

Review	Bollettino Accademia Gioenia Sci. Nat.	Vol. 41	N.° 369	pp. 1-10	Catania 2008	ISSN 0393 - 7143
--------	--	---------	---------	----------	--------------	------------------

**La noradrenalina modifica la frequenza della scarica spontanea di reti neuronali coinvolte nel controllo del movimento.**

GUIDO LI VOLSI, MASSIMO BARRESI, DANIELA BRONZI, MARIA CALDERA, LARA COSTA,  
MICHELA DI MAURO, CLAUDIA GRASSO, DANIELE TIBULLO, LUCIA CIRANNA, FLORA LICATA  
E FRANCESCA SANTANGELO

*Dipartimento di Scienze Fisiologiche - Università degli Studi di Catania  
Viale Andrea Doria, 6 – 95125 Catania - Italy*

RIASSUNTO

Questa relazione vuole fornire un quadro d'insieme su alcune indagini sperimentali (cfr.: Licata *et al.*, 1993; Ciranna *et al.*, 1996; Di Mauro *et al.*, 2003) compiute dal nostro gruppo e volte a chiarire, tramite la tecnica della microiontoforesi, gli effetti della noradrenalina (NA) sull'eccitabilità di neuroni impegnati nel controllo motorio. Proiezioni noradrenergiche raggiungono il Sistema Nervoso Centrale dove si registra un'elevata presenza di recettori per la NA. Lo scopo di questi lavori è stato quello di analizzare e comparare l'azione della NA su neuroni appartenenti al Nucleo Rosso (NR), al Complesso Vestibolare (CV) e ai Nuclei Cerebellari (NC). Si è inteso, inoltre, verificare la specificità degli effetti osservati a seguito dell'applicazione dell'ammina. I risultati delle varie analisi sui dati acquisiti indicano che la NA è in grado di influenzare l'attività elettrica in un numero considerevole di neuroni appartenenti a ciascuna di queste strutture. L'effetto indotto dall'applicazione dell'ammina consiste nella grande maggioranza dei casi in una depressione della frequenza della scarica spontanea neuronale che è mediata da recettori di tipo  $\alpha_2$ . In una minoranza di neuroni appartenenti al CV e al NR sono stati registrati incrementi indotti dall'attivazione di recettori di tipo beta. Questi risultati indicano che la NA è in grado di modulare estesamente tipi differenti di performances motorie. In tutte le situazioni in cui si registrano elevati livelli di NA (quali ad esempio gli stati di stress fisiologico), l'attività motoria appare quindi fortemente condizionata dall'ammina. I meccanismi cellulari tramite i quali si verifica questa attività di modulazione sono in buona parte sconosciuti, ma sembra ipotizzabile che la depressione della frequenza di fondo abbia lo scopo di incrementare selettivamente il rapporto segnale-disturbo, necessario ai fini di una maggiore responsività per specifici inputs.

SUMMARY

**Noradrenaline modifies the spontaneous spiking activity of neuronal networks involved in motor control**

This report summarizes experimental data (cfr.: Licata *et al.*, 1993; Ciranna *et al.*, 1996; Di Mauro *et al.*, 2003) related to investigations we carried out, by microiontophoretic technique, to elucidate the effects of noradrenaline on the excitability of neurons operating in motor control. The aim of these works was to analyze and to compare the effects exerted by NA on neurons belonging to the Red Nucleus (RN), Vestibular Complex (VC) and Cerebellar Nuclei (CN). A

secondary goal was to check the specificity of effects exerted by the amine. Results of data analyses indicate that NA application modifies background firing rate of more than 80% of tested neurons. The response recorded in a high majority of neurons is a depression of the background firing rate mediated by noradrenergic  $\alpha_2$  receptors. An enhancement noradrenergic beta receptors-dependent was recorded in a minority of VC and NR neurons. These findings indicate that various types of motor performances are extensively modulated by the noradrenergic systems. High NA levels (e. g., in the physiological stress) can influence motor activity heavily. Cellular mechanisms mediating these effects are at least partially unknown, but a plausible hypothesis is that NA-induced firing depression is aimed to a selective enhancement of the signal noise ratio, useful to improve the responsiveness to specific inputs.

### CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

Le diverse reti neuronali del sistema nervoso centrale (SNC) sono in grado di programmare, controllare e verificare qualunque tipo di attività motoria, sia essa di natura volontaria che riflessa. Più in particolare, tramite tali reti il SNC trasforma un movimento pianificato in una serie di comandi motori coordinati sia dal punto di vista temporale che spaziale (Mussa-Ivaldi, 2000). Le strutture nervose coinvolte in queste operazioni sono distribuite lungo tutto il nevrasse ed operano in modo seriale, oltre che in parallelo (Ghez, 1985). Lavori recenti ipotizzano come il SNC sia in grado di apprendere e mantenere modelli interni di trasformazioni sensorimotorie. Tali modelli abiliterebbero le reti neuronali a prevedere le conseguenze di comandi sensoriali e a determinare i comandi motori necessari per l'esecuzione di specifiche performances. Nucleo rosso (NR), Complesso vestibolare (CV) e Nuclei cerebellari (NC) sono strutture sottocorticali inserite nelle suddette reti, in cui svolgono ruoli molteplici ed assai vari.

