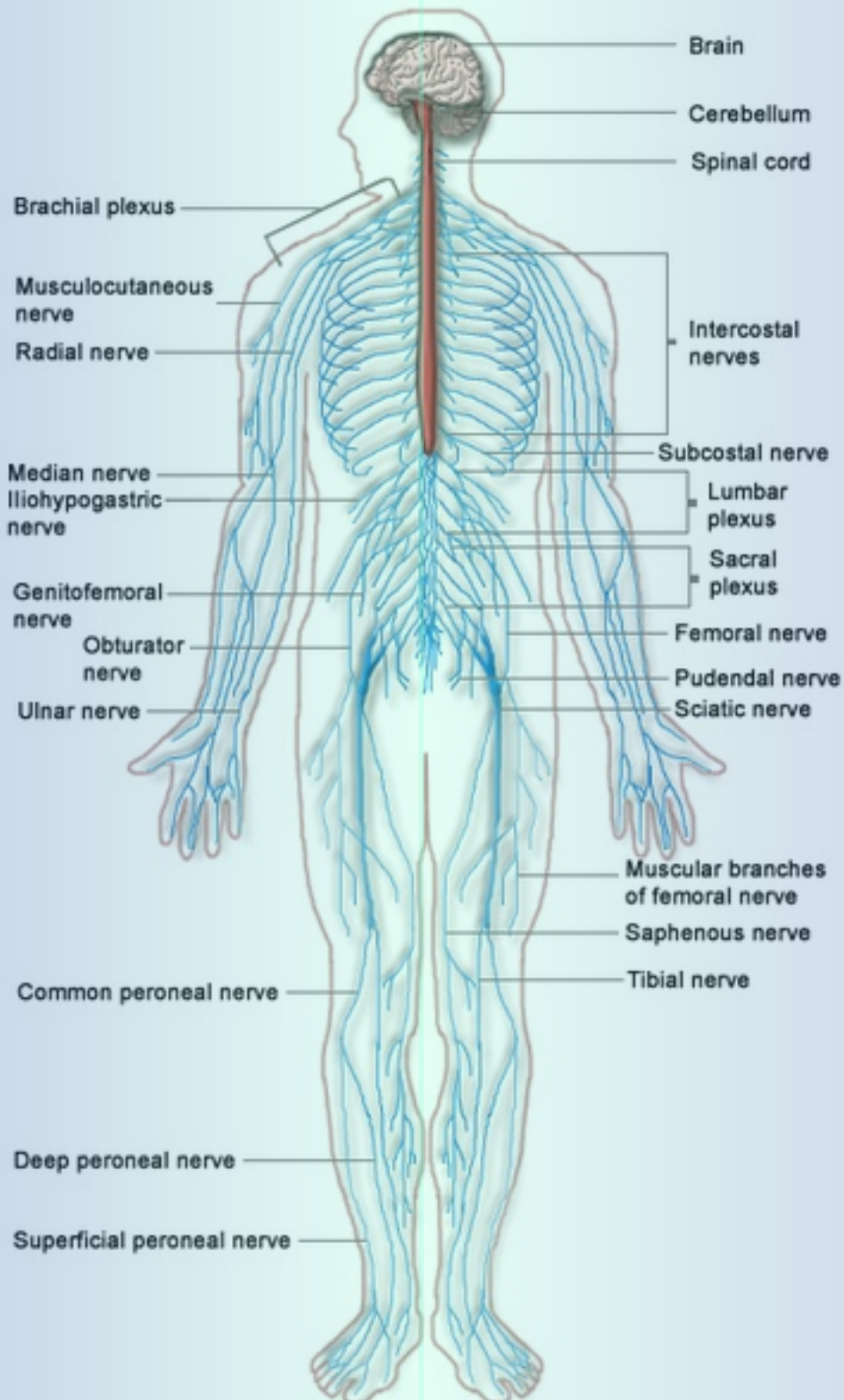


# APPUNTI DI NEUROFISIOLOGIA

*Giordano Perin*

*a.a. 2009/2010*



## INTRODUZIONE

Tre sono le domande fondamentali alle quali la biologia non è ancora riuscita a rispondere:

- come ha avuto inizio alla vita.
- come una singola cellula fecondata si trasformi in un organismo pluricellulare.
- come il sistema nervoso centrale elabori le informazioni che riceve per tradurle in azioni.

Alla neurofisiologia, trattata nel corso di fisiologia umana II, compete il cercare la risposta a questa ultima domanda. Sulla base delle ultime ricerche possiamo dire che fundamentalmente sono due le tesi che si propongono come base per la risoluzione di questo problema:

la tesi di ANTONIO DAMASIO secondo cui LA DIFFERENZA TRA L'UOMO E TUTTI GLI ALTRI ANIMALI È L'AUTOCOSCIENZA e tale autocoscienza prevede la presenza di un concetto nella mente umana il cui sviluppo è strettamente legato a:

- lo sviluppo dell'ENCEFALO in ogni senso.
- lo sviluppo del LINGUAGGIO.

il linguaggio soprattutto è essenziale per la rappresentazione dei concetti: ad ogni parola corrisponde infatti un significato che noi comprendiamo e possiamo comunicare. D'altro canto è giusto sottolineare come lo sviluppo dell'autocoscienza porta all'uomo anche la capacità di ragionare su sé stesso e sull'esistenza in modo a volte DISTRUTTIVO.

La tesi di EDELMAN secondo la quale la mente è una struttura che nasce da un rapporto tra corteccia e talamo: si tratterebbe di un rapporto OSCILLATORIO E CIRCOLARE. Un uomo DECEREBRATO che abbia scisso il IL MESENCEFALO dalla CORTECCIA È UN VEGETALE, il corpo vive e il cuore batte, ma l'individuo non è cosciente.

A prescindere da quale delle due tesi sia più vicina alla realtà, possiamo oggi dire con discreta certezza DOVE RISIEDE LA COSCIENZA:

- nei cento milioni di NEURONI presenti nel cervello.
- nei cento miliardi di CELLULE DELLA GLIA presenti nel cervello.

le cellule gliali hanno una funzionalità straordinaria rispetto a quanto non si pensasse anni fa: esse non generano impulsi, sono silenti, ma hanno canali al potassio e possono tramite essi generare modificazioni oscillatorie del potenziale, ma non spikes.

Un metodo di indagine che negli ultimi anni ha consentito delle scoperte straordinarie è sicuramente LA RISONANZA MAGNETICA o MRI: si tratta di una tecnica di analisi che sfrutta il fatto che OGNI ATOMO immesso in un campo magnetico è CAPACE DI MODIFICARE LO SPIN DEI SUOI ELETTRONI e che tale modificazione comporta un assorbimento di ENERGIA che viene RESTITUITA e REGISTRATA COME UN'ONDA che si presenta, ovviamente, differente per ogni atomo. In un indagine di questo tipo si generano delle immagini per sezioni che dall'apice della calotta cranica arrivano fino al midollo spinale. La differente colorazione delle diverse regioni è data dalle diversità strutturali del tessuto:

- la SOSTANZA GRIGIA che presenta una quantità di acqua considerevole:
  - presenta più molecole.
  - presenta molecole reattive, polari.
- SOSTANZA BIANCA che presenta invece una considerevole quantità di lipidi:
  - presenta meno molecole.

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

- presenta molecole meno polari.
- LIQUOR E OCCHIO presentano una grande quantità di sostanze liquido-gellose e quindi danno una immagine scura.

### LA STORIA DELLA INDAGINE NEUROFISIOLOGICA:

- 600-400 a.C.: per primi furono i filosofi greci a ragionare sul concetto di anima, ma non fu possibile per loro individuare il cervello come centro della mente umana.
- 1543: Vesalio fu il primo a descrivere la anatomia esterna del cervello, in particolare rispetto alle circonvoluzioni e alla loro conformazione.
- 1798: Galvani fu il fondatore della neurofisiologia grazie alla rilevazione della attività elettrica del sistema nervoso della rana.
- 1891: Cajal individuò il cervello come costituito di cellule interrelazionate a formare delle vie di trasmissione organizzate.
- 1897: Sherrington propose che le cellule che compongono il sistema nervoso interagiscono tra loro tramite SINAPSI.
- 1920s: Langley, Loewi e Dale scoprirono la NEUROCHIMICA cerebrale e tutte le conseguenze ad essa correlate.
- Con Shannon, Weaver e Wiener negli anni 40 prende piede il concetto di INTELLIGENZA ARTIFICIALE.
- Hodking, Huxley, Katz ed Eccels che cominciano a studiare i singoli neuroni.
- Si passa ad analisi sempre più precise e minuziose legate ad un IMAGING SEMPRE PIÙ EFFICIENTE.

Due posizioni si sono sempre scontrate storicamente sulla natura strutturale del sistema nervoso:

- NEURONISMO DI CAJAL: Cajal ritiene che i neuroni interagiscono tra loro per contiguità ma che siano sempre entità indipendenti.
- RETICOLARISMO DI GOLGI: ritiene che il complesso del cervello sia un'unica rete complessa.

Alcuni oggi ritengono che sia possibile riprendere la teoria di Golgi rileggendola sotto un profilo differente relativo alla strutturazione reticolare ed estremamente intrecciata delle cellule del sistema nervoso.

Concettualmente la neurofisiologia ebbe uno sviluppo molto particolare nel corso dei secoli: già nel 1700aC venne per la prima volta utilizzato il termine CERVELLO mentre già con IPPOCRATE, terzo quarto secolo a.C., si comincia a sviluppare l'idea del cervello come il nucleo fondamentale delle emozioni e dei pensieri nonché il centro delle percezioni; per il medico greco il cervello è infatti quell'organo che è capace di generare:

- emozioni percepite sulla base di uno stimolo esterno.
- necessità legate ai bisogni del corpo e che generano dall'interno del corpo stesso.

Possiamo addirittura dire che Ippocrate per primo intuisce come I CIRCUITI DELLA MEMORIA siano STRETTAMENTE ASSOCIATI ALLA PERCEZIONE DELLA EMOZIONE: i concetti di gradevole e sgradevole sono essenziali al ricordo. A Ippocrate si deve anche l'intuizione di associare il cervello ai fenomeni di follia e di schizofrenia. JAN FERNELL fu il primo a intuire il concetto di fisiologia; subito dopo, nel 1664, entra in gioco il concetto di ATTIVITÀ RIFLESSA associata soprattutto alla percezione del dolore e alla risposta allo stesso, tuttavia le conoscenze del cervello sono ancora troppo giovani per poter giungere ora ad una conclusione o una risposta. Il contributo

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

di CARTESIO fu fondamentale nella iniziazione del dilemma DUALISTICO che attanaglia l'uomo e la scienza ancora oggi. SPINOZA fu IL PRIMO A COMPRENDERE CHE IL FENOMENO MENTALE SI RISPECCHIA IN PROCESSI CORPOREI: sono le parti del corpo che manifestano quello che avviene nel cervello, le nostre emozioni si estrinsecano nel corpo e non vengono percepite come impulsi nervosi; oggi sappiamo che tutto questo avviene grazie alla interazione tra l'amigdala e le vie discendenti ad essa associate. GALVANI per primo si inoltrò nello studio della ELETTRIFISIOLOGIA, in particolare egli intuì il concetto della ATTIVITÀ ELETTRICA INTRINSECA DELL'ANIMALE. ALDINI, nipote di Galvani, provò a stimolare la corteccia cerebrale esposta di decapitati con delle correnti elettriche, tuttavia non riuscì a determinare nulla in quanto, come oggi sappiamo, DOPO 5 MINUTI DI INTERRUZIONE DEL FLUSSO SANGUIFERO, GRAN PARTE DELL'ENCEFALO DIVIENE IRRESPONSIVA. MAGENDIE, sulla base di diversi studi, ipotizzò che la corteccia cerebrale fosse irresponsiva elettricamente: si trattò ovviamente di un errore, sappiamo oggi infatti che la corteccia è stimolabile unicamente con UNA CORRENTE POSITIVA che, indotta, SI PORTA IN PROFONDITÀ NELL'ENCEFALO verso il polo negativo. CLAUDE BERNARD individuò la presenza di potenziali elettrici di azione ma non riuscì a comprenderne la natura fino in fondo. MATTEUCCI, infine, fu il primo a registrare l'attività elettrica cerebrale di un animale. Con Frich e Hitrig comincia la MODERNA NEUROCHIRURGIA in particolare tramite i primi fenomeni di stimolazione della corteccia motrice: essi scoprirono che STIMOLANDO UN EMISFERO, SI ANDAVA A STIMOLARE LA MUSCOLATURA DELLA PARTE OPPOSTA DEL CORPO; costoro inoltre INTUIRONO IL CONCETTO DI SOMATOTOPIA per cui esistono mappe specifiche per un dato stimolo derivato da un dato punto<sup>1</sup>. FERRIER introdusse un concetto fondamentale: egli fu infatti il primo a parlare, studiando una lesione dell'area motrice di sinistra in una scimmia, di emiplegia destra; egli disse che tale emiplegia era incurabile, ma a Roma LUCIANI, contrariamente rispetto a Ferrier, decise di tenere in vita una scimmia affetta da tale emiplegia per mesi determinando che in REALTÀ ESISTE UNA POSSIBILITÀ DI RECUPERO e scoprendo che il sistema nervoso si RIGENERA. Tali intuizione hanno poi aperto la strada all moderna neurofisiologia e soprattutto alla neuroriabilitazione. Il contributo di SHERRINGTON fu fondamentale: egli si spinse fino ad ipotizzare una organizzazione in PARTI del sistema nervoso centrale che si integrano tra loro formando UNA VIA FINALE COMUNE che si estrinseca nel motoneurone spinale effettore che compie l'azione. A lui si deve anche il concetto di sinapsi come sistema di interconnessione tra neuroni nonché lo studio del sistema di innervazione reciproca dove muscoli tra loro antagonisti si coordinano nella estrinsecazione di una azione. SHERRINGTON, a livello sperimentale, andò a studiare LE ZONE PREROLANDICHE DELL'ENCEFALO DI UNO SCIMPANZÈ CREANDO UNA MAPPA SPECIFICA dove la mappa:

- era organizzata in senso controlaterale.
- le aree della mappa presentavano dimensione differente rispetto alla dimensione della parte del corpo cui fanno riferimento.

intuì quindi come si trattasse di mappe funzionali e non di mappe solamente fisico-anatomiche. HUGLING JACKSON introdusse il concetto di liberazione della funzione: la funzione cioè della corteccia come limitante le reazioni che avvengono nelle aree inferiori e più primitive; la

<sup>1</sup> questo concetto è fondamentale soprattutto nella RIABILITAZIONE dove è possibile riabilitare una persona sfruttando in modo specifico le mappe somatotopiche.

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

corticalizzazione della funzione nell'uomo è quella che ci consente di DETERMINARE E CONTROLLARE LA RISPOSTA EMOTIVA e di convivere socialmente. MAGNUS studiò invece il concetto di POSTURA DEL CORPO soprattutto relativo alla andatura bipede e alla liberazione delle mani. Fu FLOURENS a introdurre un concetto ancor oggi dibattuto: una azione rappresenta ed è rappresentata dalla attività di una sola zona o dalla collaborazione di diverse zone? Si tratta di un punto molto dibattuto anche se oggi, con le nuove tecniche di imaging, sappiamo che la funzione del cervello è associata ad aree specifiche, limitate ma che collaborano tra loro. CAYAL E GOLGI discussero a lungo su quale fosse la natura del sistema nervoso: i due ricercatori sono rispettivamente fondatori del NEURONISMO E DEL RETICOLARISMO. CAJAL formulò anche la teoria relativa alla polarizzazione funzionale del NEURONE secondo cui ogni neurone È POLARIZZATO e possiede una ESTREMITÀ RICEVENTE e una TRASMITTENTE: questo giustifica strutturalmente la teoria di Cajal stessa. HOXLEY inaugurò il concetto di STEREOTASSIA: fissazione rigida della testa di un animale durante un esperimento, si tratta di una tecnica che ancora oggi viene utilizzata in neurochirurgia; IL CRANIO DEVE ESSERE FISSATO CON PRECISIONE DI MODO DA POTER AGIRE ANDANDO IN PROFONDITÀ GRAZIE A COORDINATE STEREOTASSICHE E ATLANTI CEREBRALI. CATON fu un altro pioniere della elettrofisiologia: fu il primo a registrare la attività elettrica cerebrale anche se non pote pubblicare immagini in quanto non esisteva l'impressione fotografica. Egli realizzò anche che l'attività elettrica del cervello era differente a seconda dello stimolo ricevuto. PENFILD fu, invece, un pioniere della neurochirurgia: fondamentalmente nella rimozione di un problema il chirurgo deve sapere a quanto può estendere la asportazione, deve quindi valutare la estensione della massa da rimuovere e lo può fare stimolando le aree vicine alla regione da asportare o, in qualche modo, interessate dalla asportazione. Il chirurgo REGISTRÒ I DATI RACCOLTI DA 500 PAZIENTI che furono poi a lui utilissimi A DETERMINARE LA PRESENZA DI MAPPE FUNZIONALI MOLTO PRECISE. Egli si accorse inoltre che stimolando l'area 38 del lobo temporale si scatenavano ricordi e che lo stimolo elettrico utilizzato non distruggeva il ricordo ma anzi oltre ad averlo fatto emergere lo manteneva. BRODMANN individuò le 52 aree citoarchitettoniche alla base della attuale classificazione della superficie dell'encefalo. PIER PAUL BROCA nel 1865 registrò la sintomatologia di un paziente che aveva perso la capacità di esprimersi: noi sappiamo oggi che come la capacità di parlare si forma, così si disfa e il paziente può tornare ad una capacità di parlare infantile; in questo caso particolare il paziente era regredito ad una fase di espressione tramite lallazioni; a seguito della morte del paziente il medico studiò la sua corteccia cerebrale e INDIVIDUÒ L'AREA DI BROCA, corrispondente alle AREE DI BRODMANN 44-45, come L'AREA NELLA QUALE SI LOCALIZZA LA CAPACITÀ DI PARLARE. WERNICKE studiò invece pazienti afasici determinando una seconda area localizzata nella parte posteriore della corteccia in evidente associazione all'area individuata da Broca. Fu DAMASIO a mettere in discussione il concetto cartesiano del “cogito ergo sum”; secondo il pensatore l'errore di Cartesio sarebbe fondamentalmente quello di aver afferito il concetto di pensare a qualcosa di TRASCENDENTALE, la neurofisiologia ci consente oggi di dire con una certa sicurezza che la corretta formulazione del concetto sarebbe SUM ergo COGITO in quanto il pensare presuppone LA PRESENZA DI UN SISTEMA CORPO FUNZIONANTE. Anche emozioni e amore sono tali in quanto scatenano il pensiero: IL COGITARE NON PUÒ PRESCINDERE DALLA PRESENZA DI UNA ATTIVITÀ CORPOREA FUNZIONANTE. A WILLIAM JAMES si deve il concetto



## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

moderno della mente umana: si tratta di un processo che dipende da particolari riarrangiamenti di materia che coinvolgono:

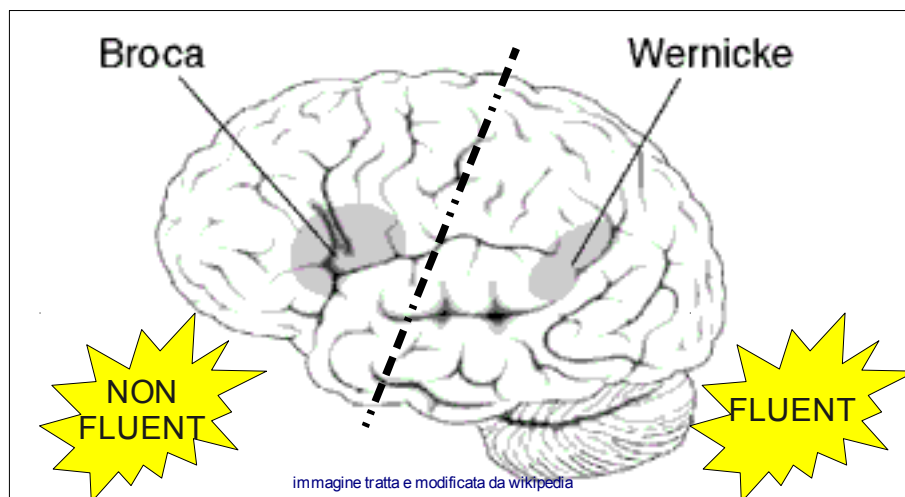
- i 100 miliardi che possediamo alla nascita e che vanno diminuendo.
- le congiunzioni, mille per ogni neurone, che consentono la comunicazione tra neuroni.

conferendo una enorme quantità di combinazioni possibili, oltre l'immaginabile.

### **LE AREE DELLA PAROLA:**

come accennato in precedenza sono due le aree principalmente associate alla capacità dell'uomo di parlare; inoltre oggi sappiamo che:

- L'AREA DI BROCA è importante dal punto di vista creativo e determinativo: consente soprattutto la ELABORAZIONE PRATICA DEL SUONO e la COLLABORA ALLA COMPrensIONE. In caso di alterazioni di quest'area si assiste a disordini di tipo “non fluent”, il paziente perde cioè la capacità di elaborare suoni in modo fluente; quindi:
  - non parla.
  - Non elabora.
- L'AREA DI VERNICKE è importante invece nella selezione di quello che si intende dire: contribuisce soprattutto alla COMPrensIONE DEL LINGUAGGIO e ne consente una CORRETTA ELABORAZIONE. In caso di danni di questa parte della corteccia il paziente perde in linea generale la capacità di elaborare frasi di senso compiuto; si parla di disordini di tipo “fluent”; in linea generale:
  - il paziente presenta problemi di comprensione.
  - Esprime parole senza senso invertendo spesso le lettere.



Queste aree sono vascolarizzate in modo molto consistente DALLA ARTERIA CEREBRALE MEDIA, inoltre si osserva un dimorfismo sessuale interessante: nella donna sembra che la capacità di parlare sia maggiormente associata ai due emisferi rispetto a quanto non avvenga nel maschio; tale differenza anatomico fisiologica assume una discreta importanza in caso soprattutto di lesioni.

Nel parlare continuamente si effettuano meccanismi di selezione e combinazione, per questo non si può ascrivere la capacità di parlare ad una sola area, ma in buona parte ad un solo emisfero sì che generalmente è quello sinistro. Un fenomeno ancora da chiarire è il seguente: non è possibile

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

stimolare la produzione di parole, anzi la stimolazione ARRESTA la capacità di parlare; finora solo stimolando i nuclei talamici o i nuclei della base di sinistra È STATO POSSIBILE EVOCARE DELLE FRASI, la stimolazione della corteccia risulta infatti INSUFFICIENTE.

DISTINGUIAMO DUE TIPI DI DIFETTI NEL PARLARE:

- DISARTRIA che è una alterazione della capacità fisica di emettere suoni.
- AFASIA che invece va da difetti espressivi a difetti grammaticali soprattutto e che denotano una perdita di capacità di discernere tra i suoni prodotti.

Tutti questi difetti possono essere fatali nella evoluzione psicologica e sociale dell'individuo: la capacità di parlare è fondamentale DURANTE QUELLA FASE DELLA VITA NELLA QUALE IL BAMBINO comincia ad associare concetti e fonemi acquisendo la capacità di farsi capire dagli altri.

### **LA TEORIE RELATIVE ALLA FUNZIONALITÀ CEREBRALI:**

Nel corso del tempo sono andate evolvendosi numerose teorie relative alla organizzazione dell'encefalo umano, in particolare ricordiamo:

- LA TEORIA LOCALIZZAZIONISTA che affida ad un'area una funzione.
- LA TEORIA DELLA TOTIPOTENZA DELLE CELLULE DELLA CORTECCIA: si fonda sulle osservazioni relative alla rimozione di parti della corteccia che consentono comunque l'apprendimento; a rafforzare tale teoria ricordiamo la capacità di leggere tramite le mani dei ciechi, si tratta di fenomeni di plasticità neuronale che consentono addirittura di trasformare uno stimolo in un altro.
- LA TEORIA ASSOCIATIVA che prevede la presenza di diverse aree all'interno dell'encefalo e della corteccia che COLLABORANDO TRA LORO CONSENTONO DI ELABORARE UNA IDEA UNICA o UNA UNICA AZIONE.

Il modello associazionista sembra ad oggi il modello più attendibile, il più adatto a giustificare la presunta superiorità del cervello umano: il nostro encefalo presenta delle capacità superiori rispetto a quello di altri animali, dotati di cortecce cerebrali, perché abbiamo UN ELEVATO RAPPORTO DI SOSTANZA BIANCA RISPETTO AL NOSTRO PESO, la capacità del cervello umano di svolgere calcoli e di elaborare pensieri è, infatti, sicuramente maggiormente associata al livello di CONNETTIVITÀ.

### **LE TECNICHE DI IMAGING:**

Per lo studio delle patologie del linguaggio, ma in generale per lo studio della funzionalità del sistema nervoso centrale, sono state utilizzate numerose tecniche di IMAGING moderne. In generale possiamo dire che LE TECNICHE DI NEUROIMAGING sfruttano il fatto che il circolo cerebrale è METABOLISMO DIPENDENTE: le variazioni fisiologiche del flusso cerebrale possono anche raggiungere il 10% per semplici variazioni della attività delle diverse aree. Tale processo è reso possibile grazie a tre fattori:

- PRODUZIONE DI PROSTAGLANDINE grazie alla attivazione di COX e LOX.
- PRODUZIONE DI OSSIDO NITRICO grazie alla azione della NOS.
- PRODUZIONE DI UN FATTORE DEPOLARIZZANTE che CONSENTE L'APERTURA DI UN CANALE POTASSIO E L'USCITA DELLO STESSO che porta a:
  - iperpolarizzazione.
  - Chiusura di un canale al calcio.
  - Calo del calcio intracellulare.

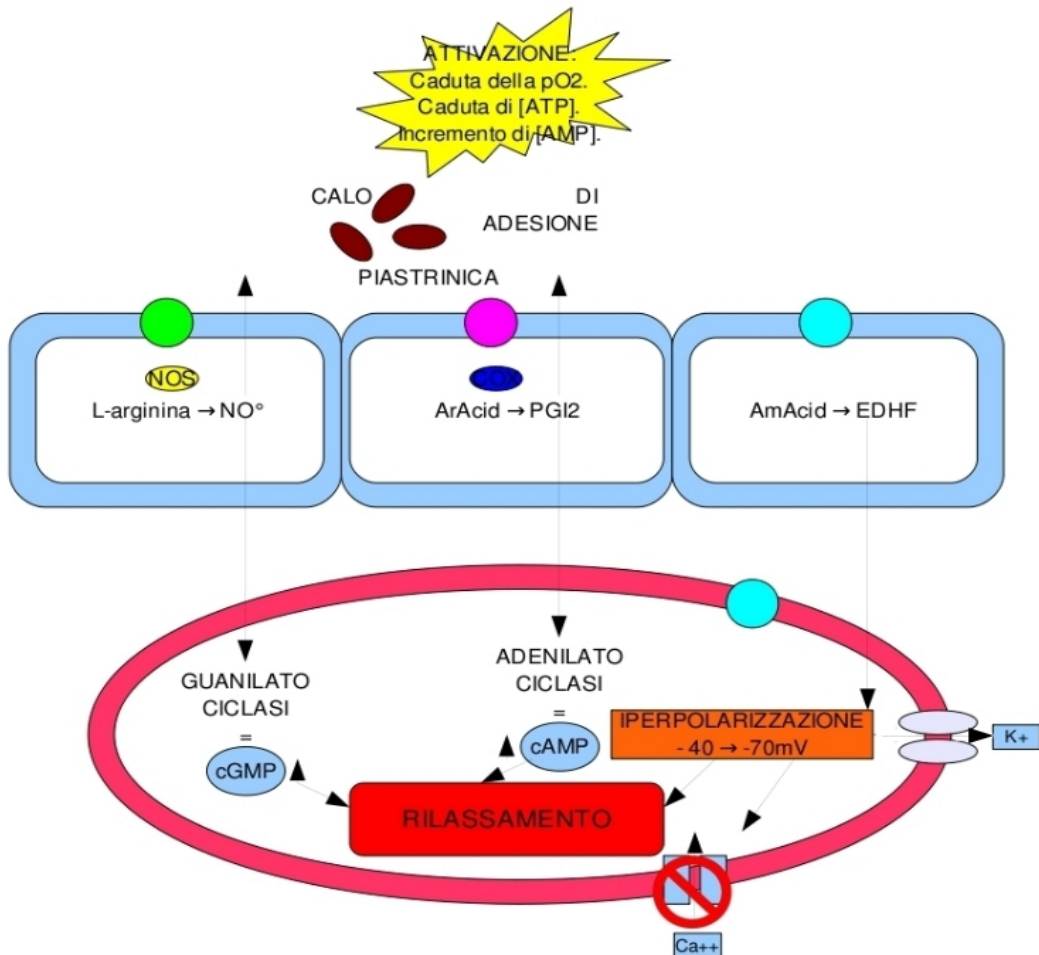


Tutti questi fattori contribuiscono al rilassamento della muscolatura vasale endocranica.

Tutte le moderne tecniche di imaging sfruttano fundamentalmente due tipi di approccio:

- o valutano il livello di sangue in arrivo, in particolare valutando il volume di acqua.
- O valutano il livello di ossigenazione del sangue contenuto nella scatola cranica.

Tutte consentono, in modo più o meno efficace, di ANALIZZARE LA ATTIVITÀ ENCEFALICA in modo NON INVASIVO.



### LA PET o positron emission tomography:

Molti radioisotopi emettono radiazioni positroniche, tali radiazioni positroniche, incontrando gli elettroni normalmente presenti nel corpo umano, liberano RAGGI GAMMA ad alta energia e in particolare due fotoni che vengono emessi con un ANGOLO DI 180° tra loro; questi vengono percepiti da una apposita macchina che trasforma la quantità di energia percepita in forma di fotoni in una colorazione adeguata. Si utilizza molto spesso UN ISOTOPO DELL'ACQUA A POTERE RADIOATTIVO che viene somministrato:

- solitamente per via endovenosa.
- a volte direttamente nella arteria carotide.

naturalmente la quantità di energia liberata è direttamente proporzionale alla quantità di fotoni emessi dallo scontro tra elettroni e positroni. Le aree attive quindi appaiono come più scure in quanto più ricche di sangue e di elettroni.

Attraverso studi di questo tipo è stato possibile determinare come nel momento in cui venga richiesto ad un



paziente di pensare a qualcosa si attivino quindi:

- l'ippocampo.
- l'ipotalamo.
- i corpi mamillari.
- il lobo parietale soprattutto per la SPAZIALITÀ DEL CONCETTO che viene preso in considerazione.
- il lobo temporale inferiore dove sono contenuti i ricordi soprattutto fisionomici.
- tutto quanto riguarda la MEMORIA.

Inoltre si registra un fatto interessante: se lo stimolo arriva da DESTRA ad attivarsi sarà principalmente l'emisfero di SINISTRA e viceversa.

Inoltre attraverso l'utilizzo di questo tipo di imaging è stato possibile determinare quali siano le aree più attive a livello encefalico durante lo svolgimento di diverse funzioni:

- per parlare si utilizzano soprattutto le aree parietali e temporali alte associate cioè alle aree di Broca e Wernicke.
- Per generare parole si utilizzano principalmente le aree del lobo frontale dove vengono GENERATI I CONCETTI ancora prima di essere espressi: una funzione fondamentale del lobo frontale È, infatti, QUELLA DI ELABORARE PROGRAMMI DI ESPRESSIONE che, anche nel caso in cui non siano espressi, permangono nei circuiti neuronali del lobo stesso.
- Chiaramente nella lettura di una pagina scritta si attiva, ovviamente, anche il LOBO OCCIPITALE essenziale alla trasmissione delle informazioni alle aree di Wernicke e Broca, indispensabili alla comprensione di quanto viene letto.
- Anche la percezione Uditiva delle parole e la COMPRESIONE DELLE stesse prevede la attivazione delle aree uditive e dell'area di Wernicke.

### **LA SPECT o single photon emission computerized tomography:**

Si tratta di un sistema di imaging che sfrutta e studia l'emissione di un singolo fotone emesso da un particolare radioisotopo, lo XENO 133.

attraverso tale tecnica si sono potute analizzare diverse situazioni:

- durante il riposo tipicamente è attivo il lobo frontale.
- con lo stimolo delle aree sensitive sappiamo si attiva la zona limitrofa all'area rolandica.
- l'uso della mano stimola una grande area associata all'area motrice primaria.
- il parlare stimola aree molto diverse sia attuative che elaborative.
- il leggere attiva aree visive e della comprensione.
- il ragionare attiva aree del lobo frontale e del lobo parietale.
- il DIGIT SPAN: si tratta di un conteggio in senso contrario sottraendo quantità numeriche diverse che viene fatto eseguire al paziente durante certi tipi di test; in linea generale tali attività stimolano il lobo frontale.

### **LA MRI o risonanza magnetica:**

Ad un indagine di questo tipo un tessuto tanto più è ricco di ACQUA, tanto più diviene CHIARO, quanto povero di acqua diviene invece SCURO: tale tecnica è utilissima nello studio di lesioni ischemiche del tessuto cerebrale che verranno visualizzate come più scure in quanto meno ricche di acqua.

Esistono inoltre diverse varianti della risonanza magnetica:

- FMRI o fast o funcional MRI: si tratta di un meccanismo di imaging che indaga la attività selettiva di date aree e funziona sulla base del fatto che ad un INCREMENTO DEL FLUSSO LOCALE, LEGATO AD AUMENTO DEL METABOLISMO E

CONSEGUENTE A DATI STIMOLI, incrementa il flusso di metaboliti e molecole che possono rispondere a stimolazioni elettromagnetiche. Molto spesso si fa risuonare l'OSSIGENO, si tratta infatti del metodo più comune sapendo soprattutto che ogni atomo vibra ad una data frequenza se stimolato.

- BOLD: sfrutta il fatto che il sangue che passa attraverso una data zona perde ossigeno, più un'area è attiva, più sottrae ossigeno al sangue e più emerge la differenza tra i due tipi di sangue, ossigenato e non ossigenato.

È estremamente importante tarare la strumentazione di modo da distinguere nel modo migliore possibile tra ZONE ATTIVE e ZONE SUPERATTIVE: tutte le aree ricevono sangue e lo impoveriscono di ossigeno, è quindi fondamentale stabilire dei criteri STATISTICI per determinare quale sia la differenza REALE tra le diverse aree.

#### **LA NIRS o near infrared spectroscopy:**

Nel bambino è possibile utilizzare anche una TECNICA PARTICOLARE, detta appunto NIRS (near infrared spectroscopy): viene emesso un segnale infrarosso grazie ad un emettitore che si appoggia direttamente sulla superficie ossea attraverso una fontanella; è possibile in questo modo andare ad indagare l'attività interna alla scatola cranica in modo assolutamente sicuro e non invasivo.

#### **LA MEG:**

si tratta di una tecnica di imaging che indaga i processi magnetici generati da processi elettrici tipici dell'encefalo che, come sappiamo, sono codificati da leggi specifiche.

#### **LA STEREOTASSI NELL'UOMO:**

si tratta di una procedura fondamentale che viene utilizzata prima e durante una operazione neurochirurgica: un casco stereotassico viene messo sulla testa del soggetto seguendo dei punti di repere esterni e diviene un punto di riferimento fondamentale durante l'operazione chirurgica.

Per esempio IDENTIFICARE LA POSIZIONE DEL NUCLEO SUBTALAMICO, importante per la circuitaria del movimento, e che spesso viene operato nella terapia contro l'alzheimer; in particolare:

- anzitutto è importante controllare la posizione reale delle componenti del encefalo, soprattutto per queste parti tanto profonde: si applica un casco per RMN in materiale trasparente IDENTICO A QUELLO OPERATORIO ma non metallico che viene DISPOSTO SU PUNTI DI REPERE ESTERNI COME:
  - I MEATI ACUSTICI.
  - IL NASION: si tratta di un punto alla radice del naso. costituendo un PIANO ORIZZONTALE DI RIFERIMENTO.
- si esegue una RISONANZA MAGNETICA una volta messo il casco: il casco consente di millimetrare l'encefalo sottostante, LA RMN consente infatti di visualizzare le strutture interne, mentre il casco consente darne una misurazione.
- inviati tutti i dati al computer, le immagini ottenute tramite la RISONANZA vengono collimate ed elaborate, in particolare SI ESEGUE UN CONFRONTO TRA:
  - L'ENCEFALO DEL PAZIENTE.
  - ATLANTI STEREOTASSICI ideali PRODOTTI DA DIVERSI AUTORI.si individuano quindi le DIFFERENZE necessarie ad eseguire la operazione.
- SULLA BASE DI QUANTO MISURATO si OTTIENE UN ATLANTE

**STEREOTASSICO SPECIFICO DEL PAZIENTE.**

- si APPLICA A QUESTO PUNTO IL CASCO OPERATORIO, strutturalmente esattamente identico a quello utilizzato durante la RMN, ma che presenta:
  - struttura in metallo.
  - un manipolatore capace di penetrare il tessuto cerebrale, ovviamente previa rimozione delle meningi: il chirurgo apre una finestra sulla superficie cranica del paziente per poter agire.

si raggiunge la sede dell'intervento determinata a computer. Il CASCO serve a mantenere le posizioni relative alla PERFEZIONE.

- SI POSSONO REGISTRARE durante una procedura di questo tipo, diversi tipi di onde:
  - ATTIVITÀ SPONTANEE DELLE AREE ATTRAVERSATE dall'elettrodo.
  - EFFETTI EVOCATI DA STIMOLAZIONI ELETTRICHE che l'elettrodo può inviare.
  - LA RISPOSTA AD ALCUNE MANOVRE NEUROLOGICHE.

si deve controllare infatti anche funzionalmente la posizione del microelettrodo rispetto alle zone che devono essere eliminate.

Per distruggere strutture che si collocano in profondità in caso di problemi neoplastici per esempio, si utilizza un ELETTRODO COPERTO COMPLETAMENTE DI TESSUTO ISOLANTE eccetto che per la PUNTA: tale elettrodo viene spinto in profondità e la punta viene SCALDATA FINO A 50-60 GRADI CUOCENDO IL TESSUTO PATOLOGICO che muore.

TALE OPERAZIONE SUL NUCLEO SUBTALAMICO è una terapia chirurgica tipica per il PARKINSON: alla lunga la terapia con L DOPA diviene eccessiva dal punto di vista dei dosaggi e la rimozione del nucleo malato risulta indispensabile.

LA LESIONE DELLE FIBRE DI PASSAGGIO è un incidente molto pericoloso durante questo tipo di operazioni.

Al momento esistono tre tipologie di atlanti del cervello orientati secondo tre piani differenti e che richiedono quindi posizioni della testa del paziente diverse:

- PIANO DI FRANKFURTER: teso tra i forami acustici (piano binaoriale) e la arcata sovraorbitaria.
- PIANO CANTOMEATALE: il neurochirurgo trova spesso difficoltà ad orientarsi rispetto al piano di frankfurter in quanto l'arcata sovraorbitaria non è VISIBILE IN MODO CHIARO; per questo motivo spesso si utilizza come secondo punto di riferimento la linea INTERPARPEBRALE formando io cosiddetto piano CANTOMEATALE; tale piano risulta però INCLINATO rispetto alla perpendicolarità del piano frankfurter.
- PIANO INTERCOMMESURALE: tale piano sfrutta la linea che congiunge le due linee commesurali che risultano visibili unicamente tramite risonanza magnetica, l'UTILIZZO CHIRURGICO avviene quindi tramite stereotassi rispetto ad una linea tracciata in RM precedentemente alla operazione.

a livello anatomico possiamo dire che L'ATLANTE viene PREPARATO a partire da SEZIONI ESTREMAMENTE RAVVICINATE ed eseguite A CERVELLO CONGELATO e, ovviamente, PARALLELAMENTE AL PIANO DI RIFERIMENTO.

**LA CAMPIMETRIA:**

si tratta di quella scienza che studia la disposizione dei campi visivi e la attività cerebrale, le fibre del nervo OTTICO a livello del CHIASMA subiscono un consistente INCROCIO e si genera quindi

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

un fenomeno di questo tipo:

- alla percezione tramite l'occhio destro consegue la attivazione dell'area visiva primaria di sinistra principalmente.
- alla percezione tramite l'occhio sinistro consegue la attivazione dell'area visiva primaria di destra principalmente.

In generale alla attivazione di uno dei due occhi consegue la attivazione dell'emisfero controlaterale.

Tale fenomeno trova la sua ragion d'essere nella presenza di una grande quantità di anastomosi controlaterali:

- tra sistemi di ricezione, come appena visto.
- dei sistemi che consentono all'individuo di reagire al pericolo percepito: il sistema muscoloscheletrico è infatti organizzato in senso controlaterale, l'emisfero di sinistra controllo la metà destra del corpo e viceversa.

Nel caso in cui venga percepito un pericolo proveniente da un lato, il sistema nervoso lo percepisce dall'emisfero opposto e innesca la reazione che si estrinseca in direzione del pericolo percepito.

Altro aspetto significativo da tenere in considerazione è sicuramente questo: probabilmente se le vie di percezione visiva fossero ipsilaterali e non eterolaterali, il tempo di reazione sarebbe inferiore, tuttavia SE NON VI FOSSE IL CHIASMA OTTICO NOI PERCEPIREMMO IMMAGINI FORTEMENTE INCOERENTI. Per quanto riguarda poi la visione e tutti gli altri sensi tutte le informazioni percepite da un organo di senso vengono trasformate in segnali che viaggiano attraverso RECETTORI CHEMOELETTICI, quali sono i neuroni E ALTRE CELLULE del sistema nervoso. Per esempio nella visione intervengono cellule e molecole retiniche come I CONI e I BASTONCELLI:

- la rodopsina RICEVE IMPULSI LUMINOSI.
- i pigmenti dei conetti POSSONO INVECE PERCEPIRE COLORI DIVERSI: un oggetto viene percepito come colorato in quanto riflette una serie di frequenze capaci di stimolare in modo PECULIARE i pigmenti presenti a livello dei conetti nella retina umana.

il daltonismo è una malattia genetica per la quale mancano alcuni pigmenti che IMPEDISCONO LA PERCEZIONE DI DATI COLORI: anche la percezione del colore, quindi, dipende in modo molto stretto dalla ELABORAZIONE DEL NOSTRO CERVELLO, se non avessimo modo di percepirlo PER NOI NON ESISTEREBBE.

### **LA SCARICA COROLLARIA o COPIA EFFERENTE:**

La mente e il pensiero sono quindi dei processi complessi: tali processi fondano le loro radici SU UN FENOMENO detto SCARICA COROLLARIA, si tratta di un concetto di interconnessione RECIPROCA essenziale alla funzionalità dei circuiti. Un circuito si organizza fondamentalmente grazie alla presenza di due PARTI che comunicano tra loro, la scarica corollaria è quel fenomeno di risonanza che consente:

- alla parte che invia di mantenere la informazione inviata nel circuito.
- Alla parte che riceve di far percepire alla parte che ha inviato che l'azione è stata eseguita.

Possiamo dire che IL SISTEMA FUNZIONA IN QUESTO MODO:

- anzitutto viene percepito un segnale di NECESSITÀ.
- si sviluppa una IDEA DI MOVIMENTO, il PROGETTO DI UNA AZIONE.
- la azione si ESTRINSECA.



MA L'IDEA DEL MOVIMENTO, generata a monte della realizzazione del movimento, NON SCOMPARE, PERMANE NELL'ENCEFALO E SOPRATTUTTO VIAGGIA ATTRAVERSO VIE COLLATERALI E RIVERBERA GENERANDO quella che viene definita LA COPIA EFFERENTE per l'appunto. LA COPIA EFFERENTE È IL RIVERBERO DELL'IDEA CHE SI TROVA NELLA MENTE PRIMA CHE L'AZIONE VENGA SVOLTA EFFETTIVAMENTE.

Alcune applicazioni di questo tipo di segnali sono:

#### IL REAL MOTION:

Il movimento dell'occhio è stato molto utilizzato per lo studio di questo tipo di fenomeno: sia che l'oggetto si muova sulla retina sia che sia l'occhio a muoversi, quanto viene percepito si muove rispetto alla fovea centralis; il nostro cervello è capace di DETERMINARE QUALE DELLE DUE SITUAZIONI SI STIA VERIFICANDO GRAZIE ALLA COPIA EFFERENTE:

- se l'encefalo riceve unicamente uno stimolo dalla fovea percepisce che è l'oggetto a muoversi e che la muscolatura è ferma.
- se l'encefalo percepisce anche la copia efferente dello stimolo muscolare al movimento, distingue in modo chiaro che a muoversi è il corpo e non l'occhio.

#### LA SOPPRESSIONE SACCADICA:

Costantemente i nostri occhi si muovono molto velocemente per seguire il movimento di oggetti posti nel campo visivo e per migliorare la qualità dell'immagine attraverso la integrazione di diverse angolazioni; LA COPIA EFFERENTE GENERATA DAI MUSCOLI OCULARI CHE MUOVONO L'OCCHIO CI IMPEDISCE DI PERCEPIRE IL MOVIMENTO SACCADICO DELL'OCCHIO STESSO CHE SAREBBE COSÌ VELOCE DA ALTERARE LA VISIONE: di fatto quando l'occhio scatta in un movimento saccadico è ceco e l'encefalo vede unicamente grazie alla copia efferente gerata prima dello scatto. Si parla quindi in questo caso DI SOPPRESSIONE SACCADICA. Tale fenomeno si verifica soprattutto quando leggiamo: il nostro occhio semplicemente SALTIA DELLE LETTERE che poi il sistema nervoso INTRODUCE come sensate sulla base del contesto e sulla base di quanto sappiamo. Questo fenomeno trova una sua applicazione interessante rispetto all'apprendimento delle parole: generalmente il bambino apprende prima la fonetica, cioè la capacità di esprimere un suono, poi la fonemica, cioè la capacità di esprimere un suono come sensato e in un contesto; per questo motivo il bambino che impara a leggere legge, ma non ha la capacità di un adulto di inserire le lettere che la soppressione SACCADICA gli impone di non vedere e per questo crea sbaglia.

#### MOTOR THEORY OF SPEECH PERCEPTION:

Si tratta di quel principio secondo cui quanto si esprime una parola QUESTA VIENE RICONOSCIUTA DALL'ENCEFALO COME UNA SEQUENZA DI IMPULSI, UNA SCARICA COROLLARIA: quando qualcuno utilizza la stessa parola, LO SCHEMA MOTORIO PRESENTE NEL NOSTRO ENCEFALO SI SOVRAPPONE CON QUELLO DELLA PAROLA CHE PERCEPIAMO E CI CONSENTE DI RICONSCERLA. Tale teoria risulta poi rafforzata dal fatto che quando un individuo sta per sviluppare una SILLABA, mette in moto una particolare e apposita posizione delle labbra e di tutto l'apparato di produzione dei suoni che ne consente la realizzazione; tutto questo è possibile unicamente grazie alla presenza di una COPIA EFFERENTE.

#### L'ACTIVE TOUCH:

Si tratta di quel fenomeno che consente il riconoscimento di una qualità di un oggetto attraverso il tatto ed è garantito dalla attività elettrica di scariche corollarie percepite e memorizzate che si

sovrappongono coincidendo.

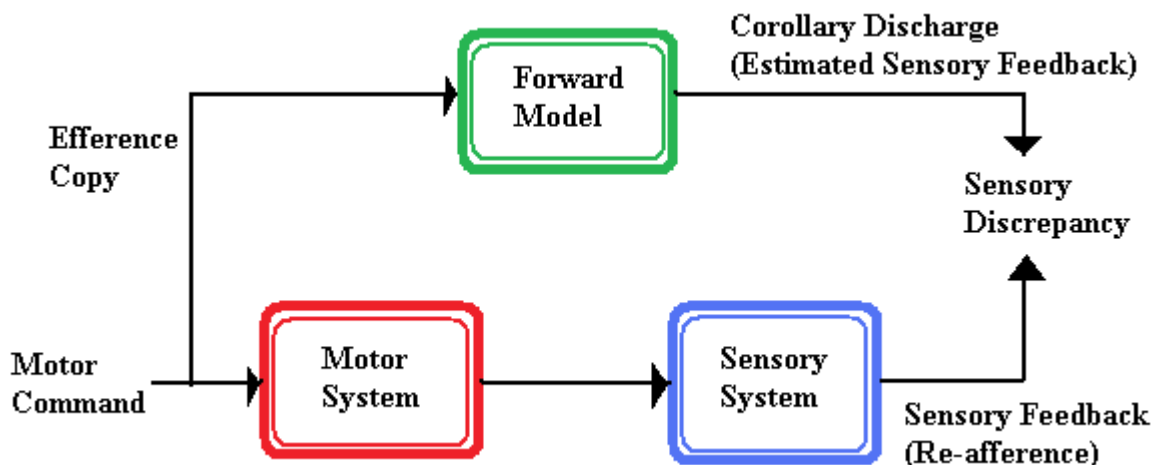
### I NEURONI SPECCHIO:

si tratta dei neuroni che sono alla base del riconoscimento intrinseco: un individuo sa compiere una azione in quanto è rimasta impressa nel suo encefalo la scarica corollaria che tale azione evoca; tali neuroni sono alla base dei processi di APPRENDIMENTO. A livello sperimentale sappiamo che questi neuroni si attivano:

- quando l'animale **COMPIE UNA AZIONE** e generano una scarica **COROLLARIA NELL'ENCEFALO DELL'ANIMALE**.
- quando l'animale **VEDE CHE QUALCUNO COMPIE LA MEDESIMA AZIONE**.

L'apprendimento si basa fundamentalmente sul fatto che le due scariche coincidono: la scarica che si sviluppa quando vediamo lo svolgimento di una azione è la medesima che si evoca nel momento in cui l'azione viene svolta dal soggetto.

In linea generale possiamo dire che **LA SCARICA COROLLARIA** è come un termine di paragone sulla base del quale l'encefalo umano può parametrare quanto avviene all'esterno.



### LA COSCIENZA PRIMARIA E SUPERIORE:

#### **LA RUDE CONCIUSNESS:**

tutto il sistema nervoso funziona sulla base di questo tipo di distinzione e percepisce di fatto:

- DELLE COMPONENTI SELF associate a:
  - EQUILIBRIO OMEOSTATICO DEL NOSTRO CORPO.
  - NECESSITÀ DELL'INDIVIDUO, che possono essere le più diverse, che ci condizionano e che scatenano **MOTIVAZIONE** e **AZIONI**.

questo tipo di componente viene percepita da

- TRONCO ENCEFALICO.
- IPOTALAMO.
- CENTRI AUTONOMI.

Principalmente.

- DELLE COMPONENTI NOT SELF che giungono invece dall'esterno e che vengono percepite in particolare:
  - da cortecce primarie e secondarie associate ai fenomeni di percezione sensoriale.

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

- Dall'area sensitiva primaria associata alla percezione di stimoli tattili o simili.

questi due COMPONENTI CONVERGONO OVVIAMENTE a livello di:

- ippocampo.
- amigdala.
- nuclei settali.

TUTTI QUESTI STIMOLI SIA PROVENIENTI DALL'INTERNO CHE DALL'ESTERNO DEL NOSTRO CORPO SI DEPOSITANO NEI CIRCUITI DI MEMORIA CONSENTENDOCI DI RICORDARE COME UN PROBLEMA, che si è già verificato, È STATO RISOLTO o come una necessità già percepita è stata soddisfatta.

Tutto questo sistema consente di SVILUPPARE LA COSCIENZA PRIMARIA o brute consciousness che condividiamo con gli animali.

### **LA COSCIENZA SUPERIORE:**

LA COSCIENZA SUPERIORE tipica dell'uomo consente, a differenza della precedente, di generare i fenomeni di autocoscienza e in particolare fonda le sue origini:

- nell'AREA DI BROCA.
- Nell'AREA DI WERNICKE.

CHE CI CONSENTONO DI ASSOCIARE UNA SEQUENZA MOTORIA, essenziale a generare una parola, AD UN SIGNIFICATO, UN CONCETTO, essenziale alla elaborazione concettuale della parola stessa. Per quanto riguarda LO SVILUPPO DI QUESTO TIPO DI COSCIENZA si parla di un sistema AUTOCATALITICO O BOOTSTRAP SEMANTICO che genera una esplosione CONCETTUALE:

- Il bambino percepisce le parole e le sillabe e impara a riprodurle molto spesso senza associarle ad un concetto.
- Con il tempo il BAMBINO COMINCIA AD ASSOCIARE SILLABE E CONCETTI: tale evento si verifica in modo graduale e procede repentinamente.
- Il BAMBINO sviluppa quella che si definisce una ESPLOSIONE SEMANTICA che si AUTOCATALIZZA: alla associazione di un concetto ad un termine ne segue logicamente un altro e un altro ancora.

IL CONCETTO È L'AMPLIAMENTO DEL SIGNIFICATO DI UN SUONO NON SOLO ALLA SUA FONETICA, MA ALL'OGGETTO CUI SI RIFERISCE, O MEGLIO ALLA SUA ASTRAZIONE: ad un termine generalmente l'individuo associa uno stereotipo, non uno specifico oggetto.

### **IL CERVELLO DI FATTO È L'ORGANO CHE CI CONSENTE DI INTERPRETARE IL MONDO CHE CI CIRCONDA:**

Alcuni esempi di quanto questa affermazione versa si possono ritrovare nella quotidianità:

- il nostro cervello interpreta qualsiasi cosa stimoli il nervo ottico come luce, è sufficiente anche una stimolazione fisica anche in assenza di luce.
- Il colore è un artificio di PERCEZIONE legato alla presenza di agenti chimici pigmenti che trasformano onde in COLORI<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> non tutti gli animali presentano un sistema di visione a colori: gli animali presentano una visione a colori unicamente nel caso in cui questa sia utile e lo è nelle specie che presentano una livrea colorata; in ogni caso le molecole alla base della percezione dei colori sono sempre le OPSINE.

- La percezione del dolore è un altro esempio interessante:
  - l'encefalo percepisce il dolore, ma questo non si estrinseca a livello encefalico ma a livello della cute o del punto che ha subito il danno.
  - LA SINDROME DA ARTO FANTASMA è un altro esempio interessante: un amputato in alcuni casi può percepire dolore rispetto all'arto che non possiede più.
  - IL DOLORE RIFERITO è sempre associato a danni o disfunzioni di organi interni la cui percezione si estrinseca in sede cutanea.
- LA PERCEZIONE DEL TEMPO è affidata e dipendente dal CERVELLETTO come la coordinazione delle nostre azioni.

### **CENNI ANATOMICI E FUNZIONALI:**

A LIVELLO ANATOMICO ricordiamo:

- le circonvoluzioni sono fondamentali per l'aumento della superficie cerebrale tanto che si distinguono:
  - ANIMALI LISENCEFALICI che non presentano CIRCONVOLUZIONI.
  - ANIMALI ENCEFALICI che presentano CIRCONVOLUZIONI.
- Il cervelletto, ricordiamo, non presenta circonvoluzioni, ma LOBULI tanto fini e complessi da generare una superficie di 0,75mq.
- I NUCLEI DELLA BASE che sono strutture che ci distinguono in modo molto netto dai PRIMATI UMANI, vascolarizzati dalle arterie lenticolo striate.
- IL PONTE che rappresenta una porta fondamentale per l'accesso al cervelletto, in particolare rispetto ai 20 milioni di fibre che costituiscono i peduncoli cerebellari medi.
- IL CORPO CALLOSO la più grande via interemisferica, si tratta di un complesso di 200 milioni di fibre che costituiscono la via che consente la integrazione tra questi due emisferi<sup>3</sup>. Il corpo calloso presenta inoltre un DIMORFISMO SESSUALE: si presenta più esteso del 10% nelle donne.

Una particolarità dell'encefalo è dovuta al fatto che ESSO NON PRESENTA RECETTORI DOLORIFICI: fa percepire il dolore, ma non ne subisce.

### **LA VIA DELLA SENSIBILITÀ specifica o LEMNISCALE EPICRITICA o dei CORDONI POSTERIORI:**

Si tratta di una via composta, per ciascuno stimolo tattile, da tre neuroni, e associata ai fascicoli gracile e cuneato. IL TALAMO è il recettore finale di questo tipo di stimoli, in particolare ricordiamo che il talamo si divide in:

- un talamo SPECIFICO associato ai nuclei VENTRALI.
- un talamo NON SPECIFICO associato ai nuclei INTRALAMINARI.

<sup>3</sup> le funzioni dei singoli emisferi vengono studiate negli individui split brain: si tratta di individui che presentano il corpo calloso tagliato a metà; tale operazione si svolgeva negli anni 50 per evitare la PROPAGAZIONE DI FENOMENI EPILETTICI TRA I DUE EMISFERI TRAMITE IL TAGLIO DEL CORPO CALLOSO. Lo split brain crea quel fenomeno definito il CERVELLO DIVISO: i pazienti di questo tipo presentano due cervelli che di fatto POSSONO AVERE ESPERIENZE DIVERSE. Ricordiamo anche che, soprattutto nelle comunità chiuse che vivono nelle regioni vicine al Canada (dove vivono comunità chiuse caratterizzate da patologie genetiche ereditarie), possono NASCERE INDIVIDUI PRIVI DI CORPO CALLOSO affetti quindi da AGENESIA DEL CORPO CALLOSO che sviluppano IN MODO MOLTO PIÙ CONSISTENTE LE ALTRE COMMESSURE DI INTERCOMUNICAZIONE TRA GLI EMISFERI.



## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

Il sistema della sensibilità somatica LEMNISCALE EPICRITICA è associata ai nuclei VENTRALI DEL TALAMO, una lesione di questo tipo di vie, legata generalmente a recisione del midollo, blocca questo tipo di sensibilità.

I tre neuroni che compongono tale via sono:

- NEL GANGLIO SPINALE POSTERIORE e risulta composto, ovviamente, di due rami:
  - il primo che si dirige perifericamente ai recettori CUTANEI.
  - Il secondo che si dirige superiormente attraverso i DUE FASCICOLI E verso i due NUCLEI GRACILE E CUNEATO in modo IPSILATERALE.
- NEI NUCLEI GRACILE E CUNEATO si colloca il secondo neurone le cui fibre:
  - si portano superiormente attraverso il FASCICOLO DEL MEINART.
  - giungono al LEMNISCO MEDIALE<sup>4</sup>.
- NEL TALAMO SI COLLOCA IL TERZO NEURONE che:
  - riceve dal lemnisco mediale in modo CONTROLATERALE le informazioni.
  - Invia le informazioni che riceve alla CORTECCIA CEREBRALE in particolare alle aree:
    - 3a.
    - 3b.
    - 2.

le aree 5 e 7 sono aree associative coinvolte di ordine superiore.

SPERIMENTALMENTE lo studio di questo tipo di fenomeno si è condotto su scimmie: in particolare i follicoli piliferi di una scimmia vengono sottoposti ad uno stimolo continuo in un particolare punto del braccio; la scimmia viene fatta sedere su una sedia, la sua testa trattenuta e viene tenuta calma con cibo o bevande che apprezza per le due-tre ore necessarie alla realizzazione dell'esperimento. Mediante dei microelettrodi, sottilissimi, nell'ordine di un micron di punta, si analizzano elettricamente per esempio:

- il lemnisco mediale.
- il talamo.
- la corteccia.

E SI REGISTRA IL POTENZIALE DI AZIONE CHE PERCORRE QUESTA VIA e tramite il quale si propaga lo stimolo in questione. Si tratta stimoli di natura BIOELETTRICA che VENGONO CONDOTTI IN SENSO CENTRIPETO dalla periferia verso il centro, al contrario degli stimoli motori che seguono, invece, una via centrifuga. A livello pratico ricordiamo che l'ampiezza di tali potenziali è MINIMA, si tratta di potenziali nell'ordine di MILLIVOLT, e che necessita chiaramente di una MOLTIPLICAZIONE essenziale alla registrazione e analisi del potenziale.

Attraverso l'elettrodo il ricercatore può svolgere due azioni:

- PERCEPIRE GLI STIMOLI che attraversano la fibra nervosa.
- INVIARE GLI STIMOLI COME OR o ONDE RETTANGOLARI o QUADRE<sup>5</sup>; tali onde hanno ovviamente:
  - intensità data dalla differente altezza dell'onda.

<sup>4</sup> TRE SONO I LEMNISCHI, mediale, laterale e trigeminale.

<sup>5</sup> Attraverso l'utilizzo di tali tecniche è stato possibile per Penfield individuare una grande quantità di funzioni cerebrali.



- durata data dalla lunghezza dell'onda.

Oggi non è più necessaria l'apertura della scatola cranica: si utilizza la Trans Cranic Magnetic Stimulation che attraverso dei campi magnetici è capace di stimolare l'encefalo del paziente senza nessuna difficoltà; tale sistema è molto utile nella verifica della funzionalità dei fasci di conduzione encefalici.

### **IL POTENZIALE DI AZIONE e LA SUA REGISTRAZIONE:**

L'ELETTRODO stimolato chiaramente riceve degli impulsi elettrici, ma tali IMPULSI altro non sono se non POTENZIALI DI AZIONE: si tratta di brusche variazioni del potenziale di membrana delle cellule nervose che si estrinsecano come una onda DEPOLARIZZANTE della durata di un MILLESIMO DI SECONDO, massimo due, in questo tipo di cellule<sup>6</sup>.

### LA REGISTRAZIONE DELLO STIMOLO:

Il potenziale viene percepito a livello EXTRACELLULARE<sup>7</sup>, di conseguenza L'ELETTRODO VEDE IL POTENZIALE ELETTRICO CHE:

- PRIMA SI AVVICINA alla sua posizione.
- POI SI ALLONTANA dalla sua posizione.

Si tratta di un potenziale che viene percepito come BIFASICO: l'elettrodo lo percepisce infatti due volte e con segno opposto; il fatto che la registrazione assuma il carattere di una LINEA È DOVUTO ALLA VELOCITÀ DI SCORRIMENTO DELLA CARTA: la carta scorre ad una velocità tale per cui la registrazione è tanto veloce da risultare in una linea e non un'onda.

### LA CODIFICAZIONE DELLO STIMOLO IN CODICE BINARIO:

La registrazione viene eseguita spesso su un individuo cosciente, in particolare TRAMITE LA INSERZIONE DI UN ELETTRODO, assolutamente non invasivo, che raggiunge il nervo che si intende studiare; a questo punto è possibile registrare la propagazione dello stimolo legata a diversi tipi di stimolazione: per esempio si possono studiare fenomeni PRESSORI, DOLORIFICI, TATTILI, TERMICI e visualizzare la DIVERSA TIPOLOGIA DI TRASMISSIONE.

ATTRAVERSO TALE METODO DI REGISTRAZIONE si nota CHE AD OGNI DIVERSA MODALITÀ SENSORIALE SI MODIFICA IL CODICE DI TRASMISSIONE NERVOSO REGISTRATO in questo modo:

- non varia mai la modalità dell'impulso, esso viene trasmesso in modo UNIFORME e SEMPRE UGUALE secondo la legge del tutto o nulla<sup>8</sup>.
- varia la FREQUENZA DELLA SCARICA.

Registriamo insomma UN MECCANISMO DI TRASMISSIONE BINARIO legato alla PRESENZA o alla ASSENZA dello stimolo dove LA TRASMISSIONE DEI DIVERSI IMPULSI A FREQUENZE DIVERSE È ALLA RADICE DELLA INTERPRETAZIONE DELLA REALTÀ.

Il neurone quindi:

- CODIFICA la informazione che riceve in CODICE BINARIO.
- TRASMETTE LA INFORMAZIONE CODIFICATA.

sarà poi L'ENCEFALO A DECODIFICARE IL CODICE BINARIO NELLA ENORME

<sup>6</sup> nelle cellule cardiache è presente il plateau e il potenziale ha una durata di 200 millisecondi.

<sup>7</sup> se l'elettrodo si collocasse all'interno della cellula, avremmo una registrazione simile a quella del potenziale classico.

<sup>8</sup> le variazioni di entità registrate sono legate ad errori di natura recettoriale dell'elettrodo: valgono infatti sempre le regole relative a distanza, momento e coseno dell'elettrodo dal potenziale.

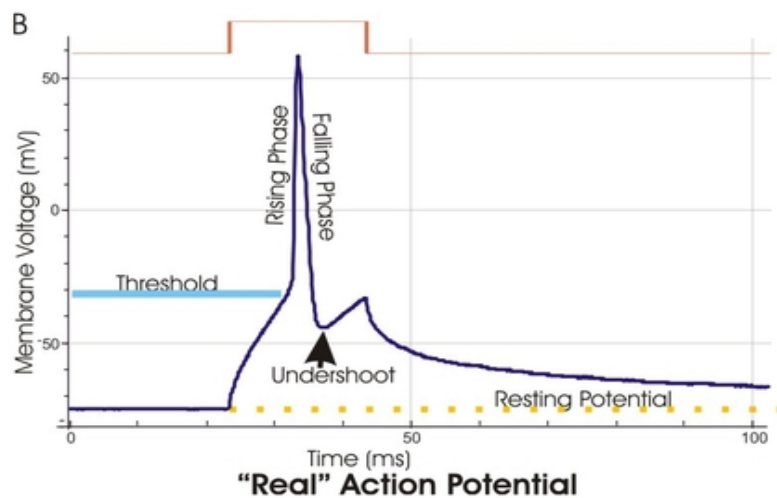
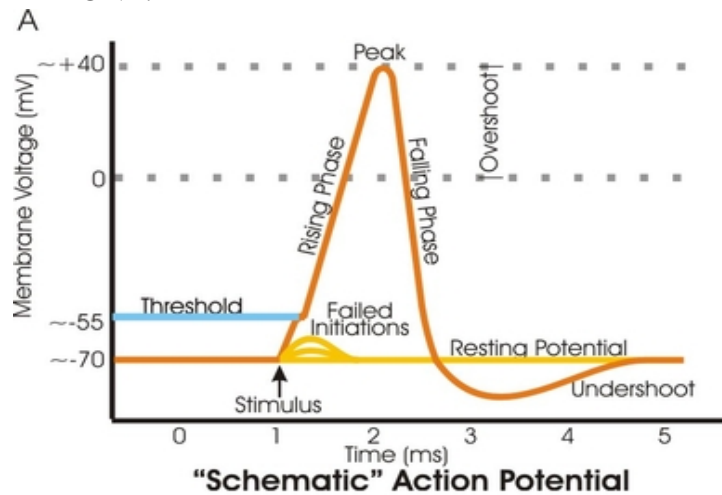
QUANTITÀ DI INFORMAZIONI CHE PERCEPIAMO.

L'INTERVALLO DI RICONOSCIMENTO:

IL PROCESSO DI TRASMISSIONE e DI CODIFICAZIONE è alla base dell'esistenza dell'intervallo di riconoscimento: si tratta di un intervallo di circa 500 millisecondi durante il quale IL CERVELLO RICEVE UNO STIMOLO, MA QUESTO NON VIENE RICONOSCIUTO; tale intervallo è legato dalla presenza di fibre a velocità di conduzione differente e quindi al fatto che lo stimolo nella sua interezza e complessità richiede un certo tempo per poter essere analizzato<sup>9</sup>.

QUINDI IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:

- riceve uno stimolo esterno.
- Lo traduce in un codice di natura binaria.
- Lo riceve e lo integra con altri segnali in arrivo dalla periferia generando il l'intervallo di riconoscimento.
- Lo ricodifica generando una sensazione.
- La sensazione viene percepita dal soggetto.
- Il sistema nervoso **ELABORA UNA RISPOSTA**, sempre binaria, che **SI ESTRINSECA IN UNA AZIONE**.



<sup>9</sup> Alla base della stragrande maggioranza delle malattie neurologiche c'è UNA ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI TRASMISSIONE E CODIFICAZIONE DEL SEGNALE che altera la percezione del mondo sia a livello temporale che a livello fenomenologico.

## **I NEURONI:**

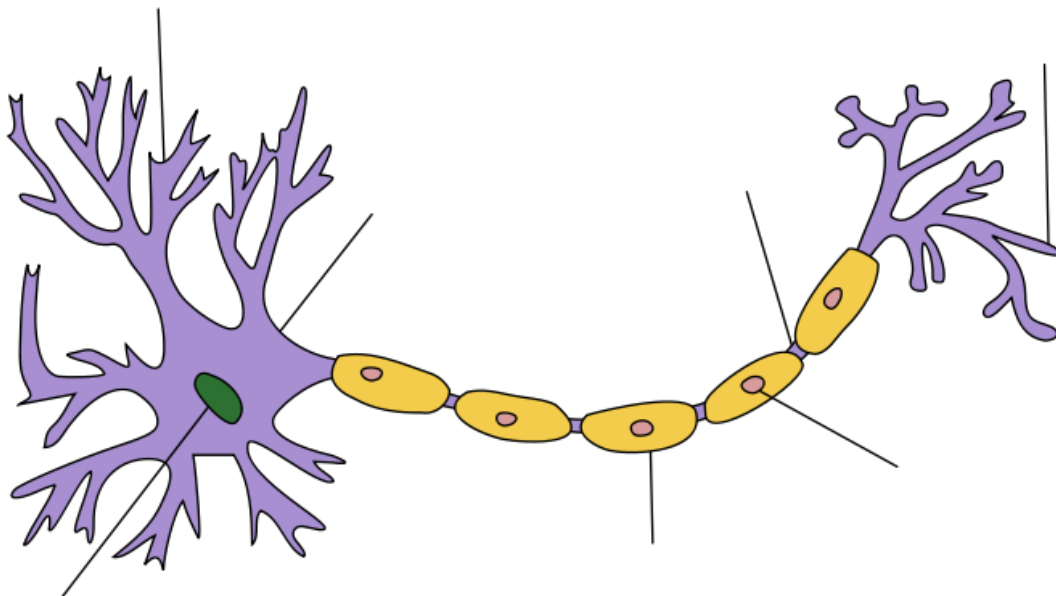
alla nascita abbiamo all'incirca 100 miliardi di neuroni e 100 miliardi di cellule GLIALI; come sappiamo il sistema nervoso è PRIVO DI TESSUTO CONNETTIVO e una tale organizzazione ci consente di identificare:

- uno SPAZIO INTRANEURONALE.
- Uno EXTRANEURONALE.

nessun altro organo o sistema nel corpo umano ha una conformazione di questo tipo.

OGNI NEURONE è tripartito nella sua strutturazione; riconosciamo infatti:

- DENDRITI che ricevono lo stimolo.
- SOMA che media la comunicazione tra dendriti e assone.
- ASSONE che trasmette lo stimolo nervoso verso la periferia.



## **I DENDRITI:**

I neuroni si caratterizzano e differenziano tra loro non tanto per la struttura del soma quanto PIUTTOSTO PER LA ENORME QUANTITÀ DI ARBORIZZAZIONI DENDERITICHE tanto che diciamo che il cuore del neurone, o meglio la componente essenziale alla sua funzionalità ricettiva, È LA SPINA DENDRITICA: tali spine sono depositarie delle funzioni di modificazione

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

legate alla capacità di apprendimento e alla PLASTICITÀ NEURONALE<sup>10</sup>.

Il dendrite ricettivo può essere in ogni caso funzionalmente molto diverso e tale diversità è generata dalla presenza o assenza e dalla organizzazione di SINAPSI DIFFERENTI. Le sinapsi dendritiche possono essere STIMOLATORIE o INIBITORIE e organizzandosi in modo differente possono dare vita a strutture dendritiche capaci di generare operazioni logiche:

- AND NOT: nel momento in cui a valle di una sinapsi stimolatoria si collochi una sinapsi inibitoria.
- AND: nel momento in cui vi siano unicamente sinapsi stimolatorie provenienti attivabili contemporaneamente.
- OR: nel momento in cui un dendrite riceva sinapsi stimolatorie che risultino attivate in modo specifico, o una o l'altra e mai insieme.

A livello organizzativo generale possiamo dire che:

- più ci si sposta a livello periferico più aumentano le sinapsi ECCITATORIE.
- più ci si sposta a livello del soma più aumento le sinapsi INIBITORIE.

SI GENERA, quindi, UN SISTEMA TRIPARTITO così suddiviso:

- una banda eccitatoria iniziale associata alle spine dendritiche più periferiche.
- una banda inibitoria intermedia.
- una banda eccitatoria associata al monticolo assonico.

Tale organizzazione è essenziale al controllo funzionale dello stimolo.

Ad uno studio al MICROSCOPIO ELETTRONICO del dendrite si può osservare come questo sia costituito di ELEMENTI DI TIPO FILAMENTOSO; si tratta di:

- canalicoli interni che vengono chiamati NEUROTUBULI.
- alternati a NEUROFILAMENTI.

L'intera struttura è tenuta insieme da MAP (microtubule adhesion proteins): si tratta di una trama strutturale estremamente sottile e molto importante dal punto di vista strutturale.

### IL DENDRONE:

Nella corteccia cerebrale i dendriti tendono a RAGGRUPPARSI a MAZZI, soprattutto nella parte più apicale della corteccia, formando SUBUNITÀ DETTE DENDRONI che costituiscono di fatto un sistema di natura MODULARE composto anche di 50-100 dendriti. Il dendrone sarebbe poi alla base del cosiddetto PSICONE: l'unità di ELABORAZIONE MENTALE UNITARIA, una componente elaborativa quasi indipendente.

### IL NEURONE COME DIPOLO:

ogni neurone può essere considerato come un DIPOLO o come un campo elettrico dipolare; questo avviene perché funzionalmente:

- arriva il bombardamento eccitatorio chimico a livello dendritico.
- si genera una onda di DEPOLARIZZAZIONE che genera la fuoriuscita di cariche positive.
- origina una zona meno negativa a livello dell'origine dello stimolo, meno negativa rispetto alle regioni prossimali.

L'ONDA SI SPOSTA OVVIAMENTE, propagandosi normalmente verso il polo negativo a partire dal polo positivo, questo avviene normalmente per la propagazione di un potenziale di azione.

L'ATTIVAZIONE DELLE PARTI BASALI DEL NEURONE GENERA DEI MOTI CONVETTIVI ELETTRICI che hanno EFFETTI DI NATURA RETROGRADA: si tratta di effetti

<sup>10</sup> NELL'ALZHEIMER SCOMPAIONO o VENGONO MENO.



## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

detti SOMATODENDRITICI, non presenti in tutti i neuroni, ma solo in alcuni, e che rendono possibile una interazione bilaterale tra le componenti dendritiche e somatiche.

### INTELLIGENZA COLLETTIVA E DISTRIBUZIONE NEURONALE:

Alla base delle diverse competenze delle differenti aree del sistema nervoso si colloca LA ORGANIZZAZIONE CHE I DIVERSI NEURONI ASSUMONO RECIPROCAMENTE:

- Nel midollo spinale è presente una quantità di neuroni simile a quella della corteccia cerebrale, ma al midollo spinale sono affidate funzioni completamente DIFFERENTI come la generazione e la gestione del movimento muscolare. Una tale differenza è legata fundamentalmente ALLA DIVERSA DISPOSIZIONE NEURONALE tra le due strutture.
- IL CERVELLETTO è un ottimo esempio di rete interrelazionata, si tratta di una struttura fundamentalmente formata di elementi disposti in un ordine a scacchiera, in particolare le FIBRE MUSCOIDI E RAMPICANTI che si interrelazionano a diverse cellule e fibre proprie del cervelletto.
- La CORTECCIA CEREBRALE presenta una peculiare organizzazione neuronale che le consente di svolgere le funzioni superiori.

Fondamentalmente tutto il sistema nervoso funziona sulla base del concetto di INTELLIGENZA COLLETTIVA: un singolo neurone solo non è capace di generare fenomeni paragonabili a quelli di un sistema complesso come il sistema nervoso centrale.

### LA GUAINA MIELINICA:

La GUAINA MIELINICA, rivestimento lipidico dei neuroni, presenta un ruolo fondamentale nel controllo della velocità della conduzione, in particolare distinguiamo:

- FIBRE MIELINICHE con una imponente guaina isolante.
- FIBRE AMIELINICHE con una guaina sottilissima, visibile unicamente alla osservazione con microscopio elettronico<sup>11</sup>.

Le fibre amieliniche sono chiaramente PIÙ LENTE nel condurre lo stimolo, ma la mielina presenta anche altre funzioni quali:

- protezione.
- nutrizione
- guida alla maturazione del sistema nervoso: la MATURAZIONE COMPLETA DEL SISTEMA NERVOSO a livello di mielinizzazione AVVIENE CIRCA A 20 ANNI.

La diversa VELOCITÀ DI TRASMISSIONE genera chiaramente dei fenomeni di DILATAZIONE E DISPERSIONE TEMPORALE DELLA RICEZIONE, tale dilatazione e dispersione temporale porta ovviamente ad una DILATAZIONE O ALTERAZIONE TEMPORALE DELLA RISPOSTA DELL'ORGANISMO; all'instaurarsi di questo fenomeno contribuisce la organizzazione per moduli del sistema nervoso che genera una serie di vie attraverso le quali IL SEGNALE SI PROPAGA e RIVERBERA.

Altro fattore da prendere in considerazione nell'analisi della velocità di conduzione è sicuramente la DIMENSIONE DEL NEURONE:

- NEURONI PICCOLI hanno ECCITABILITÀ MAGGIORE ma VELOCITÀ DI CONDUZIONE MINORE.
- NEURONI GRANDI hanno ECCITABILITÀ MINORE ma VELOCITÀ DI

<sup>11</sup> nella SCLEROSI MULTIPLA abbiamo una demielinizzazione generalizzata degli assoni, non essendo nota la causa, le terapie al momento sono unicamente aspecifiche.

### CONDUZIONE MAGGIORE.

Come accennato in precedenza la forza dell'encefalo umano è sicuramente legata alla enorme quantità di fibre di connessione che consentono una migliore integrazione dei segnali ricevuti.

### LA GEOMETRIA DEI NEURONI:

ogni neurone è una enorme sede di convergenza e allo stesso tempo di divergenza:

- molti neuroni fanno capo tramite diversi dendriti ad un solo neurone.
- un solo neurone può presentare degli assoni che divergono a tal punto da attivare anche centinaia di neuroni diversi.

La geometria del neurone è strettamente legata alla sua funzione:

- IL MOTONEURONE è una struttura di SUPERCONVERGENZA alla quale arrivano tantissimi stimoli, per questo presenta una GEOMETRIA SFERICA.
- LE CELLULE DEL PURKINJE sono cellule enormi che presentano una POLARITÀ MOLTO CONSIDEREBILE:
  - una enorme quantità di arborizzazioni rivolte verso lo strato dei granuli.
  - un solo prolungamento assonico.

MA TALE ARBORIZZAZIONE È BIPLANARE: non presenta profondità, è quindi possibile DISPORRE UNA ENORME QUANTITÀ DI QUESTE CELLULE UNA DIETRO L'ALTRA.

- CELLULA PIRAMIDALE presenta una serie di dendriti organizzati nei diversi strati della corteccia cerebrale; in particolare distinguiamo:
  - molti dendriti laterali.
  - un lungo dendrite che attraversa l'intera corteccia.
- CELLULA DEL TALAMO: si tratta di un centro di smistamento fondamentale per cui i nuclei qui presenti sono dotati di una enorme quantità di prolungamenti.

Complessivamente nel nostro sistema nervoso, per le caratteristiche sopra descritte, si individuano all'incirca 50-100 tipi di neuroni differenti.

LE CELLULE CORTICALI presentano delle particolarità molto significative; hanno una conformazione cilindrica caratterizzata da:

- dendriti basali, che fanno parte del quinto strato della corteccia, che si diramano a 90°.
- dendriti apicali, che si sviluppano anche a 60° superiormente.

Tali strutture sono essenziali funzionalmente a garantire:

- RISPOSTE AD AUMENTO che presentano origine basale e arrivano dal talamo specifico: ad un incremento dello stimolo in arrivo incrementa anche la risposta associata. SONO ATTIVITÀ TIPICHE DELLA VEGLIA.
- RISPOSTE AD INCREMENTO che sono più superficiali e trovano origine dal talamo intralaminare vale una regola differente: il loro incremento è associato all'AUMENTO DEL RECLUTAMENTO. Sono attività ASSOCIATE AL SONNO O STIMOLANTI L'ADDORMENTAMENTO.

Per quanto riguarda poi la corteccia cerebrale è necessario sottolineare come lo sviluppo colonnare dei neuroni avvenga grazie al supporto strutturale delle cellule della GLIA; in particolare si parla di organizzazione a COLONNE dove distinguiamo:

- MACROCOLONNE anche di centinaia di micron.
- MICROCOLONNE di decine di micron.

La diversa percentuale delle une o delle altre nei due emisferi cerebrali da ad essi delle caratteristiche funzionali differenti;

- L'EMISFERO SINISTRO ELABORA MEGLIO E PIÙ VELOCEMENTE LE INFORMAZIONI.
- L'EMISFERO DESTRO ELABORA MEGLIO ALTRI TIPI DI FUNZIONI IN PARTICOLARE RELATIVE A FENOMENI MNEMONICI E DI RICONOSCIMENTO per esempio dei volti.

i dimorfismi che generano questo tipo di differenze funzionali non non sono ancora completamente noti.

Quello che sappiamo con certezza è che in ogni caso nella attivazione dei due emisferi c'è un ritardo di 30ms: se i potenziali di azione durano circa 1ms, i neuroni lavorano su range dell'ordine di ms, QUINDI 30ms SONO UN INTERVALLO DI CALCOLO SIGNIFICATIVO, circa 30 impulsi.

### **L'ORGANIZZAZIONE MODULARE DEL SISTEMA NERVOSO:**

Il sistema nervoso centrale, quindi, è organizzato fondamentalmente in una SERIE DI MODULI la cui integrità è essenziale a garantire il corretto svolgimento di tutte le funzioni superiori. Per garantire questo tipo di organizzazione sono essenziali le fibre collaterali<sup>12</sup> dei neuroni, tali collaterali sono essenziali per garantire:

- la interrelazione neuronale.
- il mantenimento della COPIA EFFERENTE nei circuiti cerebrali.

### **ALCUNI ESEMPI DI STRUTTURE MODULARI:**

#### **La CORTECCIA CEREBELLARE e L'IPPOCAMPO:**

presentano due strutture molto simili, si tratta infatti di superfici tristratificate ed entrambe risultano associate a funzioni mnemoniche:

- IL CERVELLETTO in particolare svolge funzioni mnemoniche in associazione a funzioni motorie e scarica verso l'area 6.
- L'IPPOCAMPO gioca un ruolo fondamentale nella rievocazione delle memorie emozionali soprattutto e scarica verso l'area 28 del lobo temporale.

Anche la corteccia CEREBRALE presenta una organizzazione stratificata, ma si organizza in sei strati principalmente: tale organizzazione è fondamentale per la funzionalità della corteccia stessa che supporta funzioni RICETTIVE, ELABORATIVE ED EFFERENTI.

#### **LA CORTECCIA CEREBRALE:**

tale struttura è stata molto studiata grazie al IL METODO DEL NISSL che colora unicamente i somi cellulari, non i prolungamenti: con una colorazione di questo tipo possiamo visualizzare le cellule e i nuclei presenti nei diversi strati della corteccia cerebrale. Negli anni sessanta si sviluppò un'idea MODULARE PER COLONNE della strutturazione della corteccia cerebrale: penetrando in maniera parallela all'asse della colonna con un elettrodo, possiamo vedere come tutti i neuroni SONO INTERCONNESSI ALLO STESSO MECCANISMO TALAMO CORTICALE; infatti:

- una fibra in arrivo dal talamo si porta verso una regione relativamente ristretta.
- La fibra in questione tende a distribuire localmente lo stimolo che porta.
- Lo stimolo viene percepito da un CILINDRO DI SOSTANZA CEREBRALE del diametro

<sup>12</sup> Tali collaterali sono state esaminate con la impregnazione argentica studiata da Golgi e tuttora non completamente compresa; non si sa il motivo per cui colori alcuni neuroni e non tutti.



di 100-500 micron.

Ad ulteriori analisi si scoprì inoltre che ad una colonna CORTICALE corrispondono:

- un ingresso in arrivo dal talamo.
- una uscita, o poche uscite, che connettono tale colonna con specifiche regioni corticali.

Si cominciò quindi ad ipotizzare che il neurone singolo, solo, non potesse essere in grado, come invece aveva ipotizzato Cajal, di sostenere le funzioni corticali che RISULTEREBBERO QUINDI AFFIDATE A COLONNE di qualche centinaio di neuroni. Tali colonne tra l'altro risultano evolutivamente molto conservate: il numero di neuroni per colonna è molto simile nel GATTO, nel CANE, nel RATTO e nell'UOMO. A fare la differenza non è quindi la organizzazione del modulo, BENSÌ IL NUMERO DI MODULI PRESENTI.

#### IL FASCIO PIRAMIDALE E LE COLLATERALI:

le collaterali del fascio piramidale si dipartono a 90° dalle fibre principali del fascio stesso e dividono il sistema in unità distinte, tali reticolari hanno la funzione di ASSOCIARE tra loro le VIE DISCENDENTI CON LE VIE RETICOLARI ASCENDENTI in particolare le vie reticolari ascendenti attivanti. La formazione reticolare, come sappiamo, è coinvolta in meccanismi di sonno veglia: la scoperta di questa zona basilare per stabilire che il sonno è un fenomeno attivo e non passivo; infatti se la formazione reticolare è importante per il risveglio, ed è connessa con il sistema discendente piramidale, non PUÒ CHE ESSERE COINVOLTA NEI MECCANISMI DI AUTORISVEGLIO ATTIVO.

Anche in questo caso siamo di fronte ad un sistema di intercomunicazione MODULARE tramite cui:

- la corteccia comunica con la FR tramite le collaterali delle vie piramidali.
- la FR comunica con la corteccia tramite le proiezioni stimolatorie ascendenti.

Per quanto riguarda il sonno ricordiamo che si tratta di una fase elaborativa, non una fase priva di attività cerebrale: durante il sonno si solidificano spesso fenomeni di plasticità spesso legati a fenomeni mnemonici; il sistema di induzione del sonno sarebbe quindi modularmente associato alle aree che si occupano della memorizzazione come l'ippocampo.

#### IL NUCLEO DEL NERVO IPOGLOSSO:

il nervo ipoglosso innerva i muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua (eccetto palatoglosso e palatofaringeo) e presenta struttura modulare.

#### LA FORMAZIONE RETICOLARE:

anche la formazione reticolare risulta composta di diverse parti, in particolare ricordiamo:

- IL GRUPPO CENTRALE coinvolto:
  - nella sua parte superiore nei fenomeni di ATTIVAZIONE CORTICALE tramite proiezioni reticolo-talamo-corticali molto diffuse.
  - Nella sua parte inferiore nei fenomeni di CONTROLLO DEI MUSCOLI ANTIGRAVITARI e quindi in rapporto con il midollo spinale.
- IL RAPE MAGNO strettamente coinvolto:
  - nella induzione del sonno tramite la SEROTONINA<sup>13</sup>.
  - nella inibizione del dolore, soprattutto SI TRATTA DI VIE DISCENDENTI.
- IL LOCUS CERULEUS coinvolto tramite proiezioni sia rostrali che caudali.

<sup>13</sup> Nell'infante per primi quattro mesi di vita non è presente la strutturazione del sonno: questo è dovuto al fatto che tale sistema non è ancora attivo e correttamente strutturato.

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

- AREE RETICOLARI LATERALI coinvolta in funzioni viscerali quali assunzione di cibo e controllo autonomo di parametri vitali.
- FORMAZIONE PARAMEDIANA essenziale per la coordinazione dei movimenti laterali degli occhi.
- AREA POSTREMA chemocettore fondamentale soprattutto per i fenomeni emetici.

L'organizzazione modulare della formazione reticolare e il controllo discendente da parte della reticolare stessa delle afferenze che conducono il dolore, genera una DICOTOMIA tra LA NOCICEZIONE e la PERCEZIONE DEL DOLORE dove la prima è la percezione elettrica dello stimolo, la seconda è invece la percezione soggettiva: in questa seconda categoria è necessario considerare anche COMPONENTI EMOZIONALI soprattutto ed ESPERIENZE PASSATE. L'INTERFACCIA TRA LA PERCEZIONE DEL DOLORE E IL CONTROLLO DELLO STESSO DAL PUNTO DI VISTA EMOZIONALE è FONDAMENTALE nella pratica clinica.

### IL MIDOLLO SPINALE:

come sappiamo il midollo spinale è organizzato a livello di sezione in questo modo:

- farfalla di sostanza grigia.
- sostanza bianca periferica.

Queste diverse parti sono organizzate per moduli: la sostanza GRIGIA nelle 11 lamine di rexed, la sostanza bianca nei cordoni anteriore, posteriore e laterali.

### IL CERVELLETTO:

il cervelletto è formato da 5 tipi di neuroni e due tipi di fibre afferenti organizzate a scacchiera, in particolare:

- le FIBRE MUISCOIDI disposte PARALLELAMENTE dalla origine più diversa.
- Le FIBRE RAMPICANTI PERPENDICOLARMENTE e provenienti dalle olive bulbari.

i due sistemi si incrociano a 90° generando, si pensa, una serie di vie obbligatorie fondamentali per il controllo della trasmissione dell'impulso.

### IL NUCLEO DEL SETTO:

presenta una struttura a CIPOLLA ed è fondamentale per il controllo della funzionalità dell'IPPOCAMPO a sua volta fondamentale per i fenomeni di memorizzazione; anche questo complesso risulta quindi organizzato in modo MODULARE<sup>14</sup>.

### LE AFFERENZE LEMINSCALI:

tali afferenze si portano nel VPL seguendo un apposito ordine:

- fibre superiori diventano posteriori.
- fibre inferiori diventano anteriori.

In questo modo si originano dei CLASTERS, raggruppamenti di neuroni, ad organizzazione tipicamente modulare.

### **LE FIBRE NERVOSE:**

oltre alla diversa struttura dei moduli che costituiscono il sistema nervoso centrale è necessario

<sup>14</sup> In particolare si possono individuare NEURONI, coinvolti in tali meccanismi, IN GRADO DI PRODURRE ACETILCOLINA tramite colorazioni apposite legate alla presenza di enzimi particolari, la colorazione è detta ChAT.

Fonti encefaliche di acetilcolina sono in particolare:

- nuclei di MAYNARD.
- Area di BROCA.
- Nuclei SETTALI.



## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

ricordare come la diversa struttura delle fibre nervose sia strettamente associata alla ATTIVITÀ CONDUTTRICE DELLE FIBRE STESSE, in particolare il diverso calibro delle FIBRE è STRETTAMENTE ASSOCIATO ALLA CAPACITÀ DI CONDUZIONE DELLE STESSE<sup>15</sup>.

Ricordiamo in particolare che:

- fibre a CALIBRO MINORE presentano:
  - velocità, conduttanza minori.
  - impedenza maggiore.
- Fibre a CALIBRO MAGGIORE presentano:
  - velocità e conduttanza maggiori.
  - impedenza minore.

### **SINDROMI LEGATE ALLO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO:**

LA SINDROME DI DOWN, L'AUTISMO, LA SINDROME DI WILLIAMS sono tutte patologie legate a fattori genetici ma che vanno inevitabilmente ad interferire con lo sviluppo del sistema nervoso centrale.

#### L'AUTISMO:

L'autismo, patologia che genera seri problemi relazionali, è strettamente associato a problemi dello sviluppo dendritico e ha poco o nulla a che fare con fattori ambientali. Numerose alterazioni anatomofisiologiche si possono riscontrare:

- A LIVELLO DELL'IPPOCAMPO in particolare in quell'area che da origine alle le fibre nervose del CIRCUITO DI PAPEZ, tali modificazioni si traducono in una DEPAUPERAZIONE DELLA POPOLAZIONE CELLULARE; il settore in questione viene detto Ca3 e rappresenta una sede di smistamento per stimoli diretti:
  - verso il circuito di papez.
  - tramite le collaterali di Shephard, all'IPPOCAMPO, in particolare verso l'area Ca1, depositaria dei fenomeni associati alla memoria<sup>16</sup>.
- A LIVELLO DEL CERVELLETTO: un adulto autistico presenta i medesimi problemi descritti per la zona Ca3 dell'ippocampo ma a livello CEREBELLARE<sup>17</sup>: il cervelletto è tradizionalmente associato a livello funzionale alla coordinazione motoria o a funzioni comunque non comportamentali, ma esso risulta fortemente alterato IN QUESTA PATOLOGIA DEL COMPORTAMENTO. Questa evento, che potrebbe sembrare insolito, si spiega ricordando come una sequenza di movimenti, soprattutto se coordinata e finalizzata, si svolge A SEGUITO DI UNA ATTIVITÀ MENTALE della quale sembra sia depositario anche il cervelletto. Oggi sappiamo che nell'uomo, contrariamente a quanto avviene nell'animale, il cervelletto risulta associato a funzioni quali:
  - la pianificazione ed elaborazione di movimenti.
  - La generazione di effetti e modulazioni prosodiche delle frasi<sup>18</sup>.Inoltre nel bambino la capacità di muoversi correttamente nello spazio costruisce l'unico mezzo di esplorazione del mondo che lo circonda, il movimento è il passaporto per il mondo conoscitivo.

Il bambino autistico in linea generale presenta dei comportamenti peculiari:

- mostra indifferenza ai rimproveri.

<sup>15</sup> Ricordiamo in particolare la capacità del nodo senoatriale e del fascio di Hiss di rallentare la conduzione nervosa onde regolare la funzionalità ventricolare.

<sup>16</sup> A prescindere dalla particolare situazione delle persone autistiche lesioni della circuitaria dell'ippocampo generano la impossibilità di generare nuovi ricordi.

<sup>17</sup> un tumore del verme cerebellare, un astrocitoma, può comprimere le strutture visive del lobo occipitale e possono manifestarsi tramite problemi di vista inizialmente. Le cellule gliali, potendosi riprodurre, possono dare fenomeni di natura neoplastica.

<sup>18</sup> Il paziente CEREBELLARE perde completamente il senso prosodico della frase.

- Interagisce in modo anomalo.
- Parla in modo ossessivo di un singolo argomento.
- Indica le sue esigenze utilizzando le mani dell'adulto.
- Ripete le parole dette da altri.
- Si comporta in modo insolito.
- Partecipa a giochi o a qualsiasi cosa unicamente in presenza di un adulto.
- Ride e fa rumori fuori luogo.
- Non interagisce e gioca con altri bambini.
- Maneggia spesso oggetti non ludici per giocare.
- Non guarda negli occhi.
- Non ha iniziativa nel gioco.
- Preferisce le strade abitudinarie.
- Presenta **SPESSE UN TALENTO ARTISTICO O MATEMATICO** particolarmente consistente, ma raramente lo condivide con altri.

Le alterazioni anatomiche alla base di una tale patologia sono tanto consistenti che spesso si parla di **CERVELLO AUTISTICO**.

È noto ad oggi che anche l'autismo, come numerosissime altre patologie, si caratterizza per la presenza di:

- **FATTORI GENETICI** predisponenti.
- **FATTORI AMBIENTALI** che giocano un ruolo determinante.

ma non è ancora ben chiaro quali siano le strutture neuronali difettive in questi individui. Una delle teorie più accreditate riguarda i **NEURONI SPECCHIO**, cioè quei neuroni che di fatto consentono all'individuo:

- di sviluppare **EMPATIA** rispetto ad altri individui.
- comprendere le intenzioni delle altre persone.
- facilitare i processi di apprendimento.

in particolare questi neuroni sembra si attivino sia nel momento in cui un individuo esegue una azione, sia nel momento in cui assista alla esecuzione della azione stessa.

### TEORIE RELATIVE ALLE DISFUNZIONI DELL'AUTISMO:

le disfunzioni legate all'autismo sono state storicamente spiegate fondamentalmente sulla base di due teorie (una terza, relativa a carenze affettive durante la crescita, non viene ad oggi considerata attendibile), in particolare:

- **TEORIA ANATOMICA:** questa teoria si basa sulla osservazione, eseguita a livello anatomopatologico e diagnostico, che gli individui affetti da autismo presentano una **IPOTROFIA** delle strutture cerebellari. Il cervelletto sicuramente è connesso con alcuni aspetti funzionali che nella malattia autistica risultano mancanti o danneggiati, d'altro canto i sintomi legati ad una disfunzione cerebellare traumatica, e non quindi connatale, non si avvicinano a quelli di un paziente autistico.
- **TEORIA FISIOLÓGICA:** questa teoria si basa prevalentemente sulla osservazione del comportamento dei bambini autistici e sostanzialmente attribuisce tutte le problematiche legate alle disfunzioni autistiche ad una **MANCANZA DI ELABORAZIONE DI UNA TEORIA DELLA MENTE**: la teoria della mente sarebbe quella capacità che ogni individuo sano presenta di elaborare delle proiezioni e fare delle previsioni relativamente al comportamento di altre persone. Sarebbe insomma quel complesso di circuiti che ci consente di immedesimarci nei panni degli altri.

### I NEURONI SPECCHIO:

i neuroni specchio sono neuroni molto particolari: furono per la prima volta studiati nel 1990 a Parma da un ricercatore italiano, Giacomo Rizzolatti, e dai suoi collaboratori, nella scimmia, dalle ricerche di questi studiosi emerse l'esistenza di neuroni la cui attività è legata sia alla esecuzione di una azione, sia alla visione

## Giordano Perin; fisiologia II: neuroscienze 1: introduzione

della esecuzione di quella data azione. Questi neuroni, che nella scimmia si attivano principalmente per stimoli legati ad una azione vera e propria, nell'uomo si attivano anche, per esempio, in relazione al dolore, sia provato direttamente, sia visto provare da altri. Dal punto di vista della localizzazione questi neuroni si possono trovare nell'uomo:

- nella corteccia frontale, in particolare in relazione alle aree di moto.
- nel giro del cingolo.
- nel lobo dell'insula.
- giro angolare.

Già in precedenza era stata ipotizzata una BASE NEURONALE INNATA PER LA IMITAZIONE DEL COMPORTAMENTO, unica base capace di GIUSTIFICARE DI FATTO LA CAPACITÀ DEL BAMBINO APPENA NATO DI APPRENDERE TANTE COSE TANTO RAPIDAMENTE. Allo stesso modo è possibile ipotizzare, anche se questo non è stato provato, che la presenza di tale impianto atto a garantire la capacità del bambino di imitare le altre persone possa essere fondamentale per:

- l'apprendimento della lingua.
- l'apprendimento della empatia.
- l'interpretazione del comportamento altrui.

e molti altri aspetti associati in qualche modo all'autismo.

### LE ONDE MU:

tramite pratiche di tipo encefalografico è possibile monitorare la attività di alcune onde emesse e prodotte da neuroni encefalici. È nota da molto tempo l'esistenza di onde che:

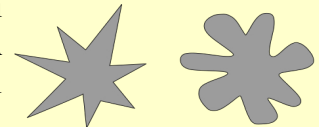
- si spengono mentre una persona esegue un movimento intenzionale, di qualsiasi tenore esso sia.
- si spengono nel momento in cui una persona veda eseguire un movimento intenzionale.

tramite ELETTOENCEFALOGRAMMA è stato possibile osservare che in molti bambini autistici, la scomparsa delle onde mu si verifica UNICAMENTE DURANTE LA ESECUZIONE DELLA AZIONE e non durante la visione della azione.

### CONSEGUENZE DELLA TEORIA DEI NEURONI SPECCHIO:

la teoria dei neuroni specchio giustifica alcuni dei sintomi meno noti dell'autismo come per esempio:

- il fallimento del bouba kiki test: si tratta di un test di associazione di suoni e forme. Questo test prevede la associazione tra il suono BOUBA all'immagine tondeggiante e il suono KIKI all'immagine spigolosa: nei soggetti normali la associazione è netta, nei soggetti autistici questo non avviene o comunque la preferenza è molto meno evidente.
- l'incapacità di comprendere METAFORE: fondamentalmente il bambino autistico è INCAPACE DI COMPNDERE IL SIGNIFICATO NON LETTERALE DELLA METAFORA che viene presa letteralmente.



questi stessi sintomi sono stati registrati in individui che presentano lesioni DEL GIRO ANGOLARE, una particolare regione encefalica che sembra sia strettamente associata con i sistemi di visione, udito e tatto.

### POSSIBILI TRATTAMENTI:

a seguito della elaborazione della teoria dei neuroni specchio sarebbe possibile con un semplice elettroencefalogramma testare la effettiva mancanza di attività dei neuroni specchio, detto questo potrebbe essere possibile:

- impostare terapie comportamentali già in età infantile, prima della emersione, intorno normalmente ai 2-4 anni, dei sintomi tipici dell'autismo.
- impostare terapie basate sul biofeedback.
- impostare terapie farmacologiche: sembra che nello sviluppo dei neuroni specchio e nella loro attività siano coinvolti dei particolari neuromediatrici sui quali sarebbe possibile impostare una effettiva terapia farmacologica. Un candidato di interesse testato solo sperimentalmente potrebbe

essere l'MDMA altrimenti nota come ecstasi: tale sostanza, se trattata adeguatamente, potrebbe divenire un ottimo farmaco per il trattamento dei sintomi dell'autismo.

#### IL COINVOLGIMENTO DELL'AMIGDALA:

L'amigdala è una piccola parte dell'encefalo umano dotata di importantissime funzioni: ha la capacità di controllare la risposta fisica ad uno stimolo di natura emotiva. Uno stimolo in arrivo alla amigdala viene inviato:

- alle restanti parti del sistema limbico.
- alla corteccia soprattutto associativa, la corteccia frontale.
- al sistema nervoso autonomo tramite l'ipotalamo.

L'attivazione da parte della amigdala del sistema nervoso AUTONOMO soprattutto SIMPATICO ha una ulteriore funzione di regolazione a feedback sul sistema nervoso corticale:

- incrementare la risposta ad uno specifico stimolo emozionale.
- silenziare altri stimoli provenienti dalle regioni limitrofe.

la funzione della amigdala è in ogni caso quella di REGOLARE in senso LIMITATIVO risposte emotive ed istintive eccessive.

Una mancanza dei sistemi di controllo associati alla AMIGDALA è chiaramente associata ad UN INCREMENTO DELLA RISPOSTA EMOZIONALE ALLO STIMOLO: l'unico modo per quantificare effettivamente tale fattore è quello di commisurare tramite appositi misuratori il LIVELLO DI SUDORAZIONE PERIFERICA INDOTTO DA UNO STIMOLO che risulta molto aumentato nei bambini autistici. Disfunzioni di questo tipo, evidenti ma non estreme, potrebbero essere causate da SOVVERTIMENTI DELLE STRUTTURE DI CONNESSIONE TRA I SISTEMI VISIVO, AMIGDALOIDEO E ASSOCIATIVO FRONTALE, fenomeni capaci di generare sovvertimenti di questo tipo potrebbero essere legati a focolai epilettici. Attraverso studi retrospettivi è stato possibile mettere in evidenza come UN TERZO DEI BAMBINI AFFETTI DA AUTISMO SIA ANDATO INCONTRO, durante l'infanzia, A FENOMENI DI NATURA EPILETTICA NEL LOBO FRONTALE; se si pensa poi che spesso questi fenomeni vengono sottostimati, la associazione tra i due fenomeni potrebbe essere estremamente significativa.

#### CONSEGUENZE DELLA TEORIA RELATIVA ALLA AMIGDALA:

questa teoria potrebbe spiegare numerosi dei sintomi caratteristici dell'autismo quali:

- le risposte eccessive di questi bambini a stimoli di diversa natura.
- l'evitare lo sguardo.
- comportamenti aggressivi o difensivi ingiustificati.

potrebbe avere esiti significativamente positivi il tentativo di DIMINUIRE LA TEMPESTA EMOZIONALE del bambino tramite per esempio DISPOSITIVI CAPACI DI RISPONDERE IN MODO SPECIFICO AD INCREMENTI DELLA SUDORAZIONE CUTANEA.

## LA MATURAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:

Si tratta di un processo fondamentale per la acquisizione delle corrette funzioni del sistema nervoso centrale e che si protrae nel tempo fino ai 20-25 anni di età.

### **LA MATURAZIONE DELLA GUAINA MIELINICA:**

diverse zone dell'encefalo mielinizzano in tempi differenti, sicuramente tra le prime zone a mielinizzare ricordiamo:

- area motrice primaria.
- area sensitiva primaria.
- area uditiva primaria.
- area visiva primaria.
- aree associate alla emozione: subiculum e zone dell'ippocampo soprattutto.

LA ATTIVAZIONE DI TALI AREE È ALLA BASE DELLA CAPACITÀ DI INTERAGIRE CON IL MONDO: queste zone della corteccia vengono sottoposte a stimolazioni molto consistenti anche prima della nascita e a maggior ragione successivamente.

LE AREE che invece MATURANO CON IL TEMPO sono:

- aree superassociative, in particolare le aree di brodman sette e cinque.
- corteccia temporale superiore, utile soprattutto nel riconoscimento dei volti<sup>1</sup>.
- aree del giro cingolato.
- aree prefrontali.

la lenta evoluzione e mielinizzazione di queste aree è legata ai fenomeni tipici della ADOLESCENZA, in particolare si sviluppano durante questo periodo AREE ASSOCIATIVE FRONTOLIMBICHE e LIMBICOFRONTALI.

La maturazione dei SISTEMI MOTORI STESSI segue una sequenza temporale, in particolare:

- radici motorie.
- radici sensitive.

maturano con l'età anche le vie PONTO CEREBELLARI la cui evoluzione si manifesta soprattutto nella acquisizione di una camminata normale<sup>2</sup>.

A TRE ANNI il GROSSO DELLE MIELINIZZAZIONI è COMUNQUE PRESENTE:

la crescita più significativa avviene generalmente tra i tre mesi e i tre anni, in questo periodo L'ENCEFALO UMANO È ESTREMAMENTE PLASTICO.

### **DARWINISMO NEURONALE:**

Fondamentalmente l'evoluzione del sistema nervoso centrale è associata a due fenomeni:

- lo sviluppo dei dendriti e la mielinizzazione dei fasci.
- La morte dei neuroni non utili: i neuroni stessi si selezionano in un fenomeno di DARWINISMO NEURONALE per cui muoiono o meno sulla base degli stimoli che ricevono e sulla base degli obiettivi che raggiungono.

### **COLTURE CELLULARI DI NEURONI:**

è possibile far crescere dei neuroni prelevati a soggetti giovani inserendoli in un TERRENO DI COLTURA e testando la loro capacità di crescita a seguito di differenti stimoli:

- all'aggiunta di NGF (nerve growth factor) si sviluppano.

<sup>1</sup> prosopagnosia: si tratta della incapacità del paziente di riconoscere i volti, vede, ma non è capace di riconoscerlo.

<sup>2</sup> lesioni di queste vie generano problemi soprattutto da questo punto di vista, SI PARLA DI ATASSIA.

- All'aggiunta di GLUTAMMATO E ASPARATATO si sviluppano: questi due composti vengono percepiti da recettori specifici detti NGFr, tali molecole hanno la capacità di generare SPINE DENDRITICHE, o comunque di stimolarne la formazione.

Si osserva che nella crescita in vitro capita che un neurone emetta delle collaterali, se tali collaterali non servono VENGONO POTATE, ELIMINATE: questo avviene sulla base della legge di Murray per cui la somma dei cubi delle sezioni figlie deve essere uguale al cubo della sezione madre; se le sezioni sono più grandi, una o più sono destinate a scomparire.

I DENDRITI quindi possono subire fenomeni di:

- SPROUDING ovvero di fioritura
- PROUDING ovvero di potatura.

se questo tipo di fenomeni non si verificano il neurone risulta ISOLATO da qualsiasi fattore di crescita ed è destinato a morire.

Nella sindrome autistica, precedentemente descritta, le modificazioni STRUTTURALI DEI DENDRITI SONO LEGATE A TURBE NEUROCHIMICHE: tali turbe generano le DIFFERENZE ANATOMICHE CHE GENERANO L'AUTISMO.

Fattori di crescita che possono essere alterati in associazione a date patologie sono:

- NGF o nerve growth factor.
- BDNF brain derived neurotrophic factor.
- NT3 neurotrophic factor 3.
- NT4/5 neurotrophic factor 4/5.

Tali fattori sono capaci di ATTIVARE LA CRESCITA NEURONALE e di GUIDARLA in processi simili a quelli chemiotattici adottati dal sistema immunitario. Ricordiamo anche l'esistenza di molecole come:

- le SEMAFORINE: si tratta di molecole CAPACI DI BLOCCARE LA CRESCITA NEURONALE IN UNA DIREZIONE SPECIFICA.
- Le CELLULE CORRIDOIO: sono cellule gliali disposte a formare un canale o una strada che GUIDA LA CRESCITA NEURONALE verso la direzione corretta.

Per un essere vivente possedere una maggiore quantità di MATERIA GRIGIA e DI FIBRE NERVOSE genera chiaramente un incremento delle capacità intellettive<sup>3</sup>, ricordiamo infatti che ad un maggior numero di NEURONI corrispondono:

- un maggior numero di elaboratori.
- un maggior numero di connessioni.
- una maggiore possibilità di fenomeni di plasticità neuronale.

I RAMI EVOLUTIVI alla base dei quali si trova la nostra origine, possiamo scoprire come i nostri PROGENITORI PIÙ IMMEDIATI siano scoiattoli, topi, insettivori, fino alle SCIMMIE: questo è visibile soprattutto in relazione al numero delle dita delle propagini. Alle spalle dell'homo sapiens ci sono numerosissime specie animali del genere homo o del genere australopithecus: la SPINTA EVOLUTIVA HA FINITO PER FAVORIRE UNA MAGGIORE DIMENSIONE DELLA SCATOLA CRANICA E DEL CERVELLO IN ESSA CONTENUTO.

LA CORTECCIA CEREBRALE si è evoluta nel corso del tempo in modo molto significativo: partendo dagli anfibi e spostandoci verso gli uomini, si individua in modo chiaro UN NOTEVOLE

<sup>3</sup> Alla base della estinzione dei dinosauri potrebbe esserci anche il rapporto tra il volume dell'animale e il cervello: un uomo di 70 kg ha circa 1000g di cervello mentre le dimensioni dei dinosauri appaiono mastodontiche soprattutto se relate alla dimensione MINIMA del cervello.



INCREMENTO DEL VOLUME CORTICALE e delle STRATIFICAZIONI CORTICALI; in particolare a tale fenomeno hanno contribuito diversi geni quali:

- FOXP2 è un gene molto importante in quanto strettamente associato alla COMUNICAZIONE: sembra che la capacità comunicativa nell'uomo sia da attribuire a mutazioni piccole, anche puntiformi, di diversi geni tra cui questo.
- AHI1 sembra essere associato alla capacità di intercomunicazione talamocorticale e alla sua mutazione sono associati problemi di natura COMPORTAMENTALE AUTISTICA.

### **LO SVILUPPO EMBRIONALE DEL SNC:**

l'origine del sistema nervoso<sup>4</sup> è da imputare ad una evoluzione organizzata dell'ECTODERMA; tale fenomeno trova la sua origine già a partire dalla terza settimana di vita embrionale. A dimostrare la stretta associazione tra ectoderma e sistema nervoso ricordiamo che:

- le malattie del derma sono asimmetriche come il SNC.
- numerosi neuroni sono capaci di SECERNERE in modo molto simile alle ghiandole:
  - sia a livello ASSONICO IN GENERALE, per esempio il nucleo ambiguo che produce acetilcolina che viene secreta a livello cardiaco.
  - sia a livello DEI NUCLEI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE che producono e secernono ormoni a livello della neuroipofisi.

LA MATURAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO in particolare dipende in modo molto stretto dalla presenza di fattori CHIMICI la cui origine si colloca molto spesso nell'ENDODERMA: tali fattori sono veicolati dal mesoderma ed emergono in particolare a partire dalla terza settimana, anzi possiamo dire che è proprio l'induzione endo e meso dermica che porta l'ectoderma a DIFFERENZIARSI nelle due distinte direzioni:

- verso la cute e il sistema ghiandolare.
- verso il sistema nervoso.

I FATTORI CHIMICI coinvolti in questo meccanismo induttivo sono soprattutto due:

- FGF-2 (fibroblast growth factor-2) che oltre a stimolare la crescita dei FIBROBLASTI stimola la evoluzione NEURONALE.
- EGF (epidermal growth factor) che oltre a stimolare la maturazione delle cellule ENDOTELIALI stimola l'evoluzione NEURONALE.

LE CELLULE GLIALI presentano fondamentalmente due derivazioni:

- LA GLIA NORMALE deriva dall'ectoderma.
- LA MICROGLIA deriva dal mesoderma.

A questo proposito è importante ricordare come il contributo del sistema VASCOLARE sia essenziale per nutrire la crescita e lo sviluppo dell'encefalo: la trama angioplastica di proliferazione del circolo cerebrale deve procedere in parallelo allo sviluppo del sistema nervoso stesso, tramite il sangue infatti si innestano nel sistema nervoso LE CELLULE DELLA MICROGLIA. IL CORRETTO DEPOSITO ED EVOLUZIONE DELLA MICROGLIA gioca un ruolo fondamentale rispetto allo sviluppo del SNC:

- protegge il sistema nervoso.
- controlla la produzione di FATTORI NO GO.

questi ultimi sono coinvolti soprattutto nei meccanismi di RIPARAZIONE di un nervo a seguito di LESIONI; tale processo si gioca sul bilancio tra due fattori:

<sup>4</sup> a livello dermatologico gran parte della malattie sono ASIMMETRICHE così come il funzionamento del SNC

- a seguito della lesione la componente a valle MUORE, ma la degradazione di tale struttura libera fattori CHEMIOTATTICI che attirano la parte integra.
- È LA MICROGLIA A PRODURRE FATTORI NO GO CHE BLOCCANO LA RICRESCITA del nervo.

### **LA NEUROIMMUNOLOGIA:**

il sistema nervoso e il sistema immunitario SONO STRETTAMENTE LEGATI TRA LORO in particolare in relazione a fasi embriologiche comuni: il MESODERMA induce da un lato l'ectoderma a svilupparsi e dall'altro da vita a tutti i sistemi di difesa del nostro organismo.

LE CELLULE STAMINALI PRESENTI ALL'INTERNO DEL NOSTRO ENCEFALO si aggirerebbero intorno al 3% DEL COMPLESSO DEL NOSTRO SISTEMA NERVOSO e sono state localizzate NEL GIRO DENTATO DELL'IPPOCAMPO. Queste cellule, che potremmo definire NEUROBLASTI, potrebbero essere stimolabili ed utilizzabili, tuttavia avremmo bisogno operativamente di:

- sostanze chimiche capaci di attivarli.
- sostanze chimiche capaci di FARLI MIGRARE verso la zona interessate.
- sostanze chimiche capaci di FARLE INTEGRARE con il sistema nervoso locale.

I pochi esperimenti fatti sono stati realizzati unicamente a livello dell'ippocampo, dove si collocano tali cellule con percorsi di migrazione minimi, al momento non è infatti possibile generare fenomeni di migrazione di entità considerevole.

UNA LESIONE ISCHEMICA A LIVELLO CEREBRALE può presentare unicamente due cause:

- ◆ OCCLUSIONE DI UNA ARTERIA CEREBRALE una delle tre, trombotica o embolica.
- ◆ ARRESTO CARDIACO O OCCLUSIONE CORONARICA: le sequele di un arresto cardiaco, infatti, non portano tanto a danneggiamento del CUORE quanto piuttosto a MORTE DEL TESSUTO CEREBRALE.

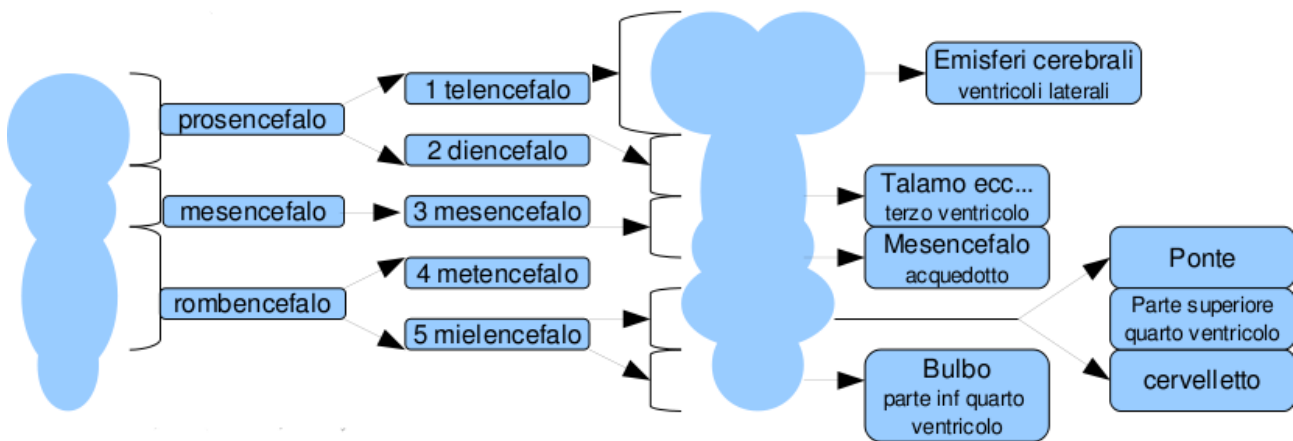
Il fenomeno ischemico conseguente ad una lesione di questo tipo sembra CAPACE DI ATTIVARE QUESTE CELLULE STAMINALI QUIESCENTI; a livello biochimico non sappiamo quale sia la effettiva causa della attivazione, tuttavia stimolo a questo fenomeno potrebbero essere:

- aumento della acidità e della anidride carbonica.
- Produzione di prostaglandine e ossido nitrico.
- altri fattori di natura metabolica per esempio.

### **LO SVILUPPO DELL'ENCEFALO:**

l'encefalo si sviluppa attraverso numerose trasformazioni e modificazioni strutturali, in particolare:

- da una struttura lineare si passa ad una struttura vescicolare composta di tre-cinque parti a seconda del periodo di sviluppo, in particolare:
  - lo stadio a tre vescicole, intorno al terzo mese di vita, caratterizzato dalla presenza di prosencefalo, mesencefalo e rombencefalo.
  - Lo stadio a cinque vescicole, intorno al quinto mese di vita, caratterizzato dalla presenza di telencefalo, diencefalo, mesencefalo, metencefalo e mielencefalo.

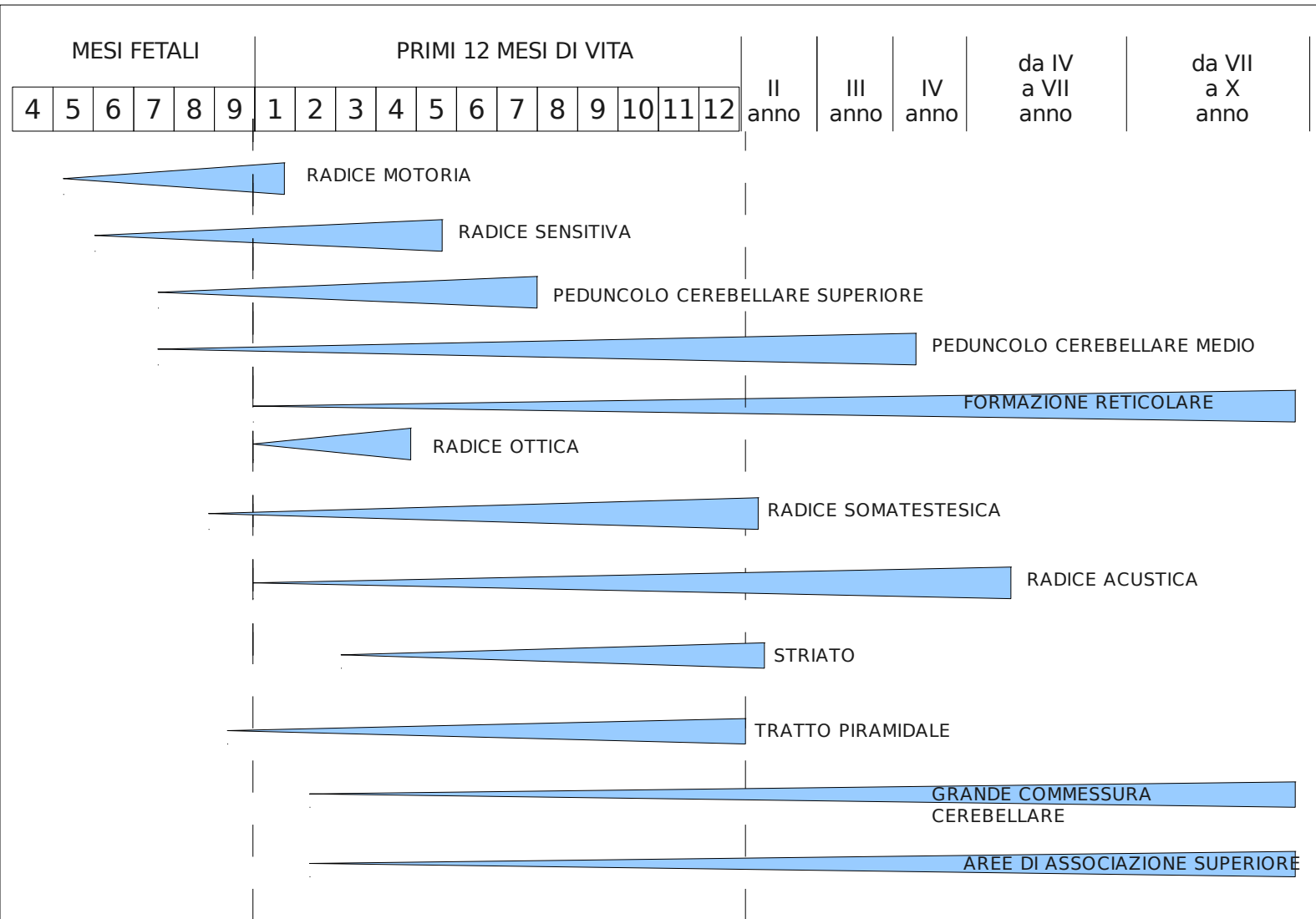


- a SEI MESI si cominciano a sviluppare le prime scissure, in particolare la **SCISSURA DEL SILVIO** ma non solo, molti ritengono che a questo punto dello sviluppo cominci la vera vita reattiva del feto. In questo periodo si sviluppano anche delle **DIFFERENZE ANATOMICHE NOTEVOLI TRA I DUE EMISFERI** come il giro di Heschl o **PLANUM TEMPORALE**: si tratta di una regione nella parte sinistra dell'encefalo, in particolare della parte più alta del lobo temporale, corrispondenti alle aree uditive. A seguito dello sviluppo di queste e altre aree dal sesto mese in poi il piccolo diviene partecipe dei rumori che lo circondano. L'intersoggettività tra mamma e neonato nasce da questo legame che si stabilisce già a sei mesi di sviluppo, a questo punto infatti:
  - le cellule cerebrali del feto ricevono suoni che sono quelli della mamma.
  - l'ambiente viene percepito unicamente tramite quanto la madre fa e compie che ovviamente è correlato all'ambiente che la circonda.
- **AD OTTO MESI** compare la **SCISSURA DI ROLANDO** la cui regione è essenziale:
  - anteriormente per i processi percettivi e motori e sono strettamente associati alla programmazione del movimento ma anche alla capacità di elaborare nuove idee.
  - posteriormente per i processi di ricezione degli stimoli e il controllo importantissimo della loro modulazione.
- a nove mesi, a livello anatomico superficiale, l'encefalo è fondamentalmente completo.

