanee e muscolari ad alta soglia (ARF). Una stimolazione di breve durata delle ARF ipsilaterali evocava una breve sequenza di attività ritmica nei motoneuroni (MN) dei muscoli flessori ed estensori. (Adattata per concessione di Jankowska e collaboratori, 1967a.)

B. Gli interneuroni delle vie che mediano i riflessi a lunga latenza evocati dalle ARF ipsilaterali e contralaterali si inibiscono reciprocamente. È probabile che questa organizzazione a "semi-centro" degli interneuroni che controllano i muscoli flessori ed estensori sia coinvolta nella mediazione del ritmo del cammino.

C. La stimolazione delle ARF ipsilaterali evoca una raffica di attività ritardata, di lunga durata, negli interneuroni del semi-centro situati nella regione intermedia della sostanza grigia. (Adattata per concessione di Jankowska e collaboratori, 1967b.)

Brown avanzò l'ipotesi che le contrazioni dei muscoli flessori ed estensori fossero controllate da due sistemi di neuroni, o *semi-centri*, che si inibiscono reciprocamente (fig. 36-4B).

Secondo l'ipotesi di Graham Brown, l'alternanza dell'attività fra i due semi-centri dipenderebbe dall'affaticamento delle connessioni inibitorie. Per esempio, se i due semi-centri ricevono segnali eccitatori tonici e il semi-centro che controlla i flessori riceve segnali più intensi, i muscoli flessori si contrarranno mentre il semi-centro che controlla gli estensori verrà inibito. In un secondo momento, quando i segnali inibitori andranno incontro ad affaticamento, gli impulsi efferenti che provengono dal semi-centro per gli estensori diventeranno più intensi, con conseguente inibizione del semi-centro che controlla i flessori e contrazione dei muscoli estensori, finché i segnali inibitori non si ridurranno per via di un nuovo affaticamento. Perciò, i muscoli flessori ed estensori controllati dai due semi-centri andranno incontro alternativamente a contrazione e rilasciamento fintanto che le afferenze toniche eccitatorie che i due semi-centri ricevono resteranno sufficientemente elevate.

L'ipotesi dei semi-centri è stata suffragata intorno agli anni sessanta del secolo scorso da ricerche sugli effetti della somministrazione, in gatti spinali, del farmaco *L*-diidrossifenilalanina (L-DOPA), che è un precursore dei neurotra-

smettitori monoaminergici dopamina e noradrenalina. Dopo somministrazione di L-DOPA brevi treni di stimoli elettrici venivano applicati a fibre afferenti cutanee e muscolari di piccolo diametro. Questi treni di stimoli evocavano raffiche di attività di lunga durata nei motoneuroni dei muscoli flessori o in quelli dei muscoli estensori a seconda che venissero stimolati nervi ipsilaterali o contralaterali. Nel loro insieme, le fibre afferenti che producono questi effetti vengono denominate *afferenze del riflesso flessorio* (ARF). Se veniva somministrata anche nialamide, che è un farmaco che prolunga l'azione della noradrenalina liberata a livello spinale, si osservavano spesso brevi sequenze di attività ritmica reciproca nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori (fig. 36-4A).

Il sistema di interneuroni che genera le raffiche di attività nei motoneuroni dei muscoli flessori inibisce il sistema degli interneuroni che genera le raffiche nei motoneuroni dei muscoli estensori e viceversa (vedi fig. 36-4B). Questa caratteristica dell'organizzazione dei circuiti spinali suffraga la teoria di Graham Brown secondo la quale le raffiche di attività che compaiono alternativamente nei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori sono prodotte da "semi-centri" che si inibiscono reciprocamente. Gli interneuroni che mediano l'attività a raffica generata dalla stimolazione

delle fibre afferenti del riflesso flessorio non sono stati ancora identificati completamente, ma probabilmente ne fanno parte interneuroni della regione intermedia della sostanza grigia del sesto segmento lombare. Nei gatti spinali trattati con L-DOPA, gli interneuroni di questa regione producono raffiche prolungate di attività in risposta a treni di stimoli di breve durata applicati alle afferenze ipsilaterali o contralaterali del riflesso flessorio (fig. 36-4C).

I generatori centrali di schemi motori non sono governati da segnali afferenti sensitivi

Le reti neuronali del midollo spinale che sono in grado di generare attività motoria ritmica in assenza di segnali afferenti ritmici provenienti dai recettori periferici vengono dette **generatori centrali di schemi motori** (scheda 36-2). La mancanza di informazioni sui circuiti e sui meccanismi neuronali che generano l'attività ritmica dei generatori centrali di schemi motori del midollo spinale dei mammiferi è dovuta, in larga misura, al fatto che il sistema nervoso dei mammiferi è estremamente complesso. Tuttavia, disponiamo di conoscenze molto approfondite sulle proprietà dei neuroni, delle sinapsi e delle reti neurali dei generatori centrali di schemi motori degli invertebrati e dei vertebrati inferiori, che possiedono un sistema nervoso meno complesso di quello dei mammiferi. Per esempio, le ricerche condotte da Sten Grillner sul generatore centrale di schemi motori che controlla il nuoto della Lampreda hanno fornito un contributo di grande rilievo alla comprensione dei meccanismi attraverso i quali i sistemi motori dei vertebrati generano attività ritmiche (scheda 36-3).

Recenti indagini condotte sul midollo spinale di ratti neonati hanno permesso di identificare parecchie classi di interneuroni ritmicamente attivi e hanno dimostrato che alcuni di questi interneuroni sono in grado di generare una depolarizzazione protratta (*potenziali plateau*) in risposta a deboli segnali sinaptici. Poiché è noto che questa proprietà attiva della membrana cellulare è importante per la genesi di attività ritmiche in sistemi più semplici, è probabile che essa contribuisca anche alla genesi dell'attività ritmica nel midollo spinale dei mammiferi.

Le reti nervose spinali possono generare schemi locomotori complessi

In generale, gli schemi locomotori generati nei preparati spinali deafferentati o immobilizzati sono molto più semplici di quelli del cammino normale. Essi sono generalmente costituiti da raffiche alternate di attività dei motoneuroni dei muscoli flessori ed estensori (fig. 36-7A). Negli animali spinali immobilizzati possono essere generati schemi locomotori più complessi dopo un adeguato periodo di addestramento o con l'applicazione di altri farmaci come la 4-aminopiridina. Inoltre, negli animali decerebrati possono essere prodotti schemi locomotori complessi nei

motoneuroni che innervano i muscoli degli arti posteriori anche dopo deafferentazione (fig. 36-7B). Questi schemi locomotori sono simili a quelli che si osservano negli stessi animali prima della deafferentazione. Infine, negli animali decerebrati immobilizzati possono essere generati diversi tipi di schemi locomotori, che si modificano significativamente quando viene variato il livello dei segnali afferenti tonici (fig. 36-7C).

Da queste osservazioni appare chiaro che la rete neurale del midollo spinale che genera gli schemi motori per ciascun arto può produrre diversi tipi di attività ritmiche. Il particolare schema motorio che viene espresso dipende da molti fattori, quali i **segnali sovraspinali** e quelli **sensitivi tonici** che raggiungono i generatori degli schemi motori del midollo spinale, e i **farmaci utilizzati per avviare a scopo sperimentale l'attività ritmica**. Questa flessibilità funzionale può essere spiegata ipotizzando l'esistenza di semi-centri che si inibiscono a vicenda e sono in grado di produrre lo **schema ritmico di base** e di generare un'attività reciproca nei motoneuroni dei flessori e degli estensori, mentre lasciano che i **dettagli** delle caratteristiche temporali degli schemi motori vengano sviluppati per il tramite di una rete di interneuroni (la rete preposta al modellamento dello schema motorio) che mettono in connessione i semi-centri con i motoneuroni (fig. 36-7D).



Il cammino è regolato da segnali afferenti provenienti dagli arti in movimento

Il cammino normale, anche se è automatico, non è necessariamente stereotipato. I mammiferi utilizzano costantemente i segnali afferenti sensitivi per adeguare i loro schemi locomotori alle variazioni del terreno e a condizioni attese e inattese. Questi segnali vengono forniti soprattutto da tre sistemi sensoriali: il **sistema visivo**, **vestibolare** e **somatosensitivo**. I propriocettori dei muscoli e delle articolazioni forniscono informazioni sui movimenti del corpo e sono implicati nella regolazione automatica del cammino. I recettori cutanei, denominati anche esterocettori, regolano il cammino in funzione degli stimoli esterni e possono fornire anche importanti segnali a feedback sui movimenti del corpo.

Le caratteristiche temporali e l'ampiezza del cammino vengono regolate da segnali propriocettivi

Una delle prove più convincenti che i segnali somatosensitivi provenienti dagli arti regolano il ciclo del passo è costituita dal fatto che la frequenza del passo, nei gatti spinali e decerebrati, dipende dalla velocità con cui si muove la piattaforma mobile sulla quale questi animali vengono fatti camminare. In particolare, i segnali afferenti regolano la durata della fase di appoggio. Quando la frequenza del passo aumenta, diminuisce la durata della fase di appoggio, mentre quella della

Scheda 36-2 I generatori centrali di schemi motori

Un generatore centrale di schemi motori (GCS) è una rete neuronale del sistema nervoso centrale capace di generare schemi ritmici di attività motoria senza il contributo di segnali sensitivi fasici provenienti dai recettori periferici. Sono stati identificati e analizzati i GCS di oltre 50 sistemi motori ritmici, compresi quelli che controllano comportamenti molto diversi fra loro come il cammino, il nuoto, l'assunzione di cibo, la respirazione e il volo.

Lo schema motorio generato da un GCS in condizioni sperimentali è a volte molto simile a uno schema motorio prodotto nel corso di attività comportamentali naturali, come nel caso del nuoto della Lampreda (vedi scheda 36-3), ma vi sono spesso differenze rilevanti. In condizioni naturali lo schema di base dei GCS viene di norma modificato dalle informazioni sensitive periferiche e da segnali ritrasmessi da altre regioni del sistema nervoso centrale.

L'attività motoria ritmica generata dai GCS dipende da tre fattori: (1) le proprietà cellulari dei singoli neuroni della rete, (2) le proprietà delle giunzioni sinaptiche fra i neuroni e (3) le caratteristiche delle interconnessioni fra i neuroni (tab. 36-1). Farmaci ad azione modulatoria, in generale amine o peptidi, possono alterare le proprietà delle cellule e delle sinapsi facendo sì che un GCS possa generare diversi tipi di schemi motori.

I GCS più semplici contengono neuroni che generano spontaneamente raffiche di attività. Questi generatori endogeni di raffiche di attività possono attivare i motoneuroni, e alcuni motoneuroni sono essi stessi generatori endogeni di raffiche di attività. I generatori endogeni di raffiche di attività sono comuni nei GCS che producono ritmi motori continui, come quelli che generano la respirazione. Sono stati trovati anche nei sistemi locomotori. Tuttavia, la locomozione è un comportamento episodico e perciò è necessario che questi generatori endogeni di raffiche di attività dei sistemi locomotori vengano sottoposti a regolazione. Spesso l'attività a raffica viene indotta da segnali modulatori provenienti da neuroni che proiettano al sistema che genera il ritmo. Questi segnali neuromodulatori possono anche modificare le proprietà dei neuroni in modo tale che brevi depolarizzazioni possono produrre depolarizzazioni persistenti

(potenziali plateau) che durano anche dopo che è cessata la depolarizzazione iniziale. Neuroni in grado di produrre potenziali plateau sono stati identificati in un gran numero di GCS e in alcuni sistemi sono essenziali per la genesi dell'attività ritmica.