Il NR è una struttura mesencefalica fortemente implicata nel controllo dei movimenti degli arti. I suoi neuroni ricevono informazioni dalla corteccia motrice e dai nuclei cerebellari e le ritrasmettono sia al midollo spinale attraverso il tratto rubrospinale che al cervelletto attraverso la via rubroolivare (Keifer *et al.*, 1994, Padel, 1993; Martin *et al.*, 1988). Il CV, invece, partecipa soprattutto al controllo della muscolatura assiale e prossimale e quindi è indirizzato al controllo posturale (Brodal *et al.*, 1962; Wilson *et al.*, 1969) che esercita a livello spinale tramite i tratti vestibolospinali mediale e laterale. Il CV controlla inoltre una motricità molto particolare, quale quella dei globi oculari in seguito al movimento della testa, esercitata tramite proiezioni dirette ai nuclei oculomotori. Infine, studi ormai classici (Eccles, 1973) oltre che

recenti (Gruart *et al.*, 1997; Thach *et al.*, 1993) hanno dimostrato che sia la corteccia che i nuclei cerebellari sono coinvolti in diverse performances motorie per il tramite di reti differenti.

Sono state descritte cospicue proiezioni noradrenergiche di differente origine dirette al NR (Jellinger *et al.*, 1981; Swanson *et al.*, 1975), al CV (Schuerger *et al.*, 1993; Schuerger *et al.*, 1999) e ai NC (Oertel, 1993; Olson *et al.*, 1971; Pasquier *et al.*, 1980). Tali proiezioni hanno origine principalmente nel locus coeruleus (LC), nel nucleo sub-coeruleus e nel nucleo reticolare laterale. In realtà, le proiezioni noradrenergiche sono distribuite abbastanza estesamente nel SNC e raggiungono varie strutture nervose (Palacios *et al.*, 1984). Sia nel ratto che nel primate tali fibre originano soprattutto nel LC che è costituito da neuroni virtualmente tutti noradrenergici (Aston-Jones, 2002). Tre gruppi di neuroni noradrenergici sono presenti pure a livello del tegmento laterale ventrale (Moore, 1980; Moore, 1982).

E' ormai accertato che la NA è in grado di modulare l'esecuzione di programmi motori, influenzando l'attività bioelettrica di neuroni siti in livelli differenti di circuiti motori (Parfitt *et al.*, 1988; Lui *et al.*, 1989; McLean *et al.*, 2004; Sqalli-Houssaini *et al.*, 2000). Ci è parso pertanto interessante studiare e comparare gli effetti modulatori esercitati da questa ammina su neuroni appartenenti alle già citate strutture nervose: NR, CV e NC.