Alla nascita abbiamo cento miliardi di neuroni: per poter raggiungere una tale quantità si devono verificare fenomeni mitotici nell'ordine di 250.000 unità al minuto.

**TRA 3 MESI E TRE ANNI:**

L'aumento **VOLUMETRICO PIÙ CONSISTENTE** a livello encefalico si riscontra in questo periodo e porta ad un aumento di **PESO DI 600g**, il più considerevole nel corso della vita dell'individuo.



### LA POSIZIONE RELATIVA DELLE PARTI DELL'ENCEFALO:

la posizione relativa delle diverse parti dell'encefalo sono fondamentali per le misurazioni NEUROCHIRURGICHE essenziali in sala operatoria: la forma brachicefalica o dolicefalica dell'individuo è strettamente associata alla posizione relativa delle componenti encefaliche:

- un dolicefalico presenta degli organi posti maggiormente verso il piano mediano
- un brachicefalico presenta al contrario una distribuzione delle componenti encefaliche più discosta dal piano mediano stesso.

### SPROUDING E PRUDING DURANTE LO SVILUPPO:

sappiamo che nel corso del nostro sviluppo i nostri neuroni producono e recidono prolungamenti neuronali in grande quantità: lo sviluppo di tali prolungamenti è essenziale a garantire ai neuroni del nostro SNC il raggiungimento dei TARGET di innervazione, nel momento in cui il target non sia raggiunto, il neurone è destinato a morire.

Possiamo sperimentare questo fatto studiando la reazione di un embrione di pulcino alla rimozione o alla aggiunta di un arto:

- **PRIMA FASE:** si rimuove ad un pulcino l'abbozzo di una delle due zampe e si lascia che lo sviluppo proceda:
  - è stato rimosso il target.
  - Non si sono fatte modifiche a livello del midollo spinale dove si collocano i motoneuroni relativi a quel particolare arto.

Al termine dello sviluppo SI SCOPRE CHE A LIVELLO DELLA PARTE CORRISPONDENTE ALL'ARTO SUL MIDOLLO SPINALE NON CI SONO MOTONEURONI: la RIMOZIONE DEL TARGET ha PROVOCATO LA MORTE DEI NEURONI CHE DOVEVANO INNERVARLO.

- **SECONDA FASE:** viene impiantato l'arto rimosso all'embrione come arto chimera (cioè come un terzo arto) su un secondo embrione di pulcino:
  - è stato aggiunto un target.
  - Non si sono fatte modifiche a livello del midollo spinale dove si collocano i motoneuroni relativi a quel particolare arto.

Alla nascita il pulcino PRESENTA TRE ZAMPE: DAL LATO IN CUI È STATO PIANTATO L'ARTO CHIMERA IL NUMERO DEI MOTONEURONI È MAGGIORE RISPETTO AL CONTROLATERALE; abbiamo generato un EXTRATARGET dando alla competitività dei neuroni una possibilità in più di raggiungere un target adeguato. Non si tratta, chiaramente, di una situazione fisiologica, ma tale risultato dimostra che nell'individuo NORMALE si attua UNA RIDUZIONE DELLA RIDONDANZA NEURONALE: all'aumentare della superficie-target incrementa del 20% la sopravvivenza neuronale.

Sperimentalmente anche togliendo gli occhi ad un embrione di topo non abbiamo sviluppo neuronale del nervo ottico; in particolare:

- di esporta l'occhio di sinistra all'embrione di topo.
- Si osserva che a livello dell'emisfero destro NELL'AREA VISIVA PRIMARIA viene persa una enorme quantità di diramazioni.

Se però elimino il CORPO GENICOLATO LATERALE, molto importante per l'area visiva, HO UNA DEGENERAZIONE MOLTO MENO CONSISTENTE DELLE FIBRE OTTICHE, viene infatti eliminato unicamente UNO DEI QUATTRO CANALI CHE VEICOLANO LO STIMOLO VISIVO all'AREA VISIVA PRIMARIA, gli altri tre sono infatti:

- ◆ nucleo soprachiasmatico, responsabile dei ritmi circadiani tramite il fascio RETINOTALAMICO.
- ◆ il TRATTO OTTICO ACCESSORIO attraverso cui le afferenze visive arrivano al VERME DEL

#### CERVELLETTO.

- ◆ la via del PRETETTO e quindi del COLLICOLO SUPERIORE: si tratta del sistema PULVINAR-LLP, il complesso dei nuclei talamici più importanti che integrano le afferenze visive con quelle tattili; si tratta di nuclei associativi che non fanno quindi parte né dei nuclei a proiezione diffusa intralaminari né dei nuclei a proiezione specifica.

Il neurone dovrebbe raggiungere il proprio target tramite il prolungamento del proprio assone, evidentemente il TARGET INVIA DEI SEGNALI IN VIA RETROGRADA che vengono percepiti dal neurone e:

- se mancano il neurone muore.
- se ci sono il neurone li segue, li raggiunge e, raggiunto il suo target, si ferma.

l'assone quindi anche se dal punto di vista ELETTRICO è monodirezionale, dal punto di vista della COMUNICAZIONE NON LO È, infatti risponde alla stimolazione inviata dal target.

FONDAMENTALMENTE POSSIAMO DIRE CHE IL SISTEMA NERVOSO ADULTO NON NASCE PER SOVRAPPOSIZIONE DI ELEMENTI, BENSÌ DALLA LORO RIMOZIONE E REGOLAZIONE: risulta indispensabile eliminare la ridondanza eccessiva che si ha alla nascita onde perfezionare la capacità di trasmissione del sistema nervoso.

Ad uno studio al MICROSCOPIO ELETTRONICO del dendrite si può osservare come questo sia costituito di ELEMENTI DI TIPO FILAMENTOSO; si tratta di:

- canalicoli interni che vengono chiamati NEUROTUBULI.
- alternati a NEUROFILAMENTI.

L'intera struttura è tenuta insieme da MAP (microtubule adhesion proteins): si tratta di una trama strutturale estremamente sottile e molto importante dal punto di vista strutturale. La mancanza di stimoli in arrivo al dendrite ATTIVA DELLE CHINASI in UN PROCESSO cAMP DIPENDENTE CHE ELIMINA I MICROTUBULI E DESTRUTTURA LA FIBRA NERVOSA. Alla mancanza dello stimolo non si attiva lo sviluppo di questo tipo di neuroni: lasciare la sinapsi inattiva IN GENERALE porta ad una ATTIVAZIONE DELLE CHINASI CHE ELIMINANO LA POLIMERIZZAZIONE DEI MICROTUBULI.

#### IL NEUROPILO:

Con il termine NEUROPILO si intende indicare la parte dinamica del sistema nervoso, in particolare includiamo in tale definizione:

- spine dendritiche.
- terminali sinaptici.

tutto quanto ha capacità plastica, esclusi, quindi, soma neuronale e glia.

#### LA MORTE NEURONALE PROGRAMMATA:

la morte delle cellule nervose è programmata nella misura in cui il target non viene raggiunto o è presente una competizione sinaptica nella quale il neurone che perde è destinato alla morte: in questo processo sappiamo che non è presente nessun fattore predisponente o programmatico, ma il processo di per sé è strettamente associato a fattori di natura AMBIENTALE. NEL CORSO DELLA VITA DELL'UOMO È NATURALE UNA PERDITA DEL 50% DEI NEURONI; possiamo dire che:

- normalmente perdiamo una grande quantità di neuroni al giorno e la perdita può essere compensata dall'esercizio e allenamento neuronale.
- sostanze come le droghe e l'alcohol incrementano considerevolmente i fenomeni di MORTE

#### NEURONALE.

- La morte neuronale è **SUPPLITA DALLA ATTIVAZIONE DI FENOMENI DI PLASTICITÀ** che **RENDONO I CIRCUITI RIMASTI PIÙ ATTIVI**.

Ma se i neuroni muoiono è importante sottolineare che con essi la memoria non muore: i fenomeni mnemonici sono **DISTRIBUITI** e si organizzano in una **RETE DIFFUSA**, non solo in un luogo, quindi anche alla morte di un neurone o di un circuito, non si perde il ricordo<sup>5</sup>.

LA MORTE DELLA CELLULA può avvenire a livello molecolare per tre motivi:

- **LA LIBERAZIONE DI MOLECOLE PRESENTI NEI LISOSOMI.**
- **LE TANATINE:** si tratta di proteine che vengono mantenute sotto controllo nella cellula, ma se liberate a livello citoplasmatico portano alla morte della cellula per apoptosi.
- **IL CALCIO**, che nella cellula è posto sotto il controllo di numerosissimi enzimi, **PUÒ PORTARE AD APOPTOSI DELLA CELLULA.**

Gli studi di **WADSWORTH** furono essenziali a questo proposito, in particolare lo studioso osservò il midollo spinale di individui deceduti e notò che:

- il midollo spinale presenta plasticità differente sulla base della attività sportiva svolta da individui differenti.
- tra diverse attività motorie si hanno modelli differenti di midollo.

Fondamentalmente notò che le abilità motrici sono strettamente collegate in parallelo con lo sviluppo **DEL NEUROPILO SPINALE**.

Sembra che anche **L'ACQUISIZIONE DI ABILITÀ NON MOTORIE** sia associata proprio a questi fenomeni di plasticità.

#### **COMPLESSIVAMENTE QUINDI possiamo dire che:**

- c'è una produzione alla nascita di un quantitativo non necessario di neuroni, circa il **20%** in più, variabile a seconda delle diverse regioni del sistema nervoso.
- una gran parte dei sistemi di eliminazione dei neuroni risulta attivo durante lo sviluppo ed **ELIMINA LE CELLULE NEURONALI CONNESSE IN MANIERA INAPPROPRIATA.**
- è essenziale la presenza di **FATTORI TROFICI** che consentono la genesi di fenomeni di **DARWINISMO NEURONALE.**

Quindi complessivamente la **PLASTICITÀ DEL SISTEMA NERVOSO E DEL SUO SVILUPPO È LEGATO AL FATTO CHE PARTE DELLA POPOLAZIONE NEURONALE VIENE ELIMINATA.**

#### **LA CRESCITA DI UNA FIBRA NERVOSA:**

nel definire la fibra nervosa in evoluzione si utilizza il termine **filopodio**: tale nome deriva dalla particolare conformazione filamentosa che la fibra in evoluzione assume. Il movimento delle cellule nervose e lo sviluppo delle cellule nervose è legato a:

- molecole di adesione che permettono alla fibra di interagire con quanto la circonda

#### L'EVOLUZIONE DELLA FIBRA:

L'ASSONE presenta, già prima di essere completo, alcune proteine strutturali fondamentali:

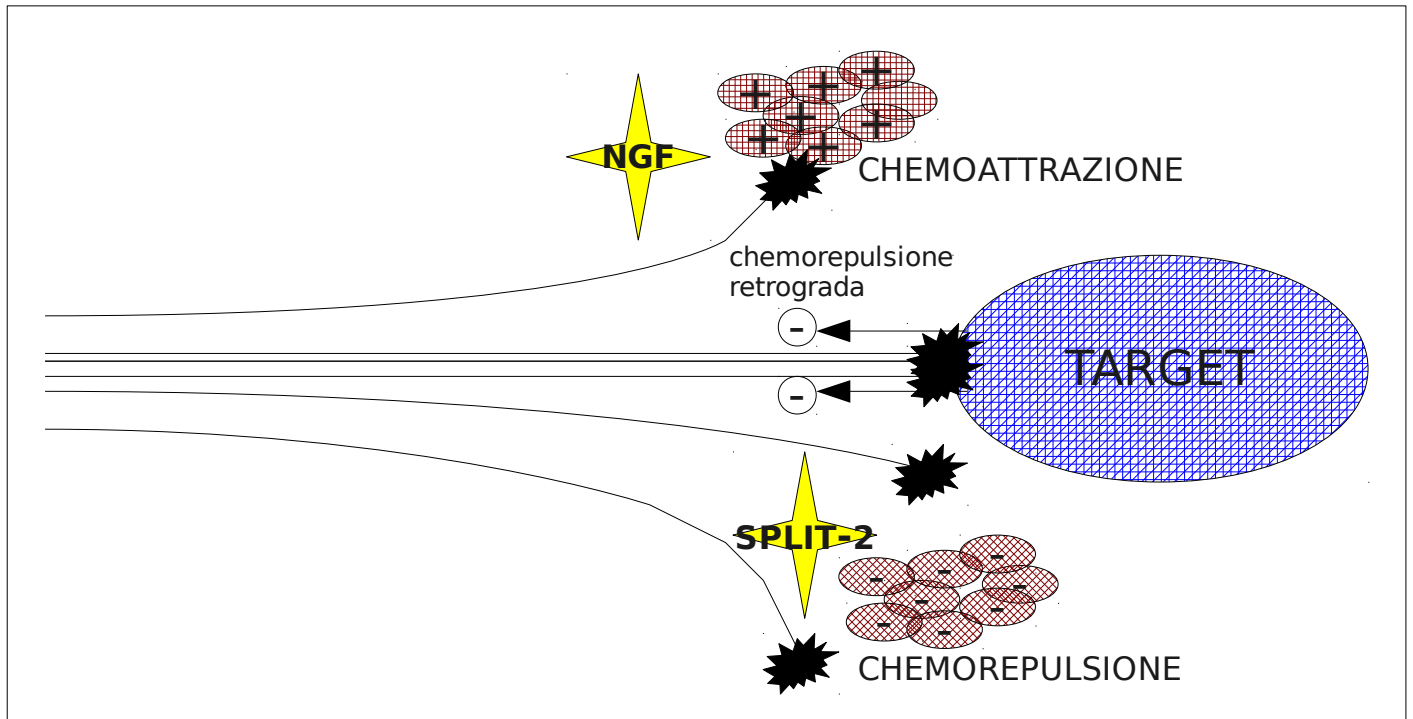
- **MT** microtubuli.
- **NF** neurofilamenti.

proteine chinasi sintetizzate nella terminazione assonica vengono inviate verso il **SOMA NEURONALE** e **TRASMETTONO LO STATO DEL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET**, cioè

<sup>5</sup> il fenomeno stesso è una prova del fatto che la memoria è un fenomeno molto diffuso.

se sia stato o meno raggiunto. Il raggiungimento del TARGET prevede l'instaurarsi di fenomeni di **ATTRAZIONE** e **REPULSIONE** essenziali a garantire il corretto indirizzamento delle fibre neuronali stesse:

- fattori di **CHEMOATTRAZIONE** COME NGF e molti altri.
- Le **SEMAFORINE** che bloccano lo sviluppo neuronale.
- Fattori di **CHEMOREPULSIONE** mediati molto spesso da una proteina detta **SPLIT-2**



Il supporto **STRUTTURALE** alla crescita dell'assone sembra associato alla presenza di una molecola **ACTINICA**: LA **F ACTINA**, fibrillare; tale molecola si organizza diversamente a seconda dello stimolo che il neurone riceve:

- se il target viene raggiunto in modo corretto la **ACTINA** tende a polimerizzare e **RAFFORZARE LA SUA FUNZIONE STRUTTURALE**.
- se il target non viene raggiunto in modo corretto, si assiste a **DEPOLIMERIZZAZIONE DI QUESTO TIPO DI STRUTTURE**.

Fondamentalmente la fibra procede per tentativi nella sua crescita fino al raggiungimento del target.

#### ALCUNI FATTORI DI CRESCITA NEURONALE:

Tra i vari fattori di crescita ricordiamo, oltre a quelli già citati, la presenza di fattori quali:

- **neuropeptide Y** coinvolto nei fenomeni di erezione.
- **sostanza P** coinvolto anche nei meccanismi di sensibilità al dolore.
- **colecistochinina duodenale**.
- **LE INTERLEUCINE**: questi fattori interessano tra l'altro anche:
  - **L'INCREMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA** agendo a livello ipotalamico
  - **INCREMENTO DELLA SONNOLENZA**.

Nella seguente tabella sono riportati alcuni dei più importanti fattori a capacità neurotrofica:



NEUROTROFINE		
	NGF	nerve growth factor
	BDNF	Brain-derived neurotrphic factor
	NT-3,4,5	Neurotrophins 3,4,5

FATTORI NEUROPOIETICI		
	CDF/LIF	cholinergia differetiation factor/leukemia inhibitory factor
	CNTF	ciliary neurotrophic factor
	ONC	oncostatin M
	GPA	growth promoting activity
	MANS	membrane neurotransmitter timulating factor
	SGF	sweat gland factor
FATTORI NEMATOPOIETICI		
	GCSF	granulocyte colony stimulating factor
	IL 1,2,611	interleukins
FATTORI DI CRESCITA		
	EGF	epidermal growth factor
	FGF	fibroblast growth factor
	TGF	transforming growth factor
	TNF	tumor necrosis factor
	IGF	insulinlinke growth factor
NEUROPEPTIDES		
	ACTH	adenocorticotropic hormone
	CGRP	calcitonin gene releated peptide
	CAP2	cardioacceleratory peptide 2
	CCK	cholecystokinin
	CRF	corticotropin releasing factor
	ENK	enkefalin
	GAL	galain
	LHRH	luteinizing hormone releasing hormone
	NPY	neuropetide Y
	NT-3,4,5	neurotensin
	PHI	peptide histidine isoleucine
	SOM	somatostatin
	SP	substance P
	VP	vasopressin
	VIP	vasoactive intestinal peptide
NEUROTRASMETTITORI		
	Ach	acetylcholine
	5HT	serotonin
	CAP2	catecholamine

NEUROPEPTIDI CHE INTERESSANO IL SISTEMA NERVOSO:

- colecistochinina.
- Vip.



- Secretina.
- Insulina.
- Glucagone.

IL SISTEMA GASTROENTERICO è strettamente associato all'encefalo, in particolare ricordiamo alcuni fattori:

- il senso della FAME e della SAZIETÀ è strettamente associato alla presenza di NEURONI GLUPENICI.
- Spesso a patologie di natura neuronale sono associate PATOLOGIE QUALI IPER O IPO FAGIE.

### **LA NEUROGLOBINA:**

si tratta del terzo fattore dopo emoglobina e mioglobina a potere ossigenofissatore; tale molecola:

- assomiglia alla mioglobina strutturalmente.
- Si trova unicamente dentro l'encefalo.
- LEGA REVERSIBILMENTE L'OSSIGENO.

La sua presenza è fondamentale nel MANTENERE UN CERVELLO ATTIVO E CAPACE DI AGIRE mantenere tutto l'encefalo ossigenato in modo costante.

# 01-LA FUNZIONE NEURONALE



## L'ECCITABILITÀ NEURONALE E IL POTENZIALE DI AZIONE

La straordinaria attività svolta del nostro sistema nervoso si basa sul fatto che il TESSUTO NERVOSO È ECCITABILE. Le cellule eccitabili, a qualsiasi organo o apparato appartengano, sono tali in quanto sono POLARIZZATE: tra interno ed esterno della membrana cellulare si viene a generare una differenza di potenziale, variabile normalmente a riposo da -40mV a -95mV. La bioelettricità è generata di fatto DA MOVIMENTI DI IONI IN SOLUZIONE che si spostano tra I DUE LATI DELLA MEMBRANA, si tratta di una eccitabilità generata da atomi e in particolare da 7 ioni:

- cinque positivi: potassio, protone, sodio, calcio, magnesio.
- due negativi: cloro e fosfato.

Tali ioni sono poi disposti in diversi comportamenti del nostro organismo e divisi tra loro DA MEMBRANE CELLULARI CAPACI DI DISCRIMINARNE LA IDENTITÀ.

### **FORZE CHE REGOLANO IL PASSAGGIO DI IONI ATTRAVERSO LA MEMBRANA:**

il termine FILTRO SELETTIVO sottointende il fatto che la membrana cellulare presenti una capacità di CONTROLLO ATTIVA rispetto al flusso di ioni in soluzione. Uno ione è sottoposto fondamentalmente a due tipi di forze:

- **GRADIENTI CHIMICI** legati a movimenti delle molecole che si portano dalla ZONA PIÙ CONCENTRATA A QUELLA MENO CONCENTRATA; influiscono a questo livello:
  - il moto browniano degli ioni e le collisioni casuali che vengono a generarsi a seguito di esso.
  - la legge di Fick relativa alla diffusione delle molecole attraverso membrane.
- **GRADIENTI ELETTRICI** generati dalla presenza di ioni non diffusibili e vevoli unicamente per gli ioni stessi.

È quindi ovvio che se LE DUE FORZE ELETTRICA e CHIMICA SONO EQUIVALENTI, lo ione sta fermo: utilizzando quindi l'equazione di NERNST è possibile ricavare IL POTENZIALE DI EQUILIBRIO DI UNO IONE che altro non è se non il potenziale per quello ione nel momento in cui le due forze elettrica e chimica si equivalgono:

- possiamo valutare la forza ionica cui uno ione è sottoposto tramite la seguente equazione:

$$\text{Lavoro} = W = Z \cdot E \cdot F = \text{valenza ionica} \cdot k \text{ di faraday} \cdot \text{voltage transmembrana}$$

- possiamo valutare la forza chimica cui uno ione è soggetto tramite l'equazione:

$$W = R \cdot T \ln \frac{[i] \text{ esterno}}{[i] \text{ interno}}$$

POSSIAMO QUINDI DIRE CHE IN UNA SITUAZIONE DI EQUILIBRIO per uno ione le due

forze debbano essere equivalenti quindi:

$$Z \cdot E \cdot F = R \cdot T \ln \frac{[i] \text{ esterno}}{[i] \text{ interno}}$$

Ma da questa uguaglianza possiamo ricavare, noti i valori di concentrazione e la valenza dello ione (nonché tutte le costanti implicate), il POTENZIALE DI EQUILIBRIO per lo ione i:

$$E_i = \frac{R \cdot T}{Z \cdot F} \cdot \ln \frac{[i] \text{ esterno}}{[i] \text{ interno}}$$

IL POTENZIALE DI MEMBRANA REALE non arriva mai a livello del potenziale di equilibrio CALCOLATO per il potassio: questo succede in quanto è sempre attiva LA POMPA SODIO POTASSIO ATP ASI che innalza di 7mV il potenziale di membrana a riposo rispetto a quello di equilibrio calcolato da Nernst per il potassio. ANCHE NELLE CELLULE PIÙ ECCITABILI NON SI ARRIVA MAI AD UN POTENZIALE TANTO BASSO, -97mV.

#### LA STRUTTURA DELLA MEMBRANA CELLULARE:

La membrana cellulare è un mosaico di due strati fosfolipidici idrofobi attraversabili solo da molecole liposolubili; riconosciamo tuttavia la presenza di proteine intrinseche ed estrinseche che possono alterare la permeabilità di questo tipo di struttura.

I CANALI IONICI sono canali selettivi attraverso cui possono passare ioni, la selettività è legata:

- Alla differenza strutturale dei canali.
- Alla idratazione degli ioni presenti in soluzione che è inversamente proporzionale al peso molecolare degli ioni stessi.

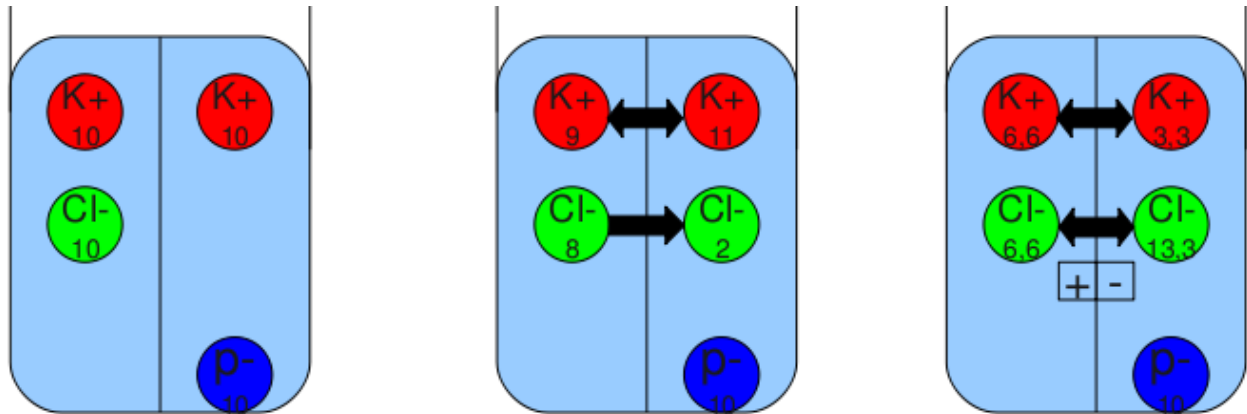
La chiave insomma della selettività del canale sta nelle differenti dimensioni dello ione idratato. distinguiamo quindi:

- CANALI SELETTIVI.
- CANALI NON SELETTIVI.

Questo sistema risulta profondamente conservato nelle diverse specie evolute: si pensa questo sia dovuto ad una ancestrale necessità di separare l'ambiente interno dall'ambiente esterno isolando alcuni ioni, come sodio e cloro, all'esterno e intrappolandone alcuni all'interno, come il potassio.

#### GENESI E MANTENIMENTO DEL POTENZIALE DI MEMBRANA:

Come accennato in precedenza la genesi del potenziale di membrana è dovuta alla presenza di anioni indiffusibili di natura PROTEICA all'interno della cellula: la presenza di tali anioni ad alto peso molecolare genera chiaramente dei movimenti di cationi e anioni che perdurano fino al raggiungimento del potenziale di equilibrio che, chiaramente, viene mantenuto in modo DINAMICO:



### IL MANTENIMENTO DEL POTENZIALE DI MEMBRANA:

Il mantenimento del potenziale di membrana è garantito dalla presenza di POMPE AD ATP, fenomeni cioè attivi, che agiscono principalmente su SODIO e POTASSIO mantenendo il potenziale di membrana a livelli ideali. Fondamentale a questo proposito è la POMPA SODIO POTASSIO AD ATP.

### LA NEGATIVITÀ INTRACELLULARE:

Tutte le cellule di tutti gli organismi presenti in natura presentano un potenziale di membrana e la sua assenza non è compatibile con la vita.

I VEGETALI si nutrono tramite processi di fotosintesi clorofilliana che rendono possibile la ORGANICAZIONE DEL CARBONIO, ma anch'essi presentano, ovviamente, un metabolismo nel quale sono coinvolti ACIDO CARBONICO E ACQUA. Per le cellule vegetali la POMPA HATPasi è fondamentale quanto lo è per noi la POMPA SODIO POTASSIO AD ATP in quanto garantisce il mantenimento del potenziale di membrana. Come accennato in precedenza, in assenza di potenziale di membrana, non è possibile garantire i sistemi di trasporto.

LE MEMBRANE CELLULARI NON SONO SIMMETRICHE sappiamo infatti sono formate:

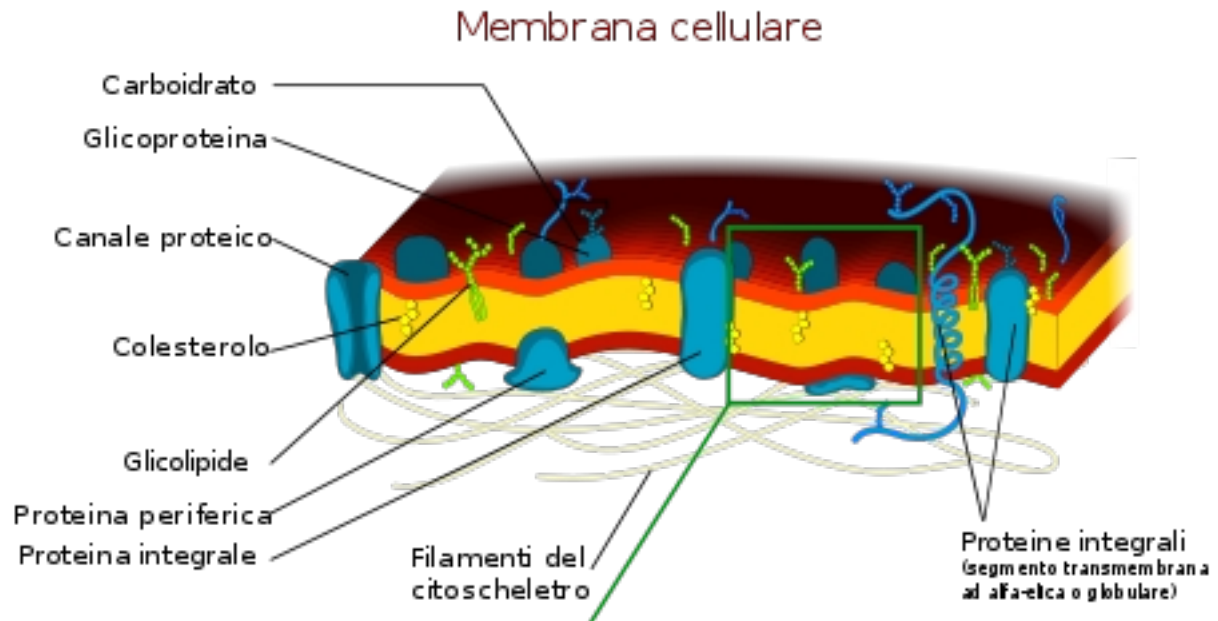
- di una parte esterna.
- una parte idrofoba intermedia.
- Di una parte interna.

A LIVELLO DELLA PARTE IDROFOBA troviamo:

- FORI che consentono il passaggio di molecole come l'acqua e molte altre, e che si aprono, ovviamente, sulle due superfici interna ed esterna.
- CANALI che presentano una permeabilità differente ai diversi ioni, in relazione alla loro idratazione, per questo:
  - il sodio FILTRA MENO in quanto è più IDRATATO.
  - il potassio FILTRA MAGGIORMENTE in quanto è meno idratato.

i canali non possono essere visti con i nostri mezzi di ingrandimento, si ipotizza che un canale ionico presenti:

- un foro che oltrepassa tutta la sua struttura.
- due aperture.
- un sistema di chiusura costituito da proteine globulari ancorate al canale che possono CHIUDERE O APRIRE IL CANALE STESSO.



IL FLUSSO EFFETTIVO dipende poi fondamentalmente da due fattori:

- CAPACITATIVO relativo alla capacità della membrana di isolare gli ambienti interno ed esterno.
- RESISTIVO legato alla resistenza che uno ione incontra nel passare attraverso un canale ionico.

I POTENZIALI DI MEMBRANA CALCOLATI SECONDO NERNST come forze passive per i due ioni principali, cioè sodio e potassio, sono:

- -97 per il potassio:
  - il gradiente di concentrazione spinge verso l'uscita.
  - Il gradiente elettrico spinge verso l'entrata dello ione.
- +67 per il sodio: tale ione viene spinto verso l'interno sia dal gradiente di concentrazione sia dal gradiente elettrico. Giunti ad un potenziale elettrico di +67mV a livello della membrana il FLUSSO NETTO DEGLI IONI SODIO SI BLOCCA.

È stato possibile dimostrare tutto questo tramite il VOLTAGE CLAMP: si tratta di una tecnica che consente di modificare il potenziale delle cellule inviando all'interno delle stesse un elettrodo che porta degli ioni; mediante queste tecniche è stato possibile:

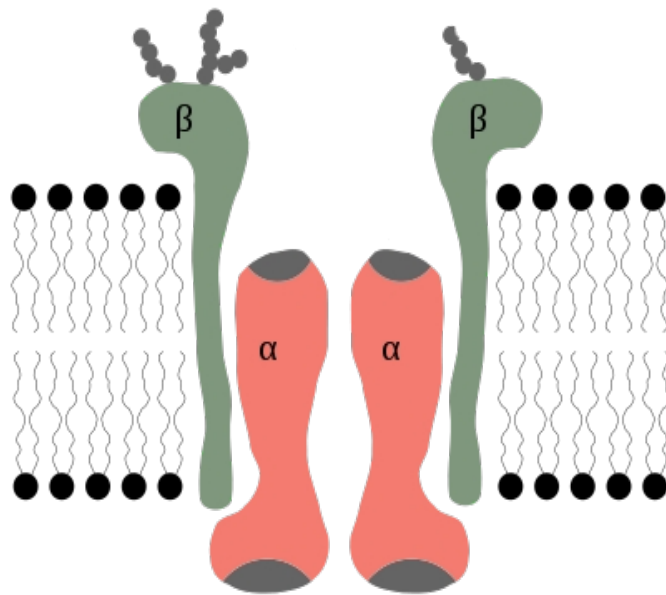
- inoculare IONI SODIO fino a raggiungere un potenziale di +67mV.
- mettere la cellula in contatto con ioni SODIO MARCATI.

Si osserva quindi che GLI IONI MARCATI NON ENTRANO.

PROCESSI ATTIVI coinvolti nel controllo di questo fenomeno sono soprattutto la POMPA SODIO POTASSIO AD ATP, nella quale la cellula IMPIEGA IL 33% DI TUTTO L'ATP PRODOTTO; la pompa sodio potassio ad ATP svolge numerose diverse funzioni, in particolare:

- ◆ controlla il potenziale di membrana.
- ◆ Consente l'ingresso glucosio amminoacidi grazie al gradiente sodio.
- ◆ Contiene l'uscita glucosio amminoacidi grazie al gradiente sodio.
- ◆ Regola il bilancio idrico cellule in particolare in relazione alla idratazione degli ioni sodio e

potassio.



La subunità alfa è dotata di attività catalitica ATP asica e svolge la maggior parte delle funzioni, la subunità beta ha principalmente funzione di supporto.

la pompa sodio potassio ad ATP è, come noto, il risultato della fusione tra due pompe filogeneticamente più antiche:

- POMPA AL POTASSIO tipica dei primi batteri.
- POMPA AL CALCIO del reticolo sarcoplasmatico.

questo sistema di trasporto attivo sarebbe semplicemente IL RISULTATO DELLA SOMMAZIONE STRUTTURALE DEI DUE SISTEMI SOPRA DECRITTI.

### LE CORRENTI IN SOLUZIONE:

Uno stimolo di questo tipo si propaga unicamente grazie alla presenza di IONI IN SOLUZIONE che consentono l'instaurarsi di CORRENTI ELETTRICHE: la corrente elettrica in soluzione non è veicolata certo da ELETTRONI ma da CONDUTTANZE IONICHE. in soluzione il percorso degli ioni segue quello CONVENZIONALE della corrente, cioè da positivo a negativo:

- IL POTASSIO si porta verso il CATODO che è negativo ALL'ESTERNO DELLA MEMBRANA che stimolata dalla apertura dei canali al sodio.
- IL SODIO quando entra penetra nella cellula verso il polo negativo.

### CAPACITÀ E RESISTENZA DELLA MEMBRANA:

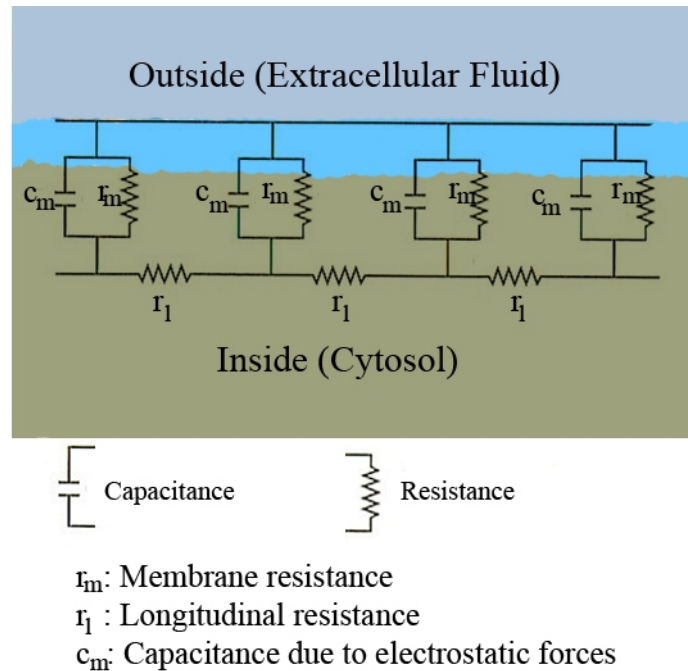
LA MEMBRANA PLASMATICA presenta uno strato idrofobo bilaminare di 50 angstrom di spessore, presentando una tale struttura la membrana si può comportare come un CONDENSATORE e quindi OSTACOLARE IL PASSAGGIO DEGLI IONI.

Il circuito equivalente di una membrana è formato di tre fattori importanti:

- differenza di potenziale della membrana che genera il movimento degli ioni e le correnti.
- un CONDENSATORE capace di ACCUMULARE CARICHE che è la membrana cellulare stessa.
- la RESISTENZA al flusso di ioni attraverso la membrana che è data dai CANALI IONICI.

A SEGUITO DELL'ARRIVO DI UNO STIMOLO il potenziale viene mutato e gli ioni devono FRONTEGGIARE FENOMENI DI CAPACITÀ E DI RESISTENZA per ripristinare l'equilibrio normale.





COMPLESSIVAMENTE si verificano fenomeni di questo genere continuamente sulle membrane cellulari:

- una VARIAZIONE DEL POTENZIALE legata per esempio all'insorgenza di uno stimolo, ATTIRA CARICHE ELETTRICHE, cioè ioni, VERSO LA MEMBRANA.
- LA MEMBRANA INTRAPPOLA GLI IONI DA UNO DEI DUE LATI VISTE LE SUE PROPRIETÀ CAPACITIVE.
- L'accumulo di ioni GENERA UNA CORRENTE ELETTRICA che NON PREVEDE IL PASSAGGIO DI CARICHE.
- SI GENERA UNA DIFFERENZA DI POTENZIALE ai due lati della membrana.
- LA DIFFERENZA DI POTENZIALE STIMOLA CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI che SI APRONO E CONSENTONO IL PASSAGGIO DEGLI IONI.

QUINDI alla base della apertura del canale C'È UN FENOMENO CAPACITATIVO LOCALE.

#### SPERIMENTALMENTE:

è possibile testare la qualità delle membrane cellulari da questo punto di vista utilizzando delle cariche elettriche artificiali; per esempio ponendo una carica catodica (negativa) fuori dalla membrana cellulare:

- ◆ il potassio viene spinto ad uscire.
- ◆ si accumulano cariche che la SCHERMATURA della membrana blocca e accumula con la sua CAPACITÀ.
- ◆ Si genera UNA DIFFERENZA DI POTENZIALE.
- ◆ LA DIFFERENZA DI POTENZIALE PORTA ALLA APERTURA DEI CANALI AL SODIO.

Alla base di questo fenomeno, indotto artificialmente, si colloca IL POTENZIALE DI MEMBRANA GENERATO DALL'ACCUMULO DI CARICHE

#### I CANALI IONICI:

##### IL CANALE:

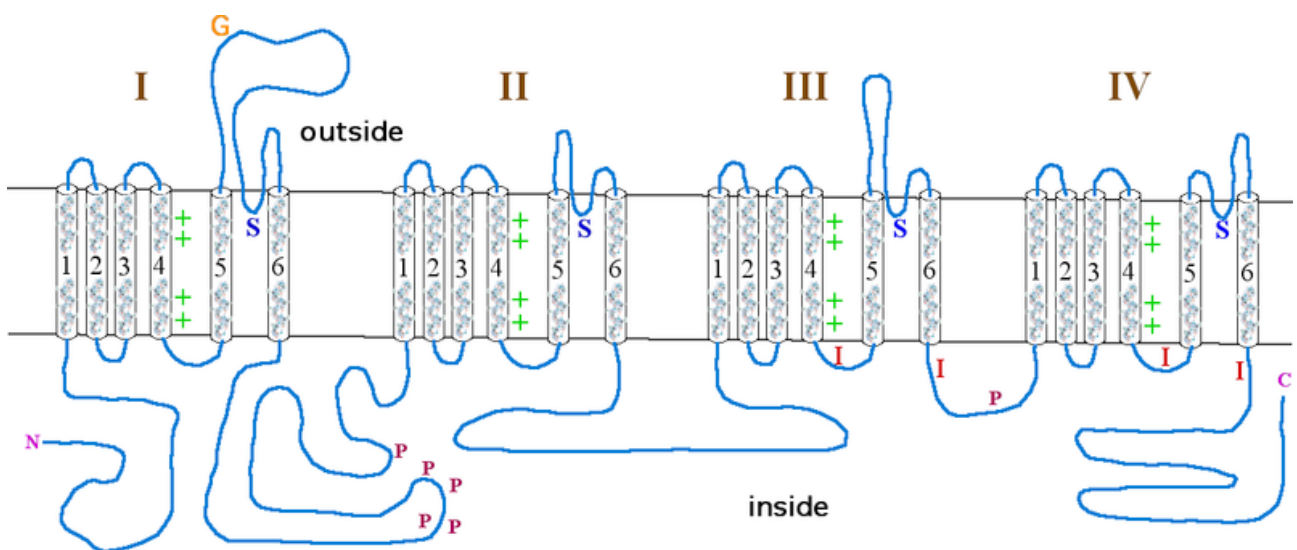
Strutturalmente il CANALE IONICO è una glicoproteina costituita di amminoacidi carichi; possiamo distinguere:

- CANALI A PORTA ELETTRICA si tratta di canali che si aprono a seguito di una stimolazione di natura ELETTRICA: questi canali sono sensibili ai fenomeni sopra descritti rispetto al potenziale di membrana.
- CANALI A PORTA CHIMICA che si aprono invece a seguito di una stimolazione da parte di un LIGANDO.

IL CANALE AL SODIO È UN ESEMPIO TIPICO DI CANALE A PORTA ELETTRICA: si tratta di una glicoproteina<sup>1</sup> individuata in particolare tramite tecniche di IMMUNOFLUORESCENZA: il canale non risulta, viste le sue dimensioni, visibile, ma possiamo marcare tossine o anticorpi specifici per quel canale di modo da poterne studiare la funzione e la posizione. SI TRATTA DI UNA PROTEINA:

- di elevato peso molecolare.
- Costituita di QUATTRO SUBUNITÀ COSTITUITE DI DIVERSI DOMINI.
- nelle A LIVELLO DELLE SUBUNITÀ SOPRA DECRITTE troviamo DEI SEGMENTI DETTI S4 che presentano:
  - una struttura ricca in amminoacidi carichi.
  - Una sensibilità ionica notevole.

Tali subunità sono alla base del meccanismo di apertura e chiusura voltaggio dipendente del canale.



#### IL BLOCCO DEL CANALE SODIO:

GLI ANESTETICI LOCALI<sup>2</sup> sono strettamente compatibili con le FIBRE DI PICCOLO CALIBRO, veicolo generalmente del dolore, e non con fibre di calibro maggiore, questo è legato alla diversa mielinizzazione e dimensione delle fibre stesse. Normalmente un anestetico penetra nel canale sodio e:

- non altera la genesi capacitativa del potenziale che dovrebbe aprire il canale.
- blocca il passaggio di ioni anche se il canale risulta aperto.

<sup>1</sup> la massima parte dei veleni animali come la tetrodotossina o altre molecole BLOCCANO IL CANALE AL SODIO IMPEDENDO LA NASCITA DI POTENZIALI DI AZIONE.

<sup>2</sup> caine in generale lidocaina, xilocaina ecc...

Viene insomma inibito il passaggio dello ione.

LA TETRODOSSINA agisce in modo analogo direttamente sul CANALE SODIO bloccandolo in modo definitivo e impedendo il passaggio di ioni attraverso di esso.

### **IL CATAELETTROTONO:**

Abbiamo visto come complessivamente lo stimolo elettrico sia legato alla presenza di CATODI e che gli ioni, come accennato in precedenza, si MUOVONO SECONDO IL SENSO CONVENZIONALE DELLA CORRENTE, cioè:

- per cariche POSITIVE verso il CATODO.
- Per cariche NEGATIVE verso L'ANODO.

A seguito della formazione di un FENOMENO COME QUELLO PRECEDENTEMENTE DESCRITTO SI ASSISTE ALLA FORMAZIONE DI UN NUOVO DIPOLO, a seguito della apertura di un canale infatti:

- l'interno della membrana diviene positivo.
- l'esterno della membrana diviene negativo.

mentre le zone circostanti presentano polarità inversa, quindi:

- se l'interno della membrana diviene positivo in un punto e permane negativo in un punto vicino, si genererà una CORRENTE ELETTRICA verso il secondo punto.
- se l'esterno della membrana è positivo, come di norma, in un punto e diviene negativo in un punto vicino, si genererà una CORRENTE ELETTRICA verso il primo punto.

Si parla per questo di CORRENTI ELETTROTONICHE in quanto dipendenti dalla formazione di un CATODO.

### **LA TRASMISSIONE LOCALE PASSIVA DEL CATAELETTROTONO:**

le membrane biologiche sono FORMATE DA ELEMENTI CONDUCIBILI E, DI CONSEGUENZA, POSSONO PRESENTARE FUNZIONE ISOLANTE anche se il loro isolamento è INTERROTTO dalla PRESENZA DI CANALI IONICI; IN OGNI CASO TALI MEMBRANE SONO CAPACI DI INVIARE FINO A 4mm UNO STIMOLO NON PROPAGATO. Sono dei conduttori passivi. Tale capacità di condurre passivamente È LEGATA ALLA COSTANTE DI SPAZIO DELLA MEMBRANA CELLULARE. QUESTI FENOMENI LOCALI SONO SUFFICIENTI A GENERARE UNO STIMOLO che va A GENERARE FENOMENI DI MODIFICAZIONE DELLA ECCITABILITÀ LOCALE DELLA MEMBRANA.

La eccitabilità locale della membrana plasmatica è strettamente legata ALLA NATURA DELLA MEMBRANA STESSA; si utilizzano molto spesso due indici per determinare questo fattore:

- TAU o COSTANTE DI TEMPO:

$$\tau = (R_m * C_m)$$

dove:

- $R_m$  è la componente resistente della membrana.
- $C_m$  è la componente accumulatrice.

Numericamente coincide con il TEMPO CHE LA DIFFERENZA DI POTENZIALE IMPIEGA PER RAGGIUNGERE IL 63% DEL LIVELLO MASSIMO in seguito, ovviamente, alla inserzione della corrente elettrica.

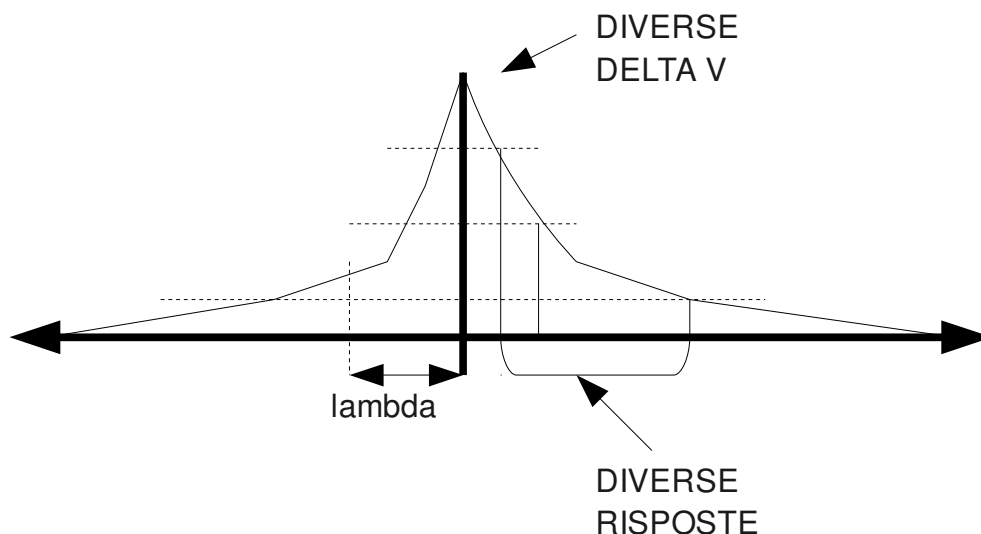
- LAMBDA O COSTANTE DI SPAZIO:

$$\lambda = \sqrt{r_m / r_i}$$

DOVE:

- $r_m$  è la resistenza della membrana.
- $r_i$  la resistenza intracellulare.

il livello di resistenza intracellulare è molto significativo per quanto riguarda la dispersione ionica intracellulare e quindi per l'intero meccanismo di propagazione degli stimoli elettrici. numericamente come per TAU anche LAMBDA COINCIDE NUMERICAMENTE CON IL TEMPO IMPIEGATO DALLO STIMOLO ELETTRICO A RAGGIUNGERE IL 63% DELLA SUA MASSIMA DISTANZA DAL PUNTO DI ORIGINE:



per un neurone normale la costante di spazio è di circa 4mm.

Sulla base delle caratteristiche delle membrana che presentano, esistono quindi TESSUTI PIÙ O MENO ECCITABILI:

- maggiore è la capacità, maggiore è la differenza di potenziale che si crea a parità di stimolo.
- MINORE È TAU, MAGGIORE È LA ECCITABILITÀ DELLA MEMBRANA, tanto più piccola è la cronassia, tanto più piccola è la durata dello stimolo eccitante per ottenere una risposta.
- MAGGIORE È LAMBDA MAGGIORMENTE È ECCITABILE IL TESSUTO in quanto lo stimolo si propaga nella cellula in modo più esteso.

### **IL POTENZIALE D'AZIONE:**

#### **LE CARATTERISTICHE DEL POTENZIALE D'AZIONE:**

la trasmissione di un stimolo in forma di potenziale di membrana avviene tramite codici specifici per diversi stimoli. Il potenziale di azione viene detto POTENZIALE A PUNTA O SPIKE: come sappiamo si tratta di un artificio legato al sistema di registrazione di tale potenziale che si colloca a livello extracellulare.

IL POTENZIALE DI AZIONE è uno scambio rapidissimo di sodio potassio ai due lati della

membrana cellulare che viaggia lungo gli assoni come un'ONDA DI DEPOLARIZZAZIONE a velocità di 120m/s (320km/h circa).

### **IL POTENZIALE DI AZIONE NEGLI ALTRI ESSERI VIVENTI:**

IN QUALSIASI ANIMALE lo scambio di ioni necessario alla trasmissione delle informazioni è identico: tutti gli esseri viventi si servono di questo tipo di trasmissione: Questo fattore fu molto utile e utilizzato nel corso degli studi di neurofisiologia: la maggior parte delle nostre conoscenze attuali riguardo al potenziale di membrana derivano dallo studio dell'assone gigante di calamaro.

Alla inserzione di un elettrodo nell'assone in questione:

- **REGISTRO UN POTENZIALE NEGATIVO**, come accennato in precedenza, infatti, non esistono animali nel nostro pianeta che presentino **POTENZIALE DI MEMBRANA POSITIVO**, la eccitabilità è sempre la stessa. A seguito della inserzione dell'elettrodo si assiste ad un netto calo del potenziale registrato che si porta a -90mV.
- **STIMOLO LA CELLULA** e noto che:
  - tra uno stimolo e la propagazione dello stesso si verifica una **LATENZA** detta **INTERVALLO TRA STIMOLO E RISPOSTA**.
  - A seguito della latenza e della partenza dello stimolo osservo che:
    - il potenziale di azione sale a +20mV.
    - A seguito di questa ascesa il potenziale cala improvvisamente a -90mV se non oltre.
  - La durata dello stimolo registrato è di circa 1ms.

Possiamo quindi capire che l'ASSONE POSSIEDE DELLE FORZE che CONSENTONO DI VARIARE IL POTENZIALE DI MEMBRANA per cui il potenziale di azione diviene **POSITIVO**, supera lo zero<sup>3</sup>.



### LA LATENZA:

la latenza è il periodo che intercorre tra uno stimolo e la sua propagazione in forma di potenziale di azione, in linea generale diciamo che:

- maggiore è il periodo di latenza, meno eccitabile è il tessuto.

<sup>3</sup> con la scoperta di tale fenomeno cadde l'ipotesi di bergstein secondo cui il sodio non oltrepassa le membrana: l'unico ione capace di dare un fenomeno di questo tipo è il SODIO.

- Minore è il periodo di latenza, maggiore è l'eccitabilità del tessuto.

#### LE CONDUTTANZE:

Il potenziale di azione si propaga unicamente per una **VARIAZIONE DELLA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA AI DUE IONI SODIO E POTASSIO**; in particolare:

- **IN UN PRIMO MOMENTO** assistiamo ad un **INCREMENTO DELLA PERMEABILITÀ PER LO IONE SODIO** tale per cui:
  - il sodio entra nella cellula.
  - Il potenziale di azione si porta a livelli di +20mV.
- **IN UN SECONDO MOMENTO** assistiamo **AD UN INCREMENTO DELLA PERMEABILITÀ PER LO IONE POTASSIO** tale per cui:
  - il potassio esce dalla cellula in quanto l'ingresso del sodio ha incrementato il potenziale.
  - Il potenziale scende nuovamente a valori negativi.

**IL POTENZIALE DI AZIONE SAREBBE QUINDI IL RISULTATO DI UNA ATTIVAZIONE IN SUCCESSIONE DELLE CONDUTTANZE IONICHE DEL SODIO E DEL POTASSIO<sup>4</sup>.**

#### DURATA E VALORE:

un potenziale di azione normale presenta:

- una durata di circa 1ms.
- Una variazione di circa 100-120mV

UNA TALE VELOCITÀ è strettamente **LEGATA AL FENOMENO DI ADATTAMENTO DEI RECETTORI NEURONALI**: quando uno stimolo risulta troppo prolungato nel tempo, i recettori tendono a diminuire la loro eccitabilità, quindi **LO STIMOLO DEVE ESSERE PROPAGATO IN MODO SUBITANEO** in caso contrario **L'ELEMENTO ECCITABILE SI ADATTEREBBE**.

Quindi la scelta di un meccanismo di questo tipo si basa sul fatto che:

- la corrente elettrica è la più adatta a trasmettere un impulso.
- le cellule sono molto polarizzate naturalmente, di conseguenza sono sensibili a questo tipo di stimoli.

**SPERIMENTALMENTE** possiamo introdurre un piccolo elettrodo all'interno della membrana cellulare e tramite esso delle cariche ioniche:

- cariche negative **CHE IPERPOLARIZZANO LA MEMBRANA**.
- cariche positive **CHE DEPOLARIZZANO LA MEMBRANA**.

generando correnti di tipo catodico positive, **PUÒ ORIGINARE UN NETTO SPIKE** dovuto all'**INGRESSO DI SODIO ALL'INTERNO DELLA MEMBRANA** che porta il potenziale **FINO A +30mV**; **TALE FENOMENO**:

- ◆ È **INNESCATO DALLA DEPOLARIZZAZIONE ARTIFICIALE DELLA MEMBRANA**.
- ◆ **SI BASA SULL'INGRESSO DI SODIO**.
- ◆ **LA SUA PROPAGAZIONE È INDIPENDENTE DALLA STIMOLAZIONE DIRETTA, SI TRATTA QUINDI DI UN FENOMENO ATTIVO DA PARTE DELLA CELLULA**.

**QUANDO LA MEMBRANA ASSUME UN POTENZIALE DI QUESTO TIPO, +30mV, si SCATENA UN FENOMENO ATTIVO**.

#### **LA GENESI DEL POTENZIALE DI AZIONE:**

sulla base di quanto visto precedentemente, possiamo dire che **fondamentalmente**:

---

<sup>4</sup> Si possono verificare fenomeni di incremento contemporaneo della permeabilità per i due ioni.

Giordano Perin; fisiologia II 3: la funzione neuronale 1: il potenziale di azione

- le correnti elettrotoniche si formano per la stimolazione esterna al neurone, sia essa artificiale o naturale.
- le correnti, sulla base delle caratteristiche della membrana che incontrano, possono sommarsi TEMPORALMENTE e PROPAGARSI sulla membrana stessa.
- Giunte ad un certo livello, QUESTE CORRENTI SONO IN GRADO DI GENERARE DEI POTENZIALI INDIPENDENTI che NON SONO REVERSIBILI.

IL GRADIENTE AL SODIO DEVE ESSERE COSTANTE PER GENERARE QUESTO TIPO DI FENOMENI, così come QUELLO DEL POTASSIO:

- variazioni ESTREME DEL SODIO A LIVELLO EXTRACELLULARE sono necessarie per variare la eccitabilità neuronale vista la sua già elevata concentrazione (140meq/L).
- variazioni ANCHE MINIME del POTASSIO sono invece molto pericolose e sufficienti a variare in modo CONSIDEREVOLE L'ECCITABILITÀ DEL TESSUTO NERVOSO.

SPIKE POSITIVO AL SODIO E AL CALCIO:

SONO DUE GLI IONI CHE POSSONO PROVOCARE UNO SPIKE POSITIVO:

- IL SODIO che presenta spikes rapidi e repentini.
- IL CALCIO che presenta spikes lenti e più modificanti, hanno un prolungamento di attività legato al RUOLO DEL CALCIO COME SECONDO MESSAGGERO.

tanto più ci si avvicina al DENDRITE più aumentano i canali al CALCIO: questo è fondamentale per la attività della sinapsi e della SPINA DENDRITICA alla quale il calcio DA UNA MAGGIORE PLASTICITÀ.

CONDUTTANZA, RESISTENZA E PERMEABILITÀ SELETTIVA DELLA MEMBRANA:

CONDUTTANZA e RESISTENZA: sono due concetti opposti:

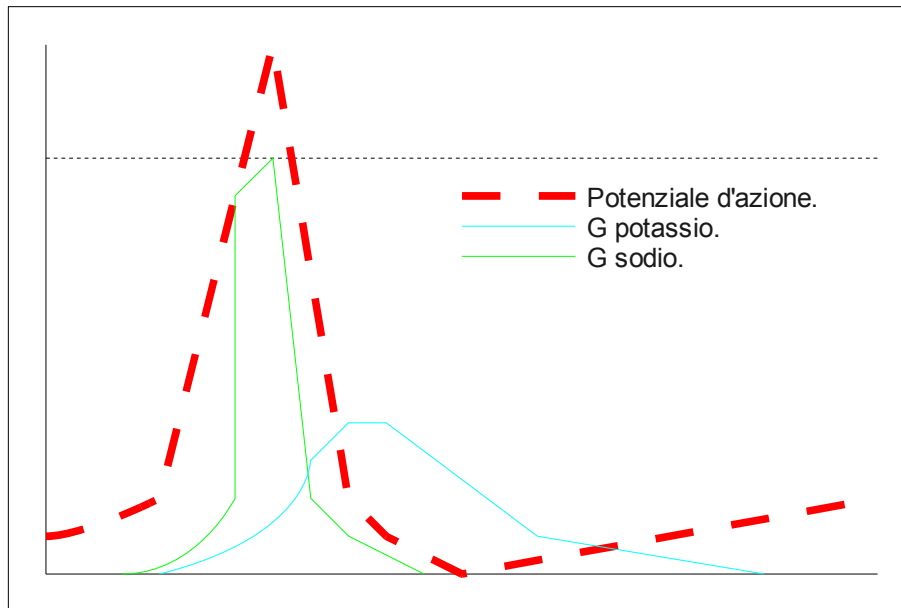
- $C=1/R$  si esprime in mho o siemens.
- $R=1/C$  si esprime in ohm.

LA CONDUTTANZA per il sodio AUMENTA IN MODO CONSIDEREVOLE a seguito di un potenziale di azione, segue quindi un INCREMENTO DELLA PERMEABILITÀ AL POTASSIO.

- ENTRA IL SODIO e la cellula diviene sempre meno negativa fino a raggiungere l'overshoot.
- LA NEGATIVITÀ INTERNA SI ANNULLA E IL POTENZIALE DIVIENE ADDIRITTURA POSITIVO.
- ESCE IL POTASSIO, carica positiva, CHE RIPORTA IL POTENZIALE AI SUOI LIVELLI NORMALI.

l'onda generata dal sodio è depolarizzante, l'onda al potassio è ripolarizzante; la SUCCESSIONE DELLE CONDUTTANZE È FONDAMENTALE.





#### LA CONDUTTANZA AL POTASSIO:

L'IPERPOLARIZZAZIONE POSTUMA è una fase molto importante: il potassio esce seguendo, durante il processo di ripolarizzazione, il suo gradiente, ma ESCE IN QUANTITÀ MAGGIORE RISPETTO ALLO STRETTO NECESSARIO e L'INTERNO DELLA CELLULA DIVIENE MAGGIORMENTE NEGATIVO rispetto al potenziale di riposo, questo rende impossibile un ritorno del potenziale in quanto si genera un PERIODO REFRACTORIO che blocca qualsiasi forma di conduzione retrograda. Questo fenomeno è reso possibile dal fatto che la membrana permane permeabile al potassio anche a seguito della ripolarizzazione normale.

#### LA CONDUTTANZA AL SODIO:

Al contrario di quanto avviene per il potassio, LA CONDUTTANZA DEL SODIO viene INTERROTTA DOPO CIRCA MEZZO MILLISECONDO: l'inattivazione è legata al fatto che il canale al sodio è voltaggio dipendente, quindi:

- il canale si apre per uno stimolo depolarizzante.
- il canale raggiunto i +30mV si chiude.
- il sodio smette di entrare nella cellula E IL POTENZIALE NON SALE MAI FINO AL POTENZIALE DI EQUILIBRIO DEL SODIO che sarebbe +67mV.

#### LA GLIA È CAPACE DI CONTROLLARE LA IPERPOLARIZZAZIONE POSTUMA:

si tratta di un ruolo fondamentale svolto da questa popolazione cellulare, ricordiamo infatti che:

- se la iperipolarizzazione è LENTA allora il neurone è poco eccitabile.
- Se la iperipolarizzazione è VELOCE allora il neurone è molto eccitabile.

La GLIA è capace quindi di agire sulla omeostasi del potassio incrementando o diminuendo la permeabilità della membrana.

È possibile sperimentalmente dimostrare la variazione delle permeabilità al sodio e al potassio tramite l'utilizzo di bloccanti selettivi dei canali ionici coinvolti:

- la TTX blocca il canale al sodio: SI HA SOLO LA CORRENTE AL POTASSIO CHE IPERPOLARIZZA la MEMBRANA.
- la Tetraetilammonio o TEA blocca il canale potassio: PERMANE UNICAMENTE UNA



**CORRENTE AL SODIO CHE DEPOLARIZZA la MEMBRANA.**

**LA PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE DI AZIONE:**

Il POTENZIALE DI AZIONE si propaga per fenomeni di ELETTRONICO BIOLOGICO che si instaurano tra:

- una zona positiva creata dall'arrivo dello stimolo.
- le zone negative vicine.

**LA MIELINIZZAZIONE DELLA FIBRA:**

la struttura della fibra nervosa è essenziale per quanto riguarda la propagazione dell'impulso nervoso: le fibre sono spesso completamente mielinizzate e di conseguenza l'unico punto utile a garantire i fenomeni di membrana che sono essenziali alla propagazione dello stimolo sono I NODI DI RANVIER, cioè aree non mielinizzate dell'assone.

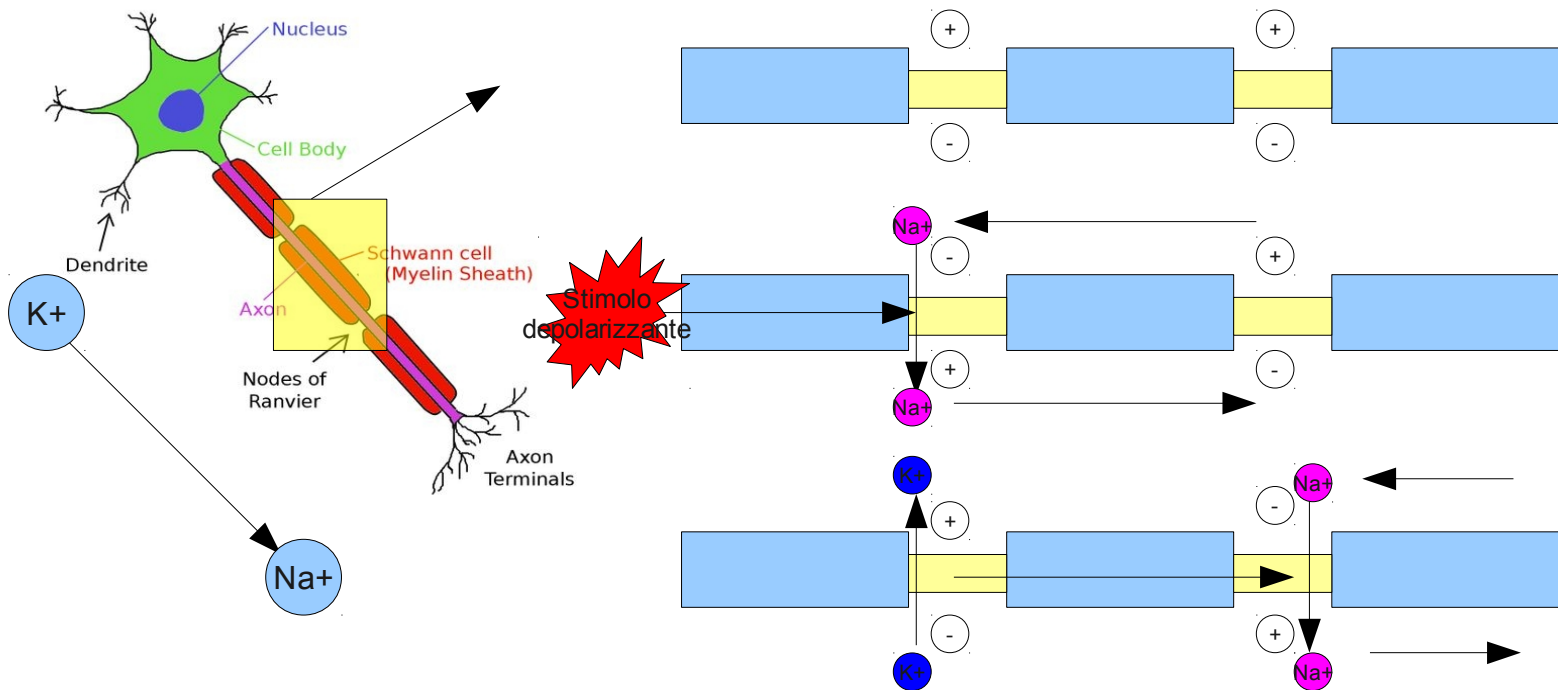
OLIGODENDROCITI E CELLULE DI SCWANN PRESENTANO STRUTTURALMENTE UNA LUNGHEZZA NON SUPERIORE AI 2mm a monte e a valle dei quali si colloca un NODO DI RANVIER. Complessivamente quindi:

- ◆ si scatena lo stimolo che genera:
  1. un CATODO esterno alla membrana.
  2. Un ANODO interno alla membrana.
- ◆ si forma un dipolo TRA DUE NODI DI RANVIER LIMITROFI tale per cui:
  1. la carica positiva all'interno della membrana viene attratta dalla carica negativa del nodo successivo.
  2. la corrente negativa esterna generata dallo stimolo, attrae la corrente positiva del nodo di ravier successivo.

SI GENERANO QUINDI DELLE CORRENTI ELETTRICHE che STIMOLANO L'ATTIVITÀ DEI CANALI A VALLE e LA PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO e il potenziale di azione, quindi, si propaga in forma di un'ONDA STRUTTURATA IN MODO CHE:

- LA TESTA è sodio dipendente.
- LA CODA è potassio dipendente.

Tale onda viaggia ad una velocità tale che dopo un millisecondo può aver attraversato una lunghezza di circa 5cm.



### LE DUE TEORIE SULLA PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO:

non abbiamo certezza della origine del meccanismo di propagazione dell'impulso nervoso, ma sappiamo esistono due teorie in particolare:

- **IL CATODO O ANODO VIAGGIANTE** come visto prima: l'elettrotono si ripete nel corso dell'assone nei nodi di Ranvier; si tratta della teoria più accreditata al momento.
- **L'APERTURA DEI CANALI:** secondo questa teoria l'arrivo di uno stimolo di natura elettrica semplicemente **INCREMENTEREBBE IN MODO IMPROVVISO E SUBITANEO LA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA A TUTTI GLI IONI** generando un flusso controllato unicamente dai gradienti ionici e di concentrazione.

Appare evidente come le due teorie potrebbero essere correlate tra loro: la genesi di un catodo genera una corrente depolarizzante, questa corrente porta ad una apertura generalizzata dei canali a seguito della quale, **IN VIRTÙ DEL GRADIENTE IONICO E CHIMICO CHE LO CARATTERIZZA, ENTREREBBE SODIO NELLA CELLULA.**

### LA CONDUZIONE DELLO STIMOLO NERVOSO:

identifichiamo differenti tipologie di conduzione dello stimolo nervoso, in particolare possiamo individuare:

- **CONDUZIONE ORTODROMICA:** in fisiologia vale la legge della conduzione in **AVANTI** che viene detta **CONDUZIONE ORTODROMICA** appunto. Secondo questa legge un assone conduce unicamente in una direzione.
- **CONDUZIONE INDIFFERENTE:** sperimentalmente è possibile stimolare l'assone **CENTRALMENTE** osservare la genesi di **DUE SPIKES**, l'assone stimolato elettricamente infatti ha una conduzione di tipo **INDIFFERENTE**. Tale fenomeno in natura non si verifica-
- **LA CONDUZIONE ANTIDROMICA:** si tratta di uno stimolo che si scatena dalla periferia

verso il soma neuronale. In natura uno stimolo di questo tipo non esiste ma risulta inducibile in laboratorio.

### **CONDUZIONE E CARATTERISTICHE DELLE FIBRE NERVOSE:**

le fibre nervose hanno velocità di conduzione differente in dipendenza della differente struttura che le caratterizza.

#### **LA GUAINA MIELINICA:**

le fibre mieliniche sono molto più rapide ed efficienti nella trasmissione del segnale nervoso:

- le fibre mieliniche sono maggiormente eccitabili in quanto la guaina mielinica è un isolante.
- inoltre le fibre mieliniche hanno un meccanismo di CONDUZIONE SALTATORIO: l'eccitazione di un nodo di ranvier porta alla eccitazione del nodo di ranvier successivo.

il circuito si chiude tra due nodi di ranvier, quindi:

- aumenta la velocità di conduzione.
- diminuisce la spesa energetica in quanto i canali ionici sono presenti unicamente a livello dei nodi stessi e non dello spazio rivestito di mielina..

#### **LA COSTANTE DI TEMPO E LA GUAINA MIELINICA:**

$$\text{Costante di tempo} = \text{Resistenza} * \text{capacità}$$

dove:

- la resistenza è data dal diametro della fibra principalmente: più piccola è la fibra, maggiore è la resistenza.
- la capacità è data dallo spessore della guaina mielinica che avvolge la fibra nervosa.

IL DIAMETRO DELLA FIBRA chiaramente INFLUISCE SU FATTORI RESISTIVI; la capacità della membrana risulta ESPRIMIBILE PREVALENTEMENTE tramite la COSTANTE DI HURSH: è sufficiente moltiplicare il diametro della fibra per 6 e si ottiene la velocità di conduzione al secondo; sulla base di quanto detto quindi:

- incrementando la sezione si ha una diminuzione della resistenza trasversale dell'assone.
- la capacità della membrana permane sempre la stessa.

Possiamo applicare il medesimo ragionamento per le fibre AMIELINICHE ma il fattore non sarà 6 ma 2.

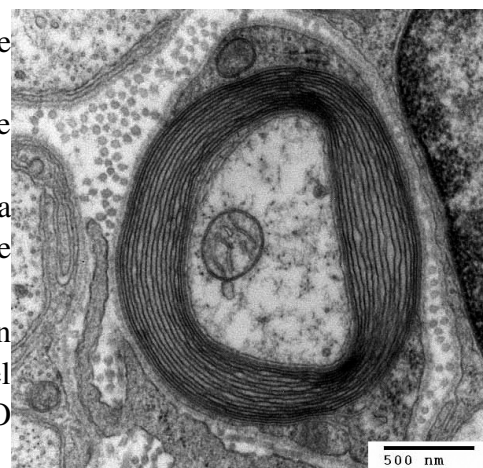
#### **LA STRUTTURA DELLA GUAINA MIELINICA:**

la struttura della guaina mielinica viene data nel sistema nervoso da due tipologie differenti di cellule:

- nel SNC dagli OLIGODENDROCITI: tali cellule formano guaine mieliniche di ASSONI MULTIPLI.
- nel SNP dalle CELLULE DI SHWANN: tali cellule formano guaine mieliniche di UN SOLO ASSONE.

la differente struttura della cellula che costituisce la guaina ha una importanza notevole nei processi di ristrutturazione delle fibre nervose:

- ◆ nel sistema nervoso periferico le cellule di Schwann permangono vive anche a seguito della lesione del nervo, quindi il NERVO PUÒ RICRESCERE SULLO



STAMPO DELLA GUAINA MIELINICA DA ESSE MANTENUTA.

- ◆ nelle zone centrali a seguito di lesioni VENGONO LESE praticamente sempre PIÙ FIBRE SIMULTANEAMENTE: in questo caso però l'oligodendrocita costituisce un vero e proprio labirinto per cui la ricostruzione corretta delle fibre nervose diviene impossibile.

LA DEGENERAZIONE DELLE FIBRE CENTRALI È QUINDI NON RECUPERABILE se aggiungiamo la presenza di fattori NO GO che vengono rilasciati tipicamente da cellule DELLA MICROGLIA.

LA RIORGANIZZAZIONE MIELINICA DELL'ASSONE:

NEL FETO i canali al sodio sono molto distribuiti sulla struttura della fibra, la concentrazione a livello dei nodi di ranvier, tipica dell'adulto, è legata a FATTORI NEUROTROFICI CHE STIMOLANO LA CONDENSAZIONE DI CANALI AL SODIO che nel tempo si concentrano rispetto alla zona del nodo:

- 20 al micron quadrato.
- 200 al micron quadrato.
- 2000 al micron quadrato.

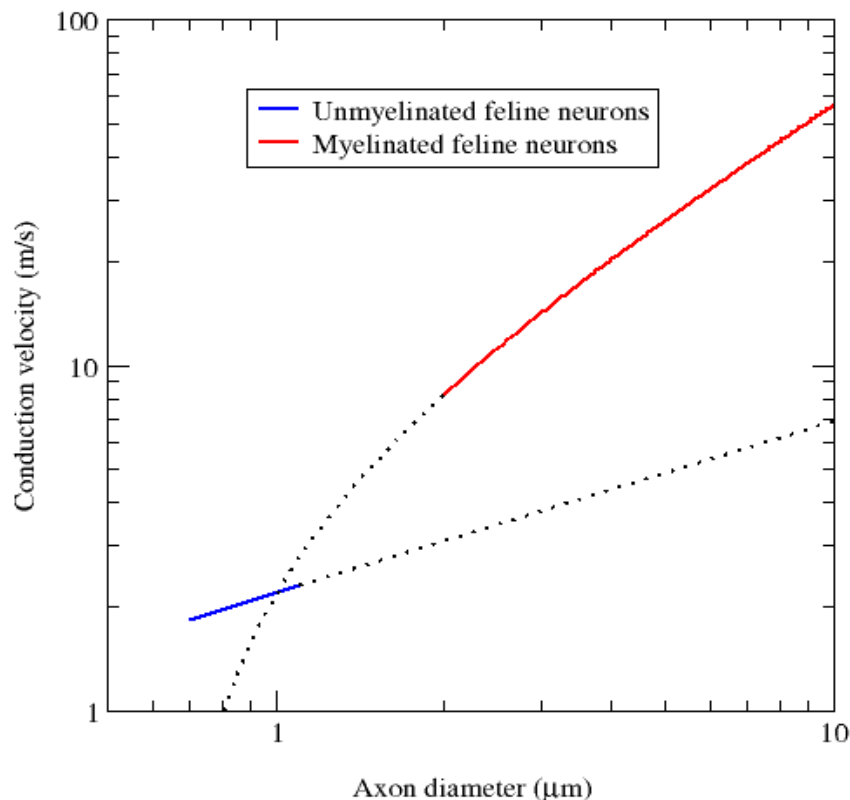
questo processo è:

- stimolato dalle CELLULE DELLA GLIA che formano la guaina mielinica.
- CONTEMPORANEO ALLA FORMAZIONE DELLA GUAINA MIELINICA.

Si parla di PLASTICITÀ dei NODI DI RANVIER.

LA DIFFERENZA DI VELOCITÀ DI CONDUZIONE:

abbiamo sottolineato con la presenza o assenza della mielina muti considerevolmente la velocità della conduzione della fibra; possiamo raffigurare tale differenza in questi termini:



Tale differenza di velocità chiaramente si estrinseca in una netta differenza funzionale; per esempio

per il dolore:

- FIBRE MIELINICHE conducono dolore puntiforme.
- FIBRE AMIELINICHE conducono il dolore profondo.

Come accennato in precedenza la differente velocità di conduzione potrebbe essere utile nella migliore memorizzazione del fenomeno dolorifico.

CHIARAMENTE ad una differente VELOCITÀ DI CONDUZIONE CORRISPONDE UNA DIFFERENTE FREQUENZA DI STIMOLAZIONE POSSIBILE che risulta quindi strettamente legata alla natura strutturale del neurone:

- IN LABORATORIO nei neuroni di maggior calibro si arriva anche a 300 stimolazioni al secondo, ma non è possibile superare tale soglia e di conseguenza non si possono raggiungere le 1000 scariche al minuto teoricamente possibili.
- IN NATURA si arriva circa a 150-200 stimolazioni al secondo.

L'impossibilità di raggiungere il numero teorico di stimolazioni è chiaramente legato alla IPERPOLARIZZAZIONE POSTUMA che riattiva il meccanismo di conduzione unicamente dopo tre o quattro secondi.

### **LA CLASSIFICAZIONE DELLE FIBRE NERVOSE:**

LLOYD identificò anatomicamente quattro differenti classi di fibre AFFERENTI SENSITIVE:

- I di dimensioni da 12 a 20  $\mu\text{m}$ ; tale classe si divide a sua volta in:
  - IA che origina dai FUSI NEUROMUSCOLARI.
  - IB che origina dall'organo MUSCOLOTENDINEO DEL GOLGI.E presentano quindi funzione differente.
- II di dimensioni da 12 a 5  $\mu\text{m}$ .
- III di dimensioni da 5 a 2  $\mu\text{m}$ .
- IV di dimensioni minori di 2 $\mu\text{m}$ .

questo tipo di classificazione vale unicamente per le fibre sensitive e venne eseguita su base STRETTAMENTE ANATOMICA.

ERLANGER E GASSER lavoravano invece su assoni di animali, questi due studiosi si concentrarono sullo studio dei nervi di mammiferi in particolare il nervo sciatico. Cominciarono con lo stimolare il nervo e osservarono che:

- se la registrazione veniva eseguita vicino al punto di origine dello stimolo si registrava una sola onda.
- se la registrazione veniva invece eseguita a distanza dallo stimolo era possibile registrare:
  - una latenza maggiore, legata ovviamente alla distanza.
  - due onde che vennero classificate come:
    - alfa.
    - Beta.la seconda delle quali a latenza maggiore.
- Spostandosi ad una distanza maggiore dalla origine dallo stimolo emersero altre due tipologie di onde, a latenza sempre maggiore, dette GAMMA e DELTA.

UNA TALE DIFFERENZA nella velocità di conduzione SI GIUSTIFICA UNICAMENTE IN RELAZIONE ALLA DIVERSA DIMENSIONE DELLA FIBRA, QUINDI Erlanger e Gasser determinarono l'esistenza di fibre:

- ALFA che coincidono con IL PRIMO TIPO DI LLOYD e che conducono a 120-70m/s.

- BETA.
- GAMMA.
- DELTA che coincidono con IL TERZO TIPO DI LLOYD e conducono a 12-30m/s.

ma ERLANGER E GASSER, tramite altri studi, identificarono anche delle fibre particolari MIELINICHE PREGANGLIARI che SI PORTANO AI GANGLI PARAVERTEBRALI, si tratta di fibre mieliniche:

- dette RAMI COMUNICANTI BIANCHI.
- Strutturalmente sono rami nervosi molto lunghi che si portano non ai gangli laterali, ma quelli della regione mediale.
- Sono bianchi in quanto contengono unicamente fibre di natura mielinica.
- NON FANNO PARTE DEL SISTEMA DELLA VITA DI RELAZIONE ma dei sistemi AUTONOMI.
- la loro velocità di conduzione è di circa 15-3m/s.

si parla di FIBRE DI TIPO B.

LE FIBRE C invece PRESENTANO INVECE NATURA AMIELINICA e sono principalmente:

- dolorifiche.
- postgangliari associate al simpatico.

#### LA STRUTTURA DEI NERVI:

In un nervo periferico normale si possono trovare unicamente fibre DI TIPO A E C, per osservare fibre di tipo D È NECESSARIO ESAMINARE UN NERVO CHE VEICOLI IL SISTEMA SIMPATICO come per esempio IL NERVO IPOGASTRICO.

La massima parte dei nervi periferici PRESENTANO NATURA MISTA, in particolare contengono sia fibre sensitive afferenti al centro, sia fibre efferenti al centro.

Un tipico esempio sono i dodici nervi cranici:

- I olfattivo presenta natura SENSITIVA.
- II presenta natura unicamente sensitiva.
- III oculomotore comune che presenta natura MOTRICE SOMATICA E VISCERALE.
- IV trocleare che presenta natura MOTRICE SOMATICA e VEICOLA FIBRE VISCERALI provenienti dal plesso pericarotideo.
- V trigemino
  - OFTALMICO che presenta natura unicamente sensitiva.
  - MASCELLARE che presenta natura unicamente sensitiva.
  - MANDIBOLARE che presenta natura SENSITIVA E EFFERENTE rispetto ai muscoli masticatori.
- VI abducente che come il trocleare presenta natura MOTRICE SOMATICA e VEICOLA FIBRE VISCERALI provenienti dal plesso pericarotideo.
- VII nervo facciale che è un nervo misto sia MOTORE SOMATICO (muscoli mimici) che VISCERALE (ghiandole) che SENSITIVO (gusto).
- VIII statoacustico che presenta natura MISTA in quanto oltre alla ricezione degli stimoli è capace di generare una inibizione della percezione delle frequenze dannose.
- IX glossofaringeo che presenta natura mista, è infatti un nervo EFFERENTE MOTORE SOMATICO e AFFERENTE rispetto a sensibilità viscerali (nervo di Hering) e sensibilità gustativa.
- X vago che presenta natura MISTA.
- XI accessorio che a livello encefalico presenta unicamente natura MOTRICE SOMATICA ma veicola anche fibre SENSITIVE a livello spinale.

- XII ipoglosso che oltre alla sua natura MOTRICE si pensa veicoli alcune piccole fibre associate alla sensibilità gustativa della parte profonda della lingua.

#### LA PERCEZIONE DEL DOLORE:

VEICOLARE IL DOLORE A FIBRE DI PICCOLE DIMENSIONI significa AFFIDARE LA TRASMISSIONE DI UNO STIMOLO ESSENZIALE A FIBRE CHE:

- RESISTONO MAGGIORMENTE ALLO SCHIACCIAMENTO: il morso, lo schiacciamento e tutti i traumi colpiscono in maniera decisamente meno consistente fibre di piccolo calibro.
- SENSIBILI AGLI ANESTETICI LOCALI che bloccano unicamente questo tipo di fibre dolorifiche. Il calibro delle fibre è ideale anche dal punto di vista ANESTETICO non solo da quello della percezione del dolore: se la fibra ha una sezione minore è più facilmente permeabile dall'anestetico.

#### **CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLE FIBRE NERVOSE:**

possiamo classificare le fibre nervose sulla base non solo della loro dimensione, ma anche della loro funzione; si scopre che le due caratteristiche sono, come già accennato in precedenza, strettamente associate tra loro tanto da poter definire delle BANDE DELLE FIBRE NERVOSE:

- FIBRE SPESSE come fibre di tipo:
  - A alfa.
  - IA E IB.Essenziali al mantenimento dell'equilibrio.
- FIBRE INTERMEDIE come fibre di tipo:
  - A beta.
  - II.sono fibre di natura unicamente afferente, percettive.
- FIBRE MEDIO PICCOLE quali per esempio:
  - A gamma.
  - II e III.Sono fibre di natura mista, ma sicuramente in questa categoria ritroviamo le fibre che veicolano il dolore intenso e rapido.
- FIBRE DI PICCOLO CALIBRO:
  - C.
  - IV.adette alla percezione degli stimoli termici e tattili.

Giordano Perin; fisiologia II 3: la funzione neuronale 1: il potenziale di azione

	MIELINICHE					AMIELINICHE								
diametro	20	15	10	5	1	2,0	0,5µm							
B velocità	120	90	60	30	6	2,0	0,5m/s							
Classe secondo gasser	Aalfa		Abeta		Agamma		Adelta		C					
Funzione	Vibrazione (pacini)		Associate a capelli		Associate a capelli		A lento adattamento		Pressione ad alta soglia	Nocicezione meccanica	Nocicezione lenta	Fibre C Del tatto	Sensibilità al freddo	Sensibilità al caldo
Fibre motrici	Alfa motoneurone		Beta motoneurone		Gamma motoneurone									
Classe secondo Lloyd	IA		IB		II		III		IV					
afferenza	Fuso neuromuscolare		Organo tendineo Del golgi		Fuso neuromuscolare		Nocicezione rapida		Nocicezione lenta					





## I CANALI IONICI:

i canali ionici sono fondamentali, come sottolineato più volte, per la funzionalità delle fibre nervose, in particolare ricordiamo che filogeneticamente i più antichi sono nell'ordine:

- il canale al potassio voltaggio dipendente.
- il canale al calcio voltaggio dipendente.
- il canale al sodio voltaggio dipendente.

fondamentalmente gli animali antichi utilizzavano un processo di CONTROLLO della eccitabilità cellulare basato unicamente sul POTASSIO dove:

- L'USCITA DEL POTASSIO INIBISCE LA CELLULA.
- IL RALLENTAMENTO DELLA SUA FUORIUSCITA LA ECCITA.

il canale al CALCIO consente un controllo migliore rispetto alla eccitabilità cellulare viste le sue diverse funzioni.

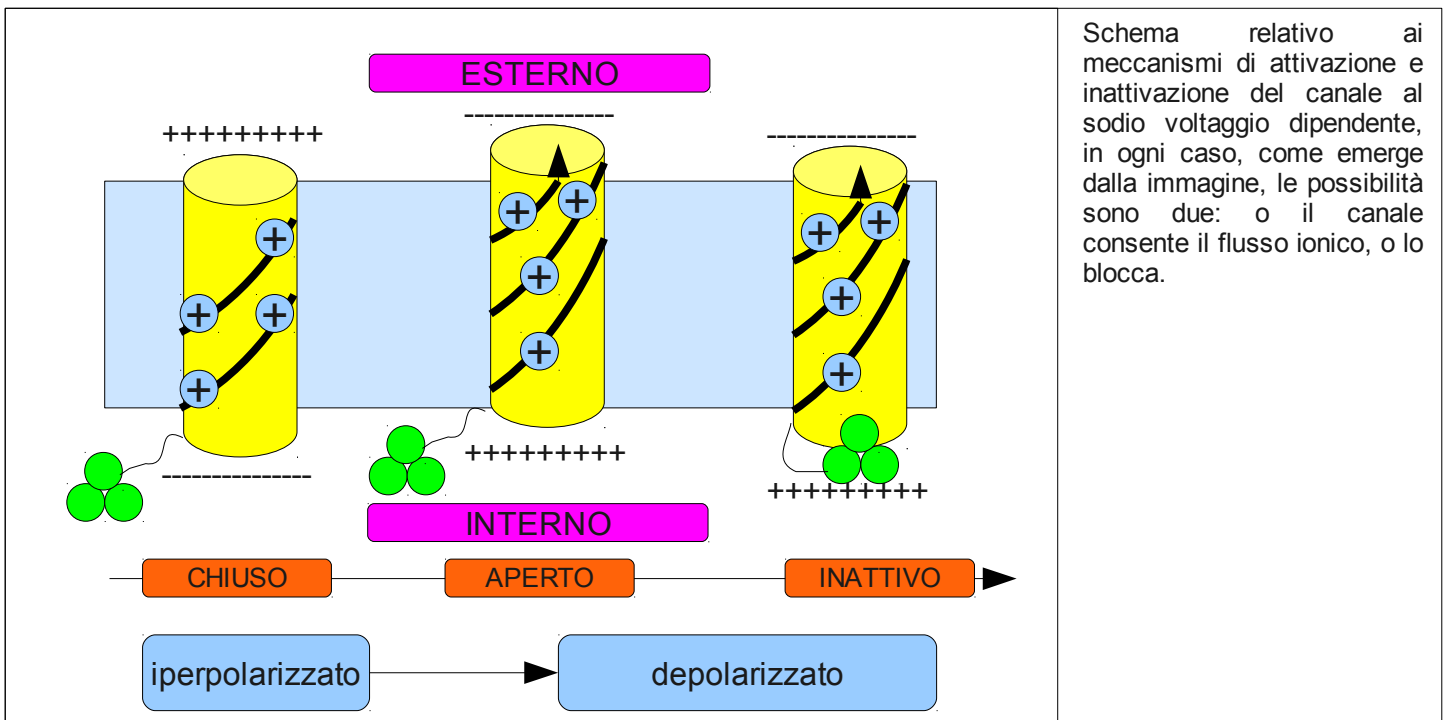
Con la evoluzione delle specie superiori si rende necessaria la utilizzazione del CANALE AL SODIO, essenziale per una trasmissione più rapida del segnale visto l'enorme sviluppo di sistemi nervosi, soprattutto nei mammiferi.

### GLI STADI DI ATTIVAZIONE DEI CANALI IONICI:

un canale ionico si può trovare fondamentalmente in tre stadi distinti, in particolare ricordiamo:

- CHIUSO come avviene normalmente in assenza di stimolo.
- APERTO come avviene a seguito di uno stimolo.
- INATTIVATO come avviene infine successivamente alla stimolazione.

Il canale HA COMUNQUE UNA FUNZIONALITÀ DI NATURA BINARIA: può unicamente



### LO STUDIO DEI CANALI IONICI:

le nostre attuali conoscenze relativamente ai canali ionici sono legate fundamentalmente a TRE SITUAZIONI FORTUNATE:

- la scoperta DELLE SPECIE IONICHE e il LORO STUDIO, sappiamo infatti che:
  - gli ioni in soluzione si circondano di molecole di acqua siano essi ANIONI O CATIONI.
  - La scoperta che tanto più piccolo è uno ione, tanto più è idratato e di conseguenza tanto più difficilmente attraversa la membrana.
- La scoperta delle NEUROTOSSINE: si tratta di glicoproteine prodotte da ghiandole salivari di alcune specie animali, in particolare queste molecole una volta iniettate si associano ad uno specifico ligando; ricordiamo in particolare:
  - la TETRODOTOSSINA che blocca il canale al sodio.
  - il TETRAETILAMMONIO si lega al canale al potassio e lo blocca.
  - la BATRACOTOSSINA che si lega al canale al sodio MANTENENDOLO APERTO.tramite il legame con appositi marker tali tossine possono essere utilizzate per studiare posizione e funzionamento di diversi canali ionici.
- L'INVENZIONE DELLA TECNICA DEL PATCH CLAMP: si tratta di una tecnica che consente di ISOLARE E STUDIARE I CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI singolarmente.

#### il PATCH CLAMP:

si tratta di una tecnica che consente di ASPIRARE e ISOLARE UN SINGOLO CANALE IONICO e STUDIARNE LA FUNZIONALITÀ in forma completamente isolata rispetto al resto della membrana; per esempio è possibile determinare se un canale isolato sia un canale al sodio in questo modo:

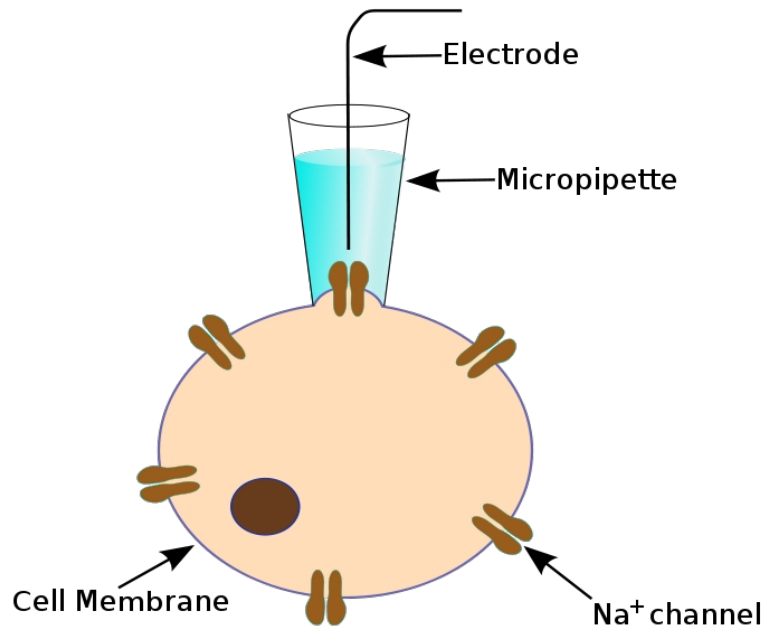
- si impone una differenza di potenziale.
- si registrano correnti di ordine di 0,2pA circa in entrata

in questo caso non può che essere un CANALE AL SODIO: unicamente il sodio è capace di generare una corrente di questo genere in entrata in virtù del suo doppio gradiente per l'appunto.

tramite il PATCH CLAMP si possono studiare anche canali al potassio e al calcio, in particolare:

- I CANALI AL POTASSIO possiamo osservare presentano un meccanismo e una tempistica di attivazione differente rispetto a quanto non avvenga per i canali al sodio, in particolare SAPPIAMO PRESENTANO UN NETTO RITARDO NELLA CHIUSURA.
- I CANALI AL CALCIO possiamo osservare sono di due tipi:
  - rapido.
  - lento.

ma la differenza fondamentale rispetto ai due canali precedentemente descritti è che questo canale importa uno IONE CHE AGISCE ANCHE COME SECONDO MESSAGGERO e di conseguenza presenta un meccanismo di inattivazione più lento.



### **STRUTTURA DEI CANALI IONICI A PORTA CHIMICA:**

Gli animali primitivi controllavano la loro eccitabilità unicamente tramite la gestione del potassio e le prime teorie relative al funzionamento del sistema nervoso umano, che sappiamo oggi essere errate, si basavano su una ipotesi simile. Oggi sappiamo che i meccanismi che consentono l'eccitabilità neuronale sono molto più complessi.

### **CANALI A PORTA CHIMICA IONOTROPICI E METABOTROPICI:**

I CANALI A PORTA CHIMICA sono canali tipicamente coinvolti nei meccanismi sinaptici di neurotrasmissione; sono canali che:

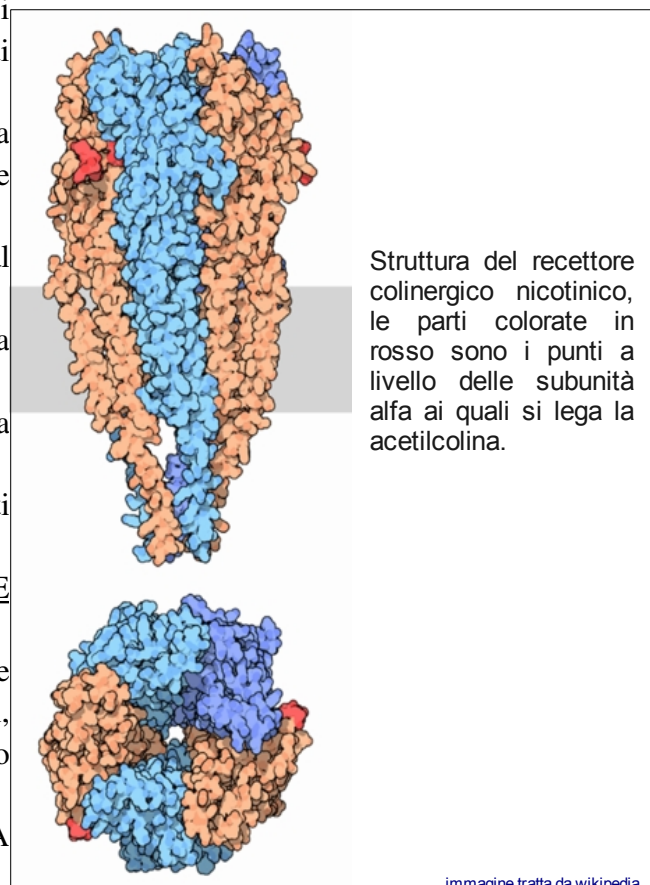
- presentano un meccanismo di apertura legato alla presenza di un mediatore chimico.
- il mediatore chimico può legarsi al canale:
  - dall'esterno della membrana e si parla di canali IONOTROPICI.
  - dall'interno della membrana e si parla di canali METABOTROPICI.

un tipico esempio possono essere i canali attivati dalla acetilcolina.

### **IL CANALE IONOTROPICO RECETTORE NICOTINICO DELLA ACETILCOLINA:**

si tratta di un canale ionico a porta chimica che si colloca a livello delle sinapsi neuromuscolari, in particolare risulta strutturalmente organizzato in questo modo:

- una subunità alfa CHE SI ASSOCIA



ALLA ACETILCOLINA e presente in duplice copia.

- una subunità beta.
- una subunità gamma.
- una subunità delta.

che poste sulla superficie della membrana vanno a costituire la struttura vera e propria del canale ionico.

Tale recettore assume il nome di NICOTINICO in quanto risulta eccitabile per la presenza di dell'alcaloide NICOTINA<sup>1</sup>. Si tratta del recettore in assoluto più studiato.

I RECETTORI NICOTINICI sono, come noto, di due tipi:

- NM MUSCOLARI che si trovano nella placca muscolare.
- NN NERVOSI che si collocano nel sistema nervoso centrale e sono responsabili dell'effetto della nicotina sull'umore; sono stati ritrovati a livello della corteccia cerebrale ma non solo.

LA APERTURA DEL CANALE:

LA ACETILCOLINA SI LEGA ALLE DUE SUBUNITÀ ALFA che devono ESSERE SATURATE ENTRAMBE PER RENDERE POSSIBILE LA APERTURA DEL CANALE.

Alla apertura del canale si attiva un meccanismo di INCREMENTO DELLA CONDUETTANZA SIA PER IL SODIO CHE PER IL POTASSIO IN MANIERA SIMULTANEA, assistiamo quindi ad un fenomeno di questo tipo:

- LA MEMBRANA NON SI DEPOLARIZZA IN MODO FORTE COME AVVIENE PER IL POTENZIALE D'AZIONE DEL NEURONE infatti:
  - entra sodio.
  - esce potassio.in ogni caso l'effetto DEPOLARIZZANTE è garantito dal fatto che il sodio entra CON UN GRADIENTE DOPPIO RISPETTO A QUANTO NON SUCCEDA PER L'USCITA DEL POTASSIO.
- IL POTENZIALE PERMANE ELETTROTONICO E LOCALE: si parla di POTENZIALE DI PLACCA che a livello quantitativo si colloca intorno ai 30mV.

è importante sottolineare il fatto che il fenomeno non è esplosivo.

LA SUBUNITÀ ALFA:

si tratta della subunità, come accennato in precedenza, capace di legare LA ACETILCOLINA, in particolare strutturalmente risulta:

- costituita di quattro domini transmembrana.
- presenta un sito di legame per la ACETILCOLINA.
- PRESENTA UNA SEQUENZA DETTA MIR: main immunogenic region, SI TRATTA DELLA SEQUENZA ALLA QUALE SI ASSOCIA L'ANTICORPO che viene prodotto nella MIASTENIA GRAVIS, una grave malattia autoimmune nella quale risulta bloccato il recettore canale colinergico della sinapsi neuromuscolare. A LIVELLO TERAPEUTICO è possibile:
  - AGIRE SU RECETTORI NON BLOCCATI tramite l'uso di stigmine: si tratta di anticolinesterasici, bloccano cioè l'azione dell'enzima che distrugge l'acetilcolina potenziando quindi la sinapsi.

<sup>1</sup> la nicotina contenuta nelle sigarette viene assorbita a livello alveolare in quanto presenta natura liposolubile: questa passa quindi nel sangue e tramite esso raggiunge le SINAPSI COLINERGICHE e ne stimolano i recettori nicotinici.

Giordano Perin; fisiologia II 4: la funzione neuronale 2 : i canali ionici

- INIBIRE LA RISPOSTA IMMUNITARIA tramite per esempio la CICLOSPORINA.
- esistono anche delle terapie chirurgiche che prevedono fundamentalmente la asportazione del timo.

### IL CANALE METABOTROPICO ASSOCIATO AL RECETTORE NICOTINICO DELLA ACETILCOLINA:

la acetilcolina si associa anche a un recettore, detto muscarinico, che attiva una via metabotropica che attiva a sua volta un canale ionico.

- i canali che vengono aperti a seguito di uno stimolo da parte di un recettore MUSCARINICO vengono attivati in questo modo:
  - il recettore M2 viene stimolato.
  - si innesca una pathway interna.
  - si apre il canale al potassio.
- il canale viene aperto quindi dall'interno in un meccanismo INDIRETTO o METABOTROPICO.

I DUE MECCANISMI metabotropico e ionotropico, SONO CHIARAMENTE DIFFERENTI:

- i recettori di natura metabotropica presentano un delay di qualche millisecondo rispetto ai recettori ionotropici e questo li rende più o meno adatti a certi tipi di funzioni.
- coinvolgendo un secondo o terzo messaggero, il recettore METABOTROPICO è in grado di generare FENOMENI MAGGIORMENTE PERSISTENTI NEL TEMPO:
  - IL RECETTORE M1 apre un canale al potassio e il suo effetto è relativamente breve.
  - IL RECETTORE M2 apre un canale al calcio e IL SUO EFFETTO PERDURA MOLTO NEL TEMPO tanto che sembra sia alla base di fenomeni mnemonici e di apprendimento.

L'EFFETTO BAYLISS è tipicamente un meccanismo di natura metabotropica per cui UN RECETTORE MECCANICO DI STIRAMENTO genera la ATTIVAZIONE DI CANALI AL CALCIO.

### DIVERSI CANALI PERMEABILI A DIVERSI IONI:

esistono diversi tipi di canali ionici permeabili a differenti ioni e con caratteristiche strutturali diverse,

#### **I CANALI AL POTASSIO:**

Come accennato in precedenza, sono i più antichi in assoluto, in particolare ricordiamo l'esistenza di:

1. canali voltaggio dipendenti che sappiamo per loro stessa struttura si attivano successivamente a quelli al sodio; tali canali sono essenziali in quanto il potassio:
  1. ripolarizza la membrana della cellula: questo soprattutto in relazione a fenomeni di epilessia.
  2. abbassa l'eccitabilità della cellula: il potassio è capace anche di bloccare l'innescamento del potenziale di azione.
2. calcio dipendente che si attiva nel plateau delle cellule cardiache e unicamente in associazione all'ingresso del calcio nella cellula.

#### **CANALI AL CALCIO:**

il calcio tende a depolarizzare la membrana e canali calcio dipendenti si collocano in particolare a livello DEL BOTTONE PRESINAPTICO, il calcio infatti:



- depolarizza la membrana.
- agisce come terzo messaggero attivando le calmoduline per esempio, si tratta di fenomeni a lunga durata associati a proteine citoplasmatiche come CALMODULINE, CAM, MAP: tali fattori hanno effetto modificante la ESPRESSIONE GENICA DELLA CELLULA.

i canali al calcio sono canali:

- voltaggio dipendenti che a loro volta si classificano in:
  1. HVA AD ALTO VOLTAGGIO: si collocano nella cellula cardiaca, sono attivati unicamente a seguito di due stimoli:
    1. ingresso di sodio.
    2. uscita di cloro.che generano un fenomeno significativo di depolarizzazione che attiva tale canale.
  2. LVA A BASSO VOLTAGGIO: si tratta di quei canali che si trovano a livello dei neuroni e in particolare a livello dei dendriti, sono coinvolti nella genesi dei potenziali a BURST.
- ad attivazione METABOTROPICA e IONOTROPICA coinvolti in numerose diverse pathway cellulari.

#### MODALITÀ DI ATTIVAZIONE DEI CANALI NON VOLTAGGIO DIPENDENTI a livello NERVOSO:

come accennato tali canali possono essere attivati unicamente grazie alla presenza di MOLECOLE CHIMICHE, in particolare distinguiamo per quanto riguarda tali molecole:

- NEUROTRASMETTITORI che mediano L'APERTURA DI CANALI IONOTROPICI.
- NEUROMODULATORI che mediano L'APERTURA DI CANALI METABOTROPICI.

quasi tutti i NEUROMEDIATORI hanno capacità sia DI NEUROTRASMISSIONE che DI NEUROMODULAZIONE, in particolare ricordiamo:

- la acetilcolina sui recettori muscarinici e sui recettori nicotinici come visto in precedenza.
- la noradrenalina su recettori di tipo alfa e di tipo beta.
- la serotonina.

#### **MODALITÀ DI SCARICA DEL NEURONE TALAMICO:**

Come sappiamo l'informazione trasmessa a livello nervoso viene codificata in forma di codice binario e rendere modulabile il messaggio è la differente frequenza della scarica: maggiormente intenso è uno stimolo, maggiore è la frequenza della scarica.

Come noto il calcio esegue una azione di tipo PEACEMAKER A BURST: QUESTO TIPO DI STIMOLAZIONE È IMPORTANTISSIMO PER QUANTO RIGUARDA IL TREMORE TALAMICO. Il tipico neurone talamico presenta un sistema di trasmissione:

- continuo.
- che viene inibito da URETANO, si tratta di un anestetico particolarmente potente.

LA TRASMISSIONE IN DIVERSE CONDIZIONI SI MODIFICA MOLTISSIMO:

- NORMALMENTE ha una scarica a frequenza elevata.
- DURANTE LA VEGLIA RILASSATA E DURANTE IL SONNO si ha una scarica molto rallentata.
- A SEGUITO DI STIMOLAZIONE DA URETANO si ha un annullamento della trasmissione talamica.

I TREMORI sono delle oscillazioni ritmiche della attività del corpo, generalmente, per esempio nel

Giordano Perin; fisiologia II 4: la funzione neuronale 2 : i canali ionici

parkinson, si hanno oscillazioni di tre-quattro hertz; IL TREMORE È LEGATO:

- ALLA SCARICA OSCILLANTE DEI MOTONEURONI PERIFERICI.
- CHE RICEVE UNO STIMOLO OSCILLANTE DAL FASCIO PIRAMIDALE.
- CHE RICEVE UNO STIMOLO OSCILLANTE DALL'AREA 4.
- CHE A SUA VOLTA RICEVE UNO STIMOLO OSCILLANTE DAI NUCLEI TALAMICI SPECIFICI.

nelle attività di tipo TONICO è normale la formazione di questo tipo di fenomeni.



## LE SINAPSI:

distinguiamo diversi tipi di sinapsi:

- sinapsi elettriche dove:
  - le proteine si connettono tra loro, sono connessioni.
  - spazio intersinaptico di 50 angstrom.
- sinapsi chimiche dove:
  - tipicamente distinguiamo membrana pre e post con loro proteina.
  - spazio intersinaptico di 250 angstrom.

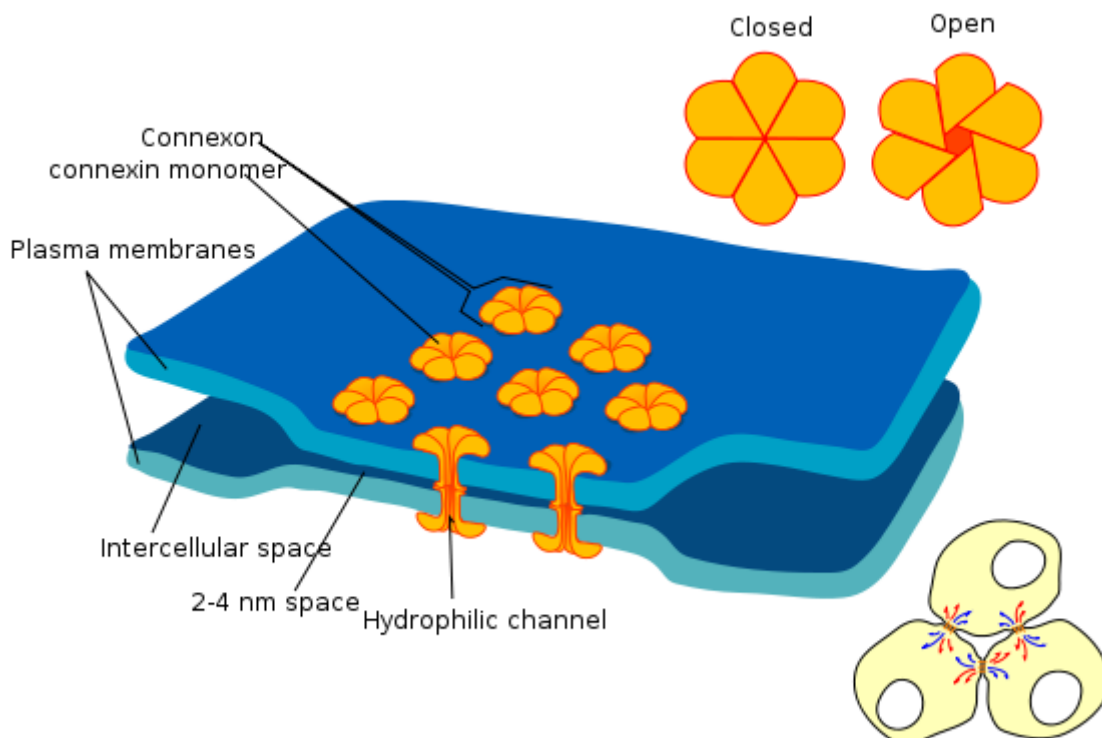
### **LE SINAPSI ELETTRICHE:**

si tratta di sinapsi che non dipendono da un sistema di trasmissione chemoelettrico, ma essendo in continuità tra loro tramite connessioni funzionano unicamente come trasduttori elettrici, QUINDI:

- HANNO UNA ALTA VELOCITÀ DI TRASMISSIONE.
- SONO NON REGOLABILI: le reazioni controllate da questo tipo di sinapsi sono semplici e sono tipiche degli animali inferiori.

nell'embrione sembra che le sinapsi elettriche precedano quelle chimiche a dimostrazione di tratti filogenetici.

Le sinapsi elettriche sembrano coinvolte in fenomeni di propagazione dello stimolo nervoso nelle attivazioni multiple di neuroni.



### **SINAPSI CHIMICHE:**

si tratta di sinapsi che operano in un meccanismo di trasduzione elettrochimico, in particolare

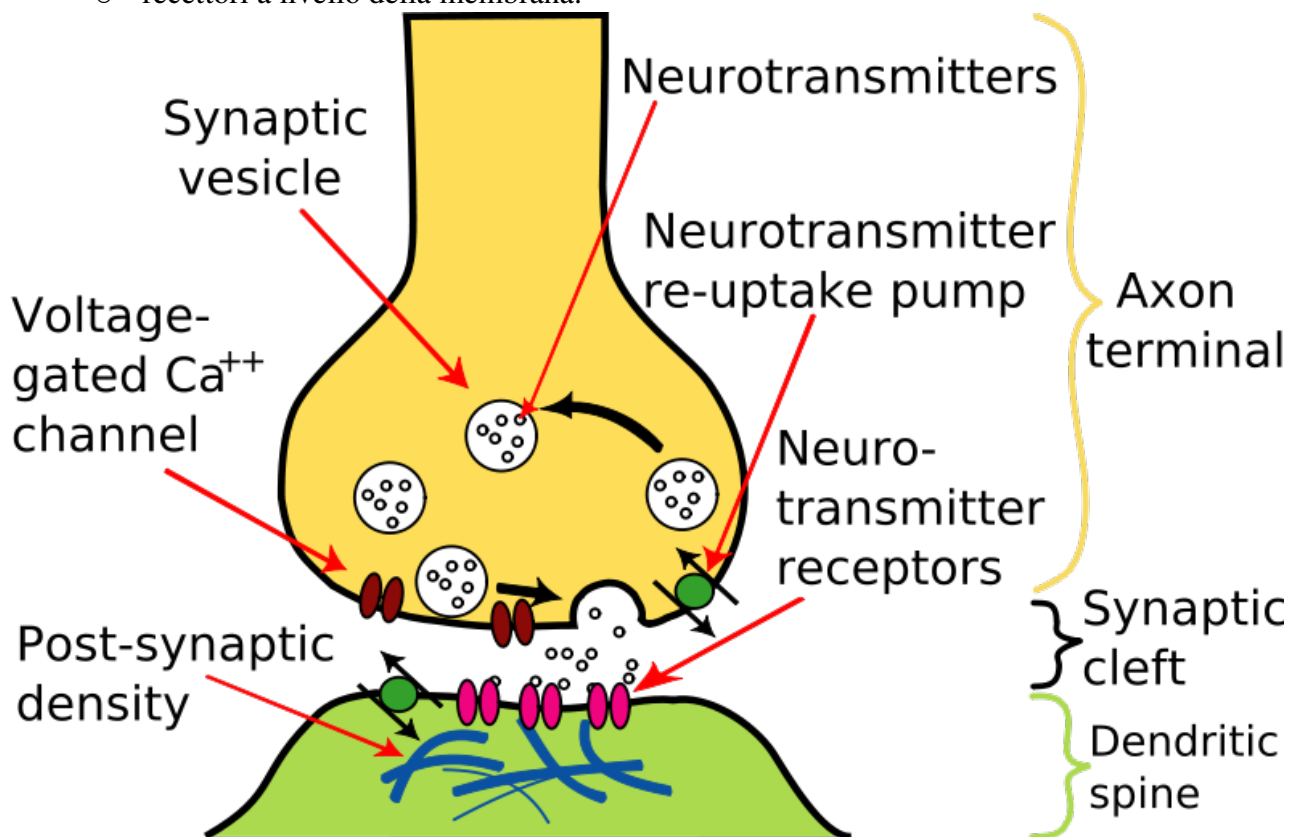


distinguiamo:

- sinapsi assodendritiche.
- sinapsi assoassoniche: sono alla base di particolari fenomeni di inibizione PRESINAPTICA.
- sinapsi assosomatiche.
- sinapsi somatosomatiche responsabili di FENOMENI DI SINCRONIZZAZIONE delle reazioni neuronali.
- sinapsi dendrodendritiche responsabili ancora di FENOMENI DI SINCRONIZZAZIONE NEURONALE.

nella diverse sinapsi possiamo distinguere in ogni caso:

- un elemento presinaptico chiaramente individuabile in quanto contiene:
  - delle vescicole che contengono il mediatore chimico dell'assone.
  - numerosi mitocondri.
- un elemento postsinaptico distinguibile in quanto contiene:
  - recettori a livello della membrana.



#### FENOMENI DI ESOCITOSI:

i fenomeni di esocitosi controllata delle vescicole sembrerebbero essere semplicemente una estremizzazione di un fenomeno che in realtà si verifica NORMALMENTE e sulla BASE DI UN MOTO BROWNIANO che, come sappiamo risulta influenzato da fenomeni quali:

- incremento della temperatura.
- differenza di concentrazione tra i due compartimenti interessati.

non sarebbe quindi propriamente casuale.

la esocitosi generata dal potenziale di azione sarebbe quindi ASSOCIATA SIA A FATTORI DI NATURA CASUALE, cioè il moto browniano, SIA A FATTORI DI NATURA CAUSALE come

il potenziale di azione stesso.

### LE VESCICOLE:

per quanto riguarda struttura e quantità delle vescicole ricordiamo che::

- si parla di QUANTUM, cioè del quantitativo di trasmettitore necessario a garantire un fenomeno di attivazione, quantitativamente corrisponde a  $10^3$ - $10^4$  molecole.
- tali vescicole presentano forme differenti, diciamo che:
  - rotonde chiare contengono ACETILCOLINA.
  - scure CONTENGONO AMMINE BIOGENE.
  - chiare ovali contengono invece GABA.

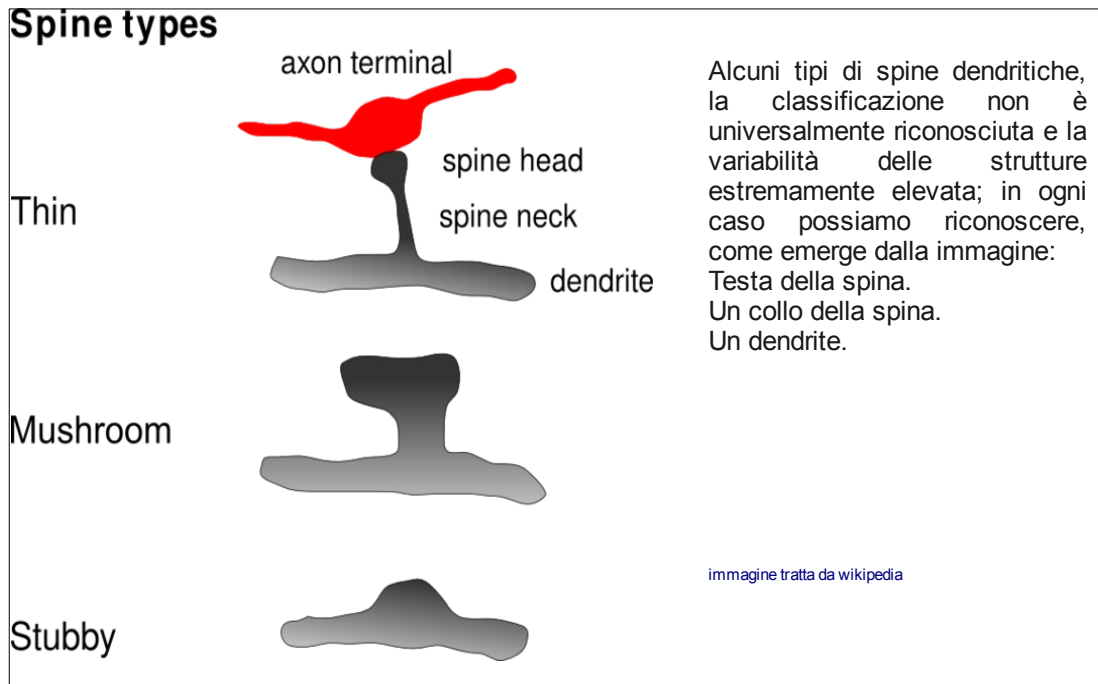
### LE SPINE DENDRITICHE:

come accennato in precedenza le spine dendritiche sono alla base dei fenomeni di apprendimento e di memorizzazione soprattutto in quanto strutturalmente:

- presentano un apparato costituito di:
  - proteine.
  - RNA.
  - calcio.
- hanno una capacità di modificare la loro struttura in modo molto consistente rispetto allo stimolo in arrivo, soprattutto per quanto riguarda RNA e PROTEINE.
- presentano una grande quantità di canali calcio tanto che quasi tutti i POTENZIALI DI AZIONE SONO IN QUESTA SEDE CALCIO DIPENDENTI e a lunga durata.

strutturalmente esistono diversi tipi di spine dendritiche e fondamentalmente possiamo dire che ogni neurone ha la capacità di produrne di differenti tanto che nessuno, ad oggi, ha classificato l'enorme variabilità di tali strutture. SPERIMENTALMENTE SAPPIAMO CHE LE SPINE DENDRITICHE SI MODIFICANO SULLA BASE DI STIMOLI DIFFERENTI:

- se manca uno stimolo si sviluppano meno o non si sviluppano.
- se la stimolazione è molto elevata, come per esempio in caso di epilessia, si assiste ad una netta evoluzione della spina.
- in linea generale MAGGIORE È LO SVILUPPO MAGGIORE È L'ALLUNGAMENTO DELLA SPINA.



uno stimolo fondamentale è sicuramente rappresentato dalla presenza di calcio a livello della spina dendritica stessa che sembra strettamente associato all'allungamento della spina stessa che deve essere dosato in modo corretto tramite:

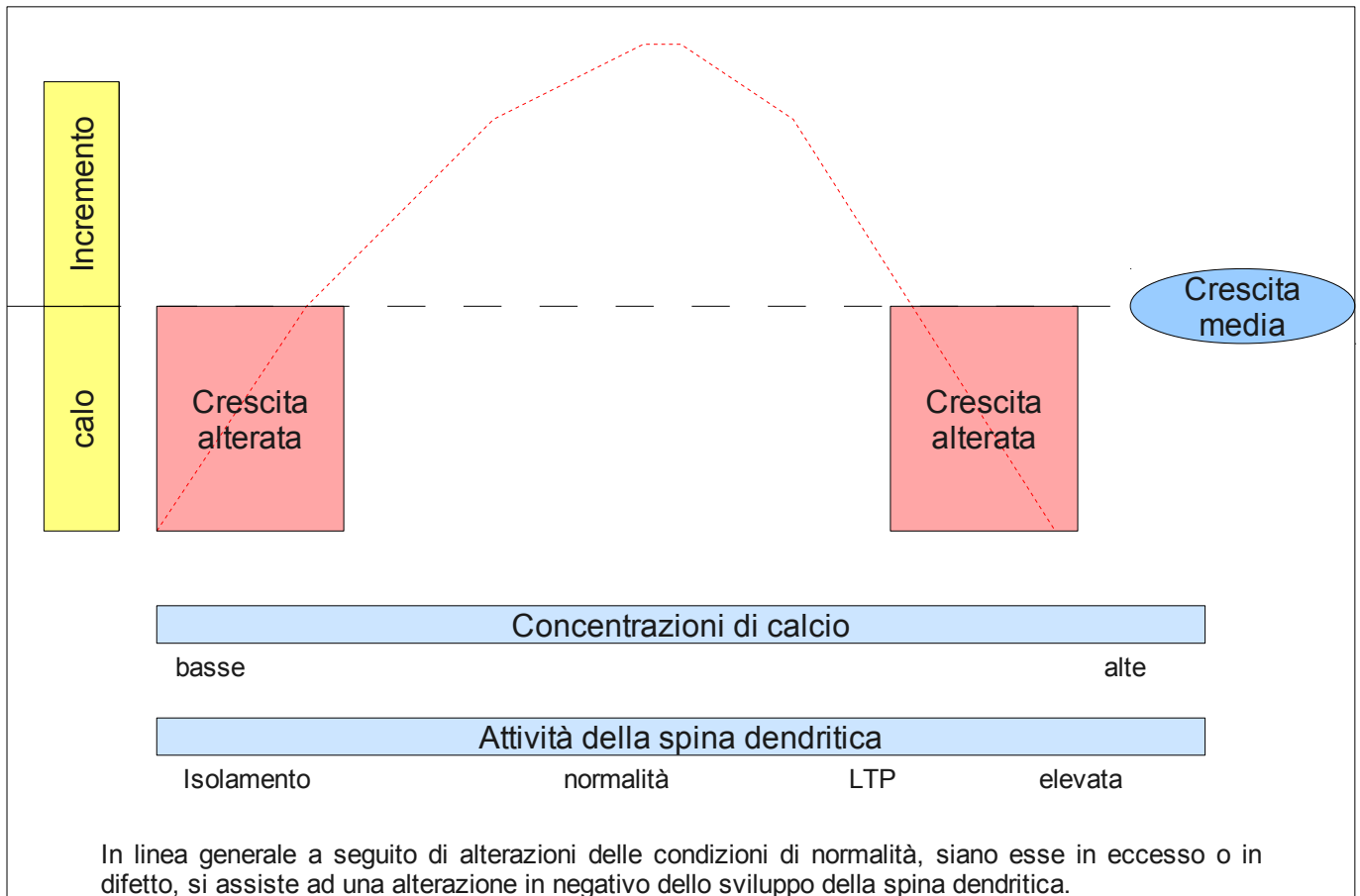
- calmoduline.
- depositi interni.

nel caso in cui la concentrazione si troppo elevata o troppo poco elevata, LA SPINA SI SVILUPPA IN MODO ANOMALO.