La ritmicità non dipende sempre dalla capacità di produrre raffiche di attività o potenziali plateau. Una rete neuronale semplice può generare attività ritmica se la scarica di alcuni neuroni può essere potenziata o ridotta in base ad alcune caratteristiche temporali. Uno di questi meccanismi è costituito dal rimbalzo postinibitorio, che consiste in un aumento transitorio dell'eccitabilità di un neurone che si manifesta alla fine di un segnale inibitorio. Due neuroni che si inibiscono reciprocamente possono oscillare in modo alternato se ciascuno dei due neuroni è dotato di un meccanismo di rimbalzo postinibitorio.

Altri meccanismi tempo-dipendenti sono la depressione sinaptica, il ritardo con cui inizia l'attività dopo una depolarizzazione (eccitamento ritardato) e i meccanismi basati su differenze nel decorso temporale delle azioni sinaptiche mediate da vie poste in parallelo che mettono in connessione due neuroni.

La maggior parte dei GCS produce schemi temporali complessi di attivazione di gruppi diversi di motoneuroni. A volte lo schema motorio può essere suddiviso in un certo numero di fasi distinte; anche all'interno di una fase l'attività dei vari motoneuroni può avere andamento temporale diverso. La sequenza dell'attività dei motoneuroni può essere regolata attraverso meccanismi diversi. Forse il meccanismo più semplice è quello dell'inibizione reciproca: gli interneuroni che scaricano in fasi opposte, gli uni rispetto agli altri, sono usualmente accoppiati reciprocamente mediante connessioni inibitorie.

Un altro meccanismo è quello basato sulla velocità di recupero dall'inibizione, che può influenzare il tempo d'avvio relativo dell'attività di due neuroni liberati simultaneamente da un controllo inibitorio. Infine, l'eccitamento reciproco è un meccanismo importante per far sì che un gruppo di neuroni scarichi in modo sincrono. Il meccanismo dell'eccitamento reciproco è spesso mediato da sinapsi elettriche, soprattutto quando è necessario generare rapidamente intense raffiche di attività in un gruppo di neuroni.

Tabella 36-1 Elementi costitutivi delle reti neuronali che generano attività ritmiche

Proprietà cellulari	Proprietà sinaptiche	Tipi di connessioni
Soglia	Segno	Inibizione reciproca
Relazione frequenza-corrente	Intensità	Inibizione ricorrente
Adattamento della frequenza dei potenziali d'azione	Decorso temporale	Eccitamento e inibizione in parallelo
Ipertipolarietà dopo una raffica di attività	Trasmissione (elettrica, chimica)	Eccitamento reciproco
Eccitamento ritardato	Meccanismi di liberazione (potenziale d'azione, segnale graduato)	
Rimbalzo postinibitorio	Potenziali postsinaptici con molte componenti	
Potenziali plateau	Facilitazione/depressione (a breve termine, a lungo termine)	
Scarica a raffica (endogena, condizionata)		

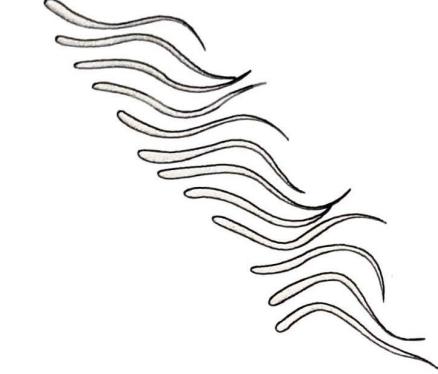
Scheda 36-3 Il nuoto della Lampreda

Uno dei generatori centrali di schemi motori analizzati in modo più approfondito è quello del nuoto della Lampreda. La Lampreda nuota facendo contrarre in modo alternato i muscoli dei due lati di ogni segmento corporeo (fig. 36-5). Ogni segmento corporeo contiene una rete di neuroni in grado di generare l'attività ritmica alternata nei motoneuroni dei due lati (fig. 36-6).

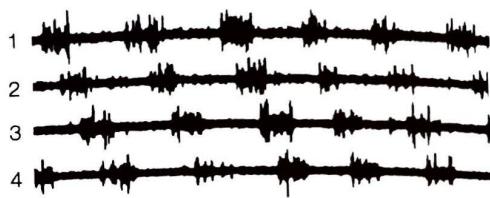
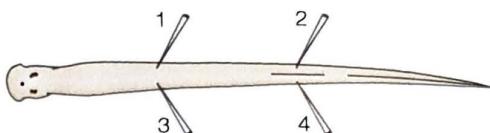
Interneuroni eccitatori di ciascun lato della rete neuronale attivano i motoneuroni e due tipi di interneuroni inibitori, gli interneuroni commissurali e locali. Gli assoni degli interneuroni commissurali attraversano la linea mediana e vanno a inibire tutti i neuroni della metà contralaterale della rete neuronale e in questo modo fanno sì che, quando i muscoli di un lato della rete neuronale diventano attivi, i muscoli dell'altro lato sono silenti. Gli interneuroni inibitori locali inibiscono gli interneuroni commissurali dello stesso lato.

Nei processi che avviano e fanno cessare l'attività della rete neuronale di un lato sono implicati diversi meccanismi cellulari e sinaptici. Un meccanismo importante per l'avvio dell'attività è quello basato sull'apertura di recettori-canali per il glutammato del tipo NMDA. Una volta esauritasi l'inibizione prodotta dagli interneuroni commissurali contralaterali, i recettori-canali del tipo NMDA di tutti i neuroni ipsilaterali vengono aperti da una depolarizzazione di breve durata (rimbalzo postinibitorio) e la voltaggio-dipendenza dei canali provoca l'insorgenza di potenziali plateau.

La depolarizzazione viene ulteriormente potenziata dall'at-



Ritmo nell'animale intatto



Ritmo del midollo spinale isolato

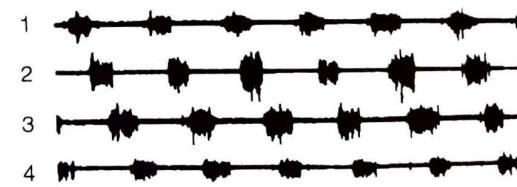
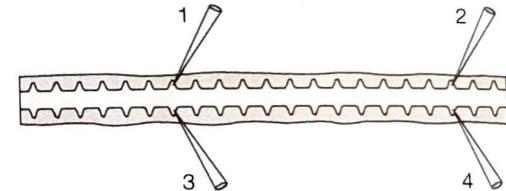


Figura 36-5 La Lampreda nuota eseguendo una serie di contrazioni muscolari che si succedono come un'onda lungo un lato del corpo e che sono sfasate di 180 gradi rispetto a una serie simile di contrazioni muscolari che si susseguono anch'esse come un'onda e che interessano l'altro lato del corpo. Questo schema di attività risulta ben evidente esaminando le registrazioni elettromiografiche ottenute da quattro siti lungo il corpo dell'animale mentre questi sta nuotando normalmente. Uno schema di attività simile si registra da quattro radici spinali di un midollo isolato (Adattata per concessione di Grillner e collaboratori, 1987.)

fase di oscillazione rimane relativamente costante. Questa osservazione suggerisce che alcuni tipi di segnali sensitivi segnalino la fine della fase di appoggio e contribuiscano perciò all'inizio della fase di oscillazione.

Sherrington ipotizzò per primo che i propriocettori dei muscoli dell'anca fossero i principali responsabili della regolazione della fase di appoggio. Egli osservò che, in gatti e cani spinali cronici, l'estensione rapida dell'articolazione dell'anca determinava la contrazione dei muscoli flessori dell'anca, mentre l'estensione delle articolazioni del ginoc-

chio e della caviglia non aveva quest'effetto. Ricerche più recenti hanno dimostrato che, se si impedisce l'estensione dell'anca di un arto, si ha l'arresto del ciclo del passo di quell'arto, mentre il movimento ritmico dell'anca può avviare il ritmo locomotorio, vale a dire fa sì che l'andamento temporale dei segnali nervosi in uscita si adeguai al ritmo dei movimenti imposti dall'esterno.

In queste condizioni l'inizio dell'attività a raffica dei motoneuroni dei muscoli flessori dell'anca è sincrono con l'estensione dell'anca (fig. 36-8A). Le fibre afferenti che

attivazione di canali del Ca^{2+} sensibili a bassi voltaggi. L'ingresso di Ca^{2+} attraverso questi canali e attraverso i recettori-canali del tipo NMDA attiva canali K^+ calcio-dipendenti. Il conseguente aumento della conduttanza al K^+ provoca la fine dei potenziali plateau e contribuisce perciò alla fine dell'attività.

Due altri meccanismi contribuiscono alla fine dell'attività di ciascuna metà della rete neuronale. Il primo è costituito dalla

progressiva diminuzione della frequenza di scarica dei neuroni prodotta dalla sommazione delle iperpolarizzazioni postume lente. L'altro è l'eccitazione ritardata degli interneuroni inibitori locali. Quando vengono eccitati, questi interneuroni inibiscono gli interneuroni commissurali (fig. 36-6) e quindi rimuovono l'inibizione dalla metà contralaterale della rete neuronale, che può così entrare in attività.

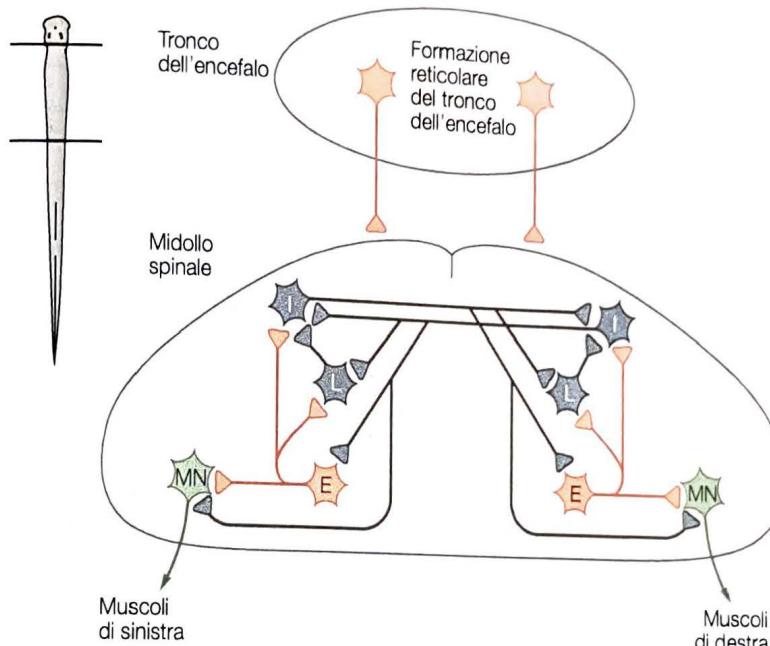


Figura 36-6 Ciascun segmento corporeo della Lampreda contiene una rete neuronale che è responsabile dello schema motorio di quel segmento. L'attività di ciascuna rete segmentale viene avviata dall'attività di assoni glutammatergici discendenti provenienti dalla formazione reticolare del tronco dell'encefalo. I neuroni reticolospinali aumentano l'eccitabilità di tutti i neuroni delle

reti segmentali attraverso l'attivazione di recettori per il glutammato sia del tipo NMDA sia del tipo non NMDA. Da ciascun lato della rete neuronale, interneuroni eccitatori (E) attivano i motoneuroni (MN) e due tipi di interneuroni inibitori, gli interneuroni commissurali (I) e locali (L). (Adattata per concessione di Grillner e collaboratori, 1995.)