#### RIFERIMENTI ALLA NORMATIVA IN FATTO DI SPERIMENTAZIONE ANIMALE

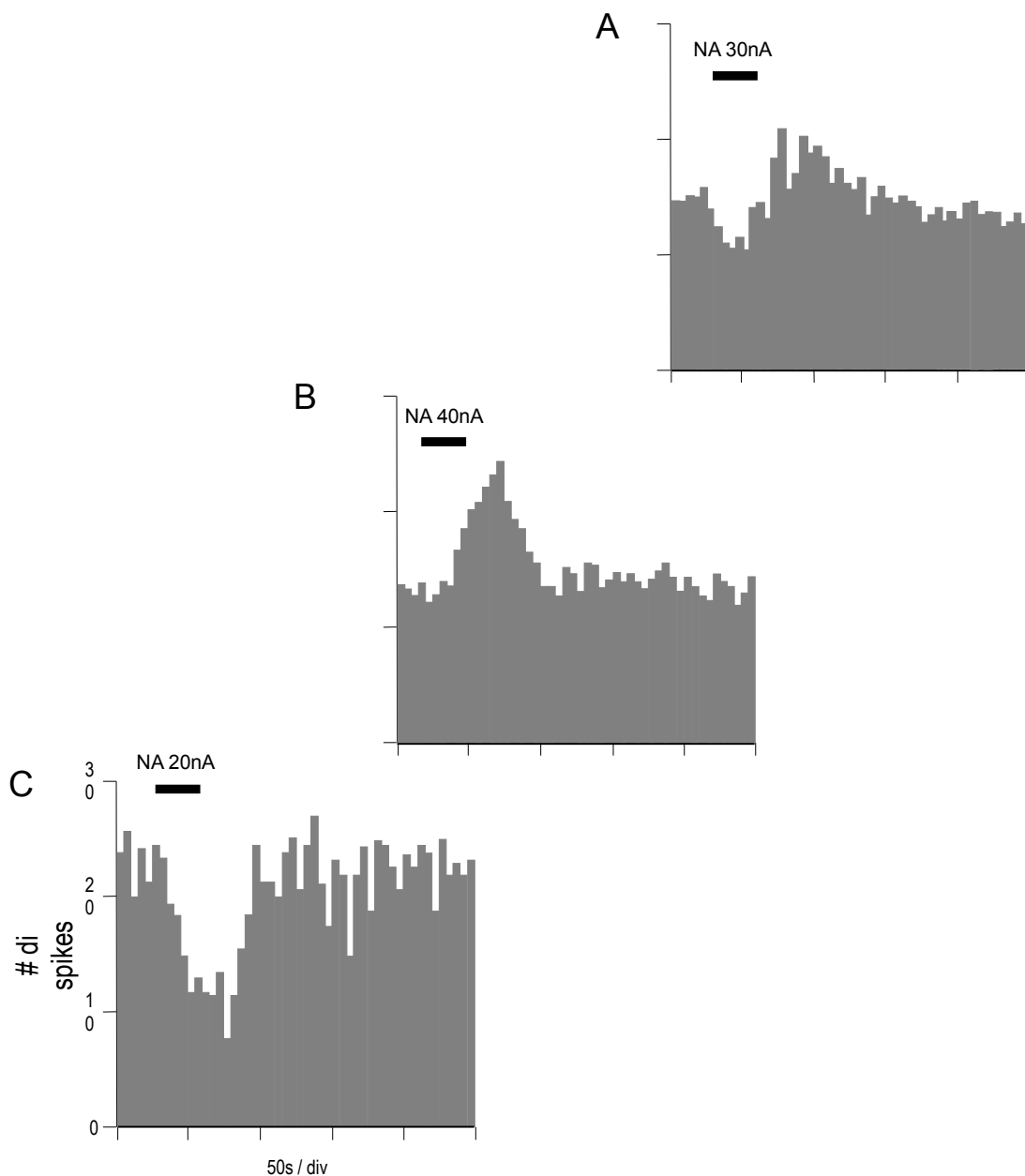
Le indagini delle diverse serie sperimentali sono state eseguite su ratti Wistar anestetizzati con uretano (1.5g/Kg i. p.). I ratti sono stati trattati nel rispetto della normativa vigente in fatto di sperimentazione animale [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Institute of Health, publication No. 85-23, revised 1985); European Community Council Directive 86/609/EEC; **DL n. 116 del 27 gennaio 1992** e successive modificazioni e integrazioni].

#### DATI COMPLESSIVI

I dati sperimentali descritti in questa relazione si riferiscono ad un campione di oltre 300 neuroni localizzati nelle diverse formazioni nucleari oggetto delle nostre indagini sperimentali. Molti dei neuroni in questione sono stati anche saggiati per la verifica della specificità dei fenomeni osservati. In altre parole, si è provveduto all'applicazione microiontoforetica di molecole agoniste ed antagoniste per alcuni dei recettori noradrenergici presi in considerazione ( $\alpha_2$  e  $\beta$  ).

##### *Effetti della noradrenalina sulla FSB dei neuroni rubrali*

L'applicazione microiontoforetica di NA in dosi variabili ha prodotto delle variazioni della FSB in gran parte dei neuroni appartenenti al NR, generando sostanzialmente tre differenti tipi di risposte durante le varie prove. In particolare, in circa due terzi dei neuroni responsivi l'applicazione dell'ammina ha determinato una riduzione della FSB, mentre nei restanti neuroni ha provocato prevalentemente degli incrementi o ha dato luogo al manifestarsi di una variazione della FSB costituita da decrementi transienti seguiti da incrementi (risposte bifasiche) (Fig. 1).



**Fig. 1-** Effetti della NA sulla FSB a spikes di tre neuroni localizzati rispettivamente nei CV (A), nel NR (B) e nel NC (C). Ciascun istogramma illustra la frequenza media (bin: 5s) prima durante e dopo l'applicazione dell'ammina.