SPERIMENTALMENTE sappiamo che LE SPINE DENDRITICHE POSSONO ESSERE INDOTTE tramite procedimenti di LTP long term potentiation: osserviamo che a seguito di stimolazioni ad alta frequenza si può apprezzare UN INCREMENTO DI LUNGA DURATA DELLA CAPACITÀ DI CONDUZIONE che ANCHE UNA VOLTA INTERROTTO LO STIMOLO PERMANE PER ORE O MINUTI, questo è legato proprio alla capacità plastica della spina. A livello microscopico possiamo riconoscere come a seguito di tali stimolazioni le spine:

- possono biforcarsi.
- Possono allungarsi.
- Possono ampliarsi.
- Possono addirittura generare.

Si può supporre quindi, su questa base sperimentale, che anche le stimolazioni che giungono al sistema nervoso dal mondo esterno abbiano la medesima capacità e che quindi le diverse esperienze possano INFLUIRE IN MODO FORTE SULLA CONFORMAZIONE DELLE SPINE DENDRITICHE STESSE.



### LA EVOLUZIONE DELLA SPINA:

la spina dendritica si sviluppa nel corso della vita in questo modo:

- inizialmente si formano dei FILOPODIA che di fatto non hanno ancora capacità di trasmissione.
- con il contatto con l'ASSONE il FILOPODIO SI SVILUPPA A SPINA e comincia ad acquisire le sue capacità.
- a seguito della attività normale del filopodio, si ha un netto incremento dello sviluppo della spina che assume quindi la sua funzione anche a livello NEUROCHIMICO.

### IL TRASPORTO ASSONICO:

quando parliamo di neurotrasmettitori o neuromodulatori, dobbiamo sempre ricordare il fatto che questi SI FORMANO, ad eccezione di alcuni casi che interessano prevalentemente fenomeni di riciclo e ricircolo, A LIVELLO DEL SOMA NEURONALE PER INDUZIONE GENETICA. Il

trasporto assonico è quindi un processo fondamentale per far sì che il neurone possa secernere il suo neurotrasmettitore. I processi di trasporto possono avvenire in due sensi:

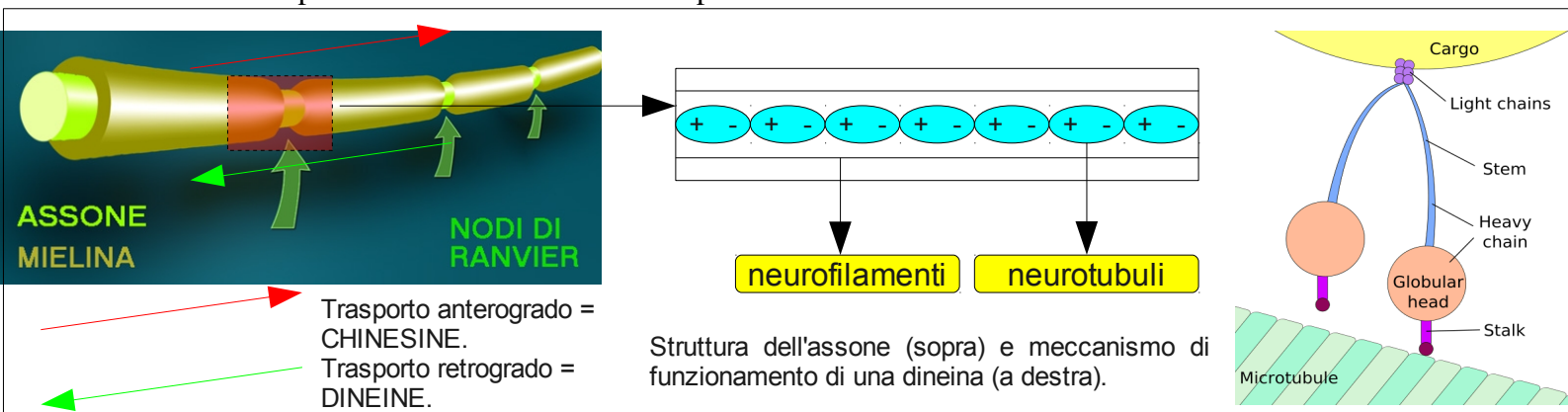
- **ANTEROGRAFO** tipico per esempio della secrezione di ormoni della neuroipofisi come ADH ed ossitocina.
- **RETROGRADO** che trasporta componenti dalla sinapsi al corpo cellulare.

questi due tipi di trasporto sono, chiaramente, opposti in direzione.

**LA GENESI DEL TRASPORTO ASSONICO:**

sappiamo il trasporto è strettamente dipendente fondamentalmente da due fattori:

- La presenza di **DINEINE E CHINESINE**: si tratta di molecole actino simili:
  - la chinesina è coinvolta in meccanismi di trasporto anterogrado.
  - la dineina è coinvolta in meccanismi di trasporto retrogrado.
- una **DIFFERENZA DI POTENZIALE DI POCHI MILLIVOLT** ma fondamentale per dare una polarità a tutto il sistema di trasporto.



La struttura dell'assone non è amorfa, anzi risulta costituita di uno scheletro proteico molto consistente che interessa sia fenomeni di SVILUPPO dell'assone che i fenomeni DI TRASPORTO appena descritti:

- sono presenti numerosi **MICROTUBULI**: si tratta di strutture di dimensioni di nanometri, **COSTITUITE DI DIMERI POLARIZZATI ALTERNATI TRA LORO E ASSOCIATI SULLA BASE DELLE LORO CARICHE**. Su questo scheletro si muovono i meccanismi di trasporto.
- **NELLA DEMENZA** si assiste ad un grave degenerazione dei sistemi tubulari: la disorganizzazione della tubulina porta alla perdita di moltissime capacità mentali.
- sono presenti inoltre nell'assone numerosi **NEUROFILAMENTI** essenziali dal punto di vista strutturale.

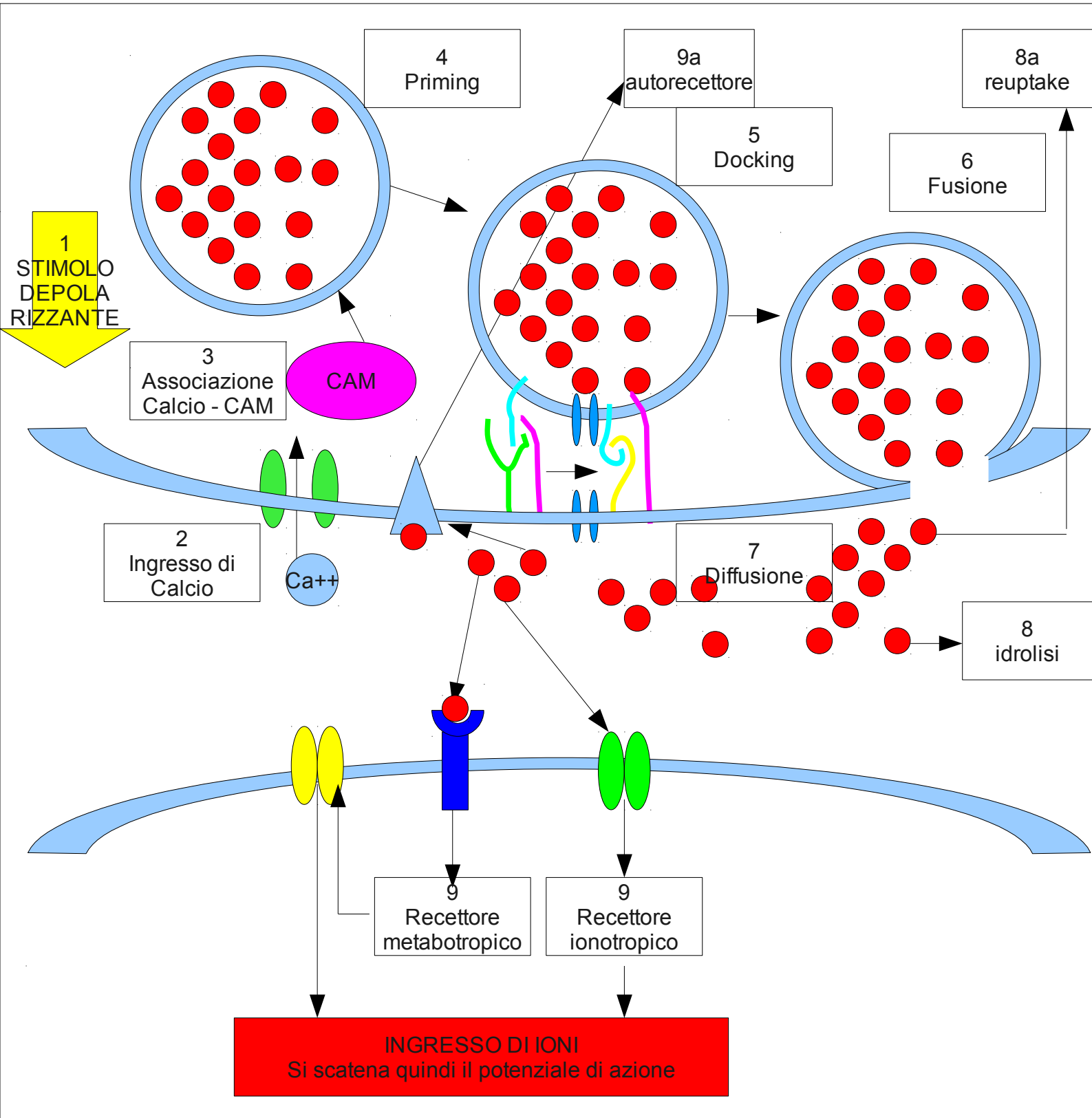
## **SECREZIONE SINAPTICA E NEUROMEDIATORI:**

### **IL PRINCIPIO DI DALE**

Si tratta di quel principio, ad oggi smentito, secondo un neurone presenta e può presentare un solo tipo di neurotrasmettitore, sappiamo oggi che:

- **NEL PARKINSON** il **NEURONE PERDE LA CAPACITÀ DI SECERNERE DOPAMINA**; nei neuroni coinvolti:
  - se è presente un **ENZIMA DETTO DOPAMINA BETA IDROSSILASI** una vescicola di dopamina si può trasformare in una vescicola di **NORADRENALINA**.
  - se sono presenti altri enzimi, il neurotrasmettitore può trasformarsi in **TRIPTOFANO**.

- IN DIVERSI MOMENTI DELLA VITA inoltre DIVERSE SINAPSI POSSONO MUTARE IL LORO TRASMETTITORE.



### IL BOTTONE SINAPTICO:

I **BOTTONI SINAPTICI** sono **DIFFUSISSIMI SULLA STRUTTURA DEL NEURONE**: ogni neurone rappresenta una unità di convergenza molto importante sia a livello **DEI DENDRITI**, sia a livello del **SOMA**, sia a livello dell'**ASSONE**.

I **PROCESSI CHE POSSONO AVVENIRE NORMALMENTE IN SUCCESSIONE IN UNA SINAPSI** SONO I SEGUENTI:

1. arriva l'impulso elettrico depolarizzante.
2. entra il **CALCIO** nella membrana.
3. **IL CALCIO SI ASSOCIA** a delle proteine apposite dette **CAM**.
4. il complesso **CAM-calcio** attiva **LE VESCICOLE FACENDOLE PASSARE DA UNO STATO DI GEL** a uno di **SOL** generando quindi **UN INCREMENTO DELLA MOBILITAZIONE VESCICOLARE**.
5. Le vescicole subiscono a questo punto un processo di **DOCKING**.
6. le vescicole vengono fuse con la membrana e secrete.
7. **IL MEDIATORE LIBERATO DIFFONDE NELLO SPAZIO INTERSINAPTICO DOVE PUÒ SUBIRE DIFFERENTI DESTINI**:
  1. **DIFFUSIONE** non solo a livello della sinapsi ma anche al di fuori di essa, anche fino a distanze di **50-100 µ** dalla membrana.
  2. può essere inoltre:
    1. **IDROLIZZATO** grazie ad enzimi presenti nella sinapsi; questo avviene tipicamente per la acetilcolina per azione dell'enzima acetilcolinesterasi.
    2. **LEGARSI AD UN RECETTORE PRESINAPTICO**.
    3. **SUBIRE PROCESSI DI REUPTAKE<sup>1</sup>**: normalmente il **20%** del trasmettitore secreto dal neurone viene recuperato in questo modo e tramite trasporto retrogrado inviato al soma dove invia segnali di sopravvivenza al neurone stesso.
    4. **LEGAME CON IL RECETTORE POSTSINAPTICO** e quindi attivazione della pathway recettoriale.
8. **SE SI LEGA AL RECETTORE POSTSINAPTICO** può subire due destini distinti:
  1. legarsi ad un recettore **IONOTROPICO** e quindi attivare fenomeni depolarizzanti nel neurone postsinaptico.
  2. legarsi ad un recettore **METABOTROPICO** e quindi attivare una pathway interna che attiverà, infine, un canale ionico nella membrana postsinaptica

### IL PROCESSO DI FUSIONE DELLA VESCICOLA con la MEMBRANA PRESINAPTICA:

si tratta di un processo che procede attraverso le seguenti fasi:

1. **DOCKING** cioè il reclutamento della vescicola.
2. **PRIMING** cioè il contatto con la membrana che a sua volta si divide in:
  1. early
  2. late.
3. **CALCIUM BINDING** cioè l'associazione del calcio al complesso **VESCICOLA-MEMBRANA**.

---

<sup>1</sup> **GLI PSICOFARMACI** hanno quasi sempre un effetto di **RIDUZIONE DEL REUPTAKE**: sarebbe pericoloso infatti potenziare o inibire altri aspetti della funzionalità della sinapsi, la rimodulazione del reuptake consente di dare un potenziamento della sinapsi senza creare fenomeni pericolosi o quantomeno non controllabili.

4. FUSION cioè la fusione definitiva della vescicola con la membrana plasmatica. le proteine coinvolte sono numerosissime e la complessità del sistema è molto elevata tanto che ad oggi non sappiamo con precisione quali siano le proteine coinvolte e quali no. Sperimentalmente è stato possibile dimostrare che la secrezione neuronale avviene in questo modo tramite questo tipo di procedure:

- si attiva una pathway nel sistema nervoso di un animale.
- lo si congela in azoto liquido immediatamente.
- si prepara il campione per la osservazione.

Risulta a questo punto possibile studiare con precisione quale sia il meccanismo di secrezione vescicolare.

**I PROCESSI DI NEUROSECREZIONE SINAPTICA AVVENGONO IN TEMPI BREVISSIMI, DI UN MILLESIMO DI SECONDO.**

#### I NEUROTRASMETTITORI

come accennato altre volte, possiamo distinguere due categorie fondamentali di molecole coinvolte in questo tipo di fenomeni: i neurotrasmettitori classici e i neuropeptidi.

#### **I NEUROTRASMETTITORI CLASSICI:**

amminoacidi	amine
aspartato	acetilcolina
GABA	dopamina
glutammato	noradrenalina
glicina	serotonina
taurina	istamina

#### **I NEUROPEPTIDI PRINCIPALI:**

ACTH	leu-encefalina
angiotensina	LHRH
bombesina	Lipotropina
bradichinina	met-encefalina
calcitonina	motilina
carnossina	alfa-MSH
colecistochinina	neuropeptide Y
CRF	neurotensina
dimorfina	ossitocina
beta-endorfina	polipeptide pancreatico
gastrina	proctolina
GH	secretina
glucagone	somatostatina
GRF	sostanza P
Insulina	TRH
kyotorfina	vasopressina
	VIP

Ricordiamo il ruolo fondamentale di alcuni dei neuropeptidi in processi particolarmente comuni:



- ANGIOTENSINA per la sete.
- COLECISTOCHININA per la fame e la sensazione di sazietà in particolare.
- GASTRINA sazietà
- INSULINA sazietà soprattutto in relazione a neuroni glucosensibili.
- SOSTANZA P essenziale per i meccanismi di controllo del dolore: partecipa alla prima sinapsi a livello dei neuroni del ganglio spinale e del midollo. tale polipeptide è capace di dare fenomeni di IPERALGESIA soprattutto in dolori cronici.

#### LO SVILUPPO DEL NEURONE:

I processi di sviluppo neuronale sono indotti, come accennato in precedenza, da fattori meso ed endodermici essenziali a guidare lo sviluppo della cellula ectodermica, in particolare:

- LA CELLULA STAMINALE ADULTA produce:
  - FGF-2 fibroblast growth factor 2.
  - CCG.che ne stimolano lo sviluppo verso la cellula progenitrice del neurone, collaborano altri fattori importanti come:
  - SHH.
  - IGF-1.
  - VEGF.
  - BDNF.
- IL PROGENITORE produce EGF che stimola lo sviluppo verso una linea più matura, sia essa gliale o neuronale; contribuiscono alla maturazione di questa cellula fattori quali:
  - LIF.
  - BMP.

A QUESTO PUNTO LA CELLULA può prendere, a seconda degli stimoli che riceve, una delle seguenti vie:

- oligodendrocita.
- astocita.
- neurone immaturo che grazie alle cellule della GLIA che lo circondano:
  - matura.
  - si integra nel sistema delle fibre nervose che lo circondano.

Il legame tra cellule GLIALI e cellule NERVOSE è quindi MOLTO MOLTO STRETTO.

#### la GLIA:

le cellule gliali sappiamo sono essenziali per le numerosissime funzioni che svolgono, in particolare ricordiamo:

- oligodendrociti.
- astrociti.
- microglia.

si tratta di cellule fondamentali per il controllo della CRESCITA, il MANTENIMENTO la RIGENERAZIONE dei neuroni.

#### CARATTERISTICHE DELLE CELLULE GLIALI:

LE CELLULE GLIALI NON SONO ECCITABILI presentano unicamente POTENZIALI IN CORRENTE CONTINUA CHE:

- GENERANO DEPOLARIZZAZIONI ANCHE DI 50-60mV

Giordano Perin; fisiologia II 5: la funzione neuronale 3: le sinapsi

- danno SOLO FENOMENI ELETTROTONICI E NON POTENZIALI DI AZIONE VERI E PROPRI.
- i canali ionici NON SONO MAI VOLTAGGIO DIPENDENTI, sono unicamente porte di natura chimica.

LA BARRIERA EMATOENCEFALICA NELL'ANZIANO:

con l'età la barriera ematoencefalica diviene LASCA e si formano intrichi di MICROFIBIRLLE CHE NE MODIFICANO LA PERMEABILITÀ, di conseguenza anche i fenomeni di passaggio che prima avvenivano normalmente tramite un controllo gliale, come passaggio di glucosio e amminoacidi, risultano maggiormente difficoltosi.

IL SIGILLO GLIALE:

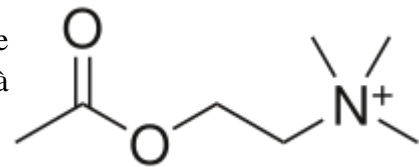
si tratta della teoria secondo la quale la GLIA SAREBBE STRETTAMENTE COINVOLTA NEI MECCANISMI DI DIFFUSIONE DEL NEUROMEDIATORE AI NEURONI VICINI; si spiegherebbe in questo modo la diffusione notevole di sensazioni piacevoli per esempio o simili.

## NEUROTRASMETTITORI E NEUROMODULATORI

Tutto il sistema nervoso basa gran parte della sua funzionalità sulla attività delle sinapsi chimiche; tali sinapsi utilizzano dei NEUROMEDIATORI che, come noto, sono classificabili in due grandi categorie: i NEUROTRASMETTITORI e i NEUROMODULATORI. Tra le due classi di composti riconosciamo chiaramente delle DIFFERENZE NOTEVOLI, ma d'altro canto non possiamo non ricordare come tutti i NEUROMEDIATORI CLASSICI agiscano SIA COME NEUROTRASMETTITORI CHE COME NEUROMODULATORI.

### L'ACETILCOLINA:

Si tratta di uno dei neuromodulatori più utilizzati in assoluto, viene sintetizzata a partire dalla colina e dall'acetilCoA grazie alla attività di un enzima detto ACETILCOLIN TRANSFERASI a livello:



- del soma neuronale.
- del terminale assonico.

Le recettori per la acetilcolina sono fondamentalmente due:

- **NICOTINICO** di natura **IONOTROPICA**: tale recettore canale rende la membrana permeabile a ioni **SODIO** E **POTASSIO** contemporaneamente ed è **ESSENZIALE PER GENERARE UN INGRESSO DEPOLARIZZANTE DI CARICHE POSITIVE**.
- **MUSCARINICO** di natura **METABOTROPICA**, tali recettori presentano fondamentalmente natura **STIMOLANTE** e si occupano di:
  - bloccare un **CANALE AL POTASSIO** impedendo l'uscita di cariche positive.
  - **Aprire un canale AL CALCIO** incrementando l'ingresso di cariche positive.
  - **depolarizzare la cellula**.

In ogni caso ricordiamo che i recettori periferici **MUSCARINICI** della acetilcolina sono classificabili in due categorie:

- **M1-3-5** che presentano azione **ECCITATORIA** e agiscono soprattutto a livello periferico come per esempio a livello vescicale.
- **M2-4** che presentano azione **INIBENTE** in quanto **INCREMENTANO LA FUORIUSCITA DI POTASSIO** e sono per esempio responsabili dell'**EFFETTO CRONOTROPO NEGATIVO** che il nervo Vago ha sul **CUORE**.

In ogni caso possiamo **L'ACETILCOLINA NEL SISTEMA NERVOSO DEI MAMMIFERI È FONDAMENTALMENTE DEPOLARIZZANTE**, infatti sia i recettori **NICOTINICI** ionotropici che i recettori **MUSCARINICI** metabotropici **AGISCONO ARRICCHENDO LA CELLULA DI CARICHE POSITIVE**.

### **I RECETTORI NICOTINICI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:**

fondamentalmente si tratta di un sistema recettoriale basato sulla presenza di due recettori-canale:

- **NM** IL RECETTORE SULLA SINAPSI NEUROMUSCOLARE.
- **NN** IL RECETTORE TIPICO DEL SISTEMA NERVOSO.

Funzionalmente tali recettori sono molto simili, si riconoscono dalle differenze strutturali tali da rendere il recettore **NM** incompatibile con la **NICOTINA**.

I nuclei presenti a livello del sistema nervoso centrale dipendenti dalla **ACETILCOLINA** sono fondamentalmente quattro:

- TRE si collocano nel PROENCEFALO BASALE e sono:
  - nucleo della BANDERELLA DI BROCA.
  - NUCLEO DI MEYNART,
  - NUCLEO DEL SETTO.
- UNO si collocano nel TRONCO CEREBRALE e sono:
  - i nuclei coinvolti nella genesi delle onde ponto genicolo occipitali.

NUCLEI COLINERGICI DEL PROENCEFALO BASALE:

Tali nuclei distribuiscono le loro efferenze, soprattutto i nuclei settali, a livello dell'IPPOCAMPO dove possono stimolare di fatto MECCANISMI MNEMONICI e non solo. Come accennato in precedenza tali nuclei:

- subiscono l'effetto della nicotina.
- sono associati a disfunzioni legate a fenomeni di Alzheimer.

È possibile studiare tali nuclei tramite tecniche di imaging quali SPECT, TAC o RM: per quanto riguarda questo recettore in particolare è possibile utilizzare NICOTINA MARCATA CON CARBONIO 11 che legandosi ai recettori NN ne rende possibile la visualizzazione. Fondamentalmente:

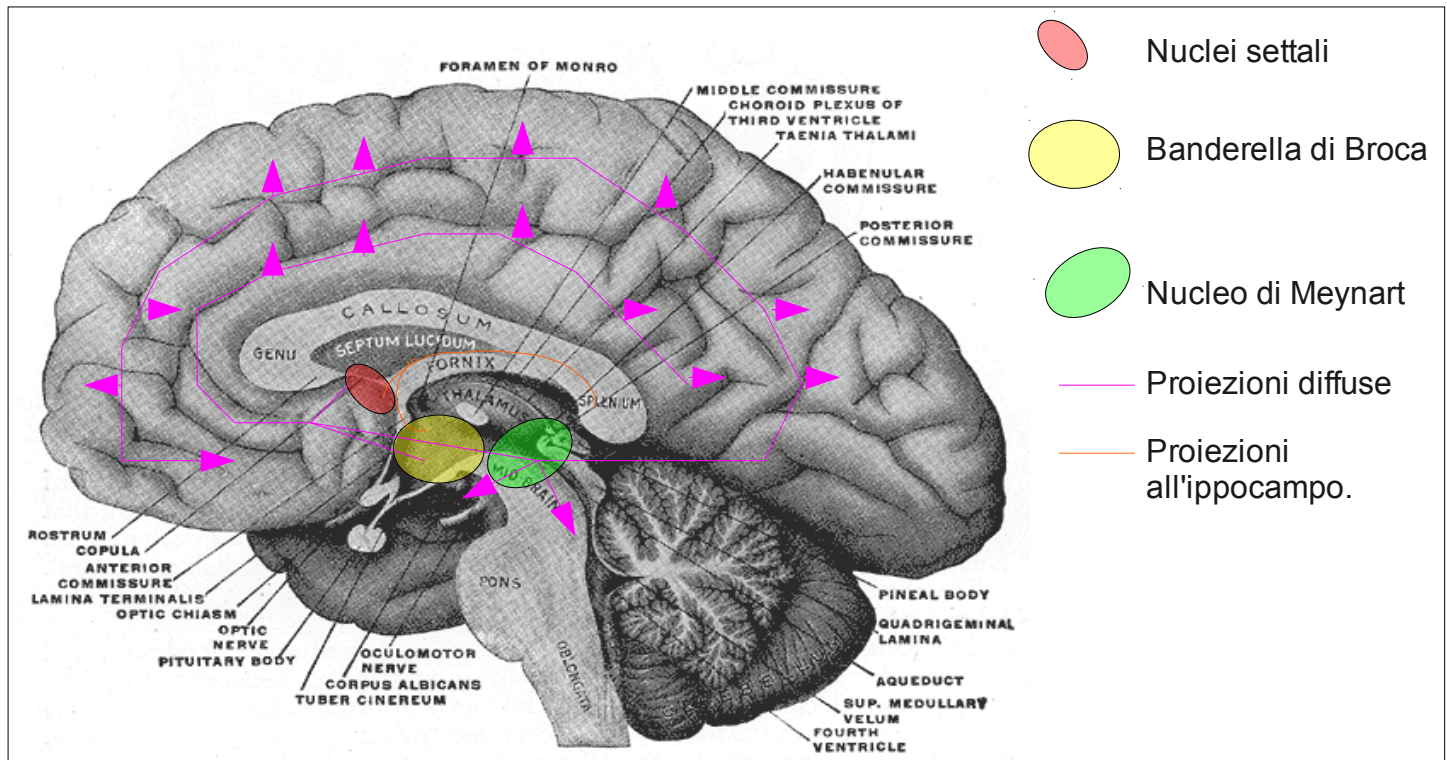
- nei pazienti normali la nicotina si lega e si ferma dando una visione precisa della posizione dei siti sensibili.
- nei pazienti malati, la nicotina, non trovando il suo recettore, non si ferma<sup>1</sup>.

abbiamo visto come i nuclei colinergici del PROENCEFALO BASALE siano fondamentalmente TRE, tali nuclei agiscono:

- NUCLEO DI MEYNART, BANDERELLA DI BROCA E NUCLEI SETTALI STIMOLANO LA CORTECCIA CEREBRALE SENZA PASSARE ATTRAVERSO RELAY TALAMICI IN MANIERA ESTREMAMENTE DIFFUSA.
- BANDERELLA DI BROCA e NUCLEI SETTALI inviano numerose fibre nervose che tramite il FORNICE SI PORTANO ALL'IPPOCAMPO, il fornice ospita quindi anche fibre di natura afferente all'ippocampo, non solo fibre efferenti.
- BANDERELLA DI BROCA invia stimoli anche verso il nucleo olfattivo: tali efferenze sembrerebbero coinvolte in modo molto stretto in fenomeni di MEMORIZZAZIONE DELLO STIMOLO OLFATTIVO.

---

<sup>1</sup> Il fatto che siano proprio questi nuclei ad essere coinvolti in fenomeni di demenza senile e di schizofrenia suggerisce che sia proprio la acetilcolina responsabile di questi fenomeni. Questa teoria è avvalorata dalla efficacia della RIVASTIGMINA nel trattamento del alzheimer: si tratta infatti di un inibitore della ACETILCOLINESTERASI.



NUCLEI COLINERGICI DEL TRONCO CEREBRALE:

LE ONDE PGO o PONTO GENICOLO OCCIPITALI sono le onde cerebrali che SEGNANO L'INIZIO DELLA FASE REM, in particolare tali onde generano a livello del ponte, si portano al nucleo genicolato e quindi alle aree occipitali. i nuclei da qui originano questo tipo di onde sono:

- PPTg.
- LDTg.

Questi nuclei pontini inviano tale stimolo DI NATURA COLINERGICA di induzione alla fase REM ogni 90 minuti durante la notte<sup>2</sup>.

ACETILCOLINA E SISTEMA RETICOLARE ASCENDENTE ATTIVANTE:

I nuclei coinvolti nei fenomeni di veglia e risveglio appartengono all'AREA TEGMENTALE DORSO LATERALE O NUCLEO PARAGIGANTOCELLULARE DEL PEDUNCOLO PONTINO: si tratta di grossi neuroni glutammatergici attivanti, coinvolti nei meccanismi della VEGLIA ATTENTA; il meccanismo di veglia finisce per INTERESSARE ANCHE I NUCLEI COLINERGICI CHE SI COLLOCANO NEL PROENCEFALO BASALE.

In linea generale possiamo dire che i processi di RISVEGLIO E DI ATTENZIONE INDOTTA vengono FACILITATI DALLA ATTIVITÀ ASCENDENTE NORADRENERGICA DEL LOCUS CERULEUS che risulta DIRETTAMENTE STIMOLATO Dal nucleo

2 L'induzione della FASE REM non spegne i nuclei dei nervi encefalici, ma unicamente i nuclei dei nervi del resto del corpo; tale fase ATONICA dipende DAL LOCUS CERULEUS NORADRENERGICO; tale nucleo:

- è coinvolto nel sistema rem.
- è coinvolto nella erezione notturna.

IL LOCUS CERULEUS FONDAMENTALMENTE HA UNA AZIONE DI BLOCCO SUL SISTEMA SIMPATICO: quindi stimola fenomeni come quello erettile e di fatto blocca la attività tonico simpatica dei muscoli del corpo. sperimentalmente è possibile bloccare questo fenomeno di inibizione spegnendo il locus ceruleus NEL GATTO, a questo punto il gatto durante il sonno si muove come se fosse sveglio.

## PARAGIGANTOCELLULARE.

### CIRCUITI COINVOLTI NEI MECCANISMI DI VEGLIA:

La acetilcolina è coinvolta nei meccanismi di RISVEGLIO e VEGLIA ATTENTA in particolare tramite il coinvolgimento dei nuclei del PROENCEFALO BASALE che proiettano a TUTTA LA CORTECCIA CEREBRALE. Tale sistema risulta attivabile in modi diversi:

- dal sistema NORADRENERGICO DEL LOCUS CERULEUS che può essere attivato, come accennato in precedenza, dal nucleo paragigantocellulare. Per esempio in un fenomeno di risveglio legato alla percezione di uno STIMOLO ACUSTICO possiamo individuare un pattern di questo tipo:
  - si attivano i nuclei colari che percepiscono il suono.
  - Lo stimolo si porta alla formazione reticolare attivante e in particolare al nucleo paragigantocellulare.
  - Si attiva quindi il locus ceruleus.
  - Lo stimolo arriva al PROENCEFALO BASALE.
  - Da qui si porta alla CORTECCIA CEREBRALE.
- dalla CORTECCIA STESSA: stimoli derivati dalla coscienza del soggetto, possono attivare DIRETTAMENTE IL BASAL FOREBRAIN; si tratta del meccanismo che consente la attivazione della veglia attenta per stimoli di interesse derivanti dall'esterno.
- BASOLATERAL AMIGDALA: tramite il GLUTAMMATO tale area è capace di attivare il PROENCEFALO BASALE in particolare in relazione alle EMOZIONI che TALE IMPORTANTISSIMO NUCLEO ELABORA; si tratta del circuito che attiva la veglia attenta a seguito di fenomeni emozionali come paura o simili che necessitano di una risposta attiva.

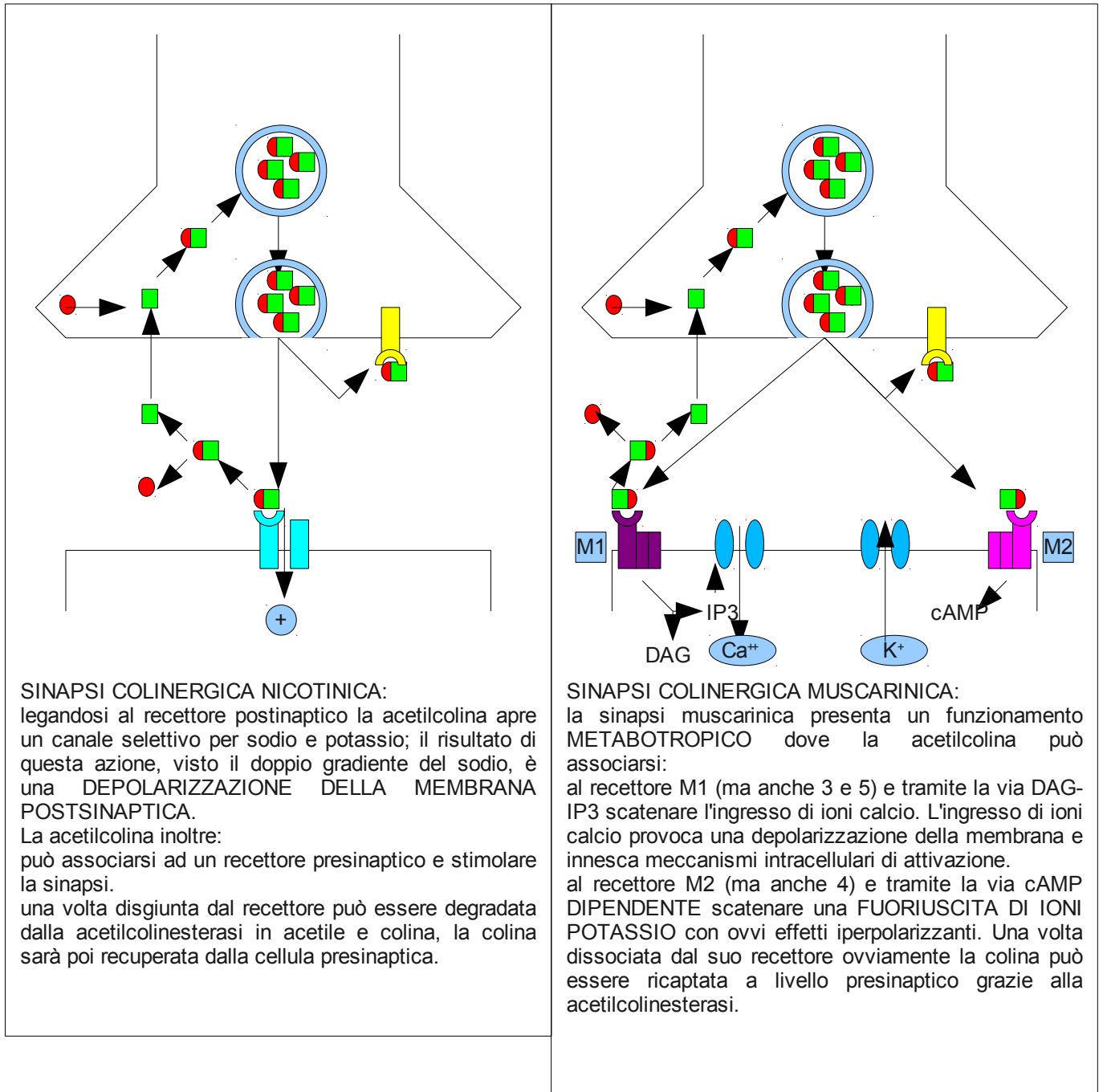
### CIRCUITI COINVOLTI NEI MECCANISMI DI SOGNO REM:

come accennato in precedenza il sistema colinergico è essenziale per l'innescò della fase REM del sonno, in particolare ricordiamo il ruolo delle onde PGO:

- tali onde originano da due nuclei del ponte come accennato in precedenza:
  - PEDUNCOLO PONTINO o PPT.
  - TEGMENTO LATERODORSALE DEL PONTE o LDT.questi nuclei innescano il sistema REM.
- si attivano quindi i sistemi talamici del CORPO GENICOLATO.
- Il corpo genicolato ATTIVA LA CORTECCIA.

man mano che le onde risalgono verso la corteccia cerebrale si individuano delle COLLATERALI che:

- stimolano i movimenti DEGLI OCCHI tipici della fase REM: non è nota la ragione funzionale di tale movimento, ma sappiamo come avviene.
- Stimolano il PROENCEFALO BASALE, tali interazioni sono fondamentali per alcune funzioni tipiche del sonno rem:
  - la attivazione corticale che contribuisce alla formazione delle onde del sonno parossistico.
  - Grazie a collaterali derivanti dal sistema della AMIGDALA LATERALE si possono AVERE FENOMENI DI INTEGRAZIONE TRA SENTIMENTI PERCEPITI, e magari occultati o repressi, E LA ATTIVITÀ ONIRICA.



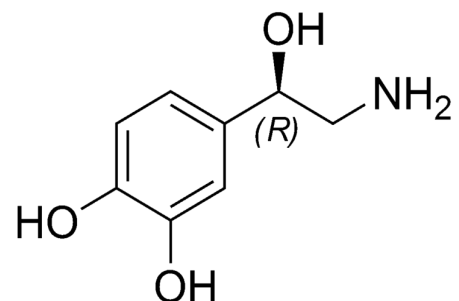
**LA SCHIZOFRENIA e LA FASE REM:**

Alcune teorie sottolineano come sia possibile uno stretto legame tra LA ATTIVITÀ COLINERGRICA DELLA FASE REM e LE ALTERAZIONI PSICOFISIOLOGICHE DEI SOGGETTI AFFETTI DA SCHIZOFRENIA: sembra che in queste persone il sistema REM sia attivo anche durante la VEGLIA.

**LA NORADRENALINA:**

come sappiamo le catecolamine sono presenti nel nostro organismo divise in due distinte sedi:

- nel circolo ematico esistono noradrenalina e adrenalina



periferiche che non attraversano la barriera emato encefalica in quanto la barriera stessa presenta attività distruttiva su tali composti.

- nel SISTEMA NEVOSO è presente unicamente NORADRENALINA che agisce come NEUROMODULATORE mediante una serie di recettori.

In quanto NEUROMODULATORE la noradrenalina quindi innesca vie di natura metabotropica.

NEL CASO DELLE SINAPSI NORADRENERGICHE ricordiamo l'esistenza di due tipi di recettori:

- RECETTORI ALFA ADRENERGICI.
- RECETTORI BETA ADRENERGICI.

### **RECETTORI CANALE ALFA:**

sono a loro volta classificabili in due categorie:

- ALFA 1 che apre un canale al calcio e ha azione stimolatoria.
- ALFA 2 che apre un canale al potassio e ha azione inibitoria; tale canale può trovarsi:
  - a livello presinaptico.
  - A livello postsinaptico.

### **IL RECETTORE ALFA DUE E IL REUPTAKE:**

Come noto farmaci ANTIDEPRESSIVI possono agire su questo tipo di sinapsi in particolare INIBENDO IL REUPTAKE DELLA NORADRENALINA; per quanto riguarda questo tipo di terapia ricordiamo che:

- naturalmente l'optimum funzionale viene raggiunto nel momento in si riesca ad inibire il 50% del reuptake: è fondamentale non eliminare completamente questo fenomeno per non indurre la morte neuronale.
- I DOSAGGI dei farmaci utilizzati sono circa 50-100ml a dose, non di più, varia in ogni caso da soggetto a soggetto e da caso a caso.
- Spesso sulla base della desensibilizzazione al farmaco è necessario mutare la terapia utilizzata.

### **I RECETTORI CANALE BETA:**

anche in questo caso riconosciamo due tipi di recettori canale:

- BETA 1 sono depolarizzanti in quanto incrementano l'ingresso di calcio.
- BETA 2 sono iperpolarizzanti in quanto incrementano la fuoriuscita di potassio.

Per quanto riguarda questo tipo di recettore RICORDIAMO CHE LA GLIA GIOCA UN RUOLO FONDAMENTALE: recettori canale di tipo BETA 2 POSSONO LOCALIZZARSI SU TALI CELLULE e INIBIRE LA AZIONE DEL NEUROTRASMETTITORE STESSO o comunque regolarne la recezione da parte della membrana postinaptica. La glia, quindi, presenta in questo caso anche una funzione regolatrice.

### **LA SINAPSI BETA 2 ADRENERGICA:**

i recettori beta due hanno effetto iperpolarizzante, in particolare:

- miorilassante.
- Inibitorio.

### **LA FUNZIONALITÀ DELLA SINAPSI E FATTORI CHE AGISCONO SU DI ESSA:**

La noradrenalina viene sintetizzata direttamente a livello della sinapsi molto spesso, e, come sappiamo, procede attraverso diversi stadi:

- TIROSINA che tramite la tirosin idrossilasi diviene





- DOPA che grazie alla azione della DOPA decarbossilasi diviene
- DOPAMINA che diviene substrato della dopamina beta idrossilasi formando
- NORADRENALINA.

È possibile agire su questi fenomeni tramite diversi effettori farmaceutici e non:

- ALFA METILTIROSINA che compete con la tirosina per la tirosin idrossilasi.
- RESERPINA: blocca lo storage di noradrenalina nelle vescicole bloccando una cotrasportatore protone dipendente.
- ALFA METILDOPA che viene immagazzinata come noradrenalina nelle vescicole inibendo fortemente lo storage.
- GUANETIDINA che blocca la attività depolarizzante che consente il rilascio delle vescicole.
- ANFETAMINE che incrementano il rilascio di questo neuromodulatore.
- ANTIDEPRESSIVI TRICILICI che bloccano il reuptake della noradrenalina.
- PROPANOLOLO è un antagonista della noradrenalina per il recettore beta.
- COCAINA che agisce **BLOCCANDO IL REUPTAKE DELLA NORADRENALINA** e incrementando la funzione della sinapsi; tale composto presenta azione simile sulle sinapsi dopaminergiche.

Giordano Perin; fisiologia II 6: la funzione neuronale 4: i neuromediatori

- PARGINLINA che blocca la degradazione mitocondriale della noradrenalina.
- CORTICOSTERONE che blocca recettori canale postsinaptici non recettoriali incrementando la disponibilità di noradrenalina nello spazio intersinaptico.
- YOHIMBINA che occupa in senso competitivo i recettori presinaptici incrementando la trasmissione nervosa, veniva usato come stimolante la attività sessuale.

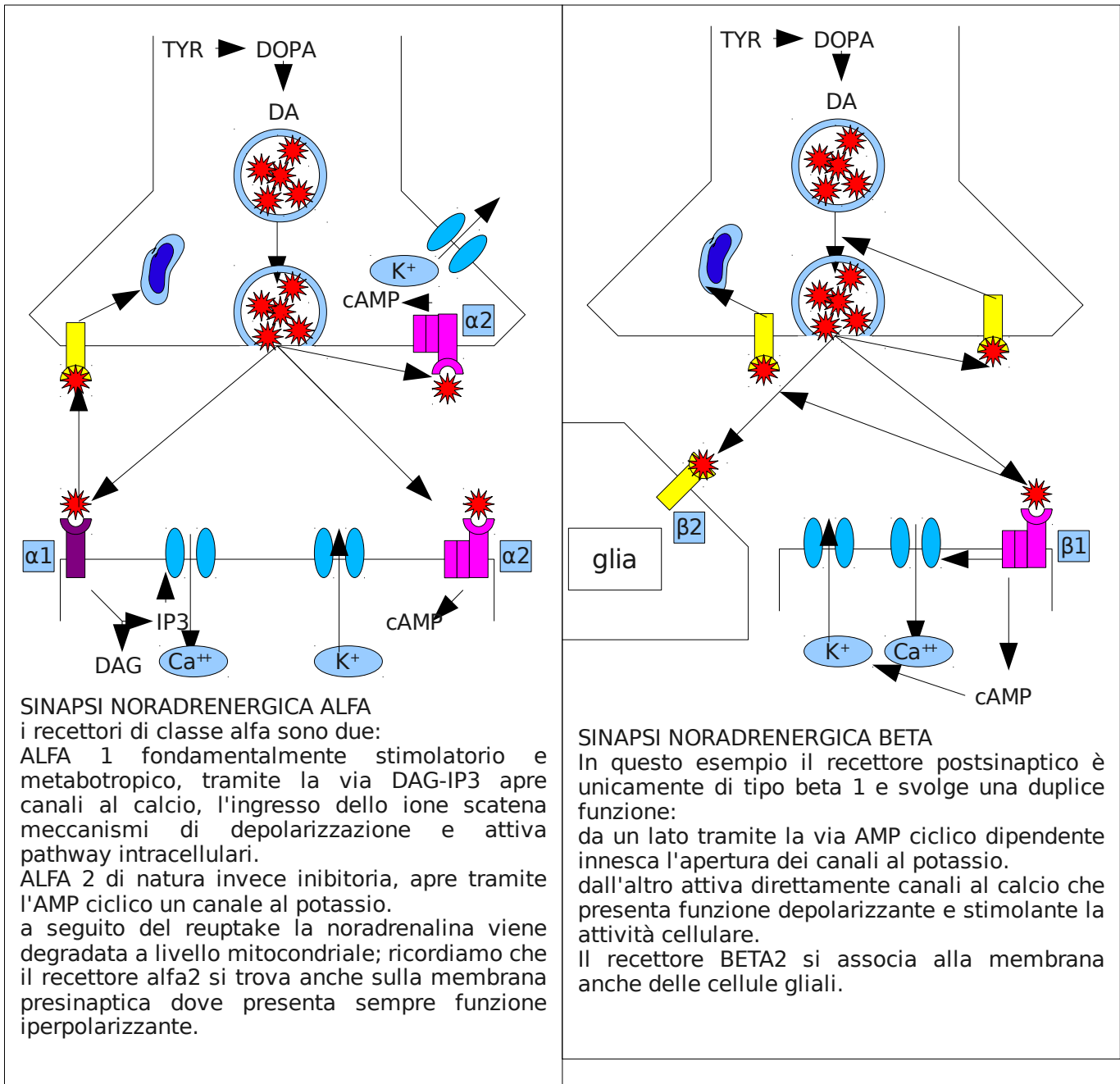
### **ORIGINE DELLA NORADRENALINA E VIE DI TRASMISSIONE NORADRENERGICHE:**

Come precedentemente accennato la NORADRENALINA trova la sua origine a livello del LOCUS CERULEUS nel tronco encefalico, da questa sede si porta a numerosissime aree dell'encefalo, in particolare:

- FASCICOLO TELENCEFALICO MEDIALE.
- AL BASAL FOREBRAIN dove risveglia i meccanismi colinergici come visto in precedenza.
- AL CERVELLETTO dove troviamo prevalentemente recettori BETA UNO stimolanti, sembra che con l'ingresso di calcio stimolato dalla noradrenalina tali recettori siano capaci di mediare FENOMENI DI MEMORIZZAZIONE DI SEQUENZE MOTORIE.



- TUTTA LA CORTECCIA nei meccanismi di risveglio soprattutto e di veglia attenta.
- NUCLEO SOPRAOTTICO in particolare in relazione alla attivazione simpatica del sistema RAAAS dove risulta aumentata la secrezione di ADH.



**LA NORADRENALINA NEI FENOMENI DI SONNO E VEGLIA:**

UN TERZO DELLA NOSTRA VITA VIENE SPESA DORMENDO ed oggi sappiamo che il sonno è UN FENOMENO ATTIVO.

Sperimentalmente possiamo studiare in un felino quali siano le aree atte alla attivazione e alla inibizione dei fenomeni di sonno:

- STIMOLARE LA VEGLIA tramite:
  - ipotalamo posteriore.
  - basal forebrain.

- reticolare attivante.
- STIMOLARE IL SONNO tramite:
  - nucleo del tratto solitario.
  - nucleo del rafe mesencefalico.
  - nuclei intralaminari del talamo.

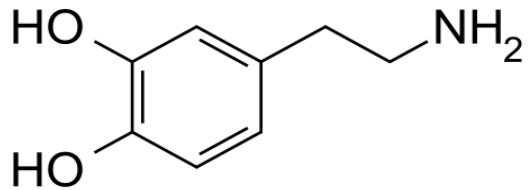
Fondamentalmente tutto il sistema di controllo del sonno e della veglia si basa su due sistemi:

1. RAAS reticula ascending activating system che coinvolge, come sottolineato in precedenza, ACETILCOLINA e NORADRENALINA.
2. Un sistema SEROTONINERGICO INATTIVANTE e stimolante il sonno<sup>3</sup>.

### **DOPAMINA:**

la dopamina presenta ben 6 RECETTORI DIVERSI tutti a funzione METABOTROPICA e raggruppabili in due grandi categorie:

- D1:
  - con funzione ATTIVANTE METABOTROPICA.
  - ATTIVA IL SISTEMA DAG-IP3 che incrementa le concentrazioni di CALCIO e DEPOLARIZZA LA CELLULA.
- D2:
  - con funzione INIBENTE METABOTROPICA.
  - FA USCIRE IL POTASSIO tramite un meccanismo cAMP DIPENDENTE.
  - Si trova sia a livello PRESINAPTICO che a livello POSINAPTICO.



LA DOPAMINA analogamente alla noradrenalina, È UN DERIVATO DELLA TIROSINA e sembra che lo sviluppo di tali sinapsi sia strettamente legato alla DIETA CARNEA: gli alimenti a base di carne sono maggiormente ricchi di TIROSINA rispetto a quanto non avvenga per gli alimenti vegetali.

### **FATTORI CHE AGISCONO SULLA SINAPSI DOPAMINERGICA:**

numerosi fattori possono agire su questa sinapsi:

1. RESERPINE che inibisce lo storage della dopamina e il suo trasporto.
2. COLECISTOCHININA che può essere di fatto secreta con la dopamina in forma di stimolante.
3. ALCUNI ANTIDEPRESSIVI che bloccano il recettore D2.
4. APOMORFINA stimola il legame della dopamina al recettore postinaptico D2.
5. HALPERIDOLO e altri antipsicotici inibiscono il legame tra dopamina e il recettore presinaptico.

### **LA STRUTTURA DEL RECETTORE:**

La differenza strutturale tra i due recettori sta nella lunghezza della coda terminale che è più corta nel segmento D2; fondamentalmente si tratta di una struttura a sette domini transmembrana AD ATTIVAZIONE METABOTROPICA.

### **VIE DOPAMINERGICHE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:**

Le vie che coinvolgono in qualche modo la dopamina sono molto numerose ed essenziali per la

<sup>3</sup> Sulla attività di questo sistema si basa la FUNZIONE STIMOLANTE IL SONNO DEL LATTE: il latte, soprattutto quello materno, presenta una discreta quantità di TRIPTOFANO, precursore della SEROTONINA.

funzionalità di tutto il sistema nervoso.

**L'AREA TEGMENTALE VENTRALE** produce dopamina in particolare nella regione definita **SUBSTANZIA NIGRA**:

- tale area è fondamentale per LA VIA NIGRO STRIATALE che porta la dopamina verso i gangli della base in particolare al nucleo striato: presenta funzione di mediazione rispetto ad un evento MOTORIO.
- DALL'AREA TEGMENTALE VENTRALE si diparte una seconda strada, il FASCICOLO TELEENCEFALICO MEDIALE che attraverso il nucleo accumbens si proietta nella zona della CORTECCIA FRONTALE IN PARTICOLARE ALLE AREE FRONTOORBITARIE che si collocano al di sopra delle ORBITE:
  - 47.
  - 11.
  - 12 .

Tali aree hanno funzione associativa FRONTOLIMBICA e in tale sede SI INTEGRANO FENOMENI DI NATURA EMOZIONALE CON FENOMENI DI NATURA DECISIONALE, sono quindi aree di convergenza fondamentali<sup>4</sup>.

IL NUCLEO ACCUMBENS inoltre, coinvolto nella via di associazione frontolimbica, sembra essere un TARGET FONDAMENTALE DI DROGHE PESANTI.

#### **COCAINA, HEROINA E SISTEMA DOPAMINERGICO:**

Cocaina e eroina sono droghe che agiscono a livello del sistema dopaminergico anche se in modo diverso.

##### **LA COCAINA:**

la cocaina agisce legandosi ai recettori presinaptici D2 della dopamina BLOCCANDO IL REUPTAKE E POTENZIANDO LA SINAPSI DOPAMINERGICA. La iperattività dopaminergica si applica a ENTRAMBI I RECETTORI che si collocano sulla membrana POSTINAPTICA ed è quindi bilanciata. Si tratta della cosiddetta “droga dei ricchi” in quanto è un esaltante di fattori fisiologici e, se saputa gestire, genera una esaltazione senza conseguenze eccessivamente deleterie. Permane in ogni caso il problema della dipendenza che porta ad un abuso di questa sostanza.

##### **L'EROINA:**

l'eroina agisce in modo duplice sulle sinapsi dopaminergiche in quanto agisce:

- LEGANDOSI A LIVELLO DEL RECETTORE PER IL GABA SUL NEURONE DOPAMINERGICO che AVREBBE FUNZIONE INIBENTE, di conseguenza incrementa a MONTE LA PRODUZIONE DI DOPAMINA. si tratta di un effetto pericoloso in quanto potenzia direttamente la produzione di modulatore.
- A LIVELLO DI RECETTORI POSTINAPTICI PER GLI OPPIACEI tramite i quali BLOCCA LA PRODUZIONE DI AMP ciclico E QUINDI LA ATTIVITÀ DEL RECETTORE D2 STESSO.

L'EFFETTO DELLA HEROINA È QUINDI DUPLICE e molto pericoloso: incrementa la produzione di dopamina, ma d'altro canto blocca il recettore inibente D2 GENERANDO UN EFFETTO FINALE ESTREMAMENTE SBILANCIATO. A livello pratico tale droga:

- da una esaltazione maggiore e maggiormente rapida.
- incrementa i fenomeni di DIPENDENZA.

La CRISI DI ASTINENZA è legata all'esaurimento del neurotrasmettitore; tuttavia anche nel momento in cui il neurotrasmettitore sia a livelli normali, l'individuo non si sente esaltato, quindi subisce l'effetto della astinenza da stimolante.

#### **LA SEROTONINA:**

4 Lesioni di queste aree portano fondamentalmente a comportamenti emozionali aberranti.

La serotonina è un neuromediatore fondamentale per i fenomeni di:

- sonno.
- Depressione.

Si tratta di una AMMINA BIOGENA e presenta fondamentalmente due recettori:

- di tipo 1 classificabili a loro volta in recettori:
  - A.
  - B.

ad azione INIBENTE in quanto INCREMENTANO L'USCITA DI POTASSIO DALLA CELLULE iperpolarizzandola.

- Di tipo 2 che presentano invece effetti di natura ECCITANTE in quanto incrementano l'ingresso di CALCIO nella cellula.

I diversi recettori vengono specificamente definiti con il termine 5HT (5 idrossi triptamina) seguito da un numero in pedice che identifica il tipo di canale.

Una importante azione su questo tipo di sinapsi è svolta da due recettori fondamentali:

- ANTIDEPRESSIVI che generano un blocco del REUPTAKE della serotonina e possono avere effetti importanti rispetto a questo tipo di sinapsi. Il PROZAC in particolare blocca i recettori presinaptici.
- LSD: si tratta di un allucinogeno al cui attività è inibente il recettore presinaptico per la SEROTONINA in particolare al recettore 5HT<sub>2</sub>.

### **VIE SEROTONINERGICHE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE:**

La serotonina è coinvolta in numerose e diverse vie a livello del sistema nervoso.

A LIVELLO CEREBELLARE: si tratta di un fattore modulante fondamentale.

ATTRAVERSO IL FASCICOLO TELENCEFALICO irrorata di serotonina i neuroni talamici che in ogni caso NON HANNO FUNZIONE DI RELAY e sono l'oggetto diretto della secrezione.

STIMOLA TUTTO IL SISTEMA TELENCEFALICO sappiamo infatti è strettamente coinvolta nella induzione del sonno.

SI TRATTA DEL NEUROMODULATORE CHE PRESENTA IN ASSOLUTO IL MAGGIOR NUMERO DI RECETTORI POSTINAPTICI di diverso tipo; la sua funzione è in ogni caso PREVALENTEMENTE INIBENTE.

### **LA SEROTONINA NEI MECCANISMI DI RILASSAMENTO:**

La azione inibente nella serotonina si registra in numerose e diverse situazioni.

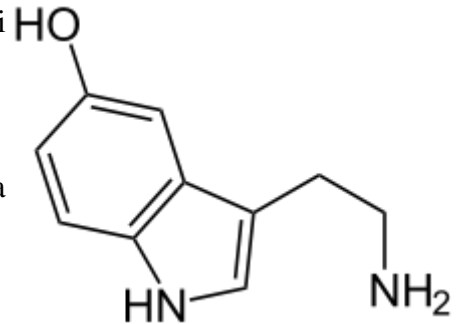
#### IPNOSI E MEDITAZIONE

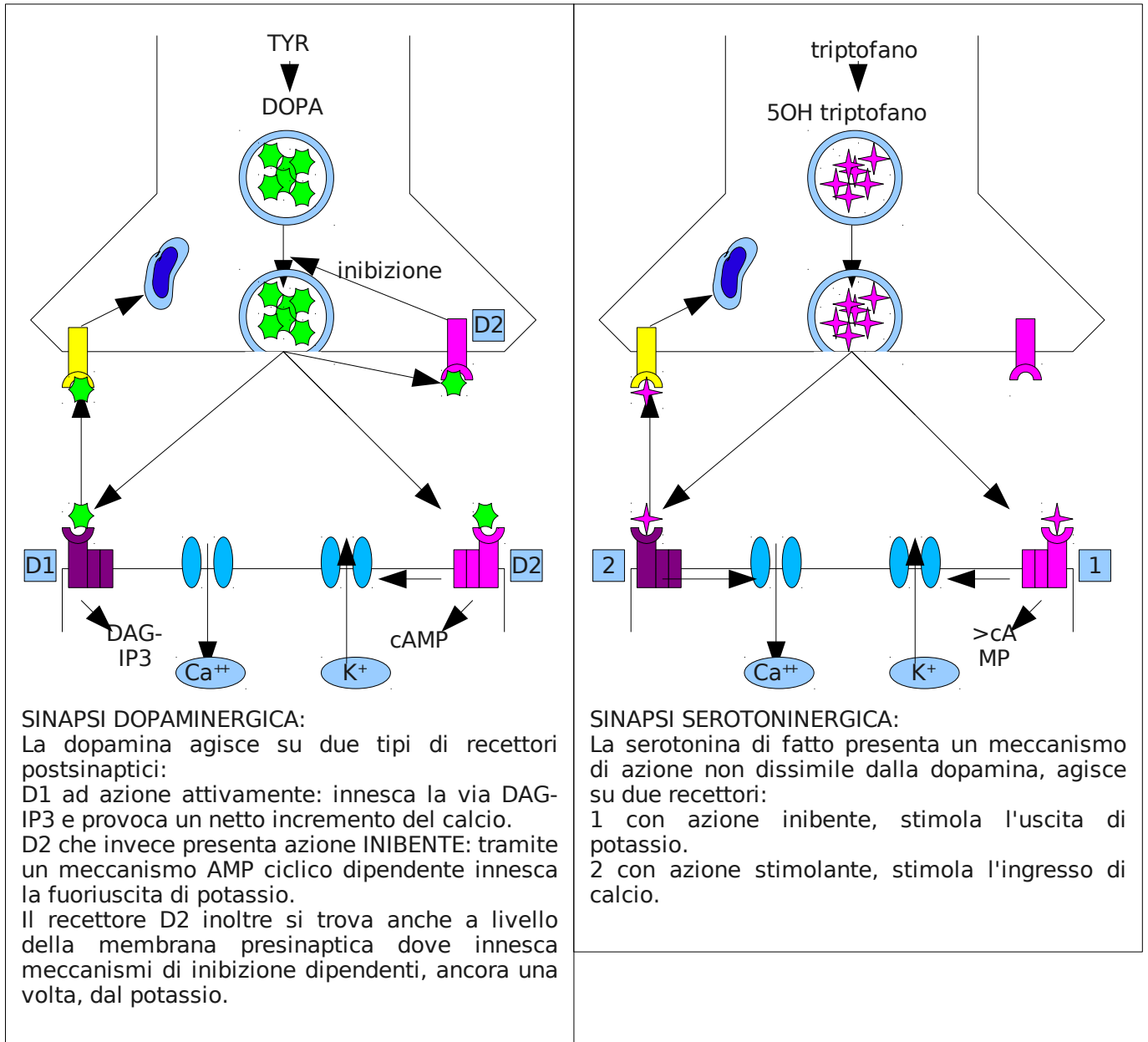
Sembra, da come si osserva tramite tecniche quali SPECT e PET, che durante i processi di meditazione e di ipnosi LE SINAPSI SEROTONINERGICHE INCREMENTINO DI ATTIVITÀ.

#### SONNO E VEGLIA RILASSATA:

si sono eseguiti diversi studi di BRAIN MAPPING: si tratta di una tecnica che restituisce una immagine per cui ad ogni pixel corrisponde un singolo elettrodo posto sul cranio del paziente, gli elettrodi sono 128 e ciascuno registra la attività media di un'area. La attività del computer è quella di correlare semplicemente i diversi elettrodi. Tanto più sono chiare le zone nella immagine, tanto più le stesso saranno attive. A seguito di una attivazione di natura serotoninergica si assiste al decremento della attività di date zone del cervello.

Applicazione delle attivazioni di questo tipo di sistemi si potrebbero utilizzare in SALA OPERATORIA o DURANTE IL PARTO per ridurre la percezione del dolore e indurre un maggiore rilassamento.





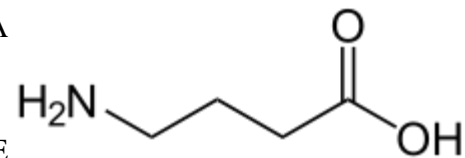
**IL GABA:**

si tratta del PRINCIPALE NEUROTRASMETTITORE A FUNZIONE INIBENTE:

- chimicamente DERIVA DAL GLUTAMMATO.
- ALLA SUA SINTESI COLLABORANO LE CELLULE GLIALI.
- agisce sia come NEUROTRASMETTITORE che come NEUROMODULATORE.

I recettori per il GABA sono fondamentalmente due:

- GABA A che porta all'ingresso di cloro e alla iperpolarizzazione della cellula.
- GABA B ad azione metabotropica attiva un canale al potassio che provoca la uscita di POTASSIO e quindi la iperpolarizzazione della cellula.



il RECETTORE GABA A è il target di tutta una serie di azioni farmacologiche importanti; sul canale recettore possiamo infatti individuare molti siti di legame:

- IL SITO GABA dove si associa il neurotrasmettitore al quale si associano anche molti altri composti quali:
  - muscimolo contenuto in alcuni tipi di amanita e responsabile degli effetti neuro allucinogeni di tali funghi.
  - Isoguvacina un agonista del GABA.
  - Bicucullina un antagonista del GABA.
  - SR95531 o Gabazina, un agonista del GABA.
- Tale recettore LEGA ANCHE ANESTETICI GENERALI come:
  - etanolo.
  - propotal.
  - sterodi.
  - olotano.

queste molecole hanno effetto bloccante; non sappiamo con certezza quale sia la azione di tali molecole storicamente utilizzatissime nella anestesia; si pensa che tali composti potrebbero agire in uno di questi tre modi.

- potrebbero bloccare la via reticolare ascendente.
- Potrebbero generare una inattivazione generalizzata delle strutture neuronali.
- Potrebbero fluidificare le membrane rendendole NON ATTIVABILI bloccando la permeabilità ionica.

Ricordiamo che in 1 su 10000 pazienti si possono riscontrare casi di ipersensibilità e possibile shock anafilattico.

- BARBITURICI anche hanno un effetto bloccante tale canale, in particolare tali farmaci inducono una FASE DI SONNO NON REM:
  - sembra attivino il nucleo del RAPHE MAGNO.
  - Il sonno da essi generato non ha attività ristoratrice.
- BENZODIAZEPINE hanno effetti antiansiolitici e aprono il canale al CLORO generando una inibizione della cellula.
- PICROTOSSINA: si tratta di un elemento scatenante attività parossistiche, di natura simile ad attività epilettiche; chiude ovviamente il canale al cloro.

ALCHOOL si dice ha quattro stadi a dosi in incremento:

- chiude il canale al CLORO GABA DIPENDENTE e di conseguenza provoca un calo della inibizione e quindi porta ad un incremento della stimolazione, È DISINIBENTE.
- si apre il CANALE AL CLORO SE LE DOSI SALGONO TROPPO, di conseguenza la fase successiva è depressiva.
- si attiva il sistema mesencefalico DEL MOTO e si hanno quindi movimenti scoordinati e barcollanti; si parla di ANDATURA ATASSICA DEL MOTO.

In caso di assunzione decisamente eccessiva si ha a livello BULBARE la paralisi dei CENTRI RESPIRATORI.

L'alcohol come le droghe e la nicotina, è capace di attraversare la barriera ematoencefalica e il solo attraversamento delle membrane che compongono i neuroni incrementa di 3-4 volte la morte neuronale, si passa da 400 neuroni in meno al giorno, a 1200 neuroni in meno al giorno; tale effetto è dovuto al fatto che LIPOSOLUBILITÀ DI TALI SOSTANZE DISARTICOLA LE MEMBRANE E PORTA ALLA MORTE



## CELLULARE.

La presenza di una tale quantità di LIGANDI suggerisce come LA STRUTTURA DEL RECETTORE CANALE sia estremamente composta; riconosciamo infatti:

- due subunità alfa alle quali si associano le benzodiazepine
- due subunità beta alle quali si associano i barbiturici
- una subunità gamma.

Quindi per sua STRUTTURA e per la sua FUNZIONE tale recettore canale risulta oggetto della AZIONE DI UNA GRANDISSIMA QUANTITÀ DI FARMACI.

### CIRCUITI STIMOLANTI E INIBENTI:

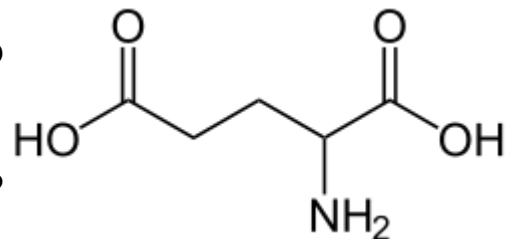
sembra che gran parte della regolazione dei sistemi corticali si affida a livello di trasmissione al rapporto tra GABA e GLUTAMMATO: il glutammato è la controparte a funzione stimolante del GABA. Note le strutture delle sinapsi e la loro natura è stato possibile elaborare una teoria funzionale di questo tipo:

- il neurone che scatena una attivazione a partire dalla corteccia verso altre strutture utilizza IL GLUTAMMATO: tutte le vie corticifughe come il fascio piramidale presentano TRASMISSIONE GLUTAMMATERGICA.
- Un neurone di natura GABAERGICA ha funzione inibente rispetto al neurone sopradescritto.
- Un terzo neurone di natura GLUTAMMATERGICA, sempre di dipendenza corticale, HA LA FUNZIONE DI ATTIVARE IL NEURONE GABAERGICO di modo da INIBIRE LA VIA CORTICIFUGA.

### IL GLUTAMMATO:

I RECETTORI AL GLUTAMMATO SI DIVIDONO FONDAMENTALMENTE IN DIVERSE CATEGORIE:

- RECETTORI IONOTROPICI:
  - NMDA o n metil diaspartato: prevedono meccanismi di attivazione particolari.
  - NON NMDA che a loro volta sono classificabili in tre categorie a seconda del diverso agonista attivatore:
    - AMPA o amino metil propionic acid.
    - KAINATO.
    - QUISQUALATO A.
- RECETTORI METABOTROPICI come il QUISQUALATO B.



### I RECETTORI NMDA:

Si tratta di recettori piuttosto particolari dal punto di vista funzionale, gli NMDA infatti sono normalmente BLOCCATI DA UNO IONE MAGNESIO, quindi necessitano per poter essere aperti in modo efficace di due stimoli differenti:

- UNO STIMOLO DI NATURA DEPOLARIZZANTE di almeno 30mV.
- UNO STIMOLO LIGANDO DIPENDENTE legato alla secrezione di glutammato.

Il glutammato risulta incrementare la permeabilità della membrana, ma in modo decisamente inferiore rispetto a quanto non avvenga per la combinazione dei due fattori.

I RECETTORI CANALE NMDA sono permeabili a tre ioni:

- sodio che con il suo ingresso presenta azione depolarizzante attivante.

- Potassio che con la sua uscita presenta azione iperpolarizzante inattivante.
- Calcio che innesca diverse pathway intracellulari oltre a presentare azione depolarizzante.

Quindi complessivamente abbiamo un fenomeno di attivazione legato sia alla attività di ingresso ionico sia alla attività di terzo messaggero del calcio.

#### RECETTORE NMDA E CALCIO:

l'ingresso di calcio mediato da questo tipo di recettore canale sembra sia **FONDAMENTALE PER I FENOMENI DI MORIZZAZIONE**: sembra sia proprio l'attività di terzo messaggero di questo ione fondamentale a generare delle modificazioni legate alla espressione genica che modificano la sinapsi rendendola **PLASTICA** e **CAPACE DI APPRENDERE**. Fondamentalmente possiamo riconoscere due tipi di eventi legati alla memorizzazione e alla sua inibizione:

- LA LTP o LONG TERM POTENTIATION associata in modo molto stretto ai fenomeni di memorizzazione.
- LA LTD o LONG TERM DEPOTENTIATION associata invece alla **CANCELLAZIONE DEI RICORDI**.

Il corretto equilibrio tra questi due processi è alla base dei fenomeni di apprendimento per esempio.

#### FUNZIONALITÀ DEI RECETTORI NMDA:

come sottolineato in precedenza tali recettori canali si aprono unicamente se la membrana risulta depolarizzata: tale **DEPOLARIZZAZIONE È GARANTITA QUASI SEMPRE DALLA APERTURA DI ALTRI RECETTORI CANALE AL GLUTAMMATO** che **PROVOCANO FENOMENI DI NATURA DEPOLARIZZANTE**.

#### **I RECETTORI AMPA:**

Nel fascio piramidale, per esempio, troviamo recettori al glutammato unicamente di tipo AMPA e non di tipo MNDA, tali canali:

- sono permeabili unicamente a **SODIO E POTASSIO**.
- Presentano **FUNZIONE UNICAMENTE STIMOLANTE** e non generano ingresso di ioni ad attività di terzo messaggero.

#### **I RECETTORI QUISQUALATO A:**

presentano la medesima funzione dei recettori AMPA ma rispetto ad essi presentano una **ELEVATA SENSIBILITÀ ALLA PRESENZA DI IONI ZINCO** la cui presenza ha funzione di regolazione rispetto alla permeabilità del canale.

#### **IL RECETTORE QUISQUALATO B:**

Si tratta dell'unico recettore al glutammato che innesca una **VIA METABOTROPICA STIMOLANTE**: fondamentalmente possiamo dire che tale recettore attiva la via intracellulare DAG-IP3 dipendente che **INNESCA I FENOMENI DI TRASMISSIONE INTRACELLULARI** che **PROVOCANO IL RILASCIO DI CALCIO ALL'INTERNO DELLA CELLULA**.

#### **I RECETTORI NMDA E LA MEMORIZZAZIONE:**

come accennato in precedenza i recettori NMDA sono in grado di generare un meccanismo di ingresso di calcio nel neurone postinaptico, per poter fare questo tuttavia, il neurone postsinaptico deve essere eccitato in modo considerevole in quanto il canale si apre in modo efficace unicamente in caso di depolarizzazioni di almeno 30mV. Tali canali sono responsabili di due fenomeni:

- **PLASTICITÀ SINAPTICA A BREVE TERMINE**.
- **PROCESSI MNEMONICI**.

**I DUE FENOMENI SONO STRETTAMENTE ASSOCIATI TRA LORO.**



Fondamentalmente possiamo distinguere due step nella attivazione dei meccanismi di memorizzazione:

- **STIMOLAZIONE A BREVE TERMINE** che si verifica per la normale secrezione di glutammato a livello della sinapsi, tale stimolazione:
  - apre i canali AMPA che generano un fenomeno di depolarizzazione.
  - La depolarizzazione e la stimolazione glutammatergica APRONO I CANALI NMDA che consentono L'INGRESSO DI CALCIO NELLA SINAPSI.
  - Il CALCIO si associa alle CALMODULINE e va a ATTIVARE DIVERSI EFFETTORI:
    - NO<sup>o</sup> SINTASI.
    - CALCINEURINA.
    - PROTEIN CHINASI C.
    - CaMKII.

Generando una attivazione neuronale che, se non viene ripetuta, provoca delle modificazioni a breve termine, di qualche minuto, nella capacità di trasmissione della sinapsi.

- **STIMOLAZIONE A LUNGO TERMINE** responsabile dei fenomeni di MEMORIZZAZIONE per attivare questo tipo di fenomeni:
  - DEVE ESSERE PRESENTE UNA STIMOLAZIONE che generi APERTURA DEI CANALI NMDA analoga a quella descritta per la stimolazione a breve termine.
  - UNA ATTIVAZIONE DELLA PRODUZIONE DI cAMP che può essere generata da due stimoli differenti:
    - L'INGRESSO DI CALCIO e la sua associazione alle CALMODULINE.
    - IMPUT MODULATORI generati per esempio da ALTRI TRASMETTITORI come la DOPAMINA.

A questo punto si innesca la via di stimolazione vera e propria:

- L'INCREMENTO di AMP ciclico GENERA LA ATTIVAZIONE DELLA PROTIN CHINASI A.
- SI ATTIVANO ALTRE CHINASI sia per la attivazione della protin chinasi A sia per altri fattori, sappiamo infatti che ci è un forte “cross talk” tra queste diverse proteine, che sono:
  - MAP chinasi.
  - CaMKII la medesima attivata nei fenomeni a breve termine.
  - CaMKIV.

Queste protein chinasi, una volta attivate VANNO A STIMOLARE LA ATTIVAZIONE DI SEQUENZE DI TRASCRIZIONE QUALI:

- CREB.
- CRE.
- GRE.

La cui attivazione genera la produzione di proteine:

- EFFETTRICI quali:
  - NDGF nerve derived growth factor.
  - tPA tissue plasminogen activator.



- **REGOLATORI** quali la C/EBP enhancing binding protein.

I processi fondamentali per la acquisizione di ricordi sarebbero quindi quelli appena descritti, restano ancora da chiarire altri fenomeni quali:

- **CONSOLIDAZIONE** per cui tutti i processi devono essere ripetuti numerose volte per poterli acquisire.
- **RICONSOLIDAZIONE.**
- **ESTINZIONE.**

Che SONO in ogni caso **FENOMENI COROLLARI** rispetto alla memorizzazione vera e propria.

#### **IL RISULTATO DEI PROCESSI DI APPRENDIMENTO:**

L'effetto dei processi appena descritti è quello di **INNALZARE LE CAPACITÀ METABOLICO CHIMICHE DEI NEURONI INTERESSATI**: l'apprendimento si traduce quindi in un incremento delle necessità metaboliche di dati neuroni.

**IL RUOLO DELL'AMP CICLICO** è fondamentale per i processi di memorizzazione quindi, ricordiamo l'importanza di **MODULATORI DELLA PRODUZIONE DI AMP ciclico**:

- **LA DOPAMINA.**
- la cocaina che esalta le capacità intellettuali in quanto incrementa i meccanismi di memorizzazione.
- **IL NUCLEO DEL SETTO CHE INVIA ACETILCOLINA ALL'IPPOCAMPO.**
- **L'AMIGDALA** che incrementa la memorizzazione dal punto di vista emozionale ed è responsabile della attivazione dei processi mnemonici associati ai sentimenti.

#### **ALTRI NEUROTRASMETTITORI:**

i neuromediatori, di natura peptidica e non, presenti nel nostro organismo sono, come noto, molto numerosi e diversi tra loro.

##### **TAURINA:**

modula gli interneuroni nel midollo spinale.

##### **ISTAMINA:**

si comporta da trasmettitore nell'ipotalamo.

##### **GASTRINA:**

neuropeptide di derivazione gastrica, ha azione inibente la sensazione della fame in quanto agisce a livello dell'ipotalamo **MEDIALE** nel centro anoressigenico<sup>5</sup>.

##### **DINORFINA, METENCEFALINA, LEUENCEFALINA, ENDORFINA:**

si tratta di molecole che hanno la capacità, come la morfina, di **LIMITARE LA PERCEZIONE DEL DOLORE**. La loro espressione si registra soprattutto in animali che vengono tipicamente cacciati come:

- zebre.
- gazzelle.
- maiali.

Questo suggerisce quale sia l'importanza di questo tipo di trasmettitori nel controllo del dolore.

Nell'uomo, dove **LA COMPONENTE EMOZIONALE È STRETTAMENTE RELAZIONATA AL**

---

5 Ricordiamo che i centri della fame a livello ipotalamico sono organizzati in questo modo:

- l'ipotalamo mediale genera la sensazione di **SAZIETÀ** tramite il neurone anoressigenico.
- L'ipotalamo laterale genera la sensazione della **FAME** tramite il neurone oressigenico E **PROIETTA AI MOTONEURONI STIMOLANDO IL MOVIMENTO** essenziale per la caccia.

CONTROLLO DEL DOLORE, tali trasmettitori INCREMENTANO A LIVELLO DI ESPRESSIONE in caso di:

- tensione.
- forte valenza sentimentale emotiva.

Tale fenomeno è da imputare all'INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ LIMBICA E SIMPATICA che in tali situazioni si verifica.

#### STRUTTURA:

strutturalmente tali trasmettitori sono molecole peptidiche, in particolare:

- Met encefalina e Leu encefalina sono peptidi composti di 5 AMMINOACIDI.
- La SOSTANZA P, coinvolta in fenomeni di PERCEZIONE DEL DOLORE presenta una lunghezza di 10 amminoacidi.
- La beta endorfina presenta una sequenza amminoacidica molto lunga.

#### **I NEUROMODULATORI DI SCOPERTA RECENTE:**

negli ultimi anni si sono scoperti numerosi diversi neuromediatori, tra i neuromodulatori di recente scoperta ricordiamo sicuramente:

- NO° ossido nitrico.
- CO monossido di carbonio.

Presentando natura GASSOSA tali molecole sono CAPACI DI DIFFONDERE A LIVELLO SINAPSICO ANCHE PER 50-100µm e presentano quindi un volume di diffusione notevole: tale caratteristica li rende adatti a FUNZIONARE COME SISTEMI DI COORDINAZIONE DELLA TRASMISSIONE SINAPTICA TRA DIVERSI NEURONI.

#### **LA POMC o PROOPIOMELANOCORTINA:**

si tratta di un polipeptide di 267 amminoacidi LA CUI STRUTTURA È BASE PER NUMEROSISSIMI COMPOSTI ATTIVI NEL NOSTRO ORGANISMO:

- GLI OPPIACEI ENDOGENI come DINORFINA, METENCEFALINA, LEUENCEFALINA, ENDORFINA.
- NUMEROSISSIMI ORMONI IPOFISARI come adenocorticotropo ma non solo.
- MELANINA.

#### **LA MELANINA:**

è importante sottolineare il fatto che tra gli esseri umani la quantità di melanociti presenti a livello cutaneo è fondamentalmente identica, a mutare possono essere:

- il tipo di melanina prodotta che può essere:
  - EUMELANINA come avviene per la maggioranza delle persone bianche e nere.
  - FEOMELANINA come avviene per le persone dai capelli rossi e le persone dalla pelle gialla.
- La quantità di melanina prodotta che è decisamente maggiore nelle popolazioni nere in quanto la stimolazione è decisamente maggiore.

Ricordiamo raggi solari tangenziali, e non perpendicolari, HANNO UN POTERE DI STIMOLAZIONE MOLTO MAGGIORE RISPETTO ALLA ATTIVITÀ MELANOCITICA.

#### **IL RACHITISMO NELLE POPOLAZIONI DI COLORE:**

le persone di colore presentano un sistema di difesa contro i raggi UV molto più efficace delle persone dalla pelle chiara, questo fattore può generare dei problemi considerevoli in relazione soprattutto alla PRODUZIONE DI VITAMINA D3: nel momento in cui una persona di colore migri verso paesi freddi, il netto calo della esposizione ai raggi ultravioletti può portare ad una netta diminuzione della elaborazione di D3 che può portare addirittura al RACHITISMO.

### **LE SINAPSI PEPTIDERGICHE:**

si tratta di sinapsi tipiche di fibre di tipo III che si portano nel midollo spinale, incrociano e formano il fascio anterolaterale ascendente del midollo spinale che si porta ai nuclei talamici per poi arrivare alla corteccia: TALI NEURONI VEICOLANO STIMOLI DI NATURA DOLORIFICA O TERMICA. Ricordiamo che per queste vie della sensibilità:

- il primo neurone della via anterolaterale si colloca nel ganglio spinale.
- il secondo neurone è invece nella sostanza di Rolando, lamina II di Rexed nel midollo spinale.
- il terzo è situato direttamente nel talamo e veicola lo stimolo alla corteccia.

OGGETTO DELLA SINAPSI PEPTIDERGICA È LA SINAPSI TRA IL PRIMO E SECONDO NEURONE DI QUESTA VIA NOCICETTIVA; tale sinapsi presenta:

- natura GLUTAMMATERGICA,
- modulazione da parte della SOSTANZA P.

### **MODULAZIONE DEL DOLORE RAPIDO e DEL DOLORE CRONICO:**

Responsabili di questi due tipi di dolore sono sempre sinapsi spinali A LIVELLO DELLE QUALI SI TROVANO NEURONI DI NATURA ENCEFALINERGICA o PEPTIDERGICA: si tratta di neuroni che producono OPIOIDI ENDOGENI A FUNZIONE INIBITORIA.

Distinguiamo DIVERSI RECETTORI SUL NEURONE POSTINAPTICO della sinapsi spinale tra il primo e il secondo neurone SENSIBILI ALLE ENCEFALINE:

- $\mu$  che reagisce con la morfina.
- $\kappa$ .
- $\delta$ .
- $\gamma$ .
- $\epsilon$ .

TALI RECETTORI SONO STIMOLATI SIA DA OPIACEI ENOGENI in situazioni fisiologiche SIA DA OPIACEI ESOGENI inoculati dall'esterno come la morfina.

La funzione di questo tipo di recettori è quella di generare una IPERPOLARIZZAZIONE a livello del neurone postinaptico grazie a due fenomeni distinti:

- BLOCCO DELL'INGRESSO DI CALCIO.
- INCREMENTO DELLA USCITA DI POTASSIO.

### **GENESI DEL DOLORE RAPIDO:**

il dolore rapido nasce semplicemente dal sistema di trasmissione GLUTAMMATERGICO E SOSTANZA P ERGICO tipico delle sinapsi spinali.

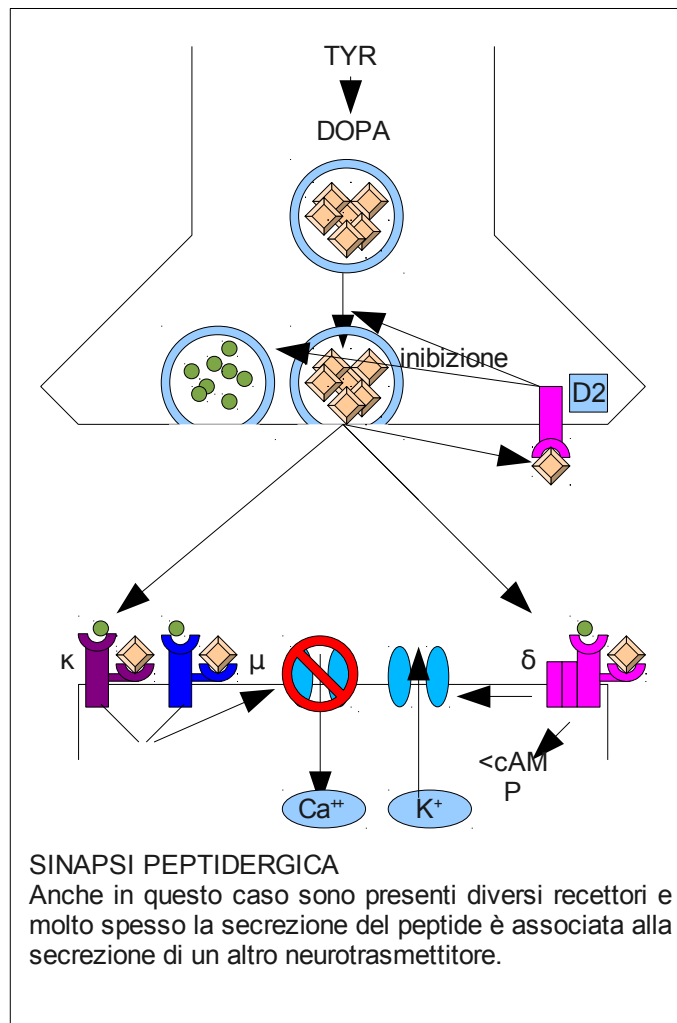
### **GENESI DEL DOLORE CRONICO:**

le afferenze dolorifiche che veicolano il dolore possono essere STIMOLATE DA PROSTAGLANDINE, questo avviene tipicamente in caso di DOLORE INFIAMMATORIO, un tipico DOLORE DI TIPO CRONICO. Tale fenomeno si instaura nel caso in cui la stimolazione sia continuativa e consistente, in tal caso OLTRE AL DOLORE MEDIATO DA GLUTAMMATO E SOSTANZA P legato al neurone presinaptico, si assiste alla ATTIVAZIONE DEL NEURONE POSTINAPTICO CHE INNESCA UN FENOMENO DI QUESTO TIPO:

- SI PRODUCONO COX1 E 2.
- SI PRODUCONO PROSTAGLANDINE.
- TALI MOLECOLE VENGONO ESCRETE A LIVELLO DELLA SINAPSI.

LE PROSTAGLANDINE VENGONO AD ASSOCIARSI AL NEURONE PRESINAPTICO

DOVE STIMOLANO UN INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI GLUTAMMATO E SOSTANZA P<sup>6</sup>.



### IL CONTROLLO DEL DOLORE DA PARTE DEI SISTEMI CENTRALI

come noto i sistemi centrali sono in grado di interagire con i meccanismi di percezione del dolore, tale capacità è strettamente legata alla attività del NUCLEO CENTROMEDIANO del talamo:

- risulta fondamentale per il controllo del dolore o meglio per GLI ASPETTI EMOZIONALI E PSICOLOGICAMENTE DEBILITANTI PER IL DOLORE.
- Tale centro SI PROIETTA AL LOBO FRONTALE E AL LOBO DELL'INSULA DOVE DIMINUISCE FORTEMENTE LA PERCEZIONE EMOTIVA DEL DOLORE.

IL SISTEMA DREAM o downstream regulatory element antagonist modulator:

A SEGUITO DELLA ATTIVAZIONE DI TALE SISTEMA SI ASSISTE AD UN NETTO INCREMENTO DELLA SCARICA DEL NEURONE POSTINAPTICO, nel momento in cui tale sistema venga ESCLUSO tramite diversi metodi, LA PERCEZIONE DEL DOLORE SUBIRÀ UN NETTO DECREMENTO<sup>7</sup>.

6 Si tratta del fenomeno sul quale si basa l'azione dei FANS: tali farmaci bloccano la produzione di prostaglandine e impediscono l'instaurarsi di questo fenomeno riverberante.

7 Questo è dimostrato in particolare rispetto a topo knockout dove la assenza del gene produttore di tale fattore genera un netto calo della percezione del dolore sia infiammatorio sia non infiammatorio.

## LA CAFFEINA:

anche la caffeina ha un notevole effetto di tipo neuromodulatorio, il suo effetto è fondamentalmente quello di:

- antagonizzare i sistemi alla adenosina, inibenti.
- stimolare i sistemi dopaminergici a livello postinaptico.

### LA CAFFEINA:

la caffeina, e le sue due forme analoghe tofillina e teobromina, è un composto chimico noto da moltissimi anni così come è noto il suo effetto stimolante. Le maggiori fonti alimentari di caffeina sono sicuramente il caffè, il the e la cioccolata.

### FARMACOLOGIA DELLA CAFFEINA:

la caffeina viene normalmente assorbita nella sua totalità (99% circa) dal tratto gastrointestinale al sangue e raggiunge il massimo picco plasmatico in circa 30-60 minuti. La caffeina presenta,

come noto, natura LIPOSOLUBILE e oltrepassa senza alcun problema tutte le membrane cellulari sia a livello intestinale che a livello encefalico: attraversando la membrana dei neuroni, in ogni caso, li danneggia e può eventualmente provocarne la morte. Lo smaltimento di tale composto avviene normalmente:

- per la stragrande maggioranza a livello epatico.
- solo in piccola parte (5%) la caffeina raggiunge le urine nella sua forma normale, non alterata.

L'emivita del composto in questione è di circa 3-5 ore anche se varia in relazione a numerosi fattori, per esempio:

- nei fumatori l'emivita di questa sostanza risulta dimezzata.
- nelle donne che prendono contraccettivi orali l'emivita della caffeina addirittura raddoppia.

Una dose normalmente sufficiente a scatenare una risposta non eccessiva è di 25-50 milligrammi.

### AZIONE MOLECOLARE DELLA CAFFEINA:

La caffeina assunta a dosi non eccessive ha come principale effetto quello di competere con i recettori per la ADENOSINA; si tratta in particolare di due recettori posti a livello neuronale:

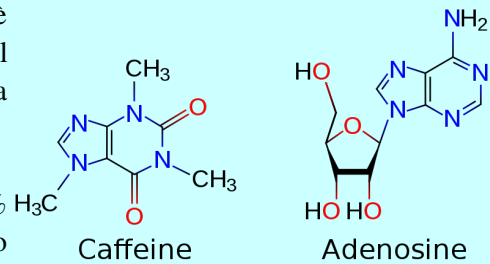
- A<sub>1</sub> posto fondamentalmente su tutti i neuroni del sistema nervoso ma soprattutto in regioni quali:
  - ippocampo.
  - corteccia cerebrale.
  - corteccia cerebellare.
  - nuclei talamici.

questo recettore risulta molto spesso posto in associazione con RECETTORI D1 DELLA DOPAMINA. Se associato alla adenosina, questo recettore INIBISCE la neurotrasmissione: il legame con la caffeina blocca questa azione inibitoria e stimola la sinapsi dopaminergica.

- A<sub>2A</sub> si trova unicamente nelle regioni altamente dopaminergiche del nostro encefalo quali:
  - striato.
  - nucleo accumbens.
  - tubercolo olfattivo.

e poche altre regioni sempre in associazione al recettore D2 dopaminergico. Anche in questo caso la attivazione tramite adenosina inibisce la attività della sinapsi dopaminergica: il legame con la caffeina blocca questo fenomeno inibitorio e stimola la sinapsi dopaminergica. La stimolazione in particolare di questo tipo di sinapsi è associata ad un diminuito rischio di parkinson.

Oltre ad agire come competitore dei recettori della adenosina la caffeina presenta un effetto notevole come INIBITORE NON SELETTIVO DELLA FOSFODIESTERASI: inibendo i meccanismi di degradazione





dell'AMP ciclico, potenzia tutte le vie che di fatto sono interessate da questo composto. In particolare ricordiamo:

- stimola la attivazione della protein chinasi A attivando specifici enzimi coinvolti nella sintesi di glucidi.
- Incrementa la secrezione gastrica acida stimolando le cellule parietali gastriche.
- In linea generale potenzia la azione di noradrenalina e adrenalina e ne prolunga l'effetto.

In virtù della sua attività di incremento della attività del sistema NORADRENERGICO E ADRENERGICO può essere utilizzata come broncodilatatore e vasocostrittore: come farmaco si è dimostrato molto utile nel trattamento di problemi respiratori nei bambini, non è tuttavia abbastanza rapido per essere utilizzato come farmaco durante lo shock anafilattico.

#### TOLLERANZA E ASTINENZA:

la tolleranza alla caffeina di fatto si estrinseca come un incremento della concentrazione di recettori per la adenosina nelle strutture neuronali soprattutto associate, ma non solo, alla dopamina. Chiaramente al fenomeno di tolleranza consegue:

- un decremento dell'effetto della caffeina.
- Un incremento dell'effetto generico della adenosina.

La tolleranza completa, che normalmente non si verifica per consumatori di caffeina a dosi normali, si instaura in tempi piuttosto brevi se le dosi di caffeina sono sufficientemente elevate. I fenomeni di astinenza sono associati all'incremento della attività della adenosina:

- la dilatazione dei vasi sanguiferi intracranici spesso genera emicrania ed eventualmente nausea.
- Affaticamento e stanchezza.
- Se viene bloccata la assunzione di caffeina possono essere inibiti neuroni serotoninergici le cui deficienze come noto sono associate a:
  - ansia.
  - Irritabilità.
  - Incapacità di concentrazione.

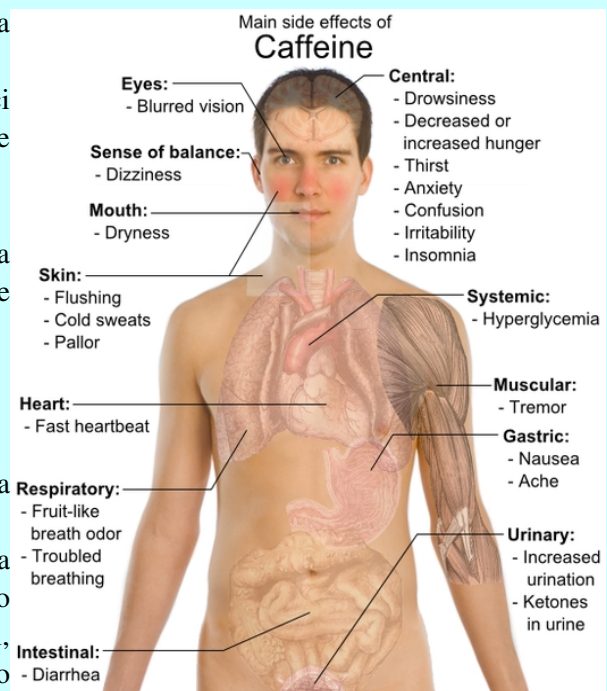
Nei casi maggiormente gravi può portare a blande depressioni.

Generalmente i sintomi legati alla astinenza da caffeina cominciano in 12-24 ore e raggiungono il massimo picco in circa 48 ore; normalmente la crisi passa dopo 5 giorni, il tempo necessario ad eliminare i recettori in eccesso della adenosina.

#### ABUSO DI CAFFEINA:

possiamo dire che fondamentalmente l'abuso di caffeina provoca problemi molto seri e differenti, in generale si riconoscono quattro diversi quadri sintomatologici per quanto concerne l'abuso di caffeina:

- **INTOSSICAZIONE DA CAFFEINA:** si verifica per dosi di caffeina estremamente elevate, superiori ai 300mg in dipendenza ovviamente al peso corporeo e alla tolleranza indotta da tale sostanza; tale stato si manifesta normalmente con:
  - iperattività con nervosismo, ipereccitazione, insonnia e irritabilità.
  - Problemi di natura gastrointestinale.
  - Incremento della diuresi.



- Ipercontrazione muscolare.
- Mancato controllo del flusso linguistico.
- Disordini del battito cardiaco che incrementa generalmente.

In casi estremamente gravi si possono anche avere problemi legati per esempio ad allucinazioni e simili.

A dosi estremamente elevate, indotte eventualmente da pillole a base di caffeina, può portare alla morte per FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE.

- ANSIA INDOTTA DA CAFFEINA che può divenire anche molto grave portando ad ansia generalizzata, attacchi di panico, fobie ed eventualmente schizofrenia.
- DISORDINI DEL SONNO INDOTTI DALLA CAFFEINA sono legati ad un tale apporto di caffeina da impedire i normali cicli sonno veglia. Naturalmente ha una forte influenza sulla attenzione e i cicli sonno veglia in generale.
- DISORDINI LEGATI ALLA CAFFEINA NON MEGLIO SPECIFICATI.

#### ALTRI EFFETTI DELLA CAFFEINA:

la caffeina presenta numerosi altri effetti specifici per alcuni soggetti o meno.

- EFFETTO SULLA MEMORIA E L'APPRENDIMENTO: sono stati eseguiti studi molto contrastanti relativamente alla attività di questo tipo di sostanza, si pensa oggi che la caffeina possa:
  - incrementa le performance relative a quanto viene eseguito nello specifico e su quanto ci si concentra nello specifico.
  - Decrementa la attività complessiva di apprendimento e memorizzazione.
- EFFETTO SUL CUORE: presenta un effetto stimolatorio rispetto alla attività noradrenergica di conseguenza tende ad incrementare il battito cardiaco. L'effetto complessivo sul cuore non è completamente chiaro, sembra che in soggetti non ipertesi presenti un effetto cardioprotettivo.
- EFFETTO SU DONNE IN GRAVIDANZA: l'assunzione di più di 200mg di caffeina al giorno è associato ad un netto incremento, fino a due volte, del rischio di aborto spontaneo.

L'effetto della caffeina si presenta inoltre differente in individui differenti, possiamo identificare degli individui che, presentando delle peculiari isoforme della citocromo p450, sono particolarmente lenti nello smaltimento della caffeina e sono quindi ad essa particolarmente sensibili.

## LA TRASMISSIONE SINAPTICA DEL POTENZIALE

Come noto esistono due tipologie di sinapsi dal punto di vista funzionale:

- **SINAPSI ELETTRICA:** a livello di queste sinapsi fondamentalmente il potenziale di azione **NON SUBISCE FENOMENI DI MODIFICAZIONE** o in ogni caso di minima entità, le due membrane pre e post sinaptica sono infatti contigue tra loro.
- **SINAPSI CHIMICA:** a livello di queste sinapsi, visti i lenti processi necessari al passaggio del messaggio tra le due membrane pre e post sinaptica, il potenziale d'azione subisce delle modificazioni notevoli. Il rallentamento e la eventuale modificazione del segnale trasmesso sono associati a fenomeni quali:
  - processo di **ESOCITOSI** del neuromediatore.
  - Processo di ricezione dello stesso da parte di recettori **MEDIATORE SENSIBILI** che possono essere:
    - neurotrasmittente sensibili.
    - neuromodulatore sensibili.

### MODIFICAZIONI INDOTTE NEL SEGNALE DALLA SINAPSI CHIMICA:

A prescindere dalla natura stimolatoria o inibitoria dello stimolo stesso, il potenziale postsinaptico **NON PUÒ ESSERE ESPLOSIVO IN QUANTO LE CONDUTTANZE CHE SI VENGONO A CREARE NON SONO CONTROLLATE COME NEL CASO DELLA CONDUZIONE ASSONICA**, si generano quindi dei fenomeni elettrici:

- LOCALI.
- ELETTRONICI.

La cui propagazione risulta descrivibile tramite le costanti di spazio e di tempo.

**LA SINAPSI CHIMICA QUINDI TRASFORMA UN SEGNALE DI TIPO O TUTTO O NULLA IN UN SEGNALE DI NATURA ANALOGICA e PASSIVO** che diviene di fatto dipendente da vari fattori. Tale stimolo fondamentalmente possiamo dire **QUINDI** può presentare natura differente:

- se genera una **CORRENTE IN USCITA** è UN **CATAELETTRONICO** di natura **STIMOLANTE**.
- Se genera una **CORRENTE IN ENTRATA** è UN **ANAELETTRONICO** di natura, quindi, **INIBENTE**.

### **IL RUOLO DEL CALCIO NELLA SINAPSI:**

L'ingresso del calcio attraverso la membrana presinaptica è essenziale per rendere mobili le vescicole e **ACCRESCE** di fatto **LA PROBABILITÀ STATISTICA DELLE FUSIONI DELLE VESCIOLE STESSE CON LA MEMBRANA PRESINAPTICA**, in questo contesto si inserisce quella che viene definita **ESOCITOSI SPONTANEA** che di fatto non crea un movimento di vescicole ex novo, ma si somma a quella che è la fisiologica stimolazione calcio dipendente. Fondamentalmente quindi, come accennato, il fenomeno di secrezione a seguito di stimolazione sinaptica è semplicemente un **PASSAGGIO DA UN CONTROLLO COMPLETAMENTE CASUALE DELLA SECREZIONE** ad un controllo di tipo **MAGGIORMENTE CAUSALE**, in particolare sono tre i fattori che danno vita alla esocitosi e che la regolano:

- l'ingresso di calcio.



- Il moto browniano.
- La temperatura che, incrementando la agitazione molecolare, di fatto incrementa la probabilità di secrezione.

Fondamentalmente l'arrivo del calcio altro non fa che INGIGANTIRE UN FENOMENO GIÀ PRESENTE IN PRECEDENZA incrementando di VENTI VOLTE UN FENOMENO SPONTANEO: si passa da una secrezione passiva di 5 vescicole ad una secrezione attiva di  $100 \pm 5$  vescicole.

Detto questo il CALCIO gioca un ruolo fondamentale nella secrezione vescicolare tanto che LA QUANTITÀ DI VESCICOLE ESOCITATE È STRETTAMENTE LEGATA E PROPORZIONALE ALL'INGRESSO DI CALCIO che a sua volta risulta dipendente da due fattori:

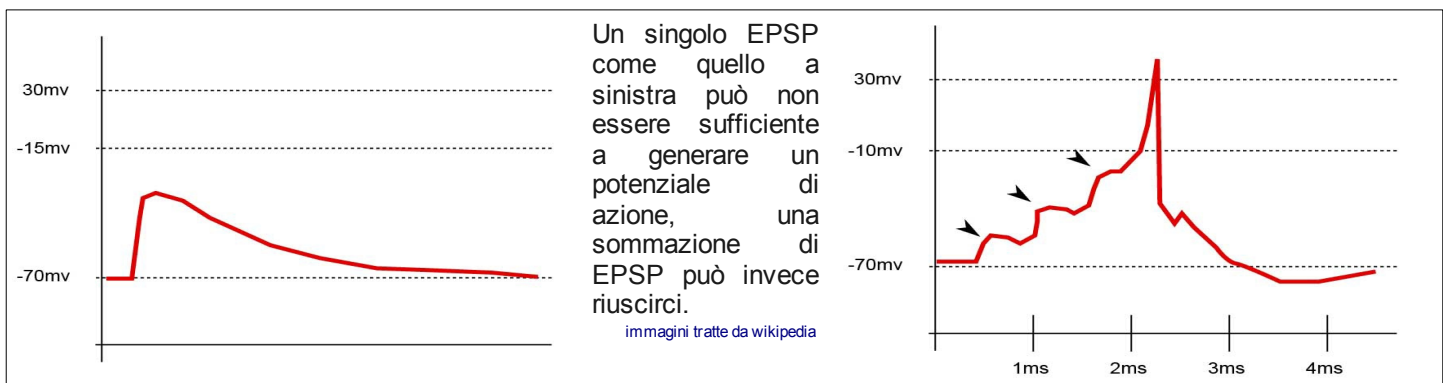
- DURATA
- INTENSITÀ.

Dello STIMOLO ELETTRICO IN ARRIVO DALL'ASSONE.

### EPSP, IPSP E TRASMISSIONE DEL POTENZIALE ALLA CELLULA POSTSINAPTICA:

come accennato in precedenza A LIVELLO POSTINAPTICO si possono generare due fenomeni elettrici a seguito della ricezione del neuromediatore:

- EPSP excitatory post synaptic potential generato da una CORRENTE DI IONI POSITIVI ENTRANTE, naturalmente possono essere sommati tra loro.
- IPSP inhibitory post synaptic potential generato da una corrente DI IONI NEGATIVI ENTRANTE o di IONI POSITIVI USCENTE.



### **SINK e SOURCE:**

nella teoria alla base della spiegazione dei meccanismi di rigenerazione del potenziale di azione possiamo dire che fondamentalmente distinguiamo due concetti fondamentali:

- SINK che è la corrente uscente depolarizzante che provoca di fatto l'ingresso di ioni positivi tipico di una stimolazione postsinaptica.
- SOURCE che è invece la corrente che di fatto si genera a livello DEL MONTICULO ASSONICO e che consente la propagazione DEL POTENZIALE DI AZIONE.

INGRESSO O SINK DI CORRENTE avviene unicamente se l'EPSP è sufficientemente consistente e scatena l'ingresso di IONI NELLA MEMBRANA POSTINAPTICA GENERANDO UNA ATTIVAZIONE LOCALE detta appunto SINK.

### **COME SI RIGENERA IL POTENZIALE DI AZIONE:**

È CHIARO CHE lo stimolo trasmesso in modo ELETTRONICO E IN MODO QUINDI PASSIVO DEVE ESSERE RIGENERATO A LIVELLO ASSONICO per generare un potenziale d'azione, è necessario quindi che la stimolazione elettrica raggiunga I CANALI IONICI VOLTAGGIO DIPENDENTI CHE SI COLLOCANO SUL MONTICOLO ASSONICO. Complessivamente possiamo studiare questo evento in due fasi anche se, di fatto, queste risultano in un unico processo:

- EPSP o SINK: prima dell'arrivo di questo stimolo la membrana è fondamentalmente a riposo e i canali sono inattivi e la corrente è entrante. Con l'arrivo dello stimolo si aprono canali ligando dipendenti per cui si ha UN INGRESSO NETTO DI CARICHE POSITIVE in particolare di SODIO GENERALMENTE. LA ZONA DENDRITICA ASSUME:
  - carica intracellulare POSITIVA.
  - Carica extracellulare NEGATIVA.

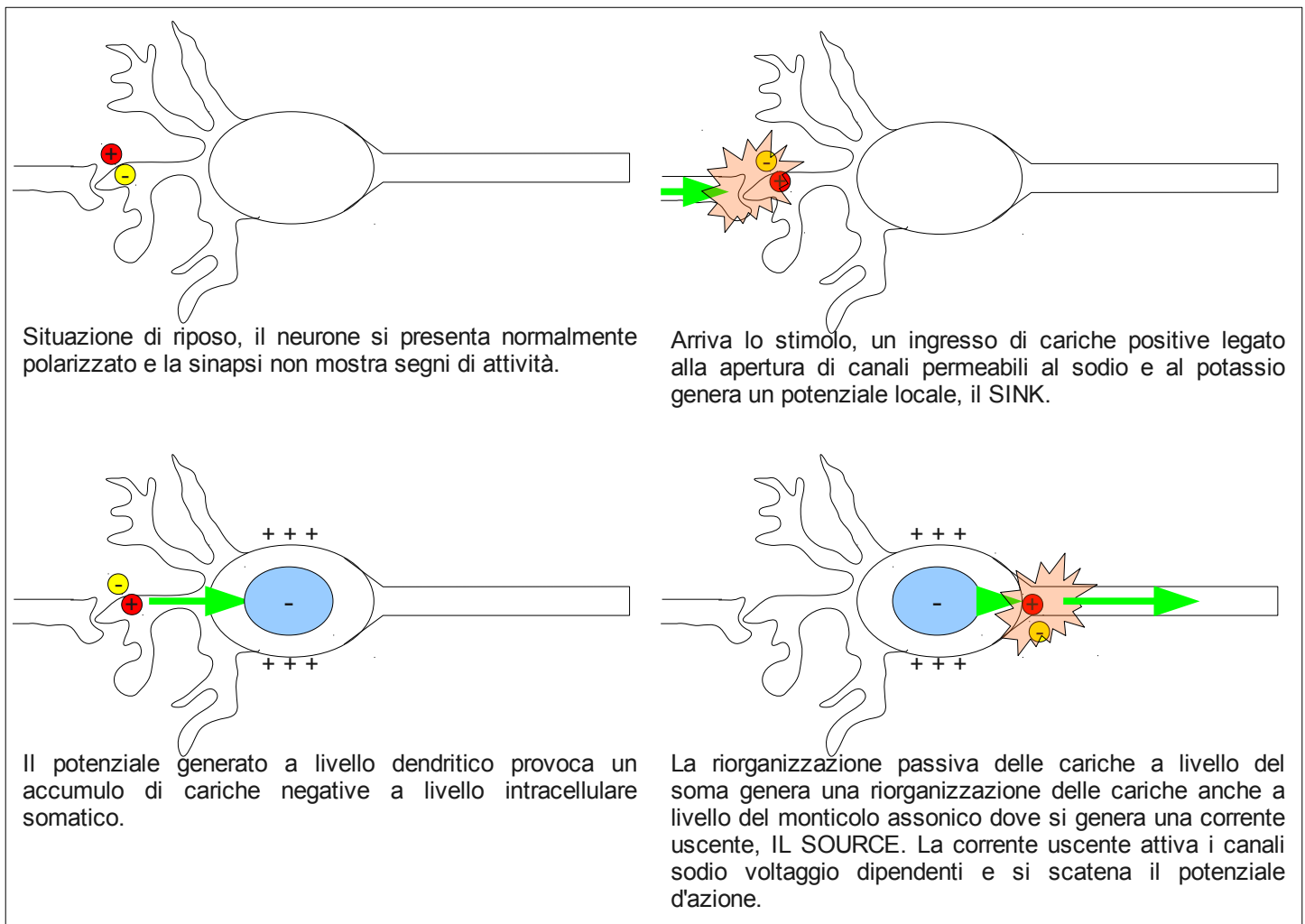
Questa carica DIVIENE CAPACE DI GENERARE UN POTENZIALE DI MEMBRANA UNICAMENTE SE RAGGIUNGE UN LIVELLO DI DEPOLARIZZAZIONE DI 10mV portando la membrana da -70 a -60mV. A questo punto la corrente a livello della membrana è uscente in quanto vi è un gran numero di cariche positive all'interno.

- SOURCE: repentinamente si assiste ad un RIARRANGIAMENTO DELLE CARICHE CELLULARI per cui:
  - a livello somatico:
    - intracellulare si ha un accumulo di cariche negative.
    - Extracellulare su ha un accumulo di cariche positive.A livello somatico viene a generarsi quindi una CORRENTE ENTRANTE.
  - A livello del monticolo:

- intracellulare si ha un accumulo di cariche positive.
- Extracellulare si ha un accumulo di cariche negative.

Viene quindi a generarsi una CORRENTE USCENTE per cui si genera un fenomeno di depolarizzazione della membrana che porta alla apertura dei canali sodio voltaggio dipendenti.

- **POTENZIALE DI AZIONE:** con la apertura del canale ionico assistiamo:
  - ad un netto ingresso di cariche positive a livello del monticolo assonico dove sono presenti canali voltaggio dipendenti.
  - Il soma stesso subisce un effetto eccitatorio di natura elettrotonica a seguito dell'innesco del potenziale di azione.



Di fatto L'EPSP SCOMPARE nel SUO PERCORSO TRA IL DENDRITE E L'ASSONE in quanto risulta praticamente impossibile da registrare. Questa teoria spiega anche come i fenomeni di sommazione temporale e spaziale possano portare alla genesi di un potenziale di azione: per generare un fenomeno di natura SINK-SOURCE è sufficiente che vi sia una attivazione ionica della membrana capace di generare un riorientamento delle cariche, non ha importanza la sua effettiva provenienza.

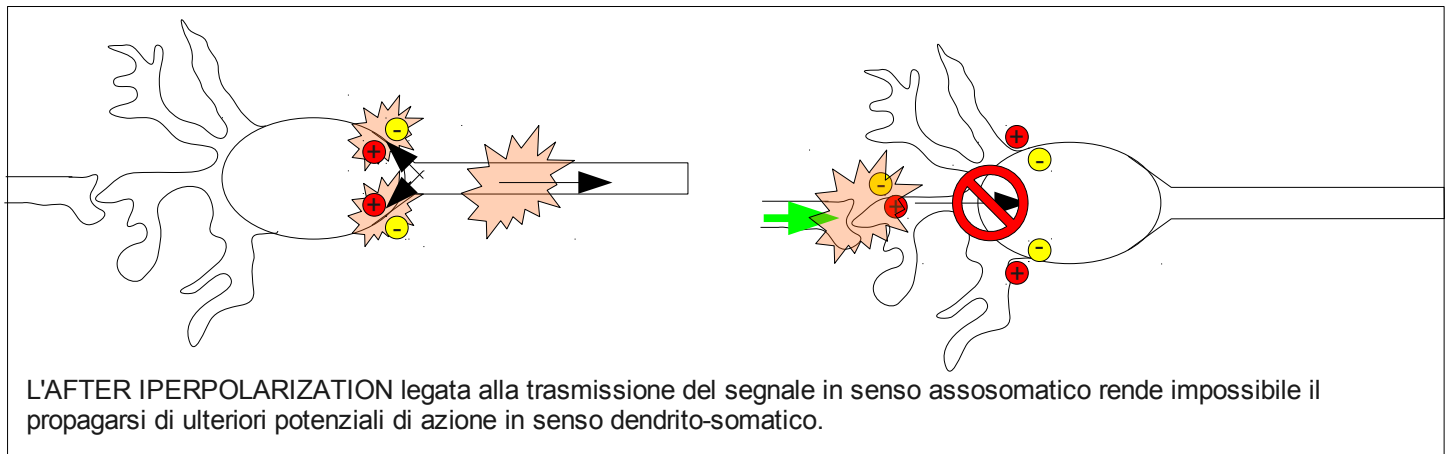
### IL POTENZIALE SOMATODENDRITICO:

come accennato in precedenza si tratta del fenomeno per cui IL SOMA SUBISCE UN RITORNO DI CARICA SUCCESSIVAMENTE ALL'INNESCO DEL POTENZIALE DI AZIONE:

- con l'innesco del potenziale si assiste ad un incremento dell'ingresso di cariche positive.
- L'ingresso di cariche positive provoca una vera e PROPRIA STIMOLAZIONE DELLE MEMBRANE LOCALI che si propaga come uno stimolo passivo.

Di fatto il meccanismo del SINK-SOURCE non interessa attivamente la membrana del soma, ma semplicemente provoca un riarrangiamento di cariche, la membrana del soma stesso, di conseguenza, con l'ingresso di cariche positive legato all'innesco del potenziale, subisce un fenomeno di eccitazione che si propaga localmente fino a spegnersi. In questo modo il soma risulta non eccitabile prima che le concentrazioni ioniche siano tornate alla loro posizione originale.

L'AFTER IPERPOLARIZATION è fondamentale per impedire che il neurone scarichi a frequenze troppo elevate: normalmente questo fenomeno consente al neurone di scaricare fino ad un massimo di 150 volte al secondo; ove questi fenomeni non siano presenti, come per esempio nella epilessia,



### **L'EFFETTO DEL POTENZIALE INIBITORIO:**

un potenziale di natura inibitoria capace di generare un IPSP provoca chiaramente un effetto opposto rispetto ad un EPSP, in particolare:

- con l'arrivo del potenziale di azione si assiste ad un INGRESSO DI CARICHE NEGATIVE a livello dendritico, questo porta alla genesi di una corrente ENTRANTE.
- A livello somatico si instaura una corrente uscente in quanto si assiste ad un accumulo intracitoplasmatico di cariche positive.
- A livello assonico viene a generarsi una situazione OPPOSTA A QUELLA PRECEDENTEMENTE DESCRITTA, infatti il riarrangiamento di cariche che consegue allo stimolo porta a:
  - incremento delle cariche negative locali.
  - Genesi di una corrente ENTRANTE.

TUTTO QUESTO CHIARAMENTE BLOCCA LA ATTIVAZIONE DEI CANALI SODIO VOLTAGGIO DIPENDENTI.

### **IL CALCIO E L'INTELLIGENZA COLLETTIVA NEURONALE:**

oltre alla teoria, discussa precedentemente, che fonda la intelligenza collettiva neuronale e la capacità di intercomunicazione neuronale sulla presenza di sinapsi elettriche, esiste una teoria secondo cui tale

importantissima funzione tipicamente corticale si basi sul CALCIO. Tale tesi risulta avvalorata di fatto da alcune osservazioni:

- il fatto che il calcio presenta un forte effetto non solo come ione, ma anche come secondo e terzo messaggero inducendo delle modificazioni a lungo termine.
- Il fatto che il calcio gioca un ruolo fondamentale nel controllo della SECREZIONE VESCICOLARE come unico fattore veramente capace di controllare attivamente tale secrezione.

Questi ruoli tanto significativi hanno stimolato l'attenzione verso questo ione come responsabile di funzioni fondamentali per i meccanismi di intelligenza collettiva che contraddistinguono il nostro cervello: il calcio sarebbe alla base della COERENZA ORGANIZZATIVA e della COERENZA FUNZIONALE DEL NOSTRO INTERO SISTEMA NERVOSO.

#### **NOTE SULLA REGISTRAZIONE DEI DIPOLI NEURONALI:**

per valutare la funzionalità in vivo di questo tipo di stimoli si possono utilizzare unicamente METODI DI REGISTRAZIONE EXTRACELLULARI; ricordiamo che IL POTENZIALE IN QUESTE AREE SI AGGIRA INTORNO A  $500\mu\text{V}$ , risulta quindi decisamente più piccoli rispetto a quello registrato per esempio in un elettrocardiogramma:

1. elettrocardiogramma viene registrato in mV.
2. elettroencefalogramma viene registrato in  $\mu\text{V}$ .

si tratta in ogni caso di registrazioni di natura extracellulare, tuttavia nella pratica elettroencefalografica si incontrano degli ostacoli obiettivi che rendono la registrazione maggiormente difficoltosa:

- cuoio capelluto.
- ossa.
- meningi.
- liquor.

I potenziali registrati sono LONTANI qualche centimetro e inoltre sono ESTREMAMENTE PICCOLI rispetto a quello cardiaco: tutti questi fattori rendono di fatto lo stimolo registrato mille volte inferiore.

IL POTENZIALE RETTANGOLARE, inviato sperimentalmente, viene decisamente modificato di fatto dalla struttura della membrana che incontra: gli eventi CAPACITATIVI DELLA MEMBRANA sono fondamentali a questo proposito.

È in ogni caso importante ricordare che un neurone oscilla tra fattori STIMOLANTI EPSP e INIBENTI IPSP CHE UNICAMENTE SE PORTANO ALLA FORMAZIONE DI UNA DEPOLARIZZAZIONE DI 10 MILLIVOLT SI GENERA LO SPIKE.

#### **INIBIZIONE DELLA TRASMISSIONE DELLO STIMOLO:**

esistono in natura due metodi di inibizione della trasmissione neuronale:

- LA INIBIZIONE POSTINAPTICA che GENERA UN IPSP a livello del neurone postinaptico: in questo caso il neurone viene iperpolarizzato e reso incapace di reagire a qualsiasi forma di stimolo, questo avviene tipicamente:
  - per l'arrivo di uno stimolo di natura inibitoria.
  - Per l'effetto del potenziale SOMATODENDRITICO successivo ad un evento SINK-SOURCE.
- LA INIBIZIONE PRESINAPTICA, le cui modalità possono essere molto diverse e sono tuttora oggetto di dibattito, presenta un effetto DIFFERENTE: NON BLOCCA IL NEURONE POSTSINAPTICO IN TUTTO E PER TUTTO e rende possibile LA TRASMISSIONE DI IMPULSI PROVENIENTI DA ALTRE FONTI.

La inibizione postsinaptica insomma presenta un effetto GENERALIZZATO mentre quella presinaptica presenta un effetto ESTREMAMENTE SPECIFICO.





### **I MECCANISMI DI INIBIZIONE PRESINAPTICA:**

i meccanismi di inibizione presinaptica sono meccanismi particolarmente importanti la cui natura non è particolarmente chiara al momento; possiamo dire che fondamentalmente le teorie più accreditate sono queste:

- in una situazione normale, l'ingresso di calcio è direttamente proporzionale alla entità dello spike in arrivo dall'assone che raggiunge, di norma, i 100mV. Una possibilità sarebbe quindi quella di **ALTERARE IL POTENZIALE DI MEMBRANA PRIMA DELL'ARRIVO DELLO SPIKE** di modo che **L'ENTITÀ NETTA DELLO STESSO SIA INFERIORE**; si viene a generare una situazione di questo tipo:
  - lo spike in arrivo diminuisce in valore assoluto.
  - genera una minore stimolazione dell'ingresso di calcio.
  - entra meno calcio.
  - Viene esocitata una minore quantità di vescicole.
- Altra possibilità è che vi sia un **DIRETTO CONTROLLO SULLA APERTURA DEI CANALI CALCIO** che semplicemente non vengono aperti portando ad un netto calo della secrezione vescicolare.