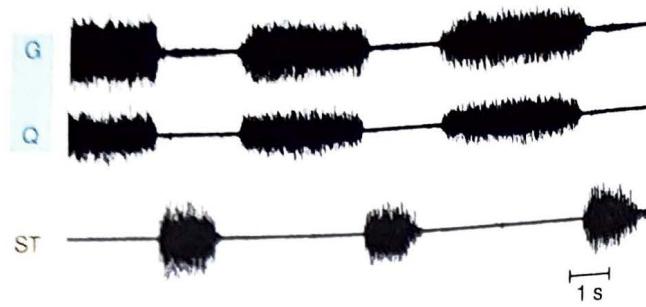
trasmettono le informazioni relative all'angolo dell'articolazione dell'anca in corrispondenza del quale inizia la fase di oscillazione provengono dai fusi neuromuscolari dei flessori dell'anca. Negli animali decerebrati lo stiramento di questi muscoli effettuato per imitare l'allungamento di questi muscoli che si verifica alla fine della fase di appoggio inibisce il semi-centro dei muscoli estensori e perciò facilita l'avvio dell'attività a raffica nei motoneuroni dei muscoli flessori durante il cammino (fig. 36-8B).

Altri importanti segnali implicati nella regolazione del

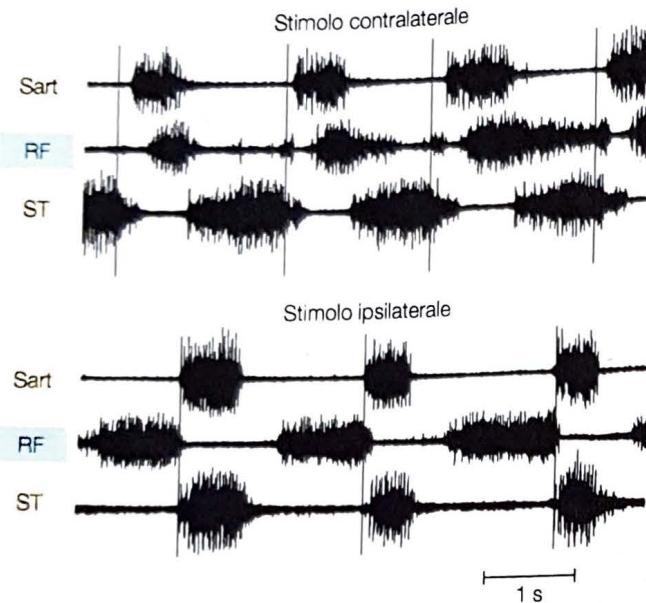
ciclo del passo provengono dai propriocettori dei muscoli estensori. La stimolazione elettrica delle fibre sensitive provenienti dagli organi tendinei del Golgi e dai fusi neuromuscolari prolunga la fase di appoggio e spesso riesce a ritardare l'inizio della fase di oscillazione finché lo stimolo non viene a cessare (fig. 36-9A). Le fibre sensitive provenienti da entrambi i tipi di recettori sono attive durante la fase di appoggio.

L'intensità dei segnali provenienti dagli organi tendinei del Golgi è correlata con il carico applicato alla gamba. Gli

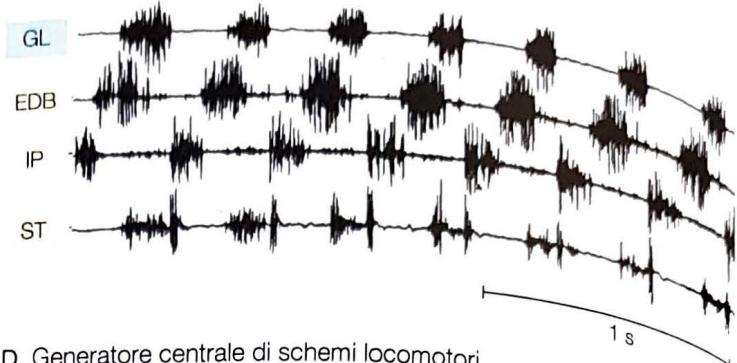
A Gatto spinale immobilizzato



C Gatto decerebrato immobilizzato



B Gatto decerebrato mentre cammina



D Generatore centrale di schemi locomotori

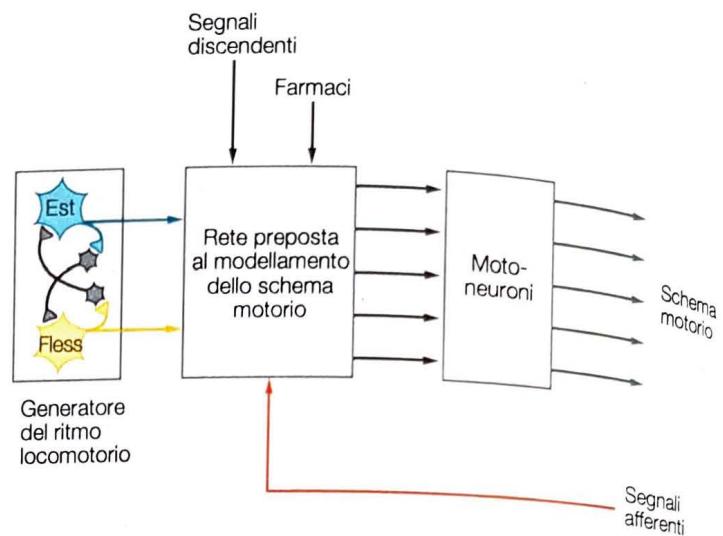


Figura 36-7 È possibile generare diversi tipi di schemi motori anche in assenza di segnali sensitivi fasici provenienti dalla periferia.

A. Schemi reciproci di attività registrati dai nervi dei muscoli flessori ed estensori di un gatto spinale immobilizzato trattato con L-DOPA e nialamide. (G, gastrocnemio; Q, quadricep; ST, semitendinoso). (Adattata per concessione di Edgerton e collaboratori, 1976.)

B. Schemi motori complessi registrati durante il cammino in un gatto decerebrato con i muscoli delle gambe posteriori deafferentati. (GL, gastrocnemio laterale; EBD, estensore breve delle dita; IP, ileo-psoas; ST, semitendinoso). (Adattata per concessione di Grillner e Zangger, 1984.)

C. Schemi motori fittizi registrati durante il cammino, da un gatto decerebrato con i muscoli delle gambe posteriori deafferentati, mentre la zampetta ipsilaterale e quella contralaterale venivano compresse.

Gli schemi motori risultano radicalmente modificati. (SART, sartorio; RF, retto del femore; ST, semitendinoso). (Adattata per concessione di Perret e Cabelguen, 1980.)

D. Questa descrizione schematica di un generatore di schemi motori si basa su recenti ricerche sulla locomozione fittizia condotte in gatti decerebrati. Il ritmo di base viene prodotto attraverso l'inibizione reciproca dei semi-centri per i muscoli flessori ed estensori. Gli interneuroni di questi semi-centri attivano i motoneuroni attraverso un sistema intermedio di interneuroni (rete preposta al modellamento dello schema motorio) che controlla i tempi di attivazione delle diverse classi di motoneuroni. Le caratteristiche temporali degli schemi di attività motoria possono essere modificate da segnali discendenti, da farmaci o da segnali afferenti che agiscono modificando le proprietà funzionali degli interneuroni della rete preposta al modellamento degli schemi motori. (Adattata per concessione di Rybak e collaboratori, 2006.)

organi tendinei del Golgi esercitano un'azione eccitatoria sui motoneuroni dei muscoli estensori della caviglia durante il cammino, mentre in assenza di movimenti locomotori la loro azione è inibitoria (*vedi* Capitolo 35). La conseguenza funzionale di questa inversione del riflesso è che la fase di oscillazione non comincia finché i muscoli estensori non vengono privati del carico e le forze esercitate da questi muscoli non sono sufficientemente diminuite, come viene segnalato dalla diminuzione dell'attività degli organi tendinei del Golgi. La sottrazione del carico ai muscoli estensori avviene di norma in prossimità della fine della fase di appoggio, quando il peso dell'animale grava sulle altre gambe e i muscoli estensori si accorciano e non sono pertanto in condizione di sviluppare livelli di forza elevati.

Oltre a regolare la transizione dalla fase di appoggio a quella di oscillazione, le informazioni propriocettive provenienti dai fusi neuromuscolari e dagli organi tendinei del Golgi contribuiscono in maniera significativa alla genesi dell'attività a raffica dei motoneuroni dei muscoli estensori. Nel Gatto la riduzione di questi segnali sensitivi afferenti riduce il livello dell'attività dei muscoli estensori di oltre la metà; nell'Uomo si stima che fino al 30% dell'attività dei

motoneuroni dei muscoli estensori della caviglia può essere bloccata senza che ciò provochi una perdita di funzione importante. I meccanismi che consentono di mantenere la funzione dei muscoli estensori anche in presenza di una forte inibizione dei loro motoneuroni sono ancora poco compresi.

ISBN 978-88-08-18445-0

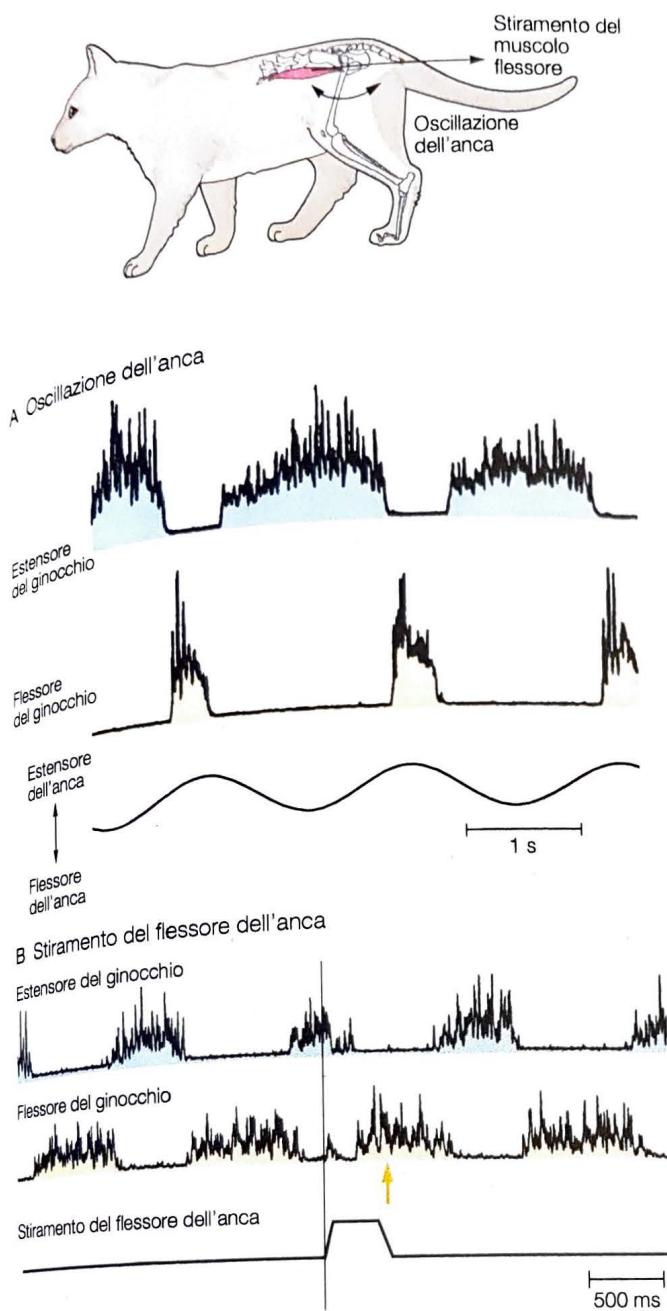


Figura 36-8 La transizione dalla fase di appoggio a quella di oscillazione viene controllata da informazioni relative all'estensione dell'anca.