Gli effetti esercitati sono risultati dose-dipendenti e con una localizzazione non casuale all'interno del nucleo, in riferimento al pattern esibito. Infatti, i decrementi della FSB risultavano diffusi, gli incrementi erano confinati nella porzione dorso-mediale del NR, mentre le risposte bifasiche erano generate da neuroni localizzati nella porzione laterale esterna. Le differenze riguardavano anche l'intensità degli effetti osservati. Il tipo di risposta suscitata dalla NA non dipendeva dalla FSB del neurone esaminato. Un'analisi più approfondita per lo studio dei possibili tipi recettoriali coinvolti nei fenomeni osservati ha mostrato che i decrementi della

FSB erano dovuti all'intervento dei recettori  $\alpha_2$ , dal momento che la yohimbina (antagonista specifico) era in grado di bloccare solamente l'effetto depressorio esercitato dalla NA. Anche la clonidina (agonista selettivo per i recettori di tipo  $\alpha_2$ ) è stata in grado di mimare i decrementi ma non gli incrementi della FSB indotti dall'applicazione di NA. Gli effetti eccitatori sembravano, invece, più dipendere dall'attivazione dei recettori beta, in quanto il timololo, un agonista selettivo per questi recettori risultava in grado di esercitare un'azione di blocco parziale. Inoltre, l'applicazione di isoprenalina (un agonista beta) mimava gli incrementi della FSB prodotti dalla NA, ma non era in grado di esercitare alcun effetto nei casi in cui l'ammina induceva effetti inibitori.

#### *Effetti della noradrenalina sulla FSB dei neuroni vestibolari*

I dati sono stati ottenuti da neuroni appartenenti al complesso vestibolare nei quali sono stati studiati gli effetti suscitabili dall'applicazione di NA. Anche in questo caso la gran parte dei neuroni presi in esame in seno ai vari nuclei del CV ha modificato la propria FSB a seguito della iontoforesi dell'ammina. L'effetto principale consisteva in un decremento che in alcuni casi era seguito da un incremento di frequenza. Anche in questo caso le risposte sono risultate dose-dipendenti. Inoltre, non sono state trovate differenze significative fra i neuroni vestibolari impegnati in reti diverse (circuito spinale vs. circuito oculomotorio). In relazione all'intensità degli effetti, è stato visto che i valori più elevati potevano essere osservati per intensità di corrente di iniezione non massimale e ancora, le risposte risultavano più intense nei neuroni che avevano una FSB più bassa. Nei pochi casi in cui la NA ha prodotto incrementi della FSB non è stata osservata alcuna dose-dipendenza apprezzabile, tanto meno differenze di comportamento fra neuroni localizzati in distretti nucleari diversi all'interno del CV. L'effetto inibitorio prevalente esercitato dall'ammina è risultato dipendere dall'attivazione dei recettori  $\alpha_2$ ; tale effetto infatti, era bloccato dalla fentolamina, un antagonista specifico per i recettori alfa e rimosso dalla yohimbina, un antagonista specifico per i recettori di tipo  $\alpha_2$ . In pochi casi è stato possibile osservare un coinvolgimento dei recettori di tipo  $\alpha_1$ , dal momento che sia la fenilefrina (agonista  $\alpha_1$ ) che la prazosina (antagonista  $\alpha_1$ ) sono stati in grado, rispettivamente, di mimare e bloccare la depressione indotta dalla NA. Sia l'isoproterenolo (agonista beta) che il timololo (antagonista beta) sono risultati inefficaci nel simulare o bloccare l'effetto inibitorio, che non sembra quindi dipendere dai recettori beta.

#### *Effetti della noradrenalina sulla FSB dei neuroni dei nuclei cerebellari*

L'applicazione della NA ha provocato variazioni della FSB in tutti i neuroni appartenenti al nucleo mediale (NM), in una grossa percentuale di neuroni appartenenti ad entrambe le divisioni anteriore (NIA) e posteriore (NIP) del nucleo interposito ed in tre quarti dei neuroni appartenenti al nucleo laterale (NL). Tutte le risposte consistevano in una depressione della FSB. L'analisi comparata dei valori forniti dai parametri di analisi ha mostrato che gli effetti depressivi indotti sono stati significativamente più marcati nel NM, rispetto al NIA, al NIP e al NL. In quest'ultimo nucleo si sono riscontrate le risposte meno intense. Anche in questo caso i recettori  $\alpha_2$  sarebbero responsabili degli effetti depressivi indotti dalla NA; tuttavia, nel NM anche i recettori beta avrebbero un ruolo nel determinare tali effetti. È stato, infatti, osservato che sia la clonidina (agonista  $\alpha_2$ ) che l'isoproterenolo (agonista beta) sono stati in grado di deprimere la frequenza di scarica di tutti i neuroni localizzati nel NM e nel NL. La partecipazione recettoriale è risultata più complessa a livello delle due divisioni del nucleo interposito, dove la clonidina ha mimato le risposte inibitorie in quasi tutti i neuroni (91%),

mentre l'isoproterenolo ha prodotto effetti inibitori nell'83% dei neuroni del NIP ed eccitatori nel 50% dei neuroni del NIA.