### **IL CONTROLLO DELLA SECREZIONE VESCICOLARE:**

abbiamo visto come la secrezione vescicolare sia dal punto di vista funzionale strettamente legata all'ingresso dello ione calcio nella membrana presinaptica e ad altri due fattori, il moto browniano e la temperatura, quantitativamente meno significativi; abbiamo visto inoltre come secrezioni vescicolari di diversa entità o provenienza possano sommarsi per dare vita ad uno spike post sinaptico.

### **LA SPONTANEITÀ DELLA SECREZIONE:**

la secrezione vescicolare è quindi un fenomeno **CASUALE ACCENTUATO DA MECCANISMI CAUSALI** indotti da fenomeni ionici, ma risulta fondamentalmente sempre presente. Quindi tutti i meccanismi di trasmissione neuronale si basano su due principi:

- **LO STIMOLO CALCIO DIPENDENTE CAUSALISTICO.**
- **LO STIMOLO CASUALISTICO** legato A **FATTORI LA CUI COMPLESSITÀ RISULTA DIFFICILMENTE COMPRESIBILE.**

È ad oggi ancora molto discusso quanto possa questo stimolo di natura casualistica essere

Giordano Perin; fisiologia II 7: la funzione neuronale 5: la trasmissione sinaptica del potenziale

determinante rispetto alle azioni dell'individuo umano e quali fattori possano essere determinanti questa ipotetica casualità.

#### BISOGNI, MOTIVAZIONI ED AZIONI:

normalmente un individuo:

- sulla base delle condizioni proprie e del mondo che lo circonda presenta dei BISOGNI.
- I BISOGNI inducono normalmente delle MOTIVAZIONI.
- Le MOTIVAZIONI spingono normalmente l'uomo alla AZIONE.

Fondamentalmente i bisogni e desideri percepiti guidano IL PROCESSO MENTALE CHE PORTA ALLA REALIZZAZIONE DELLA AZIONE E POTREBBERO ESSERE DUE FATTORI FONDAMENTALI CAPACI DI SCATENARE UNA ESOCITOSI CAUSALE.

#### LA PROBABILITÀ QUANTISTICA:

supposizioni di questo tipo rendono l'intero sistema della secrezione vescicolare e della comunicazione interneuronale interpretabile dal punto di vista QUANTISTICO-PROBABILISTICO: le ricerche a questo proposito si sono concentrate negli anni 30 su COME FATTORI MENTALI-NON MENTALI cioè intenzioni, desideri e simili, POTESSERO IN QUALCHE MODO AGIRE A LIVELLO ULTRASTRUTTURALE SULLA SECREZIONE SINAPTICA.

#### L'AREA MOTRICE SUPPLEMENTARE:

Ipotesi suggestive riguardo a quanto accennato furono stimulate dalla scoperta di un'area detta MOTORIA SUPPLEMENTARE CHE SI ATTIVA NEL MOMENTO IN CUI L'INDIVIDUO INTENDA ESEGUIRE UN MOVIMENTO MA NON LO FACCIA: si tratta di un tipico caso in cui il solo pensiero di eseguire una azione generi una attivazione neuronale diffusa e molto significativa. IL SOLO EFFETTO DI UN GESTO IMMATERIALE PURO:

- ATTIVA I NEURONI.
- AUMENTA IL FLUSSO SANGUIGNO a DATE AREE.
- PREPARA, A PRESCINDERE ALLA ATTUAZIONE, AL COMPIMENTO DEL GESTO.



# 02-RECETTORI E RIFLESSI



## LA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE E IL MUSCOLO

la trasmissione dell'impulso nervoso a livello della sinapsi neuromuscolare basa la sua funzionalità su **RECETTORI NICOTINICI ALLA ACETILCOLINA**: come visto in precedenza, tali recettori consentono la apertura di un canale permeabile sia al sodio che al potassio generando una netta depolarizzazione.

Come accennato in precedenza **IL MOTO** è fondamentale per la specie umana, esso può presentare fondamentalmente due funzioni:

- esecutiva rispetto ad una azione.
- conoscitiva rispetto a quella che può essere la capacità di esplorare il mondo circostante sia con il tatto, la cui messa in pratica prevede di fatto un movimento, sia con gli altri sensi.

Il tatto in particolare nei primi periodi della vita umana rappresenta un mezzo conoscitivo fondamentale e l'importanza dei sistemi di moto emerge molto chiaramente considerando il fatto che **NESSUNA CELLULA È TANTO CONVERGENTE COME IL MOTONEURONE SPINALE**: ogni via trova la sua realizzazione in un impulso di natura motrice che si realizza, anche se in modo differente, sia in senso efferente che in senso afferente.

### LA SINAPSI NEUROMUSCOLARE:

analogamente a quanto avviene per una sinapsi normale, anche la placca motrice presenta tre elementi fondamentali:

- vescicole.
- membrana presinaptica.
- membrana postsinaptica.

LA MEMBRANA POSTINAPTICA presenta dei **RECETTORI NICOTINICI NM**, estremamente simili a quelli centrali, ma da essi differenti in quanto:

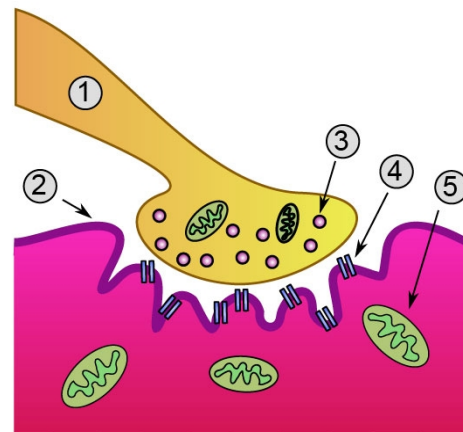
- non sono sensibili alla nicotina.
- sono sensibili al curaro<sup>1</sup>.

a livello di tale superficie possiamo riconoscere la presenza di **PIEGHE** e **PLICHE** fondamentali ad incrementare la superficie utile alla esposizione di recettori NM.

### **LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE:**

come noto il recettore nicotino si apre in maniera **NON SELETTIVA** a **SODIO** E **POTASSIO** e genera nella membrana della fibra un **EPSP**, **UNA DEPOLARIZZAZIONE LOCALE CHE SI PROPAGA IN SENSO ELETTROTONICO**, non c'è, quindi, un evento di natura esplosiva, ma solo un simultaneo ingresso di sodio e potassio; il fenomeno di depolarizzazione:

- presenta sempre una **AMPIEZZA DI 30 MILLIVOLT**, la quantità di vescicole che si fonde con la membrana presinaptica è **SEMPRE UGUALE**.



1 IL CURARO è un veleno che uccide per **PARALISI RESPIRATORIA**: il curaro agisce su tutti i muscoli del corpo, non solo su muscoli che noi utilizziamo per i moto, ma anche per la respirazione. A livello chirurgico è indispensabile l'uso del curaro, l'uso del curaro richiede chiaramente un sistema di respirazione artificiale che, come noto, incrementa la disidratazione: l'intervento a paziente curarizzato non deve durare più di 40-45 minuti proprio per questo motivo.

- La quantità di vescicole è tanto **GRANDE CHE OGNI POTENZIALE DI AZIONE PRESINAPTICO SI TRADUCE IN UN POTENZIALE POSTSINAPTICO**: in questo caso non è possibile interpretare il fenomeno in senso probabilistico.

l'unico modo per studiare tale fenomeno è l'uso del curaro.

La trasmissione effettiva dell'impulso avviene in questo modo:

- arriva uno stimolo a livello della membrana presinaptica.
- lo stimolo provoca la liberazione di calcio nella sinapsi.
- il calcio si associa a proteine presenti nel neurilemma presinaptico.
- il complesso associa e mobilizza le vescicole di acetilcolina presenti nella sinapsi.
- la acetilcolina liberata dalla membrana presinaptica, diffonde nello spazio intersinaptico e raggiunge il suo recettore nicotinic.
- il complesso recettore-acetilcolina viene liso dalla attività della **ACETILCOLINESTERASI** che produce:
  - acetile.
  - colina.
- la colina in particolare ridiffonde nella membrana presinaptica rendendo possibile la sintesi di nuovo neurotrasmettitore.

#### **IL SEGNALE SULLA MEMBRANA POSTSINAPTICA:**

la trasmissione del segnale a livello della membrana postsinaptica si estrinseca in questo modo:

- lo stimolo **MEDIATO DALLA LIBERAZIONE DELLA ACETILCOLINA** si sviluppa come un fenomeno elettrotonico locale detto **EPP end plate potential**.
- **IL RIORIENTAMENTO** delle cariche della membrana postsinaptica **GENERA A POCHI MILLIMETRI DI DISTANZA UNA APERTURA DI CANALI SODIO VOLTAGGIO DIPENDENTI**.
- il propagarsi dello stimolo in senso attivo genera i meccanismi ionici necessari a garantire la **CONTRAZIONE MUSCOLARE**.

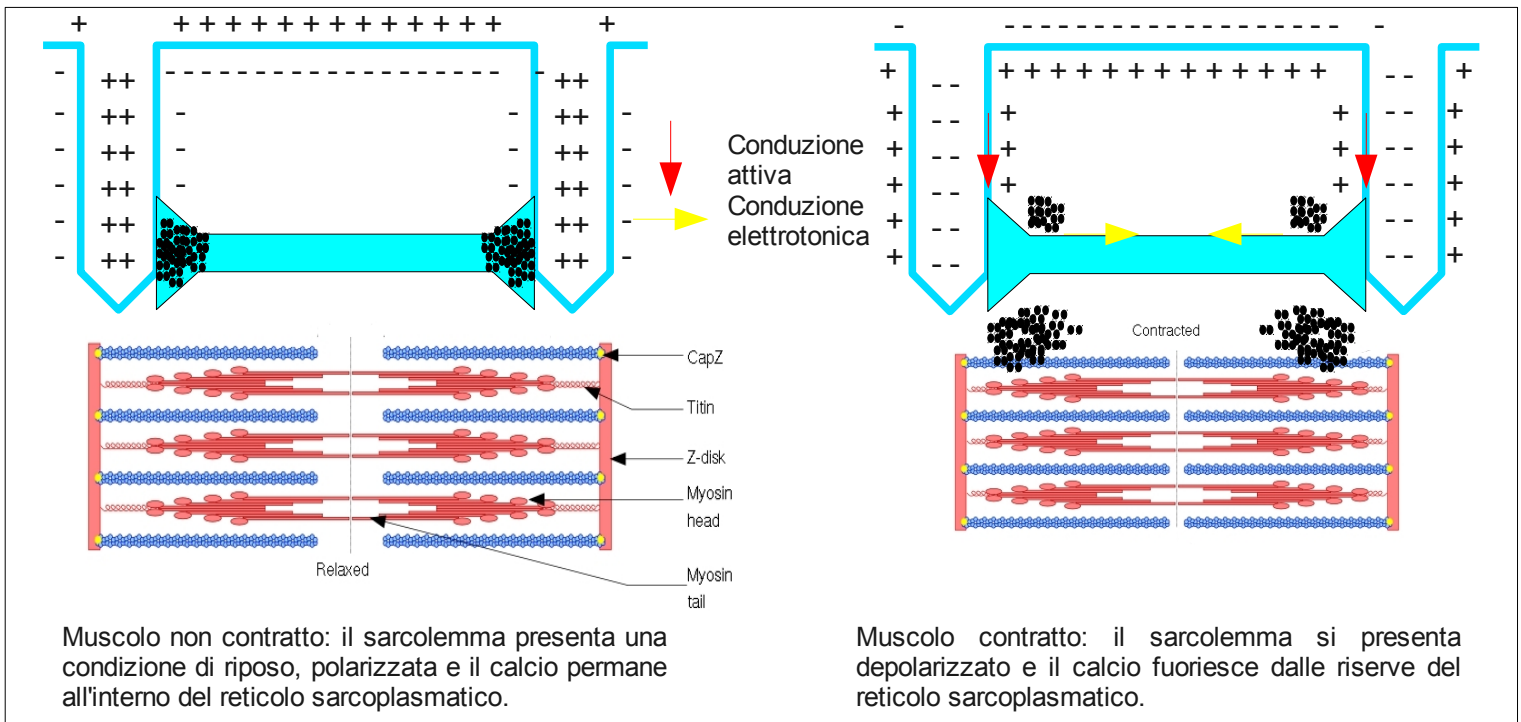
sostanzialmente il concetto è lo stesso della trasmissione dell'impulso nervoso tra il dendrite e l'assone, è un meccanismo **SINK SOURCE** che si traduce in una apertura selettiva di canali voltaggio dipendenti **PROSSIMI ALLA ZONA DI STIMOLAZIONE**. Lo stimolo trasmesso attivamente si caratterizza in questo modo:

- **INTENSITÀ** di 100mV analoga a quella dell'assone.
- **DURATA** di 2ms, il doppio rispetto al potenziale assonico.

**IL SEGNALE SI TRASMETTE IN MODO ANALOGO A QUANTO AVVIENE PER LE FIBRE AMIELINICHE** generando **UN POTENZIALE DI PLACCA CHE SI PROPAGA A TUTTA LA SUPERFICIE IN MODO UNIFORME**.

#### **IL SEGNALE NEL RETICOLO SARCOPLASMATICO:**

il potenziale trasmesso lungo il sarcolemma raggiunge tramite i **TUBULI T** il **RETICOLO SARCOPLASMATICO** e lì si **PROPAGA PASSIVAMENTE**: la trasmissione passiva del potenziale libera poi dal reticolo stesso il calcio necessario alla contrazione.



### IONOFORESI:

si tratta di una tecnica che prevede la INIEZIONE TRAMITE UNA MICROPIPETTA di SOSTANZE CHIMICHE a LIVELLO DELLA SINAPSI, in particolare tale tecnica è stata applicata alla sinapsi neuromuscolare per dimostrare il ruolo della acetilcolina:

1. inoculando nella fibra muscolare la acetilcolina non si osserva nessuna reazione.
2. inoculando la acetilcolina a livello della placca neuromuscolare, invece, si ottiene una risposta significativa.

Attraverso tale tecnica fu possibile dimostrare che di fatto anche nella contrazione muscolare la trasmissione avviene tramite neuropeptidi.

è importante ricordare inoltre il fatto che IL RITARDO NEUROMUSCOLARE in questo tipo di struttura È DI UN MILLISECONDO, il complesso dei meccanismi di esocitosi, percezione ed innesco dello stimolo richiede un tempo di transizione di questa entità.

### I POTENZIALI DI PLACCA IN MINIATURA:

È noto oggi che a livello della sinapsi neuromuscolare PICCOLE QUANTITÀ DI ACETILCOLINA VENGONO CONTINUAMENTE ESCRETE NELLO SPAZIO INTERSINAPTICO: in questo caso non si tratta certo di qualcosa di paragonabile alla esocitosi casuale caratteristica delle sinapsi tra neuroni, si tratta infatti di un fenomeno estremamente regolare. Non sappiamo oggi quale sia la reale funzione di questo tipo di meccanismi, ma un tale fenomeno potrebbe essere utile:

1. nel MANTENERE SEMPRE VIVA LA SINAPSI NEUROMUSCOLARE.
2. nel BLOCCARE LA ASSOCIAZIONE DEL RECETTORE AD ALTRE MOLECOLE che sono, come vedremo, molto numerose e diffuse in natura.

### IL BLOCCO DELLA TRASMISSIONE SINAPTICA NEUROMUSCOLARE:

le molecole capaci di bloccare la trasmissione sinaptica, siano esse note in quanto prodotte da agenti

patogeni o utilizzate in clinica, sono molto numerose, ricordiamo sicuramente:

- **TOSSINA BOTULINICA**: assorbita a livello intestinale tale tossina ha la capacità di alterare la produzione di acetilcolina da parte della sinapsi neuromuscolare. Strutturalmente risulta costituita da:

- una catena pesante.
- una catena leggera.

queste due parti vengono assorbite dagli enterociti per endocitosi e tramite essi si portano nel sangue. Normalmente in circolo non sono presenti cellule o recettori sensibili per questo tipo di molecola, tuttavia tramite esso tale molecola giunge in prossimità del muscolo e della sinapsi neuromuscolare dove:

- viene CAPTATA PER ENDOCITOSI.
- viene internalizzata.
- grazie alla azione di ENZIMI LISOSOMIALI le due catene si dividono tra loro:
  - la catena pesante non presenta attività biologiche.
  - la catena leggera è la componente tossica della tossina.

LA CATENA LEGGERA È UNA ENDOPROTEASI, in particolare una zincoproteasi, che agisce su diverse molecole presenti nel sarcolemma NEURONALE BLOCCANDO IL RILASCIO DELLA ACETILCOLINA.

in alcuni casi è possibile utilizzare tale tossina a scopo terapeutico soprattutto per spasmi muscolari a livello dei muscoli dell'occhio. L'uso di questa sostanza è molto diffuso per esempio nella chirurgia estetica: il rilassamento muscolare locale fa fundamentalmente scomparire le rughe.

in questo caso il blocco è fundamentalmente definito DEFINITIVO.

- **IL CURARO**: USO DEL CURARO A LIVELLO CLINICO, soprattutto durante le operazioni chirurgiche, HA ASSUNTO UN RUOLO FONDAMENTALE, in particolare:
  - si associa al medesimo sito di legame della ACETILCOLINA e li permane, non viene degradato attivamente da nessun enzima.
  - viene eliminato fundamentalmente grazie a fenomeni di competitività: la acetilcolina, se presenta in elevate concentrazioni, elimina dalla sede di legame il curaro.
- **SOSTANZE CURARO SIMILI** COME LA D-TURBOCURARINA (derivato purificato del curaro grezzo), LA GALLAMINA O LA SINCURARINA hanno effetto identico a quello del curaro.

si parla in questo caso di blocco reversibile e l'azione dell'alcaloide in questione viene definita competitiva.

- **DECAMETONIO E ESAMETONIO** hanno la funzione fondamentale di ridurre il SALTO DI POTENZIALE DELLA MEMBRANA POSTSINAPTICA mantenendola in uno STATO DI DEPolarizzazione LIEVE:
  - RIDUCE L'INGRESSO DI IONE SODIO.
  - RIDUCE IL SALTO DI POTENZIALE da 100mV a 70mV.

il meccanismo di fatto è il medesimo sfruttato nella inibizione della trasmissione dell'impulso nervoso in senso presinaptico.

- **SUCCINILCOLINA**: somiglia al decametonio ma soprattutto alla acetilcolina, associandosi

al recettore e stimolandolo depolarizza la membrana sinaptica rendendola meno eccitabile a stimoli successivi. Il blocco è TRANSITORIO e viene rapidamente rimosso, tale farmaco può essere utilizzato per operazioni di breve durata, nell'ordine di minuti, in somministrazione continua.

In alternativa è possibile bloccare lo stimolo alla radice, direttamente nel motoneurone, tramite l'uso della tetrodotossina che, come sappiamo, blocca i canali sodio voltaggio dipendenti.

Si tratta di diverse modalità di bloccaggio della contrazione muscolare: l'uso clinico delle diverse tecniche è, ovviamente, legato alle diverse necessità.

### **MODELLO MICROSCOPICO DEL MUSCOLO:**

il muscolo è quella struttura che consente fundamentalmente lo spostamento delle leve ossee: la contrazione muscolare dipende, come sappiamo, dallo scorrimento dei filamenti di actina e miosina uno sull'altro ma anche da altre componenti viscoelastiche utili al funzionamento del muscolo stesso.

### **IL MUSCOLO SCHELETRICO:**

il muscolo scheletrico nel suo complesso risulta organizzato in questo modo:

- un SARCOLEMMMA o membrana della fibra muscolare: tale membrana si limita di fatto la struttura del sincizio muscolare polinucleato e presenta tutte le caratteristiche tipiche delle membrane cellulari. Tale membrana presenta di fatto la capacità di generare, se stimolata, un potenziale di azione che si propaga ATTIVAMENTE.
- TUBULI T: si tratta di invaginazioni del SARCOLEMMMA che si portano IN PROFONDITÀ NELLA STRUTTURA DEL SINCIZIO. Analogamente a quanto avviene per il sarcolemma, anche queste strutture sono capaci di condurre lo stimolo elettrico in modo attivo.
- RETICOLO SARCOPASMATICO: si tratta di fatto di un reticolo endoplasmatico liscio organizzato e strutturato nell'ottica della funzione fondamentale che presenta nelle strutture muscolari: la gestione dello ione calcio. A livello strutturale risulta organizzato in questo modo:
  - numerosi tubuli paralleli tra loro.
  - CISTERNE TERMINALI: si tratta di zone di convergenza dei diversi tubuli del reticolo stesso e strettamente aderenti ai tubuli T che penetrano nel sarcolemma.

il reticolo sarcoplasmatico non presenta capacità di conduzione attive, può condurre unicamente in senso PASSIVO generando fenomeni di natura ELETTRONICA.

dal punto di vista strutturale un ruolo fondamentale è svolto dalle TRIADI: si tratta di complessi costituiti di due cisterne terminali e di un tubulo T a livello delle quali entrano in contatto il sarcolemma e il reticolo, in questa sede avviene di fatto la realizzazione dell'accoppiamento elettro-calcio-meccanico.

### **L'ACCOPIAMENTO ELETTROCALCIOMECCANICO:**

il potenziale di azione della fibra muscolare scorre lungo il sarcolemma della fibra stessa in MODO ATTIVO grazie a canali sodio voltaggio dipendenti, per poi TRASMETTERSI AL RETICOLO SARCOPLASMATICO:

- il potenziale si propaga in modo passivo nei tubuli trasversi: si tratta anche in questo caso di un fenomeno elettrotonico.
- raggiunge le cosiddette TRIADI a livello delle quali si trovano le CISTERNE SARCOPLASMATICHE.
- LA CISTERNA SARCOPLASMATICA, STIMOLATA, LIBERA CALCIO NEL SARCOPLASMA.

il calcio deve poi essere reimmagazinato nel reticolo, questo avviene principalmente grazie alla



azione della pompa calcio ATPasi.

### IL RUOLO DEL CALCIO:

il calcio gioca un ruolo fondamentale nella contrazione muscolare: liberato su stimolazione elettrotonica del reticolo sarcoplasmatico e raggiunte concentrazioni sufficienti **INTERAGISCE CON LA TROPONINA** la cui attivazione **CONSENTE LO SPOSTAMENTO DELLA TROPOMIOSINA** garantendo la **LIBERAZIONE DEL SITO DI LEGAME ACTOMIOSINICO**.

la miosina presenta un sito di legame per la actina circa per ogni 400 micron di lunghezza, i siti di legame della actina sono resi inaccessibili, come si accennava, dal complesso:

1. troponina C-I-T.
2. tropomiosina.

il calcio si lega alla **TROPONINA I** SEPARANDOLA DAL FILAMENTO E SPOSTANDOLA DALLA SUA SEDE

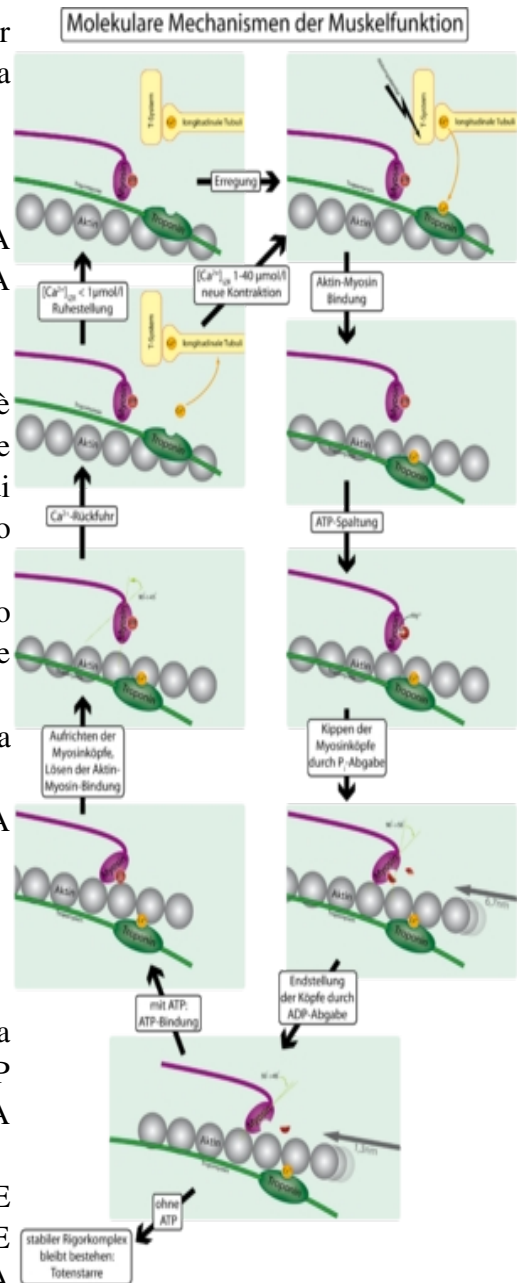
### IL RUOLO DELL'ATP:

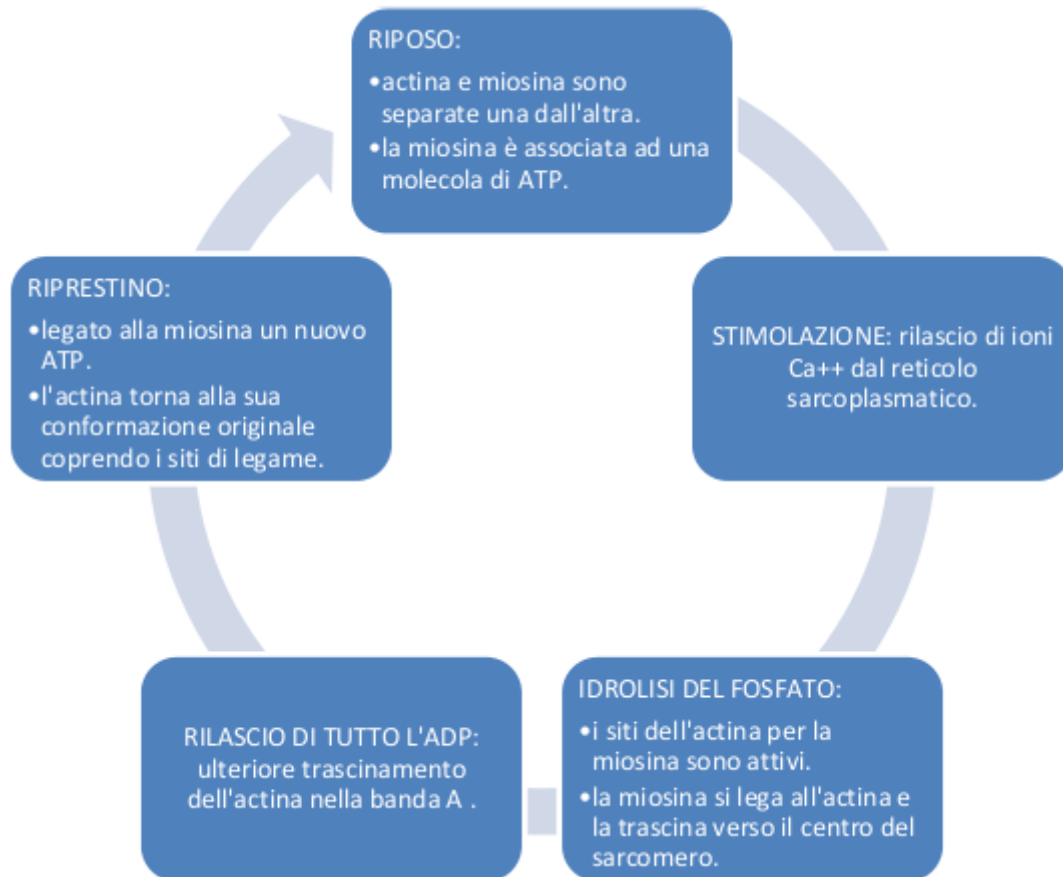
come noto l'ATP presenta un duplice ruolo: da un lato è fondamentale a garantire la associazione tra actina e miosina, dall'altro è essenziale a scinderle. A seguito quindi della liberazione del sito di legame actomiosinico assistiamo ad una sequenza di attivazione di questo tipo:

- **ATTACCO** della miosina alla actina; questo passaggio richiede la perdita di un fosfato da parte dell'ATP.
- **ROTAZIONE** della testa della miosina associata alla **ACTINA**.
- **MESSA IN TENSIONE DELLA STRUTTURA ELASTICA DELLA MIOSINA**.
- **RITORNO ELASTICO**.
- la **ACTINA SCIVOLA SULLA MIOSINA**.
- LA **MIOSINA** si stacca.

tutte le tre azioni necessitano di energia che è fornita dalla idrolisi di due fosfati in particolare: I **DOMINII ATPASICI** SI COLLOCANO PROPRIO A LIVELLO DELLA TESTA DELLA MIOSINA.

La chiave dello scorrimento è di fatto LA **COMPONENTE FIBROSA DELLA MIOSINA** che messa **IN TENSIONE DAL MOVIMENTO ROTAZIONALE** CHE SI GENERA **NELLA FASE PRECEDENTE**, **CONSENTE L'ACCORCIAMENTO DEL SARCOMERO**.





### MODELLO MACROSCOPICO DEL MUSCOLO:

un muscolo risulta strutturato, a livello ideale, su due tipologie di componenti:

- **COMPONENTI POSTE IN SERIE** che vengono tese con lo sviluppo della contrazione muscolare, si tratta fundamentalmente di:
  - **TENDINI:** con la contrazione del muscolo e il suo accorciamento il tendine viene messo in tensione, allungato, e accumula una forza elastica notevole. Questa forza elastica potenziale si applica poi sulla leva ossea e ne consente il movimento.
  - **ACTINA E MIOSINA** stesse possono essere considerate componenti poste in serie, la loro interazione genera la contrazione muscolare che si ripercuote poi sulla struttura del tendine.
- **COMPONENTI POSTE IN PARALLELO** che non vengono invece messe in tensione con la contrazione del muscolo, ma con la sua distensione, in particolare possiamo distinguere:
  - **COMPONENTI IN PARALLELO RELATIVE ALL'INTERO MUSCOLO**, si tratta di:
    - sarcolemma.
    - fascia muscolare.fundamentalmente più un muscolo viene disteso, più queste componenti vengono messe in tensione per allungamento diretto, si tratta di fatto di componenti viscoelastiche simili dal punto di vista strutturale rispetto a quelle viste a livello del muscolo cardiaco.
  - **COMPONENTI IN PARALLELO RELATIVE AL SARCOMERO** che in questo caso vengono messe in tensione **NEL MOMENTO IN CUI AVVIENE LA ASSOCIAZIONE TRA ACTINA E MIOSINA:** la associazione tra le due componenti, che precede la

rotazione che di fatto genera l'accorciamento del sarcomero, richiede di fatto una stretta relazione tra la testa della miosina e i siti di legame a livello del filamento di actina. Nella formazione di tale legame, delle componenti, poste tra il filamento di miosina e la testa della miosina adesa alla actina, **VENGONO MESSE IN TENSIONE** per l'allungamento necessario a garantire l'associazione tra le diverse componenti.

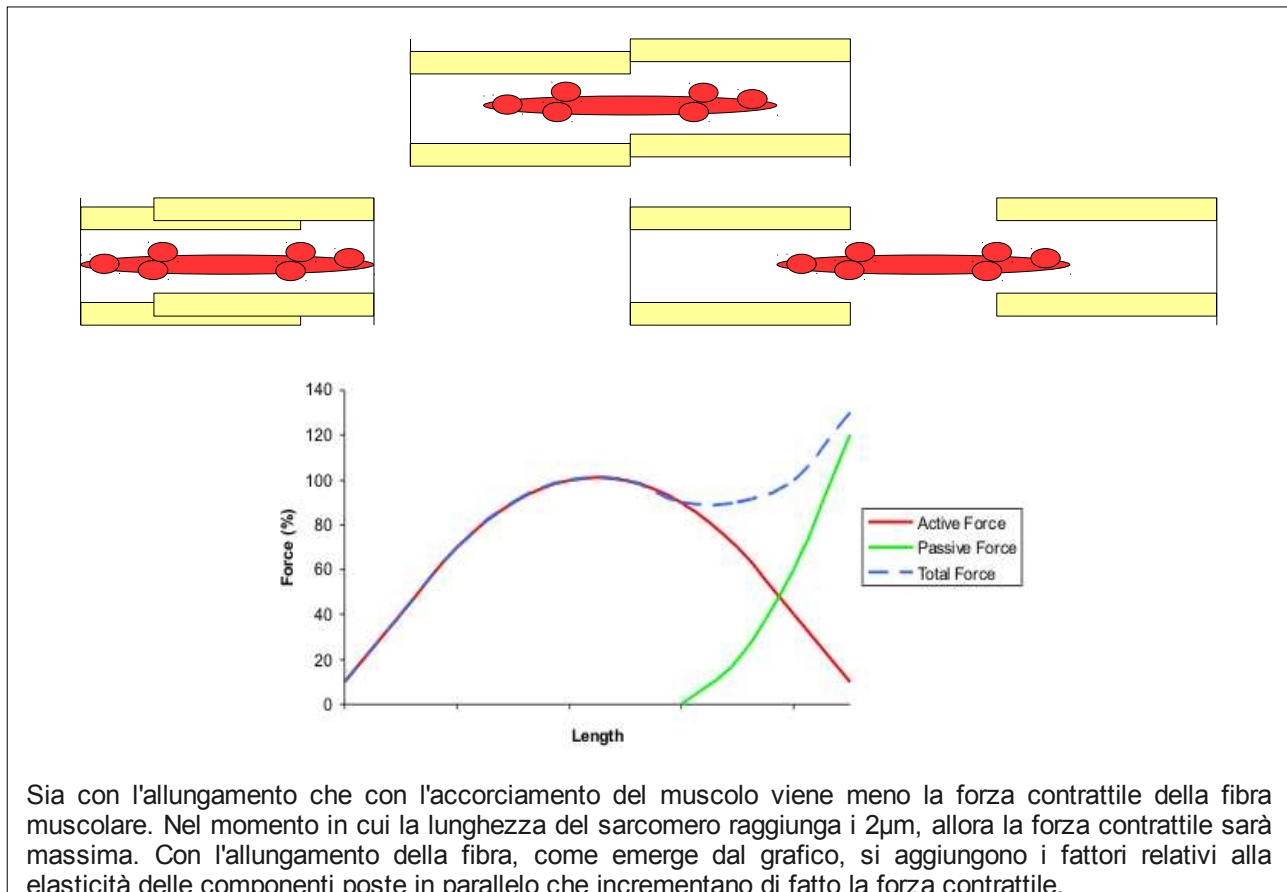
fondamentalmente gli elementi in serie consentono di trasmettere la forza tensoria alle strutture ossee mentre quelli in parallelo consentono di rispondere allo stiramento del muscolo.

#### IL RUOLO DELLE COMPONENTI ELASTICHE:

abbiamo visto a proposito del muscolo cardiaco come le componenti elastiche svolgano un ruolo fondamentale nel controllo della attività contrattile: anche in questo caso è importante ricordare come la corretta distanza tra i segmenti di actina e miosina sia fondamentale per una corretta contrazione muscolare. La lunghezza del muscolo in toto, e quindi dei sarcomeri che lo compongono, è strettamente correlata alla forza contrattile del muscolo stesso, tanto che:

- esiste una lunghezza muscolare ideale alla quale il muscolo è capace di generare il massimo della propria forza contrattile.
- a lunghezze inferiori i ponti actomiosinici non sono sufficientemente larghi da garantire una contrazione efficace.
- a lunghezze superiori:
  - da un lato i ponti actomiosinici non sono in grado di connettersi in modo corretto.
  - dall'altro subentrano, per il muscolo striato scheletrico, le componenti elastiche poste in parallelo la cui tensione di fatto incrementa la forza contrattile del muscolo.

Modello microscopico e macroscopico, quindi, si sovrappongono.



### **MOVIMENTO ISOTONICO E ISOMETRICO, MODELLI SPERIMENTALI:**

si possono eseguire movimenti di natura differente, in particolare distinguiamo da punto di vista muscolare:

- contrazioni ISOTONICHE:
  - senza carico.
  - consentono l'accorciamento della fibra.
- contrazioni ISOMETRICHE:
  - con carico.
  - scarica la sua tensione sul tendine che rappresenta l'ultimo elemento contrattile in serie: genera quindi una contrazione continua nel tempo e che NON PREVEDE ACCORCIAMENTO.

a seconda poi del diverso livello di carico si possono eseguire contrazioni isotoniche con carichi leggeri.

### **I MODELLI SPERIMENTALI DELLA CONTRAZIONE:**

sono stati studiati fondamentalmente tre modelli sperimentali per quanto riguarda la contrazione muscolare: le scosse semplici (ballistiche), la stimolazione tetanica incompleta e la stimolazione tetanica completa. Tutti i modelli proposti vengono, ovviamente, studiati tramite elettromiogramma.

### **LE SCOSSE SEMPLICI BALLISTICHE:**

si tratta di contrazioni di tipo isotonico nelle quali si fa contrarre il muscolo; situazioni di questo genere possono essere:

- sperimentali legate quindi alla induzione di uno stato contrattile.
- patologiche in forma di TIC che:
  - nel giovane non sono preoccupanti.
  - nell'anziano possono essere legate a fenomeni di tipo BALLISTICO: danno adito a sospetti in quanto possono essere legati a lesioni del nucleo subtalamico del Lewis.

con il termine BALLISMO si indicano movimenti involontari, aritmici e afinalistici che interessano spesso grosse articolazioni, si distinguono:

- ballismo che indica una tendenza bilaterale a movimenti di questo tipo.
- emiballismo che indica invece una tendenza unilaterale a questo tipo di comportamento.

SCOSSE BALLISTICHE su muscoli differenti presentano effetto differente, possiamo distinguere infatti tre tipi di fibre:

- BIANCHE che lavorano in anaerobiosi.
- ROSSE rapide che lavorano in aerobiosi.
- ROSSE lente che lavorano in aerobiosi.

più il muscolo è rosso, più è ricco di mioglobina, più la sua resa è prolungata nel tempo: come per ogni struttura del nostro corpo, SULLA BASE DELLA DIVERSA STRUTTURA DEL MUSCOLO, SI AVRANNO DIVERSE FUNZIONALITÀ. Ricordiamo per esempio che:

- I MOVIMENTI SACCADICI SONO I PIÙ RAPIDI DEL NOSTRO ORGANISMO E NECESSITANO DI FIBRE CONTRATTILI VELOCI: i muscoli oculari presentano una velocità di mille gradi al secondo.
- GASTROCNEMIO E SOLEO sono fondamentali per il mantenimento dell'equilibrio soprattutto in relazione alla caduta in avanti o indietro, la loro velocità di contrazione deve quindi essere abbastanza rapida.

Possiamo riassumere dicendo che:

- UN MUSCOLO DOTATO DI FUNZIONALITÀ TONICA, presenta una CONTRAZIONE DI BASE LUNGA.
- UN MUSCOLO DOTATO DI FUNZIONALITÀ FASICA, presenta una CONTRAZIONE DI BASE BREVE.

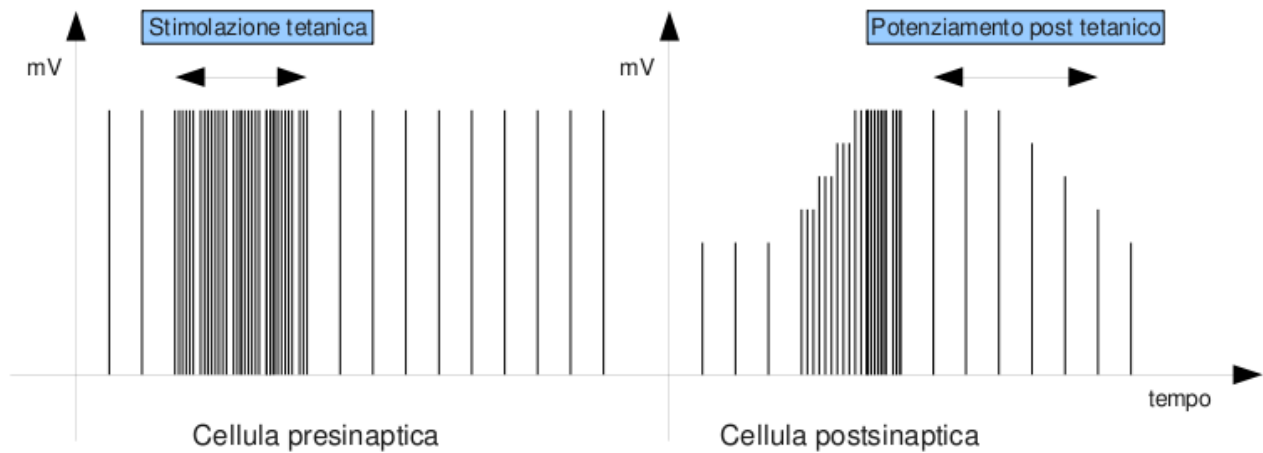
#### IL MOVIMENTO TETANICO:

una stimolazione di natura tetanica è una stimolazione che presenta natura ripetitiva nel tempo e che può provocare due fenomeni fondamentalmente: il tetano incompleto o clono e il tetano completo. Il tetano incompleto o clono è una stimolazione ripetitiva a frequenze elevate, ma non abbastanza elevate da generare un fenomeno di sommazione della contrazione nelle componenti elastiche del tendine: si ha una serie di contrazioni identiche tra loro che si scaricano separatamente sul tendine posto in serie che ritorna alla sua tensione normale.

Il tetano completo è una stimolazione ripetitiva a frequenze tanto elevate da generare un fenomeno di sommazione: quando viene stimolata una contrazione successiva alla prima, la tensione esercitata dalla precedente sul tendine è ancora al massimo della sua forza; in una situazione del genere, la tensione esercitata dalla nuova contrazione si somma alla precedente. Se le scosse continuano la tensione a livello del tendine si accumula e supera la tensione normalmente raggiunta in una contrazione normale. Raggiunta la massima tensione, se non viene fermato lo stimolo, si possono

avere:

1. stiramento muscolare.
2. rottura muscolare.



### **L'ELETTROMIOGRAMMA:**

si tratta di una tecnica fondamentale per la valutazione della funzionalità muscolare che prevede l'inserzione di un ago associato a uno o più fili di platino capaci di registrare in senso EXTRACELLULARE la attività del muscolo. È possibile applicare tale tecnica di registrazione a differenti SMU o SINGLE MOTOR UNIT: le unità motrici hanno dimensioni differenti variabili da 6 a 2000 fibre, ma a prescindere da questo, tutte funzionano in modo bifasico dal punto di vista della registrazione extracellulare. La registrazione avviene quindi tipicamente per piccoli spikes dove lo stimolo elettrico:

- prima si avvicina all'elettrodo.
- poi si allontana dall'elettrodo.

La taratura in micronvolt è tipica delle registrazioni extracellulari.

## I RECETTORI

I recettori sono fondamentalmente dei TRASDUTTORI capaci di trasformare uno stimolo di natura analogica in uno stimolo di natura digitale: da uno stimolo pressorio, per esempio, ad uno stimolo elettrico legato al potenziale. Le sfaccettature dello stimolo analogico si traducono poi, ovviamente, in una variazione della frequenza dello stimolo elettrico generato.

I RECETTORI si possono classificare in tre categorie fondamentalmente:

- **PRIMO TIPO:** terminazioni nervose associate a strutture periferiche lipidiche e connettivali capaci di percepire uno stimolo di diversa natura e tradurlo in una stimolazione elettrica la cui conduzione viene affidata alla fibra nervosa stessa. La stimolazione per questi recettori evoca un PG potenziale generatore elettrico. Appartengono a questa categoria tutti i recettori cutanei e le cellule olfattive per esempio.
- **SECONDO TIPO:** le terminazioni nervose in questo caso entrano in contatto sinaptico con una cellula recettoriale, il meccanismo di trasduzione del segnale da analogico a digitale è quindi, fondamentalmente, a carico della sinapsi. Queste sinapsi evocano un PR, potenziale del recettore, che viene trasmesso attivamente al sistema nervoso centrale. Appartengono a questa categoria recettori gustativi, uditivi e vestibolari.
- **TERZO TIPO:** si tratta di recettori che trasducono un segnale tramite il mezzo di cellule intercalate. Unico esempio sono i recettori retinici, coni e bastoncelli.

È possibile inoltre classificare in modo differente i sistemi recettoriali del nostro organismo:

- **TELERECETTORI** sensibili a stimoli provenienti da una certa distanza rispetto all'individuo, in particolare sono recettori associati a:
  - vista.
  - udito.
  - olfatto.
- **ESTEROCETTORI** associati alla percezione di uno stimolo applicato in modo diretto.
- **PROPRIOCETTORI** cioè recettori che percepiscono stimoli provenienti dal soggetto stesso, sono associati in particolare:
  - ai tendini.
  - alle articolazioni.
  - ai muscoli.
  - a recettori vestibolari.
- **ENTEROCETTORI VISCERALI:** si collocano nei mesenterici ma non solo, anche a livello polmonare, si tratta di recettori che percepiscono diversi tipi di stimoli in modo non cosciente e che evocano risposte automatiche, per esempio i recettori polmonari associati al riflesso di Hering e Breuer.

### **LA CUTE E I RECETTORI CUTANEI:**

Si tratta di recettori termodolorifici associati a TATTO, TERMOCEZIONE E DOLORE. Questi recettori si possono classificare in tre differenti categorie:

- epidermico che muta continuamente in particolare in relazione ai processi di cheratinizzazione. A questa categoria appartengono unicamente terminazioni dolorifiche libere, nell'epidermide non troviamo altre tipologie recettoriali.



- dermico o connettivo sottocutaneo, a questa categoria appartengono i recettori:
  - di meissner
  - di krause
  - di golgi mazzoni.
- ipodermico categoria alla quale appartengono tutti gli altri recettori.

Sulla base della loro struttura i recettori possono inoltre essere classificati in:

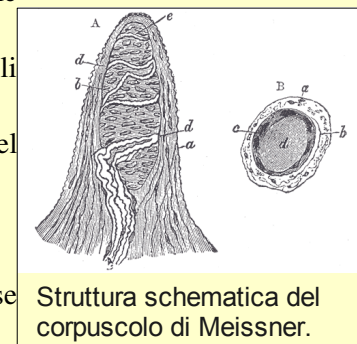
- CAPSULATI dotati di meccanismi di adattamento.
- NON CAPSULATI che si caratterizzano in quanto:
  - non possono andare incontro a fenomeni di adattamento.
  - sono sensibili anche a stimolazioni di natura chimica.

Tra i recettori non capsulati spiccano sicuramente i **RECETTORI DEL DOLORE**.

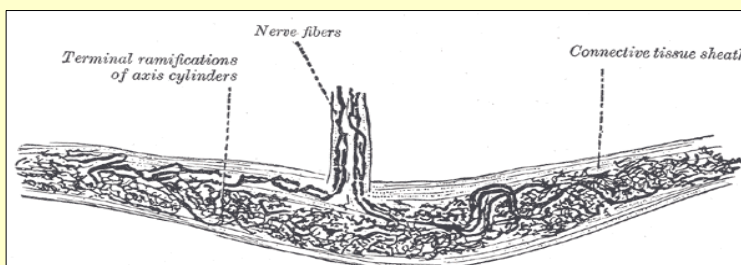
### I RECETTORI CUTANEI:

i recettori cutanei sono strutture appartenenti alla categoria dei neuroepiteli, strutture epiteliali specializzate associate alla percezione di dati stimoli, in particolare ricordiamo:

- **CORPUSCOLI O DISCHI TATTILI DI PINKUS:** si tratta di complessi recettoriali costituiti da una fibra nervosa che sfiocandosi va a prendere contatto con diverse cellule a proprietà meccanorecettiva, le cellule di Merkel. Si localizzano a livello delle papille dermiche, i punti di contatto tra epidermide e derma.
- **CORPUSCOLI DI MEISSNER:** recettori estremamente sensibili caratteristiche di zone del nostro corpo quali
  - papille dermiche soprattutto del palmo della mano e della pianta del piede.
  - labbra.
  - genitali esterni.si tratta di corpuscoli ovoidali caratterizzati da terminazioni nervose intervallate da lamine citoplasmatiche di cellule di sostegno.
- **CORPUSCOLI DI PACINI:** descritti con maggiore precisione in seguito, sono recettori di forma ovale sensibili alla pressione che si collocano
  - in sede ipodermica.
  - nelle mucose.
  - nel mesentero.
- **CORPUSCOLI DI RUFFINI:** formazioni a sviluppo planare presenti soprattutto nelle regioni glabre della cute, sono sensibili a stiramento e pressione. Le terminazioni nervose prendono contatto direttamente con il rivestimento connettivale del recettore.



Struttura schematica del corpuscolo di Meissner.



Corpuscolo di Ruffini.

- **CLAVE DI KRAUSE:** simili ai corpuscoli di pacini sia strutturalmente che funzionalmente, ma di dimensioni decisamente inferiori. Possiamo dire che si collocano:
  - sui genitali esterni.
  - sulla mucosa della lingua.



- sulla cute del capezzolo.

### **IL CORPUSCOLO DEL PACINI:**

strutturalmente presenta:

- una fibra nervosa centrale che, persa la sua guaina mielinica, penetra in un corpuscolo costituito di numerose stratificazioni connettivali concentriche.
- tra la fibra nervosa e la struttura di rivestimento si colloca una componente LIQUIDA che consente LO SCORRIMENTO DELLA COMPONENTE RECETTORIALE SULLA COMPONENTE DI TRASMISSIONE SENZA GENERARE UNO STIMOLO CHE NON SUSSISTE, di fatto:
  - arriva uno stimolo.
  - si piega la fibra.
  - la fibra scorre sul corpuscolo che la contiene e torna alla posizione originale.
  - se anche lo stimolo perdura, il recettore sarà comunque in grado di tornare alla sua posizione originale.

Il tutto per una dimensione di circa 2 millimetri.

IL CORPUSCOLO DI PACINI È FONDAMENTALMENTE UN PRESSOCETTORE: lo stimolo che arriva al recettore viene percepito dal corpuscolo recettoriale a livello del quale si pensa siano presenti delle componenti a canale ionico permeabili a sodio e potassio sensibili a fenomeni di natura pressoria e capaci di generare uno stimolo:

- variabile in relazione alla pressione esercitata sulla superficie del recettore.
- a trasmissione tipicamente passiva, non attiva.

lo stimolo trasmesso passivamente a livello della superficie del recettore arriva alla fibra nervosa AMIELINICA (in quanto ha perso il suo rivestimento mielinico), una fibra A BETA o del SECONDO GRUPPO DI LLOYD, dove scatena una depolarizzazione, tale depolarizzazione di fatto raggiunge il primo nodo di ranvier (che si colloca nella capsula) e scatena il PG che viene trasmesso al sistema nervoso centrale.

Possiamo dire che fondamentalmente:

- lo stimolo pressorio è direttamente proporzionale alla stimolazione della superficie del recettore.
- la stimolazione della superfici del recettore è direttamente proporzionale alla frequenza di scarica che il PG genera nella fibra associata al recettore.

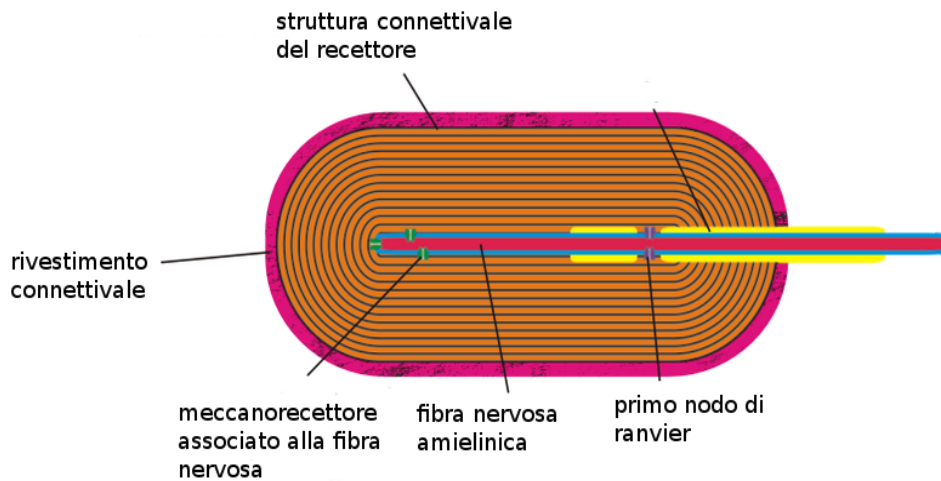
quindi maggiore è lo stimolo pressorio applicato, maggiore è la frequenza di scarica della fibra associata al recettore.

LA GENESI DELLO STIMOLO RISPETTO ALLA FIBRA che si porta poi al sistema nervoso centrale, È DI NUOVO LEGATO AL MECCANISMO DEL SINK SOURCE:

- un potenziale locale generato a partire dalla capsula connettivale genera una riorganizzazione delle cariche.
- tale riorganizzazione influisce ionicamente sulle strutture associate alla parte amielinica della fibra nervosa.
- lo stimolo raggiunge il nodo di Ranvier.
- dal nodo di Ranvier parte il potenziale di azione.

La stimolazione alla base della genesi del potenziale deve essere di almeno 10 millivolt, per stimolazioni di minore entità, non parte lo spike.





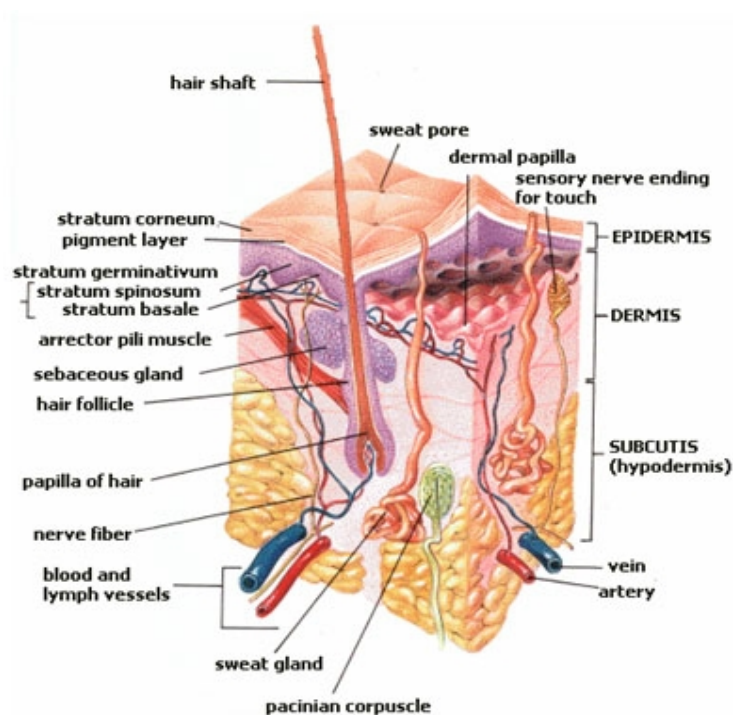
lo stimolo viene percepito da meccano-recettori che di fatto sono canali ionici sensibili alla pressione, a seguito della loro apertura si scatena un potenziale elettrotonico locale (di entità variabile in relazione allo stimolo) che viene trasmesso al primo nodo di ranvier dove scatena l'impulso propagato attivamente.

### IL FOLLICOLO PILIFERO:

complesso recettoriale fondamentale, si tratta sicuramente:

- del complesso recettoriale più diffuso nel nostro organismo.
- unico complesso recettoriale che contiene cellule staminali.

la presenza di cellule STAMINALI è fondamentale in quanto in caso di lesione della cute CHE NON INTERESSI IL BULBO e IL MUSCOLO ERETTORE DEL PELO, È POSSIBILE RICOSTRUIRE L'INTERO APPARATO PILIFERO.



### **L'ADATTAMENTO:**

i recettori dotati di CAPSULA sono in grado di dare fenomeni di ADATTAMENTO: rispondono cioè in modo differente se uno stimolo permane per lungo tempo. Oggi sappiamo che L'ADATTAMENTO AD UNO STIMOLO CONTINUO è una FORMA DI APPRENDIMENTO NEGATIVO: la permanenza di uno stimolo genera di fatto una LONG TERM DEPRESSION che genera un netto calo della trasmissione dello stimolo fino alla sua sparizione. La capacità di trasmettere ulteriormente si riaccende a seguito dello stop del segnale che induce l'adattamento.

### **SUBMODALITÀ RECETTORIALI E RECETTORI:**

come sappiamo per quanto riguarda il tatto si distinguono due submodalità:

- tatto superficiale.
- tatto profondo.

Generalmente si tende dal punto di vista anatomico ad attribuire ad un recettore una data submodalità: non siamo certi ad oggi che tale associazione sia veritiera se non per il corpuscolo di golgi-mazzoni.

Dal punto di vista FISIOLOGICO si tende ad interpretare l'intero sistema recettoriale sulla base di CODICI: sulla base di questa interpretazione il dolore sarebbe semplicemente una iperstimolazione di un recettore atto a percepire anche stimolazioni di altro genere. Secondo questa teoria quindi UNA SUBMODALITÀ RECETTORIALE sarebbe associata ad una DATA FREQUENZA DI TRASMISSIONE e null'altro.

### **LA DIFFERENZA DI FREQUENZA:**

la differenza di frequenza sarebbe quindi alla base della percezione dello stimolo, non la sua specifica provenienza: SE AUMENTA LA STIMOLAZIONE, AUMENTA ANCHE LA FREQUENZA e PIÙ LA FREQUENZA È ELEVATA, PIÙ LO SPAZIO TRA DUE SPIKES È PICCOLO E TANTO MAGGIORE SARÀ LO STIMOLO PERCEPITO.

La differenza di frequenza gioca un ruolo fondamentale a proposito dei fenomeni di adattamento: osserviamo che per una stimolazione di identica intensità applicata ad un recettore di questo tipo per un tempo prolungato, la frequenza di scarica della fibra nervosa associata al recettore diminuisce nel tempo, va diradandosi.

## I PROPRIOCETTORI E L'EQUILIBRIO

Con lo sviluppo della stazione eretta, caratteristico dell'uomo, si sono sviluppati dei sistemi di propriocezione, muscolare e vestibolare, essenziali per vincere lo stimolo gravitazionale. Nel complesso ricordiamo propriocettori:

- muscolari.
- tendinei.
- vestibolari.

### **I FUSI NEUROMUSCOLARI:**

propriocettori fondamentali e posti a livello delle strutture muscolari:

- sono presenti in tutti i muscoli eccetto i muscoli mimici. La punta della lingua è ricca di tali fusi la cui presenza è fondamentale per il controllo della attività fonatoria per esempio.
- evolutivamente sono presenti su tutti i tetrapodi e tutti i bipedi.
- sono indispensabili a livello del RIFLESSO DI STIRAMENTO MIOTATICO e, quindi, per IL CONTROLLO DELLA POSTURA.

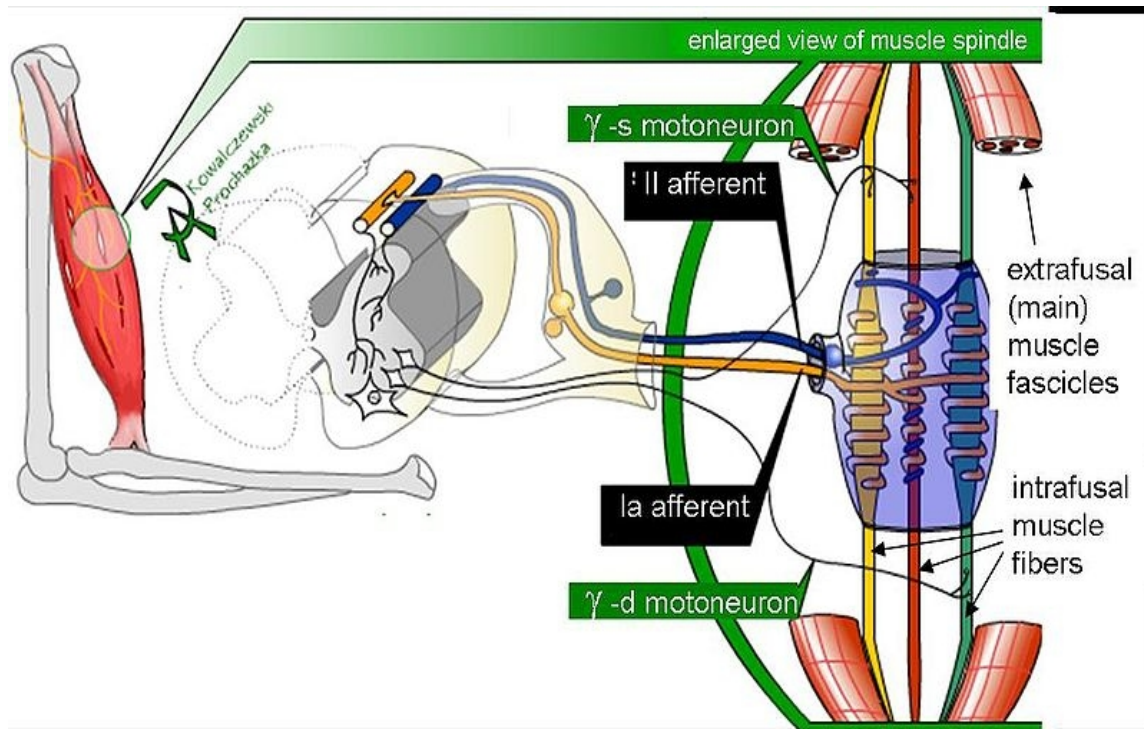
IL FUSO NEUROMUSCOLARE È INSOMMA FONDAMENTALE PER IL MANTENIMENTO DELLA POSTURA IN MODO CORRETTO CHE A SUA VOLTA È VITALE PER IL CONTROLLO DELLE ATTIVITÀ DISTALI.

STRUTTURALMENTE:

- hanno una forma fusata.
- variabili in numero da 10000 a 10 per muscolo: la quantità di fusi è, naturalmente, strettamente legata alla dimensione del muscolo.
- si possono riconoscere delle terminazioni nervose associate al fuso e dette fusali, distinguiamo:
  - terminazioni primarie: CHE VEICOLANO DUE TIPI DI INFORMAZIONI:
    - lo stiramento.
    - la velocità dello stiramento.
  - terminazioni secondarie o a fiorami che veicolano:
    - lo stiramento.
    - la staticità delle fibre rispetto alla loro lunghezza, le componenti STATICHE dello stiramento insomma.

entrambe sono sensibili allo stiramento: NEL MOMENTO IN CUI VENGANO STIMOLATE INVIANO UNO STIMOLO AL MOTONEURONE CHE PORTA ALLA CONTRAZIONE DEL MUSCOLO.

LA FUNZIONE DEL FUSO È QUINDI QUELLA DI MANTENERE COSTANTE LA LUNGHEZZA DEL MUSCOLO CONTRO TUTTE LE FORZE, siano esse associate alla gravità o allo stiramento attivo, che tendano a stimolare l'allungamento delle fibre.



### LA ATTIVITÀ DEI FUSI DURANTE LA CONTRAZIONE:

Oltre alle fibre efferenti funzionali alla percezione dello stiramento, al fuso neuromuscolare arrivano anche fibre afferenti, si tratta di terminazioni associate a motoneuroni di tipo gamma a funzione motrice: nei fusi neuromuscolari troviamo anche 18-20 FIBRE MUSCOLARI INTRAFUSALI la cui presenza:

- consente una regolazione della dimensione delle fibre intrafusal e quindi del fuso nel suo complesso.
- sono innervate da motoneuroni gamma.

La funzione di queste fibre nervose è quella di GENERARE UN FENOMENO CONTRATTILE COATTIVATORIO DELLE FIBRE INTRAFUSALI: le fibre intrafusal contraendosi in concomitanza alla contrazione delle fibre dell'intero muscolo, mantengono rispetto ad esse la medesima lunghezza relativa, in questo modo TALI RECETTORI PERMANGONO SENSIBILI ALLO STIRAMENTO ANCHE NEL MOMENTO IN CUI IL MUSCOLO SIA TESO.

### IL MOTONEURONE GAMMA:

il motoneurone gamma presenta:

- dimensioni inferiori rispetto a quelle del motoneurone alfa.
- medesima collocazione: si colloca nel corno anteriore del midollo spinale.

La sede delle due innervazioni è quindi la medesima: il midollo spinale, con le afferenze che riceve, controlla sia il muscolo, sia il fuso neuromuscolare.

La funzione del motoneurone di fatto non è quella di far contrarre in modo diffuso le fibre intrafusal del fuso, ma agisce anzi in modo estremamente specifico:

- contrae le parti periferiche delle fibre intrafusal.
- non contrae le parti centrali delle fibre intrafusal.

La stimolazione di tali motoneuroni presenta quindi risultati radicalmente differenti a seconda delle

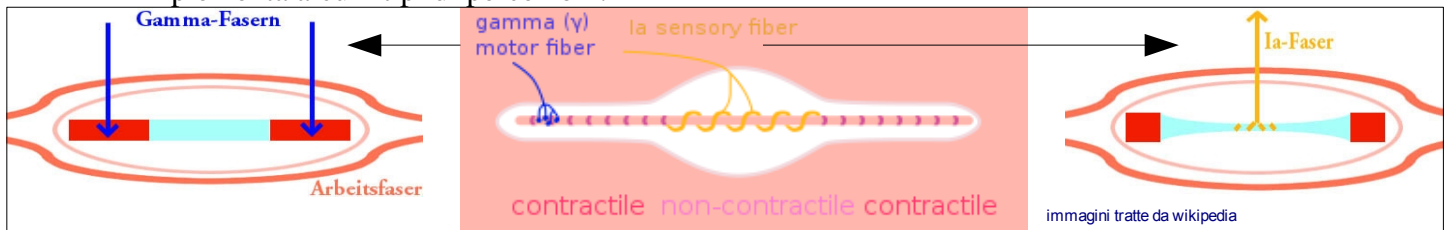
condizioni in cui viene a realizzarsi:

- la STIMOLAZIONE DEI MOTONEURONI GAMMA in CONDIZIONE DI CONTRAZIONE DEL MUSCOLO CONSENTE AL FUSO DI MANTENERE UNA LUNGHEZZA RELATIVA COSTANTE e di conseguenza ne garantisce la sensibilità.
- la STIMOLAZIONE DEI MOTONEURONI GAMMA in CONDIZIONE DI NON CONTRAZIONE DEL MUSCOLO va a:
  - accorciare le regioni periferiche del fuso.
  - allungare le regioni equatoriali del fuso.stimolandone di fatto la attività.

**SURROUND INHIBITION:**

I motoneuroni di tipo gamma fanno parte di un sistema di controllo efferente che si applica fondamentalmente in modo ubiquitario nel nostro sistema nervoso, tale meccanismo di controllo è fondamentale in quanto:

- seleziona le informazioni in arrivo.
- implementa alcuni tipi di percezioni.



### **ORGANI MUSCOLOTENDINEI DEL GOLGI:**

si tratta di recettori sensibili all'aumento di tensione esercitato dal muscolo sul tendine durante la fase di accorciamento, ricordiamo che:

- essendo il tendine disposto in serie, SONO DISPOSTI IN SERIE rispetto AGLI ELEMENTI CONTRATTILI.
- sono SENSIBILI ALLA TRAZIONE DEL MUSCOLO e alla TENSIONE APPLICATA SUL TENDINE dalla contrazione muscolare.

### **ATTIVITÀ DEI FUSI E DEGLI ORGANI MUSCOLOTENDINEI:**

i due sistemi ricettivi sono, nell'ottica della percezione dello stato del muscolo, complementari e sono, di conseguenza, attivi in modo differenti in condizioni diverse.

#### **CONDIZIONE DI RIPOSO:**

in condizioni di riposo o di stiramento, il fuso neuromuscolare scarica continuamente, sappiamo che:

- i motoneuroni gamma stimolano il fuso in condizioni di riposo.
- i motoneuroni gamma sono attivati TONICAMENTE dalla RETICOLARE.

I motoneuroni gamma quindi, sono TONICAMENTE ATTIVI, sempre e comunque, a prescindere dalla attività del motoneurone alfa. A seguito di questa attivazione neuronale in ogni caso:

- la contrazione del muscolo non è assolutamente visibile né viene in alcun modo percepita.
- si attiva solo il fuso neuromuscolare.

Il fuso è, quindi, attivo anche in condizioni di RIPOSO, non solo in condizioni di attività della struttura muscolare.

#### **CONDIZIONE DI STIRAMENTO:**

se il muscolo viene stirato il fuso neuromuscolare comincia a scaricare a FREQUENZE ELEVATE, in particolare possiamo distinguere due fasi:

- PRIMA DELLO STIRAMENTO si registra uno spike a livello del fuso neuromuscolare, questo è scatenato DAL SISTEMA associato al motoneurone gamma e coinvolge quindi nell'ordine:
  - RETICOLARE.
  - GAMMA MOTONEURONE.
  - FUSO NEUROMUSCOLARE.

tale stimolazione avviene a monte di qualsiasi evento distorcente la struttura del muscolo, prima, insomma, dello stiramento vero e proprio.

- DURANTE LO STIRAMENTO la scarica permane ad alta frequenza.

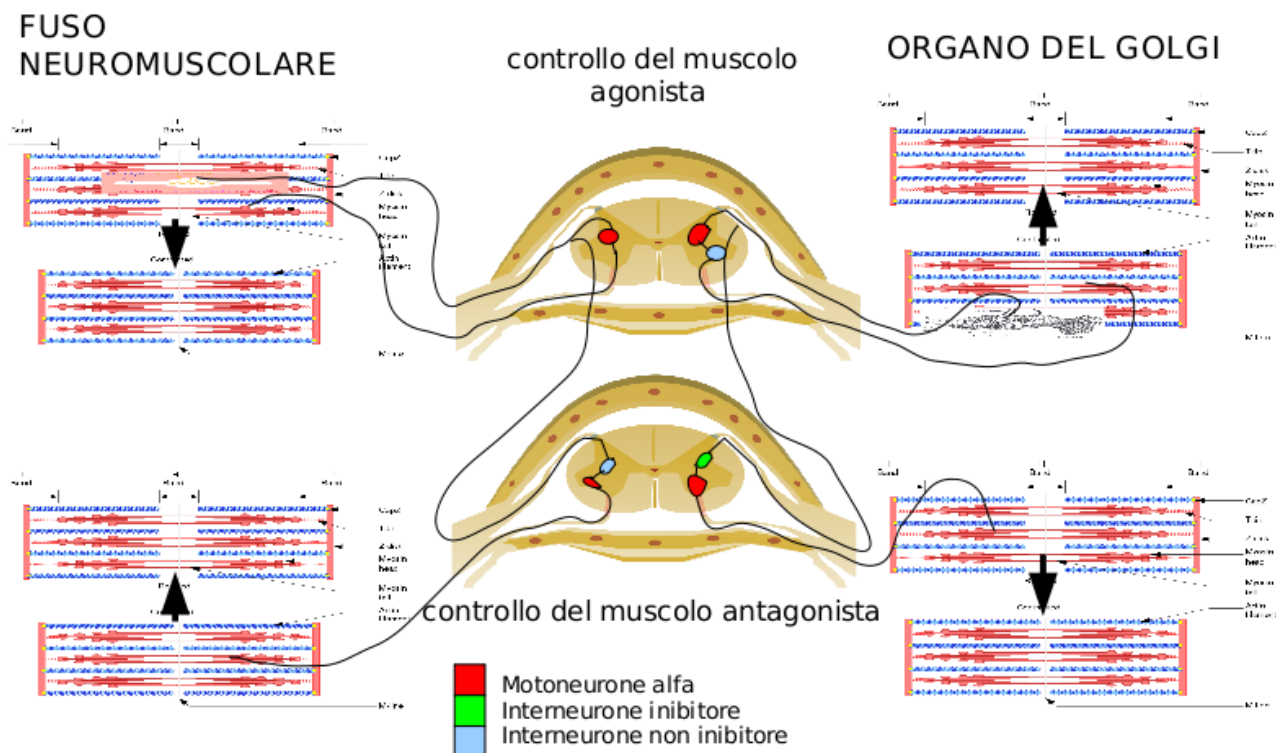
A dimostrazione del fatto che è presente una preattivazione ricordiamo che la recisione dei motoneuroni gamma altera il comportamento del fuso e la preattivazione sparisce.

### **ANELLO GAMMA-ALFA e RIFLESSO MIOTATICO:**

L'ANELLO ALFA GAMMA di fatto è il FULCRO DEL FUNZIONAMENTO DEI SISTEMI DI PROPRIOCEZIONE MUSCOLARE, fondamentalmente si realizza in questo modo:

- a seguito di un cambio delle condizioni di equilibrio, la via vestibolospinale attiva la contrazione di un muscolo antigravitario.
- si attiva il MUSCOLO ANTIGRAVITARIO CHE SI CONTRAE.
- i FUSI NEUROMUSCOLARI percepiscono lo stiramento DEL MUSCOLO ANTAGONISTA rispetto a quello contratto E:
  - attivano una scarica che si porta a livello spinale e che si divide in due stimoli differenti fondamentalmente:
    - da un lato attiva la contrazione del muscolo antagonista che, contraendosi, controbilancia la alterazione.
    - dall'altra, tramite un interneurone inibitorio, inibisce il motoneurone antagonista.

questo riflesso spinale assume il nome di RIFLESSO MIOTATICO o riflesso SPINOMIOTATICO.



**GAMMA MOTONEURONI E TONO MUSCOLARE:**

anche in condizione di riposo, durante la quale molti muscoli non sono sottoposti alla stimolazione gravitatoria, la muscolatura SI MANTIENE IN UNO STATO DI TONICITÀ: ogni muscolo quando inizia a contrarsi parte da uno stato di TONO cioè di BLANDA E LIMINALE SITUAZIONE CONTRATTILE. Il mantenimento di tale stato di preattivazione contrattile si mantiene grazie a questo circuito che, analogamente al riflesso miotatico, COINVOLGE MOTONEURONI ALFA E GAMMA:

- il sistema nervoso centrale tramite la ATTIVITÀ TONICA DELLA RETICOLARE attiva i motoneuroni gamma.
- il motoneurone gamma stimolando la contrazione delle fibre intrafusali periferica, stimola la stiramento delle fibre intrafusali EQUATORIALI.
- lo stiramento delle fibre INTRAFUSALI EQUATORIALI viene PERCEPTO DAL MIDOLLO SPINALE COME UNO STIRAMENTO MUSCOLARE.
- si attiva il RIFLESSO MIOTATICO e il muscolo SI CONTRAE.

Chiaramente la contrazione non è tanto forte da risultare visibile, ma la ATTIVITÀ DEL MUSCOLO PERMANE COSTANTE NEL TEMPO.

In quest'ottica acquisisce un senso differente la preattivazione del sistema gamma rispetto alla contrazione del muscolo.

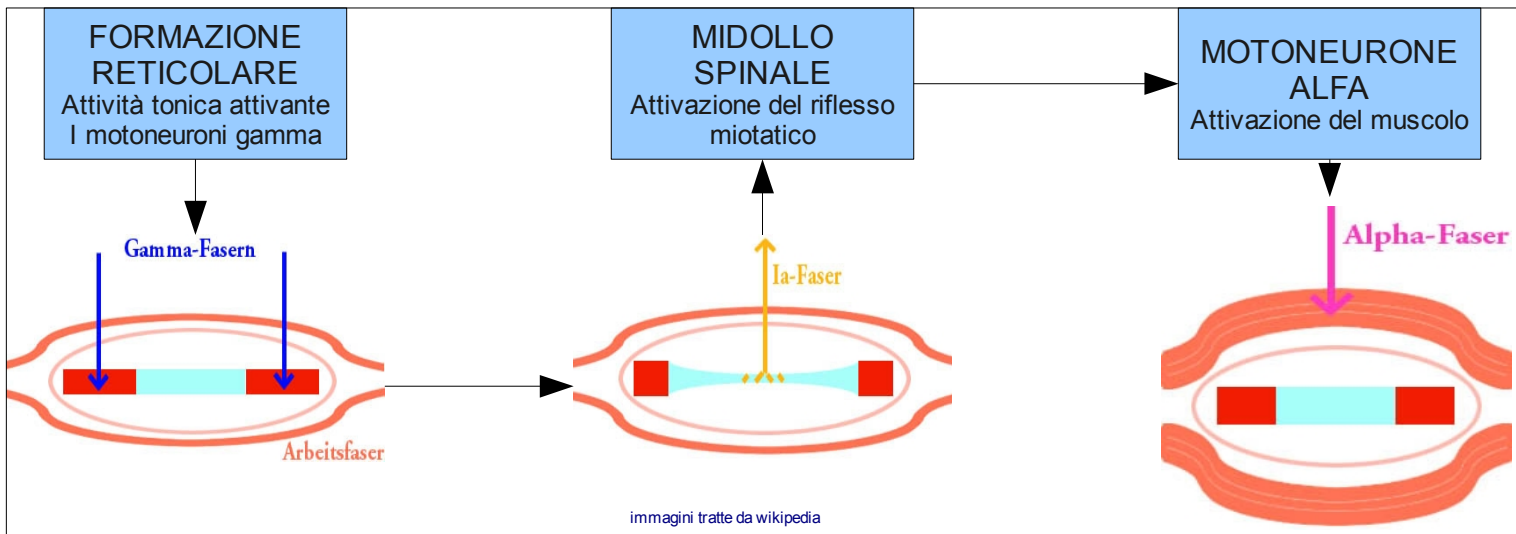
Questo meccanismo di interazione alfa-gamma è tanto fondamentale che le sue disfunzioni BLOCCANO COMPLETAMENTE IL TONO MUSCOLARE. Lesioni di questo tipo si osservano in caso di:

- lesioni cerebellari.
- lesioni della reticolare.





Lo stimolo percepito dai fusi neuromuscolari è quindi uno stimolo complesso che rende conto non solo dello stato di stiramento del muscolo e della sua attività, ma anche dello stato di attivazione del



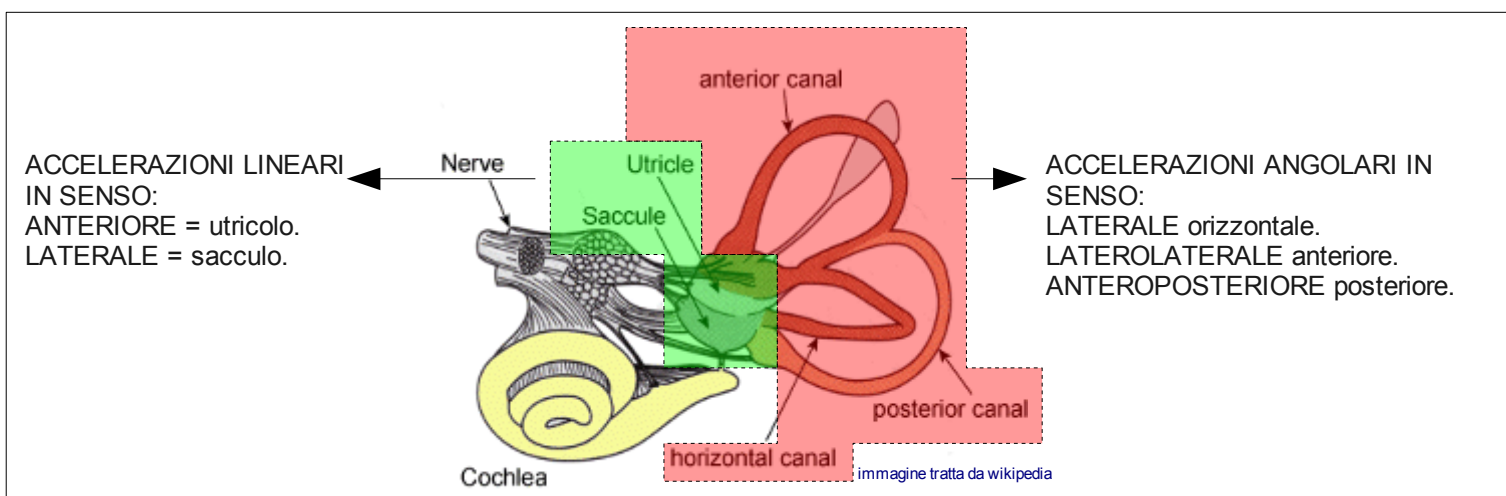
## I RECETTORI VESTIBOLARI:

i sistemi acustico e vestibolare sono strettamente connessi tra loro, sia dal punto di vista strutturale che dal punto di vista funzionale: uno stimolo di natura acustica ha la capacità di scatenare una risposta in senso motorio sia per implementare la percezione sia per rispondere allo stimolo acustico percepito. Dal punto di vista funzionale possiamo distinguere due tipi di movimenti:

- accelerazioni lineari:
  - IN AVANTI la cui percezione è affidata all'utricolo.
  - DI LATO sacculo.

Intervengono in questo i cosiddetti OTOLITI specifici di queste due regioni del sistema vestibolare.

- accelerazioni angolari (rotatorie) la cui percezione è affidata invece ai canali semicircolari che sono, come noto, tre:
  - ORIZZONTALE sensibile in particolare ai movimenti laterali.
  - ANTERIORE sensibile in particolare ai movimenti lateroanterali.



in entrambi i casi si tratta di cellule CAPELLUTE DOTATE DI CIGLIA, ogni cellula presenta:

- un CHINOCIGLIO grosso.
- delle CIGLIA associate di dimensioni minori.

fondamentalmente possiamo dire che tali strutture mutano la loro conformazione a seguito di stimoli derivati dallo spostamento del capo:

- lo spostamento delle ciglia di utricolo e sacculo è STIMOLATO DA OTOLITI CHE SI MUOVONO SU STIMOLO GRAVITAZIONALE e registrano quindi movimenti di tipo lineare.
- gli stimoli percepiti dai canali semicircolari, come le rotazioni della testa, vanno a STIMOLARE MOVIMENTI DELLA ENDOLINFA. Tali movimenti vengono percepiti dalle creste ampollari dei canali semicircolari.

#### **LE CELLULE CILIATE O CAPELLUTE:**

possiamo distinguere due tipologie di cellule ciliate:

- cellule a cilindro: dotate di forma e conformazione regolare, fanno sinapsi sia con fibre di natura afferente che con fibre di natura efferente.
- cellule a fiasco: dotate di un versante basale allargato, possiamo dire che fanno sinapsi DIRETTAMENTE UNICAMENTE CON TERMINAZIONI DI NATURA EFFERENTE mentre le fibre di tipo afferente sinaptano direttamente con la fibra in uscita dalla cellula.

A prescindere da quale sia la cellula coinvolta, possiamo dire che IL CHINOCIGLIO SI SPOSTA O VERSO IL MARGINE LIBERO DELLA CELLULA O VERSO LE ALTRE CIGLIA dando vita a stimoli di tipo differente:

- una inclinazione verso il margine libero genera un CATAELETTRONICO ATTIVATORIO nella cellula capelluta.
- una inclinazione verso le altre ciglia genera un ANAELETTRONICO INATTIVATORIO nella cellula capelluta.

Le ciglia e il chinociglio inoltre sono tra loro associati tramite strutture actomiosiniche dette TIP LINK: si tratta di strutture di connessione fondamentali a garantire una corretta funzionalità del sistema delle ciglia e di fatto rende più forte la risposta allo stimolo dettato dal movimento della perilinfa.

#### **LA ATTIVITÀ DEI CANALI SEMICIRCOLARI:**

per quanto riguarda quindi le modalità di stimolazione dei canali semicircolari, queste sono CLASSIFICABILI IN DUE GRANDI CATEGORIE:

- AMPOLLIPETA che provoca la attivazione di un cataelettrotono.
- AMPOLLIFUGA che provoca la attivazione di un anaelettrotono.

distinguiamo quindi stimolazioni asimmetriche e simmetriche.

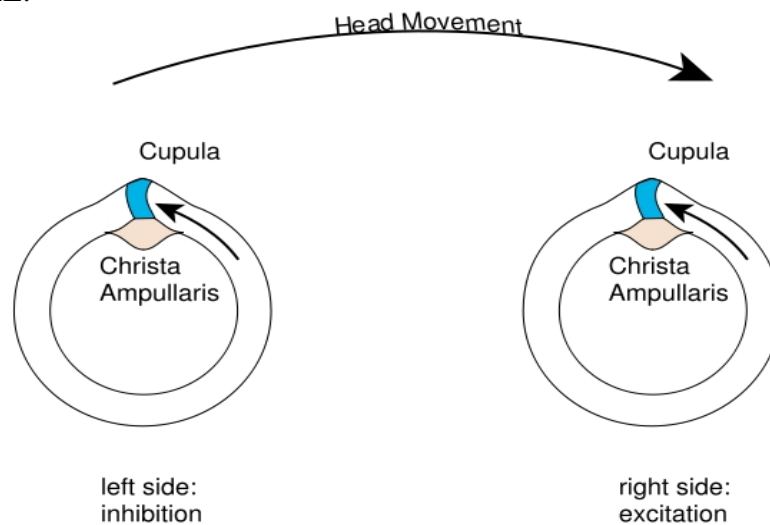
#### **STIMOLAZIONI ASIMMETRICHE DEI CANALI SEMICIRCOLARI:**

si tratta di stimolazioni per cui i canali semicircolari non si attivano simultaneamente, quando una ampolla associata ad un canale semicircolare si attiva, l'altra si inattiva: la endolinfa, infatti, tende a mantenere, essendo liquida, la sua posizione nello spazio. Ad una rotazione del capo verso sinistra per esempio:

- la endolinfa di sinistra SI MUOVERÀ IN SENSO AMPOLLIPETO.
- la endolinfa di destra SI MUOVERÀ IN SENSO AMPOLLIFUGO.

Si osserveranno quindi una STIMOLAZIONE OMOLATERALE e una INIBIZIONE

ETEROLATERALE.



LE STIMOLAZIONI SIMMETRICHE DEI CANALI SEMICIRCOLARI:

i canali semicircolari possono percepire anche stimolazioni **SIMMETRICHE** legate a movimenti angolari della testa nello spazio, i movimenti che portano fondamentalmente il capo avanti e indietro; analogamente al caso precedente possiamo identificare due stimoli differenti:

- **AMPOLLIPETO** legato al movimento **INDIETRO** del capo che risulta quindi **ATTIVATORIO**.
- **AMPOLLIFUGO** legato al movimento **IN AVANTI** del capo che risulta quindi **INIBITORIO**.

rispetto al caso precedente la stimolazione delle strutture ampollari è simmetrica nei due apparati destro e sinistro e interessa principalmente la ampolla disposta sul piano sagittale, cioè quella posteriore.

**LA ATTIVITÀ DI UTRICOLO E SACCULO:**

l'attività di utricolo e sacculo è decisamente differente da quella dei canali semicircolari: questi dispositivi sono funzionali alla percezione di movimenti legati a variazioni della accelerazione gravitazionale. Le aree sensibili di queste due regioni del sistema vestibolare sono dette **MACULE** e i recettori ad esse associati **MACULARI**. Il sistema recettoriale è molto simile a quello relativo agli stimoli di natura angolare, ma interessa una componente aggiuntiva fondamentale, **GLI OTOLITI**:

- le ciglia di queste cellule sono immerse in una sostanza gelatinosa.
- tale sostanza gelatinosa ospita al suo interno i cosiddetti **OTOLITI**.

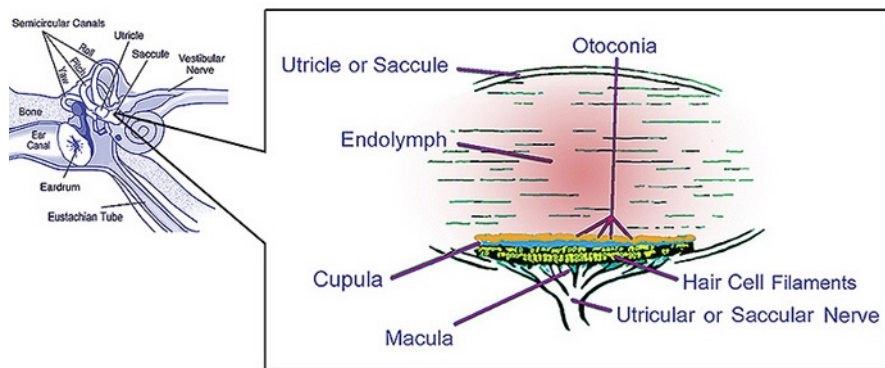
gli **OTOLITI** sono strutture dotate di una **MAGGIORE DENSITÀ** rispetto alla endolinfa e di conseguenza si muovono al suo interno in risposta a stimoli di natura gravitazionale: di fatto lo scorrimento degli otoliti sulla superficie delle ciglia ne genera lo spostamento e provoca la stimolazione.

I recettori maculari si possono inoltre classificare in due categorie:

Giordano Perin; fisiologia II 10; recettori e riflessi 3: i propriocettori e l'equilibrio

1. **TONICI** che sono **SEMPRE ATTIVI** per **QUALSIASI STIMOLO DI NATURA GRAVITAZIONALE**: la semplice accelerazione gravitazionale esercitata normalmente provoca una stimolazione **TONICA** di questi recettori.
2. **FASICI** che si attivano invece in risposta a variazioni della accelerazione legati ad inizio e fine del movimento.

a prescindere dalla natura del recettore viene percepita durante il movimento la sommatoria vettoriale tra accelerazione legata al movimento e accelerazione legata invece alla forza di gravità.



### **LA TRASMISSIONE NERVOSA NELLE CELLULE CAPELLUTE:**

L'endolinfa rappresenta un ambiente decisamente alterato rispetto al sangue o al liquor: si tratta infatti di un liquido estremamente **RICCO IN POTASSIO**. Queste peculiari concentrazioni di elementi sono possibili grazie alla presenza di una **STRIA VASCOLARE**, una particolare regione che si localizza in queste zone e che ha la capacità di invertire la attività della pompa sodio potassio ATP asi; in queste condizioni:

- **IL POTASSIO RAGGIUNGE I 220meq/L.**
- **LE CONCENTRAZIONI DI SODIO SONO MINORI RISPETTO A QUELLE DEL POTASSIO ALL'ESTERNO DELLA CELLULA.**

di fatto in questa regione **LO STIMOLO DEPOLARIZZANTE È DATO:**

- **DALL'INGRESSO DI POTASSIO**, e non dall'ingresso di sodio come avviene invece in tutto il resto del corpo.
- inoltre alla base della cellula ciliata troviamo dei **CANALI CALCIO POTASSIO DIPENDENTI** che si aprono in risposta ad una depolarizzazione indotta proprio dal potassio e che generano
  - un ulteriore fenomeno depolarizzante.
  - attivazione di via intracellulari di trasmissione nervosa.

### **IL CONTROLLO CENTRIFUGO:**

anche queste regioni ricevono di fatto una stimolazione proveniente dai centri nervosi superiori come la corteccia: il controllo **CENTRIFUGO** dello stimolo è fondamentale in quanto **ALTERA LA SENSIBILITÀ DEL RECETTORE** rendendo possibili fenomeni notevoli di incremento o decremento della sensibilità. **IL CONTROLLO CENTRIFUGO È ALLA BASE DELL'APPRENDIMENTO MOTORIO** rispetto ai sistemi vestibolari.

### **FENOMENI DI INTEGRAZIONE:**

nella realtà dei fatti i movimenti si compensano grazie alla interazione di:

- muscoli del collo che consentono la rotazione della testa.
- sistemi vestibolari che percepiscono il movimento.



Giordano Perin; fisiologia II 10; recettori e riflessi 3: i propriocettori e l'equilibrio

- muscoli oculari.

L'integrazione tra questi fenomeni consente una adeguata percezione di quanto ci circonda anche nel momento in cui il capo sia in fase di movimento: tale sistema funziona unicamente a velocità controllate, se il movimento del capo diviene eccessivamente rapido, allora sarà impossibile per il nostro sistema vestibolare coordinare tutte le informazioni.

### **I NUCLEI VESTIBOLARI:**

SI TRATTA DI un complesso di QUATTRO NUCLEI così denominati:

- SUPERIORE.
- INFERIORE.
- LATERALE o di DEITERS, sicuramente il più grande.
- MEDIALE.

nel loro complesso ricevono afferenze associate grazie alla attività di neuroni posti nel ganglio di SCARPA i cui assoni entrano nel tronco encefalico a livello del ponte. Da questi nuclei trae origine il fascicolo longitudinale mediale che presenta due componenti: una ascendente e una discendente.

### IL FASCICOLO LONGITUDINALE MEDIALE:

SI TRATTA DEL FASCIOLO CHE CONSENTE LA INTEGRAZIONE dei diversi sistemi sopra descritti nel VOR o vestibulo collico ocular reflex; tale fascicolo consente CIOÈ INTEGRAZIONI:

- VESTIBULO COLLICHE.
- VESTIBULO OCULARI.

A questa vasta categoria di riflessi appartengono anche i RIFLESSI DI BILANCIAMENTO: si tratta di riflessi muscolari che si innescano nel momento in cui la testa si sposti fuori dal baricentro, in avanti o indietro, e ci consentono di mantenere l'equilibrio.

### IL NUCLEO LATERALE DI DEITERS:

IL NUCLEO MAGGIORMENTE ATTIVO È IL NUCLEO LATERALE DI DEITERS da cui origina il fascio vestibolo spinale la cui stimolazione va ad interessare

- per l'80% ai motoneuroni alfa.
- per il 20% ai motoneuroni gamma.

Nonostante le efferenze siano sempre e comunque dirette verso i motoneuroni di tipo ALFA principalmente, ANCHE IN QUESTO SI ASSISTE AD UN FENOMENO DI COATTIVAZIONE ALFA GAMMA: la attività tonica dell'utricolo soprattutto generata dallo stimolo gravitazionale si rispecchia in una attività tonica periferica della muscolatura anche grazie a questo meccanismo di interazione. Il nucleo di Deiters riceve inoltre AFFERENZE DIRETTE DALLE CELLULE DEL PURKINJE CEREBELLARI e viene per questo detto QUINTO NUCLEO CEREBELLARE.

### IL NUCLEO VESTIBOLARE SUPERIORE DI BECHTEREV:

da questo nucleo originano le fibre dirette al sistema OCULOMOTORIO: si tratta di efferenze essenziali per la realizzazione del VOR e quindi della coordinazione occhio-vestibolo. Le efferenze raggiungono direttamente i nuclei dei nervi oculomotori presenti nel tronco encefalico.

### I NUCLEI MEDIALE E INFERIORE (O DI ROLLER):

sono importanti in quanto trasferiscono all'ARCHICERVELLETTO INFORMAZIONI VESTIBOLARI: IL CERVELLETTO è fondamentale nella esecuzione e nel controllo del movimento associato in questo soprattutto alla attuazione del VOR.

### PROIEZIONI DIFFUSE:

tutto il sistema vestibolare inoltre trasmette al LOBO PARIETALE: si tratta di quella parte della



corteccia dove si colloca la mappa spaziale e a seguito di lesioni della quale si hanno fenomeni di agnosia spaziale o NEGLECT per cui IL PAZIENTE VEDE gli oggetti, ma LI IGNORA. Queste lesioni sono generalmente omolaterali e si manifestano come una agnosia controlaterale. Le proiezioni corticali fanno in ogni caso riferimento a nuclei talamici di relay.

### **I RIFLESSI VESTIBOLARI:**

i riflessi vestibolari possono interessare sia il sistema SOMATICO che quello VEGETATIVO. Possiamo distinguere quindi:

#### **RIFLESSI VESTIBOLARI SOMATICI:**

I riflessi vestibolari somatici si possono a loro volta classificare in:

- RIFLESSI SOMATICI CINETICI prodotti da accelerazioni angolari e lineari, distinguiamo:
  - RIFLESSI CINETICI DA ACCELERAZIONE LINEARE: coinvolgono in particolare utricolo e sacculo, si osservano molto bene nel gatto che in particolare le lasciato cadere ad occhi bendati, comunque presenta un riflesso di estensione degli arti che gli consente di sopportare il suo peso al momento dell'impatto.
  - RIFLESSI CINETICI AD ACCELERAZIONE ANGOLARE tra cui ricordiamo diversi tipi di NISTAGMO. Il NISTAGMO è un movimento involontario coordinato degli occhi caratterizzato da una componente rapida e una lenta.
    - IL NISTAGMO ROTATORIO si verifica nel momento in cui il soggetto fermo venga fatto ruotare su un punto fisso, in particolare:
      - all'inizio della accelerazione angolare gli occhi deviano lentamente verso la direzione opposta alla rotazione che viene indotta, si tratta della componente lenta del nistagmo.
      - a questa fase lenta segue una fase rapida di rotazione che risulta di fatto OPPOSTA in SENSO A QUELLA LENTA.

la direzione del nistagmo si indica con quella della componente veloce e si presenta quindi, nel nistagmo rotatorio, coincidente con la rotazione. Questo fenomeno CONTINUA FINO A QUANDO LA VELOCITÀ DI ROTAZIONE DIVIENE COSTANTE: in questa situazione fondamentalmente possiamo dire che la stimolazione a livello dei canali semicircolari termina e con essa termina anche il nistagmo.

- IL NISTAGMO POSTROTATORIO: fenomeno che si verifica al termine della rotazione, presenta direzione opposta al nistagmo rotatorio ed è legato al movimento della endolinfa in direzione del movimento precedentemente indotto che segue allo stop del movimento<sup>1</sup>.
- NISTAGMO EVOCATO: è possibile evocare per esempio inserendo del liquido caldo o freddo nell'orecchio un nistagmo indotto, in questo caso i moti convettivi generati dal liquido alterano la staticità della endolinfa e generano il fenomeno rotatorio. Questa tecnica viene utilizzata in clinica per testare la funzionalità dei sistemi vestibolari, in particolare si utilizza o acqua calda, a 38°C, o acqua fredda, a 25°C. È inoltre possibile indurre un altro tipo di nistagmo tramite la stimolazione delle aree telencefaliche, in particolare aree corticali interessate al controllo dei

<sup>1</sup> la azione riflessa del labirinto su muscoli del collo e arti provoca gli effetti residui della rotazione cioè vertigini e tendenza a cadere nella direzione della rotazione.

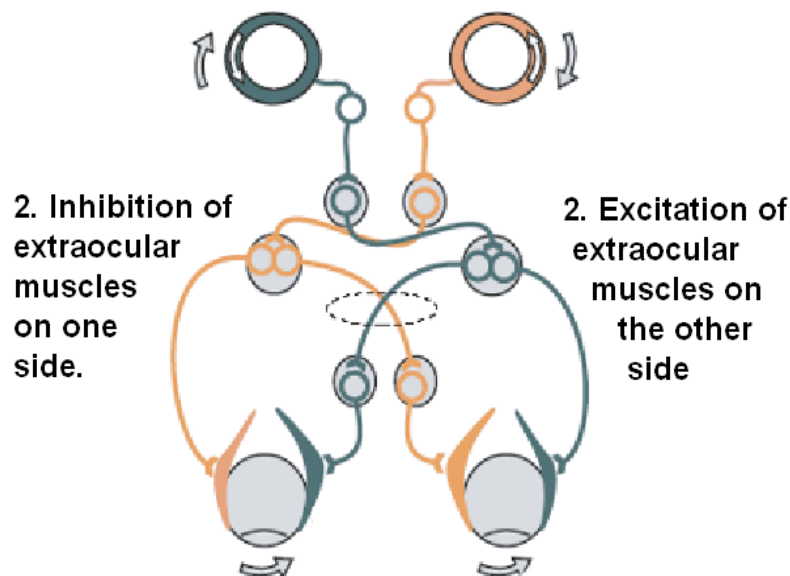
muscoli oculomotori: in questo caso il nistagmo non è di dipendenza del sistema vestibolare.

- **NISTAGMO OPTOCINETICO** che non interessa i nuclei vestibolari, si tratta di un meccanismo che si instaura tipicamente nel momento in cui sia necessario mantenere un oggetto sulla fovea e assume il nome di **MOVIMENTO SACCADICO**. Questo tipo di movimento viene **INDOTTO ANCHE NEL MOMENTO IN CUI CON L'ACCUMULO DI STIMOLAZIONI A LIVELLO DELLA FOVEA**: l'esaurimento del pigmento localmente provoca una stimolazione al movimento della pupilla, essenziale a ripristinare il pool biochimico<sup>2</sup>.

di fatto si tratta di riflessi **VESTIBOLOOCULOARI** ai quali contribuiscono:

- per la componente lenta i nuclei vestibolari in modo quasi indipendente.
  - per la componente rapida i nuclei vestibolari in associazione alla formazione reticolare bulbo ponto mesencefalica.
  - il **CERVELLETTO** in particolare la zona del lobulo floculo nodulare che si porta al nucleo di Deiters e che genera di fatto un **MECCANISMO DI CONTROLLO A FEEDFORWARD** sui **NUCLEI VESTIBOLARI STESSI**: il meccanismo di controllo si innesca prima della attuazione del movimento oculare. Tale controllo inibitorio è indispensabile nel controllo della stabilità della attività oculomotoria indotta da questi nuclei.
- **RIFLESSI SOMATICI STATICI** che agiscono direttamente sui motoneuroni e garantiscono una attività **TONICA** della muscolatura antigravitaria.

### 1. Detection of rotation



### 3. Compensating eye movement

## RIFLESSI VESTIBOLARI VEGETATIVI:

<sup>2</sup> È possibile stimolare questo movimento tenendo fermo l'occhio per esempio con un dito: a causa della soppressione saccadica non è in ogni caso possibile vedere il movimento del proprio occhio.

Giordano Perin; fisiologia II 10; recettori e riflessi 3: i propriocettori e l'equilibrio

si tratta dei riflessi che stanno alla base delle CINETOSI, risposte alterate ad accelerazioni lineari che di fatto il soggetto non esegue, non direttamente. La condizione clinica peggiore si verifica nel momento in cui vengano a combinarsi tra loro ACCELERAZIONI LINEARI E ANGOLARI percepite dal soggetto che NON TROVANO RISCONTRO NEGLI IMPUT VISIVI<sup>3</sup>.

---

3 È necessario precisare che il vomito può essere indotto in situazioni patologiche gravi da incrementi delle pressioni intracraniche: meningiti, ictus, emorragie cerebrali.





## WALKING E RIFLESSI DEL BAMBINO

L'andatura bipede dell'uomo è stata filogeneticamente fondamentale per lo sviluppo della razza umana:

- ha consentito all'uomo di liberare due arti che furono utilizzati per maneggiare prima, e creare poi, oggetti utili.
- Ha consentito lo sviluppo del peculiare asse faringo laringeo umano che, presentando una curvatura a 90° rende possibile la fonoarticolazione: lo studio di questo tipo di strutture è reso possibile con moderne tecniche di ricostruzione direttamente dai fossili.

Il camminare è un RIFLESSO INNATO nell'uomo: il bambino appena nato presenta già quello che viene definito lo STEPPING REFLEX: si tratta di un riflesso che induce un movimento muscolare fondamentalmente identico a quello relativo al nostro normale camminare, ma che scompare al quattordicesimo giorno di vita. Il motivo legato alla scomparsa di tale riflesso è fondamentalmente ignoto, si ritiene tuttavia che lo stepping reflex scompaia in quanto semplicemente non sia utile, nei primi giorni di vita, allo sviluppo del neonato.

### **LO WALKING:**

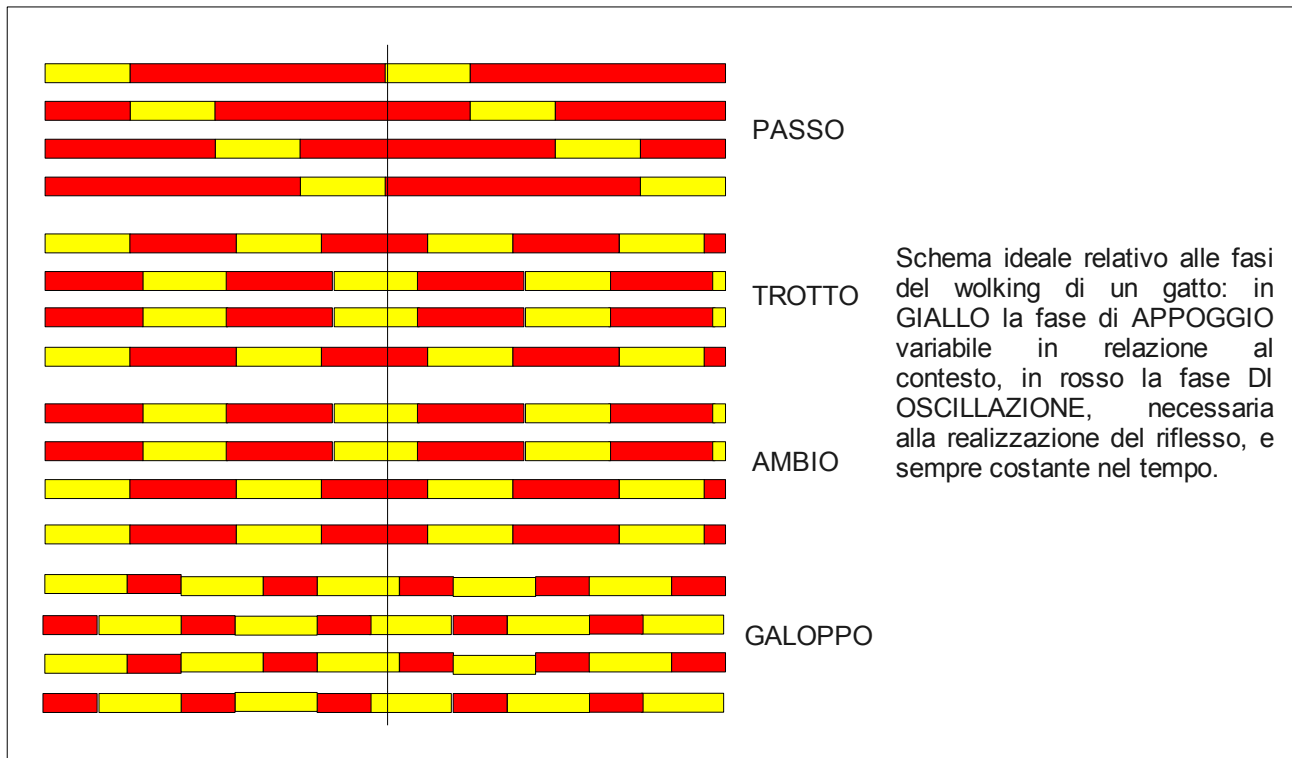
Per quanto riguarda l'atto del camminare possiamo individuare fondamentalmente due fasi:

1. FASE DI APPOGGIO legata al tempo di permanenza dell'arto appoggiato a terra.
2. FASE DI OSCILLAZIONE legata invece al sollevamento dell'arto dal suolo.

Il meccanismo presenta tipicamente, come si accennava, un meccanismo RIFLESSO che funziona di fatto in questo modo:

- l'individuo poggia il piede a terra.
- L'appoggio dell'arto stimola i corpuscoli di PACINI che si collocano sulla pianta del piede.
- La stimolazione si porta a livello del midollo spinale.
- Lo stimolo a livello del midollo:
  - ATTIVA IPSILATERALMENTE i muscoli ESTENSORI.
  - ATTIVA CONTROLATERALMENTE i muscoli FLESSORI.

La fase di OSCILLAZIONE quindi dipende fondamentalmente dalla PERIFERIA, da un programma spinale la cui durata è di fatto COSTANTE: la fase di oscillazione, quindi, non è variabile in termini di durata, mentre risulta variabile la fase di appoggio. La fase di appoggio è estremamente variabile sulla base del contesto: più l'individuo si muove rapidamente, più si accorcia la fase di appoggio, tale variabilità è legata al fatto che LA FASE APPOGGIO presenta UNA FORTE COMPONENTE CENTRALE legata a specifici pattern motori.



### ESAPTAZIONE E ANDATURA BIPEDE:

con il termine esaptazione si indica un fenomeno per cui l'accumulo di diverse caratteristiche evolutive, che se prese singolarmente sarebbero svantaggiose, porta un vantaggio ad una data specie, in particolare. Questo fenomeno si è verificato proprio a proposito della andatura bipede:

- con l'acquisizione della andatura bipede l'uomo ha perso notevolmente in velocità.
- Con l'acquisizione delle corde vocali la resa dell'apparato respiratorio si è molto ridotta.

Tuttavia la combinazione di questi fattori ha da un lato incrementato le capacità di comunicazione tra individui e ha consentito all'uomo di elaborare utensili utilizzabili per supplire alle sue mancanze.

### I RIFLESSI DEL BAMBINO:

il bambino appena nato presenta dei riflessi innati molto significativi dal punto di vista diagnostico, in particolare ricordiamo:

- TONIC NECK REFLEX: si tratta del riflesso per cui il bambino ruota la testa verso destra e contemporaneamente estende braccio destro e gamba destra flettendo gli arti controlaterali. Il movimento viene eseguito normalmente verso destra, ma può presentarsi in alcuni bambini anche in senso controlaterale<sup>1</sup>. Se il movimento viene eseguito ad occhi



aperti inoltre si assiste ad una stimolazione, essendo il campo visivo rivolto verso destra, dell'emisfero sinistro, si tratta infatti di un riflesso di origine vestibolare. È importante ricordare che tale riflesso si sviluppa verso il quarto mese, quando la testa è abbastanza

aperti inoltre si assiste ad una stimolazione, essendo il campo visivo rivolto verso destra, dell'emisfero sinistro, si tratta infatti di un riflesso di origine vestibolare. È importante ricordare che tale riflesso si sviluppa verso il quarto mese, quando la testa è abbastanza

<sup>1</sup> Normalmente il bambino che spontaneamente ruoti la testa verso destra è destrimano, mentre il bambino che la ruoti verso sinistra potrà essere o francamente mancino o ambidestro.

rigida da potersi sostenere da sola.

- **STEPPING REFLEX:** si tratta del riflesso di cui si accennava in precedenza, il bambino, sotto i 14 giorni di età, se tenuto in piedi tende a camminare. Le ipotesi relative al motivo per cui il bambino non camminerebbe sarebbero le seguenti:



- **IPOSTESI FISICA:** la testa del bambino sarebbe troppo grande per essere sostenuta dalla flebile struttura muscolare del corpo, inoltre la muscolatura della gamba non sarebbe ancora in grado di tenere in piedi il bambino.
- **IPOSTESI NEUROLOGICA:** sembra che, essendo le necessità dal bambino fondamentalmente legate alla interazione con la madre in questo primissimo periodo, la

scomparsa del riflesso sia legata alla necessità di favorire lo sviluppo degli arti superiori.

- **STARTLE REFLEX (o moro reflex):** riflesso legato alla afferenze acustiche; le afferenze acustiche raggiungono i collicoli inferiori e quindi le vie tettospinali ed evocano una risposta stereotipata motoria nel bambino che fondamentalmente si spaventa.



- **ROUTING REFLEX:** si tratta di un riflesso fondamentale per l'allattamento al seno, fondamentalmente il bambino ruota la propria testa in direzione di qualsiasi cosa stimoli in senso tattile le sue guance o le sue labbra. Tale riflesso viene perso intorno al quarto mese di vita e sostituito con un controllo specificamente volontario.



- **GRASP REFLEX:** si tratta di riflessi presenti nel bambino in quanto alcune aree non sono ancora mielinizzate (in particolare l'area 6 a funzione premotoria), fondamentalmente passando un dito sulla superficie del palmo della mano del bambino, questo chiuderà il pugno. L'esistenza di tale riflesso potrebbe essere legata fondamentalmente a due motivi:



- potrebbe essere un residuo della nostra origine evolutiva: la chiusura del palmo sarebbe infatti fondamentale per appendersi ai rami come fanno le

scimmie.

- Nel bambino il grasp reflex è essenziale per aggrapparsi alla madre che cammina.

- **BABINSKY REFLEX:** si tratta di un riflesso simile al precedente per certi aspetti, se si passa un dito sul palmo del piede del bambino, questo estenderà le dita del piede disponendole a ventaglio. Anche in questo caso il riflesso è legato alla mancata mielinizzazione di alcune aree, in particolare è coinvolto il fascio piramidale.



IL SONNO DESTRUTTURATO del bambino è tipico dei primi quattro mesi di vita, dal quinto mese in poi il sonno, grazie alla mielinizzazione di aree sempre maggiori, assume un carattere maggiormente strutturato: generalmente si addormenta a seguito dell'ultima poppata e si sveglia alle sei del mattino. Capiamo quindi come di fatto l'evoluzione e la scomparsa di questi riflessi sia strettamente legata allo sviluppo dell'encefalo del bambino.

#### RIFLESSI DEL BAMBINO E PATOLOGIA:

soprattutto grasp reflex e Babinsky reflex nell'adulto possono essere indice di danni neurologici:

- **LESIONI DELL'AREA 6** che presenta funzione premotoria, generano nell'adulto la riemersione del riflesso GRASP. L'area 6 fa parte come sappiamo del SEPOC sistema extra piramidale di origine corticale fondamentale per il coordinamento del movimento.
- **LESIONI DEL FASCIO PIRAMIDALE**, essenziale per la flessione, generano la riemersione del riflesso di Babinsky nell'adulto: nell'adulto sano normalmente il riflesso di babinsky risulta fisiologicamente invertito e alla stimolazione della pianta del piede si risponde con la flessione delle dita del piede.



#### LATERALIZZAZIONE E POSIZIONE INTRAUTERINA:

il destrimanismo sembra essere un fenomeno estremamente diffuso già dalla nascita:

- i bambini nella culla tendono a ruotare la testa verso destra.
- Già gli uomini primitivi sembra presentassero una predisposizione all'uso di uno dei due arti: questo risulta visibile in relazione alla produzione di manufatti.

Una delle teorie che potrebbe spiegare la predisposizione di molti individui per l'uso della metà destra del corpo è legata proprio alla particolare posizione intrauterina del feto tanto che si dice che la posizione OCCIPITO TRASVERSA SINISTRA sia strettamente associata alla prevalenza destra<sup>2</sup>.

#### PRESENTAZIONE DELLA TESTA E LATERALIZZAZIONE:

le posizioni intrauterine statisticamente associate ad una lateralizzazione netta sono

---

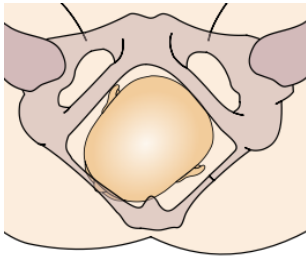
#### 2 IL FORCIPE:

il forcipe, se utilizzato in modo scorretto, lede la struttura dell'osso temporale generando eventualmente problemi molto seri a partire da FOCOLAI IRRITATIVI DI TIPO EPILETTICO fino alla frantumazione dell'osso che risulta, generalmente, mortale. Per quanto riguarda i focolai epilettici in questione, generalmente iniziano intorno ai 6-7 anni e si manifesta con delle CRISI DI PICCOLO MALE per cui non ci sono convulsioni ma:

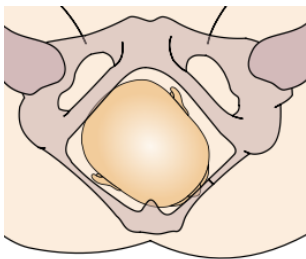
- solo disattenzione totale.
- a volte si avvertono degli odori inesistenti.

fondamentalmente due:

- LOA (occipito anteriore sinistra): in questa posizione tutta la parte sinistra del corpo è rivolta verso i visceri materni e una grande quantità di stimoli giungono alla parte DESTRA del corpo e quindi all'emisfero SINISTRO; le probabilità che il bambino sia poi destrimano sono molto elevate.



- ROA (occipitale anteriore destra) si tratta della posizione speculare alla precedente, fondamentalmente i rapporti sono invertiti.



La particolare predisposizione del bambino alla destrimania o meno può essere testata nei primi mesi di vita tramite il TONIC NECK REFLEX: nell'80% dei bambini nati con posizione intrauterina occipito anteriore sinistra, si assiste ad una rotazione della testa verso destra associata a estensione degli arti di destra e flessione di quelli di sinistra.

#### **POSIZIONE INTRAUTERINA E APPARATO VESTIBOLARE.**

IL TIP LINK è una struttura di collegamento tra le diverse ciglia della cellula capelluta e il chinociglio; fondamentalmente tale struttura consente di generare un movimento coordinato delle strutture ciliate per cui:

- il movimento verso la superficie libera del chinociglio stira il tip link formato di actina e miosina e genera una stimolazione.
- Il movimento verso la superficie ciliata della cellula, non stira il tip link e non genera fenomeni di stimolazione.

Tutte le ciglia sono associate tra loro tramite tali strutture actomiosiniche.

#### LA TESTA DEL BAMBINO NEL VENTRE DELLA MADRE:

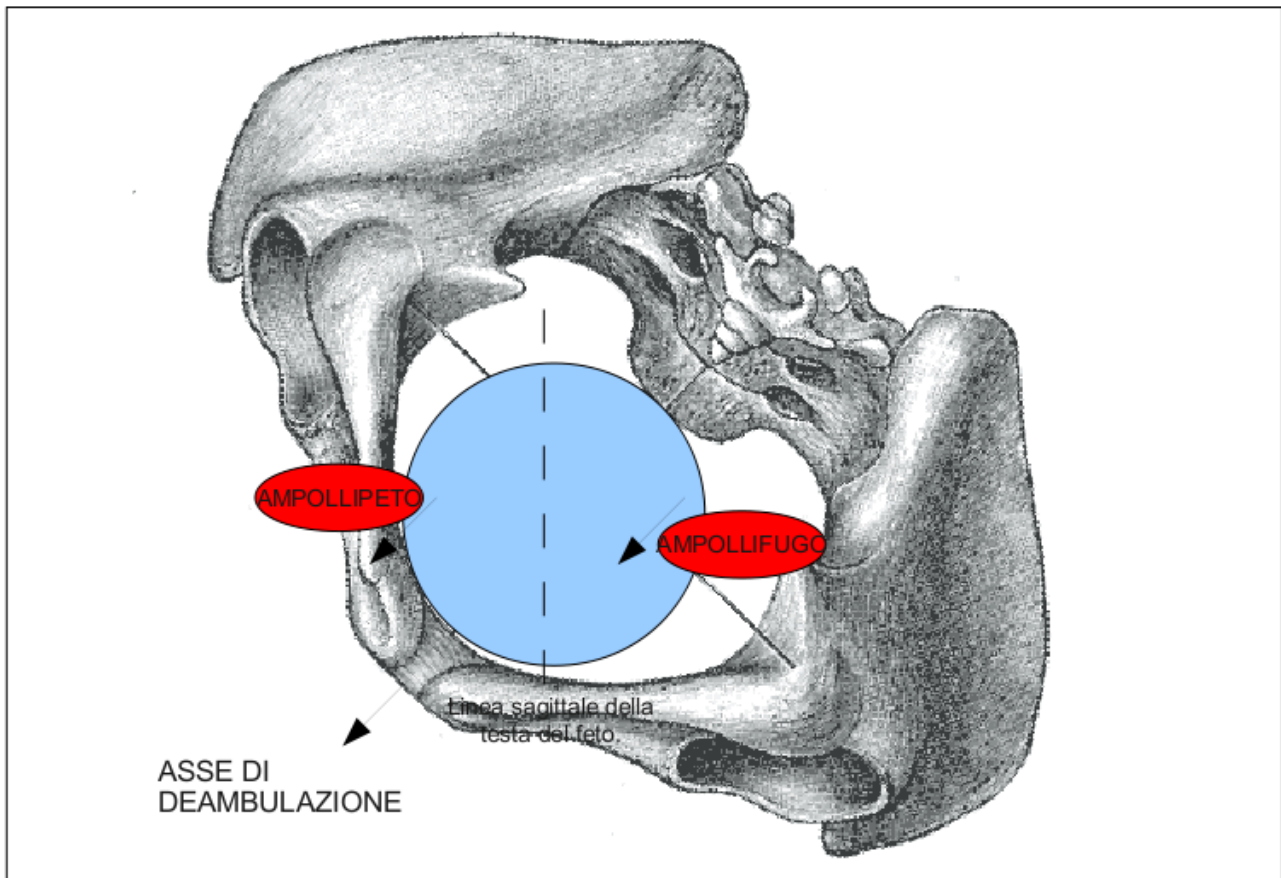
Normalmente la testa del bambino risulta disposta in modo ASIMMETRICO nell'utero materno, in particolare possiamo dire che fondamentalmente con la deambulazione materna vengono ad essere stimolati i canali vestibolari:

- anteriore di destra.
- posteriore di sinistra.

L'asse di deambulazione risulta spostato anche di 30° rispetto alla posizione normale del bambino nell'utero, di conseguenza la stimolazione risulta molto differente tra i due lati e questo GENERA UN DIVERSO TONO DEI MUSCOLI IPSI E CONTRO LATERALI, in questa posizione infatti si riscontra:

- un movimento ampollipeto a DESTRA.

- Un movimento ampollifugo a SINISTRA.



### **IMPRINTING GENETICO NELLA SCELTA DEL LATO DOMINANTE:**

il 90% della popolazione si presenta destrimana e sappiamo oggi che la lateralità è strettamente connessa con la simmetria dei due emisferi cerebrali e il lato dominante presenta **SISTEMATICAMENTE** un planum temporale maggiormente esteso. È possibile con tecniche ad ultrasuoni scoprire che il feto già a 15 settimane si succhia il pollice, generalmente della mano dominante, e che già a trentotto settimane tende ad avere una netta predilezione alla rotazione della testa verso destra o sinistra: la estrema precocità di questi comportamenti spingerebbe a determinare una base genetica anche per i fenomeni di lateralizzazione.

### **CONTRIBUTO CENTRALE AI RIFLESSI DI DEAMBULAZIONE:**

L'atto del camminare può essere interpretato come una tendenza a cadere in avanti: se non vi fosse una flessione a seguito del passo, il soggetto cadrebbe inevitabilmente a terra; questo è tanto vero che si dice che **IL SOGGETTO SEGUE IL SUO BARICENTRO**. IL RIFLESSO DA STIRAMENTO del muscolo gastrocnemio legato alla tensione della gamba che poggia a terra, è **FONDAMENTALE** a questo proposito, in particolare:

1. NELLA DEAMBULAZIONE NORMALE si attiva un normale RIFLESSO SPINALE.
2. NELLA POSIZIONE SUI TALLONI INCREMENTA LA PROBABILITÀ DI CADUTA che viene LIMITATA UNICAMENTE GRAZIE AL CONTROLLO CENTRALE, condizioni di questo tipo si verificano sempre nel momento in cui l'individuo non poggia in modo normale la pianta del piede al suolo: mentre si cammina in salita o indossando dei tacchi si viene a creare tale situazione.

