

MECCANISMI NERVOSI DELL'INIBIZIONE VOLONTARIA: LA PORTA DEL LIBERO ARBITRIO

Giovanni Mirabella

Una tra le qualità che più ci distingue da tutti gli altri animali è il libero arbitrio, ovvero quella costante percezione su cui si basa la convinzione che noi facciamo quello che decidiamo di fare.

In un'intervista televisiva rilasciata nel 1978, il grande linguista Noam Chomsky affermò che “Non appena si pongono domande relative alle decisioni, alla ragione o alla scelta di un'azione la scienza è persa”. In quest'articolo cercherò di dimostrare che gli avanzamenti tecnologici e scientifici degli ultimi trent'anni hanno aperto la strada che consente di affrontare quesiti di questo genere. Non voglio dire che ci siano già delle risposte chiare ed univoche, ci sono luci ed ombre, ci sono difficoltà nell'interpretazione dei dati e nell'uso di appropriati protocolli sperimentali, ma le neuroscienze si stanno sempre più avvicinando alla comprensione dei meccanismi che sottostanno a fenomeni mentali complessi come quelli che danno luogo all'idea del libero arbitrio. La maggior parte delle persone è fermamente convinta che l'intenzione cosciente di eseguire un'azione sia effettivamente la sua causa. Questa sensazione è così radicata da sembrare indiscutibile. Il filosofo tedesco Ludwig Wittgenstein¹ affermò “Cosa rimane se tolgo al fatto di alzare il mio braccio, il fatto che sia io ad alzarlo?”

Per calare questa problematica nel mondo della neurofisiologia devo fare una piccola digressione per spiegare i diversi tipi di movimenti che il nostro cervello è in grado di produrre. Ad un estremo ci sono i movimenti riflessi. Sono movimenti di cui siamo assolutamente inconsapevoli. Sono determinati sempre da stimoli esterni, molti sono elaborati solo nel midollo spinale, ovvero non coinvolgono la corteccia cerebrale e sono presenti fin dalla nascita. Ad esempio, se prendiamo in mano una pentola calda la molliamo subito in virtù dell'attivazione di un semplicissimo circuito che comprende un neurone sensoriale (nocicettore), un interneurone inibitorio e un motoneurone (figura 1). Più è calda la pentola più rapidi siamo.

¹ Wittgenstein, L. *Philosophical Investigations* (Blackwell, 1953)

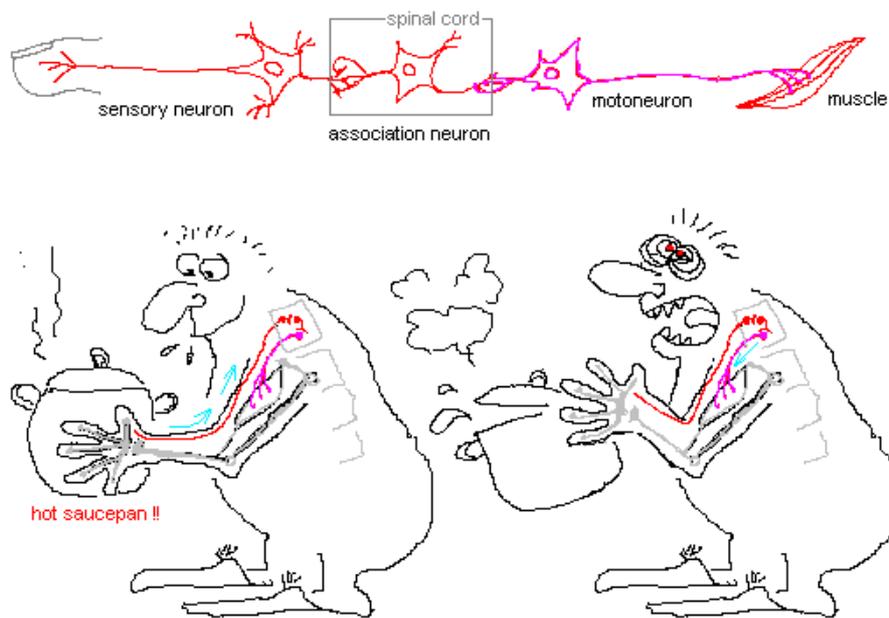


Figura 1. **Il riflesso della “pentola calda”**. La reazione immediata che ci permette di lasciare la presa quando si afferra una pentola calda è innescata da un semplicissimo circuito in cui sono coinvolti tre neuroni: a) un neurone sensoriale, che capta il segnale dolorifico tramite una terminazione nervosa, b) un interneurone che si trova nel midollo spinale; c) un motoneurone anch’esso sito nel midollo spinale che causa il rilassamento del muscolo consentiva di sostenere la pentola. Si tratta di una reazione velocissima essendo coinvolte solo tre sinapsi. Tanto più è calda la pentola tanto più rapida è la nostra reazione.