A. Nei gatti decerebrati immobilizzati, i movimenti oscillatori dell'articolazione dell'anca generano uno schema locomotorio fittizio nei motoneuroni dei muscoli estensori e flessori del ginocchio. Le raffiche del muscolo flessore, che corrispondono alla fase di oscillazione, compaiono quando l'anca viene estesa. (Adattata per concessione di Kriellaars e collaboratori, 1994.)

B. Nei gatti decerebrati lo stiramento di un muscolo flessore dell'anca (l'ilio-psaoas) inibisce, durante il cammino, l'attività del muscolo estensore del ginocchio e, di conseguenza, l'attività del muscolo flessore ha un inizio più precoce. La freccia nel tracciato dell'attività del muscolo flessore del ginocchio indica l'istante in cui si sarebbe dovuto manifestare l'inizio dell'attività del muscolo flessore del ginocchio se non fosse stato stirato il muscolo flessore dell'anca. Quest'effetto è prodotto dall'attivazione delle fibre sensitive provenienti dai fusi neuromuscolari del muscolo flessore dell'anca. (Adattata per concessione di Hiebert e collaboratori, 1996.)

motoneuroni degli estensori della caviglia sia generata da segnali a feedback provenienti dai muscoli estensori.

Almeno tre vie eccitatorie ritrasmettono informazioni sensitive dai muscoli estensori ai motoneuroni di questi stessi muscoli: una via monosinaptica proveniente dalle terminazioni primarie dei fusi neuromuscolari (fibre afferenti di gruppo Ia), una via disinaptica proveniente dalle terminazioni primarie dei fusi neuromuscolari e dagli organi tendinei del Golgi (fibre di gruppo Ia e Ib) e una via polisinaptica proveniente dalle terminazioni primarie dei fusi neuromuscolari e dagli organi tendinei del Golgi che comprende interneuroni del generatore centrale di schemi motori (fig. 36-9B). La regolazione continua del livello dell'attività dei motoneuroni dei muscoli estensori mediante questo circuito a feedback proveniente dai propriocettori assicura probabilmente l'adeguamento automatico della forza e della lunghezza dei muscoli estensori in risposta all'applicazione e alla sottrazione di carichi inattesi alla gamba.

I segnali sensitivi provenienti dalla cute permettono di adeguare i movimenti del passo per superare gli ostacoli inattesi che si incontrano durante il cammino

I recettori sensitivi della cute esercitano una potente influenza sul generatore centrale di schemi motori per il cammino. Un'importante funzione svolta da questi recettori è quella di rilevare gli ostacoli e di adeguare i movimenti del passo per evitarli. Un esempio di questa funzione, che è stata studiata in modo approfondito nel Gatto, è la reazione correttiva dell'incespicamento. Uno stimolo meccanico lieve applicato alla superficie dorsale della zampetta durante la fase di oscillazione determina l'eccitamento dei motoneuroni dei muscoli flessori e l'inibizione di quelli dei muscoli estensori, provocando una rapida flessione della zampetta, che viene allontanata dallo stimolo, e un'elevazione della gamba nel tentativo di superare l'ostacolo. Poiché questa risposta correttiva si osserva comunemente nei gatti spinali, dev'essere prodotta, in larga misura, da circuiti localizzati interamente all'interno del midollo spinale.

Una caratteristica interessante di questa reazione correttiva è costituita dal fatto che i movimenti flessori correttivi vengono prodotti solo se la zampetta viene stimolata durante la fase di oscillazione. Uno stimolo identico applicato durante la fase di appoggio induce la comparsa di una risposta opposta: un eccitamento dei muscoli estensori, che rinforza l'attività estensoria in atto. In questo caso la risposta estensoria è appropriata alle condizioni in cui viene evocata. Infatti, se durante la fase di appoggio venisse evocato un riflesso flessorio, l'animale finirebbe per cadere a terra perché non verrebbe più sostenuto dall'arto. Questa risposta costituisce un esempio di *inversione di un riflesso che dipende dalla fase del passo*: lo stesso stimolo eccita un gruppo di motoneuroni durante una fase della locomozione ma attiva i motoneuroni dei muscoli antagonisti nella fase successiva.

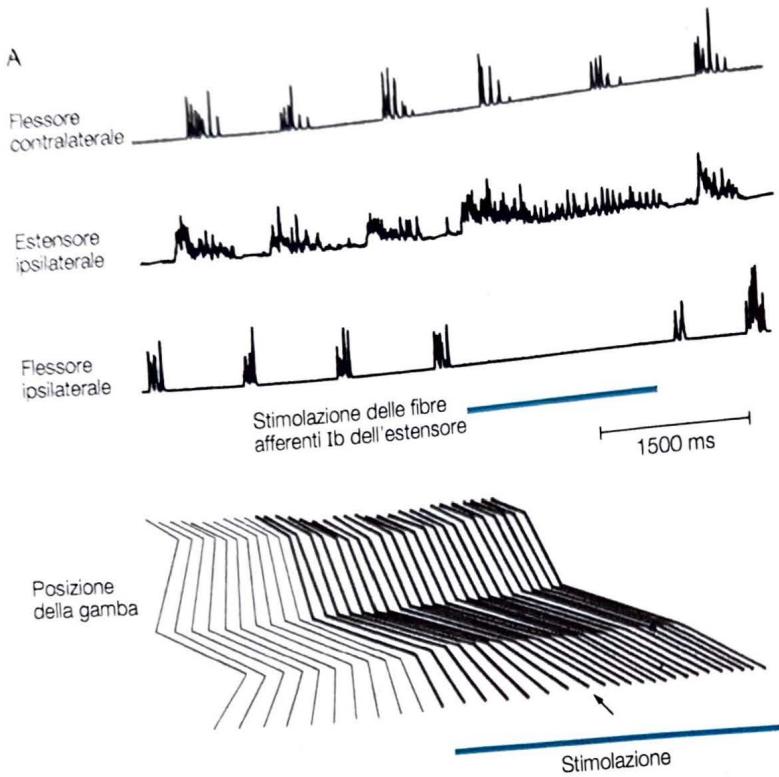
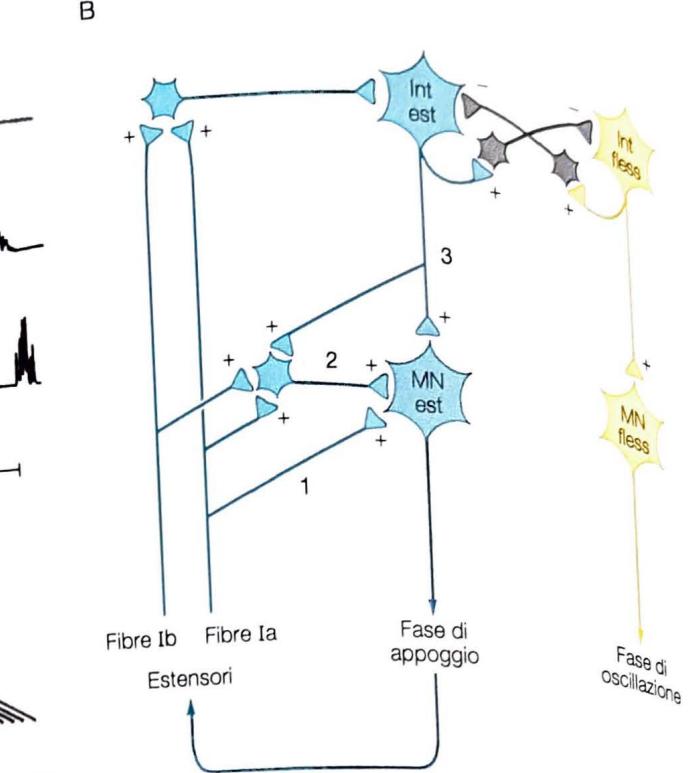


Figura 36-9 L'inizio della fase di oscillazione del cammino viene prodotto da segnali sensitivi a feedback provenienti dai muscoli estensori.

A. In un gatto decerebrato la stimolazione elettrica delle fibre sensitive di gruppo I provenienti dai muscoli estensori della caviglia inibisce, durante il cammino, l'attivazione dei flessori ipsilaterali e prolunga quella degli estensori ipsilaterali. Questa stimolazione non altera le caratteristiche temporali dell'attività dei flessori contralaterali. La stimolazione delle afferenze di gruppo I provenienti dagli estensori inibisce l'inizio della fase di oscillazione, come si può rilevare dalla posizione della gamba durante la stimolazione delle fibre. La freccia indica il punto in cui avrebbe dovuto iniziare normalmente la fase di oscillazione se non fossero state stimolate le fibre afferenti provenienti dagli estensori. (Adattata per concessione di Whelan, Hiebert e Pearson, 1995.)



B. Vie afferenti dai muscoli estensori che regolano la fase di appoggio. Il generatore centrale dello schema motorio è stato rappresentato da due gruppi di interneuroni, che controllano i muscoli estensori e flessori e che si inibiscono reciprocamente. I segnali a feedback provenienti dai muscoli estensori aumentano il livello dell'attività dei motoneuroni dei muscoli estensori durante la fase di appoggio e assicurano il mantenimento dell'attività dei muscoli estensori quando a questi muscoli viene aggiunto un carico. I segnali a feedback vengono ritrasmessi attraverso tre vie eccitatorie (+): connessioni monosinaptiche delle fibre Ia con i motoneuroni dei muscoli estensori (1); connessioni disinaptiche provenienti dalle fibre Ia e Ib (2) e una via polisinaptica eccitatoria passante attraverso gli interneuroni che controllano i muscoli estensori (3).

arti; e il terzo guida i movimenti degli arti in risposta a segnali visivi (fig. 36-10).

I segnali ritrasmessi dal tronco dell'encefalo danno l'avvio al cammino e ne controllano la velocità

Nei loro fondamentali studi sui gatti decerebrati Mark Shik, Fidor Severin e Grigori Orlovsky dimostrarono che la stimolazione elettrica tonica della regione locomotrice mesencefalica dà l'avvio al cammino quando gli animali decerebrati vengono posti su una piattaforma in movimento. La regione locomotrice mesencefalica è disposta ventralmente al collicolo inferiore, a una distanza da questo nucleo di circa 6 mm (fig. 36-11A), e si trova in prossimità del nucleo cuneiforme. Il ritmo dell'attività locomotoria non dipende dalle caratteristiche temporali della stimolazione elettrica ma solo dalla sua intensità. Per stimolazioni di bassa intensità l'animale va al passo lento e la sua velocità cresce man mano che l'intensità della stimolazione aumenta; per

Per iniziare il cammino e per controllarne l'adattamento alle condizioni ambientali sono necessari segnali ritrasmessi dalle vie discendenti

Sebbene lo schema motorio di base del cammino venga generato a livello del midollo spinale, nel controllo fine dei movimenti deambulatori sono implicate numerose regioni cerebrali, quali la corteccia motrice, il cervelletto e varie altre regioni del tronco dell'encefalo. Molti neuroni di tutte queste regioni sono ritmicamente attivi durante l'attività locomotoria e, di conseguenza, sono implicati nella produzione dello schema locomotorio. Tuttavia, ciascuna regione svolge un ruolo diverso nella regolazione dell'attività locomotoria.