### ESPERIMENTI SUL GATTO:

il gatto è stato molto utilizzato nello studio dei meccanismi legati alla deambulazione, in particolare tramite diversi esperimenti è stato possibile dimostrare che:

- **NON È NECESSARIO IL CONTROLLO CENTRALE** per la deambulazione semplice, se stimolato, infatti anche il **GATTO DECEREBRATO CAMMINA**.
- **ESISTE UNA LOCOMOTOR REGION A LIVELLO DEL PONTE:** il gatto, anche a seguito della eliminazione di tutte le altre regioni dell'encefalo, mantiene la capacità di deambulare; a livello di questo centro trovano la loro sede delle funzioni essenziali:
  - la risposta stereotipata allo spavento.
  - Tutto il sistema motorio associato al sistema limbico.
- A seguito della recisione a livello della parte alta del rigonfiamento lombare il **GATTO CAMMINA UNICAMENTE SU STIMOLAZIONE ESTERNA:** è necessario attivare le regioni spinali **DALL'ESTERNO** per innescare il riflesso in quanto l'encefalo non è in grado di trasmettere impulsi.

### **LE FASI DELLA LOCOMOZIONE E IL CONTRIBUTO CENTRALE:**

come accennato in precedenza possiamo si ricorda che la deambulazione si compone di due fasi fondamentali:

- la **FASE DI OSCILLAZIONE** che permane sempre **COSTANTE** nel tempo: questo è dovuto al fatto che **È PRESENTE UN PROGRAMMA CENTRALE SEMPRE ATTIVO NEL ATTO DELLA LOCOMOZIONE**.
- La **FASE DI APPOGGIO** che invece **VARIA CONSIDEREVOLMENTE RISPETTO ALLA SITUAZIONE**.

Si tratta di un meccanismo simile a quello della **DEGLUTIZIONE DOVE UN PROGRAMMA MOTORIO PRECISO COORDINA L'AZIONE:**

- il primo terzo dell'esofago viene attraversato dal bolo alimentare con tempi costanti **GRAZIE A UN PROGRAMMA MOTORIO PRECISO** legato alla attivazione di **UNITÀ MOTRICI DIFFERENTI**.
- A partire dal secondo terzo dell'esofago verso il termine il termine dello stesso il controllo passa alla muscolatura liscia.

### I CENTRAL PATTERN GENERATOR O CPG:

Si tratta di strutture capaci di **OSCILLARE PERIODICAMENTE E DI GENERARE FENOMENI CICLICI:**

- **DEAMBULAZIONE.**
- **RESPIRAZIONE** alla quale contribuisce.
- **MASTICAZIONE.**

In questo caso il contributo centrale è fondamentale per il controllo della fase di **OSCILLAZIONE** che deve essere **SEMPRE COORDINATA**. A seguito della perdita dei centri superiori l'animale cammina per due motivi:

- la ritmicità dell'atto dambulatorio può essere indotta dall'esterno.
- Alcuni CPG sono presenti a livello del **MIDOLLO SPINALE STESSO**.

### I FASCI SPINOCEREBELLARI e il CERVELLETTO:

i fasci spinocerebellari sono due e presentano due funzioni differenti tra loro:

- **FASCIO SPINOECEREBELLARE VENTRALE** che presenta un doppio incrocio a livello

in particolare di:

- lemnisco.
- midollo spinale.

E si presenta quindi **IPILATERALE**. **QUESTO FASCIO SEGNALE EVENTI LEGATI ALLA ATTUAZIONE DEL PROGRAMMA CENTRALE** e quindi alle **FASI PRECEDENTI LA MESSA A TERRA DELL'ARTO**.

- **FASCIO SPINOCEREBELLARE DORSALE ipsilaterale** in questo caso **DIRETTO**: questo fascio è coinvolto, tramite il nucleo di Clarke, **NELLA PERCEZIONE DEGLI EVENTI RELATIVI ALL'APPOGGIO DELL'ARTO**, comunica al cervelletto le informazioni derivate dai fusi neuromuscolari.

Entrambi questi fasci veicolano informazioni provenienti dagli arti inferiori, esistono fasci analoghi per quanto riguarda la attività degli arti superiori: il fascio **CUNEO CEREBELLARE** per la sensibilità viscerale relativa ai fusi neuromuscolari, e il fascio **SPINOCEREBELLARE ROISTRALE** per quanto riguarda il controllo dei pattern motori dell'arto superiore<sup>3</sup>.

Grazie alla presenza di questi particolari fasci e della loro funzionalità, **IL CERVELLETTO ASSUME IL RUOLO DI ORGANO COMPARATORE**:

- la fase flessoria da al cervelletto una **ATTESA** relativamente alla azione che deve venire normalmente, tale attesa viene trasmessa tramite il fascio spinocerebellare ventrale.
- la fase di appoggio da la cervelletto una **MISURAZIONE PRATICA DELL'EVENTO** che viene trasmessa tramite il fascio spinocerebellare dorsale e il nucleo di Clarke.

**COMPARANDO I DUE STIMOLI È POSSIBILE** determinare **QUALI SIANO LE CORREZIONI CHE DEVONO ESSERE APPORTATE AL MOVIMENTO** per raggiungere il risultato sperato. I meccanismi di confronto sono fondamentali anche per l'apprendimento di pattern motori nuovi.

#### **STUDIO RELATIVO ALLA FUNZIONE DEI FASCI SPINOCEREBELLARI:**

è possibile determinare quale sia la disposizione e la funzione dei fasci cerebellari tramite lo studio di diversi neuroni coinvolti nei circuiti associati al cervelletto.

#### **INDIVIDUAZIONE DEL NEURONE ASSOCIATO ALLA CIRCUITERIA DEL CERVELLETTO:**

è possibile determinare in quali vie sia coinvolto uno specifico neurone semplicemente:

- **STIMOLANDOLO.**
- **OSSERVANDO COME SI COMPORTANO LE SUE TERMINAZIONI.**

È possibile stimolare l'assone di un neurone in **DUE SENSI** artificialmente, sia orto che anti dromico, in particolare:

- in senso **ORTODROMICO** verso **IL CERVELLETTO**.
- in senso **ANTIDROMICO** verso **IL SOMA NEURONALE**.

È possibile quindi individuare sia la destinazione del neurone, sia la sua pozione, e determinare quindi **A CHE FASCIO SPINOCEREBELLARE APPARTENGA**.

#### **ESPERIMENTO:**

L'esperimento comincia a seguito della individuazione dei due neuroni appartenenti ai fasci rispettivamente spinocerebellare dorsale e spinocerebellare ventrale:

- per il fascio **DORSALE SPINOCEREBELLARE**: con l'arrivo della zampa a terra il neurone scarica, con il sollevamento della gamba stessa lo stimolo sparisce.

3 L'alcolismo cronico genera deficienze delle vitamine DELLA CLASSE B, in particolare della vitamina B12; le avitaminosi in questione sono associate in particolare ad una accelerazione della **MORTE NEURONALE** dei **CIRCUITI CEREBELLARI** che si traduce molto spesso in una **ATASSIA CRONICA**, non cioè relativa solamente agli stati di alterazione mentale legati all'abuso di alcohol, ma che si verifica anche normalmente.



Inoltre si nota che se SI FLETTE IN MODO PASSIVO LA ZAMPA POSTERIORE IL NEURONE SCARICA UGUALMENTE.

- per il fascio VENTRALE SPINOCEREBELLARE: il neurone si comporta in modo completamente differente:
  - il neurone comincia a scaricare prima del movimento.
  - termina con l'arrivo dell'arto a terra.
  - NEL CORSO DEL TEMPO LA SCARICA MUTA IL SUO CODICE che DIVIENE PIÙ LASCO NEL TEMPO.

La combinazione dei due stimoli è fondamentale a garantire il confronto tra atteso ed eseguito.

Il cervelletto si è sviluppato filogeneticamente come un SERVOMECCANISMO legato alla LOCOMOZIONE, fondamentalmente si sviluppa con le attività muscolari, in particolare lo ritroviamo:

- nei pesci.
- Nei rettili.
- Nei volatili.
- Nei mammiferi.

In ogni caso la RIMOZIONE O LESIONE DEL CERVELLETTO IN QUALSIASI ANIMALE DA VITA AD ASINERGIE cioè disordini del movimento e non paralisi: il cervelletto è disposto in PARALLELO rispetto ai sistemi del moto, non in serie, ledendo quindi la struttura in questione non si perde completamente la capacità di muoversi.

#### IL NUCLEO ACCUMBENS:

questo nucleo SOPRATTUTTO NEGLI ANIMALI È STRETTAMENTE LEGATO ALLA ATTIVITÀ DI DEAMBULAZIONE: il nucleo in questione è coinvolto soprattutto nei meccanismi legati alla riproduzione sessuale e nell'animale innesca pattern motori che guidano l'animale verso l'esemplare in calore.

#### I NUCLEI DELLA BASE:

come vedremo i nuclei della base sono strettamente associati ai sistemi motori in particolare tramite meccanismi di facilitazione e disfacilitazione del movimento.

#### CLASSIFICAZIONE DEI CONTRIBUTI CENTRALI AL MOTO:

A prescindere da quale sia la derivazione dello stimolo, è possibile dividere i contributi di derivazione sovraspinale in due grandi categorie:

- PROCESSI VOLONTARI legati a:
  - corteccia cerebrale.
  - nuclei della base che intervengono PRIMA DEL MOVIMENTO.
  - talamo e ipotalamo.
- PROCESSI NON VOLONTARI associati invece a:
  - cervelletto che interviene DOPO L'INNESCO DEL MOVIMENTO.
  - centro locomotore del tronco encefalico.
  - nucleo accumbens.
  - central pattern generator.
  - Afferenze muscolari.

Nel loro complesso tutti questi organi contribuiscono alla regolazione fine del moto e alla attuazione dei meccanismi della deambulazione.

#### **IL TRASCORTICAL LOOP:**



abbiamo visto come in una situazione normale un individuo camminando innesca la flessione della gamba a seguito di una stimolazione riflessa derivata dallo stiramento del muscolo gastrocnemio. Se l'individuo cammina in piano non ci sono problemi di sorta relativamente alla attivazione di questo riflesso, se invece l'individuo cammina in salita o sui talloni, l'attivazione di un riflesso di questo tenore **PORTEREBBE ALLA CADUTA per FLESSIONE DELLA GAMBA**: nel momento in cui l'individuo si trovi in una condizione di questo tipo si attiva un altro meccanismo di dipendenza corticale detto **TRANSCORTICAL LOOP**. **IL TRASNCORTICAL LOOP** prevede fundamentalmente una interazione tra le afferenze dei fusi neuromuscolari al midollo spinale e stimoli di derivazione corticale: fundamentalmente tale meccanismo consente il blocco del riflesso flessorio nel momento in cui questo possa essere dannoso.

### **LO STEPPING REFLEX:**

lo stepping reflex è il riflesso spinale innescato dalla stimolazione a livello della pianta del piede, tale riflesso è presente **GIÀ ALLA NASCITA**, ma sparisce nell'arco di una decina di giorni come **SE CI FOSSE UNA VOLONTARIA PERDITA DI UNA FUNZIONE CHE NON SERVE IN QUEL MOMENTO**, il riflesso verrà, infatti, riacquisito in seguito. Le teorie relative al motivo per cui tale riflesso viene ad essere transitoriamente spento sono molteplici, qui ne ricordiamo alcune.

#### **TEORIA COGNITIVA:**

**ESISTE UN RAPPORTO INVERSO TRA CAPACITÀ LOCOMOTORIE E CAPACITÀ COGNITIVE**: questo è stato dimostrato mettendo a confronto la capacità di deambulazione con quella di apprendere nozioni.

#### **TEORIA FISICA:**

si intende sottolineare come le dimensioni della testa, decisamente sproporzionate nel neonato, influiscano sulla capacità di deambulazione del bambino: nel momento in cui le proporzioni fisiche divengono maggiormente equilibrate, intorno ai 2 anni, il bambino acquisisce la capacità di deambulare.

#### **TEORIA FISIOLOGICA:**

si basa fundamentalmente su tre presupposti:

- i sistemi motori non sono ancora completamente mielinizzati in questo periodo, lo dimostra anche la presenza del riflesso fisiologico di Babinsky.
- Forti gerarchie funzionali in questo periodo fanno sì che i centri superiori inviino uno stimolo di soppressione per cui il bambino non è invitato a camminare.
- Nell'ottica di un piano di sviluppo craniocaudale si sviluppa prima il sistema della suzione e della nutrizione, quindi quello della deambulazione.

A sostegno di questa teoria si sono eseguiti diversi esperimenti atti a valutare come lo sviluppo coordinato dei sistemi visivi e motori sia essenziale per un corretto sviluppo di questi ultimi. Due gattini vengono fatti crescere per qualche mese in un ambiente circolare con righe verticali dipinte sulla parete, in particolare:

- un gatto ancorato ad un sistema che ne consente la deambulazione in senso circolare si muove e vede le strisce.
- L'altro gatto viene fatto muovere **CONTEMPORANEAMENTE AL PRECEDENTE** ma **IN UNA GONDOLA**, non si muove cioè attivamente ma osserva passivamente l'ambiente che lo circonda.

A tre mesi dall'inizio dell'esperimento la plasticità neuronale dell'area visiva del gatto libero di muoversi è decisamente superiore.

## IL MIDOLLO SPINALE:

È possibile classificare il sistema nervoso centrale in due grandi parti dal punto di vista della organizzazione strutturale:

- MIDOLLO SPINALE O SISTEMA SEGMENTARIO esteso dalla cauda equina fino al dodicesimo nervo cranico, alla base del tronco dell'encefalo.
- ENCEFALO O SISTEMA SOPRASEGMENTARIO che a sua volta si divide in:
  - tronco encefalico composto di:
    - bulbo.
    - ponte.
    - mesencefalo.
    - cervelletto.detto anche BRAIN STEM.
  - cervello propriamente detto composto di:
    - diencefalo.
    - telencefalo.detto anche FOREBRAIN.

il sistema soprasegmentario differisce dal sistema segmentario per la sua organizzazione emisferica: il sistema segmentario si organizza in monomeri che si ripetono fino a formare il midollo spinale. Tale organizzazione ci consente di fare delle osservazioni in ambito patologico:

- una DEFICIENZA SIMMETRICA, si tratti di tetraplegia o paraplegia, sarà di derivazione spinale.
- Una PARALISI ASIMMETRICA degli arti sarà di derivazione soprasegmentaria.

Buona parte degli studi relativi al midollo spinale si deve a Bell e Magendie che nel 1811 riuscirono a stabilire l'esistenza di una specializzazione funzionale del SNC nota come legge di Bell e Magendie per cui:

- il corno ANTERIORE presenta funzione MOTRICE.
- Il corno POSTERIORE presenta funzione SENSITIVA.

Fondamentalmente le fibre in uscita dal corno anteriore sono EFFERENTI mentre quelle in uscita dal corno posteriore sono AFFERENTI.

### UNITÀ MOTRICI:

una unità motrice è tutto il territorio di innervazione di uno specifico nervo spinale, risulta estremamente variabile in dimensioni:

- MUSCOLI LENTI AD ATTIVITÀ TONICA presentano generalmente 150-180 fibre motrici, i neuroni associati a questo tipo di strutture muscolari sono generalmente PICCOLI e FACILMENTE ECCITABILI.
- MUSCOLI RAPIDI AD ATTIVITÀ FASICA presentano anche 1000-2000 fibre motrici, i neuroni associati a questo tipo di fibre muscolari presentano generalmente DIMENSIONI RELATIVAMENTE GRANDI.

### UNITÀ MOTRICI E SINK SOURCE:

È noto che nel momento in cui sia necessario eseguire uno sforzo muscolare di una data entità, un adeguato numero di fibre muscolari viene attivato: MAGGIORE È LO SFORZO RICHIESTO,

MAGGIORE SARÀ IL SINK SOURCE che NE SEGUIRÀ e MAGGIORE SARÀ IL RECLUTAMENTO DI FIBRE MUSCOLARI appartenenti a quella unità motrice e a quel dato muscolo. Il reclutamento delle fibre nervose varia insomma sulla base delle necessità:

- ad un piccolo movimento consegue un sink source piccolo e quindi la attivazione di piccole unità motrici.
- Ad un grande movimento consegue un sink source grande e quindi la attivazione di un grande numero di unità motrici anche di grandi dimensioni.

Al concetto di sink source è possibile associare il concetto di ECCITABILITÀ: maggiori sono le dimensioni di un neurone, più lontane sono tra loro le componenti strutturali del neurone stesso e di conseguenza i dipoli che si formano durante un SINK-SOURCE.

## **I RIFLESSI SPINALI**

i riflessi spinali sono fundamentalmente riflessi che originano e terminano a livello del midollo spinale ma che possono in qualche modo essere influenzati dalle regioni corticali. Fundamentalmente possiamo definire filogeneticamente due riflessi nell'uomo:

- I RIFLESSI ESTENSORI SONO ESSENZIALI PER VINCERE LA GRAVITÀ soprattutto negli arti inferiori.
- I RIFLESSI FLESSORI SONO ESSENZIALI PER FUGGIRE DA UNO STIMOLO NOCIVO soprattutto negli arti superiori.

Nella deambulazione per esempio ricordiamo che si applica il concetto di DOPPIA INNERVAZIONE RECIPROCA:

- un arto viene flesso e questo prevede stimolazione dei flessori e inibizione degli estensori.
- L'arto controlaterale si irrigidisce e questo prevede la stimolazione degli estensori e la inibizione dei flessori.

E si parla di RIFLESSO ESTENSORE CROCIATO per cui il midollo spinale deve essere in grado di controllare sia l'estensione che la flessione di un arto.

## **I PREPARATI NELLO STUDIO DEI RIFLESSI SPINALI:**

nello studio dei riflessi spinali sono state adottate diverse tecniche basate soprattutto sulla osservazione del comportamento di animali a seguito di recisioni di date regioni encefaliche. In particolare ricordiamo:

- PREPARATO DECAPITATO O SPINALE ALTO che prevede il taglio tra i mielomeri cervicali C1 e C2; a seguito di un tale trauma si assiste a:
  - paralisi completa di tutto il corpo al di sotto del taglio.
  - Anestesia di tutto il corpo al di sotto del taglio.
  - Abolizione del respiro per la perdita delle efferenze dei centri respiratori.
  - Collasso vascolare per la perdita delle efferenze dei centri di controllo cardiovascolare.
  - Poichilotermia per la perdita delle efferenze ipotalamiche.

Preparato di elezione per lo studio dello shock spinale, a seguito del trauma infatti si ha la perdita delle funzioni spinali provvisoria.

- PREPARATO SPINALE BASSO che prevede la recisione del midollo al di sopra del rigonfiamento lombare, in particolare si assiste a:
  - paralisi degli arti posteriori.
  - Anestesia degli arti posteriori.
  - Nessun collasso respiratorio o vascolare né tantomeno problemi di regolazione termica.

Preparato d'elezione per lo studio dei riflessi spinali.

- PREPARATO DECEREBRATO che prevede la recisione a livello dei tubercoli quadrigemelli,

consente il controllo della funzione spinale in associazione al tronco dell'encefalo.

#### IL RIFLESSO SPINALE:

SI TRATTA DI UN RIFLESSO che presenta dipendenza strettamente spinale, in particolare possiamo riconoscere:

- una via afferente al midollo.
- un centro di elaborazione.
- una via efferente al midollo.

il riflesso deve essere chiaramente INNATO e INVOLONTARIO.

A prescindere da quali siano i centri coinvolti, la via FINALE COMUNE sono PRATICAMENTE SEMPRE I MOTONEURONI SPINALI: si tratta di grossi neuroni di centinaia di MICRON che ricevono afferenze fondamentalmente da numerose regioni dell'encefalo e del midollo spinale.

#### LA CLASSIFICAZIONE DEI RIFLESSI SPINALI:

la prima classificazione proposta da Sherrington si basava fondamentalmente sulla provenienza dello stimolo capace di innescare il riflesso, in particolare si dirtingevano:

- RIFLESSI PROPRIOCETTIVI le cui informazioni provengono da propriocettori muscolari, articolari e vestibolari.
- RIFLESSI ESTEROCETTIVI legati a stimoli cutanei e gustativi.
- RIFLESSI NOCICETTIVI dovuti a stimolazione dolorifica principalmente.
- RIFLESSI ENTEROCETTIVI legati alla attivazione di enterocettori.
- RIFLESSI TELECETTIVI legati invece alla stimolazione di telecettori.

Ad oggi si tende a classificare il riflesso spinale sulla base della via neuronale che coinvolge:

- IL RIFLESSO MONOSINAPTICO: si tratta del RIFLESSO MIOTATICO DA DISTENSIONE ANTIGRAVITARIO O DA STIRAMENTO<sup>1</sup> legato alla attività dei FUSI NEUROMUSCOLARI. Nel complesso tale riflesso:
  - è veicolato da afferenze di grosso calibro, in particolare le fibre nervose IA che nascono dal FUSO NEUROMUSCOLARE.
  - si porta al SOMA NEURONALE DEL GANGLIO SPINALE che è una cellula a T, le afferenze nate dai fusi interessano, infatti, non solo il midollo spinale ma anche:
    - la corteccia cerebrale tramite i I FASCI LEMNISCALI nelle colonne dorsali.
    - La corteccia cerebellare TRAMITE IL NUCLEO DI CLARKE e LE VIE SPINO CEREBELLARI.
  - Limite per la attivazione di questa via riflessa è che I MOTONEURONI NON POSSONO SCARICARE OLTRE I 150 impulsi al secondo: GLI INTERNEURONI DI RENSCHAW, GLICINERGICI, PRESENTANO AZIONE INIBITORIA e la loro stessa attività è strettamente legata alla attività dell'alfa motoneurone, sostanzialmente agiscono in un sistema a feedback.

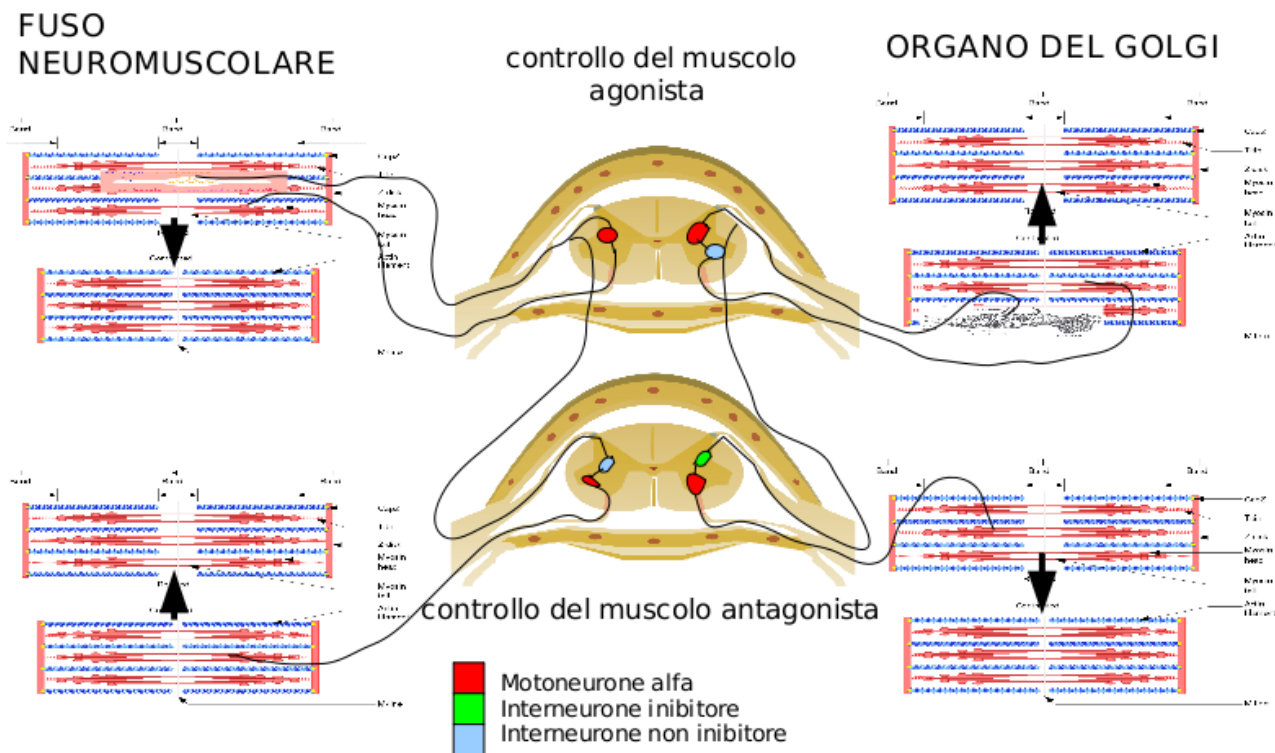
TALE RIFLESSO FUNZIONA FONDAMENTALMENTE IN QUESTO MODO:

- LO STIMOLO DA STIRAMENTO SI PORTA AL MIDOLLO SPINALE,
- ARRIVATO AL MIDOLLO LO STIMOLO PUÒ PRENDERE CINQUE VIE DIVERSE:
  - verso la corteccia cerebellare tramite il fascio spino cerebellare.

<sup>1</sup> tipica di tutti gli animali che camminano, si sviluppa in modo differente negli ominidi dove gli arti superiori assumono una azione flessoria antigraavitaria in quanto stanno appesi agli alberi.

- verso la corteccia cerebrale tramite i fasci lemniscali.
- verso le strutture MUSCOLARI CHE DEVONO ESSERE MANTENUTE A LUNGHEZZA COSTANTE per garantire l'equilibrio dell'individuo, in particolare lo stimolo si distribuisce:
  - in senso MONOSINAPTICO AL MUSCOLO STESSO e ne garantisce la contrazione.
  - In senso MONOSINAPTICO AI MUSCOLI SINERGICI attivandone la contrazione.
  - In senso DISINAPTICO:
    - prima ad un INTERNEURONE, non di Renshaw in questo caso, MA AD AZIONE INBITORIA che si interfaccia con
    - IL MOTONEURONE DEL MUSCOLO ANTAGONISTA: viene in questo modo inibita la contrazione del muscolo antagonista consentendo agli agonisti di svolgere il proprio movimento<sup>2</sup>.

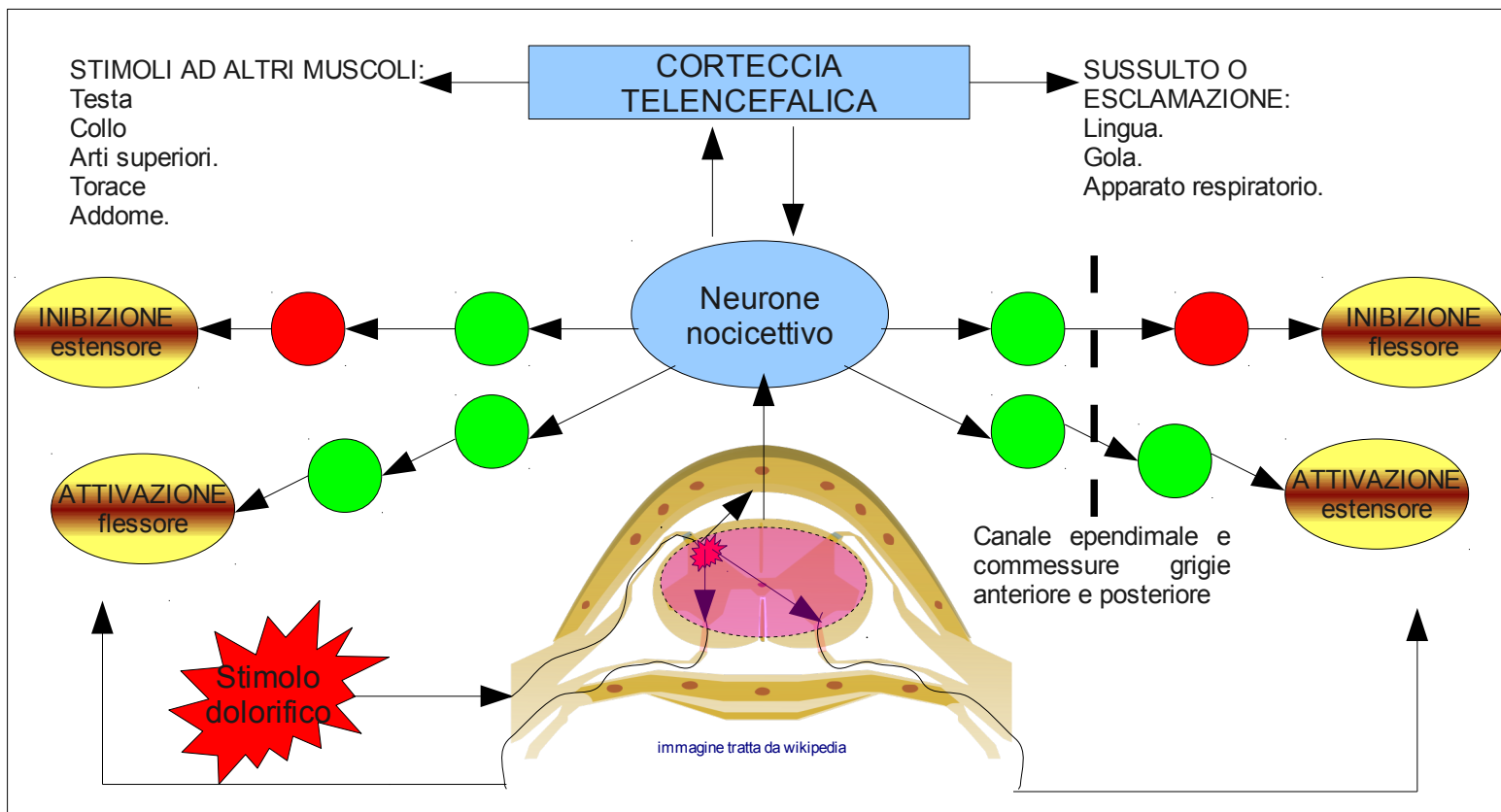
il tempo di REAZIONE NECESSARIO ALLA ATTUAZIONE DI QUESTO RIFLESSO è di 30 millesimi di secondo.



- **RIFLESSI POLISINAPTICI**: sono diversi da quelli precedentemente descritti, sono RIFLESSI DI TIPO ANTINOCICETTIVO PRINCIPALMENTE, la loro funzione è cioè quella di allontanare il soggetto dalla fonte del dolore. In particolare possiamo dire che:
  - QUESTI RIFLESSI POSSONO ESSERE SCATENATI DA:
    - attivazione di un nocicettore.

<sup>2</sup> patologie CEREBELLARI e dei GANGLI DELLA BASE GENERANO UNA RIGIDITÀ DELL'ARTO che genera un PASSO FALCIANTE.

- iperstimolazione pressoria periferica.
    - attivano MOTONEURONI ESCLUSIVAMENTE FLESSORI.
    - attivano un sistema POLISINAPTICO legato alla attività di un solo neurone che distribuisce le sue efferenze in diverse direzioni.
    - Il riflesso si attua fondamentalmente in questo modo:
      - dove venga percepita la NOCICEZIONE dovremo avere:
        - inibizione del motoneurone estensore tramite un interneurone.
        - stimolazione del motoneurone o motoneuroni flessori che avviene direttamente.
      - nell'arto controlaterale doveremmo avere:
        - inibizione del motoneurone flessore.
        - stimolazione del motoneurone estensore.
- di modo che al ripiegarsi di un arto sia possibile IL SOSTEGNO DEL CORPO tramite



### IL GRIDO:

IL RIFLESSO NOCICETTIVO è strettamente legato alla produzione di un GRIDO che fondamentalmente deriva dalla attivazione del grigio periacqueduttale o PAG, la funzione di questo particolare richiamo presenta due funzioni fondamentali:

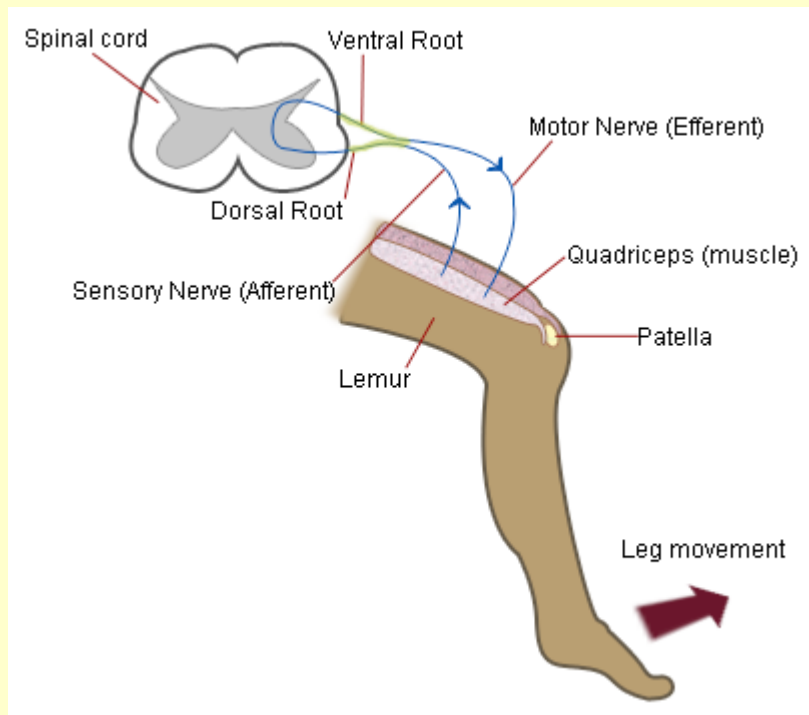
- far accorrere altre persone o altri conspecifici.
- avvisare i conspecifici del pericolo.

la vocalizzazione ha quindi un significato importante, sia nell'uomo sia nell'animale. L'attuazione di questo particolare stimolo è strettamente legata al fatto che il riflesso presenta numerose connessioni con i centri superiori.

### IL RIFLESSO MONOSINAPTICO DA STIRAMENTO IN CLINICA:

tale riflesso viene testato nella sua forma di RIFLESSO PATELLARE: si esegue una percussione sul TENDINE DEL QUADRICIPITE femorale e si valuta la risposta del sistema dei fusi neuromuscolari e del riflesso miotatico. A livello pratico possiamo dire che:

- si fa sedere il paziente.
- si esegue una leggera percussione a livello del tendine del quadricipite.
- il muscolo si distende.
- si genera una CONTRAZIONE SPONTANEA DEL QUADRICIPITE che provoca uno spostamento della gamba.



il medesimo riflesso si può testare sul tendine di achille: stirando i fusi neuromuscolari del gatrocnemio si ha una estensione verso l'esterno del piede.

Un meccanismo simile viene sfruttato nello studio delle disfunzioni dei motoneuroni ASSOCIATI AL NERVO TRIGEMINO in particolare i muscoli masticatori naturalmente: si porta verso il basso la mandibola fino a farle assumere una certa apertura e si valuta il riflesso da stiramento legato alla attività del muscolo massetere. Si tratta anche in questo caso di un RIFLESSO MONOSINAPTICO legato alla trasmissione dello stimolo estensorio tra le fibre propriocettive del nervo trigemino e quelle motrici dello stesso nervo: nelle persone normali è fondamentalmente assente o poco evidente, risulta maggiormente evidente in caso di lesioni dei motoneuroni associati al nervo trigemino.

### IL RIFLESSO DI HOFFMANN

si tratta di un riflesso evocato che tramite un OSCILLOSCOPIO consente di MISURARE IL TEMPO DI REAZIONE IN MILLISECONDI che normalmente è di 30millisecondi. Di fatto si esegue in questo modo:

- si poggiano due ELETTRODI a livello del PERONE e si genera una CORRENTE ELETTRICA.
- al CATODO SI GENERA L'ECCITAMENTO come di consueto.
- COME NOTO LE FIBRE CHE COMPONGONO UN NERVO HANNO DIAMETRO DIFFERENTE quindi:
  - fibre di dimensioni minori hanno SOGLIA PIÙ ALTA.



- fibre di dimensioni maggiori hanno SOGLIA PIÙ BASSA.
- SI INVIANO STIMOLAZIONI DI AMPERAGGIO DIFFERENTE PER UN MILLISECONDO: giunti A  $150\mu\text{A}$  per un millisecondo si ha UNO STIMOLO LIMINALE PER ECCITARE LE FIBRE DI DIAMETRO MAGGIORE che hanno una eccitabilità più elevata. queste fibre SONO LE FIBRE DI TIPO IA e si evoca di fatto un RIFLESSO SIMILE A QUELLO PATELLARE.
- A seguito di tale stimolazione si attivano i MOTONEURONI CONNESSI CON I FUSI NEUROMUSCOLARI.
- PARTE L'ARCO RIFLESSO CHE VIENE REGISTRATO COME UN'ONDA DI DEPOLARIZZAZIONE DAI DUE ELETTRODI CHE HANNO INVIATO LO STIMOLO.

una stessa coppia di elettrodi viene quindi utilizzata per generare lo stimolo e per registrare i fenomeni elettrici riflessi che evoca.

L'ARCO RIFLESSO IN SITUAZIONE NORMALE DURA 30 MILLESIMI DI SECONDO

la registrazione a livello dell'oscilloscopio è di questo tenore:

- Nel momento in cui viene inviata la stimolazione parte una CORRENTE CHE ATTRAVERSA TUTTO IL CORPO e che viene registrata da un elettrocardiografo sotto forma di ARTEFATTO.
- trenta millisecondi dopo sulla carta SI PUÒ VEDERE IL RIFLESSO IN QUESTIONE che viene registrato, appunto, come una depolarizzazione.

È possibile a questo punto incrementare l'intensità dello stimolo:

- a  $170\mu\text{A}$  la risposta permane identica, vengono quindi stimulate solo fibre di tipo IA, di grosso calibro.
- A  $200\mu\text{A}$  LO STIMOLO COMINCIA AD ESSERE LIMINARE ANCHE PER ALTRE TIPOLOGIE DI FIBRE, sono le FIBRE DEGLI ALFA MOTONEURONI.

ne consegue che SI ASSISTE AD UNA CONTRAZIONE DIRETTA O ANTICIPATA DELLE FIBRE MUSCOLARI RISPETTO A QUELLA ATTESA DA UNA NORMALE RISPOSTA RISPETTO ALL'ARCO RIFLESSO H: questa contrazione si colloca circa a metà dell'intervallo di  $30\mu\text{s}$  normalmente atteso. Inoltre si OSSERVA CHE L'ARCO RIFLESSO H DIMINUISCE IN INTENSITÀ. Questo è dovuto al fatto che:

- si stimolano le fibre che partono DAL FUSO NEUROMUSCOLARE.
- Si stimolano LE FIBRE DEI MOTONEURONI non il loro soma, DI CONSEGUENZA QUESTE VEICOLANO LO STIMOLO IN DUE SENSI:
  - in senso ORTODROMICO verso la struttura muscolare.
  - In senso ANTIDROMICO verso il midollo spinale.

La genesi DELLA CORRENTE ANTIDROMICA COLLIDE CON LO STIMOLO ORTODROMICO LEGATO ALLA ATTIVITÀ INNESCATA DAL RIFLESSO H, appare quindi chiaro che MAGGIORE SARÀ L'INTENSITÀ DELLO STIMOLO (naturalmente una volta superati i  $200\mu\text{A}$ ) MINORE SARÀ LA RISPOSTA H, a  $300\mu\text{A}$  si assiste AL BLOCCO TOTALE DELLA CONDUZIONE. Questo fenomeno naturalmente si attiva UNICAMENTE in virtù delle particolari CONDIZIONI SPERIMENTALI non trova nessun riscontro in natura.

QUESTO TEST può essere UN'UTILE SPIA PER STUDIARE L'ECCITABILITÀ DEI NEURONI.

### **LA FACILITAZIONE e LA OCCLUSIONE:**



**LA FACILITAZIONE:**

LA FACILITAZIONE È QUEL FENOMENO DI SOMMAZIONE SPAZIALE O TEMPORALE PER CUI DUE STIMOLI SINGOLARMENTE SUBLIMINALI SONO IN GRADO DI GENERARE UNO SPIKE, si verifica molto spesso a livello dei circuiti sinaptici dei riflessi spinali.

**LA OCCLUSIONE:**

si tratta di un fenomeno contrario al precedente, IL NEURONE È INCAPACE DI RISPONDERE A DUE STIMOLI TRA LORO TROPPO VICINI E CONTRARI,

I concetti di FACILITAZIONE e OCCLUSIONE si applicano facilmente a livello del riflesso spinale miotatico, in particolare ricordiamo che:

- IL MOTONEURONE stimolato dalla attività riflessa si attiva DIRETTAMENTE grazie ad uno stimolo liminale o superliminale. Si parla di zona di scarica per intendere tutti quei motoneuroni attivamente stimolati durante il riflesso.
- I MUSCOLI AGONISTI A QUELLO INTERESSATO DAL RIFLESSO DI STIRAMENTO NON ENTRANO IN FASE DI SCARICA ma subiscono UN FENOMENO DI FACILITAZIONE. Per indicare questo pool neuronale si utilizza il termine frangia subliminale. È stato dimostrato che questo stato di facilitazione si associa ad una sommazione di natura:
  - spaziale.
  - Temporale.
- I MOTONEURONI DEI MUSCOLI ANTAGONISTI VENGONO ATTIVAMENTE INIBITI TRAMITE SECREZIONI GABAERGICHE la cui percezione attiva:
  - USCITA DI POTASSIO.
  - INGRESSO DI CLORO.

A forte potere INIBENTE la attivazione neuronale.

**SHOCK SPINALE NELL'UOMO E RECUPERO FUNZIONALE:**

Lo shock spinale, patologia estremamente grave e spesso consequenziale a incidenti stradali o traumi di forte entità, porta fondamentalmente a due quadri:

- paraplegia se la lesione avviene a livello toracico.
- tetraplegia se la lesione avviene a livello cervicale.

Per quanto riguarda l'effetto immediato dello shock spinale possiamo ricordare che il paziente perde:

- il tono di base neuronale che si traduce in una paralisi flaccida della muscolatura; vengono persi toni:
  - piramidale.
  - vestibolospinale.
  - Reticolospinale.
  - Cerebellare.

Al di sotto della lesione, tutta la muscolatura diviene flaccida.

- anestesia totale al di sotto della lesione, sono troncate tutte le terminazioni nervose che si portano verso l'encefalo.
- perdita dei riflessi spinali sia superficiali che profondi.
- Paralisi dei meccanismi di defecazione e della minzione.
- Perdita delle funzioni sessuali.

Molto più grave la resezione a livello cervicale per cui è possibile anche una COLLASSO RESPIRATORIO E VASCOLARE, si perdono infatti tutte le efferenze provenienti dai centri troncoencefalici. Viene perso:

- il controllo tonico della contrazione arteriolare che porta la pressione arteriosa media a 80mmHg.
- Il controllo dei muscoli respiratori tramite i centri pneumotassico e apneustico.
- comparsa del riflesso di BABINSKY.
- scomparsa del controllo cosciente di MINZIONE e DEFECAZIONE.
- scomparsa della erezione EROGENA, permane unicamente quella riflessa.

La estrema corticalizzazione dei sistemi di controllo del movimento e di molte altre funzioni rende lo shock spinale ancor più tragico per l'uomo.

#### **EMISEZIONE E SINDROME DI BROWN SEQUARD:**

Difficilmente si possono avere fenomeni di emisezione midollare a seguito di un trauma, si registrano dei casi legati prevalentemente a fatti di guerra dove un proiettile può ledere anche solo una metà del midollo spinale. A prescindere da quale sia la causa, i sintomi sono i seguenti:

- EMIPARESI IPSILATERALE DELL'ARTO INFERIORE GENERALMENTE FLACCIDA: i fasci piramidali sono stati recisi a valle della decussazione.
- ANESTESIA IPSILATERALE PROFONDA DELL'ARTO INFERIORE.
- ANESTESIA TERMODOLORIFICA CONTROLATERALE.

#### **RIPARAZIONE DEL MIDOLLO SPINALE:**

le lesioni dal midollo spinale sono fenomeni relativamente comuni in relazione soprattutto ad incidenti stradali, in particolare possiamo distinguere:

- lesioni dirette.
- colpi di frusta.

gli approcci molecolari per la riparazione del midollo sono oggi oggetto di ricerche fondamentali, in particolare oggi sappiamo che:

- la microglia si comporta nei confronti della ferita come un fibroblasto, cioè tende a generare una CICATRICE.
- I neuroni recisi dallo shock potrebbero sviluppare nuove terminazioni per supplire alla perdita di quelle recise, ma LA MICROGLIA SECERNE DEI FATTORI SPECIFICI, detti fattori NO GO che inibiscono la proliferazione di tali strutture.

Una possibilità ad oggi presa in considerazione sarebbe quella di bloccare i fattori NO GO. Si è inoltre cercato tramite l'uso di pacemaker di supplire alla mancanza di ciclicità generata dalla lesione spinale.

## IL TONO POSTURALE:

la postura è quell'insieme di processi DINAMICI che condizionano la posizione del corpo nello spazio e delle sue reciproche parti CON LA CONSERVAZIONE DI UN ASSETTO CAPACE DI VINCERE LA FORZA DI GRAVITÀ. Il tono muscolare è fondamentale proprio per vincere la forza di gravità che spontaneamente tenderebbe a spingere le articolazioni a piegarsi.

Ciascun muscolo di per se stesso non presenta una natura fasica o tonica, il tono dipende fondamentalmente dalla innervazione:

- normalmente braccia e dita presentano una motilità FASICA innescata in risposta ad esigenze specifiche.
- Muscoli dell'addome, delle gambe e del torace, al contrario, presentano una motilità TONICA, sempre attiva anche se in misura differente.

Tutti i centri atti alla regolazione posturale in qualche modo SVOLGONO LA LORO AZIONE CONVERGENDO SU DUE SISTEMI:

- SISTEMA VESTIBOLO SPINALE legato ad ALFA MOTONEURONI.
- SISTEMA RETICOLO SPINALE legato a GAMMA MOTONEURONI.

Si tratta dei due sistemi fondamentali legati a questo tipo di processi, in particolare possiamo dire che fondamentalmente si collocano nelle regioni del TRONCO ENCEFALICO.

### **STUDIO DEL TONO POSTURALE NEL GATTO:**

Fu Sherrington il primo studioso a concentrarsi sullo studio relativo al tono posturale animale, in particolare studiò preparati animali DECEREBRATI cioè animali nei quali viene ESEGUITA UNA SEZIONE A LIVELLO DEI TUBERCOLI QUADRIGEMINI: a seguito di una tale lesione il gatto assume una posizione di IPERTONO POSTURALE DI TUTTI GLI ARTI e dei MUSCOLI DEL COLLO. Le medesime lesioni provocano nell'uomo una iperattivazione dei muscoli antigravitari che sono:

- ESTENSORI DELL'ARTO INFERIORE.
- FLESSORI DELL'ARTO SUPERIORE.
- MUSCOLI DEL DORSO, si parla di OPISTOTONO che emerge come una iperattività dei muscoli del dorso.

Sherrington procedendo nell'esperimento fece altri test:

- recisione a livello del ponte: si registra di nuovo un forte ipertono.
- recisione a livello del bulbo, al termine del dodicesimo nervo cranico, SI PARLA DI PREPARATO SPINALE ALTO: il quadro in questo caso cambia, con l'esclusione di tutti i centri superiori si ha lo shock spinale caratterizzato da una ipotonia completa.

Capiamo quindi come I CENTRI DI CONTROLLO DEL TONO POSTURALE SI COLLOCHINO TRA I DUE PREPARATI quello decerebrato, a livello dei tubercoli quadrigemelli, e quello spinale alto, a livello della base del tronco dell'encefalo.

Oggi sappiamo che i centri di controllo deputati a questo compito sono:

- LA FORMAZIONE RETICOLARE FACILITATORIA.
- LA FORMAZIONE RETICOLARE INIBITORIA.
- IL NUCLEO DI DEITERS.

Dove la sostanza reticolare inibitoria inibisce il tono muscolare, mentre gli altri due centri lo

stimolano: il risultato del tono posturale È UNA COMBINAZIONE DI QUESTI TRE CENTRI EFFETTORI. I tre centri ricevono chiaramente afferenze da destinazioni differenti:

- la formazione reticolare facilitatoria è riceve stimoli dalla periferia, dalle strutture muscolari e dalle strutture articolari.
- La formazione reticolare inibitoria riceve stimoli di derivazione CENTRALE cioè dalle strutture corticali e sottocorticali superiori come i nuclei della base e non solo.
- Il nucleo di deiters di fatto riceve afferenze a partire da:
  - CERVELLETTO.
  - SISTEMI VESTIBOLARI.

Il preparato DECEREBRATO ELIMINA L'INFLUENZA DI PROVENIENZA CORTICALE E SOTTOCORTICALE SULLA FORMAZIONE RETICOLARE INIBENTE E BLOCCA QUINDI TUTTI I PROCESSI DI INIBIZIONE DEL TONO: si ha quindi un ipertono dei muscoli antigravitari.

Il sistema RETICOLARE INIBENTE è inoltre ESSENZIALE PER L'INIBIZIONE DEL TONO POSTURALE DURANTE IL SONNO.

### **IL RUOLO DEL NUCLEO ROSSO:**

anche il NUCLEO ROSSO presenta una forte influenza in relazione alla ATTIVITÀ POSTURALE, in particolare in caso di mantenimento del nucleo rosso nel preparato si osserva una RIGIDITÀ ma DIFFERENTE con un tono meno significativo. La differenza tra i due tipi di rigidità è sostanziale:

- IL TAGLIO SOTTOCOLLICOLARE genera un ipertono estensorio CON ARTO RIGIDO: un arto di consistenza rigida presenta in ogni caso il cosiddetto RIFLESSO DI PHILIPPSON: se si forza la flessione dell'arto rigido questo, raggiunta una tensione massima, CROLLA e SI PIEGA. Il riflesso in questione è:
  - mediato dall'ORGANO MUSCOLOTENDINEO DEL GOLGI.
  - FONDAMENTALE PER IMPEDIRE LA ROTTURA DEL MUSCOLO.
  - È composto di un circuito di tre neuroni.
- IL TAGLIO CHE MANTIENE IL NUCLEO ROSSO anche in questo caso genera una spasticità, ma l'arto assume una CONSISTENZA CEREA, cioè non cede improvvisamente. Questo è dovuto al fatto che si ha una TENSIONE IPERTONICA DI TUTTI I MUSCOLI NON SOLO QUELLI ANTIGRAVITARI MA ANCHE QUELLI GRAVITARI.

### IL NUCLEO ROSSO NELL'UOMO:

Nell'animale il nucleo rosso presenta una funzione FLESSORIA NOTEVOLE che controbilancia parzialmente l'ipertono estensorio generato dalla recisione collicolare, NELL'UOMO RISPETTO AGLI ANIMALI IL NUCLEO ROSSO PRESENTA UNA FUNZIONE DIFFERENTE e diviene parte di circuiti di competenza cerebellare:

- si riducono le vie rubro spinali.
- si attiva un CIRCUITO composto di fasci:
  - rubro-olivo-cerebellari.
  - cerebello-interposito-rubro.

Questo circuito sicuramente è molto importante nel controllo del MOVIMENTO MA NON DELLA FLESSIONE DEI MUSCOLI ANTIGRAVITARI, NELL'UOMO IL CONTROLLO DEI FLESSORI È AFFIDATO AL FASCIO PIRAMIDALE non più al nucleo rosso. A dimostrazione di questa divergenza filogenetica si ricordi il RIFLESSO DI BABINSKI: nel momento in cui venga

leso il sistema piramidale si avrà un riflesso estensorio patologico del piede.

### **IL RUOLO DEI NUCLEI DELLA BASE:**

I nuclei della base, fondamentale componente del SEPOC, interagiscono con il sistema della FORMAZIONE RETICOLARE GAMMA ATTIVANTE di conseguenza lesioni a livello di questi nuclei fondamentali sono strettamente associate ad un ipertono da mancanza di inibizione.

### **IL RUOLO DEL CERVELLETTO:**

Il ruolo del cervelletto è molto differente nel modello animale e nel modello umano.

#### IL CERVELLETTO NELL'ANIMALE:

il cervelletto nell'animale risulta inserito in un circuito di INIBIZIONE DEI SISTEMI VESTIBOLARI e di conseguenza in un circuito inibente la attività dei muscoli antigravitari, l'animale DECEREBELLATO QUINDI presenta una iperstimolazione delle regioni vestibolari che porta ad una RIGIDITÀ DI TIPO ALFA DIPENDENTE legata ad una superattività delle efferenze vestibolo spinali.

È possibile determinare in un animale se sia presente una rigidità alfa o gamma dipendente (quindi di dipendenza dei gangli della base o del cervelletto) semplicemente recidendo le radici posteriori del midollo spinale: con la recisione di tali radici viene completamente persa la attività riflessa legata al tono generato dai motoneuroni gamma, se la rigidità è alfa dipendente, permane anche a seguito della recisione in questione, se la rigidità scompare, allora era di dipendenza del sistema gamma.

#### IL CERVELLETTO NELL'UOMO:

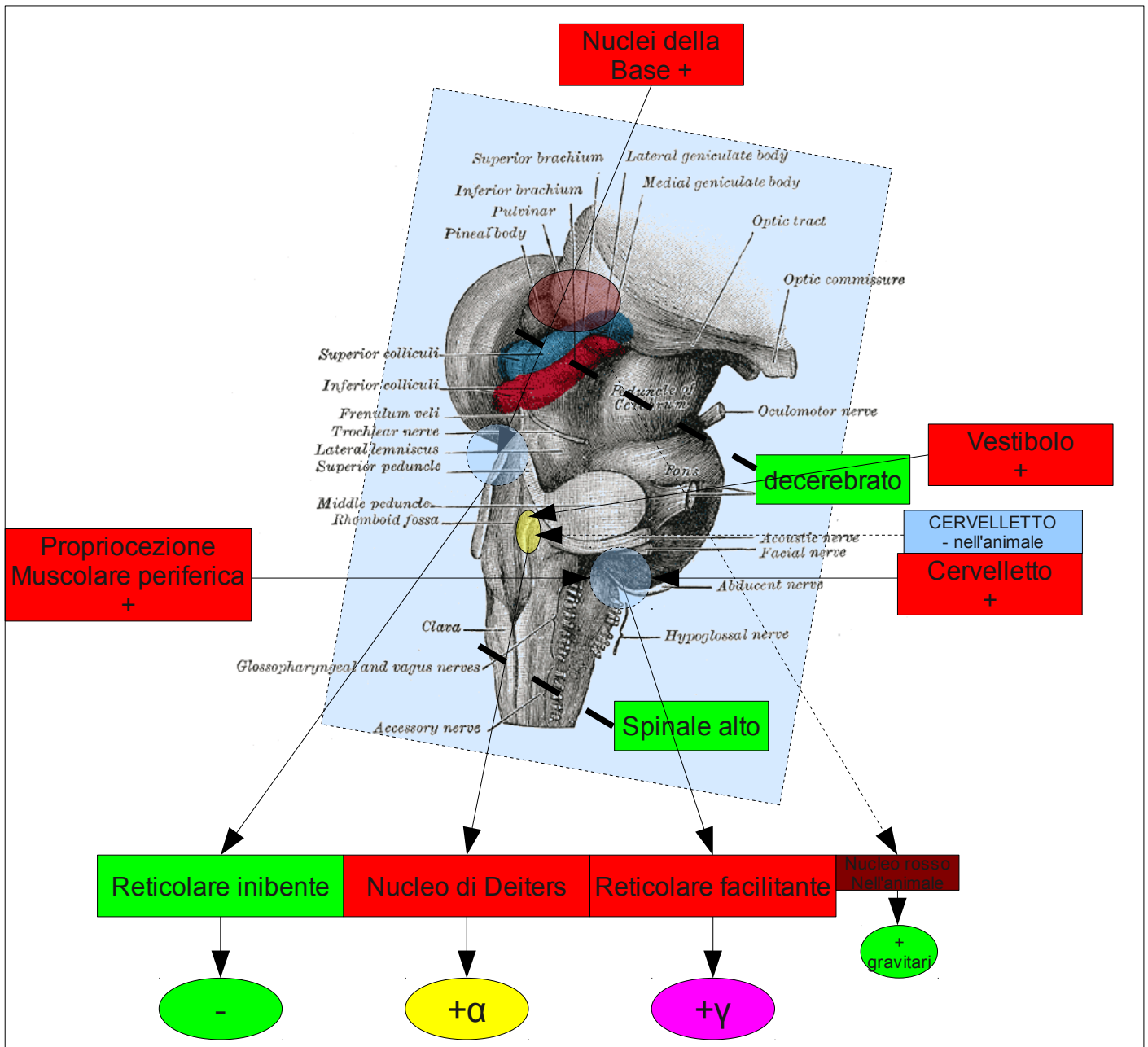
Il cervelletto nell'uomo presenta una funzione differente, risulta fortemente FACILITANTE il movimento e di conseguenza a seguito di disfunzioni dello stesso si assiste a:

- IPOTONIA MOLTO FORTE.
- ASINERGIA molto consistente.

il cervelletto è TONIGENO nell'uomo e svolge normalmente una azione di FACILITAZIONE TONICA DELLE VIE RETICOLO SPINALI<sup>1</sup>, in caso di lesione di queste strutture QUINDI, si assiste ad una DISGREGAZIONE DELL'ANELLO ALFA GAMMA di dipendenza, come sappiamo, reticolare.

---

<sup>1</sup> La azione tonica del cervelletto SI RISPECCHIA SU TUTTO IL SISTEMA NERVOSO non solo sulla formazione reticolare e assume il nome di EFFETTO ROSSI.



### IL RUOLO DEI FUSI NEUROMUSCOLARI:

i fusi neuromuscolari giocano un ruolo fondamentale nel controllo della attività tonica del muscolo come sappiamo, possiamo creare delle situazioni sperimentali che consentono di valutare la attività di questi particolari organi di senso. Come sappiamo i fusi presentano due tipi di fibre:

- PASSIVE sensibili solo sullo stiramento.
- DINAMICHE sensibili anche sulla velocità dello stiramento.

I recettori tendinei non presentano una tale precisione e costituiscono di fatto un sistema molto meno complesso.

Possiamo studiare il comportamento di questo tipo di organi in condizioni differenti, in particolare:

- PASSIVE STRETCH: in questo caso si stira passivamente il muscolo, naturalmente:
  - la sensibilità delle fibre dinamiche sarà molto elevata e la risposta efferente notevole.
  - La sensibilità delle fibre statiche sarà elevata, ma minore rispetto a quella delle fibre

dinamiche.

- L'organo muscolotendineo del golgi sarà fondamentalmente a riposo.
- **PASSIVE STRETCH WITH INTRAFUSAL MUSCLE CONTRACTION:** la situazione è identica alla precedente ma viene in questo caso aggiunta una CONTRAZIONE DELLE FIBRE INTRAFUSALI dipendente dalla attività dei motoneuroni GAMMA che INCREMENTANO LA SENSIBILITÀ DEL FUSO NEUROMUSCOLARE attivandosi ANCORA PRIMA DELLO STRETCH. Si parla di PREATTIVAZIONE GAMMA dipendente: si tratta di un fenomeno che genera una preattivazione dei motoneuroni alfa per cui la scarica di provenienza corticale agirebbe su una fibra già attivata da 50millisecondi, a prescindere dalla postura dell'individuo.
- **EXTRAFUSAL MUSCLE CONTRACTION:** si tratta di una situazione unicamente sperimentale per cui viene ad attivarsi il motoneurone alfa e non il motoneurone gamma, fondamentalmente il fuso subisce passivamente un accorciamento cui non è in grado di rispondere. La attività del fuso si interrompe per tutta la durata della contrazione del muscolo. Durante questa fase l'organo muscolotendineo del golgi risulta chiaramente fortemente attivo.
- **EXTRAFUSAL MUSCLE CONTRACTION WITH INTRAFUSAL MUSCLE CONTRACTION:** si tratta della situazione che fisiologicamente si realizza durante una contrazione muscolare, il muscolo si contrae e il fuso si contrae con lui. Durante questa fase l'organo muscolotendineo del golgi risulta chiaramente fortemente attivo.

Appare evidente da questo tipo di esperimenti che IL SISTEMA GAMMA È SEMPRE ATTIVO e che di conseguenza IL MUSCOLO SI CONTRAE SEMPRE SU UNA BASE DI ATTIVITÀ TONICA CHE PRESCINDE DALLO STATO DI ATTIVAZIONE CORTICALE DEL SISTEMA ALFA e dipende invece dal sistema gamma.

### **LE COMPONENTI SPINALI:**

#### RIFLESSO DI SHIFF SHERRINGTON:

il midollo stesso presenta delle componenti inibitorie rispetto alla attività del muscolo, si tratta di afferenze propriospinali provenienti dai recettori da stiramento dei muscoli DEGLI ARTI POSTERIORI DELL'ANIMALE che RISALGONO IL MIDOLLO FINO A RAGGIUNGERE IL SEGMENTO CERVICALE dove GENERANO UN EFFETTO INIBITORIO SIGNIFICATIVO RISPETTO AI MUSCOLI ESTENSORI. Il medesimo fenomeno si estrinseca tra ARTI SUPERIORI E ARTI INFERIORI. L'esistenza di tale fenomeno è nota in quanto un arto flaccido a seguito di una lesione viene acquisisce una notevole rigidità se vengono recise le terminazioni nervose che veicolano tale input.

#### IL TRASCORTICAL LOOP:

il transcortical loop è quel meccanismo che consente tramite la attivazione di strutture corticali di organizzare il sistema muscoloscheletrico in risposta ad una stimolazione che tende a far perdere l'equilibrio. Questo fenomeno è stato studiato in particolare in relazione alla attività del corpo posto su piattaforme mobili:

- **PIATTAFORMA DI DIMENSIONI NORMALI:** la piattaforma viene fatta muovere avanti e indietro e si osserva che si attiva un meccanismo di mantenimento dell'equilibrio basato sulla attività della articolazione tibiotarsica che diviene il perno di tutto il sistema.
- **PIATTAFORMA DI DIMENSIONI MINORI:** la piattaforma viene fatta muovere avanti e



indietro, in questo caso le dimensioni della base di appoggio sono tali da indurre una risposta differente basata sull'articolazione dell'anca che diviene perno di tutto il movimento.

LO STIMOLO funzionale a coordinare questo tipo di movimenti:

- VIAGGIA IN SENSO CRANIOCAUDALE.
- RAGGIUNGE il punto di stabilità fondamentale, sia esso la caviglia o l'anca, E NE GARANTISCE LA STABILITÀ.

Questo riflesso non è presente fin dalla nascita, il bambino ad un anno-un anno e mezzo per non cadere, infatti, è costretto a sorreggersi al tavolo, si tratta quindi un riflesso non propriamente innato, si sviluppa con il tempo. Complessivamente l'attuazione del transcortical loop richiede 100ms.

# 03-I SISTEMI MOTORI



## IL FASCIO PIRAMIDALE

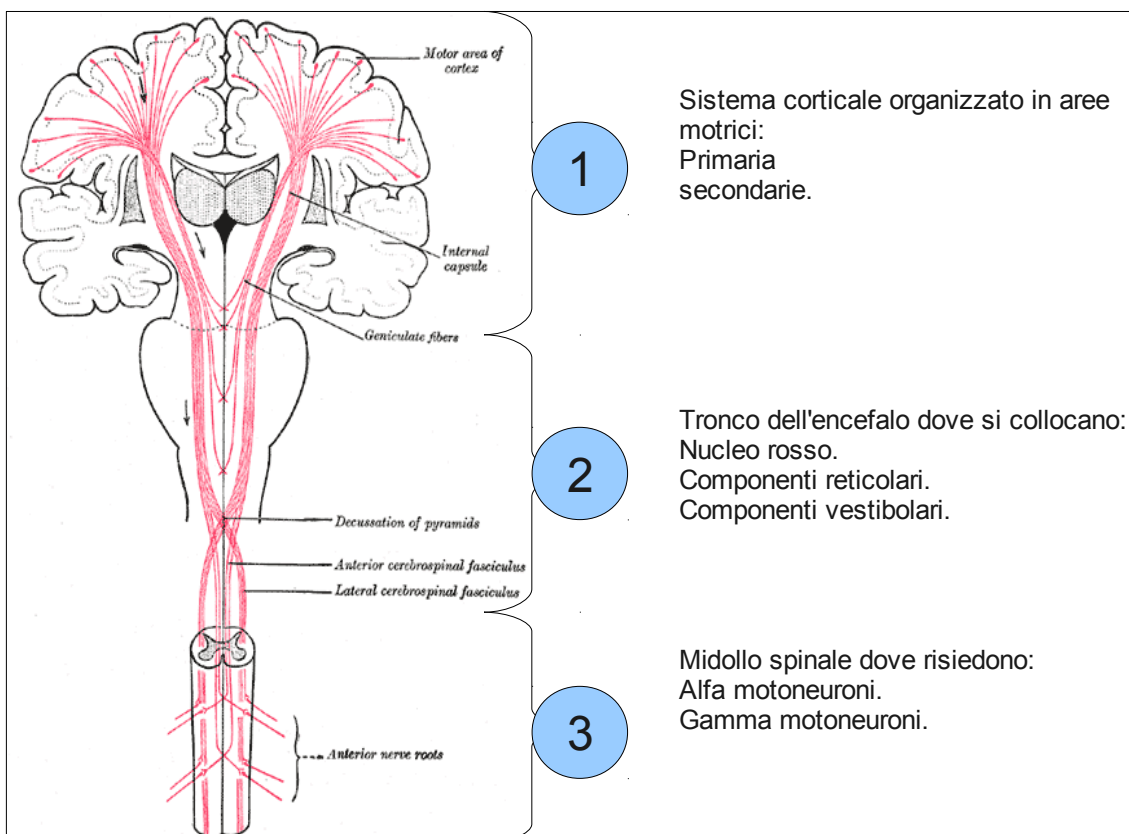
E possibile classificare i diversi atti motori compiuti dall'uomo su diverse basi di interpretazione, in particolare possiamo distinguere:

- **TIPI DI MOVIMENTI:**
  - atti motori riflessi innati come la suzione o il riflesso flessorio di difesa.
  - atti motori volontari, sono solo il 10% delle nostre attività quotidiane; si caratterizzano per un controllo soprasegmentario molto forte.
  - atti motori automatici, sono frequentissimi, come il guidare, pedalare, suonare strumenti.  
Si tratta di automatismi:
    - sequenziali.
    - modificati dall'apprendimento.
    - legati alla plasticità.in questo caso intenzionale è solo il piano motorio generale.
- **CARATTERI DEI MOVIMENTI:**
  - **ATTIVITÀ MOTORIE TONICHE** legate per esempio al mantenimento della postura, solitamente coinvolge muscoli assiali e prossimali.
  - **ATTIVITÀ MOTORIO DI TIPO FASICO** come il movimento.
  - **ATTIVITÀ MOTORIE DI TIPO RITMICO** come la deambulazione che prevedono fondamentalmente la attivazione di central pattern generators.
- **SEDE DEL MOVIMENTO:**
  - **MOTILITÀ ASSIALE** attività tonica di tipo posturale, coinvolge tronco cerebrale, sistema vestibolare e cervelletto.
  - **MOTILITÀ PROSSIMALE** presenta attività tonica e fasica e richiede sempre la fissazione prossimo assiale per dare stabilità al movimento.
  - **MOTILITÀ DISTALE** è caratteristica dei primati umani e non umani, comprende di fatto scrittura e attività motorie fini.
- **ORGANIZZAZIONE:**
  - elaborazione di un piano-preprogramma, in associazione soprattutto alla corteccia premotrice e alla attività del neocervelletto.
  - Elaborazione di un **PROGRAMMA** che comprende le aree motrici e il sistema piramidale e interessa il cervelletto in quanto riceve la copia efferente e controlla il movimento tramite sistemi a feedback.
  - **ESECUZIONE** tramite la attivazione muscolare.
  - **FEEDBACK** che interessa le vie spinocerebellari e il cervelletto.
  - **CORREZIONE** se necessaria attuata tramite talamo, corteccia ma soprattutto **CERVELLETTO**.
- **PARAMETRI:**
  - **POSIZIONE** percepita tramite i recettori articolari.
  - **FORZA** percepita tramite gli organi muscolotendinei del golgi.
  - **VELOCITÀ** percepita tramite i fusi neuromuscolari.
  - **ACCELERAZIONE** necessaria per la finalità del movimento (schiaffo-carezza).

## ORGANIZZAZIONE DEI SISTEMI MOTORI:

i sistemi motori nell'uomo fanno capo fundamentalmente a tre livelli dal punto di vista gerarchico, in particolare:

1. CORTECCIA CEREBRALE che con le sue funzioni organizzative si presenta come il livello più alto di questo sistema. A sua volta le aree corticali associate al moto possono essere classificate in:
  1. AREE MOTRICI PRIMARIE che di fatto inviano gli stimoli necessari alla esecuzione del movimento.
  2. AREE MOTRICI SECONDARIE che organizzano tutto il sistema relativo alla pianificazione del movimento che deve essere eseguito.
2. TRONCO ENCEFALICO che comprende di fatto:
  1. nucleo rosso.
  2. Componenti reticolari.
  3. Componenti vestibolari.
3. MIDOLLO SPINALE che con la sua attività riflessa e la capacità di coordinare la attività dei motoneuroni alfa e gamma rappresenta l'anello finale del sistema di controllo del



### ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA PIRAMIDALE:

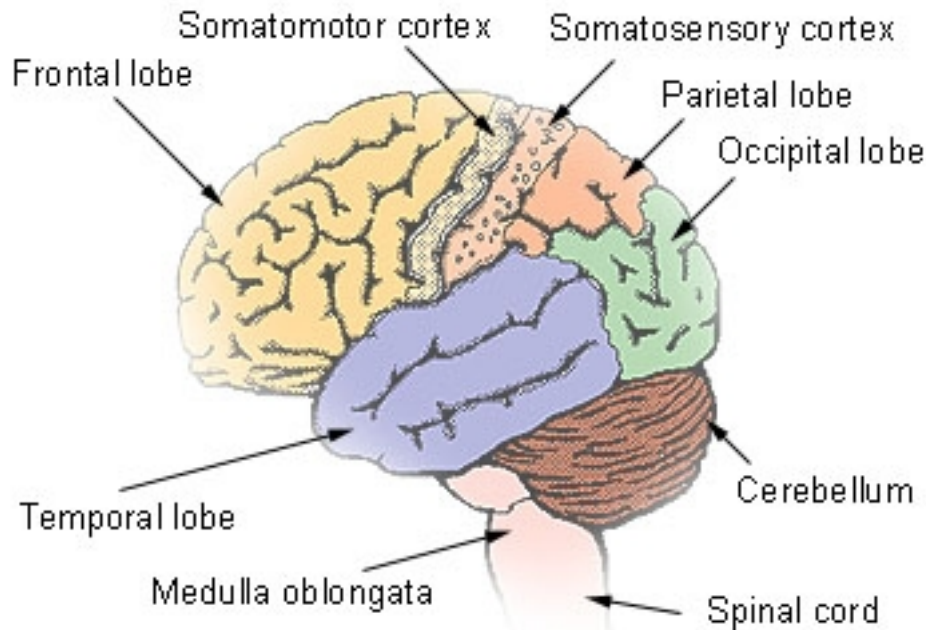
Il sistema piramidale è quel sistema di FIBRE CHE NASCE DALL'AREA MOTTRICE PRIMARIA composta in particolare da:

- aree PRECENTRALI situate immediatamente anteriormente alla scissura di Rolando, cioè le aree 4 e 6 di Brodmann.
- Aree POSTCENTRALI appartenenti al lobo parietale.

il sistema piramidale nel suo complesso è composto:

- per il 10% DI FIBRE DIRETTE: questo contingente di fibre è posseduto unicamente dai primati e risulta legato alla fine motilità dell'arto superiore. Nella realtà dei fatti questo particolare fascio si incrocia a livello del midollo spinale.
- Per il 90% DI FIBRE NON DIRETTE possedute da tutti gli animali dotati di sistemi piramidali.

Una grande quantità delle fibre discendenti si porta a livello dei NUCLEI DEI NERVI CRANICI, soprattutto ai nuclei naturalmente a carattere motorio.



### **Lobes of the cerebrum**

#### L'ORIGINE DEL SISTEMA PIRAMIDALE:

nell'uomo dalla corteccia cerebrale si dipartono 5 milioni di fibre appartenenti al fascio piramidale, di questi 5 milioni:

- 4 milioni PERMANGONO A LIVELLO DEL CRANIO.
- 1 milione VA A COSTITUIRE IL SISTEMA CORTICO SPINALE.

L'ORIGINE EFFETTIVA DI TUTTE QUESTE FIBRE NELL'UOMO è così organizzata:

- PER IL 60% provengono DALL'AREA 4 GAMMA: si tratta dell'area prerolandica della circonvoluzione precentrale del lobo frontale.
- PER IL 20% DALL'AREA 6, area premotoria.
- PER IL 20% ALLE AREE POSTROLANDICHE, cioè le AREE 1-2-3, quindi aree sensitive.

Fondamentalmente il sistema piramidale trae la sua origine dalle zone ROLANDICHE e PERIROLANDICHE quindi.

#### **FUNZIONI DEL SISTEMA PIRAMIDALE:**

Una tale organizzazione è giustificata unicamente dalle tre fondamentali funzioni che tale fascio assume nella organizzazione dei sistemi motori:

- controllo della motilità fine dei muscoli distali e di quelli associati ai nervi cranici.
- CONTROLLO DELLE AFFERENZE AL SISTEMA CORTICALE di provenienza periferica.
- Stimolazione di un continuo stato di TONO muscolare associata, per ovvie ragioni funzionali, a neuroni di piccolo calibro.

la via piramidale è essenziale ai movimenti di precisione in tutte le sue diverse forme e funzionalità:

- la presa ad uncino.
- La presa a forbice.
- La presa a cinque dita.
- La presa a due dita.
- La presa serrata.
- La presa a disco.
- La presa a sfera.

#### IL GRASPING:

l'afferrare è sicuramente l'azione più tipica del primate e di alcuni insettivori mentre manca completamente nei carnivori e negli erbivori per i quali l'arto serve per correre, negli uccelli dove serve invece per volare e nei nuotatori dove serve per nuotare. Nell'uomo in particolare il grasping è sicuramente la funzione principale cui è deputato l'arto superiore che si presenta **COMPLETAMENTE ASPECIALIZZATO**. L'opponibilità del POLLICE È UNA PECULIARITÀ DELL'UOMO è l'unico animale capace di farlo, a dimostrazione dell'importanza di tale funzione si ricordi che il fascio piramidale veicola delle fibre funzionali a stimolare l'attività delle ghiandole sudoripare soprattutto della mani che è fondamentale per innescare i meccanismi che consentono all'individuo di afferrare oggetti. In linea generale ricordiamo che:

- la sudorazione della mani e dei piedi (a volte anche del viso) presenta un controllo LIMBICO PIRAMIDALE.
- La sudorazione del resto del corpo presenta un controllo specificamente TERMICO.

#### LA FUNZIONE REGOLATIVA DEL FASCIO PIRAMIDALE:

Come accennato in precedenza ricordiamo che fondamentalmente quattro dei cinque milioni di fibre che compongono il sistema del fascio piramidale permangono all'interno della scatola cranica ed emanano collaterali a una enorme quantità di strutture differenti:

- gangli della base.
- Amigdala.
- Talamo.
- Nucleo gracile.
- Nucleo cuneato.
- Collicoli superiori.

Si tratta in ogni caso di **VIE CORTICIPETE SULLE QUALI IL FASCIO PIRAMIDALE ESERCITA UNA AZIONE DI CONTROLLO**: tale fascio, come si accennava, rappresenta un filtro rispetto a quanto giunge all'encefalo. Fondamentalmente si tratta di un sistema a feedback per cui:

- il fascio piramidale origina dalle aree perirolandiche.
- Il fascio piramidale controlla quello che va alle aree perirolandiche.

Il fascio inoltre utilizza come neuromediatore il **GLUTAMMATO SU RECETTORE AMPA**, si tratta del recettore più utilizzato in assoluto a livello del sistema nervoso centrale.

### LA FUNZIONE TONICA DEL FASCIO PIRAMIDALE:

il tono piramidale che, come accennato in precedenza, è fondamentale per il tono di tutto il sistema muscolare, è in gran parte generato dalla AZIONE TONICA FACILITANTE DEL CERVELLETTO SULLA CORTECCIA CEREBRALE.

### L'EVOLUZIONE DEL FASCIO PIRAMIDALE:

il fascio piramidale passando dai diversi mammiferi verso lo scimpanzè per arrivare all'uomo tende ad incrementare nettamente in dimensioni, in particolare possiamo dire che LA EVOLUZIONE DELLA FUNZIONE PIRAMIDALE È STATA ACCOMPAGNATA DA UNA PARALLELA EVOLUZIONE DELLA FUNZIONE DEL NUCLEO ROSSO che:

- nell'animale, come visto a proposito del controllo posturale, presenta una funzione flessoria.
- Nell'uomo presenta una funzione associata alla regolazione del movimento in collaborazione con il cervelletto.

Quindi mentre le vie rubrospinali tendono a sparire, le vie corticospinali incrementano decisamente in numero e importanza fino fondamentalmente a sostituirle. A dimostrazione di questo si ricordi il riflesso di Babinsky.

### LA SOVRAPPOSIZIONE SOMATOTOPICA E LE MAPPE:

lungo la circonvoluzione prerolandica, i neuroni del fascio piramidale, che controllano i movimenti delle diverse parti del corpo, non sono disposti in modo casuale, ma secondo un ordine che tiene conto di quello che è il cosiddetto principio di economia per cui si sceglie la via più breve per raggiungere il target ovviamente, MA IN QUESTO CASO IL PRINCIPIO DI ECONOMIA SI BASA SU UN CONCETTO FUNZIONALE, non su un concetto spaziale; per esempio la priorità del primate è quella di portare l'alimento alla bocca, le aree di controllo delle dita e delle mani devono essere quindi vicine a quelle della bocca<sup>1</sup>.

La medesima organizzazione funzione si può rinvenire nelle mappe sensitive, in particolare relativamente alla organizzazione della sensibilità facciale: la superficie del cranio è solo il 20% della superficie dell'intero corpo ma occupa il 50% della superficie corticale dell'area sensitiva primaria.

### MAPPE E RAPPORTI INTERPERSONALI:

È significativo ricordare il fatto che LE MAPPE SONO PRESENTI UNICAMENTE NEI MAMMIFERI ALLATTANTI: l'allattamento e l'imprinting sembra siano fenomeni fondamentali a riguardo. È importante inoltre ricordare un dettaglio importante relativamente alla organizzazione della MAPPA MOTORIA: questa risulta capovolta per tutte le parti del corpo tranne che per la faccia dove non si osserva il fenomeno di inversione. Questa particolarità dipende probabilmente dal fatto che l'arrangiamento delle parti della faccia è qualcosa di più complesso rispetto alla organizzazione segmentaria del midollo spinale e prevede nello sviluppo delle complesse rotazioni e inversioni.

### **LE MAPPE:**

la somatotopia, come si accennava in precedenza, è un sistema estremamente diffuso nel nostro organismo, in particolare:

- tutti i sensi presentano una mappa eccetto l'olfatto.
- nel cervelletto abbiamo TRE MAPPE SOMATOPICHE di cui una invertita la cui presenza è

---

<sup>1</sup> Nell'uomo tutti i sensi eccetto l'olfatto presentano un RELAY TALAMICO e una MAPPA SOMATOTOPICA: tutte le mappe sono organizzate in senso funzionale.

fondamentale per la funzionalità del sistema cerebellare.

- Ad oggi possiamo dire che esistono:
  - 4 omuncoli sensitivi.
  - 3 omuncoli motori.

Tutte le mappe sensitive e motorie, sia quella umana che quelle animali, sono organizzate sulla base di concetti di economia per cui le parti maggiormente sensibili sono le più rappresentate. Per quanto riguarda le aree somatestesiche:

- le maiale la parte più rappresentata è sicuramente il grugno.
- Nel cavallo la parte più rappresentata è la regione del naso.

### LE MAPPE CORTICALI:

L'omuncolo motorio dell'area motrice primaria è, come sappiamo, controlaterale, inoltre è caratteristico dell'uomo e degli scimpanzè che oltre alla progressione longitudinale della mappa lungo il solco centrale, per l'arto superiore ESISTE UNA MAPPA A NIDO specifica:

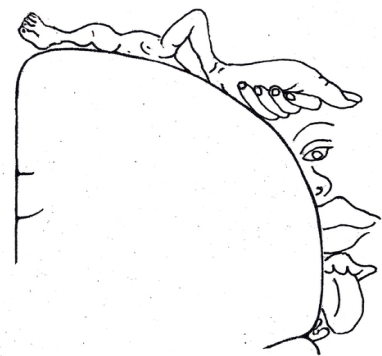
- nella parte centrale troviamo le dita.
- andando verso l'esterno il polso.
- quindi il gomito.
- infine la spalla.

L'esistenza di questa peculiare mappa aggiuntiva risulta particolarmente visibile nella marcia Jacksoniana della EPILESSIA: il focolaio epilettico si manifesta a partire dalla mano verso le parti sempre più prossimali dell'arto superiore fino a raggiungere eventualmente la spalla.

### LA MAPPA SENSITIVA DEL NUCLEO TALAMICO:

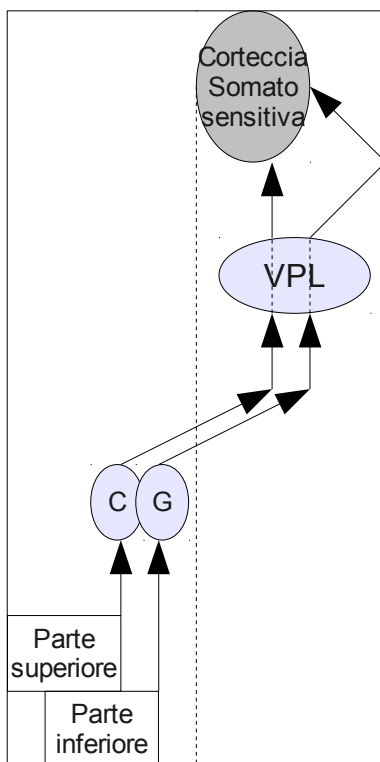
incrociando a livello delle piramidi bulbari le fibre nervose di derivazione dei nuclei gracile e cuneato SI PORTANO AL VPL IN MODO SIMMETRICO, quanto era disposto all'esterno si porta verso l'interno e viceversa. Una volta raggiunto il relay talamico quindi:

- medialmente al VPL si trovano le proiezioni del cuneato che sono TORACOCERVICALI e si presentavano esterne nella loro ascesa lungo il midollo.
- lateralmente la VPL si trovano le proiezioni del gracile che sono LOMBOSACRALI e che si presentavano interne nella loro ascesa lungo il midollo.



La simmetria quindi, se pur invertita, viene mantenuta. A questo punto rispetto al nucleo talamico, le fibre di direzione corticale non possono che USCIRE VENTRALMENTE per portarsi verso l'altro, di conseguenza:

- quanto si colloca MEDIALMENTE nel VPL si porta IN BASSO SULLA CORTECCIA e corrisponde di fatto alle componenti di derivazione del nucleo cuneato.





- quanto si colloca LATERALMENTE nel VPL si porta invece IN ALTO e corrisponde di fatto alle componenti di derivazione del nucleo gracile.

### **LA PLASTICITÀ DELLE MAPPE:**

#### **LE MAPPE NEL RATTO:**

Nel ratto le vibrisse rappresentano uno straordinario meccanismo funzionale al tatto attivo: il movimento continuo delle vibrisse consente la individuazione di onde che si propagano nell'aria; il medesimo meccanismo vale per il gatto, il cane e tutti gli animali dotati di questo peculiare organo di senso. Il meccanismo è di fatto simile a quello dell'ACTIVE TOUCH: le vibrisse sono mosse secondo una certa frequenza e direzione dall'animale, lo stimolo esterno può influenzare in modo differente la attività di oscillazione. Le vibrisse proiettano nel ratto ad un'area sensitiva organizzata in modo particolare: cinque file di piccoli nuclei distinti la cui individuazione è stata possibile utilizzando amminoacidi marcati che viaggiano fisiologicamente in senso anterogrado dal recettore verso il centro nervoso. Attraverso test di stimolazione è stato poi possibile determinare come **OGNI VIBRISSA HA UNA SPECIFICA RAPPRESENTAZIONE CORTICALE.**

Se ad un ratto appena nato si tolgono file di vibrisse e si lascia che il ratto stesso si sviluppi, con l'inserzione dell'amminoacido marcato si osserva che:

- manca la fila di nuclei a livello encefalico relativa alle vibrisse rimosse.
- si sono sviluppati in modo decisamente significativo i nuclei vicini.

Si tratta di un fenomeno di **INCREMENTO DEI TARGET**: i nuclei ampliatisi **SONO STATI COLONIZZATI DA QUELLI LIMITROFI.**

Eseguendo esperimenti simili è possibile inoltre osservare che:

- eliminando file verticali di nuclei, si osserva il medesimo fenomeno ma per nuclei disposti in senso verticale.
- eliminando tutte le file, si eliminano semplicemente tutti i nuclei encefalici, la lesione è, naturalmente, non recuperabile.

Capiamo quindi come le **MAPPE SIANO ESTREMAMENTE PLASTICHE** e il **LORO SVILUPPO DIPENDA DA EVENTUALI IMPUT DI DERIVAZIONE AMBIENTALE.**

#### **LE MAPPE NEL PRIMATE:**

Analogamente a quanto avviene per le aree sensitive nel ratto, è possibile individuare specifiche aree sensitive relative alle dita del primate. Una volta eseguita tale operazione è possibile utilizzare un impianto di questo tipo: un disco con un foro dall'altra parte del quale si colloca una spazzola mobile. Il dito della scimmia viene posto nel foro e stimolato, in particolare si esegue una operazione di questo tipo:

- la scimmia inserisce il dito indice che viene spazzolato.
- Riceve una ricompensa.
- La scimmia inserisce il dito medio che viene spazzolato.
- Riceve una ricompensa.

L'operazione viene eseguita alternativamente per le due dita. **DOPO DUE MESI SI OSSERVANO LE STESSE AREE SENSITIVE ASSOCIATE ALLE DUE DITA** e si scopre che esse sono incrementate **IN DIMENSIONI**: è aumentata la arborizzazione dendritica stessa.

**LA FORMAZIONE DELLE MAPPE** sembra sia legata alla attività di specifiche molecole di segnalazione di provenienza corticale: la specificità di questo sistema è estremamente elevata.

### **LA PROIEZIONE ALL'ESTERNO DELLE SENSAZIONI:**

una puntura di spillo viene percepita come tale nel luogo della puntura dopo circa 20-25ms, il tempo di arrivare alla corteccia e di generare la sensazione che viene proiettata alla sede della lesione, per la percezione di uno stimolo luminoso sono necessari invece 50ms: a seconda della complessità che le diverse vie, dolorifica, tattile, visiva, uditiva e molte altre, presentano, il tempo

necessario allo stimolo per raggiungere la corteccia ed innescare un dato stimolo sarà differente.

LA PERCEZIONE di una SENSAZIONE varia molto in relazione anche alla ATTIVITÀ RECETTORIALE, I RECETTORI tattili, infatti, si possono utilizzare in due modi:

- passivo quando si subisce una qualsiasi sensazione.
- attivo quando si compie un movimento, una azione funzionale alla percezione di qualcosa.

Questo risulta particolarmente evidente nella LETTURA IN BRAILLE: un individuo ceco non comprende quanto scritto su una piastra in braille se non la analizza con una attenzione specificamente rivolta alla percezione di tali stimoli.

#### **LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA:**

Si tratta di una sindrome per cui il paziente, una volta perso l'arto a seguito di un trauma, continua a percepire sensazioni di provenienza di quell'arto; generalmente questa sindrome si applica per esempio alla perdita della mano:

- SULLA SUPERFICIE PALMARE fondamentalmente la innervazione è di competenza del nervo mediano e del nervo ulnare.
- SULLA SUPERFICIE DORSALE fondamentalmente la innervazione è di competenza di diversi nervi tra cui sicuramente ricordiamo RADIALE E ULNARE.

A seguito di una lesione del nervo MEDIANO terminano le afferenze sensitive al sistema nervoso centrale provenienti da gran parte del palmo della mano. A livello clinico:

- stimolo subito la mano e non ottengo risposta.
- stimolo dopo tre mesi la mano, ottengo una risposta di COMPETENZA DEL NERVO RADIALE.

Come sappiamo la plasticità della mappa è un fenomeno molto importante e IN QUESTO CASO GIOCA UN RUOLO FONDAMENTALE LA LIBERAZIONE DA PARTE DELLE FIBRE NERVOSE RECISE DI FATTORI DI CRESCITA CHE STIMOLANO LA GENERAZIONE DI NUOVI CIRCUITI NERVOSI.

Una particolarità dell'arto fantasma è sicuramente legata alla sensazione che è in grado di evocare che risulta estremamente vivida e precisa, soprattutto se associata ad un forte dolore come avviene spesso. Un arto fantasma:

- nel momento in cui l'individuo sia seduto o sdraiato, viene percepito come semplicemente disteso lungo il fianco o comunque in una posizione normalmente passiva.
- nel momento in cui l'individuo stia camminando viene percepito come funzionante: il braccio si muove con il corpo del paziente in modo coordinato e la gamba si distende e si flette nelle diverse fasi della deambulazione.
- a volte l'arto fantasma viene percepito in posizioni insolite e la forza della sensazione è tale che spesso l'individuo si comporta come se l'arto fosse fisicamente presente: si sposta passando attraverso una porta per evitare che sbatta sullo stipite, non si gira nel letto perché la posizione dell'arto lo impedisce ecc...

Un arto fantasma può di fatto percepire numerosissime diverse sensazioni, sicuramente tra le più significative tuttavia SICURAMENTE C'È IL DOLORE: il dolore legato all'arto fantasma può essere descritto dal paziente in modi molto diversi dal bruciore alla compressione, e può presentarsi sia in forma lieve o grave, sporadica o costante.

Altre caratteristiche che contribuiscono a definire la forza della sensazione legata all'arto fantasma sono le seguenti:

- l'utilizzo di una protesi viene visto unicamente come L'INDOSSARE UN GUANTO o un CALZINO.
- l'arto fantasma, anche quando viene percepito nelle posizioni più diverse ed insolite, viene sempre e comunque DEFINITO INEQUIVOCABILMENTE PROPRIO.

#### **AVULSIONE DEL PLESSO BRACHIALE:**



incidenti particolarmente violenti possono provocare il distacco completo delle radici nervose del plesso brachiale dal midollo spinale con conseguente perdita totale della innervazione del braccio. A seguito di tale trauma molto spesso si sviluppa un ARTO FANTASMA che:

- risulta dal punto di vista percettivo coincidente con il braccio privo di sensibilità presente: se il paziente vede il braccio muoversi, percepisce il braccio fantasma in movimento.
- se il paziente chiude gli occhi, il braccio reale stimolato non dà vita a sensazioni nell'arto fantasma che viene percepito come fermo.
- la rimozione dell'arto inutilizzabile non dà sollievo a quelli che possono essere i dolori provenienti dall'arto fantasma.

#### SPIEGAZIONI POSSIBILI:

molto sono state nel corso dei primi anni di studio le spiegazioni offerte per fenomeni di questo tipo, molte tuttavia nel tempo sono state smentite da ricerche maggiormente approfondite.

#### IL NEUROMA:

inizialmente si pensava che la causa del dolore e della percezione dell'arto dipendesse dalla presenza di terminazioni nervose recise periferiche: queste terminazioni crescendo e formando dei noduli detti NEUROMI sarebbero capaci di generare attivamente impulsi dolorifici verso il sistema nervoso. L'ipotesi venne smentita dall'evidenza che anche a seguito della rimozione del neuroma o addirittura della recisione delle radici nervose del midollo spinale, il dolore riemergeva nell'arco di qualche mese.

#### I NEURONI DEL MIDOLLO SPINALE:

seconda spiegazione proposta fu relativa al fatto che i neuroni sensitivi del midollo spinale, privi di afferenze sensitive, cominciarono a scaricare verso la corteccia in modo anomalo generando impulsi dolorifici. Questa ipotesi fu smentita dall'evidenza che ANCHE INDIVIDUI CHE HANNO SUBITO UNA RECISIONE COMPLETA DEL MIDOLLO SPINALE a livello CERVICALE continuano a percepire dolore proveniente dalla propria gamba fantasma.

#### TEORIA DELLE FIBRE ASSOCIATIVE:

questa teoria sorse nel momento in cui si cominciarono ad analizzare le regioni della corteccia somatosensitiva primaria: ci si accorse che nei pazienti privati di un arto e che presentanti la sintomatologia dell'arto fantasma, determinate zone della corteccia erano iperattive e si collocavano nelle aree a livello delle quali non dovevano essere presenti input in quanto, appunto, erano assenti le stimolazioni nervose in arrivo dalla periferia, queste cellule, inoltre, rispondevano anche a stimoli di provenienza differente rispetto alle aree di riferimento specifiche: molto spesso rispondevano infatti a stimoli di provenienza facciale o del collo.

#### TEORIA DELLA MATRICE:

ultima delle teorie proposte per spiegare l'origine di questa patologia prevede la postulazione dell'esistenza di una NEUROMATRICE, una rete neuronale, funzionale a:

- identificare il corpo come un intero, un insieme.
- identificare le diverse componenti dell'insieme come proprie.

L'operatività di questo sistema anche in assenza di terminazioni nervose di provenienza periferica, genererebbe di fatto la sensazione dell'arto fantasma. Le strutture nervose che parteciperebbero alla costituzione di questa MATRICE sarebbero quindi:

- LA CORTECCIA SOMATOSENSITIVA PRIMARIA sicuramente.
- LA VIA CHE CONNETTE LA FORMAZIONE RETICOLARE CON IL SISTEMA LIMBICO e che consente di evocare quelle sensazioni caratteristicamente percepite dal paziente quali piacere e dispiacere dall'arto fantasma.
- REGIONI ASSOCIATIVE CORTICALI essenziali per la PERCEZIONE DELL'IO e del PROPRIO (self): si tratterebbe in particolare di regioni del lobo parietale.

Questo sistema insomma provvede ad aggiungere alla sensazione in arrivo dalla periferia una sorta di firma, una rassicurazione del fatto che la SENSAZIONE PROVIENE DA QUALCOSA DI PROPRIO.

È ancora in discussione quale sia la natura di questa matrice, se GENETICA o LEGATA ALLA ESPERIENZA, sicuramente è importante ricordare che:

- individui che fin dalla nascita sono privi di un arto, ne percepiscono il fantasma anche se di fatto l'arto in questione non è mai stato presente.
- il dolore di un arto fantasma molto spesso è identico al dolore legato alla patologia che ha portato alla rimozione dell'arto: questo suggerisce che il sistema della neuromatrice sia quantomeno influenzato dagli eventi.

#### IL DOLORE ASSOCIATO ALL'ARTO FANTASMA:

Il dolore associato all'arto fantasma può presentare natura molto differente:

- può essere identico, come accennato, al dolore associato alla patologia che ha imposto la rimozione dell'arto.
- può presentarsi come un bruciore molto forte legato ad un netto incremento della frequenza di scarica dei neuroni della neuromatrice che scaricano a frequenza elevata.
- può presentarsi come un dolore CRAMPIFORME legato probabilmente al fatto che LA NEUROMATRICE percependo che non è presente uno stimolo motorio, stimola le aree motrici associate allo specifico arto: lo stimolo motorio porta ad un incremento della attività corticale che non si traduce in un movimento, che chiaramente è impossibile, che a sua volta porta ad una percezione dolorifica crampo-simile.

L'arto fantasma visto sotto questo punto di vista potrebbe suggerire nuovi e interessanti stimoli nello studio delle strutture somatosensitive e potrebbe aiutare a definire in modo più preciso la differenza tra una sensazione e una percezione.

A 10 anni dal trauma generalmente i neuroni associati a quella specifica parte della corteccia muoiono e di conseguenza la sensazione scompare.

#### ORGANIZZAZIONE CORTICALE:

Furono le esperienze di Penfield a dare un primo quadro di quale fosse l'organizzazione dell'area motrice primaria, fondamentalmente tramite la stimolazione elettrica delle aree motrici il chirurgo realizzò che:

- il controllo del moto presenta una organizzazione controlaterale.
- La dimensione delle diverse aree è proporzionale alla finezza del movimento richiesto a quella specifica regione del corpo.

Nodo focale delle analisi di Sherrington riguardo al fascio piramidale e alla organizzazione corticale del movimento è relativo alle modalità in cui la corteccia pensa i movimenti che esegue, se la coordinazione avviene tra singoli muscoli, o se il movimento di fatto è già presente nella sua interezza a livello corticale. Oggi sappiamo che l'organizzazione corticale del moto presenta una ORGANIZZAZIONE A MOSAICO per cui la corteccia PENSA IN TERMINI DI MUSCOLI SIMILI, MA LI COORDINA A CREARE UN QUADRO COMPLETO E COMPRESIBILE funzionale alla genesi del movimento. Questa teoria è rafforzata dalle moderne osservazioni relative a micostimolazioni corticali per cui:

- la corteccia è organizzata per GRUPPI MUSCOLARI limitrofi.
- Le stimolazioni di date specifiche aree a livello corticale sono in grado di scatenare fenomeni di coordinazione basati sulla presenza di:
  - collaterali che possono andare ad attivare regioni VICINE e LONTANE a quelle stimulate.
  - Fenomeni di FACILITAZIONE che INTERESSANO REGIONI LIMITROFE a quelle

stimolate.

- Si possono anche spesso individuare fenomeni di inibizione che bloccherebbero la trasmissione rispetto a muscoli antagonisti al movimento che si intende generare.

STUDI DI STIMOLAZIONE inoltre rilevano un fenomeno interessante PER CUI GENERATO UN MOVIMENTO IN MODO ARTIFICIALE CON UNO STIMOLO ELETTRICO, NON È POSSIBILE GENERARLO DI NUOVO, si parla di INSTABILITÀ DEI PUNTI CORTICALI per cui l'area di stimolazione per ottenere un medesimo movimento CAMBIA.

#### **LESIONI DEL FASCIO PIRAMIDALE:**

L'ablazione corticale localizzata sperimentale di un solo lato produce nei primati superiori i seguenti sintomi durante la fase acuta:

- paralisi dei muscoli della metà opposta del corpo ovviamente.
- flaccidità degli arti emiplegici: la perdita del tono muscolare è legata ad una perdita di attività dell'anello alfa-gamma.
- scomparsa controlaterale dei riflessi monosinaptici e polisinaptici: questo peculiare fattore potrebbe essere associato alla corticalizzazione di dati impulsi che in altri animali possono essere invece associati unicamente al midollo spinale.
- comparsa controlaterale dei riflessi patologici, soprattutto il riflesso di Babinsky è caratteristico di lesioni del fascio piramidale.

#### **LA LESIONE DEL FASCIO CORTICOSPINALE:**

si tratta del milione di fibre che vengono lese, è gravissime nell'uomo e molto meno grave nel gatto per esempio che dopo 24 ore riprende a camminare. Per quanto riguarda la lesione nell'uomo questa si manifesta sostanzialmente con:

- perdita dei movimenti fini.
- bradicinesia.
- Astenia.

### **INFLUENZE PIRAMIDALI SULLE STRUTTURE SEGMENTARIE SPINALI:**

il sistema piramidale discendendo dalla corteccia prende relazione con i sistemi motori propri del midollo spinale su cui esercita una influenza fortissima. Come sappiamo il pool neuronale del midollo spinale si organizza in due categorie:

- alfa motoneuroni.
- Gamma motoneuroni.

Il fascio piramidale agisce tramite sinapsi STIMOLATORIE ed INIBITORIE organizzate tra loro generando un complesso di ECCITAZIONE E INIBIZIONE che smistato correttamente genera il movimento fine e coordinato caratteristico delle nostre estremità distali.

Nella deambulazione il fascio piramidale gioca un RUOLO FONDAMENTALE: come il nucleo rosso negli animali inferiori, il fascio piramidale ha il compito di INIZIARE STIMOLANDO IL PROCESSO DI FLESSIONE DELLA GAMBA L'ATTO DELLA DEAMBULAZIONE.

### **INFLUENZE PIRAMIDALI SULLE STRUTTURE SOTTOCORTICALI:**

il fascio piramidale entra in relazione con NUMEROSISSIME STRUTTURE SOTTOCORTICALI e ne influenza notevolmente la attività, in particolare ricordiamo:

- NUCLEI DELLA BASE essenziali per il controllo del movimento.
- TALAMO sia specifico che aspecifico, sia i nuclei ventrali che mediali. TALI AFFERENZE AL TALAMO INIBISCONO LA ATTIVITÀ DEI NEURONI TALAMICI e

di fatto PRESENTANO UN CONTROLLO A FEEDBACK SULLA LORO ATTIVITÀ.

- NUCLEO ROSSO da recenti esperienze di microstimolazione sappiamo che:
  - viene attivato nella attuazione di movimenti rapidi delle mani.
  - È interposto nelle vie corticocerebellari.
- CERVELLETTO con il quale il fascio piramidale comunica tramite fibre cortico olivari dirette alla oliva inferiore e corticopontine dirette al ponte. Dal ponte originano poi le fibre muscolari e dall'oliva le fibre rampicanti.
- SOSTANZA RETICOLARE utili nella regolazione della attività gamma.
- NUCLEO DI GOLL E BURDACH: tale nucleo è coinvolto in modo molto evidente in processi di percezione delle sensazione di provenienza periferica, il fascio piramidale in questo caso agisce, come avviene nel talamo, nel CONTROLLO DELLE AFFERENZE AI CENTRI SUPERIORI.

### **ORGANIZZAZIONE CORTICALE DEL FASCIO PIRAMIDALE:**

Abbiamo visto come il fascio piramidale presenti funzioni fondamentali non solo in senso efferente (motilità distale e controllo del tono) ma anche in senso afferente per le influenze che presenta con centri sottocorticali come talamo e nucleo di Goll e Burdach: le interazioni a livello della corteccia devono essere quindi estremamente complesse. A prescindere da questo:

- LE EFFERENZE che compongono il fascio piramidale PARTONO DAL QUINTO STRATO DELLA CORTECCIA CEREBRALE e risultano, come abbiamo visto, organizzate in un sistema a mosaico.
- LE AFFERENZE, che possono essere sia SPECIFICHE che ASPECIFICHE, RAGGIUNGONO DIVERSI STATI DELL'ENCEFALO.

Un aspetto da prendere in considerazione nella analisi della organizzazione del fascio piramidale è sicuramente il fatto che i neuroni motori che attivano il movimento, devono ricevere uno stimolo di ritorno che testimoni l'effettivo risultato della azione, quindi ESISTONO DELLE FIBRE DI COLLEGAMENTO TRA LE DUE ZONE PRE E POST ROLANDICA essenziali per:

- coordinare lo stimolo motorio con lo stimolo PROPRIOCETTIVO muscolare e articolare.
- Coordinare lo stimolo motorio con lo stimolo TATTILE in arrivo dalla periferia.

### **LE AREE MOTORIE SECONDARIE:**

si tratta di tutte quelle aree deputate ai processi di programmazione del movimento, in particolare comprendono:

- area motrice supplementare.
- Corteccia premotoria.

area motrice primaria: visione laterale



4

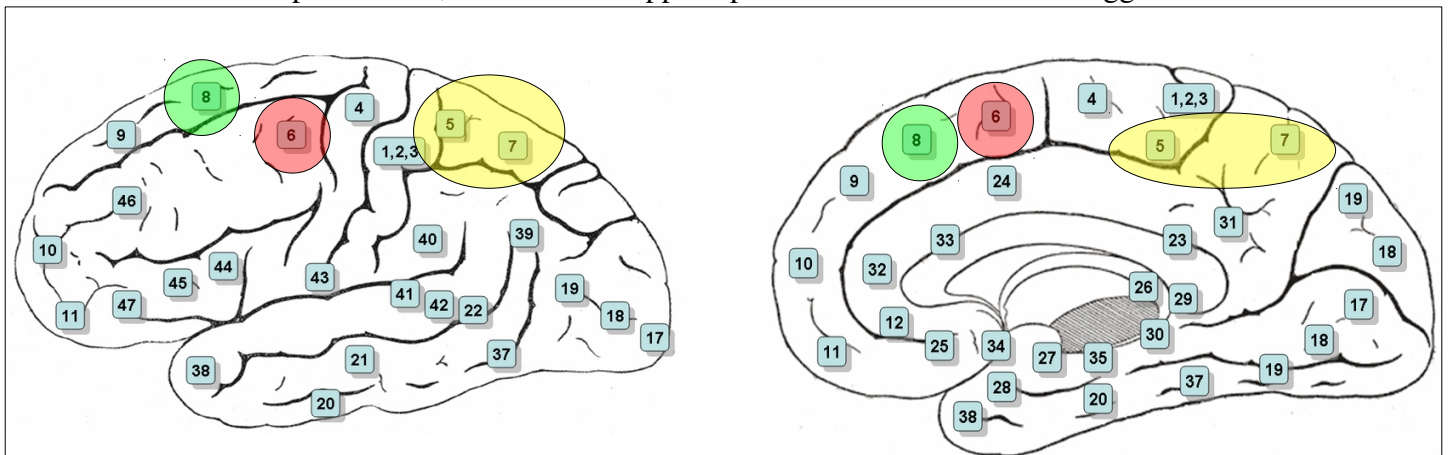


area motrice primaria: visione mediale

- Corteccia parietale posteriore.

In particolare ricordiamo:

- L'area 6 nella sua parte superiore o MOTRICE SUPPLEMENTARE è un'area particolare che SI OCCUPA DI PROGRAMMAZIONE DELLE SEQUENZE MOTORIE, essa presenta un profilo di attività di questo tipo:
  - un movimento semplice non è sufficiente ad attivare tale area.
  - Un movimento complesso come una sequenza di conteggio con la mano, attiva in modo significativo tale regione.
  - Il solo pensiero di eseguire una azione motoria complessa è capace di attivare quest'area in modo molto significativo<sup>2</sup>.
- L'area 6 nella sua parte inferiore e l'area 8 sono coinvolte nella costituzione della corteccia PREMOTORIA: si tratta di quella parte della corteccia atta alla coordinazione di stimoli sensoriali con la attività motrice dell'area motrice stessa. L'area 6 è fondamentale per tutti i processi di controllo della attività motoria relazionati alla attività visiva e non solo. L'area 8 è strettamente correlata alla iniziazione dei movimenti saccadici.
- Le aree 5 e 7, appartenenti al lobo parietale nella sua regione posteriore, ricevono stimolazioni a partire da aree somatosensitive e da aree visive fondamentali per coordinare movimenti complessi nello spazio, la loro attività è massima nel momento in cui l'arto si trova sospeso in aria, nel momento appena precedente al contatto con l'oggetto.



Lesioni dell'area 6 sono associate a diversi deficit, in particolare possiamo ricordare sicuramente:

- **RIATTIVAZIONE DEL GRASPING REFLEX:** si tratta di un riflesso tipicamente infantile di prensione forzata, se viene stimolato il palmo della mano, o nei casi più gravi del piede, il paziente chiude le dita e stringe la presa. Oltre al grasping reflex si possono individuare dei movimenti ritmici e poco coordinati che costituiscono il **GROPING:** si tratta della attività preparatoria alla prensione forzata dell'oggetto.
- **DEFICIT MOTORI** osservati soprattutto negli animali per cui si ha una riluttanza nell'uso dell'arto controlaterale alle lesioni.

<sup>2</sup> I fenomeni associati alla attività di quest'area sono numerosissimi: il movimento **PENSATO MA NON ESEGUITO** È UTILISSIMO nell'allenamento passivo per esempio e la fase del giallo nel semaforo accende l'area motrice supplementare.

Giordano Perin; fisiologia II 14: sistemi motori 1: il fascio piramidale

- DEFICIT ATTENZIONALI legati soprattutto ad una incapacità di percepire correttamente e di rispondere a stimoli posti:
  - nelle aree prossime al corpo dell'individuo, soprattutto quelle facciali.
  - Posti controlateralmente.

Deficit dell'area 8 sono invece associati a CALO DEI MOVIMENTI SACCADICI: l'area 8 comunica in modo molto stretto con i centri reticolari pontini paramediani essenziali al controllo della oculomotilità.





## IL SEPOC

Con il termine SEPOC o SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE DI ORIGINE CORTICALE si sottointende una grande quantità di strutture di derivazione corticale o comunque strettamente connesse alla corteccia e coinvolte nei sistemi di moto. La dimostrazione dell'esistenza di un sistema non di diretta dipendenza piramidale ci giunge da diverse osservazioni:

- la possibilità per un primate di mantenere certi tipi di movimenti anche a seguito di piramidotomia totale.
- L'esistenza nell'uomo di lesioni che non inficiano completamente il movimento ma che ne generano delle alterazioni.

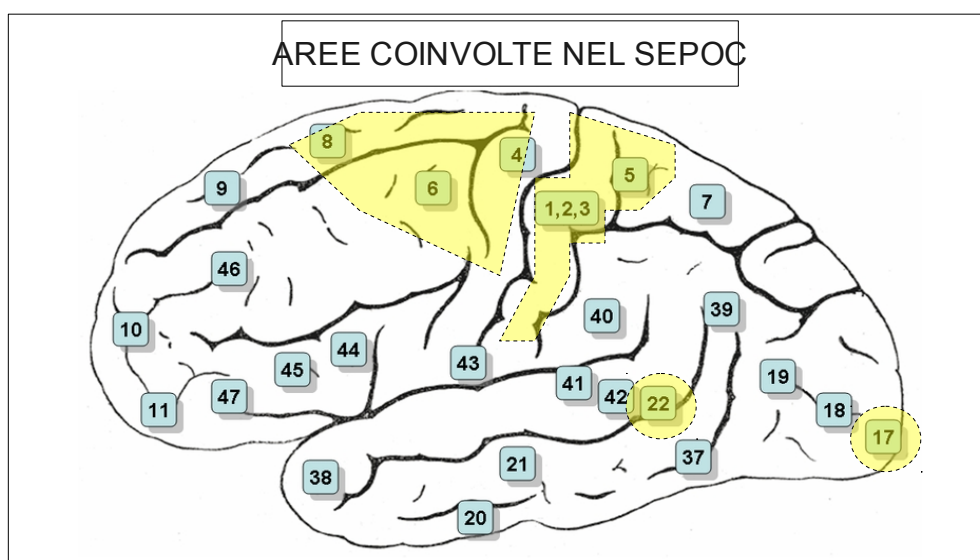
Il sistema piramidale è associato sia a meccanismi di ESECUZIONE che a meccanismi di PIANIFICAZIONE del movimento. A livello corticale possiamo identificare delle aree maggiormente coinvolte nel sepec:

- 4s, 6a, 6b e 8 sono sicuramente le aree maggiormente coinvolte.
- 3, 1, 2, 5, 7, 19, 23 e 24 in misura minore collaborano alla costituzione di questo sistema.

Da queste aree gruppi di fibre mielinizzate e non mielinizzate raggiungono la capsula interna e si portano a strutture sottocorticali quali:

- gangli della base.
- Nuclei intralaminari e anteriori del talamo.
- Corpo subtalamico del Luys.
- Nucleo interpeduncolare di Cajal.
- Nucleo rosso.
- Sostanza nera di Sommering.
- Strutture reticolari.

Tramite queste strutture il SEPOC esercita poi la sua influenza su motoneuroni alfa e gamma tramite numerosi e diversi fasci discendenti. Nonostante la funzione del SEPOC sia molto complessa e si estrinseci molto spesso tramite interneuroni possiamo dire che fundamentalmente presenta natura INIBITORIA sui meccanismi di moto spinali.



## **I GANGLI DELLA BASE:**

i gangli della base rappresentano una stazione FONDAMENTALE per la corretta funzionalità del sistema del SEPOC, in particolare possiamo dire che LE FIBRE CHE ORIGINANO DA QUESTO SISTEMA CONVERGONO AL CAUDATO DEI GANGLI DELLA BASE oltre che a varie strutture sottocorticali. Da questa stazione intermedia originano poi fasci quali:

- FASCIO RUBROSPINALE.
- FASCIO NIGROSTRAIALE.
- FASCI RETICOLOSPINALI.

Che si portano poi a livello dei motoneuroni alfa e gamma del midollo spinale con funzione prevalentemente inibitoria.

Sicuramente tra le funzioni più significative del SEPOC ricordiamo quella di TRASFORMARE UNA SEQUENZA VISIVA IN UNA SEQUENZA MOTORIA:

- si riconoscono posizione e identità dell'oggetto.
- viene tutto posto sotto il vaglio della corteccia.
- la corteccia, invia lo stimolo allo striato.

RISPETTO AL CERVELLETTO, che fa parte in modo molto significativo dei sistemi di moto, i GANGLI DELLA BASE PRESENTANO UN RUOLO DIFFERENTE:

- I GANGLI DELLA BASE si interfacciano con la corteccia e ricevono uno stimolo di natura relativa alla realtà che ci circonda.
- IL CERVELLETTO riceve informazioni dalla periferia mentre si sta eseguendo il movimento, riceve infatti costantemente afferenze relative alla sensibilità neuromuscolare dalla periferia.

Il ruolo dei gangli della base emerge molto bene nel movimento al buio o ad occhi chiusi dove LA MANCANZA DI ILLUMINAZIONE RENDE IL MOVIMENTO MOLTO MENO FLUIDO.

## **EFFERENZE DEI NUCLEI DELLA BASE:**

le EFFERENZE DAI NUCLEI DELLA BASE relative al movimento sono veicolate all'ANSA RETICOLARE che si divide, come sappiamo, in due branche:

- ASCENDENTE CHE si porta AL TALAMO e da qui alla CORTECCIA in un circuito circolare stabilizzante.
- DISCENDENTE CHE si porta invece ALLA RETICOLARE e quindi direttamente ai sistemi di moto inferiori.

QUINDI IL SISTEMA PRESENTA UNA DOPPIA EFFERENZA la cui coordinazione è indispensabile da un lato per la preparazione all'atto motorio in senso corticale, dall'altro per la preparazione in senso tonico, tramite la reticolare, delle strutture muscolari.

## **NUCLEI TALAMICI COINVOLTI:**

I nuclei talamici coinvolti nella circuiteria dei gangli della base sono numerosi.

## **NUCLEI DI RIPROIEZIONE MOTORIA:**

si tratta di un gruppo di nuclei quali:

- VA.
- VL.
- VM.

sono nuclei CARDINE DELLA REGOLAZIONE MOTORIA:

- ricevono fibre veicolate dall'ansa reticolare di provenienza dai nuclei della base.



- sono nuclei specifici di riproiezione motoria coinvolti anche nella via cerebello talamo corticale.

Questi nuclei presentano chiaramente funzioni differenti, infatti:

- il VA principalmente si porta alle aree premotorie, a seguito di lesioni di quest'area, infatti, il paziente presenta problemi legati alla pianificazione del movimento.
- Il VL principalmente si porta alle aree motorie, a seguito di lesioni di quest'area si manifestano problemi motori dal punto di vista esecutivo in relazione al piano motore elaborato a monte.

#### IL CENTROMEDIANO E I NUCLEI INTRALAMINARI DEL TALAMO:

sono nuclei che intervengono per altre funzioni, sicuramente sono coinvolti nei cicli sonno veglia e nella discriminazione tra dolore e nocicezione e sono strettamente correlati al sistema limbico; anche il nucleo CENTROMEDIANO PROIETTA e COMUNICA CON I GANGLI DELLA BASE, si spiegano in questo modo le manifestazioni motorie legate all'emozione che generalmente stimola una ipercinesia.

#### LA CIRCUITERIA DEI NUCLEI DELLA BASE:

per quanto riguarda la circuiteria di questo complesso sistema di nuclei possiamo identificare fondamentalmente quattro grosse vie:

- funzioni scheletromotorie associate a due circuiti.
- Funzioni oculomotorie associate ai FEF: frontal eye fields essenziali per il controllo del fuoco e del campo visivo.
- Funzioni associative.
- Funzioni limbiche.

QUESTI CIRCUITI sono divisi e abbastanza indipendenti, segregati tra loro: si tratta di unità funzionali organizzate in CLUSTERS DI NEURONI.

#### I GANGLI DELLA BASE:

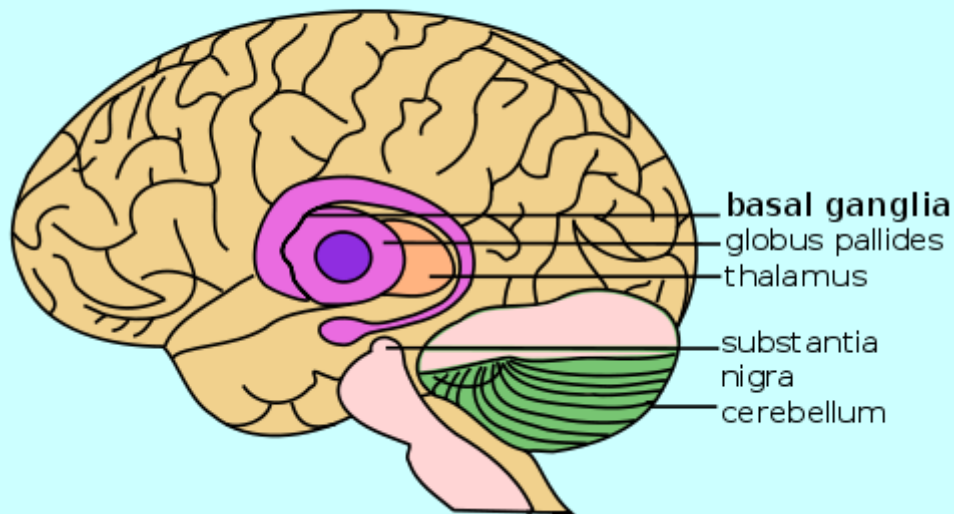
si tratta di nuclei situati in profondità rispetto alla corteccia, lateralmente al talamo, composto dei seguenti nuclei:

1. PUTAMEN di derivazione telencefalica.
2. CAUDATO di derivazione telencefalica.
3. GLOBUS PALLIDUS di derivazione diencefalica e diviso in:
  1. interno.
  2. Esterno.
4. NUCLEO SUBTALAMICO di Luys di natura diencefalica.
5. SUBSTANZIA NIGRA suddivisibile in:
  1. pars compacta.
  2. Pars reticolare.
6. NUCLEO ACCUMBENS di derivazione telencefalica.

Questi nuclei vengono spesso raggruppati a costituire delle unità funzionali significative, per esempio:

- caudato e putamen costituiscono lo STRIATO, principale nucleo capace di ricevere afferenze dalla corteccia.
- Putamen e pallidus costituiscono il nucleo LENTIFORME.

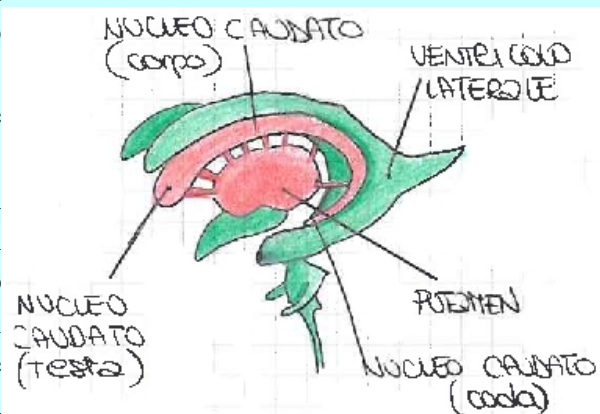
## Basal Ganglia and Related Structures of the Brain



### LO STRIATO:

questo nucleo viene definito in questo modo in quanto risulta costituito di ammassi cellulari tra loro separati da cordoni di sostanza bianca. Complessivamente tale nucleo presenta due popolazioni cellulari distinte:

- **COLINERGICA:** che rappresentano il pool neuronale di proiezione, in uscita dal nucleo striato. Tali neuroni si collocano nell'80% della superficie del nucleo striato che viene detta **MATRICE**.
- **GABAERGICA:** che rappresenta invece il pool interneuronale, cioè che non esce dal nucleo striato. Tali neuroni si collocano principalmente in regioni rotondeggianti del nucleo dette **STRIOSOMI** che rappresentano non più del 20% della struttura.



I neuroni dello striato sono detti **NEURONI SPINOSI**, si tratta di neuroni **DI DIMENSIONI ESTREMAMENTE CONSIDEREBILI**: paragonabili alle cellule del Purkinje e poco più piccoli dei motoneuroni alfa (che sono i neuroni più grandi in assoluto); presentano questo nome in quanto sono molto ricchi di spine.

### GLOBO PALLIDO:

si tratta di un nucleo prettamente **GABAERGICO** suddivisibile in due regioni:

- **INTERNA** piccola e mediale: contiene i **NEURONI DI PROIEZIONE** che si portano all'esterno della circuiteria dei gangli della base in senso stretto.
- **ESTERNA** grande e laterale che prende rapporto con il nucleo subtalamico che a sua volta comunica con la porzione interna del globo pallido.

