

PLASTICITÀ CEREBRALE PER MULTIPLI SINGOLI NEURONI E NON PER AREE CORTICALI

G. BRUNELLI
Università di Brescia

SESSIONE 3: "L'ESPERIENZA RACCONTA..."

Multipli perché si tratta di molti neuroni
Singoli perché non sono un gruppo di neuroni di un'area con funzioni ben definite
E sono **sparsi** in aree corticali diverse che avevano originariamente funzioni diverse

Quando si comincia una ricerca sperimentale accade spesso che, in corso d'opera, si trovino fenomeni insospettati, anche di grande rilievo che possono, successivamente, dare origine ad ulteriori ricerche e scoperte, come quando provando sperimentalmente ad immettere un nervo in un muscolo

denervato scoprii la tecnica della neurotizzazione muscolare diretta per muscoli denervati che non avevano le condizioni per riparare il loro nervo muscolare (Fig. 1)

Secondo le conoscenze attuali della fisiologia del sistema nervoso, con questi collegamenti al T.C.S., tutti i muscoli connessi con esso dovrebbero contrarsi simultaneamente con grave disturbo della funzione desiderata.

In una mia paziente così operata, la sua volontà ottiene selettivamente il movimento voluto, (l'estensione del ginocchio o la sua flessione o l'abduzione della coscia) e non coinvolge altri muscoli



Figura 1. Questa giovane signora aveva subito una frattura lussazione della 8a vertebra toracica sulla 9a ed era poi stata operata di connessione dei due tratti corticospinali, destro e sinistro con i nervi propri del grande e medio gluteo e del quadricipite. a 18 mesi era in grado di camminare con carrello deambulatore.

anche se la connessione con il tratto corticospinale è assolutamente random.

E questo avviene sia per l'arto inferiore destro che per il sinistro (Figg. 1, 2 e 3).

Diverso è quando si sperimenta una nuova tecnica chirurgica partendo da nozioni anatomiche ben conosciute, provando e riprovando sezioni legamentose, osteotomie, trasferimenti tendinei come ho fatto con lunghe dissezioni cadaveriche che mi hanno portato a scoprire le ragioni della instabilità del carpo o della rizartriosi per displasia trapezio-metacarpale con la definizione delle tecniche chirurgiche capaci di risolvere il problema.

Quando invece si fa ricerca sul sistema nervoso: cervello, plessi nervosi o midollo spinale si lavora su materiale ancora poco conosciuto sia dal punto di vista anatomo-istologico che da quello biochimico dei neurotrasmettitori, sia riguardo le funzioni delle sinapsi per mezzo di neuroni di proiezione o di collegamento.

Nella ricerca sul sistema nervoso abbiamo ancora risultati insospettati ed estremamente interessanti.



Figura 2. Dopo 14 mesi era capace di abduire gli arti inferiori con comando volontario senza noiose co-contrazioni.



Figura 3. Era capace di contrarre ugualmente il quadricipite.

La plasticità del cervello per multipli singoli neuroni, nemmeno mai sospettata prima, è risultata da una sperimentazione intesa a trovare un intervento riparatore per le paraplegie.

Premesso che il cammino che abbiamo restituito a pochissimi pazienti è un cammino rudimentale e che questi interventi purtroppo non risolvono i problemi della sensibilità e delle funzioni vegetative, la non risoluzione delle quali ha portato spesso alla sospensione del programma di rieducazione funzionale, dirò che fra le varie tecniche sperimentate ed attuate [innesti di nervi periferici dal midollo sopraliesionale a nervi periferici, trasferimenti di nervi dagli arti superiori (n. ulnari) agli arti inferiori e collegamenti di nervi muscolari selezionati degli arti inferiori con le fibre discendenti del tratto cortico spinale (T.C.S.)] quest'ultima tecnica ha dimostrato sia sugli animali da esperimento che nell'uomo che i muscoli così reinnervati, oltre ad accettare insospettitamente una eccitazione glutamatergica invece che colinergica (risultato già pubblicato su P.N.A.S., 2006) avevano una eccitazione selettiva, non disturbata da co-contrazioni di muscoli aventi funzione diversa da quella voluta dal lobo prefrontale, nonostante che la connessione chirurgica dei nervi muscolari fosse stata fatta random, a caso, mettendo a contatto muscoli con funzioni diverse (flessione, estensione, abduzione etc.) con tutte le fibre del tratto cortico-spinale che hanno tutte le diverse funzioni dei muscoli ai quali sarebbero destinate e che non possono essere selezionate al momento dell'intervento perché non riconoscibili.

Questo comportamento è difficile da spiegare in base alle conoscenze correnti attuali sul funzionamento del cervello o, anzi, non lo è.