La regolazione sovraspinale del cammino può essere operata da tre sistemi funzionali distinti. Uno di essi attiva il sistema locomotorio spinale, dà l'avvio al cammino e controlla la velocità complessiva della locomozione; il secondo conferisce un maggior grado di precisione allo schema locomotorio in risposta ai segnali a feedback provenienti dagli

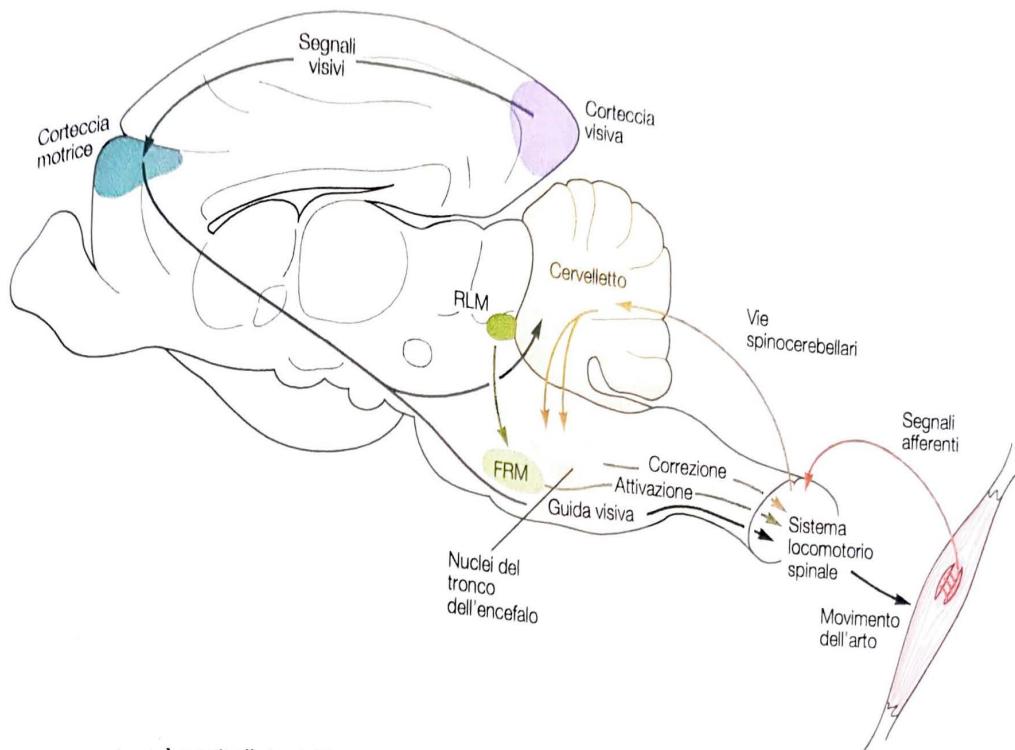


Figura 36-10 La locomozione è controllata dal tronco dell'encefalo e dalla corteccia motrice. Il sistema locomotorio spinale viene attivato da segnali provenienti dalla regione locomotiva mesencefalica (RLM) e ritrasmessi attraverso neuroni della formazione reticolare mediale (FRM). Il cervelletto riceve segnali sia dai recettori

molazioni progressivamente più intense l'animale passa al trotto e infine al galoppo (**fig. 36-11B**).

È particolarmente interessante la transizione dal trotto al galoppo perché essa comporta il passaggio da una relazione fuori fase fra le gambe destra e sinistra, come quella che si osserva nel trotto, a una relazione in fase caratteristica del galoppo. Queste variazioni della coordinazione fra gli arti si osservano anche nei gatti spinali che vengono fatti camminare su una piattaforma mobile quando la sua velocità viene aumentata. Perciò, esse sono mediate molto probabilmente da circuiti locali del midollo spinale.

Oltre alla regione locomotiva mesencefalica, anche altre regioni motorie cerebrali, compresa una regione locomotiva subtalamica e un nucleo della formazione reticolare del ponte (nucleo peduncolare del ponte), possono indurre i movimenti del cammino quando vengono stimolate elettricamente. Non sono state ancora chiarite, tuttavia, le modalità di interazione di queste regioni del tronco dell'encefalo nel controllo della locomozione normale.

In quale modo i segnali provenienti dalle regioni locomotorie del tronco dell'encefalo vengono trasmessi alle reti neuronali del midollo spinale che generano gli schemi locomotori? Poiché negli animali spinali acuti l'applicazione di composti adrenergici è spesso sufficiente per dare l'avvio al cammino, inizialmente fu avanzata l'ipotesi che l'avvio e il mantenimento dell'attività locomotiva dipendesse da dall'attività della via discendente noradrenergica che prende origine dal locus coeruleus o dalla via discendente

periferici sia dai generatori centrali di schemi motori del midollo spinale e adegua lo schema locomotorio attraverso le sue connessioni con i nuclei del tronco dell'encefalo. Anche le informazioni visive ritrasmesse alla corteccia motrice sono in grado di modificare i movimenti del passo.

serotoninergica che si origina dal nucleo del rafe. Tuttavia, nessuna di queste due vie aminergiche è essenziale per la locomozione, perché l'attività locomotiva può essere evocata anche dopo deplezione di noradrenalina e serotonina. Attualmente si ritiene che questi neurotrasmettitori agiscano come modulatori che regolano l'intensità e le caratteristiche temporali dell'attività dei motoneuroni della rete locomotiva del midollo spinale. Anche se i composti adrenergici possono dare l'avvio ai movimenti del passo nei preparati spinali, non sembra che i neuroni aminergici possano svolgere questa funzione negli animali intatti.

Indicazioni sulla natura del sistema discendente che dà l'avvio all'attività locomotiva sono venute inizialmente da ricerche condotte nel ratto neonato e nella Lampreda. La somministrazione di agonisti per i recettori del glutammato nel midollo spinale isolato dà l'avvio all'attività locomotiva. Nel gatto decerebrato la somministrazione di agonisti che si legano ai recettori del tipo NMDA per il glutammato del midollo spinale dà l'avvio a un'attività locomotiva simile a quella evocata dalla stimolazione elettrica della regione locomotiva mesencefalica, mentre l'applicazione di antagonisti di questi recettori ne impedisce l'avvio. Queste osservazioni suggeriscono che nel processo d'avvio dell'attività deambulatoria siano implicite vie glutammatergiche.

Numerose ricerche si sono prefisse lo scopo di identificare l'origine e la sede delle vie discendenti implicate nell'avvio dell'attività locomotiva. I generatori centrali

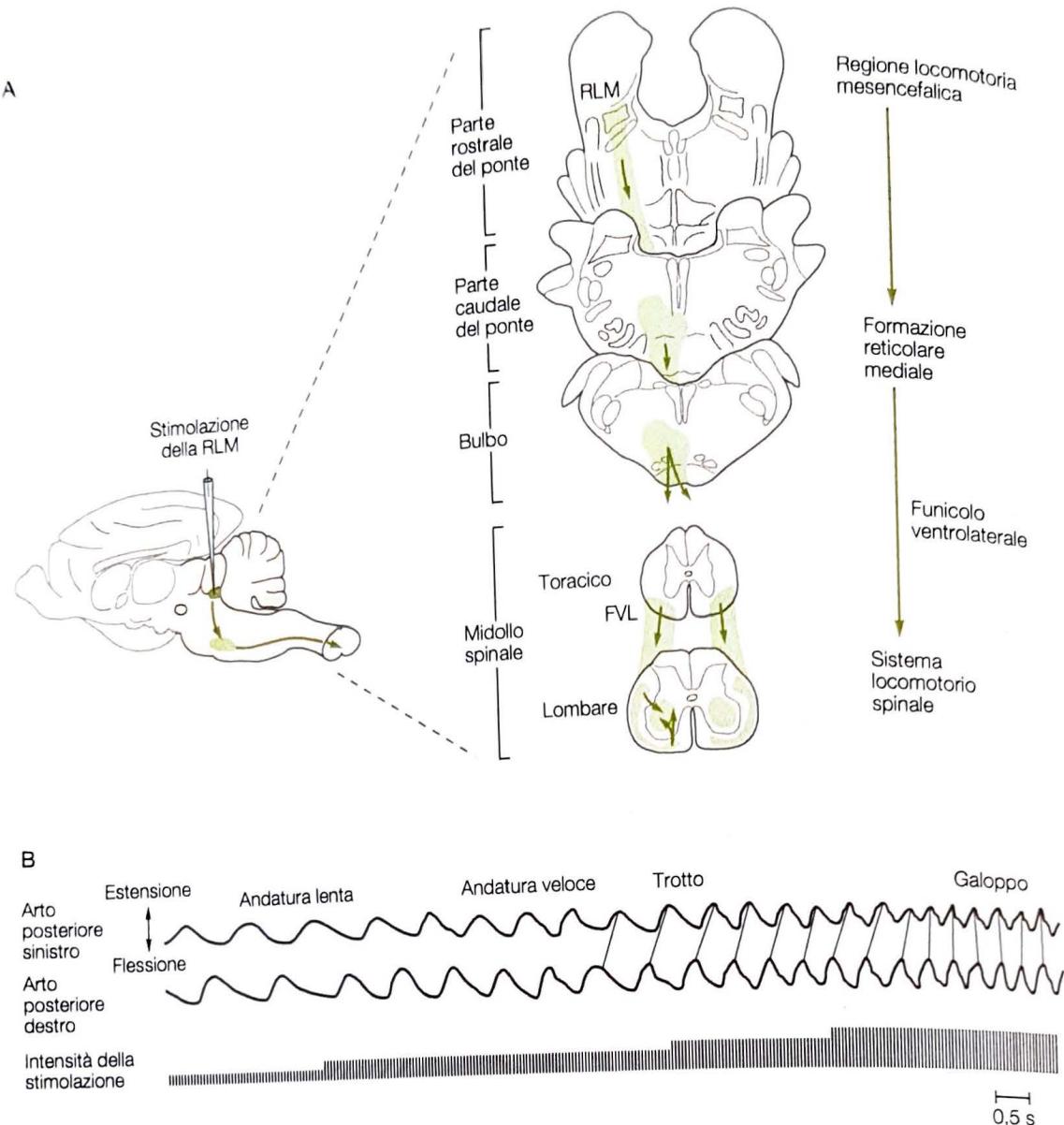


Figura 36-11 La regione locomotria mesencefalica può modificare gli schemi motori del cammino.

A. La stimolazione della regione locomotria mesencefalica (RLM) eccita interneuroni della formazione reticolare mediale i cui assoni discendono fino al sistema locomotorio spinale decorrendo nel funicolo ventrolaterale (FVL). (Adattata per concessione di Mori e collaboratori, 1992.)

degli schemi motori del midollo spinale non possono essere attivati direttamente dai neuroni di nuclei disposti in prossimità della regione locomotria mesencefalica perché gli assoni di questi neuroni non proiettano direttamente al midollo spinale. Invece, i neuroni della regione locomotria mesencefalica stabiliscono connessioni con neuroni della formazione reticolare del bulbo i cui assoni discendono nel funicolo ventrolaterale del midollo spinale (vedi fig. 36-11A). Questi neuroni vengono eccitati dalla stimolazione della regione locomotria mesencefalica e la sezione dei loro assoni a livello del funicolo ventrolaterale impedisce l'avvio dei movimenti di deambulazione che di norma vengono indotti dalla stimolazione

B. Quando viene gradualmente aumentata l'intensità della stimolazione della regione locomotria mesencefalica in un gatto decerebrato che viene fatto camminare su una piattaforma mobile, si osservano variazioni progressive del passo e della sua frequenza, che passa dal cammino lento al trotto e poi al galoppo. Quando il gatto passa dal trotto al galoppo, i movimenti degli arti posteriori nei quali flessioni ed estensioni si alternavano, si trasformano ora in flessioni ed estensioni simultanee.

della regione locomotria mesencefalica. Perciò, le prove sperimentali di cui disponiamo attualmente indicano che i segnali che attivano la locomozione e ne controllano la velocità vengono ritrasmessi al midollo spinale da neuroni glutammatergici i cui assoni contribuiscono a formare la via reticolospinale ventrale.