### CONSIDERAZIONI FUNZIONALI

I neuroni oggetto di questi studi sono risultati fortemente responsivi all'applicazione di NA. Il decremento della FSB è l'effetto predominante in tutte le strutture, in alcuni casi accompagnato da incrementi della medesima, mentre nei NC tutte le risposte sono state inibitorie. La prevalenza degli effetti inibitori indotti dalla NA è stata descritta anche in altre aree del SNC, come in corteccia prefrontale (Sawaguchi *et al.*, 1990), corteccia visiva (Kolta *et al.*, 1989), tubercolo olfattivo (Guevara-Aguilar *et al.*, 1985), talamo (Pepe *et al.*, 1989), tronco dell'encefalo (Fukuda *et al.*, 1990) e corteccia cerebellare (Parfitt *et al.*, 1988).

I recettori coinvolti in questi effetti sono quelli di tipo  $\alpha_2$  con un contributo minore degli  $\alpha_1$  che però è stato evidenziato solo nel CV. Poiché i recettori  $\alpha_2$  sono presinaptici, sembra plausibile che l'azione della NA sul firing si eserciti mediante una inibizione o una facilitazione del release di altri neurotrasmettitori e quindi della responsività neuronale a specifici inputs. A tale proposito è interessante notare che a livello cerebellare la NA esalta la depressione del firing delle cellule di Purkinje indotta dall'acido gamma-aminobutirrico (Sessler *et al.*, 1989), ma d'altra parte anche l'incremento di scarica prodotto dall'acido glutammico sulle cellule di Purkinje (Marshall *et al.*, 1988), o su neuroni dei nuclei del cervelletto (Mori-Okamoto *et al.*, 1988).

In misura minore rispetto alle risposte inibitorie sono stati riscontrati nel CV e nel NR anche effetti bifasici e puramente eccitatori. In riferimento agli effetti bifasici, la componente eccitatoria potrebbe essere interpretata come una sorta di rebound, che normalmente fa seguito alle depressioni della FSB. Casi del genere, infatti, sono stati osservati nei neuroni dell'ippocampo a seguito di prolungate attivazioni dei recettori di tipo GABA<sub>A</sub> (Alger *et al.*, 1979; Andersen *et al.*, 1980). In realtà risposte bifasiche alla NA sono state evidenziate anche nella corteccia sensorimotoria (Szabadi *et al.*, 1977), nei neuroni ippocampali (Curet *et al.*, 1988), nell'ipotalamo laterale (Cheng *et al.*, 1988) e nei nuclei del rafe (Couch, 1970). I dati a nostra disposizione depongono a favore di incrementi puri della FSB, in quanto la clonidina è stata in grado di mimare solo la componente depressoria della risposta ( $\alpha_2$ ), mentre l'isoprenalina ha sempre mimato la componente eccitatoria (beta). Inoltre, nelle risposte bifasiche, un incremento della quantità di NA non ha mai portato ad un contemporaneo aumento di entrambe le componenti.

Le risposte eccitatorie alla NA, anche se meno frequenti, non sono da considerarsi un evento isolato, in quanto sono state descritte anche a livello dei neuroni piramidali (McCormick *et al.*, 1989). Nel CV e nel NR gli effetti eccitatori della NA erano mediati da recettori di tipo beta. Le differenti tipologie di risposte potrebbero derivare da una segregazione dei neuroni che presentano differente espressione dei diversi tipi di recettori noradrenergici, ma anche semplicemente dalla quantità di NA rilasciata dai terminali assonici. È significativo che, a livello delle cellule di Purkinje, la NA sia in grado di produrre decrementi della FSB a basse dosi, e patterns bifasici o incrementi puri a dosi più elevate (Marshall *et al.*, 1988; Parfitt *et al.*, 1988). Più complesso appare il meccanismo di azione della NA sui NC dove i recettori sia  $\alpha_2$  che beta partecipano alle risposte inibitorie. Nei neuroni presenti nel NM e nel NIP che mostrano questo tipo di comportamento, l'incremento della dose di NA vale solo a potenziare l'intensità della risposta, che mantiene però le sue caratteristiche inibitorie. Nel complesso, comunque, nei NC il contributo dei recettori beta per gli effetti osservati è risultato modesto. Ciò è coerente con quanto osservato a livello delle cellule di Purkinje della corteccia cerebellare

(Granholm *et al.*, 1998) e con una ineguale distribuzione di questi recettori a livello delle sinapsi dei neuroni dei nuclei profondi.