**CORPO SUBTALAMICO:**

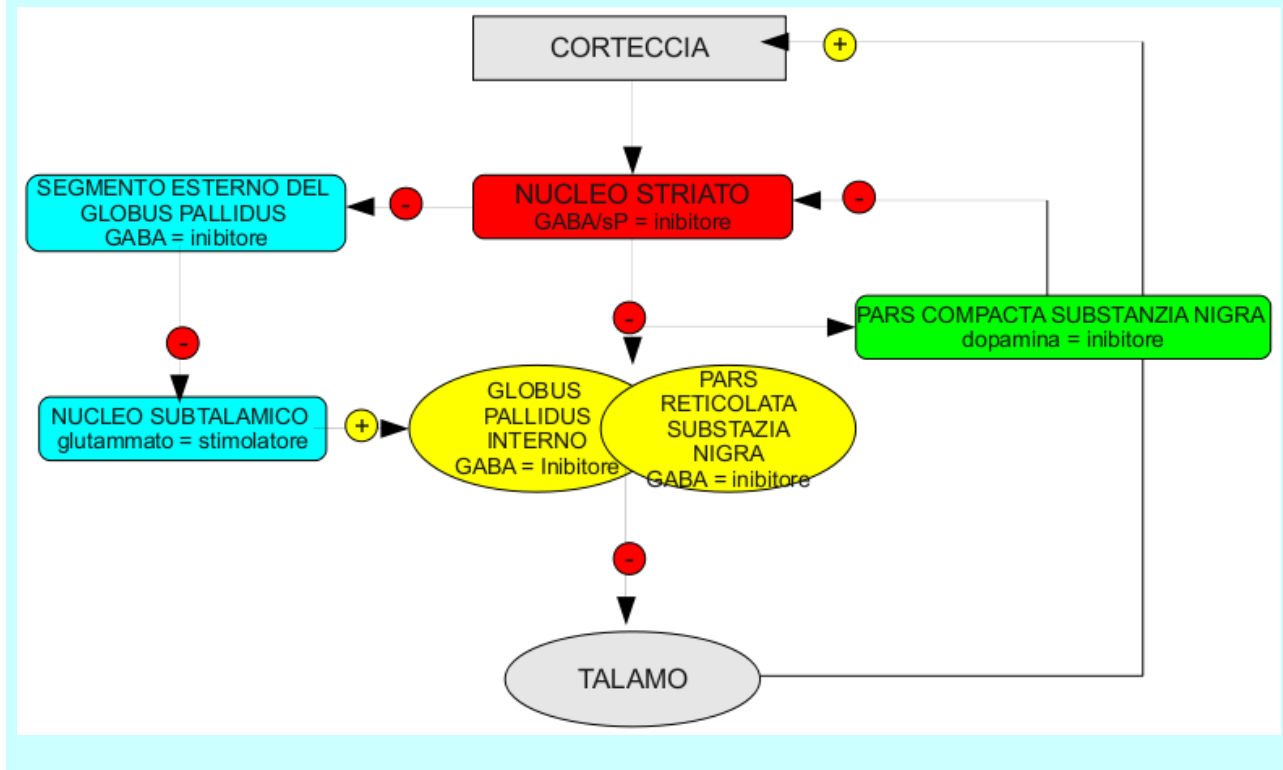
nucleo GLUTAMMATERGICO, quindi eccitatorio, ventrale ai tre nuclei sopra descritti.

**SUBSTANZIA NIGRA:**

di origine mesencefalica risulta costituita di diverse componenti:

- PARS COMPACTA: costituita da piccoli neuroni che producono dopamina.
- PARS RETICOLATA: costituita di neuroni GABAERGICI rappresenta con il globus pallidus interno LA VIA PREFERENZIALE DI USCITA DAL SISTEMA DEI GANGLI DELLA BASE.

Lo schema di funzionamento generale dei nuclei della base può essere riassunto quindi in questo modo:



**IL CIRCUITO MOTORIO:**

Il circuito motorio sicuramente è il circuito maggiormente interessato a problemi di natura patologica e gioca un ruolo fondamentale nel controllo della attività di movimento. Il circuito motorio si estrinseca tramite due vie, diretta e indiretta.

**LA VIA DIRETTA:**

la via diretta presenta una azione di **DISINIBIZIONE** rispetto alla attività **TALAMICA**:

- **STIMOLO CORTICALE** deriva in questo caso dalle aree:
  - corteccia motoria supplementare cioè l'area 6.
  - corteccia somatosensoriale cioè le aree 1, 2 e 3.
  - corteccia motrice primaria cioè l'area 4.
  - corteccia premotoria cioè l'area 6.
- lo stimolo corticale si porta allo **STRIATO** in particolare al **PUTAMEN**.
- Lo **STRIATO** **INIBISCE** la attività di:

- globus pallidus interno.
- Pars reticolata della sostanza nigra.

Che normalmente hanno una azione inibente rispetto alla attività talamica.

- GLOBUS PALLIDUS INTERNO e PARS RETICOLATA DELLA SUBSTANZIA NIGRA bloccano la loro azione inibitoria.
- L'attività TALAMICA risulta implementata.

In questo modo il circuito motoria risulta facilitato.

LA VIA INDIRETTA:

la via indiretta ha un effetto OPPOSTO sui sistemi motori e interessa nuclei lievemente differenti rispetto alla precedente. In questo caso infatti:

- il nucleo STRIATO, stimolato come in precedenza dalle aree corticali, invia uno stimolo INIBITORIO al SEGMENTO ESTERNO DEL GLOBUS PALLIDUS.
- IL SEGMENTO ESTERNO DEL GLOBUS PALLIDUS presenta azione INIBITORIA GABAERGICA sul nucleo subtalamico del Luys: a seguito della inibizione di derivazione striatale del globus pallidus esterno, tale azione diminuisce.
- IL NUCLEO SUBTALAMICO presenta AZIONE STIMOLATORIA GLUTAMMATERGICA rispetto ai due nuclei efferenti al sistema dei gangli della base:
  - GLOBUS PALLIDUS INTERNO.
  - PARS RETICOLATA DELLA SUBSTANZIA NIGRA.

Che inibiscono la attività talamica.

In questo modo fondamentalmente viene ad ESSERE INIBITA LA ATTIVITÀ TALAMICA.

LA VIA NIGROSTRIATALE:

la via nigrostriatale è una via coinvolta in un meccanismo di feedback interno al sistema dei gangli della base, possiamo dire che fondamentalmente:

- afferenze inibitorie giungono dallo STRIATO alla SUBSTANZIA NIGRA COMPACTA.
- Efferenze di natura DOPAMINERGICA giungono dalla SUBSTANZIA NIGRA COMPACTA allo STRIATO.

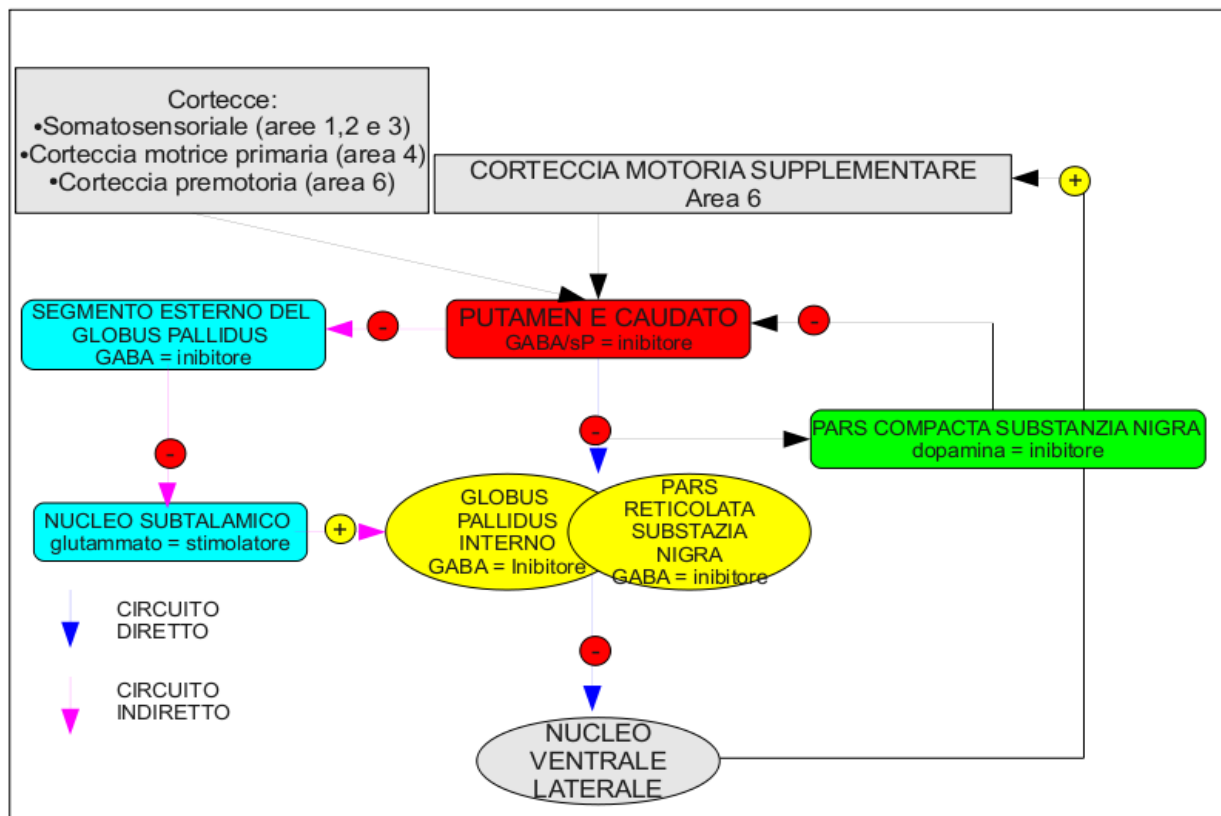
La DOPAMINA presenta in questo caso una attività INIBENTE associata alla PRESENZA DI RECETTORI DI TIPO D2: la azione inibitoria di questi recettori andrebbe ad agire sulle strutture neuronali dello STRIATO portando ad una inibizione della sua attività. La sostanza nigra mantiene un suo stato di attivazione e funzionalità fintanto che il 20% della popolazione neuronale sopravvive.

A prescindere da quale via si prenda in considerazione è importante sottolineare che tutto il sistema dei nuclei della base si basa su un sistema di DOPPIA INIBIZIONE: una doppia inibizione si traduce per l'ultimo anello della catena in una disinibizione ATTIVATORIA. Il principio su cui si basa questo tipo di funzione è UN PRINCIPIO DI ECONOMIA.

ESPERIENZE DI STIMOLAZIONE:

- la stimolazione dello STRIATO produce INIBIZIONE:
  - del tono posturale.
  - Dei movimenti spontanei.
- La stimolazione del PALLIDO genera INIBIZIONE DEL MOVIMENTO ma mantiene in ogni caso un tono plastico che genera un prolungamento del movimento iniziato a livello

corticale.



### LESIONI DEI NUCLEI DELLA BASE:

la lesione dei gangli della base presenta effetti molto differenti a seconda del nucleo specificamente coinvolto nella lesione, in particolare sono stati individuati degli specifici circuiti alterati per alcuni sintomi:

- la lesione DEL PALLIDO genera di fatto:
  - ACINESIA
  - RIGIDITÀ
  - DISTONIA
- la lesione BILATERALE DI CAUDATO E PUTAMEN genera invece:
  - IPERCINESIA.
  - IPERATTIVITÀ.

Nella realtà dei fatti, non è sempre possibile determinare dove si collochi una specifica lesione associata ad uno specifico comportamento, generalmente si inquadrano le patologie dei gangli della base sulla base della sintomatologia che le caratterizza:

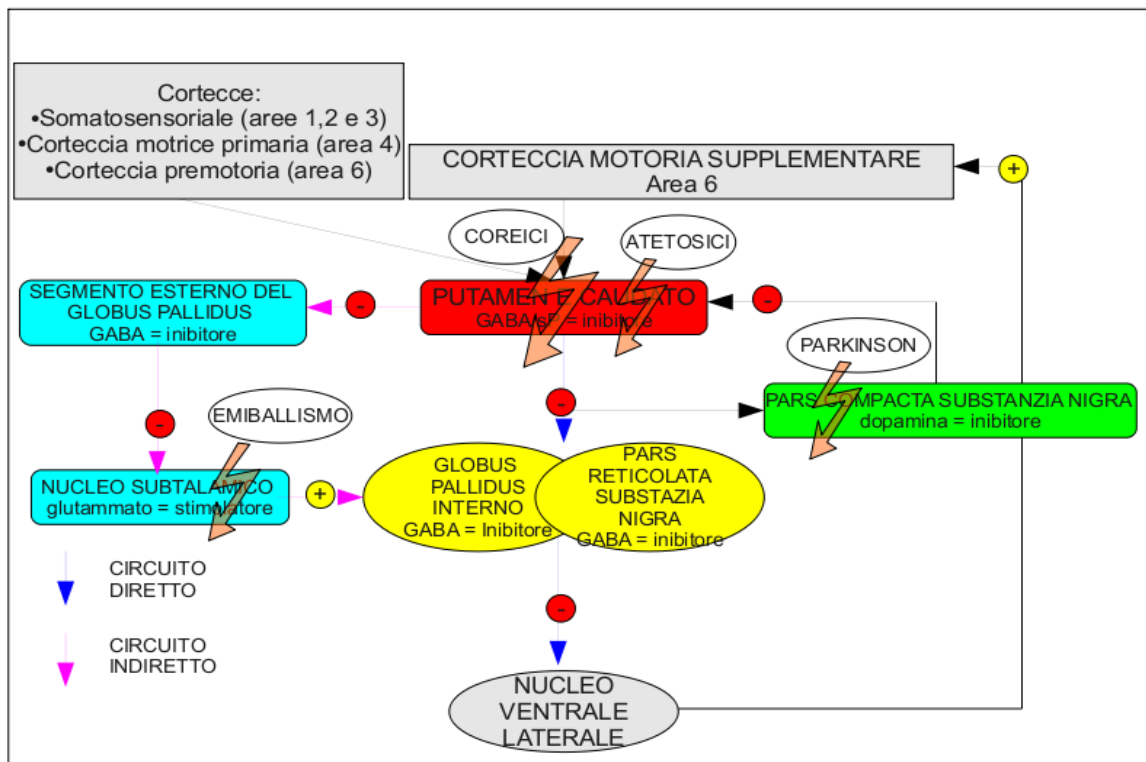
- **MOVIMENTI ATETOSICI:** sono determinati soprattutto da lesioni del CAUDATO, si tratta di movimenti:
  - involontari.
  - Lenti e artitmici.Spesso associati agli arti superiori.
- **MOVIMENTI COREICI** associati a lesioni di PUTAMEN E CAUDATO, si tratta di movimenti di natura:

- involontaria.
- Rapidi e improvvisi.

Privi naturalmente di qualsiasi funzionalità. Nell'uomo i movimenti coreici possono presentare eziologia differente, in particolare:

- COREA MAJOR o DI HUNTINGHTON: si tratta di una patologia genetica ad espansione di triplette, ingravescente che porta, oltre che a problemi legati alla motilità distale, anche a demenza e problematiche simili.
- COREA MINOR o BALLO DI SAN VITO si tratta di una patologia molto meno grave che spesso si inserisce nel quadro di una patologia reumatica (e assume il nome di corea di Sydenham) e presenta una durata di qualche settimana. Scompare generalmente senza lasciare reliquati di alcun genere.
- EMIBALLISMO: si tratta di una patologia ipercinetica associata a lesione del nucleo SUBTALAMICO, produce generalmente, essendo unilaterale, una rotazione del corpo associata a violenti e rapidi movimenti involontari.
- PARKINSON: si tratta di una patologia legata a disfunzioni della SUBSTANZIA NIGRA COMPACTA per cui fondamentalmente viene meno il circuito a feedback inibitorio nigrostriatale. Si assiste a:
  - IPERTONIA.
  - IPOCINESIA.
  - TREMORE caratteristico delle mani e della testa a RIPOSO.

Si pensa che la sintomatologia sia legata ad un INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DELLA VIA STRIATOPALLIDALE INDIRETTA che porta ad un incremento della attività di PALLIDO INTERNO E PARS RETICOLATA DELLA SUBSTRANZIA NIGRA.





## PARKINSON

il parkinson è una malattia neurodegenerativa dalle molteplici cause, sicuramente è la maggiore causa nota di parkinsonianismo dove con tale termine si indicano tutte quelle patologie caratterizzate da tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale.

### I SINTOMI:

il parkinson si caratterizza per la presenza di diverse disfunzioni di natura principalmente motoria ma anche cognitiva e comportamentale; sono note anche sintomatologie legate a disturbi del sensorio e disturbi del sonno, ma la frequenza è decisamente rara.

### I SINTOMI MOTORI:

quattro sintomi sono considerati segnali cardine nella diagnosi di parkinson: tremore, rigidità, bradicinesia e instabilità motoria.

- **TREMORE:** si tratta di tremori delle estremità distali caratterizzati da:
  - frequenza intorno ai 4-6 hertz.
  - massima espressione a riposo, nelle fasi cioè in cui l'arto non viene utilizzato.
  - si tratta di un tremore caratterizzato da movimenti di PRONOSUPINAZIONE.

nella realtà dei fatti il 30% dei pazienti non presentano immediatamente questo tipo di sintomatologia, tuttavia la stragrande maggioranza sviluppa tremori parkinsoniani con lo sviluppo della patologia.

- **RIGIDITÀ** sia articolare sia muscolare (caratterizzata da un incremento del tono muscolare). In associazione con dolori articolari, spesso presenti, è uno dei sintomi più precoci della patologia.
- **BRADICINESIA** e **ACINESIA:** cioè rallentamento ed eventualmente perdita della capacità di movimento; si tratta di una disfunzione legata sia alla ESECUZIONE DEL MOVIMENTO che alla SUA PIANIFICAZIONE. Si tratta del sintomo maggiormente caratteristico della patologia.
- **INSTABILITÀ POSTURALE:** manifestazione generalmente più tardiva si caratterizza per un calo dei riflessi posturali fino eventualmente alla perdita dell'equilibrio e la caduta.

Oltre a questi quattro sintomi fondamentali possiamo ricordare tra i sintomi motori:

- **SHUFFLING GATE:** camminata a piccoli passi ristretti e ravvicinati, inoltre il paziente presenta difficoltà notevoli a fermarsi davanti ad un ostacolo.
- **CALO DEL MOVIMENTO DELLE BRACCIA.**
- **TURNING "EN BLOCK":** il paziente anche durante i processi di rotazione mantiene collo e tronco rigidi, di conseguenza la rotazione richiede numerosi piccoli passi per essere eseguita.
- **CAMPTOCORMIA:** il paziente cammina piegato in modo particolarmente evidente in avanti, nei casi più gravi può arrivare a formarsi un angolo retto tra il tronco e le gambe.
- **FESTINATION:** una combinazione legata alla postura rivolta in avanti e i piccoli passi che porta inevitabilmente, a causa dello spostamento del baricentro, a eseguire passi sempre più rapidi per recuperare l'equilibrio e che generalmente si conclude con una caduta.
- **GAIT FREEZING:** blocco completo del movimento che si traduce in una acinesia della durata di circa 10 secondi o meno.
- **DISTONIA:** dolorosa e forte contrazione muscolare soprattutto dei muscoli degli arti inferiori, molto spesso piede e anca.
- **SCOLIOSI.**



- AFFATICAMENTO.
- IPOMIMIA.
- DIFFICOLTÀ A GIRARSI NEL LETTO O AD ALZARSI DA UNA POSIZIONE SEDUTA.
- MICROGRAFIA.
- MANCANZA DI COORDINAZIONE MOTORIA.
- ACATISIA: un continuo e incessante bisogno di muoversi.
- RIEMERSIONE DEI RIFLESSI PRIMITIVI.

SINTOMI FONOLOGICI E DELLA DEGLUTIZIONE:

- IPOFONIA per cui il paziente parla a voce molto bassa.
- MONOTONIC SPEECH: il discorso perde in prosodia e diviene noioso e ripetitivo.
- FESTINATING SPEECH: il discorso diviene eccessivamente rapido e poco comprensibile.
- DROOLING: causato da una capacità di deglutizione che diviene, seppur raramente, troppo bassa.
- DISFAGIA: incapacità di deglutire probabilmente associata ad una incapacità di innescare il riflesso di deglutizione o a disturbi della contrazione muscolare esofagea e laringea. Può portare a polmonite ab ingestis.
- DISARTRIA.

SINTOMI DI NATURA NEUROLOGICA:

- RALLENTAMENTO DEL TEMPO DI REAZIONE.
- DISFUNZIONI ESECUTIVE legate sia alle relazioni sociali sia alla capacità di attenzione, al controllo degli impulsi e al definire le priorità.
- PERDITA DI MEMORIA, soprattutto memorie di tipo procedurale.
- CAUSE NON MOTORIE DI PERDITA DEL LINGUAGGIO: si hanno perdite sia nella espressione che nella ricettività relativa al linguaggio, con questo termine si include la perdita di fluidità verbale e disturbi cognitivi correlati soprattutto con la comprensione del contenuto emozionale e prosodico del linguaggio.
- DEPRESSIONE: un paziente affetto da parkinson presenta il 31% di probabilità (il doppio circa rispetto alla restante parte della popolazione) di andare incontro a depressione. Un individuo depresso inoltre presenta maggiori probabilità di sviluppare parkinson durante l'età geriatrica.
- APATIA.
- ANSIA.

PROBLEMATICHE RELATIVE AL SONNO:

- eccessiva sonnolenza durante il giorno.
- insonnia caratterizzata generalmente per una frammentazione del sonno.
- disturbi del sonno REM.

PROBLEMATICHE RELATIVE ALLA PERCEZIONE:

- perdita della propriocezione soprattutto in relazione alla propria posizione nello spazio.
- perdita del senso dell'OLFATTO.
- DOLORE di derivazione generalmente muscolare o articolare.
- PARESTESIA.

ALTRI SINTOMI:

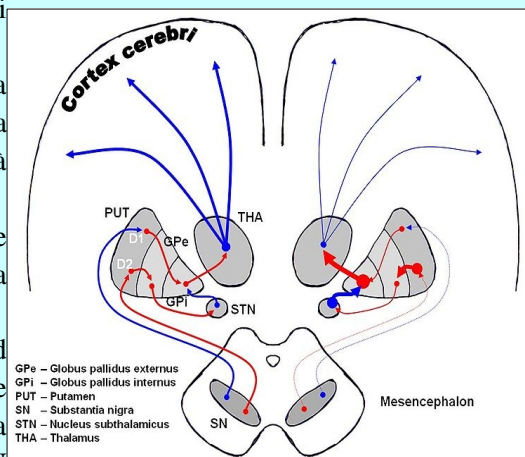
- DERMATITE SEBORROICA.
- INCONTINENZA.
- COSTIPAZIONE E CALO DELLA MOTILITÀ GASTRICA: si manifesta precocemente con la formazione di corpi di Lewy a livello del sistema nervoso gastroenterico.
- DIFETTI OFTALMOLOGICI in particolare in relazione a:
  - coordinazione del movimento della palpebra.
  - allucinazioni.

- coordinazione dei movimenti oculari con un calo della convergenza ed eventualmente impossibilità di attuare movimento saccadici.

#### CAUSE E FATTORI PREDISPONENTI:

di recente soprattutto si sono scoperte delle cause di natura genetica, il parkinson è in ogni caso una patologia eziologicamente molto varia:

- CAUSE GENETICHE sicuramente coinvolte in alcuni casi anche se non moltissimi:
  - la causa più nota e associata è la mutazione della glucocerebrosidasi, coinvolta in altre patologie, ma la cui presenza incrementa di 5 volte le probabilità di andare incontro a parkinson.
  - recenti studi indicano come possibile causa anche la disfunzione di un gene coinvolto nella eziologia dell'alzheimer.
- TOSSINE in particolare naturalmente in relazione ad individui geneticamente predisposti; le tossine che potrebbero essere responsabili di una tale patologia sembra siano in particolare **CONTENUTE IN ALCUNI INSETTICIDI e PESTICIDI**. Si pensa che alcuni metalli capaci di generare ROS possano essere associati alla patologia in questione.
- TRAUMI CEREBRALI: sembra che i traumi cerebrali, soprattutto di una certa entità, siano associati con un netto incremento (più di tre volte) di sviluppare parkinson.



A SINISTRA le vie dopaminergiche in una persona sana, a DESTRA le vie dopaminergiche di un paziente parkinsoniano.

immagine tratta da wikipedia

#### TRATTAMENTO DEL PARKINSON:

i trattamenti ad oggi in uso sono molti e molto diversi, sicuramente ricordiamo:

##### L-DOPA:

si tratta di un precursore immediato della dopamina che oltrepassa, al contrario della dopamina stessa, la barriera ematoencefalica e raggiunge i neuroni della sostanza nigra compatta dove viene trasformata in DOPAMINA grazie alla DOPA decarbossilasi. Si tratta del trattamento in assoluto più utilizzato, presenta tuttavia degli effetti collaterali notevoli:

- prima di raggiungere la sua sede d'azione raggiunge altre regioni dove può essere catabolizzata, solo l'1-5% della L-DOPA raggiunge effettivamente i neuroni dopaminergici. Lo smaltimento naturalmente provoca degli effetti collaterali considerevoli: per limitare questi effetti si tende a somministrare la dopamina in associazione a inibitori della DOPA decarbossilasi che, non attraversando la barriera ematoencefalica, possono prevenire la formazione di dopamina nel resto del corpo.
- Alla lunga la L-DOPA genera degli effetti collaterali legati alla inibizione a feedback del sistema dopaminergico: la presenza di livelli elevati di dopamina di derivazione esogena genera una inibizione dei sistemi endogeni di produzione della stessa peggiorando la situazione.

##### AGONISTI DELLA DOPAMINA:

nonostante presentino degli effetti collaterali non dissimili dalla L-DOPA e presentino una efficacia inferiore, possono essere e sono molto utilizzati nelle prime fasi della malattia: utilizzando agonisti della dopamina si riduce notevolmente il rischio che si instaurino fenomeni di inibizione dei sistemi di produzione della dopamina. Effetto collaterale significativo di questi farmaci è quello di inibire la sensibilità dei recettori alla dopamina.

##### INIBITORI DELLA MONOAMINO OSSIDASI B:

la monoamino ossidasi B è l'enzima che si occupa della degradazione della dopamina secreta nella sinapsi dopaminergica, inibendo questo enzima, si incrementa la attività dopaminergica del sistema.

#### DEEP BRAIN STIMULATION:

Negli anni 60 si trattavano i tremori parkinsoniani eliminando con un elettrodo alcuni nuclei talamici: con questa operazione il soggetto veniva privato di tutto il controllo del tono, quindi scompariva con la TALAMOTOMIA il tremore, ma il paziente andava incontro ad un IPOTONO SPINTO dovuto alla lesione dei nuclei VA, VL, VM. Nel corso di una serie di esperimenti si scoprì che era possibile inviare al talamo una serie di stimoli ad alta frequenza disattivando i neuroni stessi ed ESAURENDO I NEUROTRASMETTITORI, di fatto l'effetto è il medesimo di una talamotomia, ma in questo caso:

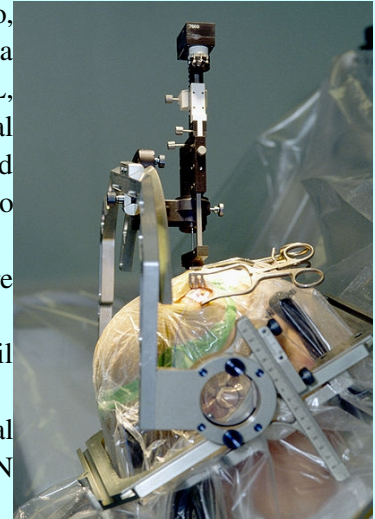
- è possibile inserire un impianto di stimolazione che può essere attivato dal paziente in caso di necessità.
- L'effetto è transitorio e il controllo del tono viene recuperato con il reinstaurarsi delle riserve di neurotrasmettitore.

La stimolazione prevede l'induzione di una frequenza di scarica di 130 al secondo per alcuni secondi e si parla, appunto, di DEEP BRAIN STIMULATION.

#### TENTATIVI DI TERAPIA:

negli ultimi anni si sono cercate altre soluzioni sperimentali, ricordiamo:

- nelle scimmie sono stati tentati degli autotrapianti: si sono distrutti i neuroni artificialmente per poi rimpiazzarli con cellule di derivazione del glomo carotideo ricco di dopamina. Nelle scimmie funziona, non è ancora stato tentato nell'uomo.
- si possono utilizzare anche autotrapianti da sistema nervoso surrenale.
- prelievi effettuati da embrioni hanno, naturalmente, la peculiarità di non dare adito a rigetti in questo caso: materiale di derivazione abortiva trapiantato in sede sembra attecchire senza nessun problema.



#### IL CIRCUITO ASSOCIATIVO:

origina dalla corteccia, in particolare dalle aree:

- prefrontale, dalle aree 9-10.
- premotoria dall'area 6.
- parietale posteriore, area 7.

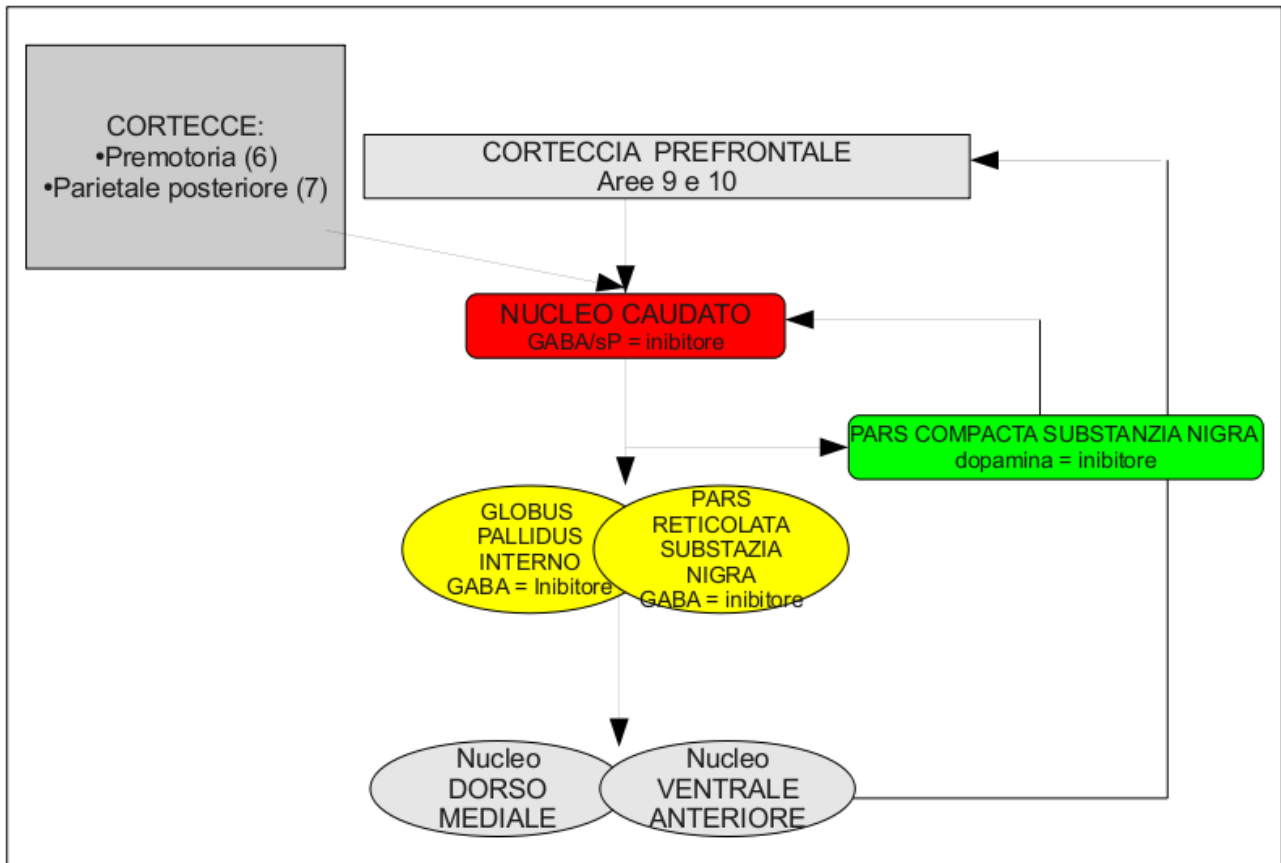
Il circuito interessa in questo caso unicamente:

- IL NUCLEO STRIATO che riceve afferenze corticali.
- PALLIDUS INTERNO E PARTS RETICOLATA DELLA SUBSTANZIA NIGRA che inviano efferenze al talamo.

I nuclei talamici di riferimento sono in questo caso:

- IL NUCLEO VENTRALE ANTERIORE.
- IL NUCLEO DORSOMEDIALE.

Tramite il nucleo ventrale anteriore questa via porta di nuovo le informazioni a livello corticale e sembra sia specificamente coinvolta nei meccanismi DI DEMENZA ASSOCIATI AL PARKINSON.



### IL CIRCUITO OCULOMOTORE:

si tratta di un circuito fondamentale per coordinare il sistema di controllo oculomotorio, origina a livello corticale in particolare:

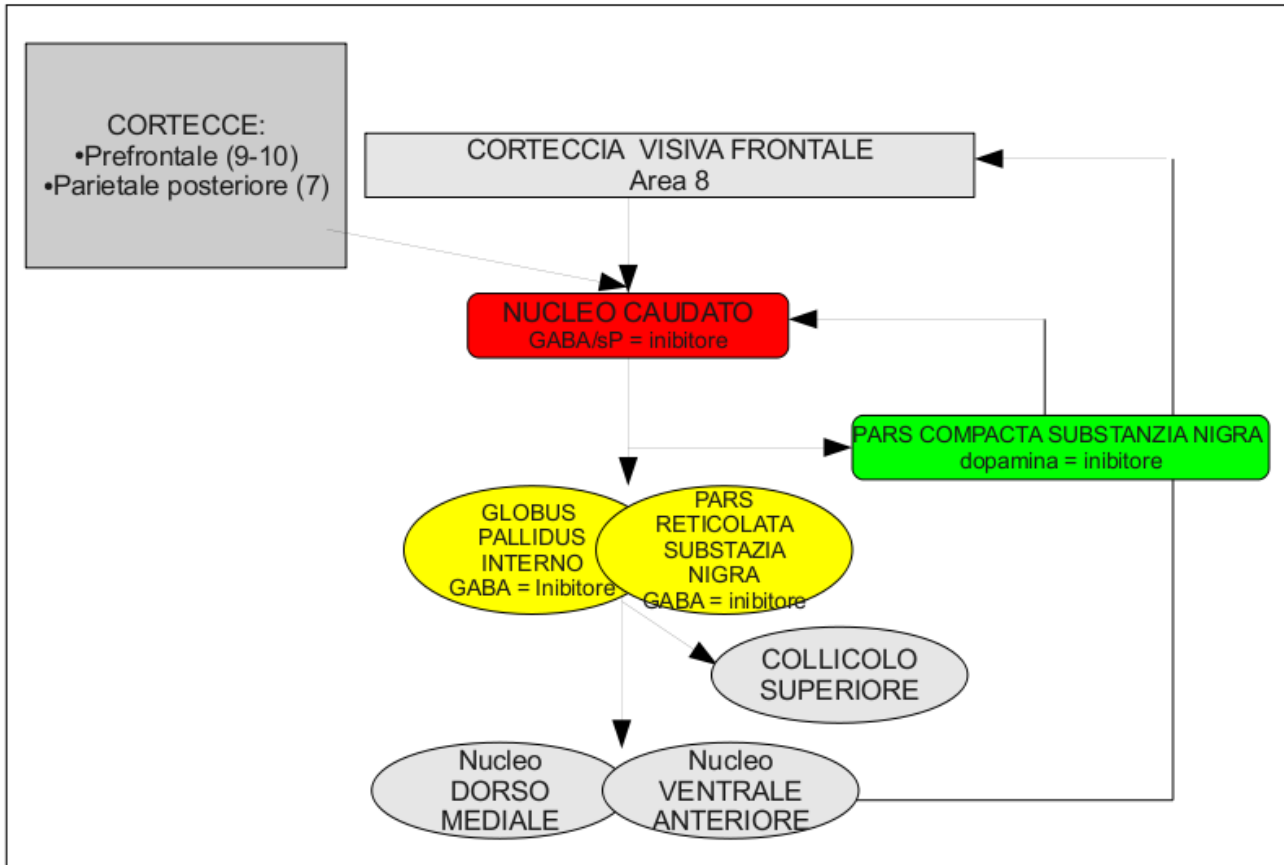
- dall'area visiva frontale.
- Dalla corteccia prefrontale, in particolare dalle aree 9 e 10.
- Dalla corteccia parietale posteriore, in particolare dall'area 7.

anche in questo caso i nuclei interessati sono STRIATO, che riceve le afferenze, PALLIDUS INTERNO E PARS RETICOLATA DELLA SUBSTANZIA NIGRA, che invece inviano efferenze al talamo.

I nuclei talamici interessati sono:

- NUCLEO VENTRALE ANTERIORE.
- NUCLEO DORSOMEDIALE.

Una specifica via efferente si dirige inoltre da pallidus e substantia nigra reticulata ai COLLICOLI SUPERIORI dove VIENE COORDINATO IL MOVIMENTO OCULOMOTORIO.



### CIRCUITO LIMBICO:

il nucleo accubens partecipa a questo circuito fondamentalmente consentendo l'integrazione tra il sistema LIMBICO e il sistema DEI NUCLEI DELLA BASE e tramite esse il MOVIMENTO. Il circuito inizia fondamentalmente a livello corticale:

- circonvoluzione anteriore del cingolo, cioè l'area 24.
- Area frontoorbitaria, cioè le aree 10 e 11.
- lobo temporale mediale e laterale.
- Ippocampo.
- Amigdala.
- Area entorinale, cioè l'area 24.

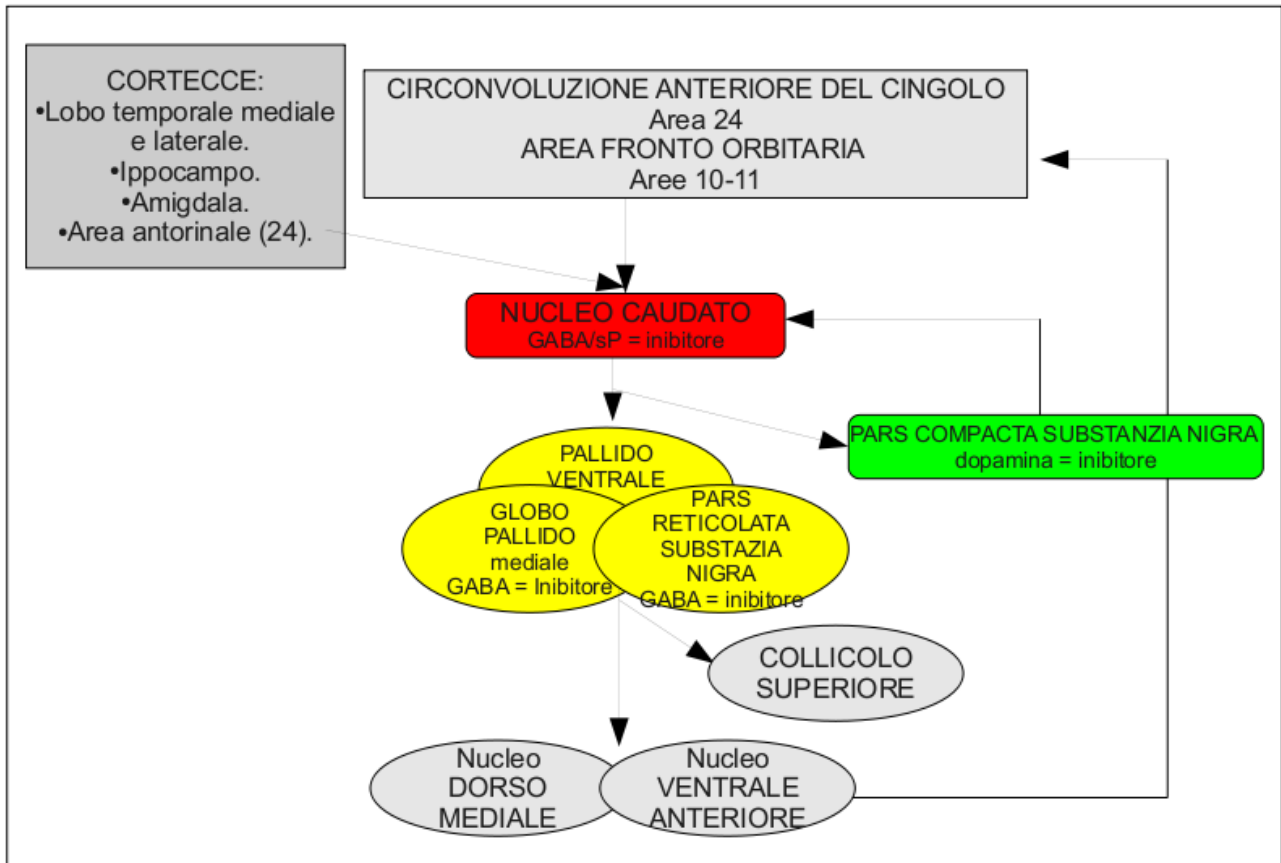
il circuito interessa a livello dei nuclei della base non solo lo STRIATO per le afferenze e PALLIDO E SOSTANZA NERA, ma anche:

- PALLIDO VENTRALE.
- GLOBO PALLIDO nella sua porzione mediale.
- SUBSTANZIA NIGRA RETICOLARE.

Il circuito presenta quindi una maggiore complessità da questo punto di vista.

I nuclei talamici di interesse sono in questo caso:

- NUCLEO VENTRALE ANTERIORE.
- NUCLEO DORSOMEDIALE.

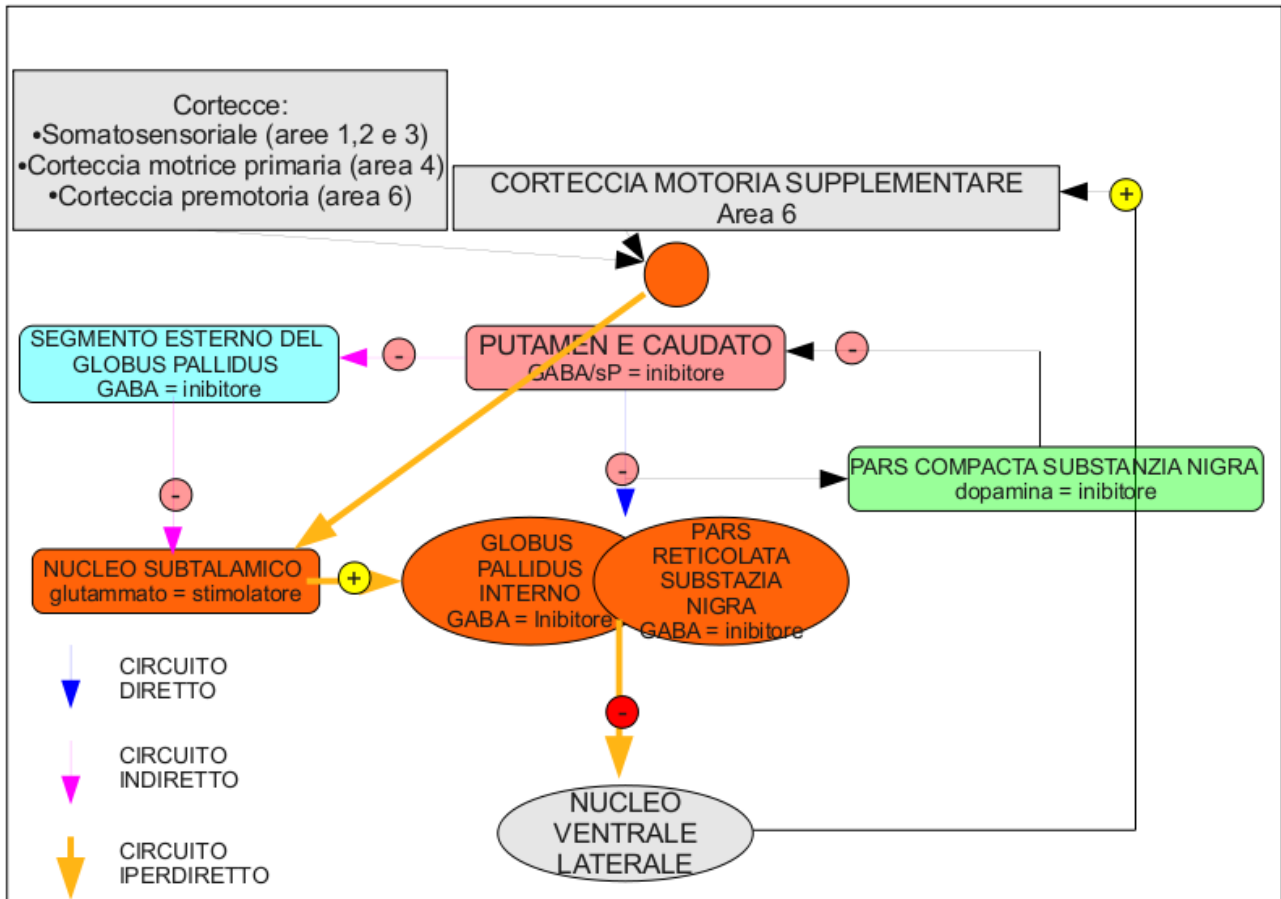


### LA VIA IPERDIRETTA MOTORIA:

Oltre alle due vie motorie diretta e indiretta, precedentemente descritte, ESISTE ANCHE UNA VIA IPERDIRETTA INIBENTE IL MOVIMENTO e organizzata in questo modo:

- LA CORTECCIA STIMOLA DIRETTAMENTE IL NUCLEO SUBTALAMICO.
- Il nucleo SUBTALAMICO STIMOLA GLOBUS PALLIDUS INTERNO e SUBSTANZIA NIGRA RETICOLARE.
- IL TALAMO VIENE INIBITO e di conseguenza si disfacilita il moto.

Tale via viene detta iperdiretta sia in quanto bypassa la maggior parte dei nuclei della base sia in quanto di fatto agisce in modo estremamente rapido.



### ORGANIZZAZIONE DELLE AFFERENZE E DELLE EFFERENZE:

L'organizzazione dello striato può essere rivista sulla base delle afferenze che riceve, in particolare:

- le striature sarebbero connesse con il sistema limbico.
- La matrice con i suoi neuroni spinosi sarebbe connessa principalmente ai circuiti motori diretto e indiretto.

### ORGANIZZAZIONE E FUNZIONE DELLE EFFERENZE NON CORTICALI:

Nonostante la pars reticolata della substantia nigra di fatto si comporti come UN UNICO CON IL GLOBUS PALLIDUS INTERNO, sembra sia maggiormente coinvolta nella via COLLICOLARE OCULOMOTORIA piuttosto che nelle vie del moto.

Una efferenza fondamentale, alla base della rigidità spastica posturale da decerebrazione, si indirizza ai nuclei del tronco cerebrale dove inibisce la attività motoria.

### I GANGLI DELLA BASE E I SISTEMI MOTORI:

secondo ipotesi recenti i gangli della base non sarebbero in grado di generare un movimento, ma di INIBIRE I MUSCOLI ANTAGONISTI AL MOVIMENTO DESIDERATO: fondamentalmente i gangli della base ricevono delle informazioni rispetto a quanto dovrebbe essere eseguito dalla corteccia e INIBISCONO TUTTO QUANTO NON SIA SPECIFICAMENTE ORDINATO DAL LIVELLO CORTICALE.

### I TREMORI:

i tremori sono di diversa natura ed origine, importanti come un sintomo di parecchie disfunzioni, e sono tutti caratterizzati dalla insorgenza di oscillazioni ritmiche di un arto o di parti del corpo. Due



sono i tremori studiati in particolare:

- il TREMORE PARKINSONIANO.
- IL TREMORE CEREBELLARE.

#### LA VALUTAZIONE DELLA OSCILLAZIONE:

la oscillazione avviene generalmente a livello della periferia, anche se non è sempre vero, esistono infatti dei tremori (rari) a livello della bocca o della laringe legati a lesioni del nucleo olivare inferiore, e si caratterizza per la convergenza di uno stimolo oscillatorio ALLA VIA FINALE COMUNE MOTRICE, cioè I MOTONEURONI. Molto spesso la causa prima del tremore è indefinita o ignota nella sua localizzazione, ma sappiamo che fenomeni di tremore si associano a:

- disfunzione dei gangli della base, in particolare il parkinson.
- disfunzione cerebellare.
- disfunzione talamica.
- Disfunzione della corteccia cerebrale.

Tutte queste aree convergono **COMUNQUE SULLA VIA PIRAMIDALE**: i motoneuroni spinali sono solo gli effettori, ma in alcuni casi è possibile determinare dalla natura tremorigena indotta dai centri superiori, **QUALE SIA LA NATURA DELLA DISFUNZIONE** e dove essa origini.

È importante sottolineare il fatto che I **NUCLEI TALAMICI VENTRALI** hanno una **TENDENZA INTRINSECA ALLA OSCILLAZIONE** che viene solitamente **INIBITA DALLA ATTIVITÀ DI AFFERENZE** provenienti da diverse sedi: tali i nuclei, se stimolati in modo errato, possono passare da una attività continua ad una oscillante che viene **INEVITABILMENTE TRASMESSA AI SISTEMI PIRAMIDALI E ALLA PERIFERIA**. La genesi del tremore è, molto spesso, da imputarsi proprio a queste disfunzioni (fa eccezione come vedremo il tremore cerebellare).

#### **IL TREMORE CEREBELLARE:**

Una delle principali funzioni del cervelletto è quella di regolare tramite una attività di confronto **ATTESO ED ESEGUITO**: la percezione di quanto avviene da parte del cervelletto dipende chiaramente dai fasci spinocerebellari che gli afferiscono e che veicolano informazioni legate prevalentemente a fusi neuromuscolari e organi muscolotendinei. Normalmente il cervelletto **ANTICIPANDO** il movimento **CONSENTE UNA RAPIDA CORREZIONE DELLO STESSO**: in mancanza del cervelletto tutto questo sistema di correzione **RALLENTA CONSIDEREVOLMENTE** e **DIVIENE A TAL PUNTO VISIBILE DA ESTRINSECARSI IN UN TREMORE**. Fondamentalmente i sistemi motori si spostano a intervalli regolari tra la posizione intesa e la posizione eseguita non riuscendo a trovare una mediazione tra le due. Le lesioni di:

- dentato
- interposito.

Sono particolarmente coinvolte in questo tipo di meccanismi. Appare quindi evidente che **TALE TREMORE SI ESACERBA NEL MOVIMENTO**: più ci si avvicina all'obiettivo, più si manifesta il tremore.

#### **IL TREMORE DEI GANGLI DELLA BASE**

la malattia di parkinson ha a che fare con la intrinseca attività oscillante del talamo, in questo caso il tremore parkinsoniano è strettamente legato al talamo: quando i neuroni dei nuclei VA VL e VM non ricevono i corretti stimoli dall'ansa reticolare, cominciano a trasmettere in modo intermittente. I nuclei talamici possono trasmettere, come accennato in precedenza, in due modi:

- con una attività tonica legata al sodio.



- Con una attività ritmica, a burst, legata al calcio.

E la variazione del ritmo discarica è strettamente legata allo stato funzionale: nell'uomo come in moltissimi animali varia in base alla attività cerebrale e fisica dove la VEGLIA è sodio dipendente e il SONNO, naturale o indotto, è calcio dipendente.

IL CIRCUITO CHE STA ALLA BASE DELLA INDUZIONE DELLA FREQUENZA DISCARICA TALAMICO è formato di tre elementi posti in serie tra loro:

- la formazione reticolare fa oscillare il talamo inducendo a seconda delle necessità UNO STATO DI VEGLIA sodio dipendente O UNO STATO DI SONNO calcio dipendente.
- I neuroni talamici, influenzati dalla formazione reticolare, scaricano in modo oscillatorio alla corteccia cerebrale.
- La corteccia si comporta poi allo stesso modo scaricando verso il talamo e altri nuclei sottocorticali.

L'attività intrinseca del talamo è comunque, a quanto sembra, calcio dipendente.

#### DISFUNZIONI DOPAMINERGICHE:

le disfunzioni dopaminergiche, come accennato in precedenza, IPERATTIVANO LA VIA INDIRETTA e di conseguenza INIBISCONO LA ATTIVITÀ TALAMICA TRAMITE PALLIDUS INTERNO E SOSTANZA NIGRA RETICOLATA: l'imput normalmente proveniente dalla VIA DIRETTA SCOMPARE e si ha una INIBIZIONE DELLA ATTIVITÀ SODIO DIPENDENTE e una STIMOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ CALCIO DIPENDENTE.

Il tremore parkinsoniano si manifesta a RIPOSO: perché il mancato imput stimolatorio da parte dei gangli della base prenda il sopravvento è infatti necessario che la via del motoneurone non sia stimolata dalla corteccia.

## APPRENDIMENTO E MEMORIA

La memoria degli eventi del passato è un fatto ancor oggi misterioso e **NECESSITA DI MILIARDI DI NEURONI PER FUNZIONARE** concentrati fondamentalmente in due strutture:

- **IPPOCAMPO.**
- **CERVELLETTO.**

Non si tratta dei veri e propri depositi della memoria, ma sono **IN GRADO DI ATTIVARE I COSIDDETTI ENGRAMMI**, stimoli di natura ripetitiva e elettrochimici capaci di depositarsi in modo più o meno duraturo nelle sedi finali della memorizzazione:

- **IL LOBO TEMPORALE** per **L'IPPOCAMPO.**
- **IL LOBO FRONTALE** per **IL CERVELLETTO.**

entrambi gli organi sono organi depositari di questa fondamentale funzione sono costituiti da corteccia a tre strati capace di generare quei fenomeni di ripetizione fondamentali all'apprendimento; inoltre sappiamo che **NON CI PUÒ ESSERE APPRENDIMENTO SENZA EMOZIONE**: non ci può essere apprendimento senza emozione, senza interesse, senza volontà di conoscere.

### **L'IMPRINTING:**

L'imprinting è probabilmente la prima forma di memorizzazione che l'individuo, umano o animale che sia, apprende: il neonato impara a riconoscere tramite afferenze olfattive prevalentemente la madre e la segue nel corso dei primi anni di sviluppo. Da poco studiato per la sua difficile raggiungibilità, il **LOBO DELL'INSULA**, sede di afferenze

- gustative.
- olfattive.

Semberebbe essere la sede di questi primi e fondamentali processi di apprendimento. A supportare questa tesi ricordiamo che il **LOBO DELL'INSULA** è strettamente connesso al **SISTEMA LIMBICO** e, di conseguenza **ALL'IPPOCAMPO.**

### **L'APPRENDIMENTO VOLONTARIO:**

l'apprendimento volontario dello studio è strettamente legato alla attività dell'ippocampo che comunica in modo molto stretto con il sistema del **CIRCUITO DI PAPEZ**, si tratta di un **CIRCUITO** ma non completamente chiuso, possiede, infatti, due uscite:

- una verso il mesencefalo, consente di rispondere immediatamente alla emozione percepita, si tratta di aree cosiddette del **GO**.
- una verso la corteccia cerebrale, in particolare verso le aree 24 e 25 che a loro volta comunicano con le aree 11 e 47 dove proietta il nucleo accumbens per esempio: svolgono una funzione **OPPOSTA** alle precedenti, sono aree del **NO GO**, stimolano soprattutto alla riflessione.

### **FUNZIONI MNEMONICHE DEL CIRCUITO DI PEPEZ:**

Si pensava in origine che il circuito di papez fosse coinvolto unicamente nella esperienza emozionale, oggi sappiamo che è in realtà coinvolto in funzioni mnemoniche in modo molto significativo e questo risulta facilmente dimostrabile: più un evento emoziona il soggetto, più resta impresso nella sua memoria.

**IL SISTEMA LIMBICO** è un sistema complesso composto di strutture corticali e sottocorticali, in



particolare possiamo riconoscere:

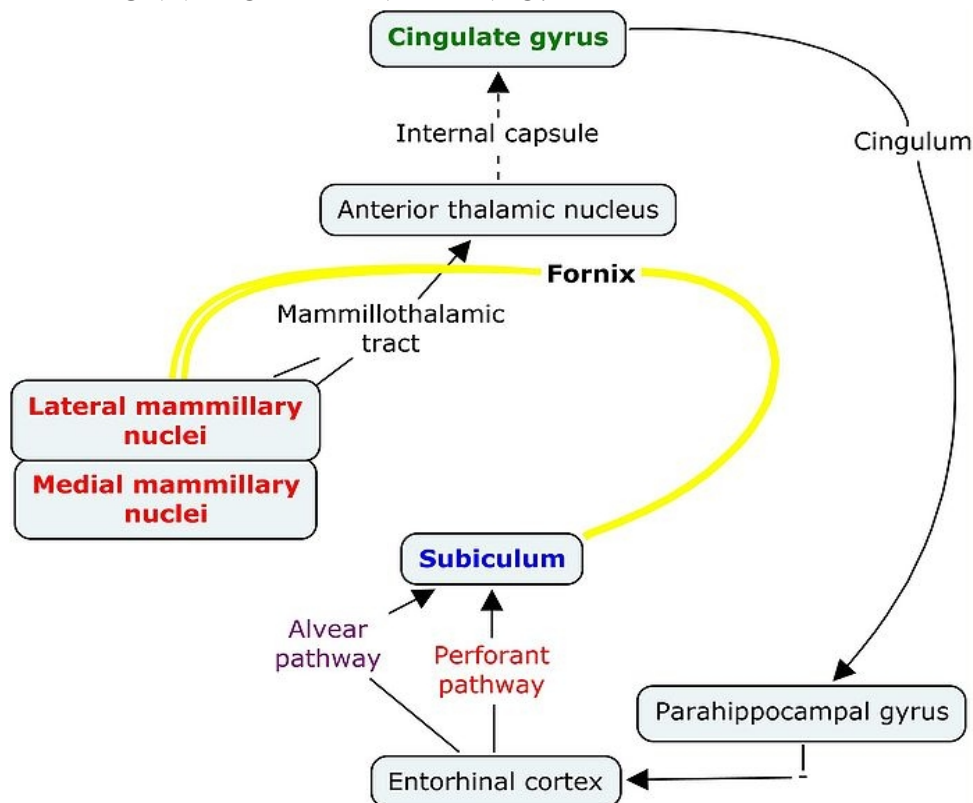
- ippocampo.
- giro cingolato.
- fornice.
- Corpi mamillari.
- Amigdala.

E altre strutture coinvolte in modo più o meno stretto con il sistema in questione. Questo complesso di strutture cerebrali assume il nome di paleobrain che filogeneticamente succede al cervello rettiliano, che comprende di fatto il complesso del tronco encefalico, e precede il neobrain, cioè il sistema corticale. La classificazione è funzionale dal punto di vista didattico, ma alla luce della enorme complessità che caratterizza il cervello umano, non è certo sufficiente.

Il circuito di Papez nel suo complesso presenta una organizzazione di questo tipo:

- La formazione dell'ippocampo tramite il sistema del fornice porta ai nuclei mamillari.
- I nuclei mamillari, tramite il fascio mammillotalamico di Viktazir, si connettono con i nuclei anteriori del talamo.
- Tramite la capsula interna i nuclei talamici anteriori proiettano quanto ricevuto a livello del giro cingolato.
- Dal giro cingolato le efferenze di portano verso il giro paraippocampale e quindi alla corteccia entorinale per giungere di nuovo alla formazione dell'ippocampo.

Nonostante l'amigdala non faccia parte di questo sistema, sappiamo è strettamente coinvolta nei meccanismi di controllo delle emozioni e, quindi, della memoria: se, come abbiamo detto, L'APPRENDIMENTO PASSA PER UN VEICOLO EMOZIONALE, SENZA L'AMIGDALA NON CI SAREBBE UN VERO APPRENDIMENTO.



**L'IPPOCAMPO:**

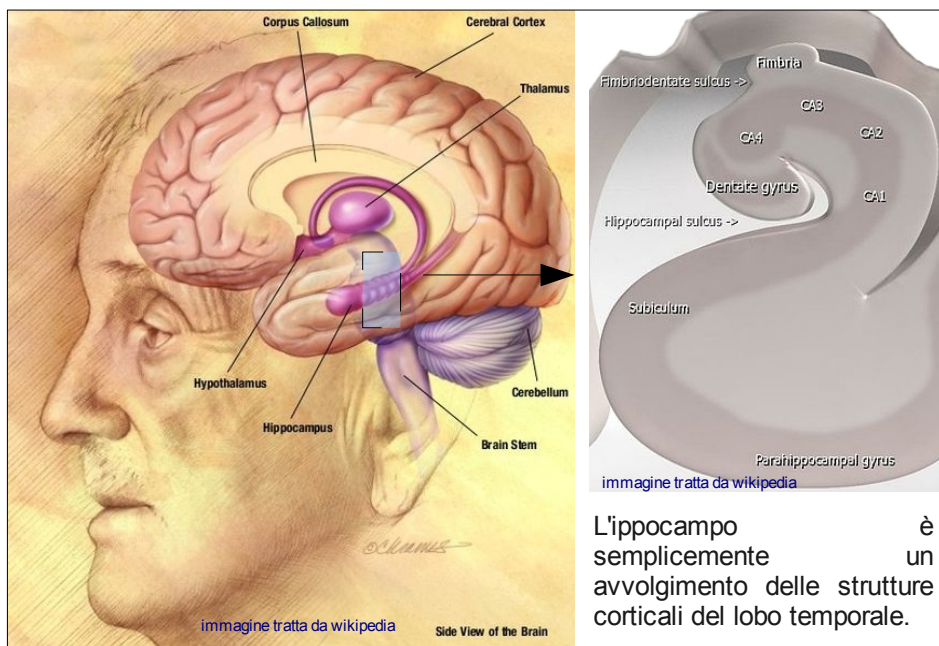


L'ippocampo nel suo complesso risulta organizzato in tre strutture principali:

- il SUBICULUM che di fatto si presenta come una corteccia sei strati suddivisibile, andando verso il corno di ammore, in:
  - PARASUBICULUM.
  - PRESUBICULUM.
  - SUBICULUM.
  - PROSUBICULUM.
- Il CORNO DI AMMONE: presenta una struttura completamente differente risulta infatti tripartito, presenta cioè una corteccia a tre strati; anche questa regione è classificabile in quattro parti:
  - CA1.
  - CA2.
  - CA3.
  - CA4.
- Il GIRO DENTATO che chiude la struttura dell'ippocampo.

FONDAMENTALMENTE L'IPPOCAMPO RAPPRESENTA UN SUPERAVVOLGIMENTO DELLA CORTECCIA TEMPORALE ed è di fatto una sua specializzazione: si parte da una organizzazione a sei strati per arrivare a una a tre.

Caratteristica fondamentale dell'ippocampo, soprattutto per la sua funzione mnemonica, sono le relazioni reciproche: tutte le strutture che inviano efferenze all'ippocampo, ricevono afferenze da esso, questo è fondamentale per LA RIPETIZIONE DELL'EVENTO NEI CIRCUITI NEURALI<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> Da questo punto di vista, seppur filogeneticamente molto lontani, cervelletto e ippocampo sono molto simili: entrambi presentano connessioni reciproche. Dal punto di vista filogenetico chiaramente il cervelletto si è sviluppato PRIMA dell'IPPOCAMPO, sia per esigenze motorie, sia per esigenze mnemoniche, sono infatti fondamentali per gli animali le informazioni legate alla memorizzazione motoria.

### **APPRENDIMENTO VOLONTARIO:**

Si tratta di processi di apprendimento che si instaurano unicamente dopo qualche mese dalla nascita in quanto coinvolgono processi maggiormente complessi legati soprattutto al VISUAL LERNING che si possono quindi realizzare unicamente quando il bambino comincia a vedere bene e sentire bene e di fatto diviene capace di interagire con il mondo.

### VISIONE E APPRENDIMENTO:

Le afferenze visive sono organizzate sulla base di un sistema di stratificazione progressiva: a partire dall'area visiva primaria V1 andando verso le aree visive circostanti, l'immagine in arrivo dalla retina si completa e acquisisce una forma sempre più nitida, dopo circa 100 millisecondi dall'arrivo dello stimolo, viene associato il colore all'immagine. Per quanto riguarda il rapporto, strettissimo, tra visione e memoria, non possiamo non ricordare come esistano fondamentalmente due tipi di visione:

- VISIONE PER L'AZIONE fondamentale per interagire con quanto vediamo, le afferenze visive si traducono in efferenze rivolte verso le aree frontali.
- VISIONE PER LA COMPrensIONE visione devoluta a stabilire le caratteristiche dell'oggetto:
  - spaziali.
  - di colore.
  - Di forma.

IL VISUAL LEARNING si associa proprio a questo tipo di meccanismo.

In definitiva il deposito della memoria COSCIENTE avviene a livello dell'area TEMPORALE 38, a livello clinico ricordiamo che:

- lesioni dell'area 38 portano a perdite della memoria.
- Perdita delle connessioni tra le vie visive e le aree di deposito della memoria generano la PROSOPAGNOSIA ovvero la INCAPACITÀ DI RICONOSCERE I VOLTI FAMILIARI e LE PERSONE NOTE: mancano tutti i processi di associazione tra la visione e la memorizzazione. L'afferenza uditiva permane in ogni caso funzionante: la voce della persona cara viene facilmente riconosciuta tramite il canale uditivo.

### EMOZIONE E APPRENDIMENTO:

abbiamo detto come L'EMOZIONE sia sempre e comunque fondamentale per l'apprendimento, in ogni caso la sequenza di eventi che normalmente si viene a scatenare è la seguente:

- SENSAZIONE tramite le aree visive giunge tramite i sistemi somatosensitivi ai centri superiori.
- PERCEZIONE che prevede di fatto la capacità di concentrarsi su quella data sensazione.
- EMOZIONE che viene scatenata dalla percezione.
- MEMORIA che si deposita a seguito di questo tipo di percezioni.

Perché un circuito di questo tipo possa attivarsi e realizzarsi in modo efficace, è necessario che AMIGDALA e IPPOCAMPO siano vicini tra loro<sup>2</sup>.

### **L'AMIGDALA:**

si tratta dell'organo preposto ad elaborare LA RISPOSTA AD UNA AFFERENZA EMOZIONALE, complessivamente possiamo dire che risulta organizzata in questo modo:

---

2 La vicinanza tra questi due organi è tale che un fenomeno cardiovascolare che coinvolge una delle due strutture coinvolge sistematicamente anche l'altra.

- UNA REGIONE DI INGRESSO da cui arrivano afferenze di natura visiva e uditiva.
- UNA PARTE ELABORATIVA.
- UNA REGIONE EFFERENTE da cui si dipartono le efferenze esecutive necessarie.

Di fatto è stato possibile studiare in modo coerente questo tipo di strutture unicamente con l'avvento delle nuove tecniche di imaging: è stato possibile visualizzare in modo completo cosa attiva uno stimolo emozionale, in particolare pauroso, nell'encefalo umano.

#### LE AFFERENZE:

le afferenze alla amigdala possono giungere tramite DUE VIE differenti che presentano funzionalmente delle differenze notevoli:

- la via bassa ORIGINA DAL TALAMO e CONSENTE DI DARE UNA RISPOSTA IMMEDIATA ANCORA PRIMA DELLA PERCEZIONE PRECISA DEL PERICOLO.
- La via alta ORIGINA A LIVELLO CORTICALE e CONSENTE UNA RISPOSTA LENTA, MEDIATA DALLA COMPrensIONE PIÙ COMPLETA DEL PERICOLO E DELLA SITUAZIONE.

Per quanto riguarda le regioni corticali e non che inviano stimoli direttamente alla amigdala ricordiamo sicuramente:

- IL TALAMO come si accennava in precedenza.
- LA CORTECCIA SENSITIVA PRIMARIA generalmente tramite la CORTECCIA SENSITIVA ASSOCIATIVA.
- LA CORTECCIA PERIRINALE.
- L'IPPOCAMPO quest'ultimo coinvolto in un complesso circuito di intercomunicazione.

#### LE EFFERENZE:

una emozione genera, come sappiamo, una risposta generalmente prevede una azione attiva, la paura è una risposta ad uno stimolo afferente pericoloso e si estrinseca in modi molto differenti.

Sicuramente ricordiamo efferenze dirette verso:

- IPOTALAMO dove fondamentalmente attiva il sistema SIMPATICO generando:
  - incremento del battito cardiaco.
  - Incremento della pressione arteriosa.
  - Orripilazione.
  - Pallore.
  - Dilatazione delle pupille.
- NUCLEO DORSALE DEL VAGO con conseguente attivazione PARASIMPATICA:
  - stimolazione alla minzione e defecazione.
  - Rallentamento del battito cardiaco.
- CENTRO APNEUSTICO che incrementa il ritmo respiratorio.
- AREA TEGMENTALE VENTRALE, LOCUS CERULEUS E NUCLEO TEGMENTALE DORSALE dove incrementa la attività colinergica, dopaminergica e noradrenergica.
- NUCLEO CAUDATO DEL PONTE con conseguente incremento dei riflessi come lo startle reflex o riflesso di allarme.
- GRIGIO CENTRALE che genera il cosiddetto FREEZING, retaggio antico, fondamentalmente possiamo dire che si tratta di un sistema di difesa caratteristico di animali di piccole dimensioni, i predatori volatili infatti se la preda sembra morta generalmente la

abbandonano.

- MOTONEURONI DEL TRIGEMINO E DEL FACCIALE che innescano tutti i movimenti facciali sintomatici della paura e del terrore.
- NUCLEO PARAVENTRICOLARE che stimola la produzione di ACTH tramite un apposito fattore di rilascio incrementando la produzione di ORMONI DELLO STRESS:
  - stimola la produzione di noradrenalina e adrenalina.

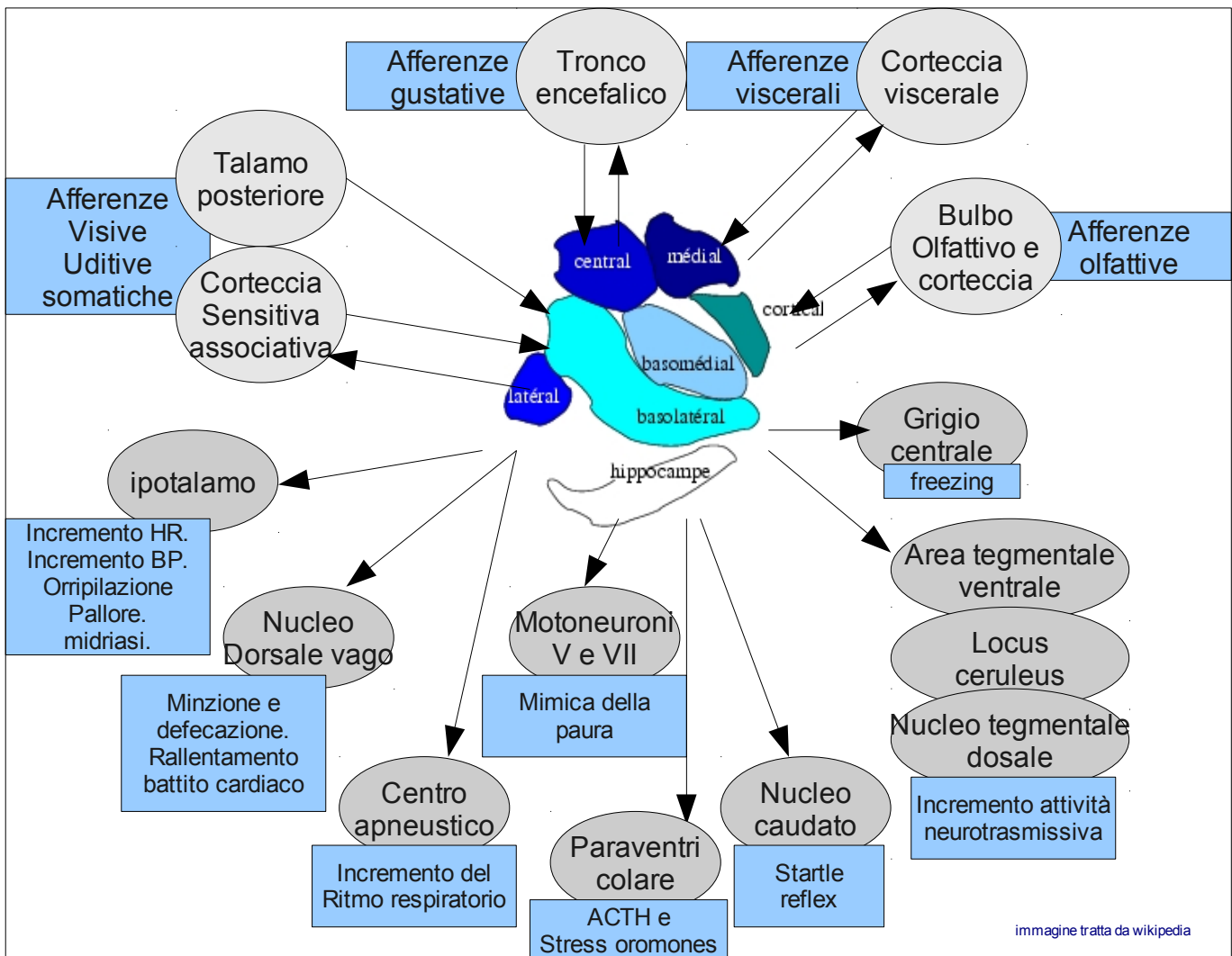


immagine tratta da wikipedia

### AMIGDALA E MEMORIA:

l'amigdala è strettamente connessa nel rafforzare i meccanismi mnemonici, possiamo dire che fondamentalmente la attività della amigdala, sulla base di recenti studi:

- incrementa la attività mnemonica istituendo un circuito con l'ippocampo molto significativo.
- Non incrementa di fatto la precisione dello stimolo mnemonico.

È stato testato tramite tecniche di imaging e l'utilizzo di fotografie legate ad eventi sicuramente significativi dal punto di vista emozionale (come l'attentato alle torri gemelle) che il dettaglio mnemonico associato ad una emozione rende maggiormente attivo il sistema dell'ippocampo. È stato dimostrato in ogni caso che la qualità della memoria evocata non è influenzata dalla attività



della amigdala: vengono evocati ricordi estremamente dettagliati e legati a specifici eventi così come ricordi generici.

### **LA VIOLENZA E LA MEMORIA:**

la violenza subita è un evento estremamente traumatico, tale evento si manifesta a livello nervoso in modo estremamente significativo. Nelle donne che hanno subito nel corso della loro vita atti di violenza, molto spesso si scatenano dei circuiti mnemonici particolari che **PROVOCANO UNA IPERATTIVAZIONE DELLA AMIGDALA** a dimostrazione dell'enorme carico emozionale evocato da questo tipo di esperienza.

In particolare:

- da un lato si attiva in modo significativo l'amigdala che invia stimoli all'ippocampo.
- L'ippocampo a sua volta evocati i ricordi richiamati invia alla amigdala stimoli molto significativi.

Si tratta di un circolo di coattivazione che rende di fatto ancora più forte il sentimento evocato dalla specifica esperienza. Questo tipo di fenomeno si registra per esperienze di violenza e non per esempio per normali stimolazioni legate alla paura o altro.

### **IL CIRCUITO DELLA MEMORIA:**

La memorizzazione degli eventi quindi si gioca nel rapporto tra **IPPOCAMPO** e **NEOCORTEX** e si applica in un circolo complesso, non completamente chiuso, altamente riverberante che si sviluppa in questo modo:

- la **NEOCORTEX** riceve lo stimolo di provenienza esterna che viene inviato al **GIRO PARAIPPOCAMPALE** che a sua volta lo invia alla corteccia entorinale, che si colloca nel lobo temporale, e che riceve, in definitiva, afferenze di natura:
  - acustica.
  - Visiva.

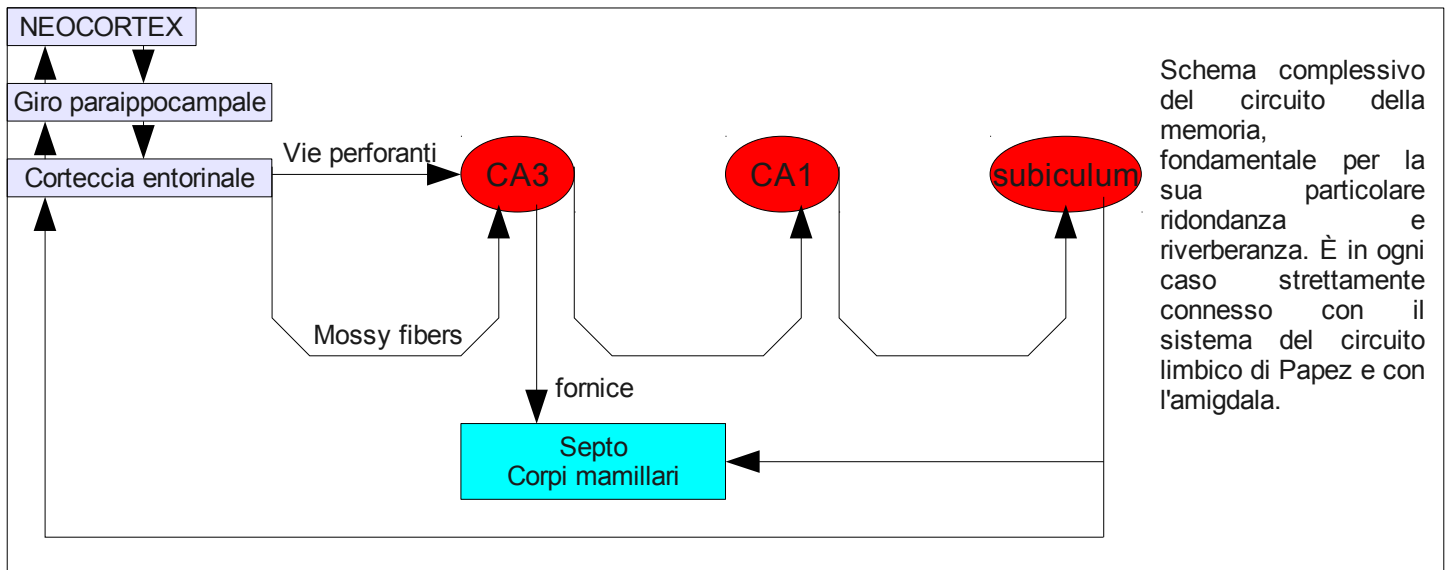
La coattivazione delle afferenze acustiche e visive incrementa notevolmente la capacità di memorizzazione del soggetto.

- Lo stimolo si porta alle **VIE PERFORANTI**.
- Alla **FASCIA DENTATA**.
- Attiva le **MOSSY FIBERS**.
- Si attiva a questo punto la **CA3**, terza regione del corno di ammore, da qui si dipartono due vie distinte ma comunicanti:
  - verso il **CIRCUITO DI PAPEZ** quindi tramite il fornice e i corpi mamillari.
  - Verso le restanti parti dell'ippocampo.

Il circuito mnemonico interessa in particolare la attivazione delle **COLLATERALI DI SHEPHARD** e quindi la attivazione delle restanti aree del corno di ammore.

- Tramite le collaterali di Shephard si attiva l'area **CA1**.
- L'area **CA1** cominica con il **SUBICULUM**.

- Il SUBUCULUM a sua volta invia stimoli alla CORTECCIA ENTORINALE.
- Dalla corteccia entorinale lo stimolo si porta nuovamente al giro PARAIPPOCAMPALE.



- Tramite il giro PARAIPPOCAMPALE lo stimolo TORNA ALLA NEOCORTEX.

Fondamentalmente si tratta di un circuito RIVERBERANTE che consente il DEPOSITO DEI MECCANISMI DI MEMORIA A LIVELLO DELL'AREA 38. L'area 38 non è però un deposito passivo, comunica infatti con aree frontali molto importanti, ricordiamo infatti che NEL LOBO FRONTALE troviamo aree fondamentali quali:

- area MOTRICE PRIMARIA.
- AREA PREMOTORIA in particolare composta, come visto, dalle aree 6 e 8.
- AREA PREFRONTALE CHE SI COLLOCA OLTRE L'AREA 8 e che si presenta FILOGENETICAMENTE RECENTE, queste regioni in particolare sono una zona di convergenza di:
  - ELEMENTI RAZIONALI di provenienza talamica.
  - ELEMENTI EMOZIONALI di provenienza del sistema limbico.

Questi fenomeni di convergenza sono caratteristici del nostro encefalo.

#### MEMORIA ASSOCIATIVA:

la memoria associativa è una memoria che consente di associare concetti e immagini tra loro, fondamentalmente è quel tipo di memoria che consente di associare ad un volto un nome. Questo tipo di memoria se non rafforzata in modo sufficientemente forte, genera dei fraintendimenti notevoli: spesso si associano in modo errato volti e nomi.

#### CLASSIFICAZIONE DEI DIVERSI TIPI DI MEMORIA:

sono stati proposti negli anni modelli molto diversi relativamente alla classificazione della memoria.

#### **MEMORIA A BREVE E A LUNGO TERMINE:**

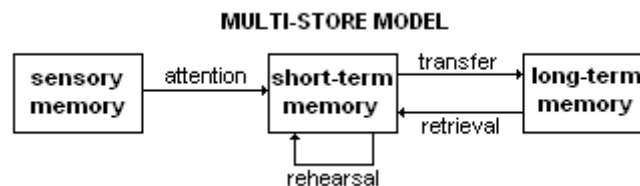
questo modello consente di distinguere due tipi di memoria:

- MEMORIA A BREVE TERMINE che presenta capacità molto limitate:
  - nel tempo, ha una durata di qualche minuto.

- Nella quantità, memorizza, si dice,  $7 \pm 2$  nozioni, non di più: generalmente le sequenze numeriche nella memoria a breve termine vengono raggruppate in gruppi di 3-4 cifre, più facili da rievocare.
- **MEMORIA A LUNGO TERMINE** che potenzialmente si presenta:
  - duratura nel tempo in modo potenzialmente infinito.
  - Estremamente complessa in termini di vastità.

Questa memoria è quella che di fatto si deposita nelle strutture corticali temporali e frontali.

Una memoria a breve termine diviene, a seguito di fenomeni di ripetizione attiva (legata cioè alla volontà del soggetto) e passiva (legata cioè al riverbero dei circuiti cerebrali) una memoria a lungo termine.



### **MEMORIA ESPLICITA E IMPLICITA:**

questa classificazione riguarda unicamente la memoria a lungo termine ed è strettamente connessa con le **CARATTERISTICHE DELLA INFORMAZIONE** che viene memorizzata, possiamo distinguere:

- **MEMORIA ESPLICITA o DICHIARATIVA** cosciente non procedurale che può essere suddivisa a sua volta in:
  - memoria degli **AVVENIMENTI DELLA MIA VITA**, si tratta di una memoria episodica ed estremamente accurata.
  - memoria dei **FATTI O SEMANTICA** strettamente legata alla capacità di associare parole e idee, **IN MODO INDIPENDENTE DAL CONTESTO**. Si tratta di un processo cosciente coinvolto in due sensi nella attività mnemonica:
    - che consente nelle fasi dell'età scolare per esempio di associare parole e concetti e applicarli poi nella elaborazione delle frasi.
    - Consente di riconoscere una cosa come familiare al di fuori di un contesto specifico, il cosiddetto "sapere".
- **MEMORIA NON DICHIARATIVA** non cosciente e procedurale, anch'essa può essere classificata in diverse tipologie:
  - **COMPETENZE MOTORIE E ABITUDINI** di competenza prevalentemente **CEREBELLARE E DEI GANGLI DELLA BASE**.
  - **PRIMING**: si tratta del fenomeno che interviene nelle **PUBBLICITÀ**, si innesca l'interesse di qualcuno per qualcosa, un flash di 200ms con una immagine non viene percepito coscientemente, ma genera un incremento dell'interesse verso l'oggetto rappresentato nell'immagine. Viene percepito fondamentalmente come un **SUGGERIMENTO** che non presenta nessun connotato **COSCIENTE**.
  - **CONDIZIONAMENTO SEMPLICE CLASSICO**, si tratta di un processo mnemonico che consente di associare uno stimolo visivo o uditivo a qualcosa di specifico, in particolare possiamo distinguere:

- UNO STIMOLO ASSOLUTO che spontaneamente evoca una sensazione o un pensiero: nel cane per esempio la visione di una ciotola di cibo aumenta la salivazione.
- UNO STIMOLO NEUTRO che spontaneamente non è in grado di evocare una sensazione o un pensiero, ma che per abitudine può esserne capace: facendo suonare un campanello prima di portare ad un cane il cibo, farà in modo che a lungo termine il cane associ il campanello stesso al cibo e si potrà osservare in corrispondenza del suono un incremento della salivazione.
- APPRENDIMENTO NON ASSOCIATIVO significa memoria esplicita che associa fatti e concetti, in particolare ricordiamo:
  - L'IMPRINTING del bambino per cui non ci sono associazioni di tipo cosciente, ma la capacità di associare uno stimolo olfattivo a qualcosa è già intrinseca in questo tipo di comportamento.
  - ADATTAMENTO: si tratta di un processo per cui l'encefalo fondamentale diviene capace, se non correttamente stimolato, di inibire le aree addette alla concentrazione e quindi di inibire i fenomeni di memorizzazione.

### **MEMORIA RETROSPETTIVA E MEMORIA PROSPETTICA:**

si possono classificare le informazioni mnemoniche sulla base della loro localizzazione temporale, in particolare:

- memorie relative ad eventi passati sono definite memorie retrospettive.
- Memorie relative a programmi che devono ancora essere attuati sono dette memorie prospettive.

### **LA PROIEZIONE DELLA MEMORIA VERSO IL FUTURO:**

la proiezione della memoria verso il futuro è fondamentale in ogni atto che viene compiuto: nell'eseguire una azione noi evochiamo un ricordo che di fatto si proietta nel futuro e che ci consente di:

- eseguire ORA l'azione.
- Eseguire l'azione CON L'INTENZIONE DI OTTENERE UN RISULTATO POI.

Questo è possibile unicamente grazie ai meccanismi mnemonici generati da ippocampo e cervelletto.

### **LA WORKING MEMORY:**

si tratta della memoria legata alla operatività, la working memory è la memoria che viene spesa nel breve termine in cui la si sta usando, ma che sfrutta conoscenze pregresse: non è una memoria a breve termine, viene spesa a breve termine. Un tipico esempio si trova nel gioco degli scacchi dove la risposta a breve termine ad una mossa eseguita dall'avversario prevede l'utilizzo di due fattori:

- conoscenza della situazione e sua valutazione.
- esperienza pregressa nel gioco.

La working memory non va quindi confusa con una memoria a breve termine. La working memory tuttavia è una memoria molto più complessa di quanto non sembri: normalmente per comprendere quanto scritto in una frase, dobbiamo ricordarci, arrivati al termine della frase stessa, quanto letto nella prima parte: la working memory serve proprio e principalmente per questo, viene acquisita a breve termine (il tempo di leggere la frase) e scompare rapidamente, ma prevede la interpretazione logica della frase sulla base di esperienze pregresse, Normalmente noi applichiamo questo tipo di

memoria per DARE UN SENSO LOGICO AL NOSTRO DISCORSO: una sintomatologia tipicamente associata alla perdita della working memory è il perdere il filo del discorso, il non riuscire a dare una continuità al pensiero elaborato. LA WORKING MEMORY SI SITUA NELLA CORTECCIA FRONTALE IN PARTICOLARE NELLA PREFRONTALE. La corretta attuazione dei processi legati alla working memory prevede la interazione di due strutture fondamentali:

- L'AMIGDALA capace di individuare ed elaborare il contenuto emozionale del contesto in cui la memoria deve essere spesa.
- L'IPPOCAMPO capace di evocare il ricordo che viene applicato alla situazione in fieri.

Nel caso in cui l'impatto emozionale sia eccessivo, L'AMIGDALA PUÒ DIVENIRE PREVALENTE RISPETTO ALL'IPPOCAMPO e IMPEDIRE CHE LE MEMORIE VENGANO CORRETTAMENTE EVOCATE.

#### IL PHONOLOGICAL LOOP:

Si tratta di quel processo che ci consente di:

- stimolare la MEMORIA A BREVE TERMINE: ripetendo ad alta voce o mentalmente una sequenza di numeri per esempio, rinfreschiamo continuamente la nostra memoria a breve termine e siamo capaci di tenere a mente per un periodo molto più lungo di qualche secondo la sequenza stessa.
- organizzare un discorso in modo COERENTE: parlando noi percepiamo a livello uditivo quanto esprimiamo e questa percezione uditiva ci consente di EVOCARE MEMORIE UTILI A CONTINUARE IL DISCORSO INIZIATO IN PRECEDENZA e di proseguire nella sua elaborazione in modo COERENTE. Ci consente insomma di ricordare quanto stiamo dicendo e di evocare quindi contenuti coerenti con quanto stiamo dicendo.

#### **IL DEPOSITO DELLA MEMORIA:**

Uno stimolo in arrivo alla amigdala quindi può divenire di fatto memorizzato in tre forme differenti:

- una memoria a breve termine corticale.
- una memoria operativa corticale.
- una memoria a lungo termine ippocampale.

Il destino dello stimolo in arrivo dall'esterno dipende poi in modo molto significativo dalla natura dello stimolo soprattutto di natura visiva, come si accennava in precedenza infatti esistono:

- VISION FOR ACTION che si associa al LOBO PARIETALE e che consente di identificare in modo chiaro LA POSIZIONE DELL'OGGETTO NELLO SPAZIO e di conseguenza consente eventualmente di AFFERRARLO.
- VISION FOR COMPREHENSION che si associa invece al LOBO TEMPORALE e che consente la IDENTIFICAZIONE DELL'OGGETTO nel campo visivo.

A prescindere da quale sia la via presa in considerazione, per quanto riguarda i fenomeni di memorizzazione tutto converge alla CORTECCIA PREFRONTALE in particolare interessa le aree:

- 46.
- 47.
- 11.
- 12.

tra le diverse aree che si localizzano in questa regione possiamo identificare due porzioni differenti:

- porzioni mediali alle quali è affidata una memoria a breve termine.



- porzioni laterali e inferiori alle quali è affidata una memoria a lungo termine.

La attività di queste aree è strettamente connessa con I NUCLEI COLINERGICI DELLE REGIONI SOTTOSTANTI, in particolare la banderella di Broca, i nuclei settali e il nucleo di Meinart: la attività COLINERGICA favorisce la MEMORIZZAZIONE.

#### **L'APPRENDIMENTO LINGUISTICO:**

c'è una profonda differenza procedurale per quanto riguarda i processi di memorizzazione linguistici rispetto alla lingua madre e alle lingua acquisite.

#### **L'APPRENDIMENTO DELLA LINGUA MADRE:**

La lingua madre viene appresa di fatto senza nessuna associazione a significati specifici, viene semplicemente appresa come una serie di FONEMI ORGANIZZATI che vengono in un secondo momento associati ad un dato concetto, questo è dimostrato dal fatto che LE LINGUE APPRESE ALLA NASCITA SI DEPOSITANO NELL'EMISFERO SINISTRO.

#### **L'APPRENDIMENTO DI ALTRE LINGUE:**

l'apprendimento delle lingue nell'età della maturità prevede meccanismi completamente differenti da quelli utilizzati per l'apprendimento della lingua madre: L'ASSOCIAZIONE TRA PAROLA E CONCETTO È GIÀ PRESENTE. A dimostrazione di questo si ricordi che UNA LINGUA ACQUISITA SI DEPOSITA NELL'EMISFERO DESTRO non in quello SINISTRO.

Definiamo quindi:

- BILINGUISMO COMPATTO legato all'apprendimento di due lingue madri di fatto.
- BILINGUISMO ACQUISITO legato invece all'apprendimento di una seconda lingua unicamente in età adulta o comunque non infantile.

Sembra inoltre che le lingue acquisite durante l'infanzia si stratifichino a cipolla sulla corteccia cerebrale, di conseguenza un ictus:

- un ictus di PICCOLA ENTITÀ può portare alla perdita anche solo di una delle lingue acquisite.
- Un ictus di GRANDE ENTITÀ porta generalmente alla perdita di tutte le lingue acquisite.

SEMBRA INOLTRE che si verifichi, rispetto all'apprendimento e la memorizzazione della lingua madre, UNA INIBIZIONE TRANSCALLOSALE TRA LE DUE AREE DI BROCA E WERNIKE: tale processo si verifica unicamente nell'infanzia e di fatto DIVIENE COSTANTE CON LA PUBERTÀ per cui se un bambino presenta una lesione nei primi anni di età, può recuperare in buona misura utilizzando l'emisfero controlaterale, se la lesione avviene invece in età adulta, non sarà più possibile. Il fenomeno di inibizione transcallosale è fondamentale: SE LE DUE AREE MANDASSERO CONTEMPORANEAMENTE UNO STIMOLO ALLE AREE MOTRICI, QUESTO POTREBBE NON ESSERE INTERPRETATO CORRETTAMENTE generando dei fenomeni aberranti. Sembra che nei balbuzienti il problema sia proprio questo: nel momento in cui si faccia dire ad un balbuziente una frase a frequenze maggiori, rafforzando il dominio dell'emisfero di sinistra, la balbuzie sparirà.

#### **LA LOCALIZZAZIONE DELLA MEMORIA:**

la memoria è ampiamente diffusa nel nostro sistema corticale: si colloca soprattutto nei lobi frontali e temporali, ma non solo, collaborano anche altre regioni fondamentali. Il mantenimento della memoria è un fenomeno ESTREMAMENTE DINAMICO come del resto tutte le strutture nervose CORTICALI. Alla morte di un neurone noi non perdiamo specifici ricordi acquisiti: la memoria è un fattore neurochimico, ma si associa strettamente alla capacità dei neuroni di formare circuiti

tramite i quali possono essere COMUNICATI GLI ENGRAMMI fondamentali per il deposito delle memorie. Con la morte del neurone non viene quindi perso il ricordo: il circuito si trasforma e gli engrammi vengono mantenuti.

### **LE AMNESIE:**

le amnesie possono presentarsi in forme molto differenti tra loro, in particolare distinguiamo:

- AMNESIE ANTEROGRADE legate a LESIONI DELL'IPPOCAMPO: non è possibile sviluppare nuovi ricordi anche se quelli precedenti permangono in modo stabile.
- AMNESIE RETROGRADE legate a LESIONI DELL'AREA 38: l'individuo perde i suoi ricordi precedenti, ma mantiene la capacità di svilupparne di nuovi.
- SINDROME DI KOSACHOFF: si tratta di una sindrome particolare per cui la amnesia retrograda comincia dagli eventi più recenti per andare via via più indietro fino agli eventi più antichi. Si verifica tipicamente per individui che:
  - abusano di alcohol.
  - hanno lesioni dei corpi mamillari.

Non è completamente chiaro quale sia il circuito coinvolto in questa patologia e alcuni ritengono che il permanere di alcuni ricordi rispetto ad altri sia legato alla diversa forza che il ricordo evoca.

### **IL MECCANISMO IPPOCAMPALE DELLA MEMORIA:**

si tratta del circuito che consente la effettiva memorizzazione di un evento: come accennato in precedenza la memorizzazione è un evento di modificazione delle strutture neuronali dipendente dalla attivazione di canali ionici e di fattori di trascrizione.

### **LA ATTIVAZIONE DEI RECETTORI PER IL GLUTAMMATO:**

la memoria è un fattore strettamente dipendente dal GLUTAMMATO che come sappiamo presenta due tipi di recettori; la attivazione della cellula in questo avviene in due tempi:

- inizialmente si ha la attivazione di recettori AMPA NON NMDA su stimolo diretto del glutammato: SI INNESCA UN POTENZIALE che si trasmette PASSIVAMENTE ALLE REGIONI CIRCOSTANTI.
- La depolarizzazione locale raggiunge un valore tale da consentire lo spostamento dello ione magnesio che normalmente BLOCCA IL RECETTORE NMDA del GLUTAMMATO che si apre e CONSENTE L'INGRESSO DELLO IONE CALCIO.

### **L'INGRESSO DEL CALCIO e LA ATTIVAZIONE DEL cAMP:**

L'ingresso del calcio è fondamentale, tale ione infatti:

- attiva una stimolazione retrograda del neurone presinaptico che stimola la secrezione di altro glutammato.
- Attiva le CALMODULINE intacitoplasmatiche.

le calmoduline associate al CALCIO attivano la ADENILATO CICLASI che spesso viene stimolata in concomitanza da altri neuromediatrici quali:

- DOPAMINA che facilita la memorizzazione<sup>3</sup>.
- ACETILCOLINA secreta per esempio dal nucleo di Meynart come accennato in precedenza.

LA SEROTONINA INIBISCE TUTTI QUESTI FENOMENI.

L'ATTIVITÀ DELLA ADENILATI CICLASI, chiaramente, INCREMENTA LE

3 A questo livello agiscono cocaina e caffeina per esempio.

CONCENTRAZIONE DI AMP CICLICO che va ad attivare la PROTIN CHINASI A.

**ATTIVAZIONE DEI FATTORI DI TRASCRIZIONE:**

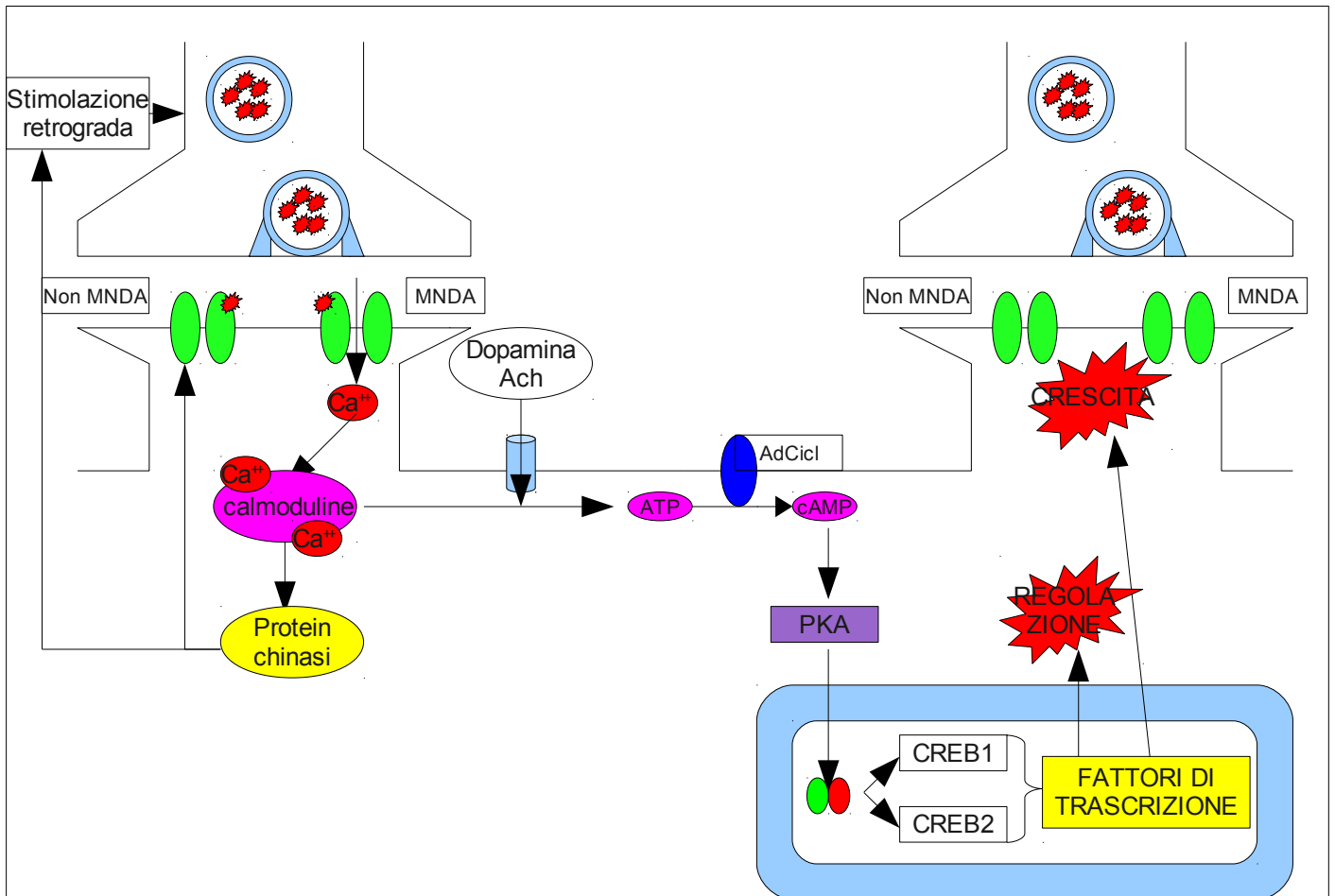
con la attivazione della protein chinasi A incrementa la attività delle MAP (microtubular adhesion proteins) CHINASI; queste proteine ATTIVATE IN SEDE NUCLEARE agiscono su due fattori fondamentali:

- CREB1.
- CREB2.

che vengono fosforilati. La attivazione di CREB 1 e 2 prevede un duplice stimolo:

- la fosforilazione da parte delle MAP chinasi.
- Il legame con l'AMP ciclico prodotto.

La attivazione di questi due fattori STIMOLA LA TRASCRIZIONE DI PROTEINE FONDAMENTALI PER I PROCESSI DI MEMORIZZAZIONE, tale attivazione di fatto PORTA A MODIFICAZIONI STRUTTURALI NEURONALI IMPORTANTISSIME.





## IL CERVELLETTO

Il cervelletto è storicamente stato considerato come un regolatore del movimento in fieri, durante la esecuzione, ma sappiamo oggi che presenta in realtà una grandissima molteplicità di funzioni, molto diverse, ma tutte in qualche modo correlate tra loro.

Una funzione molto importante, anche se ancora non del tutto chiarita, è la funzione tonica e tonigena del cervelletto, si tratta di una funzione che si aggiunge a quella di controllo del moto e che di cui non comprendiamo a pieno la funzione:

- potrebbe essere una attività tonigena intrinseca che si rispecchia, secondo quello che viene detto EFFETTO ROSSI su tutto il sistema nervoso.
- Potrebbe essere una attività MINIMA indispensabile a mantenere in uno stato di attività le strutture encefaliche.

A prescindere da questo è importante ricordare il fatto che IL CERVELLETTO NON DETERMINA IL MOVIMENTO ma NE CONTROLLA ALCUNI FATTORI, in particolare possiamo dire che in sua assenza si verificano:

- atassia, movimento soprattutto di deambulazione scoordinato.
- Dismetria, errori cioè nel raggiungimento del TARGET.

È importante inoltre ricordare il fatto che il cervelletto presenta di fatto una ORIGINE VESTIBOLARE e comunica in modo molto stretto con il sistema vestibolare stesso.

### **CLASSIFICAZIONE E ORGANIZZAZIONE DELLE STRUTTURE CEREBELLARI:**

in linea generale si individuano tre classificazioni per quanto concerne le strutture cerebellari:

- **FILOGENETICA** per cui si distingue tra:
  - archicervelletto vestibolare, si tratta del più antico e si sviluppa dai nuclei vestibolari.
  - paleocervelletto legato alla deambulazione e alla gestione del movimento degli arti, comincia ad essere presente nei tetrapodi e degli uccelli.
  - neocervelletto.

Si tratta in ogni caso di somministrazioni funzionali: nell'uomo la funzione vestibolare è importantissima soprattutto in relazione alla attività del nucleo vestibolare di DEITERS che comunica direttamente con le cellule del Purkinje cerebellari.

- **SUDDIVISIONE LONGITUDINALE** che ci consente di individuare le regioni:
  - paravermiana.
  - laterale.

consona alla descrizione delle vie AFFERENTI.

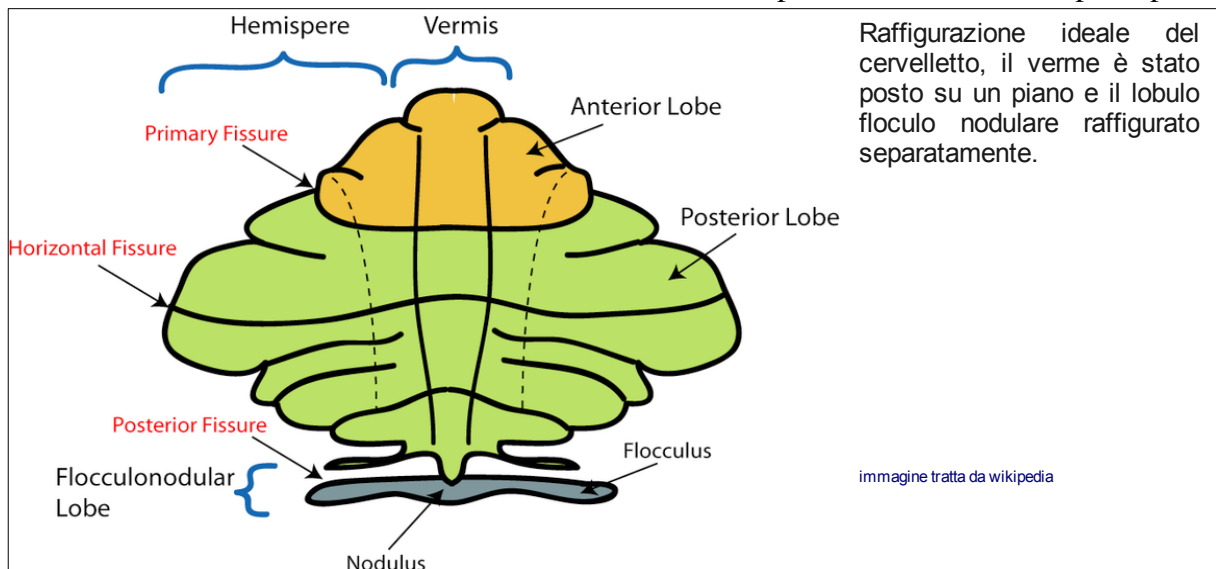
- **SUDDIVISIONE TRASVERSALE** per cui si identificano:
  - lobo anteriore.
  - lobo posteriore a sua volta suddivisibile nelle regioni:
    - anteriore.
    - posteriore.
  - lobulo flocculo nodulare.

consona alla descrizione delle vie EFFERENTI.

- **SUDDIVISIONE FUNZIONALE** per cui si possono identificare:



- VESTIBOLOCEREBELLUM che comunica fundamentalmente con i nuclei vestibolari.
- SPINOCEREBELLUM che si relaziona in modo molto significativo con il midollo spinale.
- PONTOCEREBELLUM che intesse fitte relazioni con il sistema corticale in particolare tramite le vie DENTATO-TALAMO-CORTICALI passando, ovviamente, per il ponte.



Le fibre in arrivo al cervelletto possono inoltre essere classificate in due categorie:

- LE FIBRE RAMPICANTI.
- LE FIBRE MUSCOIDI O MOSSY.

Nonostante la sua notevole evoluzione dal punto di vista FUNZIONALE, l'organo in questione ha mantenuto una struttura fundamentalmente identica: una corteccia tripartita, cinque tipi di cellule e due tipi di fibre.

#### **AFFERENZE LEGATE AL MOVIMENTO:**

È importante ricordare che il movimento presenta due fasi fondamentali:

- INIZIO.
- ARRESTO.

Se questo non avviene in modo corretto, allora il movimento risulterà alterato, in particolare nel caso dell'uomo tale compito è affidato:

- per il 90% è neocerebellum.
- Per il 10% è paleocerebellum.

L'interfaccia tra cervelletto ed encefalo è strettamente legata alla attività del PONTE, le vie PONTO CEREBELLARI PORTANO NORMALMENTE ALL'INGRESSO DI 20 MILIONI DI FIBRE, ma i nuclei pontini ricevono di fatto dalle VIE:

- FRONTO PONTINE essenziali per il controllo della intenzionalità del movimento.
- PARIETO PONTINE essenziali per la percezione spaziale correlata al movimento.
- OCCIPITO PONTINE fondamentali per il controllo del movimento in associazione alla visione.
- TEMPORO PONTINE essenziali infine per rispondere con il movimento alle afferenze uditive.

tutte le vie CORTICALI SI PORTANO ANCHE AL PONTE E QUINDI AL CERVELLETTO, per

questo motivo il movimento si arricchisce di molte componenti.

Inoltre è importante ricordare il fatto che AD OGNI AFFERENZA CEREBELLARE corrisponde una EFFERENZA CEREBELLARE, questo si estrinseca nella presenza di una ENORME QUANTITÀ DI FIBRE NERVOSE COINVOLTE NEL TRAFFICO IN INGRESSO E USCITA DAL CERVELLETTO. Ricordiamo che:

- le vie CEREBROPONTINE sono ipsilaterali.
- Le vie PONTOCEREBELLARI sono controlaterali.

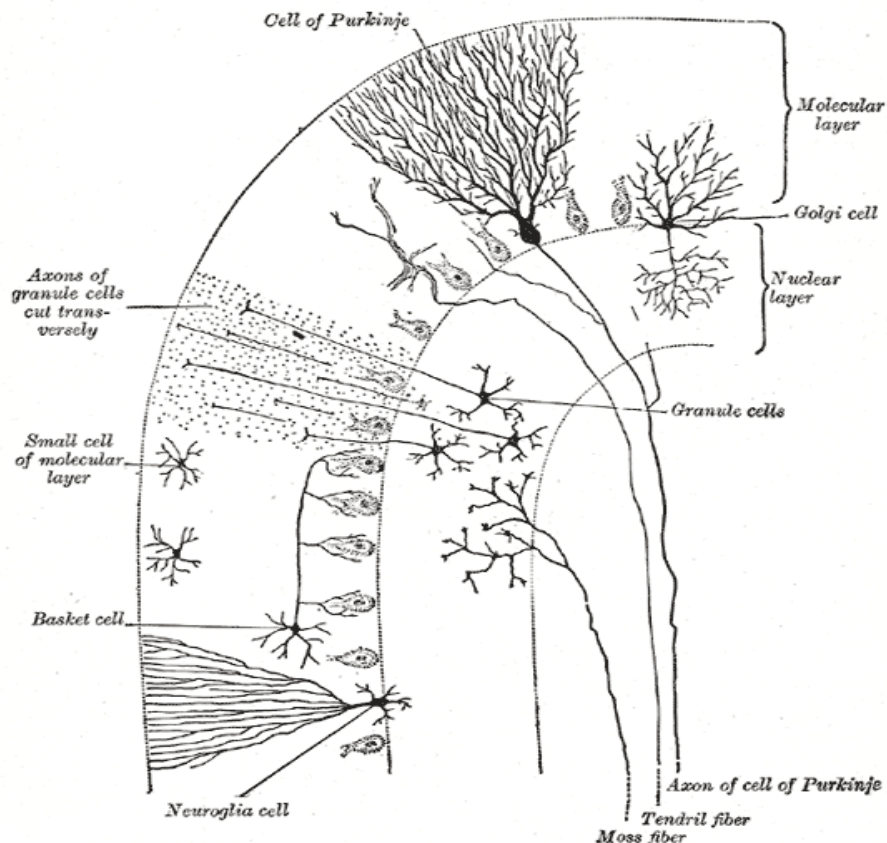
### LA STRATIFICAZIONE DEL CERVELLETTO:

la corteccia cerebellare, come quella ippocampale, è una corteccia TRISTRATIFICATA, presenta tre strati interconnessi, ma QUELLO CHE IMPRESSIONA DEL CERVELLETTO, come accennato in precedenza, È LA SUA UNIFORMITÀ, distinguiamo infatti:

- cellule a canestro.
- cellule stellate.
- cellule di Purkinje.
- cellule di golgi.
- cellule dei granuli.
- fibre muscoidi.
- fibre rampicanti.

Organizzate in TRE STRATI fondamentalmente dall'interno verso l'esterno:

1. strato delle cellule GRANULI.
2. Strato delle cellule del PUNKINJE.
3. Strato MOLECOLARE.



Dal punto di vista anatomico inoltre il cervelletto presenta delle strutture peculiari, ricordiamo:

- le cellule di Purkinje: sono cellule enormi, tra le più grandi dell'encefalo, organizzate e sviluppate in senso bidimensionale, fondamentalmente possiamo dire che si affiancano una all'altra in numero estremamente elevato.
- I FOLIA che SONO DELLE MICROCIRCONVOLUZIONI fondamentali ad incrementare in modo considerevole la superficie del cervelletto: solo il cervelletto spianato presenta una superficie di  $0,75 \text{ m}^2$ , molto vasta se si considera che l'encefalo nel suo complesso ha una superficie di  $1 \text{ m}^2$ . IL folia presenta un ASSE TRASVERSALE RISPETTO ALL'ASSE DI SVILUPPO DELL'ENCEFALO, si espande cioè in senso mediolaterale esattamente perpendicolare al senso di sviluppo delle cellule del Purkinje.
- LE FIBRE AFFERENTI al cervelletto si organizzano in modo peculiare:
  - le fibre MUSCOIDI ORIGINANO DA TUTTE LE VIE IN ARRIVO AL CERVELLETTO: queste fibre prendono rapporto con i granuli per dare poi origine alle fibre PARALLELE ALL'ASSE MAGGIORE DEL FOLIUM e quindi perpendicolari all'asse delle cellule del Purkinje.
  - Le fibre RAMPICANTI SONO ESCLUSIVAMENTE DI ORIGINE OLIVARE: tali fibre si innestano nell'albero dendritico delle cellule del Purkinje con le quali prendono rapporto, ponendosi in senso PERPENDICOLARE all'asse del FOLIA.

I DUE IMPUT QUINDI, parallelo e perpendicolare, SI INCROCIANO A NOVANTA GRADI TRA LORO.

### **STRUTTURE CITOTIPICHE:**

prima di descrivere i singoli citotipi coinvolti nei circuiti cerebellari è importante ricordare il fatto che la maggior parte delle cellule presenti in quest'organo, ad eccezione delle cellule a canestro, presenta ATTIVITÀ INIBENTE GABAERGICA e la somiglianza con la struttura dei gangli della base risulta evidente da questo punto di vista: anche il cervelletto organizza la sua funzionalità sulla base di un principio di DOPPIA INIBIZIONE.

#### CELLULE DI PURKINJE:

si tratta di cellule a funzione INIBITORIA estremamente grandi e a sviluppo, come accennato, bidimensionale. Si collocano nello strato intermedio, quello proprio delle cellule di Purkinje, e di fatto inviano le loro terminazioni assoniche a:

- nuclei cerebellari profondi.
- Nuclei vestibolari, in particolare il nucleo di Deiters.

#### CELLULE DEI GRANULI:

si tratta delle uniche cellule cerebellari a funzione STIMOLATORIA, si collocano nello strato GRANULARE della corteccia cerebellare, il più profondo dei tre, e di fatto sinaptano con:

- cellule di Purkinje.
- Cellule stellate.
- Cellule a canestro.
- Cellule di Golgi.

#### LE CELLULE CANESTRO:

si tratta di cellule a funzione INIBITORIA, strutturalmente avvolgono le cellule di Purkinje nella loro interezza e si collocano nello strato molecolare, quello più esterno. Fondamentalmente agiscono sulle cellule del PURKINJE. Sono sicuramente le cellule ad attività inibente più potente

rispetto alle cellule del purkinje in quanto agiscono direttamente sul SOMA.

### LE CELLULE STELLATE:

si tratta anche in questo caso di cellule a funzione INIBITORIA che si collocano nello strato MOLECOLARE della corteccia cerebellare, sinaptano fondamentalmente con LE CELLULE DI PURKINJE. Sono meno potenti dal punto di vista della capacità INIBITORIA, agiscono infatti a livello del DENDRITE.

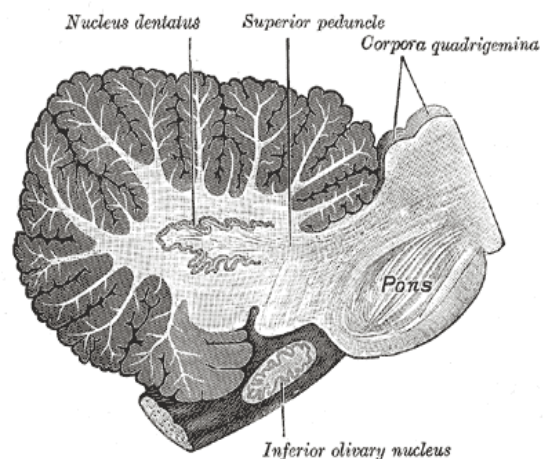
### CELLULE DI GOLGI:

si tratta ancora di cellule a funzione INIBITORIA, fondamentalmente si collocano e agiscono su cellule dello strato GRANULARE.

### **I NUCLEI CEREBELLARI:**

Ogni cellula presenta una propria funzione nel complesso dei circuiti cerebellari, ma ricordiamo che LE CELLULE DI PURKINJE CON I LORO ASSONI SONO L'UNICA VIA EFFERENTE DALLA CORTECCIA CEREBELLARE E INVIANO I LORO STIMOLI AI NUCLEI PROFONDI DEL CERVELLETTO che sono:

- IL NUCLEO DENTATO composto di due parti:
  - parvicellulare (ventrale) comunicante con il nucleo VL talamico e quindi con l'area 4 motoria.
  - magnicellulare (dorsale) comunicante con il nucleo VA talamico e quindi con le aree premotorie.
- NUCLEO INTERPOSITO costituito dai nuclei emboliforme e globoso, proietta a:
  - nucleo rosso.
  - Talamo.
- NUCLEO DEL FASTIGIO classificabile anche in questo caso in anteriore e posteriore e che proietta anche ai nuclei INTRALAMINARI DEL TALAMO e al nucleo di DEITERS. È importante ricordare il fatto che a questo nucleo potrebbero essere affidate due funzioni peculiari:
  - attraverso il nucleo del fastigio e le vie fastigio reticolari si potrebbe attivare, in senso preparatorio al movimento, il centro vascolare
  - anche nella emozione e nell'arrossamento potrebbe centrare il cervelletto.



### **I CIRCUITI CEREBELLARI:**

È importante per comprendere quale sia la attività della circuiteria cerebellare ricordare il fatto che I NUCLEI INTRACEREBELLARI PRESENTANO AZIONE ECCITATORIA e la loro ATTIVITÀ È TONICA E SOSTENUTA DA COLLATERALI DELLE FIBRE MUSCOIDI E RAMPICANTI; la gran parte della attività ad alta frequenza, circa 150 scariche al secondo, che si origina dopo la nascita deriva da due fonti fondamentali:

- attività autogena cellulare.
- attività delle fibre rampicanti e muscoidi sui nuclei profondi del cervelletto.

Questa attività tonica di fatto, come accennato in precedenza, rappresenta la attività di minimo del motore cerebellare e influenza tonicamente buona parte del sistema nervoso.

Per quanto riguarda la funzione della circuiteria in senso stretto possiamo dire che

fondamentalmente distinguiamo due circuiti addetti al controllo del moto, uno funzionale ad INIZIARE il movimento, l'altro a FERMARLO.

### **IL CIRCUITO DEL GO:**

circuito del moto, fondamentalmente può essere riassunto in questo modo:

- le fibre MUSCOIDI di origine PONTINA attivate dalla corteccia premotoria, attivano i GRANULI nello strato molecolare.
- I GRANULI attivano le CELLULE A CANESTRO.
- Le CELLULE A CANESTRO inibiscono LE CELLULE DEL PURKINJE.
- CALA LA ATTIVITÀ INIBENTE DELLE CELLULE DEL PURKINJE SUI NUCLEI PROFONDI.

In questo modo le efferenze derivate dai nuclei profondi del cervelletto sono libere di scaricare.

### **IL CIRCUITO DEL NO-GO**

si tratta di un circuito diretto fondamentalmente: le fibre RAMPICANTI STIMOLANO LE CELLULE DEL PURKINJE che BLOCCANO L'ATTIVITÀ DEI NUCLEI PROFONDI del cervelletto.

Quindi possiamo dire fondamentalmente che:

- le fibre RAMPICANTI sono depositarie dello stop, della pausa.
- Le fibre MUSCOIDI sono depositarie della attivazione del movimento.

E che i circuiti di funzionamento cerebellari si basano sulla attività tonica dei nuclei stimolati da rampicanti e muscoidi che viene interrotta dalla attività della cellula del purkinje stimolata o inibita a sua volta dalla interferenza di fibre muscoidi e rampicanti sulla corteccia cerebellare.

### **INTERAZIONI TRA STRUTTURE CELLULARI:**

i due circuiti sopra descritti sono modelli basilari che nella realtà dei fatti non si verificano come tali, le fibre muscoidi e le fibre rampicanti, infatti, intessono relazioni molto più diffuse con le strutture cellulari presenti nel sistema cerebellare.

#### ATTIVITÀ DELLE FIBRE MUSCOIDI:

la attivazione delle fibre muscoidi di fatto:

- attiva le cellule DEI GRANULI stimolando quindi, come appena visto, la ATTIVAZIONE DEL MOVIMENTO; nella realtà dei fatti è importante sottolineare che:
  - in un primissimo momento le cellule dei GRANULI STIMOLA LE CELLULE DI PURKINJE inibendo quindi la attività di moto.
  - Dopo 0,5 millisecondi ATTIVANO SELETTIVAMENTE LE CELLULE A CANESTRO che presentano un potere molto significativo nella inibizione delle cellule di Purkinje.

Si tratta di un meccanismo di alternanza facilitazione-disfacilitazione molto significativo.

- Attiva le cellule DEL GOLGI che hanno la funzione di DISCIPLINARE E REGOLARE L'IMPULSO MUSCOIDE STESSO, esse inibiscono infatti:
  - la attività delle cellule granulari.
  - La attività delle FIBRE MUSCOIDI STESSO in senso RETROATTIVO, a FEEDBACK.

#### ATTIVITÀ DELLE FIBRE RAMPICANTI:

- attiva le cellule del GOLGI che INIBISCONO LE CELLULE GRANULARI che normalmente stimolano le cellule DI PURKINJE come visto in precedenza.