Il cervelletto controlla l'accuratezza degli schemi locomotori regolando le caratteristiche temporali e l'intensità dei segnali discendenti

Le lesioni del cervelletto provocano la comparsa di deficit nei movimenti locomotori, quali allargamento del

la base d'appoggio al suolo, alterazioni della coordinazione delle diverse articolazioni e accoppiamenti anormali degli arti durante il cammino. Nel loro insieme questi sintomi vengono indicati con il termine *ataxia* (vedi Capitolo 42). Il cammino atassico somiglia al cammino dell'ubriaco. Poiché il cammino atassico compare nei pazienti con lesioni cerebellari anche quando camminano su superfici piatte e levigate, se ne deduce che il cervelletto è implicato nella regolazione di tutti i movimenti del passo.

Il cervelletto riceve informazioni sensitive sui movimenti del passo nel corso della loro esecuzione e sullo stato dei generatori centrali degli schemi motori attraverso due vie ascendenti. Nel Gatto, le vie concernenti gli arti posteriori sono i tratti spinocerebellari dorsale e ventrale. I neuroni del tratto dorsale vengono vigorosamente attivati da numerosi propriocettori delle gambe e perciò ritrasmettono al cervelletto informazioni dettagliate sulle condizioni meccaniche degli arti posteriori, mentre i neuroni del tratto ventrale sono attivati principalmente da interneuroni del generatore centrale di schemi motori e quindi forniscono al cervelletto informazioni sullo stato della rete locomotoria spinale. Inoltre, il cervelletto riceve segnali provenienti dalla corteccia motrice e da altre regioni del proencefalo che sono implicate in funzioni di natura locomotoria.

È stato ipotizzato che il cervelletto confronti le informazioni relative ai movimenti che vengono eseguiti, cioè i segnali propriocettivi ritrasmessi dal tratto spinocerebellare dorsale, con le informazioni sui movimenti che si intendono eseguire, cioè con le informazioni sui comandi centrali che vengono ritrasmesse dal tratto spinocerebellare ventrale e da collaterali di neuroni del tratto corticospinale. Quando questi due tipi di informazioni sono differenti, vale a dire viene segnalato un errore, il cervelletto elabora segnali di correzione che vengono inviati a vari nuclei del tronco dell'encefalo.

Nel corso del cammino, il cervelletto influenza parecchi nuclei del tronco dell'encefalo, quali i nuclei vestibolari, il nucleo rosso e nuclei della formazione reticolare del bulbo. I segnali che durante il cammino vengono ritrasmessi dal cervelletto ai nuclei vestibolari vengono utilizzati probabilmente per regolare l'equilibrio attraverso l'integrazione delle informazioni concernenti la posizione e il movimento del capo, trasmesse dal sistema vestibolare, con le informazioni propriocettive sui movimenti delle gambe.

La corteccia motrice utilizza informazioni visive per controllare in modo accurato i movimenti del passo

Anche in condizioni normali il cammino è spesso guidato da informazioni visive e la corteccia motrice è essenziale per la guida visiva del movimento. Gli animali portatori di lesioni sperimentali della corteccia motrice non sono di per sé incapaci di camminare su un terreno piano o leggermente inclinato, ma presentano gravi deficit quando devono eseguire compiti motori che richiedono un elevato grado di coordinazione visuomotoria, quali camminare sui pioli di

scale poste orizzontalmente, superare una serie di barriere o superare singoli oggetti posti su una piattaforma mobile. Queste forme di "abilità locomotoria" sono associate a un elevato grado di modulazione dell'attività di un gran numero di neuroni della corteccia motrice (fig. 36-12).

Molti di questi neuroni proiettano direttamente al midollo spinale e, perciò, sono in grado di regolare l'attività degli interneuroni del generatore centrale di schemi locomotori e di contribuire in tal modo ad adattare il decorso temporale e il livello dell'attività motoria alle specifiche esigenze dei compiti motori. Nel Gatto, la stimolazione elettrica della corteccia motrice o del tratto corticospinale durante il normale cammino influenza il decorso temporale dell'attività locomotoria. Questi effetti sono in generale più intensi di quelli che si osservano per stimolazione di regioni del tronco dell'encefalo.

Alla pianificazione e alla coordinazione dei movimenti di locomozione guidati dalla vista prende parte la corteccia parietale posteriore

Quando gli uomini e gli animali si avvicinano a un ostacolo che si frappone al loro cammino devono modificare il loro passo in modo tale da aggirare l'ostacolo o da passarci sopra. Questi aggiustamenti cominciano due o tre passi prima del raggiungimento dell'ostacolo. Recenti ricerche condotte da Trevor Drew e collaboratori hanno dimostrato che la corteccia parietale posteriore svolge un ruolo essenziale nella pianificazione di questi aggiustamenti.

Nel Gatto, piccole lesioni di questa regione fanno sì che gli animali, quando si avvicinano a un ostacolo, facciano degli errori nel posizionamento delle zampe e tendano con maggiore probabilità a urtare con una o più gambe contro l'ostacolo quando cercano di passarvi sopra. Mediante esperimenti di registrazione dalla corteccia parietale sono stati identificati gruppi di neuroni che potrebbero essere implicati nella pianificazione e nel coordinamento dei movimenti che compongono il passo. Alcuni di questi neuroni aumentano la loro attività quando l'animale si avvicina a un ostacolo, mentre altri continuano a scaricare quando un ostacolo viene superato dall'animale (fig. 36-13).

Le informazioni visive sulle dimensioni e la sede di un ostacolo vengono prese in considerazione quando ci si avvicina a un ostacolo e, per guidare le gambe, vengono immagazzinate nella memoria operativa, che è una forma di memoria a breve termine. Nell'Uomo nascondere alla vista un ostacolo un passo prima che venga raggiunto non ha alcuna influenza sul superamento dell'ostacolo. Tuttavia, nei quadrupedi, la memoria operativa è necessaria perché un ostacolo non è più all'interno del loro campo visivo quando gli arti posteriori vi stanno passando sopra.

Molte delle caratteristiche della memoria operativa utilizzata per guidare le gambe sono state recentemente studiate nel Gatto. Le caratteristiche principali identificate sono le seguenti: per la formazione della memoria operativa è

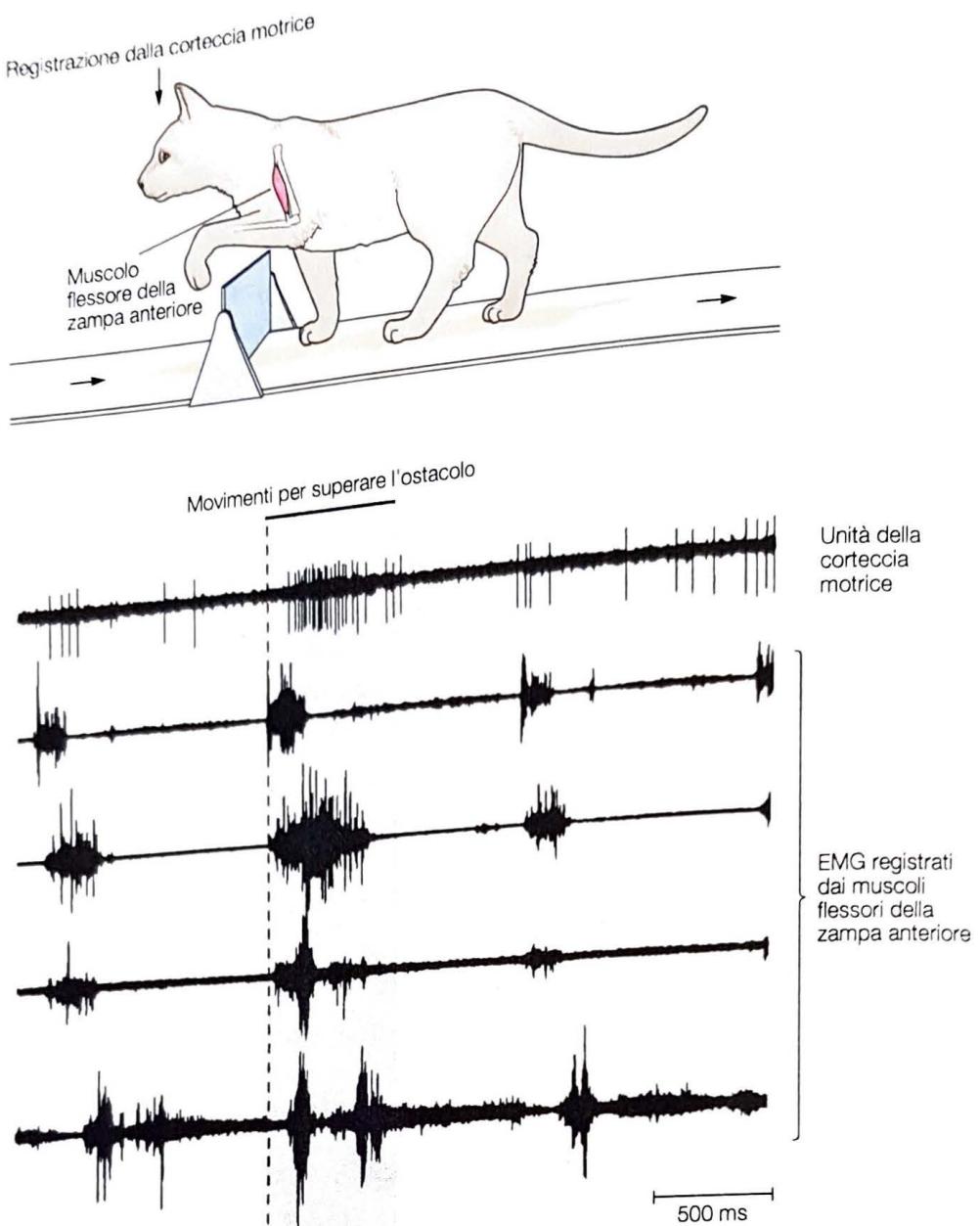


Figura 36-12 I movimenti del passo vengono adeguati alle condizioni ambientali da informazioni visive ritrasmesse alla corteccia motrice. Quando un gatto normale oltrepassa una serie di oggetti che può vedere fissati al nastro scorrevole di una

piattaforma mobile, i neuroni della corteccia motrice aumentano la loro attività. L'aumento dell'attività corticale è associato a incrementi dell'attività dei muscoli degli arti anteriori, come si può rilevare dai loro elettromiogrammi (EMG). (Adattata per concessione di Drew, 1988.)

necessario che gli arti anteriori passino sopra l'ostacolo, le traiettorie degli arti posteriori vengono adatte all'altezza dell'ostacolo e alla posizione delle zampe posteriori rispetto all'ostacolo stesso e la memoria persiste per parecchi minuti senza deteriorarsi.

I meccanismi neurobiologici che stanno alla base di questa forma di memoria non sono stati ancora identificati, anche se è noto che la persistenza della memoria dipende da sistemi neuronali che si trovano a livello della corteccia parietale posteriore. A seguito di lesioni bilaterali della corteccia parietale posteriore mediale, questa memoria viene completamente eliminata nell'arco di pochi secondi (fig. 36-14). Quest'osservazione è stata confermata di recente da Trevor Drew e collaboratori che hanno identificato nella corteccia parietale posteriore del Gatto dei neuroni la cui

attività aumenta quando l'animale, saltando, si trova con gli arti anteriori da una parte dell'ostacolo e quelli posteriori dall'altra.