Dal momento che il NR (Jellinger *et al.*, 1981), come anche il CV (Kitahama *et al.*, 1996) e i NC (Meana *et al.*, 1989) contengono cospicue quantità di NA, l'influenza dell'ammina sulla funzionalità di questi nuclei assume particolare rilevanza. E' già stato, altresì, osservato che la NA è in grado di modulare funzioni motorie, quali la locomozione (Barbeau *et al.*, 1987; Smythe *et al.*, 1989) e la contrattilità muscolare (Lui *et al.*, 1989). Tuttavia, l'effetto complessivo esercitato dall'ammina sulle strutture oggetto del presente studio e sulle funzioni motorie da essa controllate è difficile da valutare, poiché esse sono inserite in una rete nervosa che crea complesse connessioni tra i nuclei. Ad esempio, i nuclei mediale e interposito del cervelletto controllano rispettivamente il nucleo vestibolare laterale e il nucleo rosso e quest'ultimo, tramite le proiezioni rubroolivari, influenza l'attività dei nuclei cerebellari. Considerato che nel circuito è inserita la corteccia cerebellare, il cui output ha azione inibitoria, non è facile prevedere quale sarà il risultato di un generalizzato incremento di NA sulla funzionalità del circuito.

Particolarmente interessante appare il fatto che, nel NR, le unità caratterizzate da risposta eccitatoria sono risultate segregate in zone ben definite del nucleo. Un'identificazione funzionale di questi neuroni potrebbe offrire utili informazioni su eventuali azioni selettive della NA. E' comunque altamente probabile che alterazioni dei livelli di NA sul SNC, quali quelle che si verificano in alcune patologie che presentano deficit motori, quali il morbo di Parkinson (Wuketich *et al.*, 1980), possano avere gravi conseguenze anche sulla funzionalità delle strutture oggetto del presente studio.

In conclusione, la NA è in grado di modulare la FSB di neuroni appartenenti a formazioni nucleari motorie, quali il NR, il CV e i NC, esercitando una prevalente azione depressiva. In particolare la NA è in grado di indurre una depressione diretta della scarica dei neuroni dei nuclei cerebellari e di gran parte di quelli vestibolari e quindi una riduzione delle informazioni in transito attraverso il tratto vestibolospinale. A livello rubrale l'effetto sarebbe più diversificato sia nel segno che nell'intensità. La letteratura descrive effetti modulatori consistenti esercitati dalla NA sull'attività motoria. In particolare, l'inibizione di neuroni aminergici e la riduzione del tono posturale (D'Ascanio *et al.*, 1988) esercitano un effetto depressorio sui riflessi spinali del gatto e del ratto (Lui *et al.*, 1989; Palmeri *et al.*, 1990).

I risultati descritti nella presente relazione confermano l'ipotesi che i neuroni noradrenergici controllino le strutture spinali oltre che direttamente, attraverso la via ceruleospinale, anche indirettamente attraverso le strutture troncoencefaliche.



### Bibliografia

- ALGER B. E., NICOLL R. A. 1979 – GABA-mediated biphasic inhibitory responses in hippocampus. *Nature*, 281: 315-317.
- ANDERSEN P., DINGLEDINE R., GJERSTAD L., LANGMOEN I. A. AND LAURSEN A. M. 1980 - Two different responses of Hippocampal pyramidal cells to application of gamma-aminobutyric acid. *J. Physiol.*, 305: 279-296.
- ASTON-JONES G. 2002 - *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Edited by Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology., pp. 47-57.
- BARBEAU H., JULIEN C. AND ROSSIGNOL S. 1987 – The effects of clonidine and yohimbine on locomotion and cutaneous reflexes in the adult chronic spinal cat. *Brain Res.*, 437: 83-96.
- BRODAL A., POMPEIANO O. AND WALBERG F. 1962 – *The vestibular nuclei and their connections: anatomy and functional correlations*. Olivier and Boyd, Edinburgh London.
- CHENG J. T., SESSLER F. M., AZIZI S. A., CHAPIN J. K. AND WATERHOUSE B. D. 1988 – Electrophysiological action of norepinephrine in rat lateral Hypothalamus. II. An in vitro study of the effects of iontophoretically applied norepinephrine on LH neuronal responses to gamma-aminobutyric acid (GABA). *Brain Res.*, 446: 90-105.
- CIRANNA L., LICATA F., LI VOLSI G. AND SANTANGELO F. 1996 – Noradrenaline modifies the spontaneous spiking activity of red nucleus neurons in rat by activation of alpha<sub>2</sub> and beta adrenoceptors. *Brain Res.*, 743: 284-293.
- COUCH J. R. Jr. 1970 – Responses of neurons in the raphe nuclei to serotonin, norepinephrine and acetylcholine and their correlation with an excitatory synaptic input. *Brain Res.*, 19: 137-150.
- CURET O., DE MONTIGNY C. 1988 – Electrophysiological characterization of adrenoceptors in the rat dorsal hippocampus. II. Receptors mediating the effect of synaptically released norepinephrine. *Brain Res.*, 475: 47-57.
- D'ASCANIO P., HORN E., POMPEIANO O., STAMPACCHIA G. 1989 – Injection of beta-adrenergic substances in the locus coeruleus affect the gain of vestibulospinal reflexes in decerebrate cats. *Arch. It. Biol.*, 127: 187-218.
- D'ASCANIO P., POMPEIANO O., STAMPACCHIA G. 1988 – Noradrenergic and cholinergic mechanisms responsible for the gain regulation of vestibulospinal reflexes. *Prog. Brain Res.*, 76: 361-374.
- DI MAURO M., FRETTO G., CALDERA M., LI VOLSI G., LICATA F., CIRANNA L., SANTANGELO F. 2003 – Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in cerebellar nuclei of the rat: functional effects on neural firing. *Neurosci. Letters*, 347: 101-105.
- ECCLES J. C. 1973 - *The cerebellum as a computer: patterns in space and time*. *J. Physiol.*, 229: 1-32.
- FUKUDA H., ONO H. 1990 – Control of spinal motor system by descending noradrenergic neurons. *Nippon Yakurigaku-Zasshi*, 96: 1-9.
- GHEZ C. 1985 - *Introduction to the motor systems*. In: Kandel E.R. & Schwartz J.H. eds. "Principles of Neural sciences". Elsevier, New York, Amsterdam: 429-442.
- GRANHOLM A. C., PALMER M. R. 1988 – Electrophysiological effects of norepinephrine on Purkinje neurons in intraocular cerebellar grafts: alpha vs beta specificity. *Brain Res.*, 459: 256-254.
- GRUART A., PASTOR A. M., ARMENGOL J. A., DELGADO-GARCIA J. M. 1997 - Involvement of cerebellar cortex and nuclei in the genesis and control of unconditioned and conditioned eyelid motor responses. *Prog Brain Res.*, 114:511-28.