All’altro estremo ci sono i movimenti volontari. Questi sono sempre orientati ad uno scopo e sono inscindibilmente legati a due fortissime esperienze soggettive: a) l’esperienza dell’*intenzione*, ovvero la sensazione di eseguire una certa azione in risposta ad una volontà cosciente di agire; b) il *senso d’agente*, ovvero la sensazione che l’azione sia stata effettivamente compiuta da noi. I movimenti volontari sono indipendenti da stimoli esterni, nel senso che uno stimolo esterno non induce mai in modo automatico l’esecuzione di un atto. Ad esempio, nel corso della nostra vita abbiamo imparato che non si deve passare la strada se il semaforo è rosso. Tuttavia la visione del semaforo rosso non è un segnale vincolante, come lo sono quelli che scatenano i riflessi. Noi possiamo valutare il segnale “semaforo rosso” in funzione delle nostre necessità interne, ovvero se dobbiamo rincorrere il nostro bambino, che è scappato in mezzo alla strada, il valore del segnale di divieto viene meno.

Tenendo conto di quanto detto, i movimenti volontari possono essere comunque suddivisi in due categorie, quelli generati sulla base di stimoli interni (ovvero dalla

necessità di soddisfare un proprio piacere, un proprio desiderio o anche di diminuire una frustrazione) e quelli innescati da stimoli esterni. Si ritiene che questi due tipi di movimenti volontari siano elaborati da circuiti diversi (figura 2). Le azioni volontarie innescate da necessità interne sono controllate da un circuito che comprende la corteccia prefrontale, i gangli della base, l'area supplementare motoria (SMA) e l'area pre-supplementare motoria (pre-SMA). Viceversa le azioni innescate da stimoli esterni sono controllate da un circuito che comprende la corteccia parietale posteriore e la corteccia premotoria. Entrambi i circuiti terminano nella corteccia motoria primaria (M1) che trasmette i comandi al midollo spinale e da questo ai muscoli.

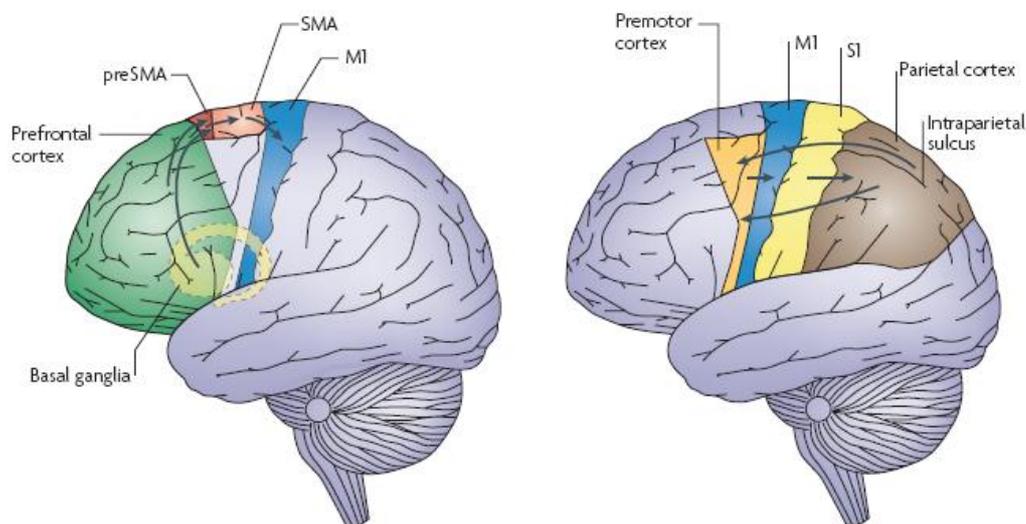


Figura 2. **I circuiti dei movimenti volontari.** A destra il “circuitto” per i movimenti innescati da stimoli interni (desideri, piaceri ecc; pannello di sinistra); a sinistra quello per i movimenti ed esterni (vedi il testo per ulteriori spiegazioni , da Haggard, 2008)².

Naturalmente questi circuiti, nella maggioranza dei casi, dialogano. Infatti se consideriamo un giocatore di tennis, questo per impostare la risposta terrà sicuramente conto di diversi parametri tra cui la velocità con cui arriva la palla (parametro esterno), ma anche la conoscenza delle abilità dell'avversario (parametro interno). Sulla base di tutti questi parametri, il tennista deciderà se tirare una palla corta o lunga. In altre parole nella maggioranza dei casi, i due circuiti forniscono informazioni complementari che vengono integrate le une con le altre al fine di elaborare il movimento più adatto ad un certo contesto.

² Haggard (2008) Nature Reviews Neuroscience 9:934-46

Come detto, tutti i movimenti volontari sono accomunati dal fatto che sono intenzionali. Ma se è un'intenzione a indurre l'esecuzione di un'azione, chi genera l'intenzione? Abbiamo forse bisogno di un "ghost in the machine"? Le neuroscienze stanno fornendo delle risposte ben diverse rispetto a questa soluzione. I primi indizi vengono da un esperimento eseguito all'inizio degli anni ottanta da Benjamin Libet³. L'esperimento era semplice (figura 3). Veniva chiesto a persone sane di a) osservare la lancetta di un particolare orologio che stava di fronte a loro; b) premere un tasto quando ne avevano voglia; c) riportare il momento in cui avevano sentito l'urgenza di agire. Mentre eseguivano questo compito veniva loro registrato l'elettroencefalogramma. Come si vede dal grafico di figura 3, i soggetti affermavano di avvertire la volontà di muoversi solo 200 ms prima del movimento, ma l'attività cerebrale si innalzava significativamente oltre al livello di baseline (cioè ad un livello superiore a quello delle fluttuazioni casuali dell'attività elettrica del cervello) quasi un secondo prima!