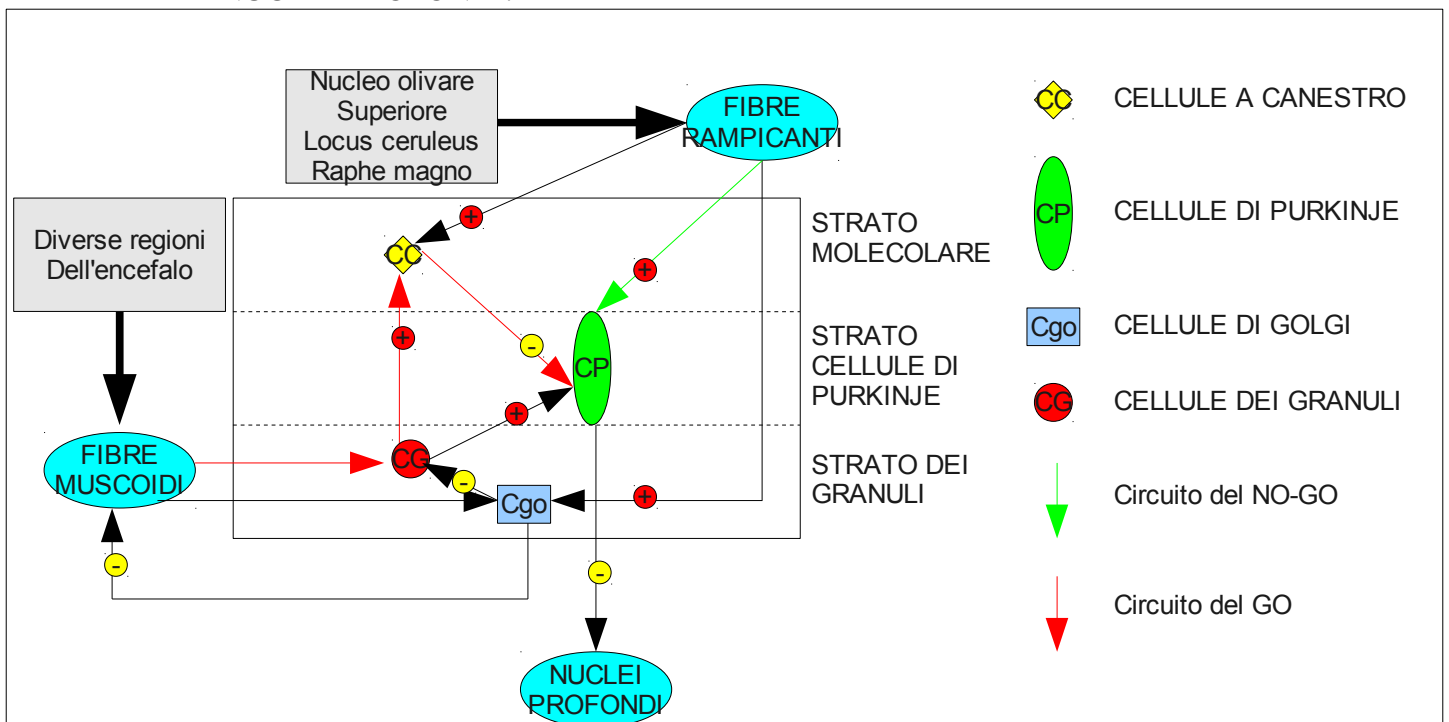


- Attiva le cellule A CANESTRO che inibiscono direttamente le cellule di PURKINJE.
- Attiva le cellule DI PURKINJE che di fatto INIBISCONO I NUCLEI PROFONDI.

La attività che predomina è, in ogni caso, la attività DI ATTIVAZIONE SULLE CELLULE DEL PURKINJE.

Le fibre rampicanti sono quindi le uniche afferenze capaci di stimolare attivamente le cellule del PURKINJE e sono per questo fondamentali; oltre alle fibre di origine PURAMENTE OLIVARE a livello delle fibre rampicanti possiamo individuare due AFFERENZE che, seppur quantitativamente molto scarse, qualitativamente SONO MOLTO SIGNIFICATIVE:

1. IL LOCUS CERULEUS, NORADRENERGICO: la noradrenalina ha una attività molto significativa rispetto al controllo delle concentrazioni di CALCIO INTRACELLULARE che, come sappiamo, È FONDAMENTALE PER LA MEMORIZZAZIONE DEGLI EVENTI.
2. IL RAPHE MAGNO SEROTONINERGICO: il raphe è coinvolto nei meccanismi di induzione del SONNO e queste afferenze giustificano in modo significativo la riduzione della attività motoria tonica del cervelletto durante lo stato di riposo; ATTIVANDO LE CELLULE DI PURKINJE, QUESTE FIBRE POSSONO INIBIRE L'ATTIVITÀ TONICA DEI NUCLEI PROFONDI.



### LA SCACCHIERA NEURONALE:

Abbiamo visto come le cellule del purkinje associate alle fibre rampicanti e le fibre parallele muscoidi siano perpendicolari tra loro e come questi due complessi di fibre presentino funzioni opposte, la prima attivante il sistema del NO-GO la seconda del GO.

L'organizzazione a scacchiera della corteccia cerebellare consente di fatto una ATTIVA INTERAZIONE tra le fibre PARALLELE e quelle PERPENDICOLARI e consente di costituire UN SISTEMA DI QUESTO TIPO:

- un fascio PARALLELO al folia presenta NATURA ECCITATORIA e si caratterizza per la

attività di GRANULI E FIBRE PARALLELE O MUSCOIDI.

- due fasci PARALLELI AD ESSO e che lo CIRCONDANO ad attività INIBITORIA.
- UN INPUT ATTIVATORIO CHE INCONTRA A 90° I DUE PRECEDENTI e costituito dalle FIBRE RAMPICANTI.

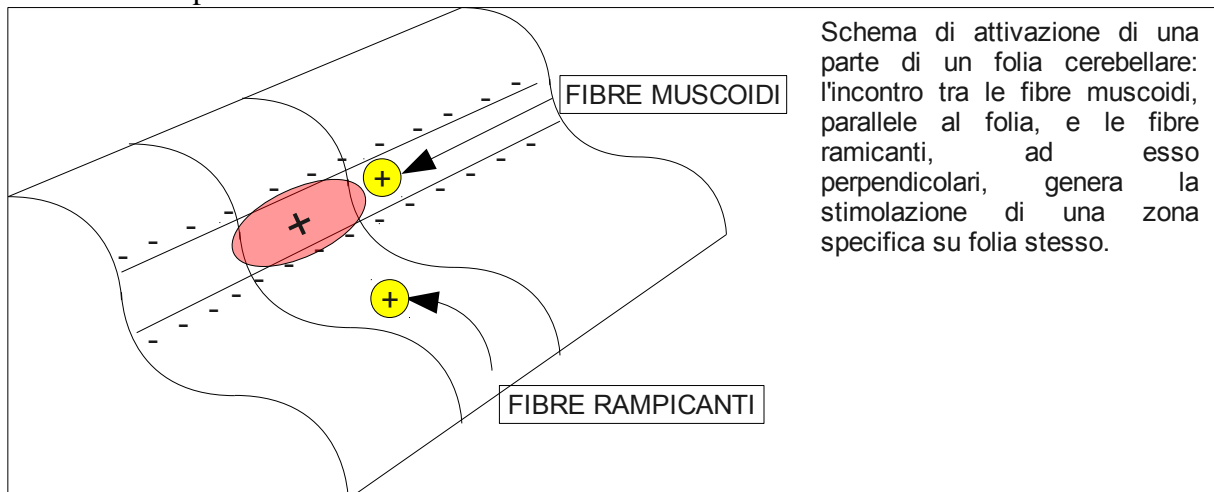
#### L'INCONTRO TRA I DUE STIMOLI:

NEL MOMENTO IN CUI I DUE STIMOLI MUSCOIDE E RAMPICANTE SI INCROCIANO SI GENERA LA MASSIMA ATTIVITÀ CEREBELLARE CORTICALE legata alla attivazione delle cellule del purkinje:

- le fibre MUSCOIDI ATTIVANO IN UN PRIMISSIMO MOMENTO LE CELLULE DEI GRANULI E TRAMITE ESSE LE CELLULE DEL PURKINJE: naturalmente dopo 0,5 millisecondi si attiva il sistema di inibizione delle cellule del purkinje mediato dalle cellule a canestro, ma per i primi istanti questo non avviene.
- Le fibre RAMPICANTI ATTIVANO DIRETTAMENTE LE CELLULE DEL PURKINJE.

NELLE REGIONI CIRCOSTANTI I DUE STIMOLI PERPENDICOLARI SI BLOCCANO VICENDEVOLEMENTE: la fascia eccitatoria rampicante incrocia e si sovrappone alla fascia inibitoria che accompagna lo stimolo di natura muscoide.

Tramite queste strisce di attivazione gli input al cervelletto sono di fatto capaci di controllare la attività dei nuclei profondi.



LA RAMIFICAZIONE DELLE CELLULE DEL PURKINJE rispetta nella sua strutturazione UNA LEGGE IMPORTANTE: LA LEGGE DEI QUARTALI DI MURRAY per cui il raggio al cubo della sezione madre deve essere uguale al raggio al cubo delle sezioni figlie. Il rispetto di tale regola è fondamentale dal punto di vista funzionale: nel caso in cui i rapporti non siano sufficientemente precisi, la sezione madre non sarà in grado di “nutrire” le sezioni figlie e queste moriranno.

Il sistema delle strutture cerebellari, però, NON RISPETTA LA LEGGE DI FITT: tanto più fine è un movimento, tanto più lenta sarà la sua esecuzione; rapidità e precisione sono contrarie tra loro. La finezza dei circuiti cerebellari consente soprattutto nello SPORT di e nella MUSICA di eseguire dei movimenti PRECISI e RAPIDI allo stesso tempo.

#### **LE FUNZIONI DEL CERVELLETTO:**

Le funzioni del cervelletto sono molteplici, dietro al controllo motorio si cela infatti una quantità impressionante di funzioni molto diverse tra loro.

#### **LA FUNZIONE MOTORIA DEL CERVELLETTO:**



sicuramente la funzione più nota è quella relativa al controllo del moto, è importante sottolineare il fatto che il controllo motorio è probabilmente una delle prime funzioni assunte filogeneticamente dal cervelletto.

### **IL CONTROLLO DEL MOTO NELLO SPAZIO:**

Animali differenti presentano capacità differenti per quanto riguarda il moto e al capacità di muoversi nello spazio e, di conseguenza, presentano strutture cerebellari quantitativamente differenti; in particolare relativamente alle cellule del Purkinje:

	UCCELLO	RATTO	GATTO	SCIMMIA	UOMO
numero totale		340000	1500000		15000000
densità per mm <sup>2</sup>	2000	1000	650	500	170

Il dato più significativo sicuramente è quello relativo alla densità delle cellule di Purkinje nei diversi animali, in particolare:

- nell'uomo la densità è relativamente bassa, circa 170, dove i 15 milioni di fibre sono divisi per i 70 chilogrammi di peso di un uomo normale.
- Nel gatto e nel ratto, che presentano dei sistemi di controllo motorio e capacità motoria decisamente superiori all'uomo, la densità va aumentando decisamente.
- La densità infine nei volatili deve essere ELEVATISSIMA, questi animali sono in grado di muoversi nello spazio con una precisione estremamente elevata percependo perfino i campi magnetici che ci circondano.

Animali non classificati nella tabella ma che presentano sistemi cerebellari molto significativi sono sicuramente:

- PESCI ELETTRICI che inviano stimoli di natura elettrica per capire la posizione degli oggetti, inviano un impulso elettromagnetico che rimbalzando contro l'oggetto che incontra consente al pesce di individuarne la posizione; hanno un cervelletto che occupa quasi tutto il sistema nervoso.
- PIPISTRELLI, DELFINI E CETACEI che si muovono sulla base degli ultrasuoni, necessitano di sistemi cerebellari estremamente evoluti.

I primi studi relativi alla funzionalità cerebellare vennero eseguiti tramite esperimenti di stimolazione classici per cui:

- non era nota la funzione delle cellule di Purkinje.
- I potenziali utilizzati erano troppo elevati per stimolare unicamente la corteccia e finivano per interessare una iperattivazione anche dei nuclei profondi.

L'effetto quindi valutato con queste tecniche, non tiene conto della effettiva funzione dei circuiti corticali del cervelletto.

### LA FUNZIONE DEI NUCLEI CEREBELLARI:

i diversi nuclei profondi del cervelletto presentano, rispetto alla funzione motoria, funzioni differenti.

- IL DENTATO: i neuroni del nucleo dentato tendono a scaricare circa 100ms prima del movimento: da questo fatto si deduce che tale nucleo fa parte dei sistemi PROGRAMMATORI DEL MOVIMENTO strettamente relazionati alle aree premotorie della corteccia frontale.
- L'INTERPOSITO: questo nucleo si attiva DURANTE IL MOVIMENTO,
- FASTIGIO: tende ad attivarsi nelle fasi terminali del movimento, come se fosse associato a

FENOMENI DI CORREZIONE A POSTERIORI DEL MOTO. I neuroni di questo nucleo inoltre sono coinvolti in aspetti differenti della regolazione del moto:

- alcuni si attivano nella regolazione della forza del movimento.
- Alcuni si attivano nella regolazione della velocità del movimento.

Dove i due fattori sono generalmente **INVERSAMENTE PROPORZIONALI**: più si attiva una serie di neuroni, meno si attiva l'altra.

### **LE BASI FUNZIONALI DEL CONTROLLO MOTORIO DEL CERVELLETTO:**

il cervelletto svolge fundamentalmente **DUE ATTIVITÀ**:

- attività di comparazione di inteso ed eseguito nel controllo fine del movimento.
- Attività di temporizzazione.

Tramite la combinazione di queste due attività, il cervelletto di fatto controlla numerosissimi aspetti del moto.

#### IL CONTROLLO FINE DEL MOVIMENTO:

come accennato in precedenza il cervelletto è un organo **COMPARATORE** tra **INTESO ED ESEGUITO** dove:

- la via **PONTO CEREBELLARE** veicola al cervelletto **L'INTESO**.
- La via **SPINO CEREBELLARE** veicola la cervelletto **L'ESEGUITO**.

tutte e due le afferenze relative a queste funzioni dirette al cervelletto passano per il peduncolo cerebellare medio, che da solo veicola 20 milioni di fibre esclusivamente in entrata.

Questa fondamentale funzione si estrinseca in questo modo:

- parte uno stimolo motorio a livello della corteccia.
- una copia **EFFERENTE** che di fatto è ancora solo un'**IDEA DEL MOVIMENTO**, **ARRIVA AL CERVELLETTO CHE RICEVE QUINDI L'INTESO**.
- Lo stimolo di derivazione corticale tramite il fascio piramidale giunge al **MOTONEURONE ALFA SPINALE**.
- si attivano i fasci **SPINOCEREBELLARI** che veicolano al cervelletto informazioni relative allo stato di:
  - fusi neuromuscolari.
  - Organi muscolotendinei del golgi.

E che comunicano al cervelletto lo stato dell'eseguito.

Le due informazioni vengono rapidamente comparate e si eseguono le dovute correzioni; **LA TRASMISSIONE ALLA CORTECCIA delle EVENTUALI CORREZIONI** è affidata alle vie **DENTATO TALAMO CORTICALI**. Come accennato in precedenza saranno poi i diversi nuclei attivandosi nei diversi momenti della prestazione motoria a **RENDERE IL MOVIMENTO MAGGIORMENTE FLUIDO**.

#### IL CERVELLETTO TEMPORIZZATORE:

il movimento si svolge nello spazio, ma per essere correttamente eseguito, deve essere coordinato e ben scandito nel tempo; abbiamo visto come:

- il **SISTEMA MUSCOIDE** sia associato alla attivazione del **GO**.
- Il **SISTEMA RAMPICANTE** sia associato alla attivazione del **NO-GO**.

Ma la scansione temporale che consente la attivazione coordinata dei due fattori è fondamentale.

#### LE FUNZIONI DEL CERVELLETTO:

le funzioni effettive del cervelletto sono quindi da imputarsi alle due attività **COMPARATIVA** e **DI**



TEMPORIZZATORE del cervelletto, in particolare il cervelletto sarebbe quindi in grado di:

- CONTROLLARE I RIFLESSI VESTIBOLARI.
- CONTROLLARE I CIRCUITI SPINALI.
- PROGRAMMARE ED INIZIARE IL MOVIMENTO.
- CONTROLLARE L'ESECUZIONE DEL MOVIMENTO.
- MISURARE TRAMITE I PROCESSI COMPARATIVI LA DIFFERENZA TRA INTESO ED ESEGUITO.

#### **ALTRE FUNZIONI DEL CERVELLETTO:**

DIETRO AL CONTROLLO MOTORIO si cela una ENORME SERIE DI FUNZIONI DIFFERENTI e FONDAMENTALI PER LA VITA UMANA, basti pensare alla regolazione del ritmo sonno veglia dove:

- il SONNO si associa al non movimento.
- la VEGLIA si associa al movimento.

Capiamo quindi come il cervelletto possa giocare un ruolo molto più complesso nel funzionamento del nostro sistema nervoso.

#### L'APPRENDIMENTO DEL MOVIMENTO:

l'apprendimento di pattern motori è legato ad un sempre maggiore avvicinamento per tentativi e per tramite dell'esercizio TRA INTESO ED ESEGUITO: una volta appreso il movimento, INTESO ED ESEGUITO COMBACIANO fondamentalmente. Il cervelletto con le sue afferenze di natura soprattutto noradrenergica è fondamentale a riguardo.

#### ATTIVITÀ TONICA DEL NEOCERVELLETTO O EFFETTO ROSSI:

Il nucleo DENTATO è una componente fondamentale della via dentato-talamo-corticale: tramite questa via in particolare il cervelletto INVIA ALLA CORTECCIA LA SUA ATTIVITÀ TONICA E TONIGENA CONTINUAMENTE. La funzione tonica del cervelletto si estrinseca in modo corretto unicamente in quanto il suo intero funzionamento si basa su un meccanismo di doppia inibizione: si tratta dell'unico circuito utile a generare una attività di questo tipo e l'unico in grado di mantenerla con un dispendio di energia limitato. La ASTENIA che compare nel paziente umano cerebellare è legata proprio al blocco della azione facilitante tonigena sulla corteccia che si perpetua sul fascio piramidale e quindi sulla periferia.

#### ALTRE ATTIVITÀ DEL CERVELLETTO:

il cervelletto sembra sia coinvolto, e questo si evince dallo studio di pazienti cerebellari, anche in altri circuiti legati soprattutto per esempio a:

- PROSODIA DELLA FRASE: la prosodia è un concetto strettamente associato al tempo e alla temporizzazione, il paziente cerebellare perde completamente la capacità di esprimersi in senso prosodico e le sue frasi divengono monotone.
- ASSOCIAZIONE TRA OGGETTI E AZIONI: sembra che il soggetto perda la capacità di associare un oggetto alla sua funzione o meglio un oggetto, al pattern motorio ad esso associato; per esempio la visione di una forchetta non induce nel paziente il pensiero del mangiare.

#### **CERVELLETTO ED ESERCIZIO:**

è stato dimostrato tramite studi di imaging che nei grandi musicisti il cervelletto presenta una dimensione del 10% maggiore rispetto a quella degli individui normali: il trasporto continuo di ioni legato alla trasmissione dello stimolo nervoso provoca un incremento del volume cerebellare. Non è

noto il motivo ma sembra che questo fenomeno si verifichi unicamente nei musicisti maschi.

### **IL PAZIENTE CEREBELLARE:**

Nell'uomo la sofferenza cerebellare legata a lesioni e ablazioni si manifesta con alcuni segni fondamentali di natura omolaterale rispetto alla lesione:

- **IPOTONIA** con perdita della azione facilitante del cervelletto sulle vie cerebello reticolo spinali: fondamentalmente viene meno la attività dell'anello ALFA-GAMMA. Non è completamente chiaro come questa perdita del tono nervoso influenzi la attività di altri centri encefalici superiori.
- **ASTENIA** debolezza: il fascio piramidale determina anche la forza contrattile del muscolo, la perdita del tono di fatto **INDEBOLISCE IN MODO ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVO LA ATTIVITÀ MUSCOLARE**.
- **DISMETRIA**: perdita delle sinergie tra muscoli agonisti e antagonisti, il paziente non è in grado di controllare la contrazione dei muscoli antagonista e agonista di conseguenza il movimento **PERDE IN PRECISIONE E RISULTA ALTERATO**.
- **ADIADOCOCINESIA**: il paziente non riesce a portare dalla posizione prona a quella supina un arto, si tratta, di fatto, di una **DISMETRIA**.
- **ASINERGIA**: incapacità di coordinare in modo corretto movimenti elementari di cui un movimento volontario risulta composto.
- **TREMORE DI TIPO INTENZIONALE** che si esacerba cioè in fase di moto: normalmente il cervelletto tramite la percezione di:
  - **INTESO** grazie alla scarica corollaria veicolata a livello delle vie pontocerebellari.
  - **ESEGUITO** grazie ai fasci spinocerebellari che veicolano informazioni di provenienza dei fusi neuromuscolari.

è capace di **CORREGGERE IN MODO DINAMICO E RAPIDO** eventuali discrepanze tra i due; in mancanza del cervelletto l'unico input capace di determinare una correzione del movimento è la vista, decisamente insufficiente, e man mano che il movimento intenzionale procede nella sua esecuzione l'arto oscilla tra due posizioni, quella ideale dell'inteso e quella reale dell'eseguito.

- **ATASSIA**: andatura da ubriaco, decisamente scoordinata, si caratterizza per:
  - allargamento la base d'impianto per problemi vestibolari.
  - indecisione nel passo.

si tratta di un problema associato prevalentemente alle efferenze vestibolari.

- **NISTAGMO A RIPOSO**: movimenti oculari rapidi e lenti alternati e continui a **RIPOSO**, senza stimolo.
- **DISARTRIA**: la frase è perfetta dal punto di vista grammaticale e sintattico, ma risulta fortemente scandita e priva completamente di **PROSODIA**.

**ABLAZIONI LOCALIZZATE** possono poi portare a diverse patologie con quadri di gravità differente; generalmente quadri di questo tipo sono associati ad ablazioni terapeutiche necessarie al fine di rimuovere cisti o masse tumorali:

- **DISTURBI VESTIBOLARI** soprattutto in relazione ai movimenti oculari e simili.
- **CISTI E FORMAZIONI DI CAVITÀ RIEMPIE DI LIQUIDO** soprattutto in sede vermiana possono generare problemi di deambulazione.

**A SECONDA DELLA DIVERSA SEDE IN CUI PUÒ COLLOCARE, POSSIAMO ASCRIVERE UNA**



Andatura atassica caratteristica di un paziente cerebellare: l'andatura risulta tipicamente falciata.

**LESIONE:**

- ALL'ARCHICEREBELLUM: alterazioni dell'equilibrio.
- AL PALEOCEREBELLUM: alterazioni del modo di camminare come l'atassia appunto.
- AL NEOCEREBELLUM: ipotonia, asinergia, asteina, disartria.

Il paziente cerebellare inoltre perde molto spesso la capacità di discernere la scansione temporale delle cose, il movimento ha un tempo, un ritmo, e il cervelletto sembra ne sia depositario; si perdono quindi:

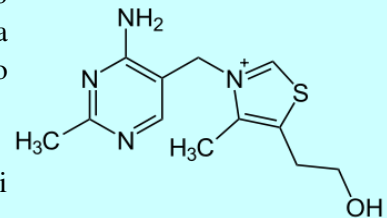
- IL TEMPO DEL CAMMINARE.
- IL TEMPO DEL PARLARE il paziente presenta appunto una disartria con perdita della prosodia, una caratteristica tipicamente temporale.
- Ricordiamo inoltre che la maggior parte dei verbi inserisce nella frase un movimento o una azione: IL PAZIENTE CEREBELLARE PERDE LA CAPACITÀ DI ASSOCIARE UN OGGETTO ALLA AZIONE CORRISPONDENTE, la forchetta non viene associata alla azione di mangiare.

**DEFICIENZE DI TIAMINA E LESIONI CEREBELLARI:**

le avitaminosi da vitamina B1, spesso associate all'alcolismo cronico, possono dare gravi e seri problemi rispetto alle strutture cerebellari ed encefaliche in generale: il complesso B6 presenta infatti una forte azione NEUROPROTETTIVA soprattutto a livello CEREBELLARE; il cervelletto di fatto è la regione dell'encefalo maggiormente sensibile a carenze della vitamina B1.

**LA TIAMINA:**

la tiamina o vitamina B1 è un fattore fondamentale a garantire la attività di alcuni enzimi ad attività DECARBOSSILATIVA; come vitamina:



- presenta delle dosi minime di assunzione proporzionali all'importo GLUCIDICO: 0,5mg ogni 1000 kilocalorie assunte.
- viene attivata e può essere utilizzata come coenzima unicamente a seguito di processi di fosforilazione, divenendo cioè TIAMINA PIROFOSFATO.

La tiamina è essenziale fundamentalmente per:

- LA ATTIVAZIONE DELLA VIA PENTOSO FOSFATO in relazione alla attività della transchetolasi, deficienze di tiamina quindi si traducono in mancanza di:
  - ribosio 5P fondamentale per la sintesi dei nucleotidi
  - NADPH fondamentale per tutte le vie anaboliche dell'organismo.
- LA ATTIVAZIONE DELLA VIA CATABOLICA DEGLI ZUCCHERI in particolare in relazione a:
  - PIRUVICO DEIDROGENASI.
  - ALFA CHETOGLUTARATO DEIDROGENASI.deficienze di questa via si traducono in carenza di ATP e di tutti i composti legati al ciclo di krebs.
- la corretta funzionalità della piruvico deidrogenasi inoltre è fondamentale per:
  - la produzione di ACETILCOLINA.
  - la produzione di MIELINA.
- la corretta funzionalità della ALFA CHETOGLUTARATO DEIDROGENASI è inoltre fondamentale per la produzione di:
  - glutammato.
  - GABA.
  - aspartato.

L'attività della TRASKETOLASI, misurabile in laboratorio, risulta il migliore indicatore per questo tipo di deficienza. Nei casi più gravi si può arrivare ad un calo della attività di questo enzima anche del 90% nelle regioni maggiormente sensibili dell'encefalo.

**CAUSA DELLE INSUFFICIENZE DI TIAMINA:**

sono tre le teorie proposte per spiegare LE DEFICIENZE DI TIAMINA TIPICAMENTE ASSOCIATE ALL'ALCOLISMO:

- **MALNUTRIZIONE:** la dose di tiamina consigliata è di circa 0,5mg ogni 1000kcal con un minimo di 0,33; la maggior parte degli alcolisti presenta una media di assunzione di tiamina di 0,29mg ogni 1000kcal.
- **MALASSORBIMENTO:** normalmente la tiamina viene assorbita a livello cellulare e immediatamente fosforilata per impedire il suo incontrollato attraversamento delle membrane biologiche; a livello intestinale sono due le modalità che possono interessare il riassorbimento di tiamina:
  - **AD ALTE DOSI** per cui l'assorbimento avviene **IMMEDIATAMENTE E DIRETTAMENTE PER FILTRAZIONE.**
  - **A BASSE DOSI** per cui l'assorbimento coinvolge **UN TRASPORTATORE ATTIVO.**il malassorbimento si registra unicamente **A BASSE DOSI DI TIAMINA** e sembra coinvolga quindi la capacità di trasformare la tiamina in tiamina pirofosfato. Sembra insomma che **L'ALCOLISMO ALTERI L'ATTIVITÀ DELLA TIAMINA CHINASI.**
- **MALFUNZIONAMENTO DELL'UTILIZZO DELLA TIAMINA:** la tiamina per essere utilizzata correttamente, necessita di enzimi basati sul **MAGNESIO** e molto spesso l'alcolismo cronico è associato a deficienze del **MAGNESIO.**

#### EFFETTO DELLA DEFICIENZA DI TIAMINA A LIVELLO CEREBELLARE

il cervelletto è particolarmente sensibile a DEFICIENZE DI TIAMINA, in particolare in alcune specifiche regioni:

- **VERME, PARAVERME E NUCLEO DEL FASTIGIO** sono le regioni maggiormente sensibili.
- **LE ALTRE ZONE DEL CERVELLETTO** sono meno sensibili alle deficienze di questa vitamina.

a prescindere da questo sono le **CELLULE DEL PURKINJE** quelle maggiormente sensibili alla deficienza di **TIAMINA.**

Le diverse regioni del cervelletto quindi, seppur molto simili tra loro, **SONO DIVERSAMENTE SENSIBILI ALLA DEFICIENZA DI TIAMINA:** In particolare il **PALEOCEREBELLUM** sembra sia la regione maggiormente sensibile.

Statisticamente possiamo dire che:

- viene perso il **36%** delle cellule degli emisferi cerebellari e quindi del **NEOCEREBELLUM.**
- viene perso il **42-43%** delle cellule del **PALEOCEREBELLO.**

# 04-I SISTEMI SENSITIVI



## I SISTEMI SENSORIALI:

Come accennato in numerose diverse occasioni I SISTEMI SENSORIALI SONO DEI TRASDUTTORI analogico digitalici capaci di trasformare uno stimolo di natura ANALOGICA presente nell'ambiente in uno stimolo di natura DIGITALE comprensibile dal nostro encefalo.

Si tende generalmente ad identificare in modo univoco un dato recettore con una data percezione, tuttavia questo non è sempre possibile:

- la percezione del dolore pressorio è legata ad una iperstimolazione dei recettori tattili che normalmente non veicolano stimoli di natura dolorifica.
- anche la distinzione tra caldo e freddo non è chiara dal punto di vista recettoriale:
  - il caldo incrementa la frequenza di scarica.
  - il freddo la rallenta.di conseguenza la differenza potrebbe ancora un volta risiedere nella frequenza piuttosto che nella specificità del recettore.
- Altri sensi come la vista e l'udito, d'altro canto, non lasciano adito a dubbi relativamente alla natura e alla specificità del recettore.

### **SENSAZIONE E PERCEZIONE:**

il nostro encefalo nella realtà dei fatti riceve una serie di informazioni molto complessa non legata alla sola e semplice trasmissione degli impulsi di derivazione periferica, esistono infatti numerosissimi meccanismi di controllo centrifugo delle sensazioni:

- IL FASCIO PIRAMIDALE presenta, come visto in precedenza, un ruolo di FILTRO notevole RISPETTO ALLE INFORMAZIONI IN ARRIVO DALLA PERIFERIA.
- IL TALAMO: si tratta di una stazione OBBLIGATA per tutte le strutture sensitive presenti nel nostro organismo. Nel controllo delle afferenze alla corteccia sono coinvolti:
  - il talamo SPECIFICO soprattutto i nuclei ventrali ma anche i corpi genicolati.
  - il talamo ASPECIFICO con i suoi nuclei mediani appartenenti al sistema intralaminare.
- STRUTTURE RETICOLARI che sono in grado di modulare sia le afferenze che le efferenze corticali in relazioni ai diversi stati di SONNO o di VEGLIA ma non solo.

### LA DIFFERENZA TRA SENSAZIONE E PERCEZIONE:

la differenza tra sensazione e percezione è fondamentale per il nostro modo di percepire il mondo: noi interpretiamo quanto ci circonda sulla base delle PERCEZIONI che sono il risultato di una ELABORAZIONE COMPLESSA DI SENSAZIONI in arrivo al nostro sistema corticale. Per esempio per quanto riguarda uno stimolo visivo:

- la SENSAZIONE è il vedere la luce rossa, tale sensazione impiega 50ms per raggiunge le aree visive primarie e divenire di fatto COSCIENTE.
- PERCEZIONE è definire la sensazione in un contesto e darle un significato, per essere interpretata correttamente una sensazione impiega 500ms, 10 volte il tempo necessario alla semplice percezione.

L'interpretazione corticale delle SENSAZIONI è stato dimostrato in modo evidente con l'EFFETTO THOMPSON per cui:

- una immagine raffigurante un volto viene individuata senza problemi come normale.
- Ruotando la posizione di occhi e bocca nell'immagine della persona, appare evidente la



mostruosità della persona stessa e l'alterazione dell'immagine balza subito agli occhi.

- Ruotando l'immagine modificata di 180°, il volto appare semplicemente come un volto accigliato, e non mostruoso come nel secondo caso.

Questo dimostra come siano sufficienti degli input di riferimento per rendere LA PERCEZIONE di una medesima immagine DIFFERENTE da caso a caso.

### **LA SENSIBILITÀ SOMATESTESICA:**

Con il termine sensibilità somatestesica si intende indicare tutto quanto deriva di fatto dalla percezione da parte di recettori tissutali presenti nel nostro corpo con l'eccezione di udito, vista, gusto e olfatto; fondamentalmente comprende i seguenti gruppi di sensazioni:

- tatto pressione.
- Caldo.
- Freddo.
- Dolore.
- Cinestesia.

Il sistema risulta fondamentalmente organizzato in due fasci afferenti al sistema nervoso centrale:

- **SISTEMI ANTEROLATERALI SPINOTALAMICI o EXTRALEMNISCALI:** si tratta di sistemi fondamentali per la percezione degli stimoli:
  - termodolorifici tattili.
  - superficiali.

Si parla di sistema di percezione PROTOPATICO.

- **I SISTEMI LEMNISCALI,** che sono successivi dal punto di vista evolutivo, riguardano la **SENSIBILITÀ EPICRITICA** e sono in grado di **LOCALIZZARE** con precisione il luogo di provenienza dello stimolo.

### **IL SISTEMA LEMNISCALE:**

il sistema somatestesico lemniscale trasporta la **SENSIBILITÀ EPICRITICA** composta in particolare dalle sensibilità:

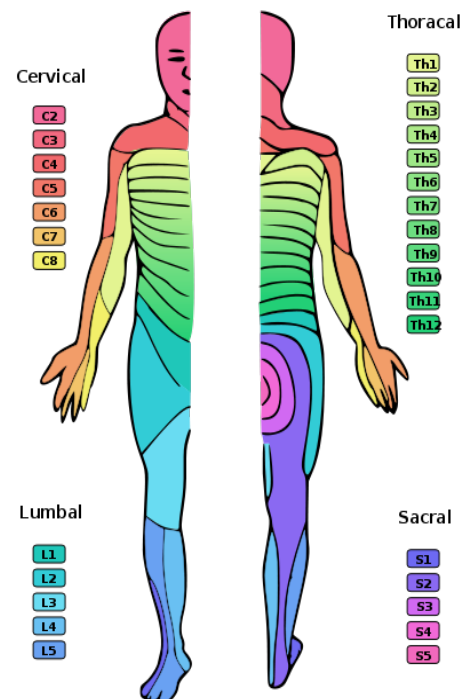
1. tattile localizzativa.
2. Tattile discriminativa.
3. Pressoria.
4. Cinestesica.
5. Stereognosica.
6. Vibratoria o pallestesia.

### **ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA LEMNISCALE:**

il sistema lemniscale è un sistema formato fondamentalmente da tre neuroni:

1. il neurone del **GANGLIO SPINALE**.
2. Il neurone posto nel **NUCLEO DI GOLL E BRUDACH** (nuclei gracile e cuneato) dello stesso lato.
3. Il neurone **TALAMICO** che proietta poi alla corteccia.

Tra il nucleo di Goll e Burdah e il talamo si trova l'incrocio



lemniscale.

### DERMATOMERI ED ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA LEMNISCALE:

ad ogni specifica regione del nostro organismo corrisponde un dato dermatomero al quale corrisponde uno specifico neuromero: la percezione di una sensazione è quindi, anche se non sempre in modo così specifico per la peculiare struttura delle radici dei nervi spinali, da associarsi ad un dato neuromero.

### FIBRE AFFERENTI DEI NEURONI DI PRIMO ORDINE:

sono le fibre che innervano i recettori periferici e raggiungono il ganglio spinale dividendosi a T a livello del midollo spinale, fondamentalmente tali fibre inviano le loro afferenze a:

- SISTEMA LEMNISCALE comunicando con i nuclei di Goll e Burdach.
- MOTONEURONI E INTERNEURONI del midollo spinale COSTITUENDO I CIRCUITI DEI RIFLESSI SPINALI.
- NEURONI DEI FASCI SPINOCEREBELLARI che veicolano le informazioni relative a dati tipi di sensibilità al cervelletto.
- CONTRAGGONO SINAPSI CON IL SISTEMA ANTEROLATERALE termodolorifico.

La disposizione delle fibre in ascesa ai nuclei di Goll e Burdach presenta in ogni caso una ORGANIZZAZIONE SOMATOTOPICA per cui quanto proviene dalle regioni inferiori si colloca medialmente, quanto deriva dalle regioni superiori si colloca lateralmente.

### NEURONI DI GOLL E BURDACH (DEI NUCLEI GRACILE E CUNEATO):

neuroni della stazione intermedia della via lemniscale, ricevono in senso MONOSINAPTICO le afferenze provenienti dai neuroni sensitivi spinali. Ascendono verso il talamo e prima di contrarre sinapsi con neuroni di natura talamica ATTRAVERSANO IL LEMNISCO dove le fibre si incrociano: si mantiene in ogni caso la somatotopia che viene semplicemente invertita, quanto era laterale diviene mediale e quanto era mediale diviene laterale.

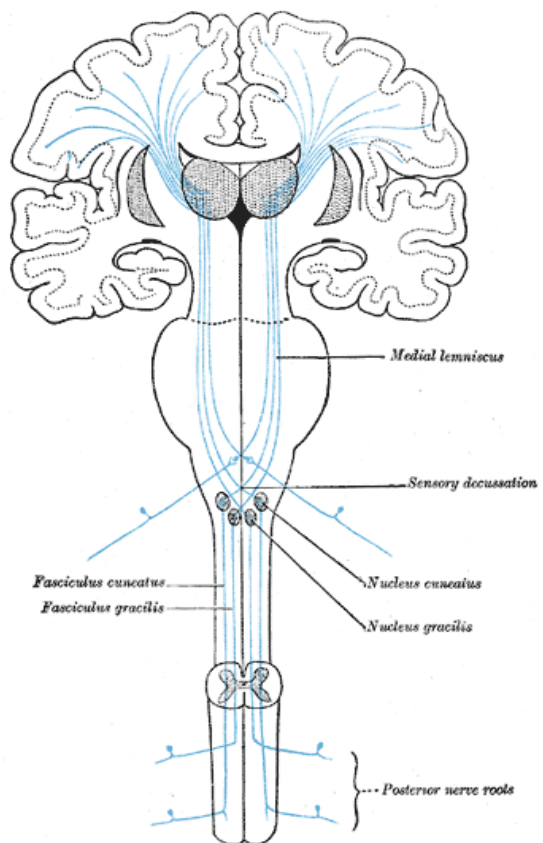
### NUCLEI TALAMICI:

i nuclei talamici coinvolti nella sensibilità somatestesica sono fondamentalmente due:

- NUCLEO VPL ventrale posterolaterale che riceve gli assoni dei NEURONI DI GOLL E BURDACH (o gracile e cuneato).
- NUCLEO VPM ventrale posteromediale che riceve invece gli assoni dei NEURONI DI PROVENIENZA TRIGEMINALE.

### **SENSIBILITÀ E CAMPO RECETTORIALE:**

diverse regioni del corpo presentano sensibilità differente, si parla di CAMPO DISCRIMINATIVO, si tratta di un campo che varia moltissimo in RELAZIONE ALLA QUANTITÀ DEI RECETTORI



TATTILI presenti in una data regione:

- a livello del polpastrello e della lingua la sensibilità è precisissima, anche al millimetro.
- a livello della gamba, del braccio e della schiena per esempio, due punte di compasso sono percepite come divise tra loro unicamente se PERCEPITE A DISTANZA DI 6cm una dall'altra.

Chiaramente ad una differente densità di recettori nervosi periferici corrisponde una diversa densità di stimoli in arrivo al midollo che tramite poi i nuclei specificamente presenti nel nucleo di Goll e Burdach si trasmettono al talamo e quindi alla corteccia DOVE LA DIFFERENTE DENSITÀ DI RECETTORI PERIFERICI TROVA UN RISCONTRO MOLTO PRECISO NELLA MAPPA DELLA SENSIBILITÀ SOMATESTESICA: più è elevata la densità di recettori periferici, più è grande l'area corticale riservata a quella data regione. Il medesimo concetto si applica per tutte le aree sensitive presenti sulla superficie della corteccia e nelle diverse stazioni del sistema lemniscali.

### **AREE SOMATOSENSITIVE CORTICALI:**

Le aree somatosensitive corticali sono fondamentalmente due:

- AREA SOMATOSENSITIVA PRIMARIA che si colloca nella circonvoluzione parietale ascendente, subito dietro la scissura di Rolando.
- AREA SOMATOSENSITIVA SECONDARIA situata nella corteccia parietale davanti alla scissura di Silvio.

### **L'AREA SOMATOSENSITIVA PRIMARIA:**

l'area somatosensitiva primaria risulta classificabile in quattro diverse regioni ciascuna delle quali presenta una sensibilità specifica, in particolare:

- l'area 3a riceve afferenze a partire dai FUSI NEUROMUSCOLARI tramite i nuclei VPO talamici.
- L'area 3b riceve afferenze dai RECETTORI CUTANEI tramite il complesso VB talamico.
- L'area 1 recettori riceve afferenze dai recettori CUTANEI A RAPIDO ADATTAMENTO.
- L'area 2 recettori riceve afferenze dai recettori CUTANEI PROFONDI principalmente tramite il nucleo VPL talamico.

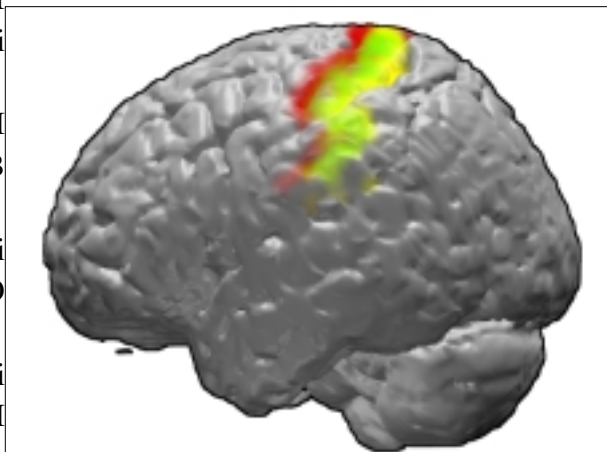
Possiamo dire che ciascuna di queste aree presenta:

- caratteri citoarchitettonici DISTINGUIBILI.
- Mappe sensoriali PROPRIE.

Di fatto sembra che il MECCANISMO FUNZIONANTI TRAMITE PROCESSI DI RAFFINAMENTO

PROGRESSIVO: a partire dall'area 3a verso l'area 2 la sensazione si fa più fine sempre di più precisa fino ad arrivare a determinare con sicurezza:

- natura.



Are della sensibilità somatestesica, in particolare:

IN ROSSO l'area 3.

IN GIALLO l'area 1.

IN VERDE l'area 2.

immagine tratta da wikipedia

- localizzazione.
- Movimento.

dello stimolo percepito a livello cutaneo.

È importante sottolineare il fatto che queste aree della corteccia comunicano in modo molto significativo non solo tra loro, ma anche con altre aree prossimali e sono in grado di elaborare le informazioni in arrivo dalla periferia:

- le aree 1 e 2 sono in grado di elaborare lo stimolo percepito, al contrario delle aree 3a e b che invece non sono in grado di farlo. L'area due sembra sia capace di riconoscere in modo **INDIPENDENTE** le caratteristiche **TRIDIMENSIONALI DI UN OGGETTO**.
- Soprattutto l'area 2 comunica con le aree parietali 5 E 7 limitrofe a livello delle quali avviene una **INTEGRAZIONE ANCORA MAGGIORE** tra stimoli sensoriali differenti, non si tratta in ogni caso di aree motorie, qui non si identificano specifiche regioni somatotopiche.

#### **AREA SOMATOSENSITIVA SECONDARIA:**

Si tratta di un'area interessante in quanto è un'area super associativa, non si identificano in queste aree specifiche regioni di localizzazione, ma modalità sensitive differenti, a questa parte della corteccia afferiscono infatti:

- afferenze cutanee.
- afferenze acustiche.
- afferenze visive.

Stimoli di natura molto differente quindi. A prescindere da questo possiamo individuare anche in questa regione **UNA MAPPA** anche se non molto dettagliata, **SIA DELLE REGIONI CONTROLATERALI CHE DI QUELLE OMOLATERALI**. Coincide con l'area 5 di Brodmann.



#### **CONNESSIONI CALLOSALI DELLE AREE SOMATOSENSITIVE:**

Come noto il **CORPO CALLOSO** è costituito di 800 milioni di fibre di cui buona parte presentano natura **INIBITORIA**. Dal punto di vista **SOMATESTESICO**, ma non solo, il corpo calloso tende ad integrare zone simili dal punto di vista topografico presenti nei due emisferi, è importante a questo proposito ricordare che le **CONNESSIONI CALLOSALI** sono differenti per differenti zone del corpo: **LE CONNESSIONI CALLOSALI TRA LE DUE SPALLE SONO MOLTO CONSISTENTI**, mentre le **MANI DESTRA E SINISTRA** non sono connesse e si possono muovere in modo fondamentalmente indipendente.

#### **I CAMPI RICETTIVI E LA SURROUND INHIBITION:**

il campo ricettivo di un neurone è quella parte di cute il cui stimolo modifica l'attività di quel dato neurone. Sappiamo che nel passaggio da neuroni di primo ordine a quello di neuroni di secondo ordine si assiste ad un **NETTO INCREMENTO DEL CAMPO RICETTIVO**: più neuroni provenienti dal sistema spinale convergono in un unico neurone a livello del nucleo di Goll e Burdach. Nonostante questo allargamento, noi siamo comunque capaci di **IDENTIFICARE UN MODO MOLTO SPECIFICO UNO STIMOLO DI PROVENIENZA CUTANEA** grazie ad uno specifico sistema definito di **SURROUND INHIBITION**:

- la pressione imposta da uno stimolo in un dato punto scatena inevitabilmente la stimolazione delle zone limitrofe che di fatto interferisce con la precisione della percezione.

- La elevata pressione legata alla apposizione di uno specifico stimolo sulla cute scatena una **INIBIZIONE DELLE REGIONI DI CONTORNO** che si estrinseca a livello del **NUCLEO DI GOLL E BURDACH**, proprio dove il campo dovrebbe divenire impreciso.
- La sensazione che permane di fatto risulta localizzata in modo estremamente specifico e viene proiettata al talamo.

Possiamo dire che i processi che consentono l'insorgere di questa **SURROUND INHIBITION** SONO:

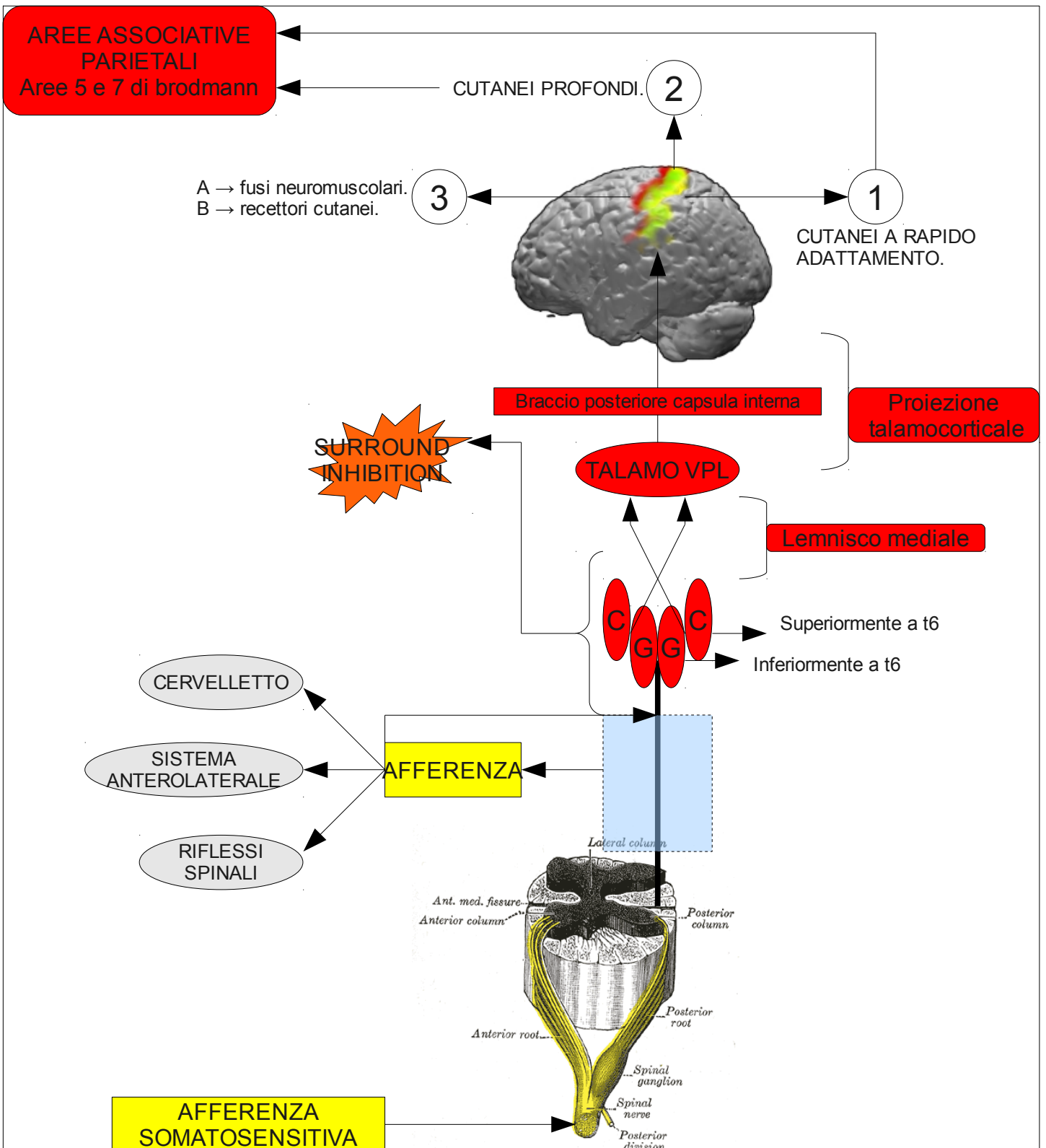
1. l'inibizione in **AVANTI** tramite collaterali assoniche dei neuroni ricettivi che inibiscono presinapticamente e postsinapticamente i neuroni vicini.
2. Inibizione all'**INDIETRO** che fondamentale prevede la stimolazione da parte dei nuclei di Relay che ricevono lo stimolo di **INTERNEURONI INIBITORI** che bloccano la trasmissione di provenienza delle aree circostanti.
3. **FEEDBACK RIFLESSO** legato alla attivazione di specifici circuiti di controllo.

### **IL CONTROLLO CENTRIFUGO:**

il controllo discendente sulle afferenze somatestesiche è un controllo di natura fondamentale **INIBITORIA**, che si esercita pre e post sinapticamente e deriva fondamentale da:

- corteccia somatomotoria.
- Verme cerebellare.
- Formazione reticolare del tronco.

Fondamentalmente ha la funzione di **INIBIRE** le sensazioni di piccola entità e di **STIMOLARE** le sensazioni di entità considerevole. Sembra che anche il **LOCUS CERULEUS** e tutto il sistema **NORADRENERGICO** possa giocare un ruolo significativo **NEI MECCANISMI DI REGOLAZIONE CENTRIFUGA DELLO STIMOLO**: è stato registrato a livello dei corpuscoli del pacini un incremento della sensibilità legata alla trasmissione simpatica periferica, sembra che **LA PRESENZA DI UNO STATO DI ALLERTA**, quindi, **POSSA INFLUIRE NON SOLO SULLA PERCEZIONE DOLORIFICA, MA ANCHE SU QUELLA SOMATESTESICA**.



## **LA SENSIBILITÀ TERMODOLORIFICA:**

si tratta di una sensibilità di natura PROTOPATICA, la sensibilità dolorifica si differenzia dalle precedenti in quanto:

- i recettori associati a questo tipo di sensibilità sono generalmente TERMINAZIONI LIBERE.
- le vie che veicolano tale informazione sono NUMEROSE, si parla di fasci anterolaterali dove il secondo neurone della via dolorifica è nel corno posteriore, nella sostanza gelatinosa di Rolando.

I recettori periferici per il dolore possono essere classificati in modi differenti, in particolare possiamo ricordare:

- NOCICETTORI CUTANEI che comprendono di fatto due grandi categorie:
  - macronocicettori A $\delta$  attivati da stimoli meccanici capaci di ledere i tessuti e non sensibili alle stimolazioni termiche non dolorifiche né a stimoli di natura chimica. Presentano una soglia di attivazione maggiore rispetto ai nocicettori di altre categorie e veicolano lo stimolo a fibre mieliniche di tipo A $\delta$ .
  - Nocicettori polimodali C: rispondono a stimoli:
    - MECCANICI.
    - TERMICI.
    - CHIMICI.

Si tratta fondamentalmente di fibre nervose amieliniche di piccolo calibro.

- NOCICETTORI MUSCOLARI: terminazioni libere situate nel connettivo prossimo alle fibre muscolari, sono chemosensibili, rispondono infatti a:
  - bradichinina.
  - Serotonina.
  - Potassio.

Si tratta di fibre nervose di tipo III e IV.

- NOCICETTORI ARTICOLARI che sono situati nelle superfici articolari e periarticolari, innervati da piccole fibre nervose di tipo III e IV.
- NOCICETTORI VISCERALI: si tratta di recettori particolari, sono sensibili a numerose sostanze chimiche e a stati infiammatori, ma chiaramente non possono generare una proiezione del dolore al viscere. Queste fibre nervose convergono generalmente con quelle provenienti dalla periferia cutanea o sottocutanea a neuroni che poi riportano lo stimolo a livello encefalico: questa organizzazione anatomica giustifica l'esistenza del DOLORE RIFERITO per cui la proiezione dolorifica che l'encefalo invia a seguito di uno stimolo proveniente dall'esterno, non potendosi verificare a livello del viscere, si manifesta a livello della cute.

## **ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA TERMODOLORIFICO:**

LA PROTOPATICITÀ si caratterizza per il fatto che i NEURONI DEPUTATI ALLA PERCEZIONE HANNO CAMPI PERIFERICI MOLTO AMPI, anche se esiste un dolore localizzato, il dolore puntorio, che potrebbe essere definito come parte della sensibilità EPICRITICA, i centri TALAMICI SENSIBILI A QUESTO TIPO DI SENSIBILITÀ SONO DIFFERENTI, si tratta infatti di nuclei INTRALAMINARI DEL TALAMO.

### ORGANIZZAZIONE GENERALE DEL SISTEMA TERMODOLORIFICO:

le fibre in arrivo dalla periferia al corno posteriore del midollo spinale si portano:

- se di categoria A $\delta$  alla lamina I.
- se di categoria C alla lamina II, cioè alla sostanza gelatinosa di ROLANDO.

Da queste strutture di natura ricettiva originano poi i fasci ascendenti che sono, in questo caso, numerosi:

- TRATTO SPINOTALAMICO a sua volta suddivisibile in:
  - neospinotalamico.
  - Paleospinotalamico.
- TRATTO SPINORETICOLARE.
- TRATTO SPINOMESENCEFALICO.

#### TRATTO SPINOTALAMICO:

le fibre in arrivo al talamo possono essere dirette verso due destinazioni differenti:

- VERSO IL TALAMO SPECIFICO e quindi i nuclei VPL e VPM: questi nuclei ricevono afferenze di provenienza di neuroni dotati di un campo recettoriale RELATIVAMENTE RISTRETTO.
- VERSO IL TALAMO ASPECIFICO e quindi i nuclei intralaminari, questi nuclei ricevono afferenze di provenienza di neuroni dotati di un campo recettoriale ESTREMAMENTE AMPIO.

#### TRATTO SPINORETICOLARE:

le fibre del tratto SPINORETICOLARE giungono a diverse zone della formazione reticolare che, come sappiamo, è strettamente coinvolta nei meccanismi della attenzione e del sonno. Le afferenze che ne scaturiscono sono molto diverse e si dirigono:

- al talamo intralaminare.
- In modo diffuso alla corteccia cerebrale, in particolare al lobo prefrontale.
- Al sistema limbico ed aree ad esso associate quali il lobo dell'insula.

Questa organizzazione suggerisce che si proprio QUESTO TRATTO a MEDIARE LE RISPOSTE AFFETTIVE ed eventualmente mnemoniche LEGATE ALLA PERCEZIONE TERMODOLORIFICA.

#### TRATTO SPINOMESENCEFALICO:

il tratto SPINOMESENCEFALICO giunge prevalentemente a livello della SOSTANZA GRIGIA PERIACQUEDUTTALE che di fatto partecipa al sistema di INIBIZIONE DISCENDENTE DELLO STIMOLO DOLORIFICO.

#### **NOCICEZIONE E DOLORE:**

sulla base della organizzazione delle afferenze spinali è possibile intuire quindi come SIA SIGNIFICATIVA LA DIFFERENZA TRA NOCICEZIONE E DOLORE:

- le NOCICEZIONE è una esperienza oggettiva legata alla esperienza specificamente connessa con il dolore.
- IL DOLORE invece presenta delle INTERAZIONI CON FENOMENI SOGGETTIVI.

I fattori sia emotivi che biochimici associati alla percezione del dolore sono estremamente differenti tra loro.

#### COMPONENTI EMOTIVE:

le esperienze angosciose, le esperienze emotivamente provanti incrementano la percezione del



dolore: il dolore spesso è incrementato da una ESPERIENZA EMOTIVA SPIACEVOLE.

GLI OPIACEI ENDOGENI:

gli oppiacei endogeni, peptidi di diverse dimensioni, sono dei neuromodulatori fondamentali per quanto riguarda il controllo del dolore, fondamentalmente possiamo dire che la loro liberazione può essere sotto un controllo anche EMOTIVO:

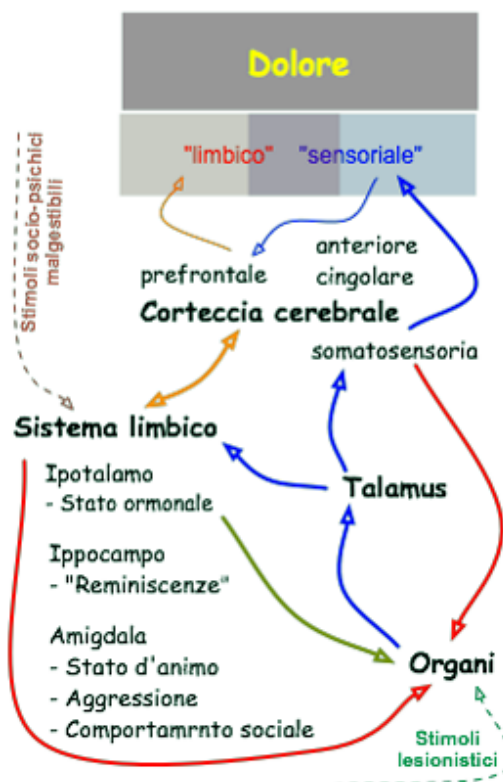
- uno stato depressivo e deprimente può di fatto incrementare la percezione dolorifica.
- Uno stimolo abbastanza forte dal punto di vista corticale può andare a stimolare in modo significativo le vie di inibizione dello stimolo dolorifico.

Il POMC o proopiomelanocortina è il peptide che sta alla base della produzione delle beta endorfine che possono essere prodotte da diverse regioni del nostro sistema nervoso:

- sistema limbico.
- PAG.
- altre regioni.

attraverso recettori specifici questi peptidi possono STIMOLARE L'USCITA DALLA CELLULA DI IONE POTASSIO E QUINDI IPERPOLARIZZARE LE CELLULE NOCICETTIVE: grazie a questi fenomeni indotti dalla corteccia cerebrale e da aree del sistema limbico soprattutto, il dolore diviene una ESPERIENZA SOGGETTIVA. È possibile agire su questo tipo di vie tramite molecole ANALGESICHE quali:

- ALCOHOL per esempio svincola dal sistema limbico e dall'ipotalamo la produzione e la secrezione di endorfine: fu il primo presidio chirurgico utile.
- MORFINA, si tratta di un analgesico, non un anestetico, agisce cioè solo sulle vie del dolore, e agisce su queste vie legandosi a recettori specifici la cui attivazione iperpolarizza le cellule nocicettive.



## IL DOLORE:

il dolore può essere classificato sulla base della sua localizzazione in due grandi categorie, il dolore VISCERALE e il dolore SUPERFICIALE.

### DOLORE VISCERALE:

si tratta del dolore caratteristico dei visceri, non di strutture quindi muscolari o connettivali; alcuni tipi di dolore viscerale possono essere:

- LA DISTENSIONE come la LA COLICA: la colica è una distensione della parete di un organo interno legata alla presenza di un calcolo.
- IL DOLORE INFIAMMATORIO legato al fatto che nella sede di infiammazione vengono prodotte:
  - prostaglandine.
  - istamina.
  - serotonina.

responsabili dei tre fenomeni infiammatori tipici di CALOR-RUBOR-TUMOR E DOLOR dove il DOLOR in questo caso è legato alla sensibilità delle fibre nervose periferiche a stimoli di natura chimica.

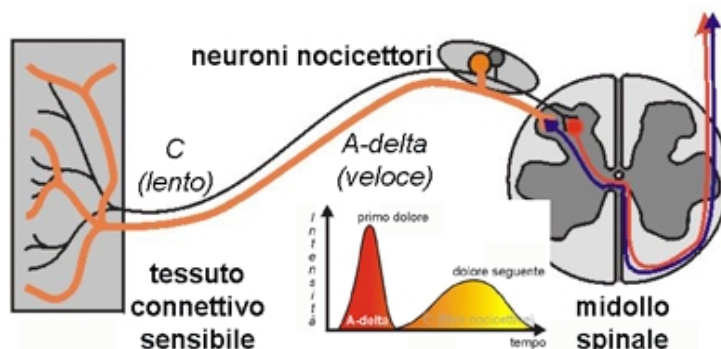
- IL DOLORE ISCHEMICO: dove non sia presente ossigeno, in questo caso per fenomeni di natura ischemica, si producono per via glicolitica cataboliti come acido lattico e acido piruvico che ABBASSANO IL PH: le fibre nocicettive, essendo libere, sono sensibili anche variazioni ioniche di questo tenore.

È LA SENSIBILITÀ A SOSTANZE CHIMICHE DELLE FIBRE NERVOSE A RENDERE POSSIBILE QUESTO TIPO DI FENOMENI e stimola la formazione di un DOLORE VISCERALE RIFERITO che è fondamentale rispetto alla comprensione della localizzazione del problema: non essendo presente nella mappa somatosensitiva lo specifico viscere, non è possibile riferire ad esso il dolore che viene proiettato SULLA CUTE DEL DERMATOMERO CORRISPONDENTE.

### IL DOLORE SOMATICO:

che può essere a sua volta classificato in due categorie:

- SUPERFICIALE che presenta due componenti dal punto di vista temporale:
  - dolore precoce di natura puntiforme legato alla attivazione di terminazioni di tipo A $\delta$  rapide e mielinizzate..
  - Dolore tardivo di natura maggiormente diffusa legato alla ATTIVAZIONE DI FIBRE DI NATURA C.



- PROFONDO dolore tipicamente associato a:
  - muscoli come il crampo muscolare: si tratta di una situazione che si osserva nel momento in cui un muscolo sia tanto sotto stress da aver terminato l'ossigeno, viene prodotto acido lattico, con conseguente abbassamento del pH che genera una situazione di questo tipo:
    - non viene prodotto abbastanza ATP: IL BLOCCO DELLA PRODUZIONE DI ATP PROVOCA IL MANCATO RILASCIO DEI FILAMENTI DI ACTINA DALLE FIBRE DI MIOSINA.
    - gli ioni idrogeno entrano e portano ad una DEPOLARIZZAZIONE DELLE FIBRE MUSCOLARI in CHE GENERA UNA CONTRAZIONE CRAMPIFORME della REGIONE INTERESSATA.
  - articolazioni.
  - Emicrania: che come sappiamo è un incremento del volume di quanto contenuto nella scatola cranica, questo aumento della dimensione provoca una tensione a livello delle meningi che viene percepito come DOLORE.

La percezione del dolore ACUTO È FONDAMENTALE PER L'UOMO PER COMPRENDERE CHE C'È QUALCHE ALTERAZIONE FISIOLOGICA: il dolore deve essere lenito unicamente a seguito della comprensione della causa specifica.

#### GENESI DEL DOLORE CRONICO:

le afferenze dolorifiche che veicolano il dolore possono essere STIMOLATE DA PROSTAGLANDINE, questo avviene tipicamente in caso di DOLORE INFIAMMATORIO, un tipico DOLORE DI TIPO CRONICO. Tale fenomeno si instaura nel caso in cui la stimolazione sia continuativa e consistente, in tal caso OLTRE AL DOLORE MEDIATO DA GLUTAMMATO E SOSTANZA P legato al neurone presinaptico, si assiste alla ATTIVAZIONE DEL NEURONE POSTINAPTICO CHE INNESCA UN FENOMENO DI QUESTO TIPO:

- SI PRODUCONO COX1 E 2.
- SI PRODUCONO PROSTAGLANDINE.
- TALI MOLECOLE VENGONO ESCRETE A LIVELLO DELLA SINAPSI.

LE PROSTAGLANDINE VENGONO AD ASSOCIARSI AL NEURONE PRESINAPTICO DOVE STIMOLANO UN INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI GLUTAMMATO E SOSTANZA P<sup>1</sup>.

#### ORGANIZZAZIONE DELLE AFFERENZE:

le afferenze nel sistema TERMODOLORIFICO sono ESTREMAMENTE convergenti: fibre in arrivo da diversi recettori periferici, possono raggiungere un solo neurone, PER QUESTO MOTIVO LA SENSIBILITÀ DOLORIFICA PUÒ ESSERE TANTO DIFFUSA e tanto imprecisata. Il motivo per cui tale sistema risulta organizzato in questo modo presenta una profonda radice filogenetica: non è importante comprendere nello specifico quale sia la provenienza del dolore, ma piuttosto percepire grossolanamente la sua localizzazione per sfuggire ad esso o montare una risposta di tipo FIGHT OR FLY.

#### LE VIE DEL DOLORE:

Come accennato in precedenza il sistema della sensibilità termodolorifica si avvale di ben quattro

---

1 Si tratta del fenomeno sul quale si basa l'azione dei FANS: tali farmaci bloccano la produzione di prostaglandine e impediscono l'instaurarsi di questo fenomeno riverberante.

cordoni ascendenti:

- NEOSPINOTALAMICO che è coinvolto nella localizzazione precisa del dolore e raggiunge i nuclei VPL E VPM talamici.
- PALEOSPINOTALAMICO che è coinvolto nella percezione del dolore in senso lato e PROIETTA A:
  - NUCLEI INTRALAMINARI del talamo e tramite essi alle
  - ZONE CORTICALI ASSOCIATIVE E LIMBICHE QUALI:
    - il sistema limbico nel suo complesso.
    - zone della corteccia frontale.
    - lobo dell'insula.
- SPINORETICOLARE che veicola afferenze dolorifiche alla FORMAZIONE RETICOLARE dalla quale originano poi differenti contingentii di fibre:
  - vie reticolo spinali discendenti.
  - vie spino reticolari ascendenti coinvolti nei meccanismi di ALLARME.
- SPINOMESENFALICO, si tratta della via coinvolta nella reazione biochimica e neuronale al dolore: lo stimolo dolorifico arriva al mesencefalo e al grigio periacquoduttale dal quale generano:
  - una via ASCENDENTE associata alla produzione delle reazioni vocali al dolore come il grido.
  - Una via DISCENDENTE coinvolta:
    - nel controllo degli effetti emozionali e comportamentali, in particolare in relazione alle attività sessuale, mitoria e di defecazione tramite il nucleo di onuf per esempio.
    - Nel controllo emotivo del DOLORE tramite la produzione di ENCEFALINE.

### **IL DOLORE RIFERITO:**

Come accennato in precedenza:

- i visceri non presentano una specifica regione nelle mappe corticali.
- Neuroni nocicettivi di provenienza viscerale e di provenienza cutanea possono fare capo ad uno stesso neurone di trasmissione alle vie superiori.

Di conseguenza il dolore riferito origina dalla proiezione a livello dell'area cutanea cui quello specifico neurone fa riferimento.

Diversi visceri riferiscono a diverse regioni della cute:

- il cuore proietta alla regione del braccio o spalla sinistri o retrosternale; si parla generalmente di ANGINA PECTORIS.
- il fegato proietta a livello della spalla, del braccio e del torace destri.
- il rene proietta alla zona lombare dorsale.

tramite l'anamnesi soprattutto è possibile determinare quale sia la causa del dolore.

Per tutta la vita la via anterolaterale viene stimolata dalla superficie cutanea, con l'avanzare dell'età arrivano impulsi anche dal livello viscerale, il dolore viene però PROIETTATO A LIVELLO CUTANEO in quanto non può essere riferito al VISCERE. Il concetto non è dissimile da quello dell'arto fantasma.

### **IL CONTROLLO DEL DOLORE:**

i meccanismi coinvolti nel controllo delle afferenze dolorifiche sono fondamentalmente tre e sono fondamentali per il controllo delle afferenze nocicettive.



### **IL GATE CONTROL:**

sicuramente il più noto e studiato sistema di controllo delle afferenze dolorifiche all'encefalo È IL GATE CONTROL: tale teoria giustifica in modo molto preciso come una stimolazione locale possa inibire una percezione dolorifica e di fatto dimostra come pratiche quali IL MASSAGGIO e la AGOPUNTURA diano un reale beneficio da questo punto di vista. Il fenomeno in questione si realizza a livello del CORNO POSTERIORE DEL MIDOLLO SPINALE dove si trova LA SOSTANZA GELATINOSA DI ROLANDO, in questa sede LE FIBRE di natura PROPRIOCETTIVA HANNO LA CAPACITÀ DI INIBIRE PRESINAPTICAMENTE LE FIBRE NOCICETTIVE SOTTILI:

- le fibre DOLORIFICHE si portano a livello della sostanza gelatinosa di ROLANDO dove sinaptano con il secondo neurone della via termodolorifica, questa poi INCROCIA le proprie fibre E SALE CON LA COLONNA ANTEROLATERE VERSO L'ENCEFALO<sup>2</sup>.
- le fibre di grandi dimensioni SENSITIVE si porta a livello del sistema lemniscale nella colonna posteriore ma, oltre ad inviare terminazioni nervose verso le fibre cerebellari e talamiche, INVIA COLLATERALI CHE RAGGIUNGONO LA SINAPSI TRA PRIMO E SECONDO NEURONE DELLA VIA DOLORIFICA AGENDO IN SENSO INIBITORIO RISPETTO AD ESSE.

### **IL CONTROLLO DISCENDENTE**

il controllo CENTRALE si aggiunge al meccanismo di controllo della GATE e risulta ad esso COMPLEMENTARE: fondamentalmente i sistemi di percezione del dolore possono inviare tramite diverse stazioni stimoli alle zone pontine del GRIGIO PERIACQUEDUTTALE e DEL NUCLEO DEL RAPHE MAGNO dal quale possono poi generare tutte quelle vie discendenti utili alla inibizione del dolore. Il sistema del controllo discendente si svolge fondamentalmente in questo modo:

- le afferenze nocicettive attivano il NUCLEO RETICOLARE GIGANTOCELLULARE DEL BULBO.
- L'attivazione di questo nucleo ha la funzione fondamentale di attivare i due nuclei propri delle regioni reticolari:
  - IL GRIGIO PERIACQUEDUTTALE o PAG.
  - IL NUCLEO DEL RAPHE MAGNO o NRM: il raphe magno è coinvolto anche nei meccanismi di induzione del sonno che sono quindi in qualche modo coinvolti anche nella inibizione delle afferenze nocicettive.
- Si attiva una via discendente che può coinvolgere strutture quali IL LOCUS CERULEUS e vincolate prevalentemente alla attività di neuromodulatori quali:
  - SEROTONINA.
  - NOREPINEFRINA.
- Queste vie stimolano interneuroni spinali ENCEFALINERGICI che INIBISCONO LA PERCEZIONE DEL DOLORE.

Il controllo del dolore in questo senso potrebbe essere giustificato in due sensi:

---

2 nella sifilide terziaria TABE DORSALE si possono avere lesioni a livello del sistema LEMNISCAL, la inattivazione del sistema LEMNISCAL PORTA IN QUESTI PAZIENTI A DOLORI MOLTO FORTI. HEDD FU IL PRIMO A INTUIRE QUESTA COSA OSSERVANDO PROPRIO LE LESIONI DA SIFILIDE TERZIARIA. AD EGLI SI DEVE ANCHE LA INTUIZIONE CHE LA COMPONENTE EMOZIONALE DEL DOLORE RISIDERESSE NEL TALAMO.

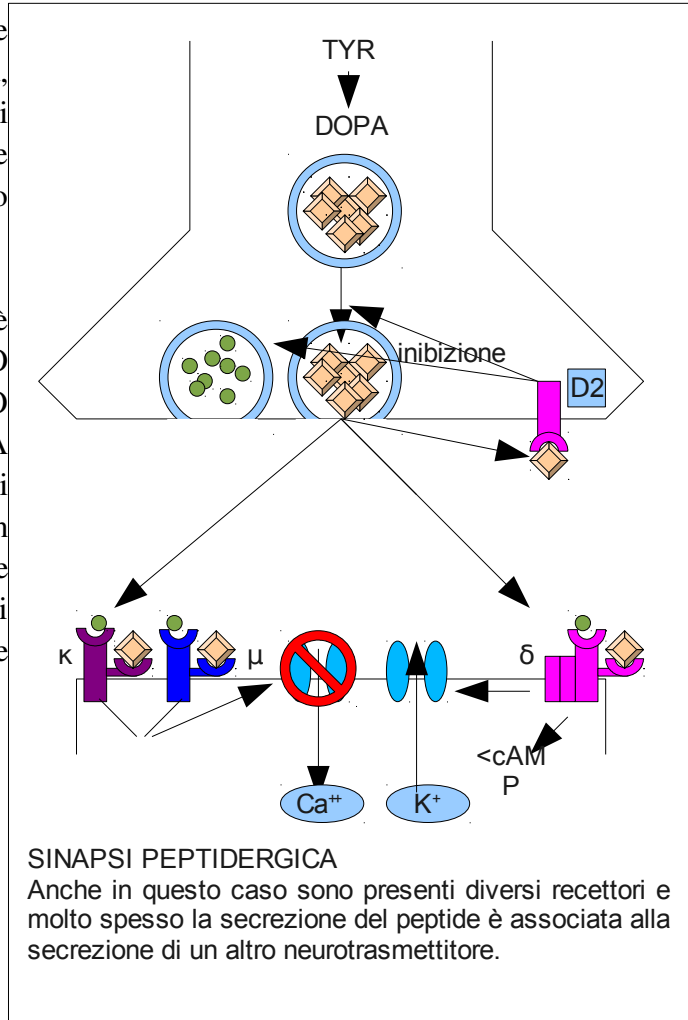
1. il decremento della efferenza nocicettiva.
2. La inibizione di stimoli nocicettivi troppo diffusi che consentirebbe una migliore percezione della afferenza dolorifica.

LE ENCEFALINE:

il sistema encefalinergico ha la funzione fondamentale di controllare il dolore, le encefaline, come accennato in precedenza, possono tramite la presenza di specifici recettori, iperpolarizzare le cellule nocicettive e quindi impedire la trasmissione dello stimolo in senso presinaptico.

I RECETTORI DEGLI OPIACEI:

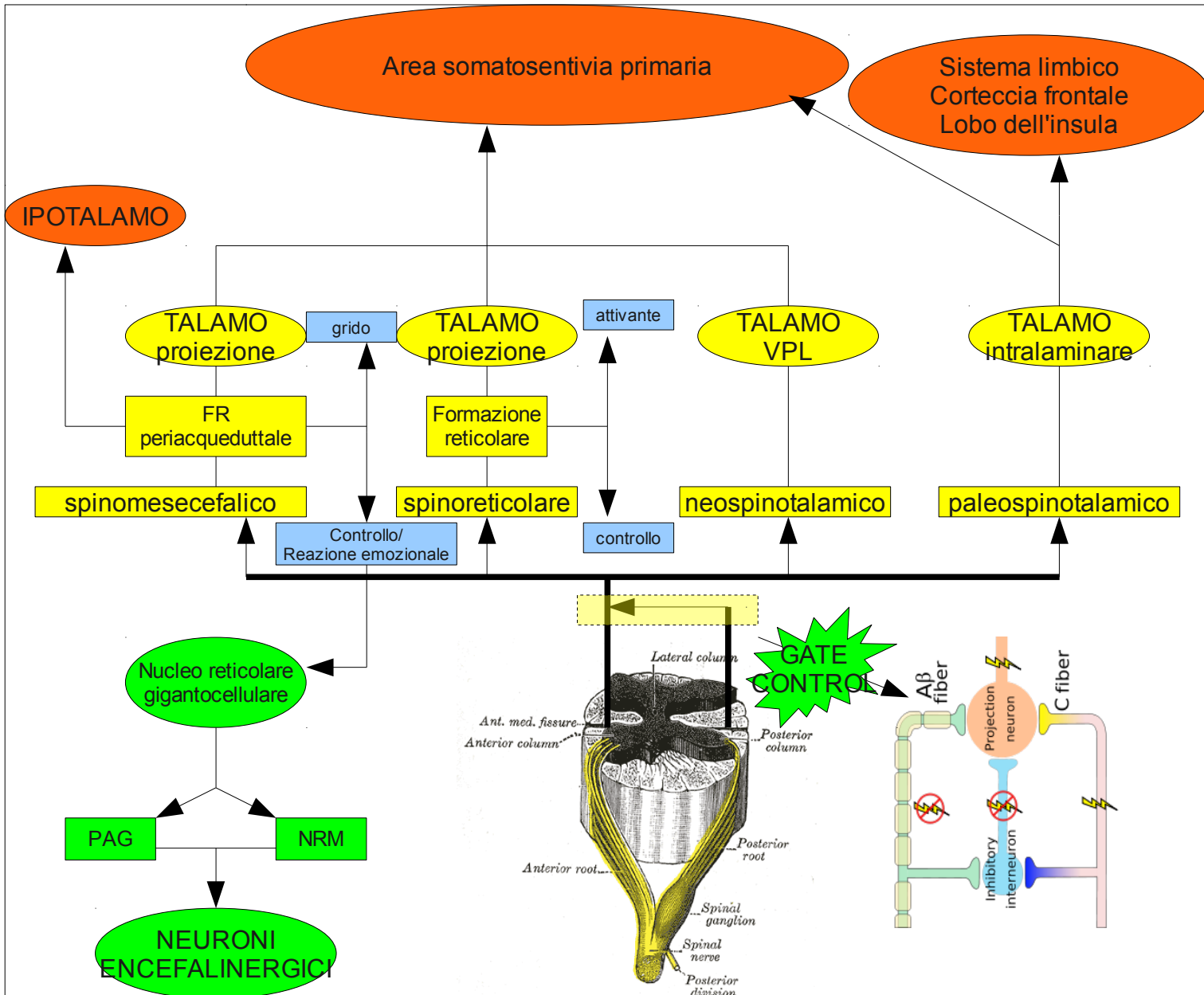
l'azione effettiva di questo tipo di molecole è quella di APRIRE CANALI CHE FANNO USCIRE IL POTASSIO E CHE PORTANO ALLA IPERPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA. I RECETTORI per gli oppiacei appartengono a diverse categorie, in particolare distinguiamo recettori di tipo  $\delta$ ,  $\kappa$  e  $\mu$ , a prescindere da questo il meccanismo di attivazione prevede tramite una attivazione METABOTROPICA la attivazione di:



- meccanismi di APERTURA dei canali potassio che portano ad un incremento della polarità della membrana.
- Meccanismi di CHIUSURA di canali al calcio per cui la eccitabilità della cellula cala.

**IL CONTROLLO COGNITIVO:**

si tratta dei meccanismi di controllo legati alla volontà personale e associati ad attività corticali molto importanti e ancora da chiarire.



**IL SISTEMA DREAM o downstream regulatory element antagonist modulator:**

A SEGUITO DELLA ATTIVAZIONE DI TALE SISTEMA SI ASSISTE AD UN NETTO INCREMENTO DELLA SCARICA DEL NEURONE POSTINAPTICO, nel momento in cui tale sistema venga ESCLUSO tramite diversi metodi, LA PERCEZIONE DEL DOLORE SUBIRÀ UN

NETTO DECREMENTO<sup>3</sup>.

### **LA SENSIBILITÀ TERMICA:**

si tratta di recettori sensibili alla TEMPERATURA che, secondo la teoria fisiologica, sarebbero in grado di distinguere tra la sensazione di calore e quella di freddo sulla base della differenza di frequenza di scarica dove:

- IL FREDDO provoca un calo della frequenza di scarica.
- IL CALDO provoca un incremento della frequenza di scarica.

Secondo invece la teoria anatomica, differenti recettori sarebbero associati alla percezione del caldo e del freddo:

- le fibre di Krause sarebbero sensibili al CALORE.
- Gli organi di Golgi-Mazzoni sarebbero invece sensibili al FREDDO.

La sensibilità a stimoli legati al CALO DELLA TEMPERATURA sembra sia molto più diffusa nel nostro organismo, tre volte più diffusa rispetto a quella per il caldo: per il nostro organismo il FREDDO è molto pericoloso anche e soprattutto in quanto non siamo, al contrario degli animali dotati di pelliccia, protetti da esso. Il freddo inoltre rallenta considerevolmente la velocità delle reazioni del nostro organismo.

I recettori termici sono recettori a lento adattamento ovviamente, in caso contrario la sensazione di pericolo cesserebbe l'individuo non potrebbe rispondere in modo adeguato.

La teoria fisiologica sembra essere di fatto coprovata da una sperimentazione eseguita su recettori associati alla mano, in particolare per i recettori presi in considerazione:

- 10 scariche al secondo sono indice di freddo.
- 40 scariche al secondo sono indice di caldo.

Dal punto di vista molecolare si ricorda inoltre che:

- LA PERCEZIONE DEL CALDO sembra sia associata ad un'APERTURA DEI CANALI AL SODIO.
- LA PERCEZIONE DEL FREDDO sembra sia associata ad una CHIUSURA DEI CANALI AL POTASSIO.

l'effetto stimolante a livello elettrico è il medesimo, ma con tempistiche differenti legate a ioni differenti: il potassio si accumula all'interno della cellula con tempistiche differenti rispetto all'ingresso di sodio.

---

<sup>3</sup> Questo è dimostrato in particolare rispetto a topo knockout dove la assenza del gene produttore di tale fattore genera un netto calo della percezione del dolore sia infiammatorio sia non infiammatorio.



## L'UDITO

L'UDITO è importantissimo nell'uomo e lo dimostra l'esistenza del SORDOMUTISMO in bambini nati sordi: questi bambini non nascono muti, ma la incapacità di apprendere i fonemi di base della propria lingua di fatto li rende tali. Nell'uomo quindi l'UDITO ha la funzione fondamentale di **RENDERE POSSIBILI LE FUNZIONI DI RELAZIONE** mediate dalla parola.

Il suono, che nell'uomo si produce a livello delle corde vocali per la vibrazione a diversi stati di tensione delle stesse risulta:

- modulabile **IN FREQUENZA** o **ALTEZZA**: la frequenza rappresenta la quantità di oscillazioni compiute dall'onda nel tempo e si misura in hertz:

$$\omega = 1/T$$

nell'uomo questa grandezza varia in base alla tensione delle corde vocali da qualche centinaia fino 2500 hertz.

- Distinguibile sulla base della **FORMA** o **TIMBRO** della voce che dipende dalla conformazione dell'arcata laringofaringobuccale: le **FORMANTI**, punti fondamentali a livello dei quali rimbalza il suono prodotto, **POSSONO ESSERE LIEVEMENTE DIFFERENTI** per posizione **TRA DIVERSI INDIVIDUI**. Queste differenze sono molto evidenti tra maschio e femmina per la peculiare struttura ossea che caratterizza il cranio femminile.
- **L'INTENSITÀ** o **AMPIEZZA** del suono che di fatto è la potenza dello stesso: mentre la sommazione di frequenze non è possibile, è possibile la sommazione di ampiezze per cui un suono prodotto da una serie di violini, è molto più potente di un suono prodotto da un solo violino.

### ENERGIA TOTALE DEL SUONO:

DEFINIAMO INFINE ENERGIA TOTALE di un suono che dipende

- Dal suo mezzo di propagazione, tanto più un mezzo è solido, tanto più velocemente il suono si trasmette.
- dalla **FREQUENZA**.
- dalla **INTENSITÀ**.

Il tutto riassumibile nella seguente equazione:

$$E = K * P^2 * \omega^2$$

dove:

- **K** è una costante che esprime le caratteristiche del mezzo.
- **P** è la pressione.
- $\omega$  è la frequenza.

### L'INTENSITÀ DEL SUONO:

Possiamo definire la **INTENSITÀ DI UN SUONO** che si definisce come il rapporto tra l'energia e l'unità di superficie per il tempo:

$$I = E/st$$

possiamo sostituire il termine E con la definizione sopra descritta:

$$I = (K/st) * P^2 * \omega^2$$

**K/st** è una costante anche in questo caso, rappresenta infatti:



Giordano Perin; fisiologia II 19: sistemi sensitivi 2: l'udito

- la qualità del mezzo.
- La velocità di propagazione del suono.

E si esprime come  $K'$ . La lunghezza d'onda di un suono può essere definita come lo spazio percorso da un'onda nel periodo di oscillazione e risulta quantificabile con il prodotto:

$$L = c * T$$

dove  $c$  è la velocità del suono. Se la frequenza si esprime come  $1/T$ , allora possiamo scrivere:

$$L = c / \omega$$

ma se per la costante  $K'$  la velocità del suono viene assunta come costante (essendo costanti superficie e tempo) allora la lunghezza d'onda sarà variabile unicamente in funzione della frequenza.

#### MISURAZIONE DELLA INTENSITÀ DI UN SUONO:

per poter misurare in modo comprensibile l'intensità di un suono è necessario porre un punto di riferimento, un suono, cioè, di intensità  $I_0$ :

$$I_0 = K' * P_0^2 * \omega_0^2$$

un suono di questa entità risulta appena percettibile dall'orecchio umano.

la potenza del suono viene **ESPRESSA IN DECIBEL** a partire, per convenzione, dal suono di intensità  $I_0$  dove il **NUMERO DI DECIBEL È UGUALE A 10 PER IL LOGARITMO DEL RAPPORTO DI  $I/I_0$** , quindi:

$$\text{decibell} = \text{db} = 10 * \log(I/I_0)$$

Il rapporto quindi tra il suono  $I_0$  e il suono sotto esame è quello che di fatto conta nella definizione della potenza, sulla base della equazione sopra descritta:

- un suono di intensità identica al suono  $I_0$  presenta per definizione una **INTENSITÀ DI 0 decibell**:
  - il rapporto tra  $I$  e  $I_0$  è 1.
  - il logaritmo di 1 è 0.
  - il prodotto di 0 per 10 è 0.

quindi il suono di base presenta una intensità di 0 decibell.

- 10 decibell corrispondono ad un rapporto equivalente a 10 (il logaritmo di 10 è 1) di conseguenza il suono è 10 volte maggiore rispetto al suono di base.
- 20 decibel corrispondono al numero il cui logaritmo è 2, cioè 100: il suono registrato presenta una intensità di 100 volte superiore al suono di base.

Ricordiamo che sopra i centodieci decibel, il suono comincia a degradare attivamente le strutture dell'orecchio medio.

#### LE CAPACITÀ DELL'ORECCHIO UMANO:

Il nostro range di udito relativamente alle frequenze va da 20 a 20.000 hertz dove normalmente la fonazione va da 200 A 3500 hertz, non di più; ricordiamo una fondamentale differenza, che si giustifica su basi anatomiche, tra le voci maschile e femminile:

- 200-2500 hertz nel maschio.
- 300-3500 hertz nella femmina.

Altri animali sono capaci di percepire e inviare:

- **ULTRASUONI** con intensità variabile dai 50.000 ai 150.000 hertz, frequenze estremamente elevate.
- **SUONI DI FREQUENZA MOLTO BASSA**: le frequenze più basse hanno la capacità di



propagarsi in modo decisamente più significativo nello spazio, per questo si tratta delle frequenze preferenziali nella comunicazione a distanza di certi animali.

#### LE LEGGI CHE REGOLANO LA PERCEZIONE DEL SUONO:

L'orecchio umano non è in grado di percepire due suoni come differenti se non sulla base di date e specifiche variazioni di intensità: non è in grado cioè di distinguere la intensità di due suoni simili. La capacità dell'orecchio umano di percepire i suoni è vincolata fundamentalmente a due leggi, la legge di Weber e la legge di Fechner.

##### **LEGGE DI WEBER:**

uno stimolo deve essere aumentato di una frazione costante del suo valore perché la differenza sia percettibile. È la differenza tra i due valori insomma a fare la differenza.

##### **LEGGE DI FECHNER:**

ogni qualvolta si raddoppia l'intensità o la potenza di un suono, la sensazione di intensità aumenta di una quantità costante.

La capacità del nostro orecchio di distinguere differenti intensità è quindi DISCRETA, non continua.

#### LA STRUTTURA DELL'ORECCHIO:

la struttura dell'organo addetto alla percezione del suono è fondamentale per garantire una corretta percezione degli stimoli uditivi che ci circondano. Moltissime differenti componenti non solo legate alla struttura dell'orecchio in se partecipano alla nostra capacità di udire e distinguere i suoni.

##### **VOLTO E ORECCHIO ESTERNO:**

le strutture che contribuiscono alla percezione e alla localizzazione del suono al di fuori della struttura dell'orecchio sono numerose, sicuramente ricordiamo:

- **IL PADIGLIONE AURICOLARE:** il padiglione ossuto ha soprattutto la funzione fondamentale di amplificare il suono che in sua ASSENZA CALA DI 20 DECIBEL, cioè 100 volte. È possibile sperimentare questa particolare caratteristica dell'orecchio semplicemente riempiendo le cavità che lo caratterizzano per esempio di cera.
- **IL NASO:** nel passare da una metà all'altra del volto il suono impiega 20ms, questa particolare tempistica ci consente di individuare in modo abbastanza preciso la provenienza del suono cioè la STEREOFONIA. Il naso, rappresentando un ostacolo naturale per il suono, rappresenta di fatto il principale responsabile di questa abilità, contribuiscono in ogni caso tutti i tratti ossei del volto.
- **CANALE Uditivo** che di fatto convoglia a partire dal padiglione auricolare i suoni verso la membrana timpanica.

L'orecchio esterno si estende fino alla membrana timpanica.

##### **L'ORECCHIO MEDIO:**

L'orecchio medio si estende dalla membrana timpanica fino alla finestra ovale dove comincia di fatto l'orecchio interno. In questa sede il suono si trasmette dalla MEMBRANA TIMPANICA alla FINESTRA OVALE e tramite essa alla endolinfa TRAMITE LA CATENA DEI TRE OSSICINI: martello, incudine e staffa.

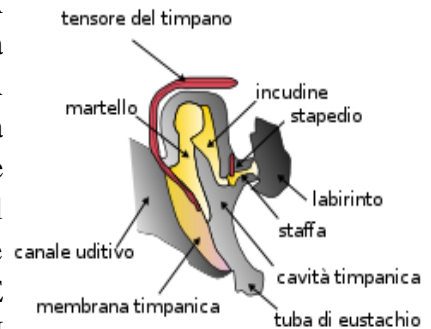
##### IL TIMPANO e LA FINESTRA OVALE:

si tratta di una struttura ad imbuto che presenta una superficie di 30 volte superiore rispetto a quella della finestra ovale con cui comunica: nella trasmissione attraverso martello incudine e la staffa comporta quindi un NOTEVOLE INCREMENTO DELLA INTENSITÀ PERCEPITA

commisurabile in circa 20 decibel.

**ALTRE STRUTTURE DELL'ORECCHIO MEDIO:**

la cavità che caratterizza l'orecchio medio viene definita normalmente CASSA TIMPANICA e di fatto comunica con la TUBA DI EUSTACHIO e con le CAVITÀ OSSEE DELLA MASTOIDE: la tuba di eustachio rappresenta una struttura fondamentale per il controllo della pressione TRA LE DUE PARTI DEL TIMPANO, origina infatti a livello della rinofaringe ed è in contatto diretto con l'aria esterna e generalmente uno sbadiglio, che tramite il muscolo tensore del velo palatino allarga la tuba stessa, è sufficiente a riequilibrare le pressioni. Ricordiamo inoltre l'esistenza di STRUTTURE MUSCOLARI CONNESSE con I TRE OSSICINI DELL'ORECCHIO MEDIO: queste tre strutture hanno la funzione fondamentale di controllare la TENSIONE DEL TIMPANO.



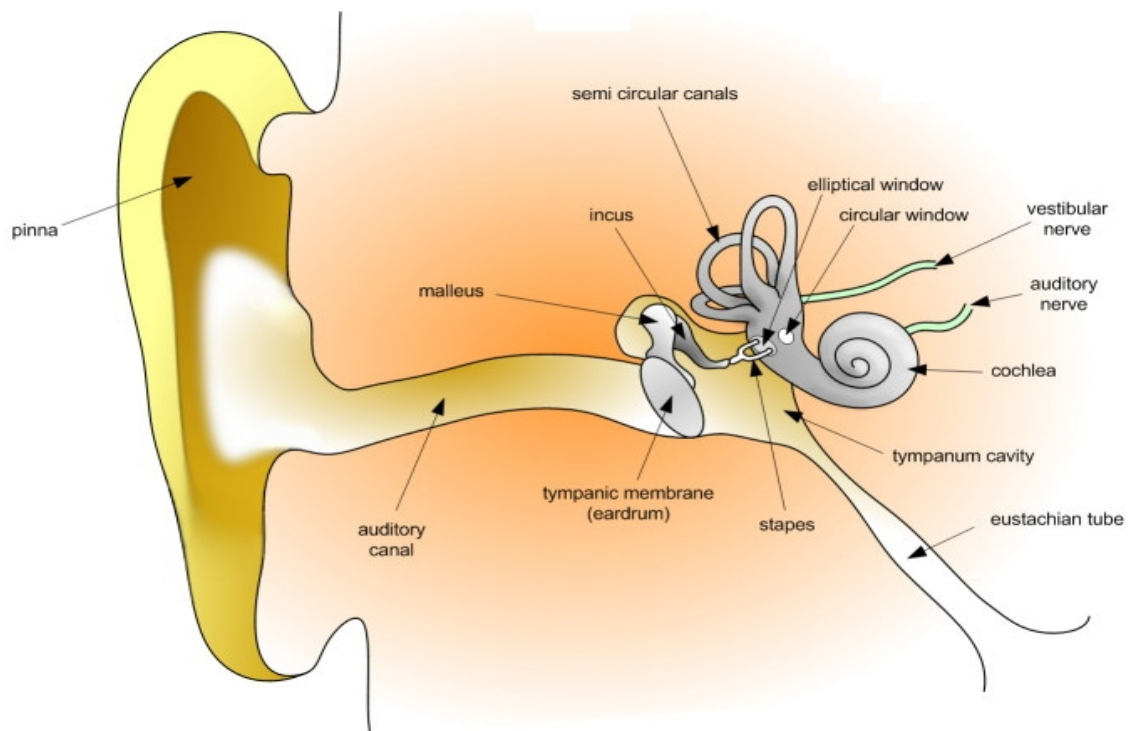
**L'ORECCHIO INTERNO:**

l'orecchio interno è quella parte dell'orecchio che va dalla finestra ovale fino alla parete ossea dell'osso temporale, di fatto contiene tutti gli organi relativi alla percezione del suono e della posizione nello spazio, i sistemi cioè Uditivo e Vestibolare. Questa regione si caratterizza per la presenza di una struttura ossea e membranosa particolare composta di:

- utricolo, sacculo e canali semicircolari, fondamentali per la percezione del suono.
- Coclea fondamentale per la percezione dello stimolo uditivo.

**LA FINESTRA ROTONDA:**

una volta che la trasmissione del suono tramite la finestra ovale ha provocato un incremento della energia nella finestra ovale, è necessario che tale energia venga in qualche modo dispersa onde non compromettere strutturalmente l'orecchio interno: QUESTO È POSSIBILE UNICAMENTE GRAZIE ALLA PRESENZA DI UNA FINESTRA ROTONDA cioè una piccola regione sottostante la finestra ovale e da essa separata in grado di espandersi nel momento in cui vi sia un incremento della pressione dell'endolinfa.



### **IL SUONO:**

il suono viene percepito dall'encefalo e dalle strutture nervose superiori, di fatto l'orecchio percepisce unicamente la vibrazione trasmessa nell'aria che vien poi trasdotta in fenomeni elettrici grazie alle strutture recettoriali dell'orecchio interno. A seconda della diversa area presa in esame il suono si manifesta in modi differenti:

- una **VIBRAZIONE AEREA** viene di fatto percepita e raccolta dal sistema dell'orecchio esterno e del padiglione.
- Una **VIBRAZIONE MECCANICA** che si trasmette tramite gli ossicini, caratterizza invece l'orecchio medio.
- Una **VIBRAZIONE IDRODINAMICA** caratterizza le strutture dell'orecchio interno.
- Una **TRAMMISSIONE ELETTROCHIMICA** si propaga infine attraverso le fibre del nervo acustico.

### **IL FENOMENO DI TULLIO:**

è stato registrato prima nel gatto e quindi nell'uomo che **LE AFFERENZE ACUSTICHE SONO IN GRADO DI INTERFERIRE** nella **ATTIVITÀ DELLE EFFERENZE VESTIBOLARI**, si parla di fenomeno di Tullio e potrebbe avere una importanza molto elevata per garantire una risposta motoria alle afferenze di natura acustica.

### **LA COCLEA E IL SISTEMA DI PERCEZIONE DEL SUONO:**

si tratta di un organo di percezione fondamentale lungo circa 3 centimetri avvolti tra loro a costituire la cosiddetta chiocciola, al suo interno si possono trovare varie e diverse strutture cellulari tra cui sicuramente spiccano le **LE CELLULE CILIATE** che **SI COLLOCANO NELL'ORGANO DEL CORTI** che si differenziano dalle cellule dell'apparato vestibolare per **LA MANCANZA DEL CHINOCIGLIO**.

### LA MEMBRANA BASALE DELLA CHIOCCIOLA:

si tratta di una struttura fondamentale per la percezione del suono, in particolare possiamo dire che si presenta molto stretta inizialmente e va allargandosi con lo sviluppo delle circonvoluzioni che produce: si tratta di una struttura TONOTOPICA per cui diverse parti della membrana basale della coclea vengono attivate da suoni di diversa frequenza. Normalmente con la genesi di una stimolazione cocleare viene ad essere generata un'onda dotata di:

- ventre.
- apice.

l'apice è la frequenza di maggiore importanza del suono e la vibrazione si estrinseca in modo significativo per una lunghezza di circa 5mm anche se interessa, chiaramente, tutta la corda con intensità differenti.

### **SURROUND INHIBITION:**

Anche in questo caso, come visto per il sistema tattile leminscale, la frequenza più rappresentativa, rappresentata sulla corda come un APICE, va AD INIBIRE LA PERCEZIONE A LIVELLO CENTRALE DELLE FREQUENZE CHE LA CIRCONDANO.

### **FREQUENZE E VIBRAZIONE DELLA MEMBRANA:**

Un suono di elevata frequenza, e quindi di elevata energia, tende ad esaurirsi rapidamente con l'impatto con l'endolinfa, mentre un suono a frequenza molto bassa tende a portarsi a lunghe distanze, quindi fondamentalmente:

- le prime ZONE DELLA MEMBRANA, particolarmente strette, TRASMETTONO LE FREQUENZE ELEVATE che generalmente non si propagano a distanze maggiori.
- le ultime ZONE DELLA MEMBRANA, che presentano dimensioni maggiori, trasmettono FREQUENZE a toni BASSI che si trasmettono appunto a maggiore distanza.

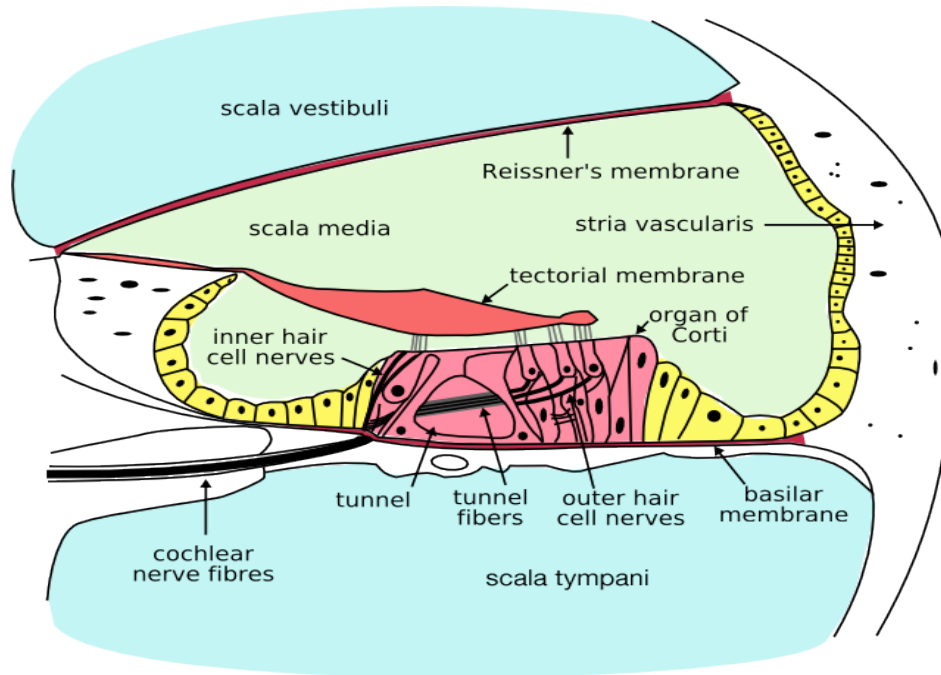
Su questo semplice principio si basa la TONOTOPIA DELLA COCLEA.

### **LA STRUTTURA DELLA COCLEA:**

la coclea risulta organizzata a costituire fondamentalmente tre scale distinte tra loro:

- la scala VESTIBOLARE che riceve la vibrazione in arrivo dalla STAFFA. Questa struttura risulta ricca di PERILINFA: un liquido simile dal punto di vista della composizione chimica con AL SANGUE, ricco cioè di sodio e povero di potassio.
- La scala COCLEARE che ospita l'organo del corti. Questa regione risulta ricca di ENDOLINFA, un liquido particolarmente ricco in POTASSIO e POVERO DI SODIO: questa peculiare composizione è legata alla attività della STRIA VASCOLARE, una regione estremamente vascolarizzata dove risultano attive delle pompe sodio potassio a funzionalità invertita capaci di generare un gradiente al potassio anche di 220 meq/L.
- La scala TIMPANICA che comunica con la finestra rotonda essenziale, come accennato, a SCARICARE LA PRESSIONE.

La trasformazione del segnale avviene a livello dell'ORGANO DEL CORTI che ospita le cellule CAPELLUTE che possono essere eccitate dalla vibrazione del liquido che le circonda.



#### LA TRASMISSIONE DELLO STIMOLO:

la trasmissione dello stimolo uditivo avviene a carico delle cellule capellute come accennato in precedenza, in particolare:

- lo stimolo raggiunge tramite la STAFFA la PERILINFA.
- La VIBRAZIONE DELLA PERILINFA provoca la VIBRAZIONE DELLA MEMBRANA BASALE DELLA COCLEA.
- La VIBRAZIONE DELLA MEMBRANA MUOVE LE CELLULE CAPELLUTE DELL'ORGANO DEL CORTI che:
  - sono in stretta connessione tramite LE CINOCIGLIA con la MEMBRANA TECTORIA, una struttura gelatinosa a densità maggiore che si colloca al di sopra delle cellule capellute stesse.
  - Immerse nella ENDOLINFA.

La vibrazione provoca un movimento delle ciglia ancorate alla membrana tectoria e di fatto provoca un'eccitazione delle CELLULE CAPELLUTE.

- LA STIMOLAZIONE attiva i meccanismi di TRASDUZIONE DEL SEGNALE:
  - la vibrazione stimola l'apertura di canali AL POTASSIO.
  - Il POTASSIO molto concentrato nella endolinfa, ENTRA NELLA CELLULA.
  - LA CELLULA SI DEPOLARIZZA e parte lo stimolo.

L'uscita di sodio dalla cellula sarà poi capace di ripristinare il potenziale a riposo.

LA TRASDUZIONE MECCANOELETTICA DIPENDE QUINDI DAL POTASSIO DELLA ENDOLINFA capace di generare quello che viene definito POTENZIALE ENDOCOCLEARE O MICORFONICO che viene poi trasformato in impulsi a livello del nervo acustico che entra in contatto con la cellula capelluta.

Possiamo quantificare la differente sensibilità dei diversi giri della coclea:

1. 1500-20.000 hertz per il primo giro.

2. 500-1500 hertz per il secondo giro
3. 20-500 hertz per il terzo giro.

### **LE CELLULE CAPELLUTE:**

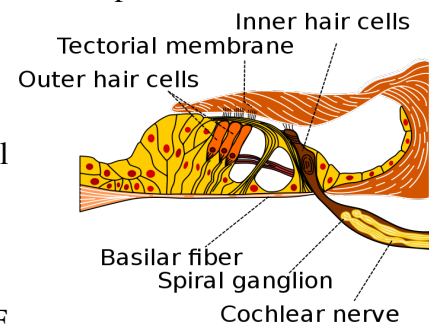
abbiamo detto che grazie alla stria vascolari, ricca di pompe sodio potassio invertite, la cellula capelluta vive immersa in un liquido a concentrazioni elevatissime di potassio. Rispetto alle cellule dell'apparato vestibolare, le cellule capellute presentano un meccanismo di stimolazione differente, in particolare possiamo dire che:

- a seguito dello stimolo vibratorio della perilinfa la membrana basilare vibra su stimolo sonoro.
- la vibrazione fa muovere le cellule che poggiano su di essa.
- Le chinociglia associate alla MEMBRANA TECTORIA si muovono.
- il movimento delle chinociglia piegate dalla rigidità della membrana tectoria che ne fissa l'apice genera LO STIMOLO.

### **LA DISPOSIZIONE DELLE CELLULE CAPELLUTE:**

Le cellule capellute dell'organo del corti si organizzano fondamentalmente in due pool distinti:

- CELLULE CAPELLUTE INTERNE prossime al MODIOLO che presentano:
  - un aspetto GLOBOSO.
  - SINAPSI DI PICCOLE DIMENSIONI.sarebbero coinvolte nella PERCEZIONE DEL SUONO.
- CELLULE CAPELLUTE ESTERNE lontane dal MODIOLO che presentano:
  - aspetto allungato.
  - Sinapsi a calice, molto estese.



Sarebbero coinvolte nei processi di RAFFINAZIONE DELLO STIMOLO ed eventualmente nel CONTROLLO DELLA PERCEZIONE DEL SUONO: sono infatti connesse con vie EFFERENTI al sistema nervoso centrale e capaci di modulare l'attività dell'organo del corti.

### **IL FASCIO OLIVOCOCLEARE DI RASMUSSEN:**

si tratta del fascio che veicola le afferenze alle cellule ciliate esterne, questo fascio consente di ELIMINARE LE FREQUENZE NON DESIDERATE O FASTIDIOSE in modo estremamente specifico.

### **LE VIE ACUSTICHE CENTRALI:**

LE STAZIONI coinvolte nella TRASMISSIONE DELLO STIMOLO ACUSTICO SONO NUMEROSE e LA PERCEZIONE ACUSTICA È, di fatto, SIA CONTRO CHE IPSI LATERALE, anche se le componenti controlaterali sono maggioritarie: LA VIA ACUSTICA INSOMMA È CAPACE DI ATTIVARE NUMEROSE STAZIONI DI ENTRAMBI GLI EMISFERI. Complessivamente possiamo dire che:

- le VIE CONTROLATERALI sono prevalenti in rapporto di circa 3 a 1.
- Le VIE OMOLATERALI sono minori, ma sono presenti.



### LE STAZIONI:

le stazioni coinvolte nella percezione del suono sono fondamentalmente le seguenti:

1. GANGLIO DEL CORTI.
2. NUCLEI COCLEARI DEL PONTE.
3. CORPO TRAPEZOIDE.
4. COMPLESSO OLIVARE SUPERIORE.
5. NUCLEI DEL LEMNISCO LATERALE.
6. COLLICOLO INFERIORE.
7. GENICOLATO MEDIALE.

e si arriva infine alla corteccia: le stazioni sono quindi sette e lo stimolo raggiunge la corteccia. L'udito dal punto di vista filogenetico deriva dalla capacità di discriminare in modo preciso input differenti che:

- risulta necessaria nel momento in cui l'utilizzo della visione non sia possibile, per esempio nella savana, habitat dei primi ominidi.
- Risulta indispensabile nella vita di relazione in quanto CI CONSENTE DI PERCEPIRE I FONI, le PAROLE, in modo PRECISO E CORRETTO e nell'ordine appropriato.

Questa seconda fondamentale funzione delle afferenze acustiche è stata fondamentale per lo sviluppo della società umana come la conosciamo.

### I NUCLEI COCLEARI DEL PONTE:

si tratta di tre nuclei fondamentali e strettamente coinvolti nei meccanismi di SURROUND INHIBITION utili alla percezione del suono. Anche in questa sede si può rinvenire una ORGANIZZAZIONE TONOTOPICA e una organizzazione logistica potremmo dire:

- NUCLEO COCLEARE VENTRALE suddivisibile in:
  - anteroventrale che si occupa della localizzazione orizzontale del suono.
  - Posteroventrale che si occupa di regolare la attività delle cellule ricettive e di filtrare l'input al sistema nervoso centrale.
- NUCLEO COCLEARE DORSALE coinvolto nella localizzazione verticale del suono.

Ospitano i neuroni di SECONDO ORDINE DELLE VIE UDITIVE.

### IL COLLICOLO INFERIORE:

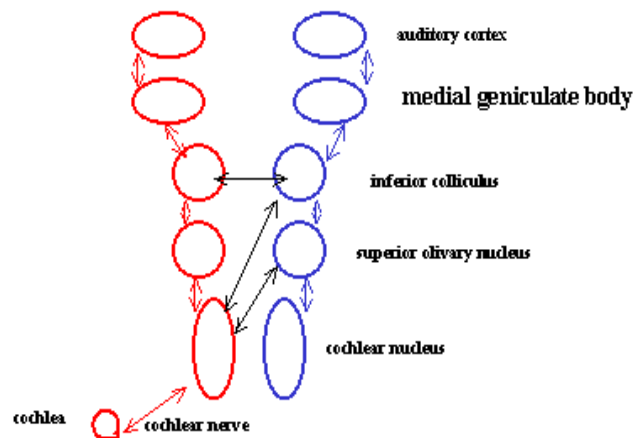
ospita i neuroni di TERZO ORDINE delle vie UDITIVE e risulta organizzato in senso TONOTOPICO, analogamente ai nuclei da cui riceve le afferenze. Da questa sede partono le vie collicolo spinali che consentono di organizzare una risposta istintiva al suono, il riflesso ACUSTICOMOTORIO.

### GENICOLATO MEDIALE:

stazione essenziale che ospita i neuroni di quarto ordine delle VIE UDITIVE, presenta una organizzazione tonotopica.

### NUCLEO OLIVARE SUPERIORE:

riceve informazioni sia dai nuclei cocleari ipsilaterali sia dai nuclei cocleari controlaterali e proietta a:



Auditory Pathway

- al cervelletto.
- Ai collicoli ipsi e contro laterali.

Sarebbe quindi coinvolto nei meccanismi di LOCALIZZAZIONE LATERALE del suono. Da questa regione si diparte anche il FASCIO OLIVOCOCLEARE DI RASMUSSEN la cui funzione è stata descritta in precedenza.

### **LE STAZIONI CORTICALI DEL LOBO TEMPORALE:**

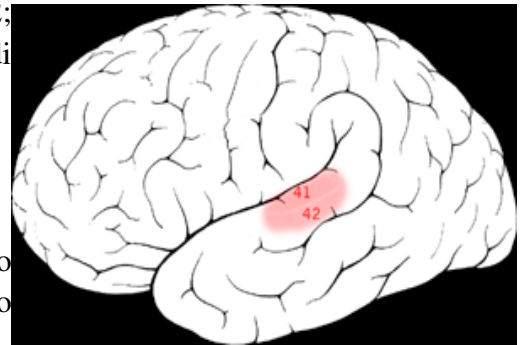
Le AREE UDITIVE PRIMARIE si collocano nel LOBO TEMPORALE, in particolare si parla del giro di Heschl corrispondente alle aree temporali 41 e 42; si tratta delle CIRCONVOLUZIONI SUPERIORI che di fatto sono coinvolte nei meccanismi di:

- PERCEZIONE.
- ELABORAZIONE.

del suono.

Le aree corticali coinvolte nella percezione del suono sono fondamentalmente tre, tutte organizzate in senso TONOTOPICO e dette:

- A1 dove i toni più acuti si collocano ANTERIORMENTE e i toni più bassi POSTERIORMENTE.
- A2 dove la tonotopia è invertita.
- A3.



### **ASIMMETRIE EMISFERICHE E PERCEZIONE UDITIVA:**

SE SI ESEGUE UNA RISONANZA MAGNETICA È POSSIBILE VALUTARE IN MODO IMMEDIATO IL FATTO CHE IL PLANUM TEMPORALE DI SINISTRA è MOLTO PIÙ ESTESO RISPETTO A QUELLO DI DESTRA; questa differenza strutturale si traduce fondamentalmente in questo modo:

- le zone del giro di Heschl di sinistra sono ottimali nella analisi temporale del suono in queste regioni viene riconosciuta in modo estremamente preciso la frequenza:
  - con precisione molto elevata nell'area acustica primaria.
  - con minore precisione in quella secondaria.

le cellule di quest'area SONO GRANDI MA RELATIVAMENTE POCHE numericamente: questa particolare organizzazione sarebbe estremamente utile nella risoluzione spettrale del suono. Lo stimolo elettrico legato al suono impiega circa 100ms per propagarsi a tutta l'area corticale.

- Le regioni del giro di Heschl di destra sono interessate nella percezione degli effetti PROSODICI del suono: in questa regione non ci sono dispositivi tonotopici per la percezione della frequenza delle onde e LE CELLULE SONO PICCOLE MA PRESENTI IN GRAN NUMERO. Questa particolare organizzazione sarebbe utile per analizzare SPAZIALMENTE I SUONI in maniera maggiormente precisa.

### **IL CONTROLLO DELLA PERCEZIONE DEL SUONO:**

Il controllo della percezione del suono è fondamentalmente vincolato a due meccanismi, il controllo CENTRIFUGO e il controllo MUSCOLARE.

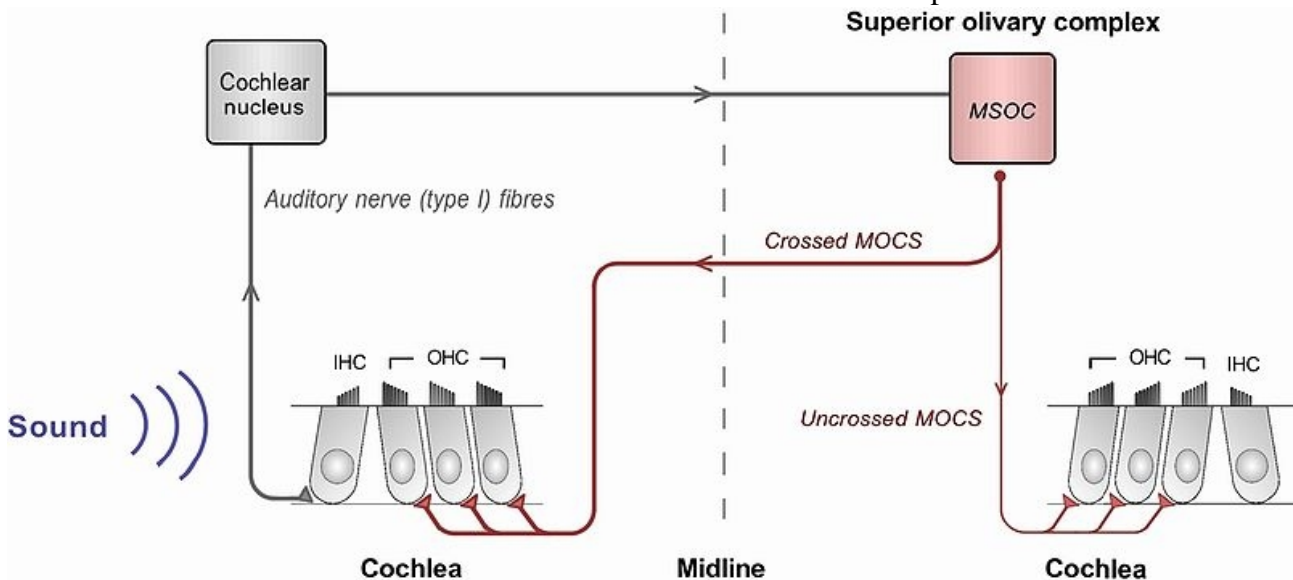
### **CONTROLLO CENTRIFUGO DELLA PERCEZIONE DEL SUONO:**

alla attività del FASCIO OLIVOCOCLEARE DI RASMUSSEN e le vie coinvolte in questi

meccanismi sono fondamentalmente di origine:

- corticale tanto ipsi che controlaterali.
- olivococleari, che raggiungono direttamente le cellule capellute esterne dell'organo del corti, in particolare tramite:
  - FIBRE GRANDI controlaterali.
  - FIBRE PICCOLE omolaterali.

I due sistemi di origine CORTICALE e di origine OLIVARE convergono sul FASCIO OLIVOCOCLEARE DI RASMUSSEN che di fatto ha una azione inibitoria: CONTRIBUENDO ALL'INCREMENTO DELLA AZIONE DI INIBIZIONE DELLE BANDE LATERALI, IL CONTROLLO CENTRIFUGO DI FATTO INCREMENTA LA CAPACITÀ DISCRIMINATIVA DEL SISTEMA. Il sistema olivococleare presenta una organizzazione sia ipsi che contro laterale: la afferenza relativa al suono può anche essere unilaterale, anche se questo non si verifica fondamentalmente mai, o prevalentemente unilaterale, ma le efferenze si portano in ogni caso ad entrambe le coclee tramite fibre di calibro differente come accennato in precedenza.



### **CONTROLLO MUSCOLARE DELLA PERCEZIONE DEL SUONO:**

i muscoli STAPEDIO E TENSORE DEL TIMPANO non hanno la funzione di sostenere gli ossicini, ma di POTENZIARE LA CAPACITÀ UDITIVA DEL SOGGETTO: prima dell'inizio della vocalizzazione i centri del trigemino e del facciale sono capaci di modificare la tensione del timpano e di conseguenza di incrementare la capacità di trasmissione.

Grazie a questo sistema noi percepiamo la nostra voce tramite due vie: OSSEA E AEREA, per questo l'ascolto della nostra stessa voce è favorito rispetto a quello della voce altrui. Questo particolare assume una importanza fondamentale per esempio:

- nel dialogo: a prescindere dalle interferenze comunque la nostra voce rispetto alla nostra stessa percezione risulta favorita.
- nella lirica dove ciascun cantante presenta una propria parte e non viene influenzato nella sua esecuzione anche per questo motivo.

### **L'AUDIOGRAMMA:**

si tratta del test utile a determinare la capacità del sistema uditivo di un individuo. Un suono rispetto al sistema uditivo si caratterizza per due componenti fondamentali:

- LA FREQUENZA.
- L'INTENSITÀ.

La variare della frequenza del suono, che per l'uomo può essere variabile da 20 a 20000 hertz, la sensibilità del sistema uditivo varia: la massima SENSIBILITÀ rispetto alla intensità del suono si ha intorno ai 1600 hertz di frequenza e questa va DIMINUENDO a monte e a valle di tale misura. Normalmente possiamo dire che:

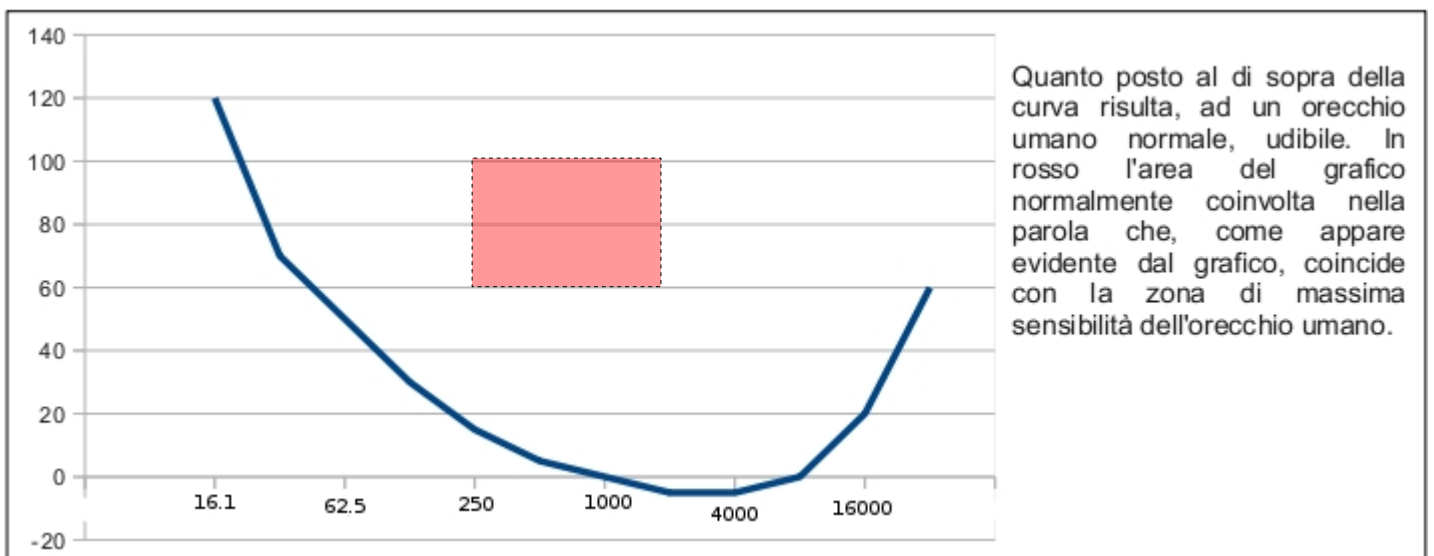
- uno stimolo uditivo di frequenza a 16 hertz risulta udibile unicamente se l'intensità raggiunge le  $2 \cdot 10^2$  dine/cm<sup>2</sup> cioè 120 decibel.
- Uno stimolo uditivo a frequenza di 16000 hertz risulta udibile unicamente se l'intensità raggiunge  $2 \cdot 10^{-1}$  dine/cm<sup>2</sup> cioè 60 decibel.

IL CAMPO DELLA PAROLA si colloca chiaramente all'interno dell'area dell'udibile dove:

- la frequenza varia da 250 a circa 3000 hertz.
- La intensità varia da 60 a circa 100 decibel (da  $2 \cdot 10^{-1}$  dine/cm<sup>2</sup> a  $2 \cdot 10^1$  dine/cm<sup>2</sup>).

Capiamo quindi come l'orecchio umano sia fondamentalmente tarato per LA PERCEZIONE DELLA VOCE UMANA.

La frequenza assume una importanza molto significativa per esempio per i cantanti di lirica: per poter essere udito, un suono prodotto e non amplificato, deve superare in frequenza quello dell'orchestra.