- GUEVARA-AGUILAR R., SOLANO-FLORES L. P., GARCIA-DIAZ D. E., AGUILAR BARTURONI H. U., WAJNER M. J. 1985 – *Effects of dopamine and norepinephrine on neuronal activity of the olfactory tubercle*. *Brain Res. Bull.*, 15: 665-668.
- JELLINGER, K., REYNOLDS, G. P., RIEDERER, P. 1981 - *Dopamine and noradrenaline in the magno- and parvocellular portions of the red nucleus*. In P. Riederer and E. Usdin Eds. , *Transmitter Biochemistry of Human Brain Tissue*, McMillan, Oxford, 115–125.
- KAWATO M., WOLPERT D. 1988 - *Internal models for motor control*. *Novartis Found Symp.*, 218: 291-304; discussion 304-7.
- KEIFER J., HOUK J. C. 1994 – *Motor function of the cerebellorubrospinal system*. *Physiol. Rev.*, 74: 509-542.
- KITAHAMA K., SAKAMOTO N., JOUVET A., NAGATSU I., PEARSON J. 1996 - *Dopamine-beta-hydroxylase and tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons in the human brainstem*. *J. Chem. Neuroanat.*, 10: 137-46.
- KOLTA A., READER T.A. 1989 – *Modulatory effects of catecholamines on neurons of the rat visual cortex: single cell iontophoretic studies*. *Canad. J. Physiol. Pharmac.*, 67: 615-623.
- LICATA F., LI VOLSI G., MAUGERI G., CIRANNA L., SANTANGELO F. 1993 – *Effects of noradrenaline on the firing rat of vestibular neurons*. *Neuroscience.*, 53: 149-158.
- LUI P. W., LEE T. Y., CHAU S. H. 1989 – *Involvement of locus coeruleus and noradrenergic neurotransmission in fentanyl-induced muscular rigidity in the rat*. *Neurosci. Letters*, 96: 114-119.
- MARSHALL K. C., TSAI W. H. 1988 – *Noradrenaline induces short and long duration potentiation of glutamate excitations of cultured Purkinje neurons*. *Can. J. Physiol.*, 66: 848-853.
- MARTIN J. H., GHEZ C. 1988 - *Red nucleus and motor cortex: parallel motor system for the initiation and control of skilled movement*. *Behav Brain Res.*, 28: 217-223.
- MCCORMICK D. A., WILLIAMSON A. 1989 – *Convergence and divergence of neurotransmitter action in human cerebral cortex*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86: 8098-8102.
- MCLEAN D. L., SILLAR K. T. 2004 - *Metamodulation of a spinal locomotor network by nitric oxide*. *J. Neuroscience*, 24: 9561-9571.
- MEANA J. J., BARTUREN F., GARCIA-SEVILLA J. C. 1989 - *Characterization and regional distribution of alpha 2-adrenoceptors in postmortem human brain using the full agonist [3H] UK 14304*. *J. Neurochem.*, 52: 1210-1217.
- MOORE R. Y. 1982 – *Catecholamine neurons systems in brain*. *Ann. Neurol.*, 12: 321-327.
- MOORE R.Y. 1980 – *The reticular formation: Monoamine neuron system*. In: Hobson J. A. Brazier M. A. B. (Eds) *The reticular formation revisited*, 67-81, Reven Press, New York.
- MORI-OKAMOTO J., TATSUNO J. 1988 – *Effects of noradrenaline on the responsiveness of cultured cerebellar neurons to excitatory amino acids*. *Brain Res.*, 488: 259-271.
- MUSSA-IVALDI F. A., BIZZI E. 2000 - *Motor learning through the combination of primitives*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B. Biol. Sci.*, 355: 1755-69.
- NIEUWENHUYNS R. 1985 - *Chemoarchitecture of the brain*. Springer, Berlin. pp. 19-30 and 115-117.
- OERTEL W. H. 1993 – *Neurotransmitter in the cerebellum: scientific aspect and clinical relevance*. In: *Advances in Neurology* (Eds Harding A. E. and Deufel T.) Raven Press, New York.
- OLSON L., FUXE K. 1995 – *On the projections from the locus coeruleus noradrenaline neurons: the cerebellar innervation*. *Brain Res.*, 28: 165-171.
- PADEL Y. 1993 – *Les noyaux rouges magnocellulaires et parvocellulaire. Aspects anatomofonctionnels de leurs relations avec le cervelet et d'autres centres nerveux*. *Rev. Neurol.*, (Paris), 149 : 703-715.