La spiegazione può essere trovata solo pensando che quando il lobo prefrontale manda un impulso motorio specifico (per esempio la estensione del ginocchio) questo impulso, che si dirige verso tutti i neuroni motori dell'arto inferiore, non attiva i neuroni che originariamente estendevano il ginocchio ma attiva tutti quei neuroni che prima avevano varie funzioni ma che dopo l'intervento sono connessi col muscolo quadricipite femorale (l'estensore del ginocchio) e riconosce e sceglie questi neuroni per un ancora misterioso feed-back

E li stimola ed ottiene la funzione *voluta*.

Questi neuroni sono ovviamente sparsi in zone diverse della corteccia cerebrale secondo la loro funzione originaria ma si eccitano e si attivano contemporaneamente anche se situati in aree diverse e lontane fra di loro per dare il movimento voluto (Figg. 4, 5 e 6).

Questo fenomeno non era mai stato notato e nemmeno sospettato.

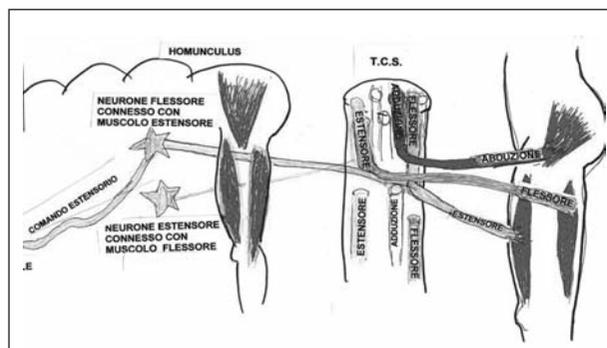


Figura 4. Tentativo di spiegazione schematica: dal lobo prefrontale parte un comando di estensione del ginocchio che si dirige verso tutti i neuroni motori dell'arto inferiore. Il comando riconosce quei neuroni che sono stati chirurgicamente connessi con il quadricipite (in giallo) e ottiene l'estensione.

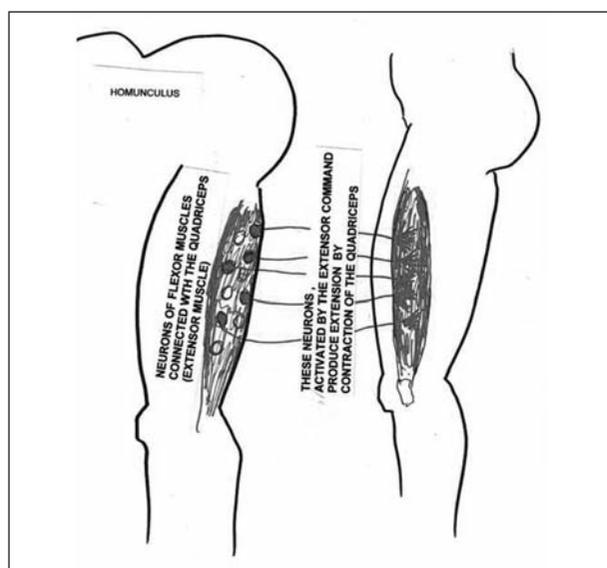


Figura 5. A sinistra l'omunculus: i neuroni destinati alla flessione ma connessi con il muscolo estensore provocano la estensione del ginocchio.

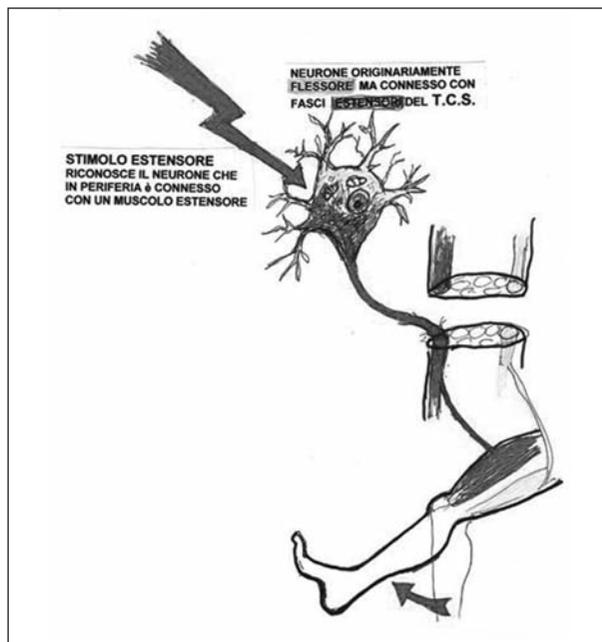


Figura 6. Il comando estensore riconosce quei neuroni originariamente flessori ma ora connessi col quadricipite ed ottiene l'estensione.

È difficile dire quali conseguenze pratiche potrà avere nel futuro la conoscenza di questa "plasticità per multipli singoli neuroni sparsi in aree corticali diverse" ma si può ipotizzare che questa scoperta potrà portare a ricerche sperimentali sofisticate e ad applicazioni cliniche finora insospettate.

