

COMUNICAZIONE INTEREMISFERICA DURANTE LO SVILUPPO: DIFFERENTI STRATEGIE DI RIMODELLAMENTO DEI CIRCUITI SOTTOCORTICO-CORTICALI *

D. MINCIACCHI (a) e A. GRANATO (b)

(a) Istituto di Neurologia; (b) Istituto di Anatomia, Università Cattolica del "Sacro Cuore", Roma

Riassunto. - I rimodellamenti evolutivi delle proiezioni talamiche, claustrali ed amigdaloidi alla corteccia frontale sono stati studiati nel ratto utilizzando una metodica di marcatura multipla fluorescente in via retrograda. Durante lo sviluppo, la componente controlaterale del sistema talamocorticale si riduce drasticamente; nell'adulto neuroni talamocorticali a proiezione controlaterale sono presenti solo in una circoscritta regione paramediana. Nel sistema claustrale le cellule che proiettano bilateralmente alla corteccia per mezzo di collaterali assoniche sono più numerose nel neonato che nell'adulto; durante lo sviluppo si verifica una eliminazione selettiva delle branche assonali dirette ipsilateralmente, con un conseguente aumento dei neuroni a proiezione solo controlaterale. Nel sistema amigdalocorticale la componente controlaterale diminuisce durante lo sviluppo, ma la percentuale delle cellule con proiezione bilaterale si mantiene costante. In conclusione, i diversi sistemi di afferenza corticale utilizzano differenti strategie di rimodellamento evolutivo e possono quindi fornire una chiave interpretativa del ruolo sostenuto dalle diverse strutture sottocorticali nello stabilirsi dei circuiti di comunicazione interemisferica.

Summary (Interhemispheric communication during development: different rearrangement strategies in subcortical afferent systems). - *The developmental remodelling of thalamic, claustral and amygdaloid projections to the frontal cortex was investigated in the rat using a double retrograde tracing technique. During development the contralateral component of the thalamocortical system undergoes a dramatic reduction: in the adult, contralaterally projecting thalamocortical neurons are present only in a small region surrounding the midline. In the claustrale system cells branching to the cortex of both hemispheres are more numerous in neonates than in adults; a selective elimination of the ipsilateral branch occurs during development in the*

claustral cell population bifurcating bilaterally and this mechanism leads to a developmental increase of the cells which only project contralaterally. In the amygdalocortical system, the contralateral component decreases during development, whereas the percentage of bilaterally projecting neurons is not modified. Our data indicate that different strategies of developmental remodelling are operative in different cortical afferent pathways. These findings may provide clues in understanding the role played by the different subcortical structures in the establishment of the adult circuitry subserving the inter-hemispheric communication.

Introduzione

Durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale si verificano imponenti fenomeni di rimodellamento delle connessioni neuronali. Tali eventi sono caratterizzati, in generale, da una graduale riduzione di proiezioni cosiddette esuberanti e conducono al raggiungimento dell'assetto sinaptico del sistema nervoso adulto. La riduzione o scomparsa di connessioni esuberanti precoci è stata ripetutamente evidenziata in diversi sistemi neurologici [1-4].

Nel sistema nervoso adulto le proiezioni corticali di alcune strutture sottocorticali, quali il claustrale ed il complesso amigdaloidale, posseggono una componente destinata alla corteccia controlaterale [5, 6]. Il grado di bilateralità è variabile da una proiezione all'altra e, come nel caso della proiezione talamocorticale, particolarmente modesto [7]. Sulla base delle premesse suddette è stata qui indagata la bilateralità delle proiezioni talamocorticale, claustrale ed amigdalocorticale durante lo sviluppo, allo scopo di evidenziare la presenza di connessioni esuberanti precoci e di indagare sui meccanismi di ristrutturazione che portano all'assetto adulto.

Primi risultati di tale indagine sono stati già presentati in altra sede [5, 8-10].

* Lavoro presentato al 1° Convegno Nazionale "Giovani Cultori delle Neuroscienze" (Roma, Consiglio Nazionale delle Ricerche, 11-12 dicembre 1987) su invito del Comitato scientifico del convegno.

Materiali e metodi

E' stata adottata, utilizzando il ratto come animale sperimentale, la tecnica di marcatura multipla fluorescente in via retrograda. Due traccianti fluorescenti in soluzione acquosa ("fast blue" e "diamidino yellow", Illing) sono stati iniettati simmetricamente nella corteccia frontale dei due emisferi [10]. La corteccia frontale è stata scelta in quanto essa è sito privilegiato di convergenza di afferenze talamiche [11], claustrali [6] e amigdaloidi [12]. Sono stati allestiti differenti gruppi sperimentali in animali a diversi stadi di sviluppo: 18°, 19° e 20° giorno di gestazione, giorno della nascita, 3° e 13° giorno di vita postnatale. L'animale adulto è stato utilizzato come controllo. I dati sull'estensione delle aree di iniezione e sulla distribuzione delle cellule marcate in via retrograda nel talamo, claustro e complesso amigdaloidi sono stati ottenuti ed analizzati quantitativamente per mezzo di un sistema digitalizzato di acquisizione connesso al microscopio a fluorescenza [10].