- PALACIOS J. M., WAMSLEY J. K. 1984 – *Catecholamine receptors. In Handbook of Chemical neuroanatomy* (Eds. Bjorklund A., Hokfelt T. and Kuhar M. J.), Elsevier Amsterdam, 3: 325-351.
- PARFITT KD, FREEDMAN R, BICKFORD-WIMER PC. 1988 - *Electrophysiological effects of locally applied noradrenergic agents at cerebellar Purkinje neurons: receptor specificity*. *Brain Res.*, 462: 242-51.
- PASQUIER D. A., GOLD M. A., JACOBWITZ D. M. 1980 – *Noradrenergic perikarya (A5-A7, subcoeruleus) projections to the rat cerebellum*. *Brain Res.*, 196: 270-275.
- PEPE H. C., MCCORMICK D. A. 1989 – *Noradrenaline and serotonin selectively modulate thalamic burst firing by enhancing a hyperpolarization-activated cation current*. *Nature*, 340: 715-718.
- SAWAGICHI Y., MATSUMURA M., KUBOTA K. 1990 – *Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex*. *J. Neurophysiol.*, 63: 1385-1400.
- SCHUERGGER R. J., BALABAN C. D. 1993 – *Immunoistochemical demonstration of regionally selective projections from locus coeruleus to the vestibular pathway in rats*. *Exp. Brain Res.*, 92: 351-359.
- SCHUERGGER R. J., BALABAN C. D. 1999 - *Organization of the coeruleus-vestibular pathway in rats, rabbits and monkeys*. *Brain Res. Rev.*, 30: 189-217.
- SESSLER F. M. MOURADIAN R. D., CHENG J. T., YEH H. H., LIU W., WATERHOUSE B. D. 1989 – *Noradrenergic potentiation of cerebellar Purkinje cell responses to GABA: evidence for mediation through the beta-adrenoceptors-coupled cyclic AMP system*. *Brain Res.*, 499: 27-38.
- SMYTHE J. W., PAPPAS B. A. 1989 – *Noradrenergic and serotonergic mediation on the locomotor and antinociceptive effects of clonidine in infant and adult rats*. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 34: 413-418.
- SQALLI-HOUSSAINI Y., CAZALETS J. R. 2000 - *Noradrenergic control of locomotor networks in the in vitro spinal cord of the neonatal rat*. *Brain Res.*, 852: 100-109.
- SWANSON L. W., HARTMAN B. K. 1975 - *The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker*. *J. Comp. Neurol.*, 163: 467-505.
- SZABADI E., BRADSHAW C. M., BEVAN P. 1977 – *Excitatory and depressant neuronal responses to noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and mescaline: the role of the baseline firing rate*. *Brain Res.*, 126: 580-583.
- THACH W. T, PERRY J. G., KANE S.A., GOODKIN H. P. 1993 - *Cerebellar nuclei: rapid alternating movement, motor somatotopy, and a mechanism for the control of muscle synergy*. *Rev Neurol (Paris)*, 149 11: 607-28.
- WILSON V. J., YOSHIDA M. 1969 – *Comparison of effects of stimulation of Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on neck, forelimb and hindlimb motoneurons*. *J. Neurophysiol.*, 32: 743-758.