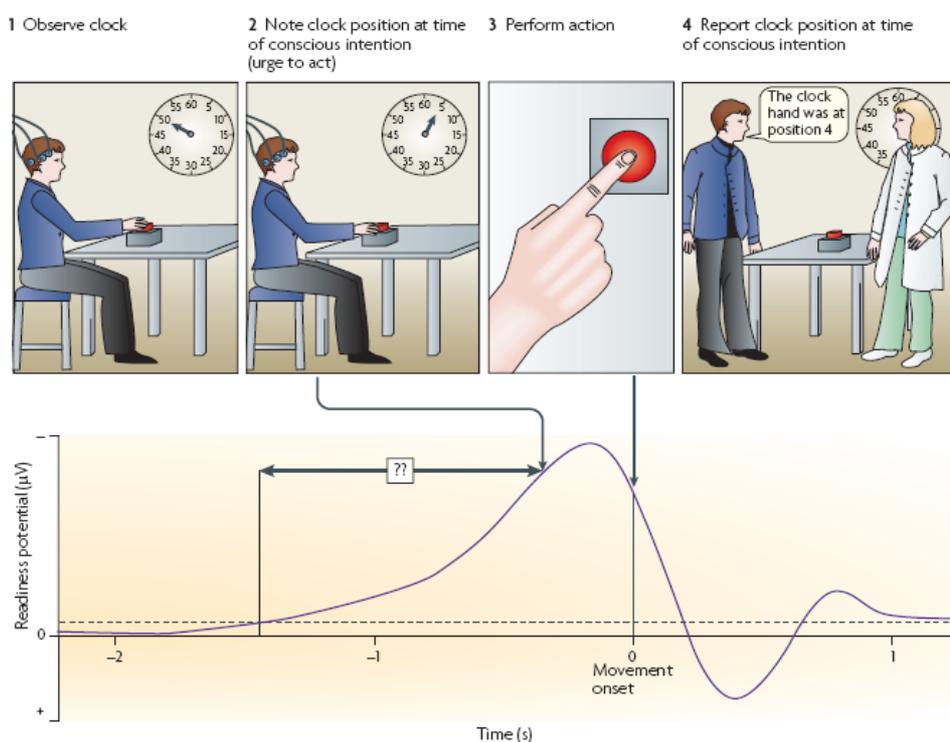


Figura 3. **Il tempo della volontà: l'esperimento di Libet³**. Nel pannello superiore sono riportate le varie fasi dell'esperimento (vedi testo). Nel pannello inferiore è rappresentata l'attività cerebrale registrata da un elettrodo posto sullo scalpo del

³ Libet et al (1983) Brain 106: 623-642

soggetto (“readiness potential” o potenziale di preparazione) rispetto allo scorrere del tempo (asse x). Sull’asse delle y è riportato il voltaggio. La linea tratteggiata indica la baseline, cioè le fluttuazioni casuali del voltaggio dell’attività elettrica del cervello. Il tempo 0 s indica il momento in cui aveva luogo il movimento. La valutazione soggettiva del momento in cui sentivano l’urgenza di muoversi precedeva di 200 ms l’inizio del movimento, ma l’attività elettrica del cervello superava la baseline circa un secondo prima (prima linea nera da destra, da Haggard, 2008)⁴.

Sebbene questa procedura sperimentale sia stata aspramente criticata, il risultato è stato replicato più volte. Qualche anno fa, l’equipe capitanata da Chun Siong Soon⁵, sfruttando un modello che elabora l’attività cerebrale misurata con la risonanza magnetica funzionale in un semplice compito di decision making, ha dimostrato che l’attivazione di certe regioni del cervello (la corteccia frontopolare e quella cingolata posteriore) può precedere l’azione di ben 8 secondi. Molto più recentemente, nel febbraio del 2011 l’equipe di Itzhak Fried⁶ ha ripetuto l’esperimento di Libet registrando l’attività di singoli neuroni delle aree SMA e pre-SMA in pazienti epilettici farmaco resistenti. Gli scienziati hanno così dimostrato che, a partire dalla scarica delle cellule nervose, è possibile predire il momento in cui verrà effettuato il movimento circa 700 ms prima di quando i soggetti diventano consapevoli della loro volontà di agire.

Naturalmente a questo punto è quasi impossibile non chiedersi come sia che l’attività del nostro cervello cominci ben prima del momento in cui noi decidiamo di eseguire un’azione. Una risposta plausibile è fornita dalla teoria dell’ “affordance” di Gibson⁷. Secondo questa teoria la percezione di un oggetto comporta l’immediata e automatica selezione delle proprietà intrinseche che ci consentono di interagire con esso. Ovvero, quando vediamo una forchetta si attivano gli schemi motori che normalmente utilizziamo per interagire con tale strumento. Naturalmente questo non significa che dobbiamo eseguire l’azione per forza, ovvero se vediamo una forchetta non cominciamo ad usarla se la cosa non ci interessa.