Una possibilità chirurgica già sperimentata da me sugli animali da laboratorio è la reinnervazione del plesso brachiale avulso (negli animali reciso chirurgicamente) per mezzo di connessioni random dei nervi del plesso con il T.C.S. (anche caudalmente alla sede della avulsione o sezione ottenendo la contrazione dei muscoli innervati dal plesso (nel ratto del nervo radiale) (Fig. 7)

La sezione del T.C.S., non comporta fatti paretici aggiuntivi negli arti inferiori dei paraplegici.

Le connessioni del T.C.S. Potranno dare nuove funzioni ad arti parzialmente paralizzati da lesioni nervose periferiche non altrimenti recuperabili purchè l'atrofia muscolare sia ancora modesta.

Sarà da indagare sperimentalmente se un arto spastico possa essere parzialmente recuperato denervandolo e connettendolo al T.C.S. del lato opposto.

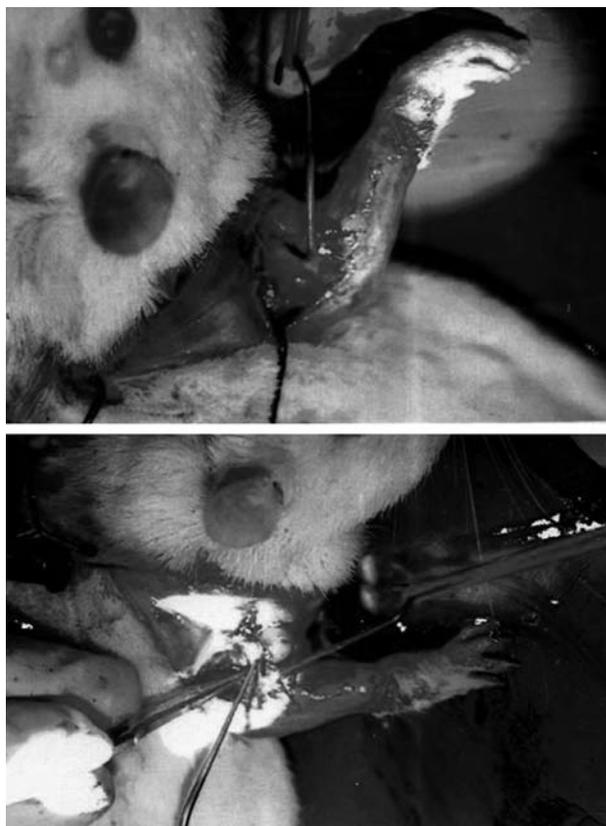


Figura 7. *In alto: l'arto superiore del ratto al quale è stato resecato il nervo radiale il cui tronco periferico è stato connesso col T-C.S., in basso: la stimolazione elettrica del radiale dopo tre mesi provoca l'estensione del gomito, del polso e delle dita.*

Poiché il T.C.S. è collegato col cervello, gli impulsi motori per i muscoli degli arti superiori dovrebbero poter essere derivati anche con innesti nervosi posti nel T.C.S. in posizione più distale di quella di origine dei nervi dell'arto superiore come già in parte dimostrato dalla sperimentazione per reinnervare il plesso brachiale.

In futuro, dopo accurata sperimentazione sugli animali sarà forse possibile restaurare anche le vie sensitive ascendenti (il sistema anterolaterale e quello dorsale mediale lemniscale).

BIBLIOGRAFIA

1. Brunelli G. Studio sperimentale sulla rigenerazione assonale nel midollo. *Policlinico* 1983; 90: 1334-6.
2. Brunelli G. Acquisizioni recenti sulla possibilità di riparazione chirurgica delle lesioni midollari. *Atti 2° symposium internazionale*, Pietra Ligure, 1984.
3. Brunelli G. Experimental spinal cord repair. In: *Textbook of Microsurgery*, Brunelli G ed., Masson, Milano, 1988: 547-54.
4. Brunelli G. Experimental repair of spinal cord lesions by grafting from C.N.S. to P.N.S. *J Reconstr Microsurgery* 1988; 4: 245-50.
5. Brunelli G. Results in experimental spinal cord repair. *Proced. 12° Symposium I.S.R.M.*. Singapore, 1996: 3-6.
6. Brunelli G. Experimental surgery in spinal cord lesions by connecting Upper motoneurons directly to peripheral targets. *J Peripheral nerve system* 1996; 1: 111-8.
7. Brunelli G, et al. Sperimentazione sulla possibile riparazione delle lesioni del midollo spinale: gli innesti dal S.N.C. al S.N.P. producono connessioni Funzionali. *Monografi*. Delfo ed, Brescia, 56 pag, 1996.
8. Brunelli G. Experimental spinal cord repair by means of direct connection of the above-the-lesion C.N.S. with P.N.S. *Surgical technology Int* 1997; 391-395.
9. Brunelli G. Upper limb to lower limb nerve transfer. *J Reconstr Microsurgery* 1997; 263-86.
10. Brunelli G, et al. Glutamatergic reinnervation through Peripheral nerve graft dictates assembly of glutamatergic synapses at rat skeletal muscle. *PNAS* 2005; 02,24, 8752-8757.