Risultati

La proiezione talamocorticale diretta alla corteccia frontale presenta, nelle prime epoche di sviluppo postnatale, una cospicua componente controlaterale sostenuta da due distinte popolazioni cellulari differenziabili per la loro localizzazione nucleare, per le modalità di proiezione e per la loro diversa evoluzione temporale. La prima popolazione è situata nella regione mediale del talamo, è composta da neuroni che proiettano solo all' emisfero controlaterale e raggiunge il suo massimo sviluppo nella terza giornata di vita postnatale. In tale stadio di sviluppo, questa popolazione neuronale è situata nei nuclei della linea mediana e nella parte mediale dei nuclei mediodorsale, gelatinoso e ventrale mediale (Fig. 1a). La seconda popolazione talamica con proiezioni controlaterali è meno numerosa della precedente ed è situata lateralmente rispetto ad essa. I neuroni di questa popolazione sono localizzati nei nuclei intralaminari anteriori e nei settori laterali dei nuclei mediodorsale, gelatinoso e ventrale mediale. Tale popolazione cellulare include sia neuroni che proiettano all'emisfero controlaterale, sia neuroni che proiettano ad entrambi gli emisferi per mezzo di collaterali assoniche (Fig. 1a). La popolazione più laterale di neuroni con efferenze controlaterali raggiunge il suo massimo sviluppo nella prima giornata di vita postnatale. Durante lo sviluppo, entrambe le componenti mediale e laterale della proiezione talamocorticale controlaterale si riducono drasticamente. Nell'adulto solo una piccola regione mediale del talamo contiene neuroni che proiettano alla corteccia frontale controlaterale (Fig. 1b).

La proiezione claustrale diretta alla corteccia frontale possiede una componente controlaterale quantitativamente costante nel neonato e nell'adulto; tuttavia, le modalità proiettive di tale componente variano durante lo sviluppo. Nel neonato, come nell'adulto, la proiezio-

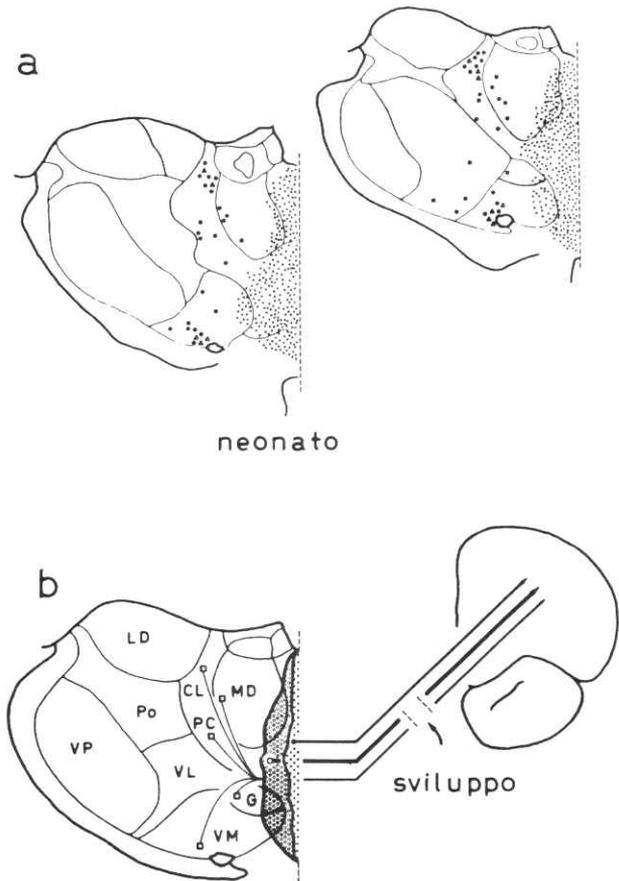


Fig. 1. - a: Rappresentazione schematica delle proiezioni talamocorticali crociate in due sezioni coronali del talamo del ratto neonato. I cerchi piccoli rappresentano cellule a proiezione crociata situate vicino alla linea mediana. I cerchi grandi rappresentano le cellule sparse, a proiezione crociata, situate più lateralmente. I triangoli rappresentano le cellule con proiezione bilaterale. b: Schema riassuntivo dei rimodellamenti evolutivi delle proiezioni talamofrontali crociate. Le componenti crociate mediale (cerchi vuoti) e laterale (quadrati vuoti) scompaiono durante lo sviluppo, così che nell'adulto è presente solo una esigua popolazione di neuroni talamocorticali con proiezione controlaterale (cerchi pieni) in prossimità della linea mediana.