Per fortuna nostra e sfortuna dei pazienti, esistono dei casi nei quali a seguito di un danno cerebrale si verificano delle alterazioni nel controllo volontario del comportamento. È il caso del cosiddetto “utilization behavior”, una sindrome a causa

⁴ Haggard (2008) Nature Reviews Neuroscience 9:934-46

⁵ Soon et al (2008) Nature Neurosci. 11:543–545

⁶ Fried et al. (2011) Neuron 69:548-562

⁷ Gibson, J.J. (1979). The Ecological Approach to Visual Perception. Boston: Houghton Mifflin.

della quale i pazienti si sentono forzati ad eseguire delle azioni verso un oggetto saliente della scena visiva anche se non ne sono interessati. Ad esempio, se vedono una mela e un coltello lasciati su un tavolo, provano una volontà irresistibile a prendere il coltello, pelare la mela e mangiarsela. Alla domanda “perché hai mangiato la mela?” rispondono perché era lì. Alla ulteriore richiesta di spiegazioni, i pazienti replicano che non avevano fame e che la mela non era loro, ma che non erano riusciti a trattenersi. Solitamente questa sindrome è legata a lesioni della corteccia frontale, più frequentemente dell’area pre-SMA. Lesioni più o meno incentrate sullo stesso settore di corteccia questa volta a carico di un solo emisfero provocano anche un altro disturbo del controllo volontario delle azioni: la sindrome della mano aliena. I pazienti che ne sono affetti, non riescono più a controllare una delle loro mani. Così quando vedono un oggetto, ad esempio un martello, la mano aliena lo afferra e comincia a martellare. Spesso si arriva al paradosso per cui il paziente cerca di fermare con l’altra mano quella ribelle dando inizio ad una lotta paradossale. Una spiegazione di questa sindrome è che un danno alla corteccia pre-SMA danneggia il circuito che elabora gli stimoli interni e quindi l’arto contro-laterale alla lesione viene dominato dagli input esterni, ovvero dalle loro affordances. Così gli stimoli presenti nell’ambiente prendono il sopravvento sulla mano che non è più controllata dall’individuo.

Queste due sindromi sembrano indicare che gli oggetti che ci circondano sono in grado di attivare degli schemi motori che normalmente vengono messi in atto solo se un sistema di controllo interno dà il via libera. Quando quest’ultimo viene a mancare i movimenti non sono più sotto la volontà del soggetto. Ma se le cose stanno effettivamente così, si può dire che esiste veramente un libero arbitrio? Si può dire che siamo responsabili di ciò che facciamo? Libet si era posto questo problema e la sua soluzione era che noi potevamo scegliere in virtù del fatto che nel tempo che intercorre tra il momento in cui diveniamo consapevoli di un atto e l’istante in cui lo eseguiamo c’è una finestra temporale abbastanza lunga da permettere la cancellazione dei movimenti non voluti. In altre parole la nostra libertà non nascerebbe dalla capacità di scegliere cosa fare, ma di porre dei veti sulle scelte. Naturalmente è assolutamente improbabile che tutti i veti siano dettati da una volontà consapevole del soggetto, molto più probabilmente la maggior parte di queste cancellazioni avviene in modo automatico lontano dal livello cosciente.

al massimo la zona da rimuovere e per evitare di togliere delle parti del cervello che svolgono delle funzioni vitali (come quelle che presiedono al linguaggio o al movimento) di routine vengono inseriti al di sopra della superficie della corteccia degli elettrodi in grado di somministrare delle scariche elettriche di bassa intensità e spazialmente molto circoscritte. Gli elettrodi vengono lasciati in sede per alcuni giorni durante i quali vengono effettuate delle stimolazioni. A seconda delle regioni stimulate l'effetto è diverso. Ad esempio, se si stimola la rappresentazione della mano nella corteccia motoria primaria di destra si evoca un movimento della mano sinistra. Diversamente, se si stimola un'area che ha a che fare con la produzione linguistica si blocca l'eloquio. In questo modo si possono mappare l'estensione delle aree cerebrali la cui stimolazione produce un effetto clinicamente visibile. Sirigu e colleghi hanno stimolato l'area parietale posteriore (aree a 39 e 40 di Broadman) e la corteccia premotoria e contemporaneamente hanno registrato l'attività dei muscoli del braccio (elettromiografia). Il risultato è stato sorprendente, poiché a seguito della stimolazione delle regione parietale posteriore inferiore i pazienti riportavano l'intenzione di muoversi, ma l'elettromiografo non registrava alcuna attività muscolare. Aumentando l'intensità della stimolazione alcuni pazienti affermavano addirittura di essersi mossi, anche se non era vero. Al contrario, la stimolazione della corteccia premotoria induceva un'attività muscolare nell'arto controlaterale alla stimolazione (e a voltaggi più alti veniva indotto un vero e proprio movimento), ma i pazienti dichiaravano di non aver mai avuto l'intenzione cosciente di muoversi. Tuttavia l'urgenza di muoversi non nasce solo nella corteccia parietale posteriore inferiore. Nel 1991, Fried et al.¹⁰ avevano scoperto che anche la stimolazione a bassa intensità della corteccia pre-SMA induceva l'urgenza di muoversi, e che ad alta intensità si provocavano dei veri e propri movimenti. Siccome la stimolazione ad alta intensità dell'area pre-SMA e di quella parietale hanno effetti diversi è probabile che queste due regioni elaborino aspetti diversi dell'esperienza cosciente.