Nel cammino dell'Uomo potrebbero essere implicati generatori spinali di schemi motori

A differenza del Gatto e degli altri quadrupedi sottoposti a sezione completa del midollo spinale, un uomo con sezione completa del midollo spinale non è più in grado di camminare spontaneamente. Nonostante ciò, alcune osservazioni ottenute in pazienti con lesioni spinali sono analoghe a quelle che si rilevano nei gatti spinali. Un caso particolarmente interessante è quello relativo a un paziente con lesione

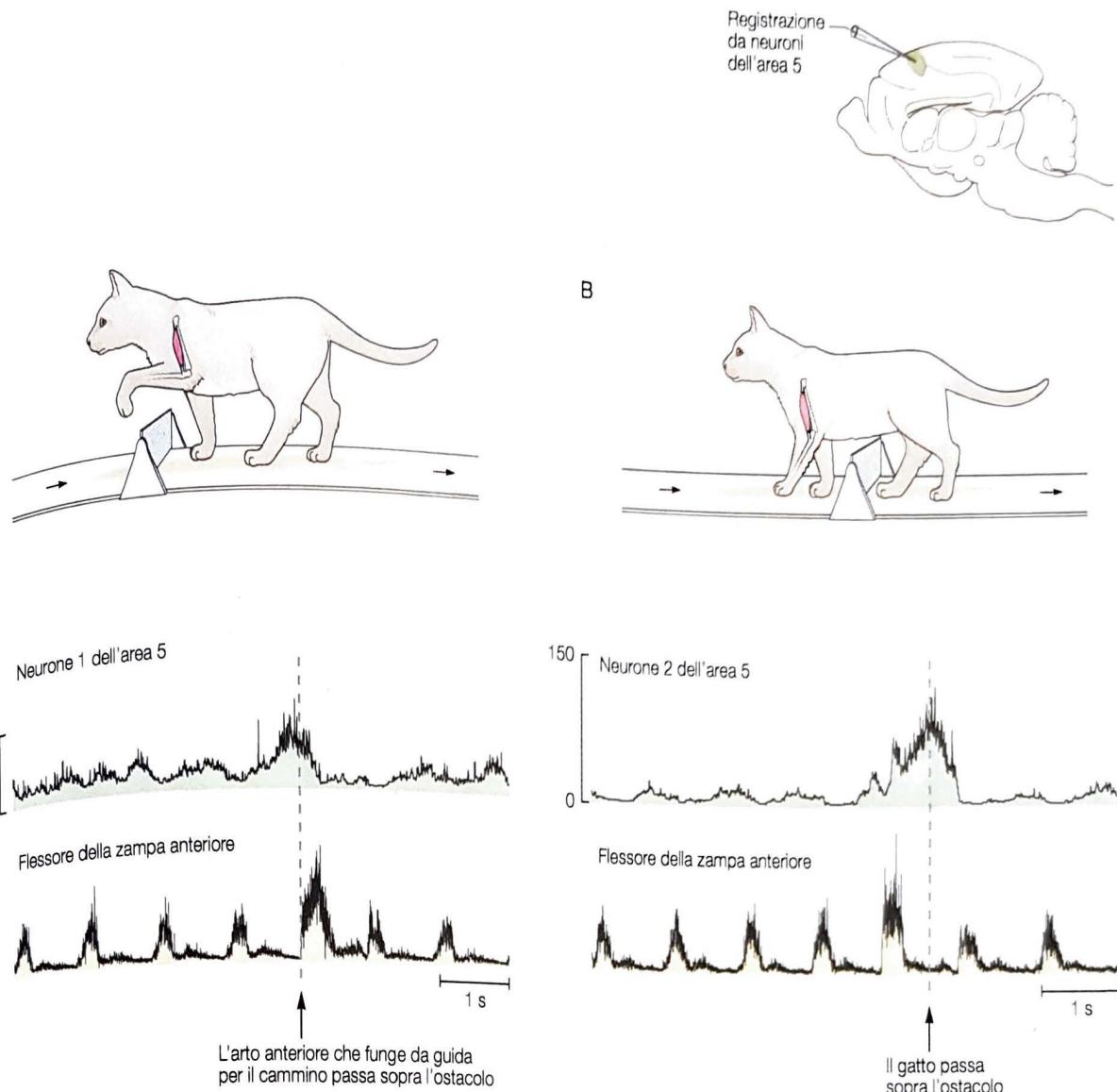


Figura 36-13 Neuroni dell'area 5 della corteccia parietale posteriore del Gatto sono implicati nelle trasformazioni visuomotorie del cammino. (Adattata per concessione di Drew e collaboratori, 2008.)

A. L'attività di questo neurone aumenta quando l'animale si avvicina a un ostacolo e poi diminuisce a partire dal momento in cui l'arto

anteriore che funge da guida per il cammino comincia a passare sopra l'ostacolo.

B. L'attività di un altro neurone aumenta dopo che l'arto anteriore che funge da guida per il cammino comincia a passare sopra l'ostacolo e raggiunge il massimo livello quando il gatto passa sopra l'ostacolo.

quasi completa del midollo spinale nel quale comparivano movimenti ritmici spontanei e incontrollabili delle gambe quando venivano estese le anche. Questo comportamento è analogo a quello che si osserva nel caso dei movimenti ritmici locomotori dei gatti spinali. In un gruppo di pazienti con gravi lesioni del midollo spinale è stato osservato che la somministrazione di clonidina, un farmaco che agisce sulle amine biogene, migliora la capacità di eseguire movimenti di deambulazione su una piattaforma mobile.

Prove sperimentali convincenti circa l'esistenza anche nell'Uomo di reti neuronali in grado di generare ritmi locomotori sono state ottenute mediante ricerche condotte durante lo sviluppo delle attività motorie. Subito dopo la nascita i neonati generano movimenti locomotori ritmici quando vengono sostenuti in posizione eretta e fatti muove-

re su una superficie orizzontale. Queste osservazioni suggeriscono, in modo convincente, che alcuni circuiti neuronali di base per la locomozione siano innati. Poiché movimenti di locomozione si possono osservare anche nei bambini che mancano di entrambi gli emisferi (anencefali), questi circuiti devono essere localizzati nel tronco dell'encefalo o ancora più caudalmente, con ogni probabilità completamente all'interno del midollo spinale.

Si ritiene che nel corso del primo anno di vita, durante il quale i movimenti automatici del passo si trasformano in cammino funzionalmente efficace, questi circuiti di base siano tenuti sotto controllo sovraspinale attraverso due diversi meccanismi. In primo luogo, i bambini sviluppano la capacità di controllare volontariamente la locomozione. Sulla base di ciò che conosciamo sui meccanismi neuronali pre-

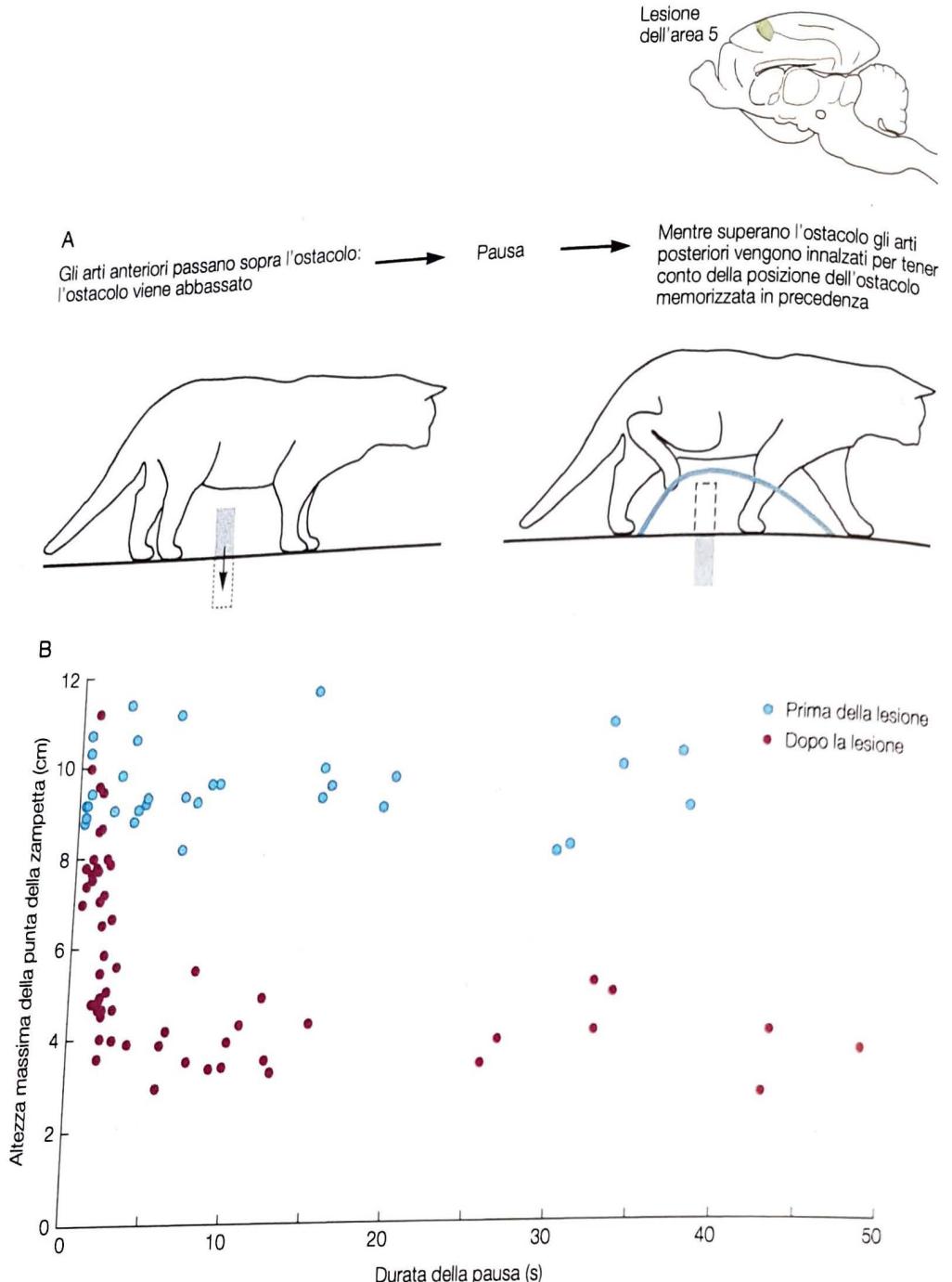


Figura 36-14 Nel Gatto la memoria operativa di un ostacolo che si frappone al suo cammino si deteriora a seguito della lesione bilaterale dell'area 5 della corteccia parietale posteriore.

A. Un animale normale cammina in avanti, passa sopra un ostacolo e poi si ferma. Mentre l'animale è fermo l'ostacolo viene rimosso. Quando l'animale riprende a camminare, gli arti posteriori vengono sollevati dal suolo come se dovessero evitare l'ostacolo che l'animale aveva memorizzato. La linea blu indica la traiettoria della punta di una zampetta, che è più elevata di quanto non sarebbe necessario.

B. La massima altezza della punta della zampetta degli arti posteriori è stata riportata nel grafico in funzione della durata della pausa. Le misurazioni sono state effettuate prima della lesione bilaterale dell'area 5 e pochi giorni dopo la lesione. Il deterioramento della memoria è documentato dal fatto che la massima altezza alla quale viene innalzata la zampetta diminuisce quando la durata della pausa diviene maggiore di qualche secondo. (Adattata per concessione di McVea e collaboratori, 2009.)

senti nel Gatto, si può ritenere che questa capacità dipenda dalla maturazione delle vie reticolospinali e delle regioni del tronco dell'encefalo che proiettano ai neuroni reticolospinali, come la regione locomotoria mesencefalica. In secondo luogo, gli schemi del passo si sviluppano gradualmente a partire dal semplice schema iniziale di flessione-estensione, che produce modesti effetti motori propulsivi, fino ad arri-

vare allo schema complesso dell'adulto. Ancora una volta, basandoci sui risultati ottenuti dalle ricerche condotte nel Gatto, appare plausibile ritenere che questo processo di adattamento dipenda dalla maturazione dei sistemi discendenti che si originano dalla corteccia motrice e dai nuclei del tronco dell'encefalo e la cui attività viene modulata dal cervelletto.