ne claustrale crociata è composta sia da neuroni che proiettano solo all'emisfero controlaterale sia da neuroni che proiettano ad entrambi gli emisferi per mezzo di collaterali assoniche. Durante lo sviluppo, gran parte dei neuroni che nel neonato proiettano ad entrambi gli emisferi, perde selettivamente la collaterale diretta all'emisfero ipsilaterale. La proiezione claustrale tende quindi a segregare, nell'adulto, la componente diretta all'emisfero ipsilaterale da quella diretta all'emisfero controlaterale.

La proiezione amigdalocorticale diretta alla corteccia frontale presenta nel neonato una componente controlaterale destinata a ridursi durante lo sviluppo. Tale riduzione è sostenuta da una perdita bilanciata sia dei neuroni che proiettano al solo emisfero controlaterale, sia dei neuroni che proiettano ad entrambi gli emisferi per mezzo di collaterali assoniche.

Conclusioni

Il confronto dei risultati ottenuti nei gruppi sperimentali a differenti stadi di sviluppo e nell'adulto ha dimostrato come imponenti rimodellamenti avvengano nella bilateralità delle proiezioni investigate. Tali rimodellamenti hanno caratteristiche diverse nei differenti sistemi proiettivi, indicando quindi che il talamo, claustrum e complesso amigdaloidale seguono, nello sviluppo, diverse strategie di ristrutturazione.

Appare perciò difficile considerare i nostri risultati in termini generali di riorganizzazione evolutiva di connes-

sioni esuberanti precoci. In alternativa, è lecito ipotizzare che uno stesso sistema proiettivo possa, in diversi stadi dello sviluppo, avere ruoli funzionali differenti. I fenomeni evolutivi cui vanno incontro le strutture sottocorticali nelle loro relazioni con gli emisferi cerebrali potrebbero fornire una chiave interpretativa del ruolo che tali strutture svolgono nella evoluzione dei circuiti neuronali coinvolti nella comunicazione interemisferica.

Ricevuto il 7 marzo 1988.

Accettato il 15 aprile 1988.

BIBLIOGRAFIA

1. COWAN, W.M., FAWCETT, J.W., O'LEARY, D.D.M. & STANFIELD, B.B. 1984. Regressive events in neurogenesis. *Science* **225**: 1258-1265.
2. INNOCENTI, G.M. 1981. Growth and reshaping of axons in the establishment of visual callosal connections. *Science* **212**: 824-827.
3. INNOCENTI, G.M., CLARKE, S. & KRAFTSIK, R. 1986. Interchange of callosal and association projections in the developing visual cortex. *J. Neurosci.* **6**: 1384-1409.
4. STANFIELD, B.B., O'LEARY, D.D.M. & FRICKS, C. 1982. Selective collateral elimination in early postnatal development restricts cortical distribution of rat pyramidal tract neurons. *Nature* **298**: 371-373.
5. GRANATO, A. & MINCIACCHI, D. 1987. The organization of the bilateral amygdalo-cortical system in adult and newborn rats. *Neuroscience (Suppl.)* **22**: S118.
6. MINCIACCHI, D., MOLINARI, M., BENTIVOGLIO, M. & MACCHI, G. 1985. The organization of the ipsi- and contralateral claustrorocortical system in rat with notes on the bilateral claustrorocortical projections in cat. *Neuroscience* **16**: 557-576.
7. PREUSS, T.M. & GOLDMAN-RAKIC, P.S. 1987. Crossed corticothalamic and thalamocortical connections of macaque prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.* **257**: 269-281.
8. MINCIACCHI, D., GRANATO, A., MOLINARI, M. & MACCHI, G. 1985. Bilateral thalamo-cortical projections in the newborn rat. *Neurosci. Lett. (Suppl.)* **22**: S39.
9. MINCIACCHI, D. & GRANATO, A. 1988. Development of the thalamocortical system: transient crossed projections to the frontal cortex in neonatal rats. *J. Comp. Neurol.* (in corso di stampa).
10. MINCIACCHI, D. & GRANATO, A. 1988. Developmental remodelling of thalamic projections to the frontal cortex in rats. In: *Cellular thalamic mechanisms*. M. Bentivoglio & R. Spreafico (Eds). Elsevier, Amsterdam (in corso di stampa).
11. JONES, E.G. 1985. *The Thalamus*. Plenum Press, New York.
12. KRETTEK, J.E. & PRICE, J.L. 1977. Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat. *J. Comp. Neurol.* **172**: 687-722.