Secondo Haggard¹¹, la preparazione motoria di un atto ha luogo nell'area pre-supplementare motoria e/o in quella premotoria. Ad un certo stadio della preparazione le informazioni verrebbero inviate simultaneamente al midollo spinale, tramite la

¹⁰ Fried, I. et al. (1991) *J. Neurosci.* 11:3656–3666

¹¹ Haggard (2009) *Science* 324:731-3

corteccia motoria primaria, e alla corteccia parietale posteriore inferiore. Quest'ultima genererebbe delle predizioni sensoriali relative al movimento potenziale.

Dove emerga per prima l'attività che porta alla sensazione cosciente di voler eseguire un movimento non è ancora chiaro.

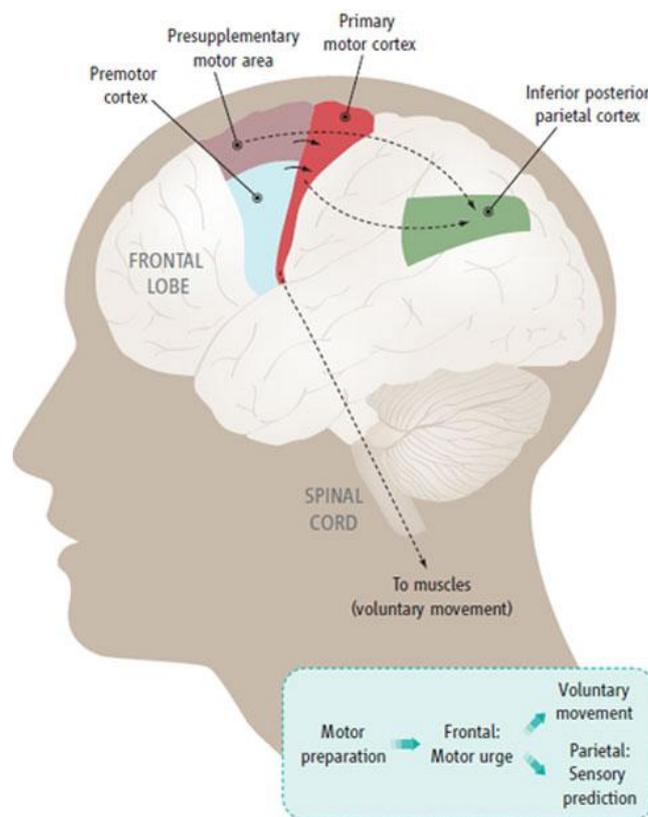


Figura 5. Interazioni tra aree cerebrali nella preparazione del movimento e nell'insorgenza dell'intenzione cosciente secondo lo schema proposto da Haggard¹¹, (vedi testo per ulteriori spiegazioni).

In ogni caso la fase finale della preparazione dell'azione ha un'importanza chiave. Infatti il processo che porta alla selezione di una certa azione al fine di soddisfare un desiderio (vedi figura 4) prende un certo tempo. Durante l'evoluzione di questo processo Mentre avviene tale processo, altre zone del cervello producono informazioni utili alla valutazione finale dell'atto, ad esempio compiono la stima del costo energetico dell'azione selezionata. Sulla base di queste considerazioni e in base a informazioni sensoriali raccolte durante la preparazione viene deciso se dare il via libero all'azione o se inibirla. A volte infatti eventi improvvisi e imprevedibili, come quello, sicuramente inusuale, illustrato in figura 6, ci costringono a cambiare rapidamente il corso delle nostre azioni.



Figura 6. Inibire azioni programmate in risposta ad eventi imprevedibili. Un militare sta per scendere il penultimo scalino allo scopo di aiutare un commilitone caduto in acqua, quando all'improvviso uno squalo bianco esce dal mare. Il primo passo per mettersi in salvo sarà quello di inibire l'azione che stava per compiere (scendere la scala) per poi elaborare un'azione efficace. Che sia un fotomontaggio o meno non ha importanza, rende l'idea!

Allo scopo di comprendere i meccanismi nervosi che sottostanno all'inibizione di azione volontarie, ovvero di quei meccanismi che potrebbero stare alla base del nostro libero arbitrio, io ho cercato di riprodurre situazioni di questo tipo in laboratorio, utilizzando il cosiddetto "countermanding task".

Questo paradigma sperimentale consente di valutare la capacità di un soggetto di trattenere un movimento. Nel countermanding, (figura 7), viene chiesto a dei soggetti di eseguire un movimento alla comparsa di un segnale di via ("*go signal*"), ma di inibire la risposta nei rari casi in cui viene successivamente al segnale di go viene presentato quello di stop ("*stop signal*"). Proprio la durata del periodo che intercorre tra la presentazione del segnale di go e quello di stop ("*stop signal delay*" o SSD) è una variabile critica. Tanto più lo SSD è lungo, più è difficile cancellare il movimento.