Scheda 36-4 Miglioramento della capacità di camminare nei pazienti con lesione del midollo spinale

Ogni anno negli Stati Uniti circa 11 000 persone subiscono lesioni del midollo spinale e in molti di loro la lesione provoca la perdita permanente della sensibilità, del movimento e della funzionalità del sistema nervoso autonomo. Gli effetti devastanti della perdita di tutte queste capacità funzionali, unitamente agli enormi costi necessari per il trattamento e la cura di questi pazienti, pongono con urgenza l'esigenza di trovare metodi efficaci per porre rimedio alle lesioni del midollo spinale e per facilitare il recupero funzionale di questi pazienti.

Nel corso dell'ultimo decennio sono stati fatti considerevoli progressi nelle ricerche sperimentali tese a individuare metodi idonei per la riparazione degli assoni dei neuroni spinali lesionati e meccanismi in grado di promuovere la rigenerazione degli assoni sezionati nella sede della lesione e al di là di questa. In molti casi la rigenerazione degli assoni è stata accompagnata da un modesto recupero della funzione locomotoria. Tuttavia, nessuna di queste strategie sperimentali ha raggiunto un livello tale da poter essere utilizzata, con qualche possibilità di successo, nei pazienti con lesione del midollo spinale.

Di conseguenza, l'addestramento a fini riabilitativi costituisce attualmente il trattamento elettivo per i pazienti con lesio-

ne del midollo spinale. Una tecnica che si è rivelata particolarmente utile per il miglioramento della capacità di camminare nei pazienti con lesione parziale del midollo spinale consiste nel far camminare, in modo ripetitivo, questi pazienti su una piattaforma mobile in una condizione che consenta di sostenere il loro peso (fig. 36-15). Questa tecnica trova una solida conferma nell'osservazione che i gatti spinali possono venire addestrati a camminare con gli arti posteriori su una piattaforma mobile (vedi scheda 36-1).

Nel caso dei pazienti, per il successo dell'addestramento è di importanza fondamentale un sostegno parziale del loro peso; probabilmente questo sostegno facilita l'addestramento dei circuiti del midollo spinale in quanto riduce l'esigenza di un controllo sovraspinale della postura e dell'equilibrio.

Anche se i meccanismi neurali che stanno alla base del miglioramento della funzione locomotoria mediante l'addestramento su una piattaforma mobile non sono stati ancora chiariti, si ritiene che un ruolo importante sia svolto dalla plasticità sinaptica dei circuiti del midollo spinale e dalla ritrasmissione di alcuni comandi motori provenienti dai centri superiori attraverso le vie discendenti che non sono state interessate dalla lesione.

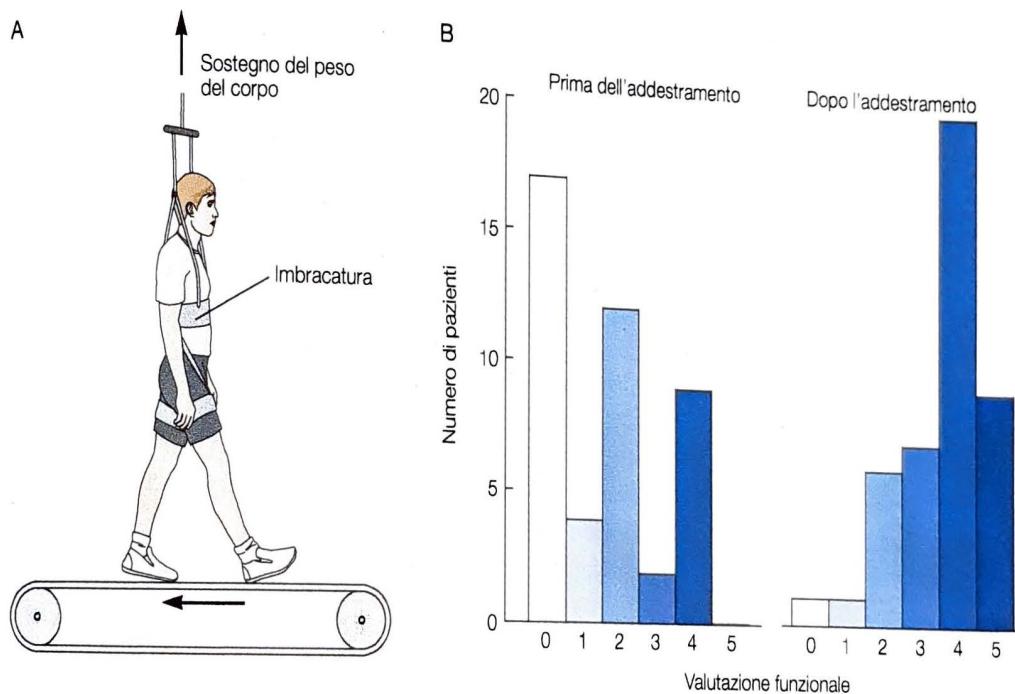


Figura 36-15 L'addestramento su una piattaforma mobile migliora la funzione locomotoria dei pazienti con lesione parziale del midollo spinale. (Adattata per concessione di Wernig e collaboratori, 1995.)

A. Il peso del corpo di un paziente posto su una piattaforma mobile viene parzialmente sostenuto mediante un'imbracatura e un fisioterapista aiuta il paziente a fare alcuni movimenti di deambulazione.

B. La funzione locomotoria è migliorata in 44 pazienti con lesione cronica del midollo spinale dopo che avevano ricevuto un addestramento quotidiano per periodi di tempo compresi fra 3 e 20 settimane. La valutazione funzionale era compresa fra 0 (incapacità di stare eretti o di camminare) e 5 (capacità di compiere più di cinque passi senza il supporto del dispositivo di sostegno).

Parallelismi fra il cammino dell'Uomo e quello dei quadrupedi sono stati osservati anche studiando gli effetti dell'addestramento in pazienti con lesione del midollo spinale. Un addestramento giornaliero è in grado di ripristinare il cammino in gatti spinali e di migliorare il cammino di pazienti con lesioni croniche del midollo spinale. Anche nei pazienti con lesioni che provocano una sezione completa del midollo spinale, gli schemi locomotori che compaiono in risposta a movimenti ritmici delle gambe possono essere modificati mediante una terapia applicata quotidianamente (scheda 36-4). Perciò, nell'Uomo e nel Gatto le reti del midollo spinale implicate nella locomozione sono in grado di adattarsi.

Alla luce di tutte queste osservazioni è ragionevole pensare che il cammino dell'Uomo utilizzi gli stessi principi organizzativi generali su cui si basa il cammino dei quadrupedi: reti neuronali intrinseche dotate di capacità oscillatoria che vengono attivate e modulate da altre strutture cerebrali e da segnali afferenti. Nonostante ciò, la locomozione dell'Uomo è diversa da quella della maggior parte degli altri animali perché gli esseri umani sono bipedi e quindi hanno bisogno di un maggiore controllo dell'equilibrio da parte dei sistemi discendenti. In effetti, ciò che permette ai bambini di cominciare a camminare in modo indipendente alla fine del primo anno di vita è la maturazione dei sistemi che controllano l'equilibrio e gli schemi del passo. Al contrario, i cavalli sono in grado di stare eretti e di camminare dopo poche ore dalla nascita. È probabile, perciò, che le reti spinali che nell'Uomo sono implicate nella locomozione dipendano in misura maggiore dai centri sovraspinali di quanto non avvenga nei quadrupedi. Questo maggior grado di dipendenza può spiegare, almeno in parte, le osservazioni relativamente scarse di movimenti deambulatori spontanei nei pazienti con lesioni del midollo spinale.

Una visione d'insieme

In generale, nei mammiferi la locomozione è costituita da movimenti ritmici del corpo e di uno o più arti. Questi movimenti dipendono da accurati processi di regolazione dei tempi e dell'intensità delle contrazioni di un gran numero di muscoli. Circuiti localizzati nel midollo spinale, detti generatori centrali di schemi motori, sono in grado di produrre lo schema motorio di base della locomozione anche senza il contributo di segnali sensitivi provenienti dai recettori periferici. I generatori centrali di diverse specie animali sono stati studiati a livello cellulare e queste ricerche hanno documentato che le cellule, le sinapsi e i circuiti che compongono queste reti neuronali locali presentano proprietà funzionali molto diverse fra loro.

I generatori centrali di schemi motori sono estremamente flessibili. Le loro proprietà cellulari e sinaptiche possono essere modificate da segnali di natura modulatoria che agi-

scono a livello di sinapsi chimiche. Il loro funzionamento dipende dalle modalità della loro attivazione e dalle caratteristiche dei segnali afferenti che ricevono.

L'approccio sperimentale moderno allo studio della locomozione è iniziato intorno agli anni sessanta del secolo scorso, allorquando si cominciarono a utilizzare due importanti preparati animali sperimentali: l'animale decerebrato e l'animale spinale. Nell'animale decerebrato il ciclo del passo può essere avviato mediante la stimolazione elettrica di una particolare zona del tronco dell'encefalo, la regione locomotoria mesencefalica. Nel preparato spinale è possibile indurre la comparsa di un'attività locomotoria di origine centrale mediante la somministrazione di farmaci adrenergici.

Facendo uso di questi preparati, i ricercatori hanno confermato ed esteso importanti osservazioni fatte all'inizio del secolo scorso, e cioè che il ritmo di base della locomozione è generato a livello centrale da reti neuronali spinali, che la transizione dalla fase di appoggio a quella di oscillazione viene regolata da segnali afferenti provenienti dai muscoli flessori ed estensori delle gambe e che segnali discendenti provenienti dal cervello regolano l'intensità della locomozione e modificano i movimenti del passo a seconda delle caratteristiche del suolo sul quale l'animale cammina.

Keir G. Pearson
James E. Gordon

Letture scelte

- Burke RE. 1999. The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp Brain Res* 128:263–277.
- Clarac F, Pearlstein E, Pflieger J-F, Vinay L. 2005. The in-vitro neonatal rat spinal cord preparation: a new insight into mammalian locomotor mechanisms. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 190:343–357.
- Drew T, Andujar J-E, Lajoie K, Yakovenko S. 2008. Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res Rev* 57:199–211.
- Fetz EE, Perlmutter SI, Orut Y. 2000. Functions of spinal interneurons during movement. *Curr Opin Neurobiol* 10:699–707.
- Grillner S. 1981. Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology, Sect 1 The Nervous System, Vol. 2 Motor Control*, pp. 1179–1236. Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Grillner S, Wallen P. 2002. Cellular bases of a vertebrate locomotor system—steering, intersegmental and segmental coordination and sensory control. *Brain Res Rev* 40:92–106.
- Marder E, Calabrese R. 1996. Principles of rhythmic motor pattern generation. *Physiol Rev* 76:687–717.
- Pearson KG. 1993. Common principles of motor control in vertebrates and invertebrates. *Annu Rev Neurosci* 16:265–297.
- Pearson KG. 2003. Generating the walking gait: role of sensory feedback. *Prog Brain Res* 143:123–129.
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard J-P. 2006. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. *Physiol Rev* 86:89–154.