La performance comportamentale nel countermanding è stata modellizzata come una gara tra due processi stocasticamente indipendenti, uno è quello che porta all'esecuzione del movimento e l'altro è quello che ne determina la cancellazione. Il

processo che viene completato per primo vince!¹². Questo modello consente di stimare il tempo di reazione al segnale di stop, (“*stop signal reaction time*” o SSRT) ovvero di quantificare un fenomeno non direttamente misurabile poiché quando l’azione viene inibita il soggetto rimane nella posizione di partenza.

Lo SSRT rappresenta un parametro comportamentale di riferimento per correlare il comportamento con l’attività neurale. Regioni del cervello nelle quali l’attività elettrica si modifica quando un movimento viene eseguito rispetto a quando viene cancellato prima della fine dello SSRT possono essere considerate dei substrati nervosi dei processi inibitori. Infatti in tali regioni, l’attività neurale si modifica prima che la reazione comportamentale allo stop sia conclusa e quindi potenzialmente può esserne la causa.

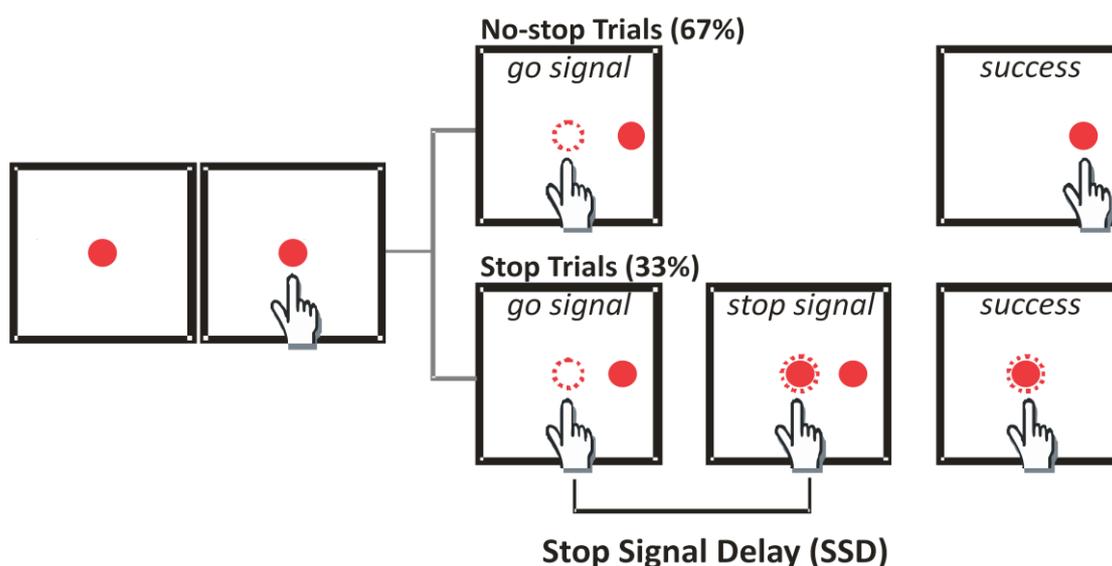


Figura 7. Paradigma di countermanding per movimenti di prensione (adattata da Mirabella et al¹³). I soggetti (primati umani o non umani) sono seduti di fronte ad uno schermo sensibile al tocco. All’apparizione di un pallino al centro dello schermo devono toccarlo. Dopo un tempo variabile (500-800 ms) il pallino centrale scompare e ne appare a destra o a sinistra (“*go signal*”). Nella maggioranza dei casi, ovvero nel 67% delle prove, i soggetti devono toccare rapidamente il pallino (“*no-stop trials*”). Casualmente, nel 33% delle prove, dopo l’apparizione del segnale di “go”, ma prima che venga effettuato il movimento, ricompare il pallino centrale. In questi casi (“*stop trials*”), i soggetti devono inibire il movimento di prensione e rimanere al centro. Più

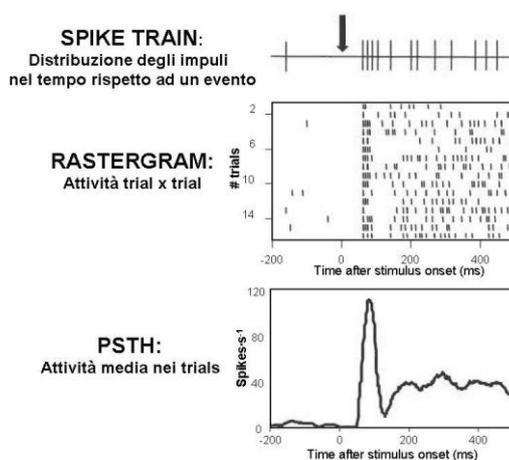
¹² Logan GD, Cowan WB, Davis KA (1984) J Exp Psychol Hum Percept Perform 10: 276-291.

¹³ Mirabella G et al (2006) Experimental Brain Research 192:199-209

è grande l'intervallo di tempo tra il segnale di go e quello di stop, (“*stop signal delay*”), più è difficile inibire e viceversa.

Inizialmente mi sono chiesto se esisteva un correlato neuronale dell'inibizione dei movimenti di prensione a livello di singole cellule. Volevo cioè capire se la scelta di muoversi o di sopprimere un'azione poteva essere codificata dalla scarica di un neurone. A questo scopo ho registrato l'attività di singole cellule¹⁴ della corteccia premotoria dorsale (PMd) di scimmie e ho scoperto che effettivamente singoli neuroni potevano essere causalmente implicati nel processo di inibizione¹⁵. Ho infatti dimostrato che in PMd vi sono cellule che scaricavano in modo nettamente distinto quando un movimento veniva eseguito rispetto a quando veniva inibito. Inoltre la differenza tra la scarica nelle due condizioni sperimentali si manifestava dopo che la

¹⁴ Un metodo per indagare il funzionamento del cervello, sviluppato negli anni sessanta, si basa sulla registrazione dell'attività di singoli neuroni in vivo. Questa tecnica fu evoluta inizialmente su scimmia. In sostanza consiste nell'inserire un sottile filo di tungsteno (l'elettrodo) nel parenchima cerebrale, cercando di avvicinare il più possibile la punta dell'elettrodo al corpo del neurone che è quella parte della cellula da cui si registrano meglio gli impulsi elettrici che queste cellule producono. Questi segnali vengono poi salvati su un PC e successivamente analizzati. L'alfabeto dei neuroni è semplice, consiste solo nella presenza o assenza d'impulso, (si tratta quindi di un alfabeto binario). Per cercare di decodificare i messaggi si studia la variazione del numero d'impulsi rispetto al tempo. Nella figura è rappresentata la scarica di un neurone visivo. Ogni barretta rappresenta un impulso, mentre sull'asse è stato presentato uno stimolo visivo e, si può notare che dopo un certo momento il neurone incomincia ad aumentare la frequenza della sua scarica (primo pannello dall'alto). Siccome una singola prova non è sufficiente ne fanno diverse. Il cosiddetto “rastergram” è dato dalla giustapposizione della scarica nel tempo delle diverse prove (secondo pannello). Una altra rappresentazione comune dell'attività dei neuroni è il cosiddetto PSTH che è una media pesata della scarica rispetto al tempo (terzo pannello). Al tempo 0 viene presentato lo stimolo, con una certa latenza questo neurone incomincia a scaricare. Prima scarica molto, poi la frequenza diminuisce per rimanere ad un livello costante nei successivi 200 ms. Quindi è grossolanamente il modo in cui gli scienziati interpretano l'attività di singole cellule.



¹⁵ Mirabella G et al (2011) J Neurophysiol 106:1454-66

presentazione dello *stop signal*, ma prima della fine dello SSRT (figura 8). In altre parole la scarica della cellula si modificava prima di quando il processo di stop era concluso. Nel nostro campione circa il 30% delle cellule nervose avevano questo comportamento. Naturalmente con questo non voglio dire che per inibire un atto è sufficiente il cambiamento della scarica di un solo neurone, ma che un piccolo numero di cellule può determinare la soppressione di un movimento. Un'organizzazione di questo genere è molto economica ed efficiente, in quanto la decisione relativa al destino di un'azione può essere codificata da piccole reti neuronali.

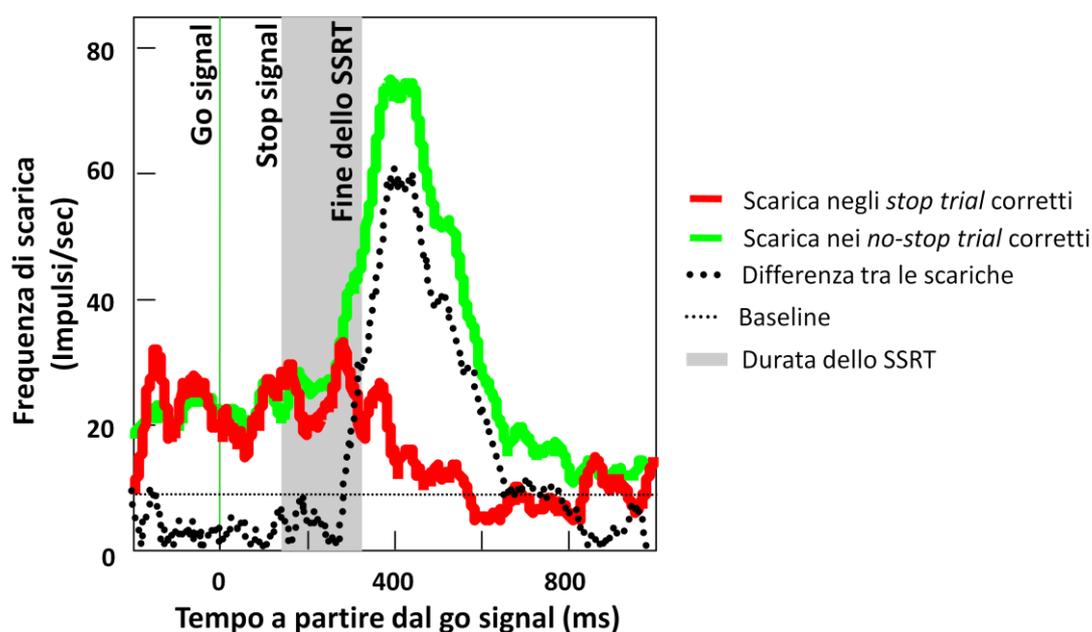


Figura 8. Attività di un neurone implicato nel processo di inibizione di un atto volontario di prensione. Sull'asse delle ascisse è riportato il tempo a partire dal momento in cui viene dato il go signal. Sull'asse delle ordinate è riportata la frequenza di scarica. In verde è rappresentata l'attività del neurone quando l'animale esegue il movimento di prensione. In rosso è rappresentata l'attività del neurone quando l'animale sopprime il movimento. La linea tratteggiata rappresenta la differenza tra la linea verde e quella rossa. Questa differenza diventa significativa circa 38 millisecondi prima della fine del processo di cancellazione, ovvero prima della fine dello stop signal reaction time (SSRT). Quindi questa cellula può avere un rapporto di causalità con il processo inibitorio.

Il fatto di aver scoperto delle cellule che sembrano aver un ruolo causale nell'inibizione di un'azione, non significa automaticamente che la corteccia PMd sia la regione nella quale hanno origine i comandi inibitori. Diversi studi hanno infatti avanzato l'ipotesi che questa funzione sia espletata da un network di aree localizzato

nell'emisfero destro, di cui fanno parte il nucleo subtalamico (subthalamic nucleus o STN), il giro frontale inferiore (inferior frontal gyrus o IFG), e l'area pre-SMA^{16,17}. Io mi sono quindi chiesto quale fosse la relazione tra questo network e la corteccia PMd ed ho ipotizzato che il trait d'union potesse essere il STN. Quest'ultimo fa parte dei cosiddetti gangli della base, è un nucleo formato da neuroni e si trova sotto la corteccia cerebrale di entrambi gli emisferi. Il STN è connesso sia con la corteccia premotoria che con la M1¹⁸. Questa struttura è perciò nella posizione ideale per poter ricevere una copia del programma motorio che è in corso di elaborazione nelle cortecce motorie e di valutare l'opportunità di eseguirlo sulla base di informazioni provenienti da varie regioni del cervello, ad esempio, dall'IFG di destra. Questa regione è implicata nella rilevazione di stimoli inattesi¹⁹. L'improvvisa comparsa dello stop potrebbe essere uno stimolo adatto per attivare l'IFG. Tale aumento potrebbe indurre un aumento della scarica dei neuroni del STN, che, agendo sulle cortecce motorie, sopprimerebbe l'esecuzione dell'atto incipiente. Viceversa quando l'IFG non segnala nulla al STN, allora l'atto viene portato a compimento. Ci sono vari punti oscuri in questo schema teorico, ad esempio è vero che solo il STN di destra ha un ruolo nell'inibizione volontaria? In fondo il pattern di connessioni con le cortecce motorie è simile per entrambi i subtalami. Allo scopo di stabilire l'esistenza di una lateralizzazione delle funzioni inibitorie nel STN, ho somministrato il countermanding a pazienti parkinsoniani ai quali, per esigenze cliniche, sono stati impiantati degli stimolatori nei nuclei subtalamici di entrambi gli emisferi²⁰. Gli stimolatori possono essere temporaneamente chiusi ed è quindi possibile studiare la performance dei pazienti nel countermanding con gli stimolatori accesi o spenti. Abbiamo così scoperto che la chiusura bilaterale degli stimolatori aumentava la durata dello SSRT, ovvero diminuiva la velocità con cui i pazienti erano in grado di inibire una risposta. Tuttavia lo stesso fenomeno aveva luogo anche quando un solo stimolatore veniva chiuso, indipendentemente dal fatto che fosse quello di destra o quello di sinistra. Viceversa quando entrambi gli stimolatori erano accesi allora i pazienti erano capaci di sopprimere i movimenti in maniera simile a quella di soggetti sani di pari età. Questi dati indicano che il subtalamo ha un ruolo chiave nei processi

¹⁶ Aron AR, Poldrack RA. (2006) *J Neurosci.* 26:2424-33

¹⁷ Aron AR et al (2007) *J Neurosci.* 27:3743-52.

¹⁸ Nambu A et al (2002) *Neurosci Res* 43:111-117

¹⁹ Corbetta M et al (2005) *Nat Neurosci.* 8:1603-10

²⁰ Mirabella G et al (2011) *Cerebral Cortex* [Epub ahead of print]

inibitori, ma che non sembra esserci una spiccata lateralizzazione di questa funzione esecutiva. È possibile perciò che i comandi inibitori prodotti nella pre-SMA e nell'IFG di destra agiscano sia sul subtalamo di destra che di sinistra. A loro volta questi ultimi, potrebbero modulare l'attività delle cortecce motorie coinvolte nella preparazione e nell'esecuzione dei movimenti del braccio.

Anche se molte domande non hanno ancora una risposta, ad esempio si sa molto poco di cosa accade quando è la volontà interna del soggetto e non uno stimolo esterno a determinare la cancellazione di un movimento, queste ed altre scoperte stanno cominciando a delineare i substrati nervosi e i meccanismi funzionali alla base del controllo volontario dei movimenti e quindi del nostro libero arbitrio. Nell'insieme le evidenze sperimentali sin qui raccolte indicano che salvo condizioni patologiche, noi siamo liberi di decidere come agire e come tali siamo responsabili di ciò che facciamo.