### **TEORIE UDITIVE:**

Abbiamo discusso come la membrana basilare viene messa in vibrazione in modo differente a seconda della frequenza impressa al suono:

- BASSE FREQUENZE mettono in vibrazione l'intera membrana basilare e in particolare le parti più estreme.
- ALTE FREQUENZE mettono in vibrazione unicamente la parte iniziale della membrana basale.

In una organizzazione tipicamente tonotopica.

### **L'IPOTESI DI WOLLEY:**

Ogni singola fibra del nervo acustico ha la capacità di trasmettere suoni a frequenze di 300 hertz, non di più: la trasmissione di impulsi a frequenze superiori sembrerebbe quindi impossibile. Le

fibre uditive sono circa 30-50 mila nel nervo acustico e sembra che rispondano in modo differente **SULLA BASE DEI DIVERSI STIMOLI CHE RICEVONO** in questo senso:

- se lo stimolo è di 300 hertz o inferiore, le fibre stimulate scaricano contemporaneamente.
- Se lo stimolo è di 600 hertz, le fibre nervose si **DIVIDONO IN DUE GRUPPI** che **SCARICANO ALTERNATIVAMENTE** con l'arrivo dello stimolo.
- A frequenze superiori le fibre si **DIVIDONO IN GRUPPI DIFFERENTI** che **SCARICANO CICLICAMENTE**.

Questo tipo di metodo è stato registrato in laboratorio sulla base di stimoli a frequenze semplici, fondamentalmente **INESISTENTI IN NATURA**: normalmente gli stimoli sono caratterizzati da numerose e diverse frequenze e le fibre del nervo acustico scaricano in modo differente a seconda della molteplicità degli stimoli che ricevono. Naturalmente la suddivisione dello stimolo in diversi cicli di stimolazione a fibre nervose differenti da **ORIGINE AD UN INCREMENTO DELLA FREQUENZA DI SCARICA** che è quindi **STRETTAMENTE CORRELATO ALLA FREQUENZA DEL SUONO PERCEPITO**.

**A PRESCINDERE DALLA QUALITÀ E QUANTITÀ DEL SUONO QUESTO INNESCA LA TONOTOPIA DELLA CHIOCCIOLA** che viene poi **TRASFERITA IN BASE ALLA SUA INTENSITÀ CON FREQUENZE DIVERSE DI SCARICA**, gli spikes possono trasmettere infatti:

- **INFORMAZIONI RELATIVE ALLA FREQUENZA** dell'onda.
- **INFORMAZIONI RELATIVE ALLA POTENZA** dello stimolo sonoro.

Il gioco è come sempre nella **MODULAZIONE DELLA FREQUENZA** di scarica in due sensi:

- coinvolgendo differenti contingenti di fibre alternativamente, ognuna capace di veicolare 300 hertz di frequenza.
- Coinvolgendo fenomeni di regolazione della frequenza di scarica di ciascuna fibra relativi ovviamente alla **INTENSITÀ DEL SUONO**.

### **LA DOMINANZA DESTRA DELL'UDITO:**

Abbiamo visto in relazione allo sviluppo dell'apparato vestibolare come la posizione intrauterina possa influire in modo significativo sullo sviluppo della destrimania: analogamente a quanto avviene per il sistema vestibolare, il medesimo concetto si può applicare all'apparato **ACUSTICO**, per cui **L'ORECCHIO DESTRO RISULTA MAGGIORMENTE STIMOLATO** e **LO STIMOLO DI PROIETTA**, di conseguenza, **IN MODO MAGGIORMENTE SIGNIFICATIVO ALL'EMISFERO SINISTRO**. **SAPPIAMO OGGI**, sulla base di precise sperimentazioni, **CHE L'ORECCHIO DESTRO È DOMINANTE GENERALMENTE SULL'ORECCHIO SINISTRO**:

- **L'ASCOLTO DICOTICO**: l'orecchio destro inviando i propri stimoli all'emisfero sinistro, elimina le afferenze dirette all'emisfero destro, per questo motivo l'orecchio destro è generalmente dominante. Questo fatto chiaramente **È VARIABILE DA SOGGETTO A SOGGETTO**: i soggetti destrimani franchi presentano generalmente una netta preferenza per l'orecchio destro. Il test in questione si esegue in questo modo:
  - si fa indossare al soggetto una cuffia.
  - Si inviano stimoli differenti all'orecchio destro e all'orecchio sinistro, per esempio una sequenza di numeri differenti dalle due parti.
  - Il soggetto dirà generalmente di aver udito unicamente lo stimolo diretto verso l'orecchio destro.
- **TAPPING**: si fa eseguire una semplice azione come battere un tasto con la mano destra su

una tastiera, con la mano DESTRA, che proietta all'emisfero sinistro, e si invia uno stimolo uditivo: lo stimolo IN ARRIVO DALL'ORECCHIO SINISTRO NON VIENE PERCEPITO, sembra quindi che le due vie interferiscano sensibilmente tra loro. Un test simile prevede per esempio la possibilità di evocare una serie di stimoli verbali, di provenienza dell'emisfero sinistro, come il recitare una poesia o simili: durante la vocalizzazione, il numero di battiti in un minuto rallenta sensibilmente.

L'INTERFERENZA tra linguaggio e movimento manuale sembra insomma coprovata, del resto entrambe gli stimoli originano dalle aree perisilviane.

### **UDITO E LINGUAGGIO:**

abbiamo visto come la presenza di un corretto stimolo uditivo in arrivo alla corteccia sia fondamentale per l'apprendimento del linguaggio nel bambino. Sappiamo che l'organizzazione del linguaggio prevede di fatto due componenti:

- LA SELEZIONE DELLE PAROLE è essenziale per esprimere un dato concetto.
- LA COMBINAZIONE SINTATTICA è fondamentale per dare un senso alla frase.

La relazione tra la capacità di parlare e l'udito sono evidenti nella vicinanza per esempio tra le aree di Wernicke e le aree uditive,

### **AREE ATTIVATE DALLA PERCEZIONE DELLE PAROLE:**

la percezione delle parole attiva una grande quantità di aree corticali molto differenti, in particolare:

- AREE ACUSTICHE come le aree 41 e 42.
- AREE ASSOCIATIVE come le aree 11 e 47
- AREE ASSOCIATIVE FRONTALI come le aree 8 e 9.
- altre aree del lobo temporale.

Le aree associative sono fondamentali per controllare tutti quei processi che stanno alla base di PERCEZIONE e PRODUZIONE del linguaggio.

## LA VISTA

L'occhio è l'organo che di fatto si occupa di raccogliere le radiazioni solari in arrivo dall'ambiente esterno e, tramite complessi sistemi di correzione e movimento, ne garantisce la percezione da parte della retina, struttura nervosa atta alla percezione della radiazione luminosa.

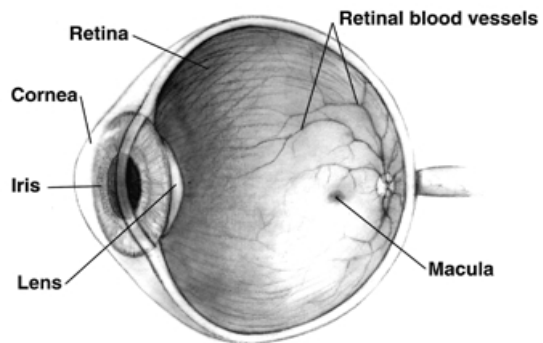
### **ANATOMIA DELL'APPARATO DIOTTRICO DELL'OCCHIO:**

Il processo della visione è mediato fundamentalmente DALL'APPARATO DIOTTRICO DELL'OCCHIO, fondamentale per:

- filtrare le radiazioni dello specchio visibile e impedire il passaggio di altre radiazioni.
- Rifrangere la luce di modo che una immagine precisa degli oggetti esterni venga a formarsi sulla retina.

Nel suo complesso a partire dall'esterno andando verso l'interno l'apparato diottrico dell'occhio è composto di:

- CORNEA il mezzo diottrico che accoglie la luce, si tratta di una regione particolare dotata di terminazioni DOLORIFICHE.
- UMOR ACQUEO che si colloca nelle camere anteriore e posteriore, in particolare si colloca tra:
  - IRIDE E CRISTALLINO, nella CAMERA POSTERIORE dove viene prodotto a livello del PLESSO CORIOIDEO.
  - CORNEA E IRIDE nella CAMERA ANTERIORE dove viene riassorbito dal canale di SHLEMM.
- CRISTALLINO struttura fondamentale per la messa a fuoco sospeso alle strutture oculari tramite LEGAMENTI SOSPENSORI.
- UMOR VITREO cioè la sostanza gelatinosa che sostiene l'intero apparato oculare.



Si tratta di ELEMENTI TRASPARENTI. Gli elementi solidi, cioè CORNEA e CRISTALLINO, sono costituiti di cellule che con lo sviluppo hanno perso il loro nucleo e sono divenute di fatto TRASPARENTI.

### **LA FUNZIONE:**

LA FUNZIONE DELL'INTERO APPARATO OCULARE È QUELLA DI FAR SI CHE L'IMMAGINE ARRIVI ALLA FOVEA CENTRALIS dove si collocano I CONI;

- CELLULE AD ELEVATO POTERE DISCRIMINATIVO.
- CELLULE CONTENENTI PIGMENTI CROMATICI.

Uniche cellule capaci di PERCEPIRE IL COLORE.

### **LA PERCEZIONE DELLE IMMAGINI:**

come per qualsiasi lente organizzata come l'occhio, le immagini si proiettano a livello della retina:

- rimpicciolite.
- capovolte.

Il sistema nervoso è poi in grado di percepire quale sia IL REALE ORIENTAMENTO DELL'IMMAGINE GRAZIE AD AFFERENZE DI NATURA SOMATOTOPICA di derivazione,

ovviamente, vestibolare. Possiamo quindi dire che:

- la percezione è RETINOTOPICA.
- la interpretazione è SOMATOTOPICA.

Si parla di fenomeno NEUROPSICOLOGICO di FISSITÀ NELLA RETINA. Grazie alla attività di OCCHIALI STROBOSCOPICI è stato possibile dimostrare questa peculiare funzionalità del nostro sistema nervoso: gli occhiali stroboscopici rovesciano l'immagine prima che questa arrivi all'apparato visivo, l'immagine viene arriva quindi alla retina DRITTA, non rovescia, e viene PERCEPITA COME ROVESCIA.. Dopo qualche minuto di utilizzo, L'IMMAGINE VIENE PERCEPITA COME DRITTA: l'encefalo, visualizzando l'immagine chiaramente invertita e ricevendo afferenze vestibolari che indicano che il soggetto è in posizione eretta, RUOTA L'IMMAGINE. Tolti gli occhiali, l'immagine per qualche minuto risulta rovesciata.

### **RIFLESSI PUPILLARI E DI ACCOMODAZIONE:**

L'adattamento dell'occhio alle diverse condizioni ambientali è legata ad attività riflesse fondamentali.

#### **IL RIFLESSO PUPILLARE:**

Si tratta di quel riflesso che consente al nostro occhio di regolare l'afflusso di luce alla retina tramite la contrazione o la dilatazione della pupilla; definiamo:

- MIOSI contrazione della pupilla conseguente alla esposizione alla luce:
  - il muscolo responsabile è lo SFINTERE DELLA PUPILLA.
  - La componente nervosa coinvolta è PARASIMPATICA di competenza in particolare al nucleo di EDINGER E WESTPHAL a livello BULBARE.

Molto spesso la mancanza del riflesso di miosi è legata a lesioni del BULBO.

- MIDRIASI dilatazione in mancanza di luce:
  - spetta al muscolo DILATATORE DELLA PUPILLA.
  - È di competenza ORTOSIMPATICA in particolare di derivazione del GANGLIO CERVICALE SUPERIORE di derivazione del midollo toracico T1-T3.

Le fibre nervose che si occupano della midriasi presentano la medesima origine delle fibre nervose simpatiche che si occupano della innervazione cardiaca. La attivazione simpatica in relazione ad uno stato di BUIO suggerisce che l'oscurità sia fin dall'antichità associata, se non per il sonno, ad una PERCEZIONE DI PERICOLO.

#### **IL RIFLESSO DI ACCOMODAZIONE:**

le lenti tendono a rifrangere la luce in maniera differente a seconda della convessità della loro superficie; abbiamo sottolineato come sia necessaria una precisa disposizione della immagine sulla retina per garantire una visione a fuoco: è necessario quindi che il CRISTALLINO responsabile della rifrazione della luce in arrivo alla retina, vari in convessità per garantire una corretta visione. Ricordiamo che:

- per immagini e oggetti a distanza superiore a 6 metri, la luce arriva alla retina in senso perpendicolare senza nessun problema.
- Per immagini e oggetti a distanza inferiore a 6 metri, la luce riflessa da un oggetto arriva all'apparato diottrico dell'occhio in senso non esattamente perpendicolare.

La curvatura del CRISTALLINO DEVE QUINDI MODIFICARSI IN RELAZIONE ALLA DISTANZA DELL'IMMAGINE:

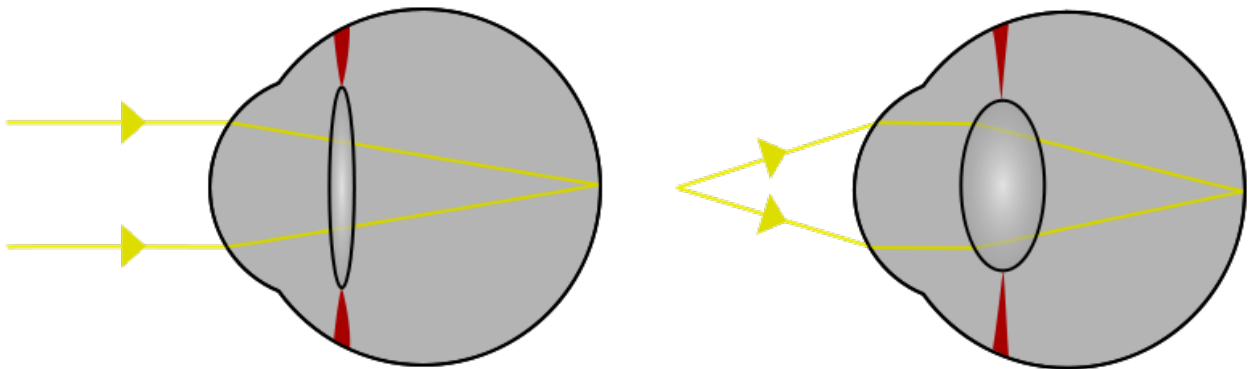
- se gli oggetti sono vicini, il cristallino deve aumentare la sua curvatura fino a divenire



sferico: il muscolo ciliare contraendosi rilascia la zonula di zinn rendendo possibile la deformazione.

- se gli oggetti sono lontani, il cristallino deve diminuire la sua curvatura fino a divenire ellittico: se il muscolo ciliare si rilassa, il cristallino viene tirato e assume una conformazione ellittica.

Tutto questo è reso possibile dalla presenza del muscolo CILIARE connesso tramite appositi processi a legamenti protesi verso le estremità del cristallino.



#### DIFETTI DI RIFRAZIONE:

i difetti di rifrazione sono difetti legati ad una mancata messa a fuoco da parte del cristallino per cui l'immagine si proietta non esattamente sulla retina. Nell'occhio normale o EMMETROPE il fuoco principale si trova esattamente sulla retina e i raggi luminosi provenienti da un punto a distanza superiore a sei metri, convergono sulla retina e formano un'immagine a fuoco. Tra i principali difetti di rifrazione ricordiamo:

- LA MIOPIA è un problema legato alla capacità del cristallino di divenire ellissoidale, in conseguenza di questo:
  - il fuoco principale si porta anteriormente alla retina.
  - Il punto remoto dell'occhio si avvicina al soggetto e diviene inferiore ai 6 metri.Per correggere questo difetto si utilizzano delle lenti concave capaci di provocare una DIVERGENZA dei raggi incidenti spostando così il fuoco posteriormente.
- L'IPERMETROPIA è un problema legato alla capacità del cristallino di divenire sferico, in conseguenza a questo:
  - il fuoco principale si porta posteriormente alla retina.Possiamo dire che fondamentalmente l'asse dell'occhio è troppo breve rispetto al potere rifrangente del sistema diottrico. Si corregge con lenti convesse capaci di provocare una CONVERGENZA dei raggi incidenti spostando il fuoco anteriormente.
- ASTIGMATISMO: si tratta di una condizione abbastanza comune per cui l'apparato diottrico presenta delle curvature ASIMMETRICHE generando una diversa rifrazione ottica rispetto ai diversi meridiani dell'occhio. L'astigmatismo provoca la FORMAZIONE DI DUE LINEE DI FOCALIZZAZIONE DIFFERENTI SULLA RETINA per cui l'immagine è sempre doppia o comunque non chiara. Tra le diverse classificazioni dell'astigmatismo ricordiamo la seguente:
  - ASTIGMATISMO MIOPICO per cui una o entrambe le linee focali giungono davanti

alla retina.

- ASTIGMATISMO IPERMETROPICO per cui una o entrambe le linee focali giungono posteriormente alla retina.
- ASTIGMATISMO MISTO per cui una linea cade anteriormente alla retina, la seconda posteriormente.

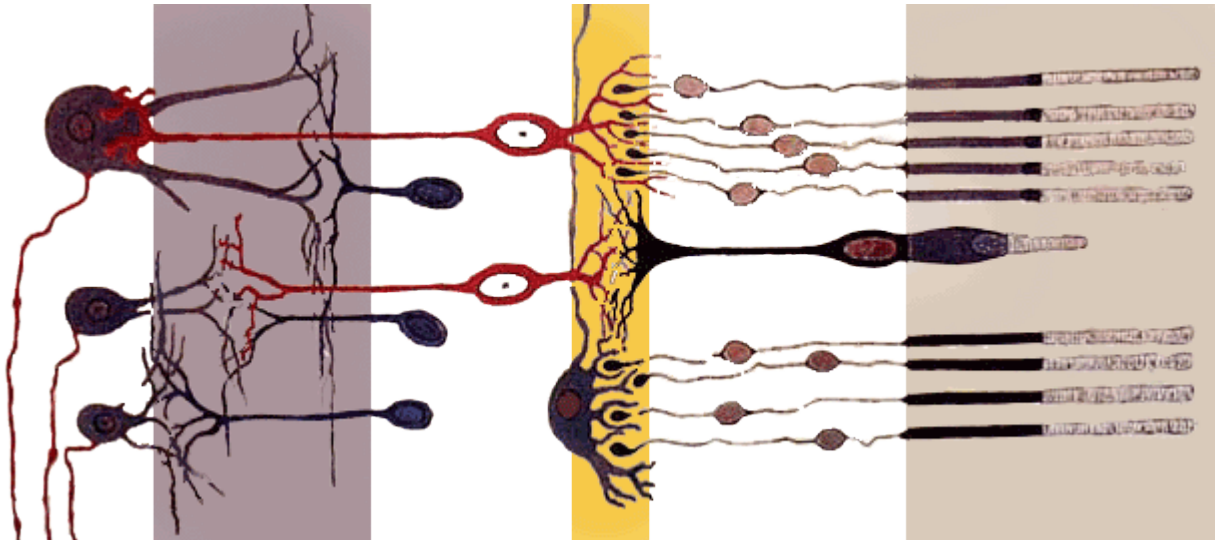
### **LA RETINA E I FOTORECETTORI:**

A livello anatomico la retina risulta organizzata in 8 strati differenti<sup>1</sup>, dal punto di vista della neurofisiologia, tuttavia, cinque sono considerati gli strati funzionali:

- lo strato dei fotorecettori, neuroni di PRIMO ORDINE.
- lo strato delle cellule amacrine.
- lo strato delle cellule dipolari, neuroni di SECONDO ORDINE.
- lo strato delle cellule orizzontali.
- lo strato delle cellule gangliari neuroni di TERZO ORDINE i cui neuriti formano IL NERVO OTTICO.

Elencati dall'interno della struttura verso l'esterno: lo stimolo luminoso, infatti, attraversa la superficie della retina e si porta in profondità dove incontra un epitelio pigmentato essenziale ad impedire la dispersione dello stimolo: lo stimolo percepito dai fotorecettori viene quindi trasmesso agli strati più superficiali della retina fino al nervo ottico. La trasmissione avviene grazie ad una serie di SINAPSI A CATENA: questa peculiare organizzazione fa della retina l'unico recettore di terzo tipo presente nel nostro organismo.

LE CELLULE ORIZZONTALI e AMACRINE hanno la funzione di generare dei fenomeni di SURROUND INHIBITION utili a raffinare lo stimolo.



### **I CONI:**

popolazione cellulare relativamente poco rappresentata, sono circa 5 milioni di cellule concentrate soprattutto a livello della FOVEA CENTRALIS; sono cellule sensibili a lunghezze d'onda differenti, in particolare:

<sup>1</sup> Dalla parte più profonda della retina, dove arriva lo stimolo luminoso, verso la parte più esterna possiamo riconoscere: l'epitelio pigmentato, o strato dei conici e dei bastoncelli, strato dei granuli esterni, strato plessiforme esterno, strato dei granuli interni, strato plessiforme interno, strato delle cellule multipolari o gangliari.

Giordano Perin; fisiologia II 20: sistemi sensitivi 3: la vista

- un terzo sono sensibili al verde.
- un terzo sono sensibili al rosso.
- un terzo sono sensibili al blu.

Sono dotati cioè di specifiche OPSINE o fotopigmenti che colpiti da diverse radiazioni elettromagnetiche, rispondono in modo differente generando, di fatto, la percezione del colore.

Questo sistema recettoriale è capace di dare una visione:

- distinta.
- fotopica.
- a colori.

I coni sono sensibili a piccole quantità di CAMPO VISIVO E DANNO UNA VISIONE DISTINTA IN QUANTO UN CONO SI PONE IN CONTATTO CON UNA SOLA CELLULA BIPOLARE, si tratta di un rapporto uno a uno che consente una trasmissione molto precisa del segnale luminoso.

Sono responsabili della visione FOTOPICA.

### **I BASTONCELLI:**

popolazione estremamente numerosa, sono circa 100 milioni distribuiti su tutta la superficie della retina; queste cellule danno una visione:

- scotopica o crepuscolare.
- Priva di colore.
- non distinta.

Sono stimolati fondamentalmente in scarsità di luce e da luce diffusa; sono ALTAMENTE SENSIBILI, presentano infatti una ENORME QUANTITÀ DI RODOPSINA e per questo POSSONO ESSERE ECCITATI ANCHE DA UN SOLO FOTONE.

I BASTONCELLI PRESENTANO FENOMENI DI CONVERGENZA SINAPTICA: una sola CELLULA BIPOLARE riceve afferenze da NUMEROSI E DIVERSI BASTONCELLI.

Sono responsabili della visione SCOTOPICA.

### **LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE:**

come accennato in precedenza la trasmissione del segnale compete a due tipologie cellulari:

- cellule BIPOLARI.
- cellule GANGLIARI.

Queste cellule intessono tra loro relazioni univoche, sono presenti cioè in rapporto di uno a uno. Una particolarità del sistema nervoso associato alla visione è legata alla convergenza e alla divergenza:

- i fotorecettori sono moltissimi, circa 105 milioni.
- Le cellule bipolari e le cellule gangliari sono circa 2 milioni in tutto, un milione per tipo.
- Le cellule corticali delle aree visive primarie sono circa 500 milioni.

Il sistema quindi in una prima fase è CONVERGENTE, in una seconda DIVERGENTE.

Ricordiamo inoltre che la trasmissione del segnale tra il fotorecettore e le cellule bipolari e gangliari risulta differente per coni e bastoncelli:

- I CONI prendono contatto in senso MONOSINAPTICO con le cellule bipolari.
- I BASTONCELLI prendono contatto in senso POLISINAPTICO con le cellule bipolari.

Questa differente organizzazione si traduce in una differenza funzionale, in particolare:

- IL SISTEMA FOVEALE dei CONI è fondamentale a percepire le CARATTERISTICHE DEGLI OGGETTI.



Giordano Perin; fisiologia II 20: sistemi sensitivi 3: la vista

- IL SISTEMA EXTRAFOVEALE dei BASTONCELLI è fondamentale a percepire IL MOVIMENTO DEGLI OGGETTI NELLO SPAZIO.

### **I FOTOPIGMENTI:**

il sistema della visione basa la sua funzionalità sulla presenza di molecole sensibili alle onde luminose dette OPSINE, in particolare ricordiamo:

- LA RODOPSINA pigmento tipico dei BASTONCELLI.
- LE IODOPSINE pigmenti tipici dei CONI che sono tre.

### **LA RODOPSINA:**

la rodopsina è una proteina coniugata associata alla VITAMINA A o RETINOLO, si tratta di una lipoproteina fondamentale per il funzionamento del sistema della visione:

- normalmente la OPSINA presenta come gruppo prostetico l'11 CIS RETINALE (molecola derivata generalmente dal carotene, precursore della vitamina A; l'11 cis retinale viene ricavato dall'11 trans retinale grazie alla azione di una isomerasi direttamente a livello retinico grazie all'epitelio pigmentato). La molecola così organizzata prende il nome di METARODOPSINA I.
- Lo stimolo luminoso in forma di FOTONE colpisce la RODOPSINA e in particolare l'11 CIS RETINALE trasformandolo in 11 TRANS RETINALE O TUTTO-TRANS RETINALE. La trasformazione innesca la trasduzione del segnale.
- La METARODOPSINA II formata a seguito dell'impatto tra li fotone e l'11 cis retinale, è INSTABILE e tende a liberare il tutto-trans retinale.
- Il composto viene recuperato dall'epitelio pigmentato e ritrasformato in 11 CIS RETINALE che viene reinviato alla cellule fotorecettore. Eventualmente può essere inviato tramite il circolo al fegato.

### **I MOVIMENTI MICROSACCADICI:**

sono fondamentali in quanto possono muovere di pochissimo l'immagine sulla retina di modo che nello specifico punto colpito in precedenza IL PIGMENTO POSSA RIPRISTINARE LE SUE CONCENTRAZIONI:

- se così non fosse l'immagine si sbiancherebbe.
- noi non possiamo vedere i movimenti saccadici dei nostri occhi grazie ad un fenomeno detto SOPPRESSIONE SACCADICA per cui la scarica corollaria del nostro muscolo oculare spegne la trasmissione oculare: se così non fosse la visione risulterebbe inevitabilmente alterata e continuamente mossa.

### **L'ADATTAMENTO ALLA OSCURITÀ:**

dopo trenta minuti nell'oscurità è possibile apprezzare come la sensibilità dei bastoncelli incrementi di un milione di volte: la soglia di attivazione del sistema extrafoveale si ABBASSA DI UN MILIONE DI VOLTE consentendo al nostro occhio di percepire anche QUANTITÀ MINIME DI LUCE presenti nell'ambiente.

### **FENOMENO DI ARADO:**

abbiamo detto che in scarsa illuminazione ad attivarsi è il sistema extrafoveale: per vedere meglio un oggetto al buio, non bisogna fissarlo, fissandolo infatti l'immagine cade sulla fovea, ricca in coni scarsamente sensibili e non risulta distinguibile. Si parla di fenomeno di ARADO.

### **LA TRASDUZIONE DEL SEGNALE:**

la retina è un recettore estremamente particolare, si tratta infatti dell'unico recettore per cui la



**ECCITAZIONE RISPONDE AD UNA IPERPOLARIZZAZIONE:** la ricostruzione continua del pigmento genera di fatto una continua stimolazione delle strutture retiniche cellulari, la LUCE non attiva un fenomeno di **DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA CELLULARE**, ma un fenomeno di **IPERPOLARIZZAZIONE**. Quindi:

- al BUIO al cellule retiniche sono **ATTIVATE**.
- Con l'arrivo dello stimolo luminoso si assiste ad una **IPERPOLARIZZAZIONE CELLULARE** per cui la **TRASMISSIONE RISULTA INIBITA**.

L'informazione che scaturisce dalla retina insomma, si può interpretare come un contrasto rispetto ad uno stimolo sempre attivo.

#### **LA TRASMISSIONE INTRACELLULARE DEL SEGNALE:**

la trasmissione del segnale a livello della cellula fotoricettiva avviene sulla base di modificazioni della permeabilità della membrana; al momento le ipotesi sono due:

1. in un situazione di buio nel fotorecettore i livelli di GMP ciclico presenti mantengono aperto un canale al sodio. Lo stimolo luminoso:
  1. colpisce l'11cis retinale trasformandolo in tutto-trans retinale.
  2. La attivazione della **RODOPSINA** porta alla **ATTIVAZIONE DI UNA FOSFODIESTERASI**.
  3. La fosfodiesterasi degrada **IL GMP CICLICO** a GMP.
  4. Il calo di GMP ciclico **PROVOCA LA CHIUSURA DEL CANALE AL SODIO**.A seguito della chiusura del canale l'ingresso di sodio risulta inibito e di conseguenza la membrana si **IPERPOLARIZZA**.
2. In una situazione di buio, assenza di stimoli, il calcio intracellulare del recettore risulta chelato in appositi serbatoi e un canale al sodio risulta aperto. Con l'arrivo dello stimolo luminoso:
  1. la trasformazione della rodopsina stimola l'apertura delle riserve intracellulari di calcio.
  2. L'incremento del calcio intracellulare provoca la chiusura del canale al sodio.Con la chiusura del canale al sodio la cellula si **IPERPOLARIZZA** e trasmette lo stimolo.

A prescindere dal meccanismo specifico, la iperpolarizzazione della membrana genera **LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE A LIVELLO DELLA FIBRA DEL NERVO OTTICO**.

#### **LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE ALLE CELLULE GANGLIARI:**

Le cellule gangliari rappresentano i neuroni di terzo ordine del sistema ricettivo retinico, fondamentalmente possiamo dire che:

- trasmettono il segnale direttamente a livello del nervo ottico.
- Possono avere campi ricettivi molto differenti:
  - se ricevono afferenze dalle zone extrafoveali, i campi ricettivi possono essere enormi.
  - Se ricevono afferenze dalle zone foveali, i campi ricettivi sono di piccole dimensioni.

In relazione chiaramente alla convergenza delle strutture fotoricettive.

Le cellule gangliari sono in grado di trasmettere tramite meccanismi di contrasto, presentano infatti **CAMPI RICETTIVI DI FORMA CIRCOLARE COSTITUITI DI ZONE CONCENTRICHE AD EFFETTO ANTAGONISTA** dove:

- la periferia può essere on o off.
- il centro può essere off o on.

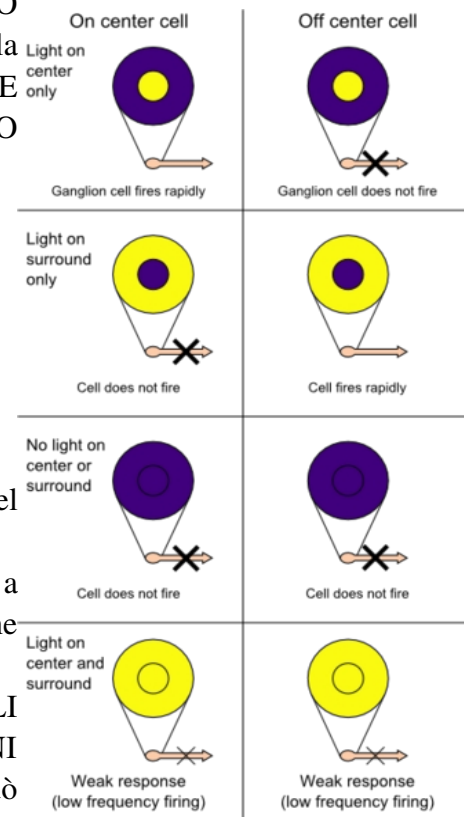
La differenza tra ON e OFF sta nella modalità di scarica durante la stimolazione:



- RISPOSTA ON è una risposta caratterizzata da un INCREMENTO DELLA SCARICA CON L'ARRIVO DELLO STIMOLO.
- RISPOSTA OFF è una risposta caratterizzata da un ANNULLAMENTO DELLA SCARICA CON L'ARRIVO DELLO STIMOLO e un INCREMENTO DELLA SCARICA CON LA SUA CESSAZIONE.
- RISPOSTA ON-OFF è una risposta caratterizzata da UN INCREMENTO DELLA SCARICA SIA CON L'INSORGENZA CHE CON LA CESSAZIONE DELLO STIMOLO.

LA CELLULA GANGLIARE, quindi, PUÒ RISPONDERE in modo DIFFERENTE A SECONDA DELLA NATURA DELLE DIVERSE PARTI DEL SUO CAMPO RICETTIVO; convenzionalmente sulla base della RISPOSTA RISPETTO AD UNA STIMOLAZIONE RIVOLTA VERSO IL CENTRO DEL CAMPO RICETTIVO distinguiamo:

- cellule gangliari ON che presentano quindi:
  - centro ON.
  - periferia OFF.
 Che rispondono a stimoli in arrivo al centro del campo.
- cellule gangliari OFF che presentano quindi:
  - centro OFF.
  - periferia ON.
 che rispondono a stimoli che arrivano alla periferia del campo.
- Cellule gangliari ON-OFF che rispondono se stimolate a livello del centro del campo sia all'inizio che al termine dello stimolo.



Le diverse cellule gangliari associate alle zone FOVEALI possono poi essere on o off in relazione alle TRE RADIAZIONI LUMINOSE PERCEPIBILI: una zona centrale o periferica può essere ON o OFF quindi in relazione a differenti colori e la combinazione degli stimoli in arrivo alla retina genera modalità di attivazione molto differenti.

### **LA TRASMISSIONE DELLO STIMOLO AI CENTRI SUPERIORI e LE VIE VISIVE:**

La trasmissione dello stimolo in arrivo dalla retina compete chiaramente al nervo ottico che si porta fondamentalmente a tre centri:

- IL CORPO GENICOLATO LATERALE di competenza TALAMICA dal quale poi si porta alla corteccia.
- IL COLLICOLO SUPERIORE mesencefalico che si occupa di mediare la risposta oculomotoria allo stimolo visivo.
- L'AREA PRETETTUALE DEL MESENCEFALO coinvolta, come accennato in precedenza, nei meccanismi di MIOSI e MIDRIASI.

le vie visive originano a livello del foro ottico, al fondo della cavità orbitaria, e proseguono verso le regioni superiori.

### **IL CHIASMA OTTICO:**

le vie visive si incrociano solo parzialmente: solo le fibre provenienti dalle EMIRETINE NASALI SI INCROCIANO mentre quelle provenienti dalle emiretine TEMPORALI NO; sappiamo che:

- la parte laterale del campo visivo spetta alle emiretine nasali che si collocano medialmente.
- la parte mediale del campo visivo spetta alle emiretine temporali che si collocano lateralmente.

Uno stimolo proveniente da un lato quindi attiva:

- l'emiretina nasale OMOLATERALE.
- L'emiretina temporale CONTROLATERALE.

Ma se l'emiretina nasale proietta a livello dell'emisfero controlaterale e quella temporale a livello dell'emisfero omolaterale, LO STIMOLO GIUNGERÀ UNICAMENTE AD UNO DEI DUE EMISFERI, quello OPPOSTO ALLA POSIZIONE DELL'OGGETTO.

### **CORPO GENICOLATO LATERALE:**

a livello di questi due nuclei, dotati di una conformazione a cipolla, le afferenze SEGREGANO, presentano infatti ancora natura MONOCULARE.

DALLA RETINA NASCONO DUE SISTEMI DI CELLULE GANGLIARI:

- **MAGNICELLULARI** o sistema Y: questa via è utile alla percezione della posizione DELL'OGGETTO NELLO SPAZIO e attiva di conseguenza il DORSAL STREAM e le zone PARIETALI.
- **PARVICELLULARI** o sistema X: questa via è utile nella percezione dell'IDENTITÀ DELL'OGGETTO e attiva di conseguenza il VENTRAL STREAM e le aree temporali.
- **CONIOCELLULARE** che si occupa di identificare il movimento dell'oggetto nello spazio ma risulta fundamentalmente indistinguibile rispetto agli altri due.

Già dalla retina quindi la organizzazione del sistema visivo si orienta verso i tre elementi fondamentali: la percezione della identità dell'oggetto, la sua posizione e il suo movimento.

Le cellule di questo nucleo sono suddivisibili in due categorie associate appunto a due delle tre funzioni differenti della visione:

- **cellule SPETTRALI OPPOSTE:** si tratta di cellule che possono essere stimulate da un colore e inibite da un altro e che sono **ESSENZIALI PER GARANTIRE LA VISIONE A COLORI** o **FOTOPICA**. Sono naturalmente **COINVOLTE NELLA IDENTIFICAZIONE DELL'OGGETTO**.
- **Cellule A LARGA BANDA** che rispondono a qualsiasi stimolo luminoso a prescindere dalla sua provenienza o natura a livello di colore, percepiscono unicamente l'intensità dello stimolo. Questa componente cellulare è **ESSENZIALE PER LA VISIONE CREPUSCOLARE** o **SCOTOPICA** E PER LA IDENTIFICAZIONE DEL MOVIMENTO DELL'OGGETTO NELLO SPAZIO.

### **IL NUCLEO SOPRACHIASMATICO:**

Il nucleo soprachiasmatico riceve stimoli visivi a partire dalla periferia visiva che li riversa sul talamo e a tutti i centri di stimolazione alla produzione di ormoni, **L'AFFERENZA VISIVA È IMPORTANTE QUINDI ANCHE PER LA REGOLAZIONE DEL RITMO CIRCADIANO.**

### **IL TRATTO OTTICO ACCESSORIO:**

arriva al nucleo olivare inferiore e controlla le **REAZIONI VISOMOTORIE MEDIATE DAL CERVELLETTO:** trasforma le informazioni visive in un atto motorio istintivo.



### **IL PRETETTO:**

in questa sede vengono organizzati, come accennato in precedenza, i riflessi di MIOSI, MIDRIASI E ACCOMODAZIONE.

### **I COLLICOLI SUPERIORI:**

i collicoli superiori fanno parte di una via extragenicolata e hanno il ruolo fondamentale di TRASFORMARE LA AFFERENZA VISIVA IN UN MOVIMENTO OCULARE: se una immagine si colloca nel campo visivo extrafoveale il campo visivo tende a ruotare verso di essa. Fondamentalmente possiamo dire che attraverso numerose efferenze comunicano con sistemi di competenza dei nuclei OCULOMOTORI e CERVELLETTO.

I collicoli superiori sono organizzati in due strati distinti:

1. superficiale che risponde allo stimolo visivo.
2. profondo che risponde AD AFFERENZE PROVENIENTI DA NUMEROSISSIME AREE ENCEFALICHE, visive, uditive e molto altro, ORGANIZZANDO I MOVIMENTI OCULARI.

I COLLICOLI SUPERIORI tramite diverse afferenze i collicoli superiori sono in stretta comunicazione con la corteccia e organizzano diversi riflessi.

#### RIFLESSI DIPENDENTI DAI POSTERIOR EYE FIELDS:

si tratta di riflessi associati a stimoli di natura prevalentemente VESTIBOLARE ma anche OCULARE; si organizzano in questo modo:

- le afferenze visive attivano il posterior eye fields.
- Si attivano i collicoli superiori.
- il collicolo scatena lo stimolo oculomotorio.

LO STIMOLO SI ESTRINSECA NELLA COMPONENTE VELOCE DEL NISTAGMO OPTOCINETICO o in un MOVIMENTO SACCADICO INVOLONTARIO.

I movimenti saccadici che si scatenano guardando fuori dal finestrino di un mezzo in corsa sono MOVIMENTI SACCADICI DI QUESTO TIPO: non sono volontari in quanto è la stimolazione in arrivo alla retina in modo passivo a scatenare il movimento.

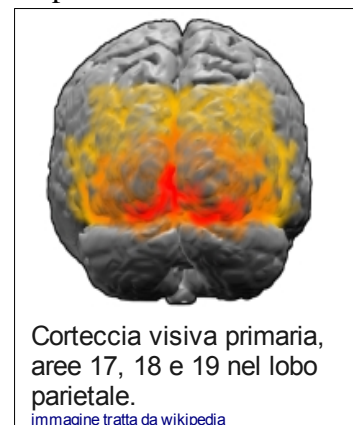
#### RIFLESSI DIPENDENTI DAGLI ANTERIOR EYE FIELDS:

si tratta di movimenti SACCADICI VOLONTARI che consentono di generare movimenti rapidi degli occhi che consentono di spostare in modo VOLONTARIO una immagine che non è sulla fovea al centro della stessa.

### **I NEURONI DELLA CORTECCIA VISIVA PRIMARIA:**

lo stimolo proveniente dal nervo OTTICO tramite il corpo genicolato si porta alla CORTECCIA CEREBRALE, in particolare all'area 17 o area visiva primaria nel lobo occipitale. I neuroni presenti in quest'area possono essere classificati in tre grandi categorie:

- SONO NEURONI SEMPLICI presenti unicamente nell'area 17: si tratta di cellule SENSIBILI A STIMOLI LEGATI AD ASSI DI RIFERIMENTO, rispondono cioè a linee e confini organizzate a formare rettangoli. Queste cellule rispondono:
  - in modo MASSIMALE nel momento in cui lo stimolo sia un RETTANGOLO DI LUCE IL CUI ASSE SIA PARALLELO ALL'ASSE DEL CAMPO RICETTIVO.





- In modo MINIMO nel momento in cui l'asse dello stimolo rettangolare sia PERPENDICOLARE al campo RICETTIVO.
- Se la stimolazione è diffusa rispetto al campo ricettivo, LA RISPOSTA DIVIENE MINIMA.

Un campo ricettivo di un neurone semplice deriverebbe quindi dalla convergenza su di esso di NUMEROSE CELLULE GENICOLATE A CENTRO ON CON IL MEDESIMO ORIENTAMENTO.

- NEURONI COMPLESSI presenti nelle aree 17, 18 e 19: questi neuroni rispondono a stimoli DIREZIONALI cioè a stimoli in MOVIMENTO NEL LORO CAMPO VISIVO in modo differente a seconda della direzione del movimento. La stimolazione di questi neuroni non dipende cioè dalla forma dello stimolo, ma solo dalla sua direzione.
- NEURONI IPERCOMPLESSI presenti prevalentemente nell'area 19 e nell'area 18: sono cellule interessate dalla codifica di stimoli di differente dimensione, si attivano cioè in risposta a stimoli di differente lunghezza, a segmenti di luce e non rette come nel caso dei neuroni precedenti.

Fondamentalmente tutto il sistema della visione risulta organizzato sulla base della identificazione di BASTONCINI DI LUCE e delle LORO CARATTERISTICHE.

#### **LA FUNZIONE VISIVA:**

l'arrivo delle informazione visive al lobo occipitale è fondamentale per la percezione di TRE ASPETTI FONDAMENTALI:

- identità
- Posizione.
- Movimento.

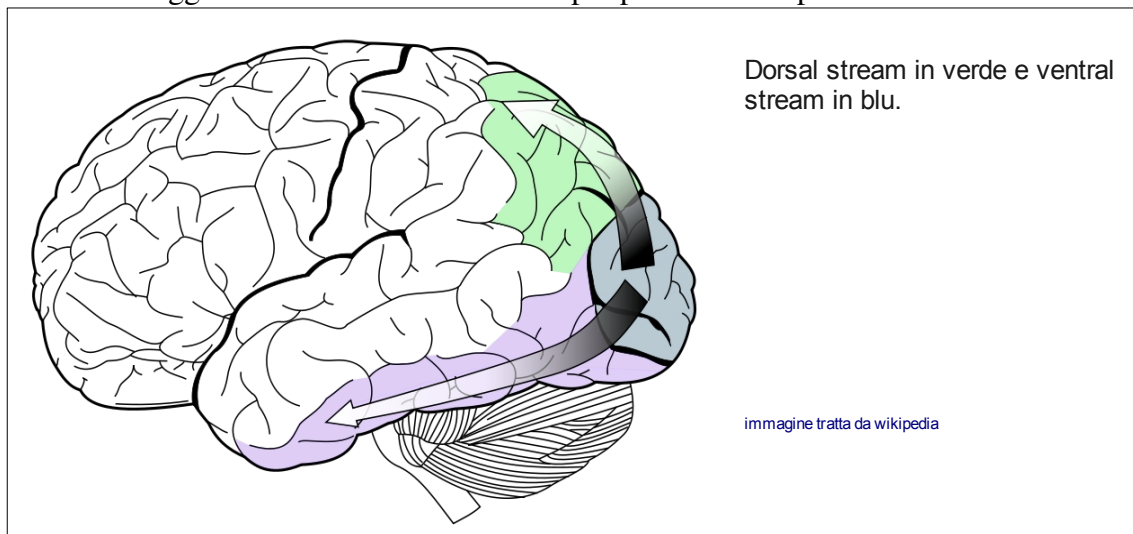
Dell'oggetto nel campo visivo. Come abbiamo visto a ciascuna di queste funzione corrisponde una specifica via di trasmissione cellulare a livello del nervo ottico: la via magnicellulare, quella parvicellulare e quella coniocellulare.

#### **LE TRE VIE DI PERCEZIONE:**

dalla retina le afferenze visive informative possono seguire tre vie:

- attraverso il sistema del nucleo genicolato SI PORTANO ALLA CORTECCIA VISIVA a livello della quale possono poi prendere due vie differenti:
  - il DORSAL STREAM O VIA DEL DOVE che porta alla CORTECCIA PARIETALE POSTERIORE dove si colloca la mappa spaziale utile alla identificazione della posizione dell'oggetto. Si attiva nella VISION FOR ACTION: la via utile ad interagire attivamente con l'ambiente.
  - Il VENTRAL STREAM O VIA DEL COSA che porta alla CORTECCIA TEMPORALE dove si collocano le aree depositarie delle memorie e che consentono la IDENTIFICAZIONE DELL'OGGETTO. Si attiva nella vision for PERCEPTION fondamentale per interagire in senso CONOSCITIVO con l'ambiente.
- attraverso il sistema del collicolo superiore nella sua PARTE PIÙ SUPERFICIALE (la parte profonda è coinvolta nei riflessi oculari), lo stimolo viene veicolato:
  - AL PULVINAR TALAMICO che proietta alla corteccia parietale posteriore.
  - A livello della corteccia parietale posteriore le informazioni vengono integrate.La funzione è quella di determinare se l'oggetto sia O MENO IN MOVIMENTO.

LE TRE VIE SONO IN OGNI CASO STRETTAMENTE CONNESSE TRA LORO non sono completamente divise: l'obiettivo finale è, tramite aree associative, di determinare le diverse caratteristiche dell'oggetto e di darne una visione il più possibile completa.



#### IL REAL MOTION o via CONIOCELLULARE:

il sistema della via coniocellulare si avvale, come visto, di una propria via e di una propria organizzazione associata prevalentemente alla attività del collicolo superiore; in ogni caso è importante sottolineare che la afferenze coniocellulare si divide in due vie a quanto sembra:

- LATERALE
- MEDIALE

non ancora completamente chiarite. È inoltre noto che attraverso la MT, area MIDDLE TEMPORAL, tale sistema è in grado di dare vita alla percezione del movimento degli oggetti nello spazio. Di fatto non sono ancora state identificate con certezza le cellule gangliari adatte a questa via. Ricordiamo infine che questa via si attiva unicamente NEL CASO IN CUI IL MOVIMENTO SIA RELATIVO ALL'OGGETTO e NON ALL'OSSERVATORE.

#### **IL CONTROLLO CENTRIFUGO DELLE VIE VISIVE:**

Il controllo centrifugo della attività delle vie visive si estrinseca fondamentalmente a livello RETINICO e a livello del NUCLEO GENICOLATO LATERALE.

#### **CONTROLLO RETINICO:**

a livello del nervo ottico si possono individuare delle fibre afferenti alla retina provenienti da regioni quali:

- collicolo superiore.
- Talamo dorsolaterale.
- Formazione reticolare mesencefalica.

Queste fibre esercitano la loro azione sulle cellule AMACRINE: si tratta di interneuroni che, stimolati, FACILITANO LA RISPOSTA GANGLIARE ALLO STIMOLO.

#### **CONTROLLO A LIVELLO DEL NUCLEO GENICOLATO LATERALE:**

a livello di questa fondamentale stazione sinaptica delle vie visive afferiscono fibre:

- di provenienza della corteccia striata.
- Di provenienza della formazione reticolare mesencefalica.

- Di provenienza dei nuclei talamici mediali.

Anche in questo caso l'azione delle AFFERENZE È STIMOLATORIA nello specifico DISINIBITORIA: le fibre in arrivo al nucleo genicolato inibiscono l'attività di interneuroni INIBENTI presenti nel nucleo genicolato stimolando quindi la trasmissione GENICOLO-CORTICALE.

LA FORMAZIONE RETICOLARE in particolare gioca un ruolo molto importante nella attivazione delle percezione visive in relazione allo stato di ATTENZIONE.

### **LA CAMPIMETRIA:**

la campimetria è fondamentale per valutare la presenza a livello clinico di lesioni delle vie di trasmissione legate alla visione o lesioni corticali delle aree visive, in particolare possiamo distinguere:

- CAMPO DELLO SGUARDO come l'area che un individuo con entrambi gli occhi liberi di muoversi può vedere.
- CAMPO VISIVO che può essere monoculare o binoculare che è l'area che un individuo è capace di vedere con uno o due occhi senza variarne la posizione.

Per quanto riguarda questo tipo di pratiche cliniche ricordiamo che:

- il campo visivo superiore è limitato dalla presenza della fronte, del naso e degli zigomi.
- Il campo visivo binoculare si presenta, chiaramente, parzialmente sovrapposto.
- Man mano che ci si allontana dal centro del campo visivo si perde la definizione del colore.

LA BINOCULARITÀ della visione, e quindi la capacità di percepire la LA PROFONDITÀ DEL CAMPO e la TRIDIMENSIONALITÀ, NASCE A LIVELLO DELLA CORTECCIA VISIVA V2, sensibile ALLA LUCE PROVENIENTE DA ENTRAMBI GLI OCCHI. si passa quindi:

- da una via MONOCULARE.
- ad una via BINOCULARE.

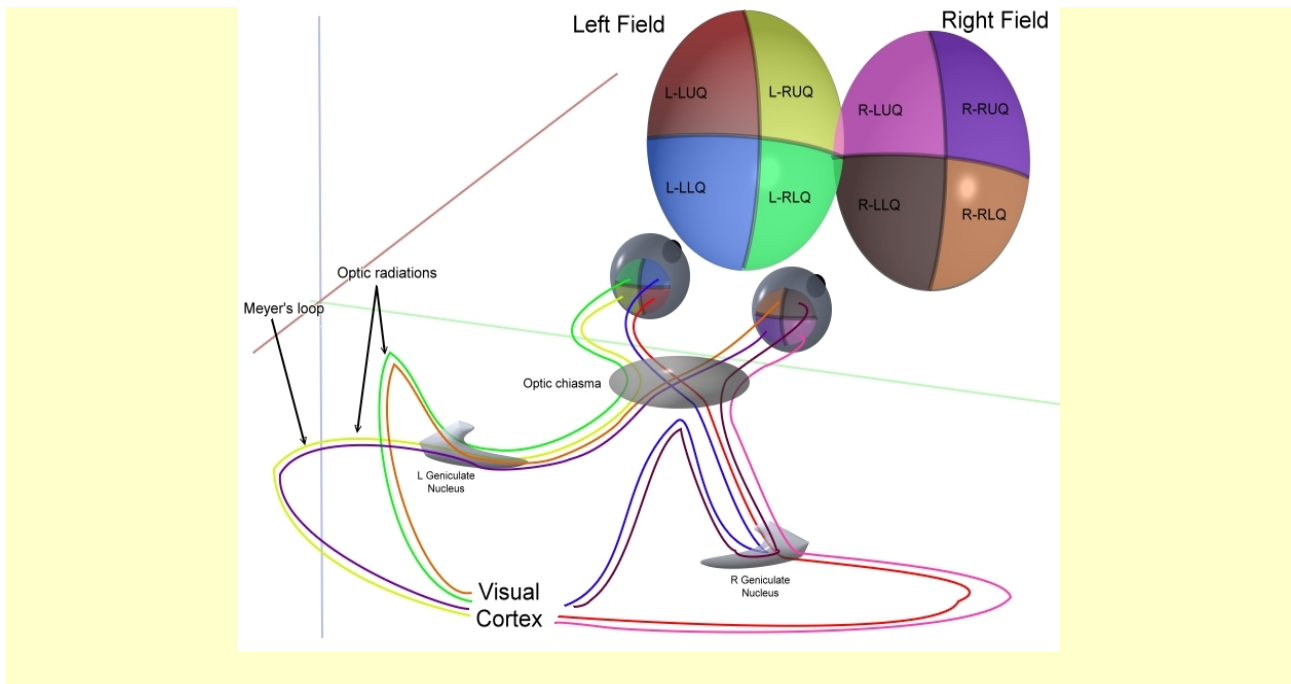
### **LESIONI DELLE VIE VISIVE E ALTERAZIONI DEL CAMPO:**

per la particolare organizzazione delle afferenze visive lesioni di differente entità e localizzazione presentano effetti specifici rispetto al campo visivo dell'individuo. Una lesione delle prime vie visive, legata per esempio ad un un tumore ipofisario in prossimità della sella turcica, con conseguente schiacciamento del chiasma ottico, può portare a problematiche di natura differente. Per esempio:

- EMIANOPSIA: perdita di una parte del campo visivo laterale, quindi o nasale o temporale; può essere:
  - bilaterale o monolaterale a seconda che interessi entrambi i lati o uno solo.
  - Omonima o meno a seconda che la lesione sia a monte o a valle del chiasma:
    - una lesione a valle del chiasma compromette la visione laterale di stimoli provenienti da un lato.
    - Una lesione a monte del chiasma compromette la visione di parte o della totalità degli stimoli provenienti da un occhio solo.

Viene definita sulla base del campo visivo che viene perso. Un esempio potrebbe essere la lesione delle fibre delle EMIRETINE NASALI porta ad una MANCATA VISIONE DEI CAMPI VISIVI TEMPORALI e si parla di EMIANOPSIA TEMPORALE in riferimento al campo visivo oscurato.

- QUADRANTOPSIE legate a lesioni parziali delle strutture delle vie visive, portano alla perdita della visione di uno o più quadranti del campo visivo.



### FISIOLOGIA DEI MOVIMENTI OCULARI:

i movimenti degli occhi, possono essere classificati fondamentalmente in quattro categorie:

- **RAPIDI O SACCADICI** di fissazione di una immagine sulla fovea.
- **MOVIMENTI LENTI** di ricerca ed esplorazione del campo visivo.
- **MOVIMENTI DI CONVERGENZA O DIVERGENZA** lenti.
- **MOVIMENTI DI ORIGINE VESTIBOLARE** connessi con la posizione della testa nello spazio.

lo scopo di tutti i movimenti dell'occhio è comunque quello di **FOVEARE** portare cioè l'immagine al centro della fovea.

### MOVIMENTI SACCADICI:

movimenti di origine **RETICOLARE** legati a:

- frontal eye fields che come abbiamo visto presentano natura **VOLONTARIA**.
- dorsal eye fields che come abbiamo visto presentano natura **INVOLONTARIA**.
- vestibolari.

A livello della struttura della formazione **RETICOLARE** possiamo trovare diversi tipi di neuroni coinvolti in diversi tipi di movimenti oculari, fondamentalmente distinguiamo:

- **NEURONI GENERATORI DELLA FORMAZIONE RETICOLARE PONTINA PARAMEDIANA** coinvolti nella iniziazione dei movimenti **SACCADICI OCULARI LATERALI**.
- **NEURONI GENERATORI DELLA FORMAZIONE RETICOLARE MESENCEFALICA** coinvolti nella iniziazione dei movimenti **SACCADICI OCULARI VERTICALI**.

Queste due categorie di movimento oculare presentano natura differente: i movimenti orizzontali sono movimenti asimmetrici, i movimenti verticali presentano invece natura simmetrica.

### I MOVIMENTI LENTI:

sono movimenti di inseguimento, guidati dalla corteccia cerebrale direttamente: sono movimenti complessi che richiedono l'interessamento anche di aree cerebellari.

# 05-I SISTEMI NERVOSO AUTONOMO ED ENDOCRINO

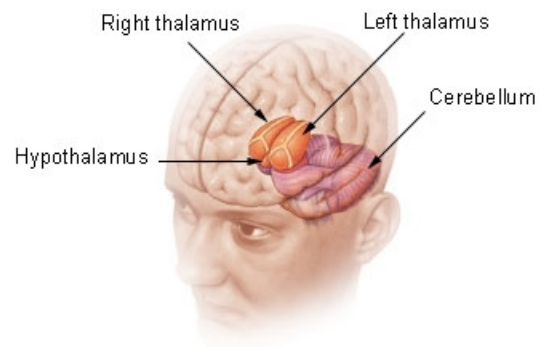


## L'IPOTALAMO

L'ipotalamo è UN ORGANO FONDAMENTALE per il controllo della VITA VEGETATIVA: svolge fundamentalmente, in collaborazione con altri e numerosi organi del nostro corpo, una funzione complementare rispetto a quella della corteccia.

Le funzioni dell'ipotalamo possono essere riassunte in questa lista:

- CONTROLLO DEL SISTEMA AUTONOMO simpatico e parasimpatico.
- REGOLAZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA.
- REGOLAZIONE ORMONALE IPOFISARIA e DEL BILANCIO IDRICO-SALINO.
- REGOLAZIONE DELLA ASSUNZIONE DI CIBO E DELLA SETE.
- REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE ACIDA DELLO STOMACO.
- REGOLAZIONE DELLE EMOZIONI
- REGOLAZIONE DELLE FUNZIONI SESSUALI.
- REGOLAZIONE DEI RITMI CIRCADIANI.



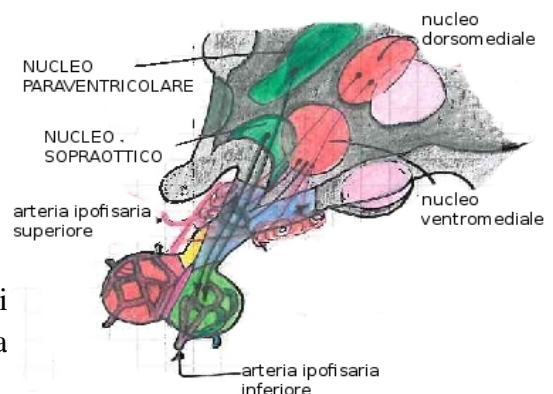
Probabilmente la funzione PIÙ IMPORTANTE E FONDAMENTALE DELL'IPOTALAMO È QUELLA DI CONTROLLARE LA ATTIVITÀ DELL'IPOFISI che a sua volta controlla tutto il sistema GHIANDOLARE ENDOCRINO (ad eccezione delle paratiroidi); il sistema in questione funziona tramite meccanismi a FEEDBACK per cui:

- un fattore di rilascio prodotto dall'ipotalamo influisce sulla attività della ipofisi.
- L'attività della ipofisi stimola la produzione di uno o più ormoni.
- Gli ormoni prodotti a livello periferico tramite il sangue raggiungono l'ipotalamo e INIBISCONO LA PRODUZIONE DI ULTERIORI RELEASING FACTORS specifici.

### **IL SISTEMA PORTALE IPOFISARIO:**

si tratta di un sistema fondamentale per il controllo della attività della ipofisi da parte dell'ipotalamo e per garantire l'accesso degli ormoni prodotti dalla ipofisi stessa nel sangue. Dal punto di vista strutturale possiamo ricordare che:

- i nuclei sopraottico e paraventricolare tramite appositi prolungamenti neuronali trasportano i due ormoni:
  - ADH prodotto per:
    - 90% dal nucleo sopraottico.
    - 10% dal nucleo paraventricolare.
  - OSSITOCINA prodotta per:
    - 90% dal nucleo paraventricolare.
    - 10% dal nucleo sopraottico.
- La restante parte dell'ipotalamo coinvolta nei meccanismi di controllo ENDOCRINO è legata



alla attività di fattori di rilascio veicolati dal sistema PORTALE IPOFISARIO, si tratta, come suggerisce il nome stesso, di un sistema composto di due microcircoli capillari comunicanti tramite un sistema venoso intermedio:

- il primo sistema capillare origina a livello dell'IPOTALAMO dove raccoglie i releasing factors prodotti.
- il secondo sistema capillare si sviluppa a livello della IPOFISI dove somministra i releasing factors alle cellule ipofisarie e raccoglie gli ormoni prodotti per inviarli in circolo.

Il sangue arricchito di componenti ormonali si porta alla periferia tramite il sistema venoso efferente alle strutture dell'encefalo.

Le distinzioni tra le due parti dell'ipotalamo non sono così nette: IL NUCLEO PARAVENTRICOLARE per esempio È STRETTAMENTE CONNESSO AI MECCANISMI DI SECREZIONE DI FATTORI DI RILASCIO; in particolare ricordiamo la stretta associazione tra ormoni quali:

- OSSITOCINA strettamente coinvolta nei meccanismi di produzione del latte materno e nella sua secrezione a seguito di stimoli derivanti dall'esterno.
- ADH fondamentale per il controllo dei fluidi.
- MAMMOTROPO prodotto dalla ipofisi su stimolo ipotalamico, questo ormone:
  - stimola la evoluzione della ghiandola mammaria durante la gravidanza.
  - Stimola la produzione di latte.

### **FUNZIONI DELL'IPOTALAMO:**

abbiamo visto che l'ipotalamo presenta numerose e diverse funzioni.

### **CONTROLLO DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO:**

si tratta di meccanismi che consentono il controllo dei sistemi ORTO E PARA SIMPATICI.

### **L'IPOTALAMO POSTERIORE:**

la stimolazione dell'ipotalamo presenta effetto simpatico mimetico; sappiamo oggi che IPOTALAMO POSTERIORE e LATERALE sono coinvolti nei meccanismi di allarme e la loro stimolazione evoca:

- ipertensione arteriosa.
- Midriasi.
- Orripilazione.
- Sudorazione.
- Incremento della secrezione di ADRENALINA e NORADRENALINA.

### **L'IPOTALAMO ANTERIORE:**

al contrario dell'ipotalamo posteriore, l'ipotalamo anteriore è PARASIMPATICO MIMETICO; in particolare possiamo ricordare che:

- il centro di controllo parasimpatico per la attività per esempio rivolta al cuore, trova la sua origine in queste regioni: i nuclei DEL VAGO SONO SOTTO IL CONTROLLO DELLA AREA IPOTALAMICA ANTERIORE.
- Questi nuclei intervengono anche nella induzione del sonno, l'area anteriore ipotalamica in particolare è IPNOGENA.
- L'ipotalamo anteriore si occupa anche di stimolare tutte le funzioni parasimpatiche

Giordano Perin; fisiologia II 21: ipotalamo

vegetative del nostro corpo quali:

- il controllo neurogeno dell'erezione, strettamente connesso anche dal punto di vista neuroanatomico con il sistema della induzione del SONNO.
- Il controllo della DEFECAZIONE e della MINZIONE.

### **CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:**

associato soprattutto all'area posteriore ipotalamica, sappiamo infatti che il controllo della vasocostrizione e vasodilatazione dipende UNICAMENTE DAL SISTEMA SIMPATICO; in particolare tramite il centro vasomotore l'ipotalamo agisce sui vasi sanguiferi periferici tramite recettori alfa e beta:

- alfa 1 capaci di dare contrazione muscolare attiva della tonaca arteriolare.
- Alfa 2 capaci di dare contrazione muscolare attiva della tonaca arteriolare.
- Beta 1 coinvolti prevalentemente nel controllo della attività cardiaca.
- Beta 2 capaci di dare dilatazione muscolare attiva della tonaca arteriolare.

### **CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ RESPIRATORIA:**

l'ipotalamo è coinvolto anche nel controllo della attività respiratoria sia in senso stimolatorio sia in senso inibitorio; ricordiamo che il controllo della attività respiratoria è strettamente connesso con il controllo delle scorte idriche del corpo:

- la polipnea fa perdere acqua.
- la brachipnea fa risparmiare acqua.

Negli animali non dotati di ghiandole sudoripare, la RESPIRAZIONE GIOCA UN RUOLO IMPORTANTE NELLA TERMOREGOLAZIONE.

### **CONTROLLO DELLA RISPOSTA FIGHT OR FLY E FALSA RABBIA:**

È stato osservato su modelli sperimentali che:

- la DECORTICAZIONE di un animale induce UNA REAZIONE DI FALSA RABBIA: una ingiustificata aggressività nei confronti di stimoli esterni che normalmente non evocano nessuna risposta particolare.
- LA PERDITA DELLE AMIGDALE induce nell'animale una IDENTICA RISPOSTA.

Questi quadri sono inoltre associati a funzioni SIMPATICHE tipicamente associate alle regioni posteriori dell'ipotalamo, in particolare:

- incremento della attività cardiaca mediata da recettori beta 1.
- incremento della vasocostrizione.
- Incremento della attività in generale.

L'ipotalamo sarebbe quindi STRETTAMENTE COINVOLTO NELL'INNESCARLA LA RISPOSTA AL PERICOLO e I SISTEMI CORTICALE E AMIGDALOIDEO avrebbero la funzione di INIBIRE LA RISPOSTA IN QUESTIONE<sup>1</sup>.

### **REGOLAZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA:**

la termoregolazione è fondamentale per la corretta funzionalità dell'organismo umano; in particolare possiamo ricordare che nell'ipotalamo si identificano due centri regolatori:

- ANTERIORE legato alla dispersione del calore.
- POSTERIORE legato all'accumulo di calore.

<sup>1</sup> Con l'abuso di sostanze alcoliche il controllo CORTICALE a livello IPOTALAMICO viene meno: la attività corticale in generale si abbassa e in misura consistente le afferenze GABAERGICHE all'ipotalamo diminuiscono in quantità, si assiste quindi ad un incremento della aggressività del soggetto.





Dal punto di vista del sistema di termoregolazione è possibile dividere gli animali in due grandi categorie:

- omeotermi CHE HANNO UNA PROPRIA TEMPERATURA CORPOREA come l'uomo e i mammiferi.
- pecilotermi LA CUI TEMPERATURA INTERNA DIPENDE DALLA TEMPERATURA ESTERNA come i rettili, pesci e molti altri animali.

Gli animali omeotermi come l'uomo presentano una temperatura propria e più o meno fissa: a livello filogenetico tale fattore è possibile unicamente con la evoluzione di strutture encefaliche capaci di gestire tale tanto importante fattore. La temperatura corporea nel nostro organismo influisce in modo DIRETTO sulla ATTIVITÀ DEGLI ENZIMI INTRACELLULARI.

Per quanto concerne i processi di termoregolazione possiamo ricordare che:

- normalmente la temperatura interna del nostro corpo e delle cavità è di circa 37°C.
- La temperatura ascellare è di circa 0,5°C inferiore.
- La temperatura cutanea normale è di 10 gradi inferiore rispetto alla temperatura interna e si aggira intorno ai 27°C.

I PROCESSI UTILI AL MANTENIMENTO DELLA TEMPERATURA sono fondamentalmente tre:

- termoproduzione:
  - tramite ORRIPILAZIONE.
  - Tramite INCREMENTO DEL METABOLISMO.
- Termoconservazione; i fattori associati a questo tipo di processi possono essere:
  - comportamentali quali l'indossare abiti e spostarsi verso regioni più calde.
  - Non comportamentali quali la vasocostrizione.
- termoregolazione.

Come accennato in precedenza l'IPOTALAMO POSTERIORE gioca un ruolo fondamentale nell'innescare questi processi e può essere stimolato tramite:

- RECETTORI PER IL FREDDO presenti sulla cute.
- RECETTORI PER LA TEMPERATURA DEL SANGUE presenti a livello ipotalamico.
- PIROGENI BATTERICI O VIRALI tramite l'innescare di meccanismi di difesa come le interleuchine; la presenza di questi fattori induce la produzione di:
  - prostaglandine.
  - Leucotrieni.
  - Interleuchine.

Come sottolineato in precedenza, L'IPOTALAMO ANTERIORE invece controlla la PERDITA DEL CALORE; si tratta di un fenomeno caratteristicamente fisico e biologico, non biochimico come quello dell'accumulo del calore, si basa infatti su:

- DILATAZIONE VASALE E ARROSSAMENTO che incrementa la dispersione.
- IRRAGGIAMENTO del calore che viene spontaneamente disperso.
- CONVEZIONE a livello cutaneo: l'aria calda assumendo energia diviene più leggera e viene sostituita da una corrente discendente di aria più pesante e fredda; questo fenomeno convettivo si verifica continuamente nel momento in cui la temperatura esterna sia eccessivamente elevata.
- CONDUZIONE si tratta di un semplice meccanismo di dispersione del calore per contatto a

strutture limitrofe.

questi fenomeni sono utili fintanto che la temperatura esterna al corpo è di 27 gradi o inferiore, se tale temperatura SALE SOPRA QUESTA SOGLIA, L'ORGANISMO NON DISPERDE CALORE TRAMITE QUESTI METODI, MA NE ACQUISISCE, di conseguenza è necessario innescare i meccanismi di SUDORAZIONE ECCRINA. Le ghiandole sudoripare eccrine:

- presentano recettori per ADH, aldosterone e altri ormoni sodioritentivi consentendo in questo modo un controllo attivo dei meccanismi di produzione del sudore: in caso di mancata reidratazione, con il tempo li sudore prodotto dall'organismo diminuisce in salinità.
- secernono liquido.
- sono 5 milioni.

IL RAFFREDDAMENTO mediato dal sudore è garantito dalla EVAPORAZIONE DEL LIQUIDO: se l'acqua evapora assorbe energia in forma di calore dalla cute che viene persa dal resto del corpo.

#### **SECREZIONE DI VASOPRESSINA o ADH:**

la produzione di ADH è fondamentale per il controllo del riassorbimento facoltativo di acqua a livello renale e si basa sulla produzione di ACQUAPORINE che incrementano la permeabilità del tubulo all'acqua stessa; la produzione di ADH può essere stimolata da diversi fattori:

- incremento della osmolarità del sangue percepito da appositi osmocettori.
- Calo del VCE.
- Sensazione di sete vincolata, si pensa, agli osmocettori stessi.

#### **SECREZIONE DI OSSITOCINA:**

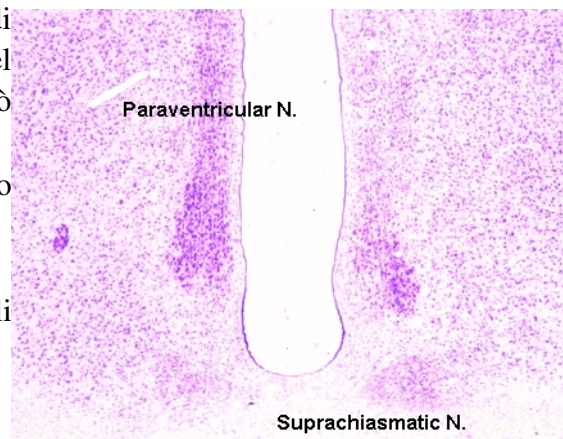
ormone fondamentale per:

- la escrezione del latte a livello della ghiandola mammaria durante l'allattamento.
- Contrazione uterina durante il parto.
- Stimolazione alla risalita degli spermatozoi verso le tube uterine.
- Stabilizzazione dei rapporti interpersonali.

#### **CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ SECRETIVA DELLA IPOFISI ANTERIORE:**

La attività della ipofisi anteriore dipende in modo molto stretto dai RELEASING FACTORS; in particolare possiamo dire che tutti gli ormoni del nostro organismo, eccetto quelli associati al controllo del calcio, sono sotto controllo ipotalamico e l'attività ipotalamica può essere sotto il controllo di stimoli di natura periferica dove si possono instaurare:

- CIRCUITI A FEEDBACK LUNGO per cui il prodotto finale (prodotto cioè dalla ghiandola periferica) della via di attivazione ormonale inibisce la produzione dello specifico releasing factor.
- CIRCUITI A FEEDBACK CORTO per cui il prodotto IPOFISARIO stesso è capace di limitare la produzione dei fattori di rilascio a livello IPOTALAMICO.
- CIRCUITI A FEEDBACK CORTISSIMO per cui il PRODOTTO IPOTALAMICO STESSO è in grado di INIBIRE LA SUA PRODUZIONE.



FATTORE IPOTALAMICO	FATTORE IPOFISARIO	ATTIVITÀ ORMONALE	MECCANISMO DI FEEDBACK	NOTE
CRF fattore di rilascio del ACTH	ACTH adenocorticotropo	stimola la corticale del surrene	agisce sia sulla ipofisi sia sull'ipotalamo	stimolato da situazioni di stress coinvolto nell'innescare della gravidanza prodotto anche dal nucleo di Barrington controllo del locus ceruleus
TRF fattore di rilascio del TSH	TSH tireostimolante	stimola la tiroide	sulla ipofisi: antagonizza TRF, inibisce TSH	stimola anche la produzione di prolattina glucocorticoidi- estrogeni+ stimolato da calo della temperatura
GRF fattore di rilascio del GH GIF o somatostatina	GH growth hormone GH growth hormone	stimola la crescita inibisce la crescita	meccanismi complessi anche epatici meccanismi complessi anche epatici	antagonizza l'azione del TRH sull'ipofisi inibisce: insulina, ucagone, VIP e gastrina
GnRH fattore di rilascio delle gonadotropine	FSH follicolostimolante LH luteinizzante	regola la attività riproduttiva regola la attività riproduttiva	meccanismi complessi meccanismi complessi	
PRF fattore di rilascio della prolattina	prolattina	stimola la ghiandola mammaria	generalmente inibito	stimolato dalla suzione del capezzolo stimolato dalla serotonina stimolato dalla estrogeni
PIF fattore di inibizione della prolattina	prolattina	inibisce la ghiandola mammaria	generalmente stimolato	stimolato da catecolamine

### IL CONTROLLO DELLA PRODUZIONE DEL GROWTH FACTOR:

I processi di accrescimento sono generalmente sotto il controllo del GROWTH HORMONE che a sua volta è sotto il controllo di due fattori ipotalamici:

- GIF GH inhibiting factor.
- GRF GH releasing factor.

Ma i meccanismi di controllo della attività di questo ormone sono sotto il controllo di fattori di natura epatica quali:

- somatomedine che stimolano la produzione di GH.
- somatostatine che la inibiscono.

E anche il sistema nervoso nel suo complesso gioca un ruolo significativo nel controllo della secrezione di questo ormone.

### CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ SURRENALE:

la ghiandola surrenale è importantissima per il corretto funzionamento del nostro organismo tanto che può essere definita una ghiandola vitale; in particolare produce:

- aldosterone.
- cortisolo.
- androgeni.

Il meccanismo di feedback è in questo caso tipicamente un sistema a FEEDBACK LUNGO: IL CORTISOLO INIBISCE LA PRODUZIONE DI CRF il corticotropico releasing factor, che stimola LA PRODUZIONE DI ACTH a livello IPOFISARIO. Il CRF sembra inoltre sia associato a diverse funzioni:

- Il CRF è coinvolto nei meccanismi della gravidanza, in particolare nell'innescare della stessa.
- viene prodotto anche dal nucleo di BARRINGTON fondamentale per la contrazione della vescica.
- IL CRF è un fattore IMPORTANTE PER IL CONTROLLO DEL LOCUS CERULEUS e quindi risulta coinvolto nei meccanismi di ALLERTA.

### IL CONTROLLO DEL RILASCIO DELLA PROLATTINA:

la prolattina è fondamentale nella preparazione della ghiandola mammaria all'allattamento, in particolare:

- GLI ESTROGENI stimolano la produzione di PROLATTIN RELEASING FACTOR.
- la IPOFISI PRODUCE LA PROLATTINA.



Giordano Perin; fisiologia II 21: ipotalamo

- i dotti GALATTOFORI DELLA GHIANDOLA MAMMARIA SONO STIMOLATI DA TALE ORMONE.
- i meccanoceffori del CAPEZZOLO STIMOLATI sono capaci di stimolare la produzione di OSSITOCINA e di PROLATTINA.

L'azione complessiva dell'ipotalamo sulla produzione di PROLATTINA è INIBENTE, a lesioni ipotalamiche infatti, segue una iperprolattinemia consistente: la finestra di azione legata al blocco di questa azione inibitoria, presenta una durata limitata nel tempo, superato tale periodo di tempo, il processo non comincia. Ricordiamo che:

- la NORADRENALINA stimola la produzione di PIF inibitore della produzione di prolattina.
- la SEROTONINA stimola la produzione di PRF fattore di rilascio della prolattina.

Una gravidanza condotta in uno stato di tensione con elevati livelli di noradrenalina generalmente si traduce in una mancata produzione di latte materno.

### **IL CONTROLLO DELLA SENSAZIONE DI SETE:**

meccanismo fondamentale che coinvolge due fattori importantissimi:

- la stimolazione alla secrezione di ADH che stimola il riassorbimento di liquido.
- La stimolazione della sensazione della SETE.

Entrambi questi fattori sono strettamente dipendenti dalla ATTIVITÀ DI OSMOCETTORI: cellule recettoriali sensibili alla osmolarità del sangue. È importante sottolineare il fatto che la sensazione di sete non è solamente sotto il controllo osmocettoriale: nel momento in cui un individuo assuma dei liquidi per via orale, questi impiegano 20-30 minuti per essere assorbiti, nonostante questo la sensazione di sete SVANISCE IMMEDIATAMENTE suggerendo la presenza di meccanismi di controllo differenti.

### **REGOLAZIONE DI FAME E SAZIETÀ:**

Il controllo delle sensazioni di fame e sazietà è vincolato alla attività di neuroni posti:

- AREE IPOTALAMICHE LATERALI legate al centro della fame.
- AREE IPOTALAMICHE CENTRALI legate al centro della sazietà.

Nelle regioni dell'IPOTALAMO LATERALE si trovano i NEURONI PRODUTTORI DI OREXINA, ormone fondamentale per il controllo dell'appetito, la cui attività risulta stimolata da numerosi fattori tra cui i più importanti sono:

- la glicemia.
- Temperatura corporea e ambientale:
  - il freddo stimola l'assunzione di calorie utili a garantire una elevata termoproduzione.
  - Il caldo inibisce la fame e i meccanismi di produzione del calore.

L'orexina è un NEUROPEPTIDE che NEL MOMENTO IN CUI SIA NECESSARIO MANGIARE, STIMOLA LA CONTRAZIONE A VUOTO DELLO STOMACO che STIMOLA LA SENSAZIONE DELLA FAME.

A livello dell'IPOTALAMO MEDIALE si trovano invece i neuroni coinvolti nella regolazione della SAZIETÀ che sono altamente sensibili a:

- incremento della glicemia.
- distensione beta 2 noradrenergico dipendente dello stomaco e dell'intestino.
- Ormoni e fattori ASSOCIATI ALL'APPARATO DIGERENTE e RILASCIATI IN CIRCOLO quali:



Giordano Perin; fisiologia II 21: ipotalamo

- GASTRINA.
- CCK.
- GIP.
- INSULINA.
- LEPTINA prodotta dal tessuto adiposo.
- PYY3-36 prodotto dal colon.

E molti altri ormoni possono interagire con questo sistema.

#### I NEURONI OREXINO PRODUTTORI:

i neuroni orexino produttori delle regioni laterali dell'ipotalamo proiettano a diverse aree dell'encefalo, in particolare:

- al LOCUS CERULEUS dove stimolano la attività noradrenergica che incrementa l'aggressività e l'attività.
- Al TALAMO dove incrementano la attività, il movimento nervoso e la tensione caratteristici del sensazione della fame.

#### AMIGDALA E CONTROLLO DELLA FAME:

l'amigdala è strettamente coinvolta nei meccanismi di controllo del comportamento associati alla fame: normalmente, e questo si manifesta negli animali privi di amigdala, la sensazione di fame stimola in modo molto forte la attività delle aree noradrenergiche e simpatiche inducendo un comportamento **AGGRESSIVO E IPERFAGICO**, questo comportamento risulta fortemente controllato grazie a stimoli di natura **CORTICALE** e di natura **AMIGDALOIDEA**. Questa tesi sarebbe dimostrata dal comportamento **TIPICAMENTE IPERFAGICO** delle scimmie private della amigdala.

#### LA LEPTINA E IL CONTROLLO DEL PESO CORPOREO:

IL TESSUTO ADIPOSO SI AUTOCONSERVA in particolare grazie alla produzione di un ormone fondamentale quale la **LA LEPTINA**. In caso di riduzione tramite una dieta sconsigliata dei livelli di tessuto adiposo, cala la produzione di leptina; questo calo repentino stimola la liberazione di:

- **OREXINA** che stimola **L'APPETITO**.
- **ORMONE MELANOSTIMOLANTE**.

La leptina, come accennato in precedenza, ha la capacità di inibire la produzione di **OREXINA** a livello ipotalamico.

#### **REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE ACIDA DELLO STOMACO:**

L'ipotalamo ha la capacità di controllare attivamente la secrezione gastrica, in particolare tramite le efferenze dirette ai nuclei vagali dall'ipotalamo anteriore. Questo tipo di efferenze gioca un ruolo significativo nella risposta somatica allo stress:

- uno stressor esterno stimola la attività ipotalamica in modo molto significativo.
- La attività ipotalamica stimola la secrezione vagale.
- La secrezione vagale stimola la secrezione gastrica.

La secrezione gastrica, se eccessivamente stimolata, si può tradurre in gastriti ipertrofiche ed eventualmente ulcere gastriche anche molto gravi.

L'ipotalamo quindi gioca un ruolo molto importante **NELLA RISPOSTA ALLO STRESS**.

#### **L'IPOTALAMO E IL SISTEMA LIMBICO:**

tramite l'ipotalamo il sistema limbico nel suo complesso risulta strettamente connesso con il sistema **ENDOCRINO**. Risulta necessario considerare il sistema limbico in questo contesto come un



insieme di strutture complesse di natura corticale e sottocorticale, in particolare:

- IPPOCAMPO.
- GIRO PARAIPPOCAMPICO.
- GIRO DEL CINGOLO.
- AMIGDALA.
- NUCLEI DEL SETTO.
- NUCLEI DEL TALAMO ANTERIORE.

Tramite il coinvolgimento del talamo e la stretta comunicazione che si registra tra amigdala, talamo e ippocampo, i sistemi LIMBICO ed ENDOCRINO sono tra loro strettamente connessi.

### **IL CERVELLO TRIPARTITO DI MACLEAN:**

nel corso dei suoi studi MacLean propose un modello, didattico e semplificato, di suddivisione delle strutture encefaliche in tre grandi categorie:

1. **IL CERVELLO PROTORETTILIANO:** connesso con la gestione dei parametri vitali:
  1. respirazione.
  2. Ciclo sonno veglia.
  3. Pressione del sangue.

Unica componente dell'encefalo degli uccelli e dei rettili, è fondamentale in tutti gli esseri viventi per il controllo dei parametri vitali. Queste strutture raffinano e aggiungono al sistema del cervello protorettiliano la **FUNZIONE PREDATORIA** e la **FUNZIONE SESSUALE** come **INDIPENDENTI**, fondamentalmente si tratta di un cervello maggiormente coinvolto nei meccanismi di **CONSERVAZIONE DELLA SPECIE**.

2. **IL CERVELLO PALEOMAMMALIANO** composto del sistema limbico fondamentalmente, in particolare con questa dizione si indicano:
  1. l'ippocampo.
  2. l'amigdala.
  3. Il giro cingolato.
  4. Il nucleo accumbens.
  5. I sistemi olfattivi.
  6. Alcuni nuclei del talamo.

Il cervello paramammaliano è caratteristico di numerosi mammiferi e media reazioni complesse di interazione con l'ambiente esterno.

3. **IL CERVELLO NEOMAMMALIANO** comprende fondamentalmente tutto il resto ed è quella parte dell'encefalo che consente la possibilità di scelta, la possibilità di decidere delle proprie azioni. Il cervello neomammaliano, con le numerose relazioni che intesse con le altre strutture encefaliche, costituisce una parte fondamentale della nostra vita di relazione.

### **LA REGOLAZIONE DELLE EMOZIONI E DELLE MOTIVAZIONI:**

il controllo di questi complessi mezzi di interazione con il mondo è affidato a sistemi complessi fondamentalmente connessi ai sistemi LIMBICO, CORTICALE E IPOTALAMICO.

indubbiamente sono presenti aspetti che unificano la sessualità e l'emozione; risulta anche in questa sede importante sottolineare la differenza tra:

- emozioni che sono fenomeni interni ma innescati da **STIMOLI ESTERNI**.
- motivazioni che sono fenomeni interni innescati da **STIMOLI INTERNI**.

Il **CIRCUITO EMOZIONALE** è fondamentalmente un circuito di natura LIMBICA; si tratta di

interazioni complesse ma che possono essere riassunte fondamentalmente in tre grandi vie o circuiti:

- il circuito del GO che INNESCA L'INTERESSE PER QUALCOSA, in particolare si tratta di un meccanismo associato alla attivazione di:
  - ipotalamo laterale.
  - Fascicolo prosencefalico mediale.
- Il circuito del NO GO per cui l'animale a seguito di uno stimolo si ritira privo di interesse o palesemente annoiato; tale circuito interessa in particolare:
  - corteccia orbitofrontale.
  - Area del setto.
  - Ippocampo.E tramite appositi circuiti sono capaci di inibire la attivazione della formazione reticolare attivante ascendente.
- Il circuito del FIGHT OR FLY: si tratta di meccanismi complessi che negli animali sono connessi fondamentalmente a:
  - RIPRODUZIONE.
  - NUTRIZIONE.
  - PAURA.

#### **L'IPOTALAMO COME CENTRO DI CONVERGENZA:**

come discusso in precedenza a proposito della FALSA RABBIA, l'ipotalamo sembra essere il centro di controllo della attività AGGRESSIVA, ma questi effetti sono unicamente coordinati dall'ipotalamo che per agire attivamente SI AVVALE DI STRUTTURE TIPICAMENTE LOCALIZZATE A LIVELLO DEL TRONCO ENCEFALICO. I fenomeni innescati dall'ipotalamo e descritti tramite i tre circuiti, possono essere correlati:

- a comportamenti indotti dalle MOTIVAZIONI come la riproduzione sessuale e la predazione.
- A comportamenti indotti dalle EMOZIONI come la paura o l'interesse

#### **LA MANIFESTAZIONE DELLE EMOZIONI:**

la manifestazione delle emozioni provate dall'esterno si manifesta, come sottolineato in precedenza, grazie a:

- attività EFFERENTE DELLA AMIGDALA.
- Attività DI INTERCONNESSIONE amigdala-ipotalamo.

E interessa numerosissimi aspetti della nostra mente. Alcuni esempi utili alla comprensione di queste profonde interazioni sono:

- LE MANIFESTAZIONI FISICHE DELLA EMOZIONE: le manifestazioni fisiche delle emozioni sono strettamente associate alla attività della AMIGDALA e si portano fondamentalmente a tutti i centri del tronco cerebrale con effetti anche molto differenti.
- LA MEMORIA: uno dei parametri che risulta in modo evidente stimolato dalla attività emozionale è proprio la MEMORIA che risulta strettamente connessa alla attivazione noradrenergica:
  - uno stimolo di paura attiva il sistema simpatico.
  - Si attivano vie amigdaloidifughe.
  - Si attiva la parte posteriore dell'ipotalamo.

Giordano Perin; fisiologia II 21: ipotalamo

- Lo stimolo viene proiettato all'ippocampo.
- IL PANICO, LE STRUTTURE CHE SCATENANO QUESTA PARTICOLARE SENSAZIONE SONO:
  - AMIGDALA.
  - IPOTALAMO.

A prescindere insomma da quale sia la emozione provata, soprattutto se di natura negativa, la reazione alla stessa prevede la attivazione di:

- REGIONI AMIGDALOIDEE.
- REGIONI IPOTALAMICHE.
- REGIONI TRONCOENCEFALICHE.

Tutte queste vie sono utili alla organizzazione della risposta alla emozione.

#### LA MANIFESTAZIONE DELLE MOTIVAZIONI:

le motivazioni come le emozioni si estrinsecano in **COMPORTAMENTI SPECIFICI** in particolare di nuovo associati alle tre risposte comportamentali citate in precedenza. Le **MOTIVAZIONI**, seppur molto complesse, possono essere classificate in due grandi categorie:

- motivazioni di natura **SESSUALE**.
- Motivazioni di natura **ORALE** cioè sete e fame.

Attraverso sperimentazioni di stimolazione elettrica e lo studio di lesioni sia in animali da esperimento che in casi patologici legati a traumi, suggeriscono una **DIVISIONE ABBASTANZA NETTA** delle **DUE CATEGORIE MOTIVAZIONALI IN DIVERSE STRUTTURE CEREBRALI**:

- I **NUCLEI DEL SETTO** sarebbero fundamentalmente coinvolti nei meccanismi **MOTIVAZIONALI SESSUALI**.
- L'**AMIGDALA** sarebbe coinvolta fundamentalmente nei meccanismi **MOTIVAZIONALI DI NATURA ORALE**.

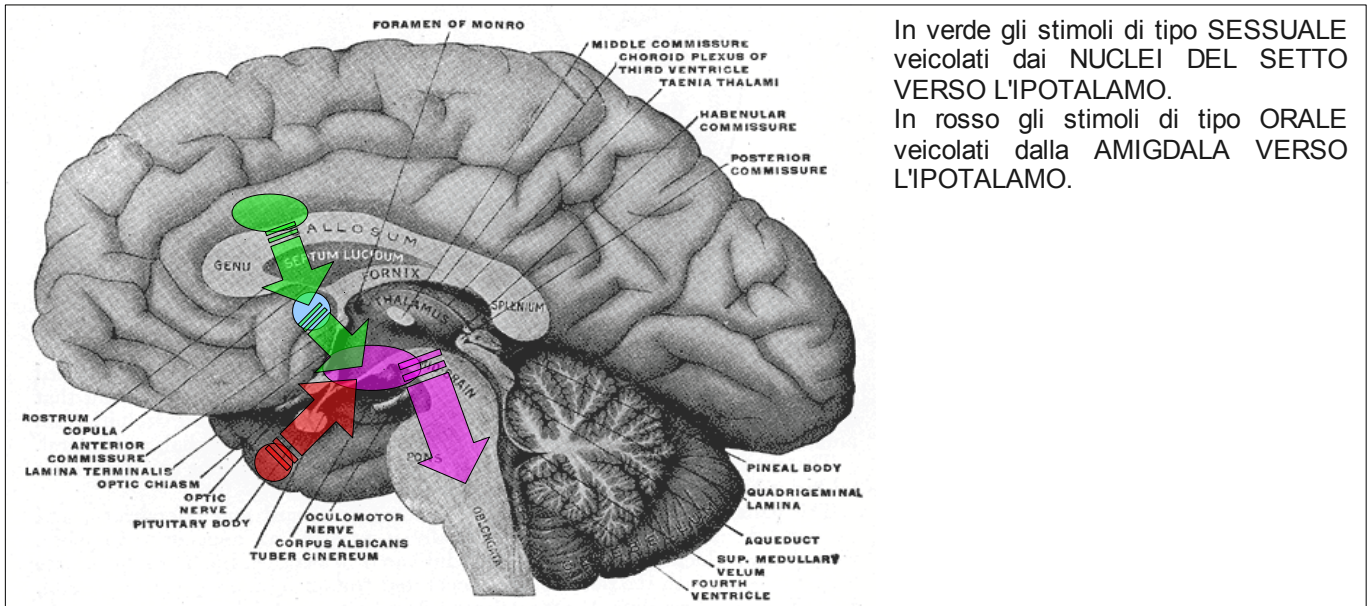
Ma entrambe queste strutture **CONVERGONO ALLE REGIONI ANTERIORI DELL'IPOTALAMO** che a sua volta **CONVOGLIA GLI STIMOLI RICEVUTI A LIVELLO DEL SISTEMA TRONCOENCEFALICO**.

#### CONCLUSIONI:

L'**IPOTALAMO** quindi sarebbe la sede finale della **CONVERGENZA** funzionale alla **ESPRESSIONE DI EMOZIONI E MOTIVAZIONI** grazie alla sua capacità di innescare pattern di comportamento specifici di origine troncoencefalica.

Queste considerazioni, per quanto coprovate a livello animale, non si possono applicare in modo immediato ai modelli umani: nell'uomo fattori sociali e convenzionali alterano in modo molto significativo questo sistema e danno all'uomo la capacità di **GESTIRE** questo tipo di impulsi.





In verde gli stimoli di tipo SESSUALE veicolati dai NUCLEI DEL SETTO VERSO L'IPOTALAMO.  
In rosso gli stimoli di tipo ORALE veicolati dalla AMIGDALA VERSO L'IPOTALAMO.

### **DIMORFISMI SESSUALI:**

IL CERVELLO UMANO SAPPIAMO È SESSUALMENTE DIMORFICO; sappiamo che questo dimorfismo è molto probabilmente connesso con il diverso orientamento ormonale degli individui di sesso maschile e di sesso femminile: gli ormoni steroidei maschili e femminili hanno la capacità di controllare in modo molto significativo, oltrepassando la barriera ematoencefalica, lo sviluppo del sistema nervoso centrale.

### **LA PLASTICITÀ FILOGENETICA DELL'IPPOCAMPO:**

Negli ultimi 15 anni si è venuto SVILUPPARE UN CORTEO DI STUDI, iniziati nei ratti e poi portati negli uomini, RELATIVAMENTE ALLE STRUTTURE IPPOCAMPALI: nel ratto sappiamo che l'ippocampo si associa a FUNZIONI MNEMONICHE SESSUALI connesse con la percezione degli odori per esempio e per questo presenta una grande quantità di recettori per gli ormoni sessuali; questo nell'uomo non avviene, si tratta di un caso di plasticità filogenetica per cui nell'uomo l'ippocampo è addetto alla memorizzazione di altre memorie.

### **MASCOLINIZZAZIONE E FEMMINIZZAZIONE DEL CERVELLO:**

gli ormoni sessuali penetrando la barriera ematoencefalica hanno la capacità quindi di influire sulla evoluzione dell'encefalo. Tutti abbiamo in origine un cervello femminile: secondo questa teoria quindi, il maschio nell'utero deve utilizzare il suo TESTEOSTERONE PER MASCOLINIZZARSI e si parla di FINESTRA DI SENSIBILITÀ per il testosterone. Non sappiamo esattamente nell'uomo quando sia questa finestra, ma si pensa si collochi intorno al terzo-quarto mese di vita intrauterina. Per quanto riguarda il topo il testosterone presenta UNA FINESTRA D'AZIONE DI 10 GIORNI, se durante questo periodo la mascolinizzazione non avviene, il topo a livello comportamentale DIVIENE FEMMINILE: si fa montare da altri maschi assumendo una posizione di sottomissione.

### **NUCLEI SESSUALMENTE DIMORFICI NELL'UOMO:**

i nuclei sessualmente dimorfici nel cervello umano sono i nuclei INAH: *intestitial nuclei of anterior hypothalamus*: sembra che questi nuclei siano particolarmente grandi nell'uomo per la azione di mascolinizzazione indotta dal TESTOSTERONE. Questi nuclei risultano:

- nettamente più evidenti nell'uomo.

Giordano Perin; fisiologia II 21: ipotalamo

- Nettamente meno visibili nella donna, sono circa un 1/3 in volume.
- Sembra che siano coinvolti in fenomeni di ALLOMORFISMO: negli uomini omosessuali sarebbero meno evidenti.

I nuclei INAH sono 4:

- INAH 1: che si colloca tra i nuclei sopraottico e paraventricolare.
- INAH 2: ventrale al nucleo INAH1.
- INAH 3: che si colloca due millimetri superiormente al nucleo paraventricolare.
- INAH 4: che si colloca poco al di sopra del polo rostrale del nucleo paraventricolare.

Si collocano quindi in stretta vicinanza con rispetto ai nuclei ATTI ALLA PRODUZIONE DI OSSITOCINA, fondamentali nella attività sessuale.

#### TEORIE DISCORDANTI:

Molti ricercatori sostengono che non sia il testosterone il responsabile di questi dimorfismi, sappiamo infatti che il testosterone una volta che ha attraversato la barriera ematoencefalica, viene TRASFORMATO IN ESTROGENO DA UNA AROMATASI; le teorie quindi sarebbero di fatto due:

- i dimorfismi sessuali sarebbero legati ad una DIFFERENTE ATTIVAZIONE TEMPORALE DELLA AROMATASI ENCEFALICA.
- Il CORREDO CROMOSOMICO XX sarebbe INTRINSECAMENTE DIFFERENTE DAL CORREDO XY e di conseguenza la dipendenza di questi fenomeni sarebbe unicamente di natura GENICA.

L'UNICO FATTO CERTO È CHE ESISTE UNA DIFFERENZA STRUTTURALE tra il cervello maschile e quello femminile.

È importante sottolineare il fatto che esistono altre strutture SESSUALMENTE DIMORFICHE:

- il nucleo di ONUF.
- Il corpo calloso che nella femmina è per il 10% più grande.



## IL SISTEMA ENDOCRINO

Nell'uomo il sistema endocrino è fondamentalmente sotto il controllo dell'**IPOTALAMO** che agisce, come visto, a livello della ipofisi tramite i suoi fattori di rilascio. Il sistema endocrino è il sistema di controllo della attività ormonale del nostro organismo e di fatto rappresenta il secondo grande meccanismo di comunicazione intercellulare con il sistema nervoso.

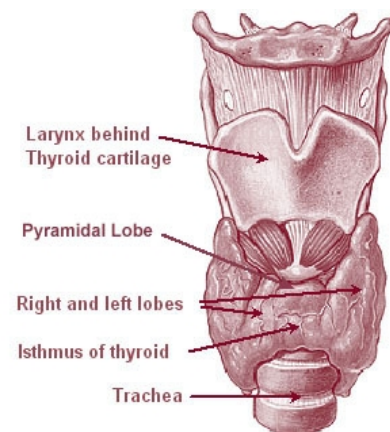
I sistemi di controllo della attività endocrina possono essere suddivisi in tre categorie funzionali distinte:

- **IL CONTROLLO DI GRAN PARTE DELLA ATTIVITÀ ENDOCRINA** è sotto il controllo dell'asse **IPOTALAMO IPOFISI** coordinato dalla attività dei **FATTORI DI RILASCIO**.
- **IL CONTROLLO DELLA GLICEMIA** è sotto il controllo diretto **DELLA GLICEMIA STESSA** e interessa la attività di numerosi ormoni di derivazione soprattutto pancreatica.
- **IL CONTROLLO DELLA CALCEMIA** è sotto il controllo diretto **DELLA CALCEMIA STESSA** e interessa in particolare:
  - le cellule parafollicolari della tiroide.
  - La paratiroide.
  - La vitamina D3 o **COLECALCIFEROLO**.

### **LA TIROIDE:**

Si tratta di una ghiandola:

- **STRUTTURALMENTE** descrivibile in questo modo:
  - costituita di due lobi uniti da un istmo.
  - Organizzata in **FOLLICOLI**, si tratta dell'unica ghiandola organizzata in questo modo: si tratta di piccole strutture circolari prive di dotti all'interno delle quali vengono accumulati prodotti utili alla attività della ghiandola stessa.
  - Localizzata anteriormente alla **TRACHEA**.
  - Estremamente **VASCOLARIZZATA**.
- I **CITOTIPI PRESENTI** sono fondamentalmente due:
  - cellule **FOLLICOLARI** epiteliali cubiche che costituiscono le pareti del follicolo stesso.
  - cellule **PARAFOLLICOLARI** interposte alle cellule follicolari.
- **ATTA ALLA PRODUZIONE DI:**
  - **ORMONI TIROIDEI** fondamentali per il metabolismo.
  - **TIREOCALCITONINA** fondamentale per il controllo della calcemia.



### **LA COLLOIDE E LA FORMAZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI:**

la colloide è la sostanza che si colloca al centro del **FOLLICOLO** tiroideo e di fatto accoglie numerose sostanze enzimatiche e i precursori degli ormoni tiroidei. La formazione del colloide prelude la formazione degli ormoni tiroidei stessi.

### L'ESTRAZIONE DELLO IODIO:

lo iodio è fondamentale per il corretto funzionamento della tiroide e per la formazione degli ormoni tiroidei stessi, in particolare ricordiamo che nella cellula della tiroide le concentrazioni di IODIO SONO ANCHE DI 20 VOLTE SUPERIORI A QUELLE DEL SANGUE; una carenza di questo elemento diviene molto grave e se precoce da vita anche a CRETINISMO ENDEMICO legato proprio al malfunzionamento della tiroide. L'estrazione dello iodio dal sangue avviene tramite un SIMPORTO:

- basato sul gradiente al sodio.
- Simile funzionalmente al simporto per il glucosio: i due elementi entrano contemporaneamente nella cellula sospinti energeticamente dal gradiente sodio.

### IODURAZIONE DELLA TIROSINA:

gli ormoni tiroidei hanno come precursore fondamentale la TIROSINA, questa diviene substrato nella cellula follicolare di fenomeni di IODURAZIONE per cui si formano:

- MIT monoiodo tirosina.
- DIT diiodo tirosina.

Il polimero costituito da monomeri di MIT e DIT viene riversato nella COLLOIDE.

### CONDENSAZIONE E FORMAZIONE DI T3 E T4:

a livello della colloide avviene la sintesi dei precursori immediati degli ormoni tiroidei per la condensazione di due molecole di DIT o di una molecola di DIT e una di MIT, in particolare:

- T3 o triiodotirodina deriva dalla condensazione di MIT e DIT.
- T4 o tiroxina deriva dalla condensazione di due DIT.

### STIMOLO IPOFISARIO E SECREZIONE:

lo stimolo di derivazione IPOFISARIA ha la funzione fondamentale di stimolare:

- la proteolisi della tireoglobulina.
- L'uptake dal follicolo degli ormoni tiroidei.
- Il rilascio degli ormoni tiroidei nel circolo sanguifero.

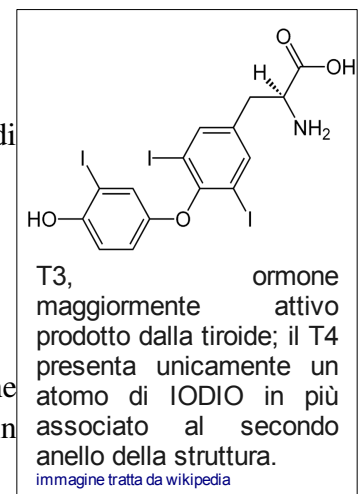
### GLI ORMONI NEL SANGUE:

gli ormoni tiroidei liberati nel sangue si legano a molecole di trasporto che li veicolano nelle diverse zone dell'organismo, in particolare TBG (tiroxin binding globulin) o la ALBUMINA.

### FUNZIONE DEGLI ORMONI TIROIDEI:

gli ormoni tiroidei hanno fondamentalmente due funzioni:

- **METABOLICA** rispetto alla attività cellulare in particolare:
  - incrementa la azione della SODIO POTASSIO ATPasi e quindi il consumo di energia e l'attività di molti trasporti cellulari.
  - stimola la GLICEROLO 3P DEIDROGENASI che trasporta equivalenti dal citosol al mitocondrio e quindi incrementa la produzione di energia.
  - stimola la produzione di UCP che DISACCOPPIA OSSIDAZIONE E PRODUZIONE DI ATP incrementando la PRODUZIONE DI ENERGIA TERMICA.
  - stimola la produzione di CITOCROMI che INCREMENTANO LA OPERATIVITÀ MITOCONDRIALE.
- **STIMOLANTE LO SVILUPPO** stimolano la trascrizione di fattori in particolare relativi alla



proliferazione della CORTECCIA CEREBRALE; è molto importante nello sviluppo sia fetale, per quanto riguarda gli ormoni tiroidei materni che oltrepassano la placenta, sia postnatale, stimola infatti:

- LA MIGRAZIONE VERSO L'ALTO DEI GRANULI.
- VERSO IL BASSO DI STRUTTURE CELLULARI DELLE CORTECCE.

Risulta quindi fondamentale nella ORGANIZZAZIONE DELLE STRUTTURE CEREBELLARI in particolare.

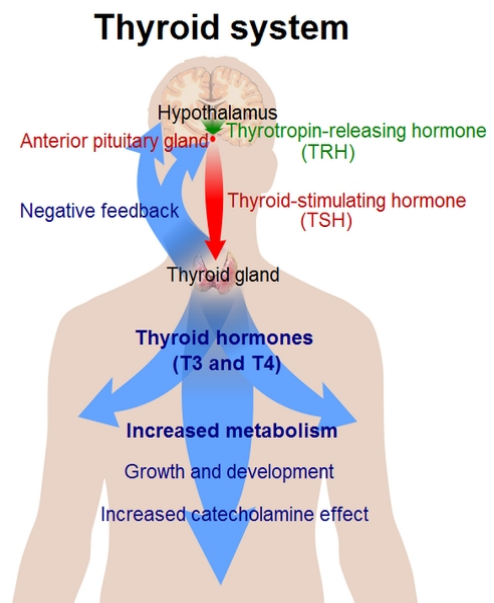
La mancanza di T3 e T4 si associa al CRETINISMO ENDEMICO caratterizzato da sintomi cerebellari quali ATASSIA e DISARTRIA.

Tra i due l'ormone dotato di maggiore attività è il T3: il T4 viene trasformato in T3 in sede intracellulare.

### IL CONTROLLO DELLA SECREZIONE:

il controllo della secrezione degli ormoni tiroidei presenta una fine regolazione basata su due meccanismi:

- FEEDBACK ULTRABREVE IPOTALAMICO per cui le concentrazioni di T3 e T4 inibiscono grazie a meccanismi di FEEDBACK la produzione di TRF o TSH releasing factor a livello ipotalamico. I fattori coinvolti sono:
  - TRF o TSH releasing factor di derivazione IPOTALAMICA che stimola la IPOFISI a produrre TSH.
  - TSH o thyroid stimulating hormone di derivazione IPOFISARIA che stimola la attività della tiroide.
- FEEDBACK DIRETTO per cui le concentrazioni di T3 e T4 influiscono direttamente sulla attività della tiroide:
  - bassi livelli di T3 e T4 stimolano la ATTIVITÀ DELLA TIROIDE.
  - Elevati livelli di T3 e T4 inibiscono la ATTIVITÀ DELLA TIROIDE.



### AZIONE DEL TSH:

il TSH agisce fondamentalmente in questo modo:

- si lega uno specifico recettore ed innesca due vie intracellulari:
  - attiva la ADENILATO CICLASI e stimola la produzione di AMP ciclico che attiva la PKA e quindi la SINTESI PROTEICA con conseguente produzione di:
    - TIREOPERROSSIDASI.
    - TIREOGLOBULINA.
  - Attiva la via DAG-IP3 cui consegue la attivazione della protein chinasi C o PKC che ATTIVA LA TIREOPERROSSIDASI.
- L'incremento della attività della TIREOPERROSSIDASI incrementa la produzione di T3 E T4 LIBERI che vengono prelevati dalla colloide e inviati in CIRCOLO.

### ALTERAZIONI DEI LIVELLI DI T3 E T4:

le alterazioni dei livelli ormonali di T3 e T4 possono essere associate ad:

- **IPERTIROIDISMO** con un netto incremento del metabolismo e della attività ghiandolare. Un esempio potrebbe essere l'ipertiroidismo di Graves, una reazione autoimmune di secondo tipo, caratterizzato dalla produzione di anticorpi anti recettore per il TSH che stimolano **COSTITUTIVAMENTE LA TIROIDE**.
- **IPOTIROIDISMO** con netto decremento delle concentrazioni di T3 E T4, può essere legato:
  - ad un insufficiente apporto di **IODIO** che si manifesta generalmente come **GOZZO** e risulta facilmente correggibile.
  - A patologie legate alla distruzione della tiroide come **LA TIROIDITE DI HASHIMOTO**, una reazione autoimmune di quarto tipo.

In linea generale possiamo dire che:

- una iperproduzione di ormoni tiroidei provoca:
  - tremori.
  - Deperimento.
  - Nervosismo.
  - Irritabilità.
  - Insonnia e disturbi del sonno.
  - Disturbi della concentrazione.
  - Coma.
  - Disturbi nervosi come ansia, depressione, paranoia e molto altro.
- Una ipoproduzione di ormoni tiroidei provoca:
  - cretinismo endemico caratterizzato da: deficienza mentale, atassia, disartria, problemi del controllo motorio, clono.
  - Ipotermia.
  - Coma.
  - Psicosi e demenza.
  - Neuropatie periferiche come tunnel carpale.

#### **FATTORI CAPACI DI ATTIVARE LA PRODUZIONE DI ORMONI TIROIDEI:**

oltre ai meccanismi di feedback altri fattori possono influire sulla attività della tiroide:

- **IL SISTEMA DI CONTROLLO SIMPATICO STIMOLA ANCHE LA PRODUZIONE DI TRH** e tramite esso del TSH e quindi di T3 E T4: nell'ottica di una risposta fight or fly un incremento della attività metabolica è certamente positivo.
- **SISTEMA DELL'APPETITO** legato alla orexina: la attività della **OREXINA** ha la capacità di stimolare tramite **LA TIROIDE** il **CONSUMO DI LIPIDI**.
- **IL FREDDO** stimola **L'APPETITO** e **LA ATTIVITÀ SIMPATICA** e di conseguenza incrementa la produzione di T3 E T4.
- **GLI ESTROGENI** in contrasto con il **PROGESTERONE** hanno la capacità di attivare la **TIROIDE**: durante la gravidanza, dove predomina il progesterone, è fondamentale l'accumulo di lipidi utile a nutrire il bambino dopo la nascita.
- I **GLUCOCORTICOIDI** soprattutto **IL CORTISOLO** che attiva il **METABOLISMO** incremento la attività della tiroide.

#### **LE CELLULE PARAFOLLICOLARI:**



le cellule parafollicolari si occupano della produzione di TIREOCALCITONINA, ormone essenziale per il metabolismo del CALCIO; fondamentalmente la produzione di questo ormone IPOCALCEMIZZANTE è sotto il controllo delle concentrazioni di calcio ematico. L'effetto di questo ormone è fondamentalmente contrario rispetto a quello del PTH:

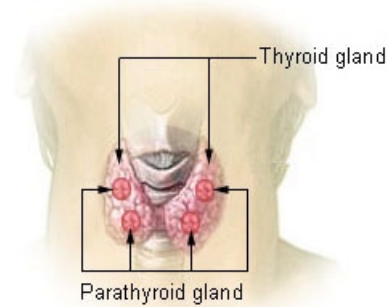
- INIBISCE LA DEMOLIZIONE DELLE STRUTTURE OSSEE.
- DISATTIVA LA FOSFATURIA INNESCATA DAL PTH e RIPORTA A LIVELLI NORMALI LA ELIMINAZIONE DI CALCIO CON LE URINE.

### **LE PARATIROIDI:**

Si tratta di quattro ghiandole che:

- STRUTTURALMENTE si presentano:
  - di piccole dimensioni.
  - Si collocano posteriormente alla tiroide.
  - Pesano circa 20-50 mg ciascuna.
- FUNZIONE:
  - la funzione principale è quella di secernere un PEPTIDE detto PTH o PARATORMONE fondamentale per LA SUA AZIONE IPERCALEMIZZANTE.
  - alcune di queste quattro formazioni non sappiamo a cosa serve.

**Thyroid and Parathyroid Glands**



### **CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ DELLA PARATIROIDI:**

la attività di questa ghiandola dipende direttamente dalla CALCEMIA, è svincolata dal controllo IPOFISARIO. Il meccanismo è molto semplice:

- in situazioni di NORMOCALCEMIA il recettore per il calcio, in virtù delle concentrazioni ematiche, si associa al suo ligando e inattiva la cellula.
- In situazioni di IPOCALCEMIA il CALCIO SI SEPARA DAL SUO RECETTORE e ATTIVA LA CELLULA che produce PTH.

Il meccanismo è tanto elementare perché il calcio è uno ione FONDAMENTALE per TUTTA LA VIA INTRAUTERINA e non è possibile legare il suo controllo allo sviluppo di strutture encefaliche che entrerebbero in funzione solo troppo tardi.

### **IL CONTROLLO DELLA IPOCALCEMIA:**

il controllo del calcio ematico dipende da tre fattori fondamentalmente:

- D3 o DIIDROSSICOLECALCIFEROLO ipercalemizzante.
- PARATORMONE ipercalemizzante.
- TIREOCALCITONINA ipocalemizzante.

Il controllo del calcio ematico è fondamentale per numerosi aspetti della attività cellulare:

- è necessario per la normale eccitabilità cellulare nervosa e muscolare.
- Essenziale per la coagulazione del sangue.

I livelli normali di calcio ematico si aggirano intorno ai 2,4mmol/L di cui:

- 1,2 mmol/L risulta legato a proteine di trasporto.
- 1,2 mmol/L risulta presente in forma attiva e ionizzata.

### **IL D3:**

il diidrossicolecalciferolo è un ormone direttamente derivato dal COLESTEROLO in quattro fasi:

- inserimento di una insaturazione che produce il 7 deidro colesterolo.
- Apertura di un anello del colesterolo, l'anello D, con conseguente formazione di D3 o COLECALCIFEROLO; è strettamente dipendente dalla esposizione a raggi ultravioletti.
- Prima OSSIDRILAZIONE EPATICA che avviene a livello del carbonio 25 e che forma il 25 idrossi colecalciferolo.
- Seconda OSSIDRILAZIONE RENALE che avviene a livello del carbonio 1 e che forma L'1-25 DIIDROSSI COLECALCIFEROLO, la forma attiva di questa vitamina.

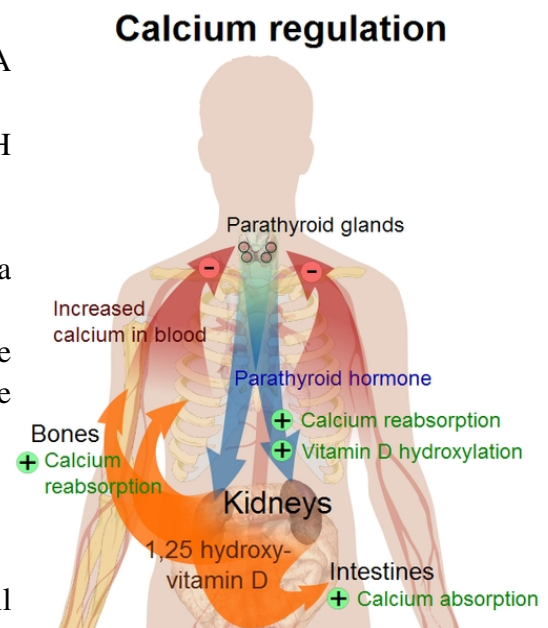
il colore della pelle è fondamentale nei paesi caldi per il controllo della azione dannosa dei raggi solari: un uomo di colore in un paese nordico, dove i raggi solari sono radi e inclinati, può andare incontro a deficit di vitamina D e rachitismo legati alla ipoproduzione di questa vitamina. L'azione della vitamina D3 è la seguente:

- recupera calcio mitocondriale.
- Incrementa L'ASSORBIMENTO DI CALCIO A LIVELLO INTESTINALE.
- Stimola anche se in misura minore rispetto al PTH il riassorbimento osseo del calcio.

#### IL PTH:

ormone prodotto dalla paratiroide su stimolo diretto della calcemia, agisce in questo modo:

- stimola il riassorbimento osseo del calcio tramite incremento della attività osteoclastica e inibizione degli osteoblasti.
- Agisce a livello RENALE dove:
  - incrementa il riassorbimento di CALCIO.
  - Incrementa la escrezione di FOSFATO.
- Stimola la produzione di D3 che incrementa il riassorbimento intestinale di calcio.

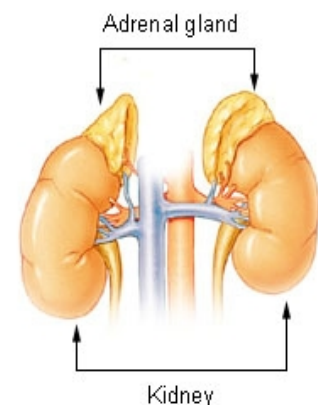


#### LA CORTICALE DEL SURRENE:

la corteccia surrenale è una ghiandola fondamentale per la vita. Possiamo dire che si tratta di una ghiandola che:

- STRUTTURALMENTE risulta:
  - presente in numero di 2.
  - si colloca al di sopra del rene e risulta da esso separata grazie ad un setto connettivale.
  - Si divide in due parti dal punto di vista anatomico che dall'esterno verso l'interno sono:
    - CORTICALE a sua volta divisibile in tre regioni dall'interno verso l'esterno:
      - zona glomerulare.
      - Zona fasciolata.
      - zona reticolare.
    - MIDOLLARE, priva di controllo ipotalamico.

#### **Adrenal Gland**





- La ghiandola nel suo complesso si occupa di produrre:
  - CATECOLAMINE nella sua parte MIDOLLARE.
  - ORMONI DI DERIVAZIONE STEROIDEA nella sua parte corticale come:
    - MINERALCORTICOIDI di competenza della CORTICALE GLOMERULARE; sicuramente ricordiamo l'aldosterone.
    - GLUCOCORTICOIDI di competenza della regione FASCICOLATA, sicuramente ricordiamo il CORTISOLO.
    - ANDROGENI di competenza della zona RETICOLARE.

### **CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ DELLA CORTICALE DEL SURRENE:**

la corticale del surrene è sotto il controllo della attività IPOFISARIA, in particolare possiamo riassumere il meccanismo generale della attività di controllo è il seguente:

- l'ipotalamo produce il CRF corticotropin releasing factor che agisce a livello ipofisario.
- l'ipofisi anteriore libera, su stimolazione del CRF, ACTH o adenocorticotropic hormone.
- ACTH attiva la corticale del surrene.

### **I MECCANISMI DI FEEDBACK:**

i meccanismi di feedback associati alla attività della surrenale sono fondamentalmente:

- FEEDBACK DIRETTO alla IPOFISI per cui vengono inibite:
  - la sensibilità al CRF.
  - La attività di produzione dell'ACTH.
- FEEDBACK DIRETTO all'IPOTALAMO per cui viene inibita la produzione di CRF.

### **IL RUOLO DELLA ANGIOTENSINA:**

L'angiotensina e il sistema RAAAS hanno una capacità attivante DIRETTA rispetto alla secrezione di ALDOSTERONE da parte della CORTICALE DEL SURRENE.

### **ATTIVITÀ DEGLI ORMONI DELLA CORTICALE DEL SURRENE:**

#### **L'ALDOSTERONE:**

L'aldosterone ha una attività sodio ritentiva molto significativa, in particolare agisce a livello delle cellule renali del tubulo distale attivando un meccanismo di:

- RIASSORBIMENTO DI SODIO.
- ELIMINAZIONE DEL POTASSIO.

Il potassio, in caso di acidosi metabolica o di ipocaliemia, può essere sostituito da un PROTONE.

#### **IL CORTISOLO:**

il cortisolo è L'ORMONE DELLO STRESS, si tratta di un ormone di derivazione steroidea fondamentale per la corretta impostazione dei ritmi circadiani e della attività del nostro organismo; in particolare possiamo dire che fondamentalmente presenta attività:

- IPERGLICEMIZZANTE tramite l'incremento della gluconeogenesi epatica.
- INCREMENTANTE LA MASSA GRASSA stimola infatti l'accumulo di lipidi tramite il glucosio prodotto.
- INCREMENTA LA PROTEOLISI MUSCOLARE per fornire metaboliti utili alla produzione di GLUCOSIO da parte del fegato.
- AGISCE SU NUMEROSI ORGANI:
  - encefalo.
  - Rene

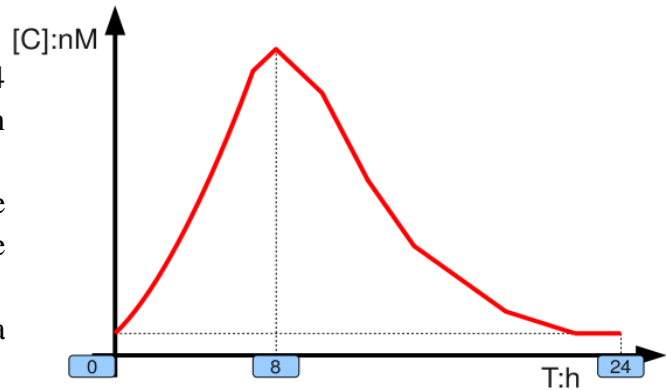
- sistema immunitario dove ha azione generalmente ANTINFIAMMATORIA.
- Osso.
- Apparato cardiocircolatorio.
- Tessuti connettivi.

Le sue concentrazioni ematiche sono molto importanti per il controllo della attività circadiana:

- valori minimi sono intorno a 10nM.
- valori massimi sono intorno a 400nM.

Le concentrazioni di cortisolo nel corso delle 24 ore sono variabili, nelle persone normali, in modo regolare tra questi due valori:

- cresce durante seconda parte della notte fino a raggiungere un picco nelle prime ore dopo il risveglio, alle 8-9 di mattina.
- Scende nel corso della giornata fino a sera quando raggiunge i livelli più bassi.



### ANDROGENI:

nell'uomo la produzione di androgeni da parte della corticale del surrene non è molto significativa vista la enorme produzione testicolare di questi ormoni, nella donna, al contrario, questi ormoni possono assumere una importanza fondamentale nella regolazione di dati comportamenti o possono essere alla base di sindromi di mascolinizzazione patologiche. Promuovono la crescita.

### **L'ASSE DELLO STRESS:**

come visto in precedenza l'IPOTALAMO riceve efferenze di diversa natura da regioni corticali atte alla percezione del mondo esterno, queste percezioni possono essere catalizzate e a livello delle regioni ipotalamiche atte alla produzione di CRF, il CRF stimola la produzione di ACTH a livello ipofisario e quindi incrementa la produzione di:

- CORTISOLO che, come abbiamo visto, è fondamentale nella risposta allo stress.
- ALDOSTERONE che essendo connesso con il sistema RAAAS, anch'esso attivato da situazioni di stress tramite il sistema simpatico, incrementa la sodio ritenzione.

Gli effetti sono quindi evidenti in relazione soprattutto alla IMMUNODEPRESSIONE innescata dal CORTISOLO e la IPERTENSIONE innescata dall'ALDOSTERONE.

### LA MIDOLLARE DEL SURRENE:

si tratta di quella parte della ghiandola surrenale che si occupa della produzione di:

- ADRENALINA per il 90%: si tratta dell'ormone del sistema simpatico.
- NORADRENALINA per il 10% che è il neuromediatore del sistema simpatico postgangliare.

si tratta di molecole coinvolte nei meccanismi di allarme FIGHT OR FLY.

### **CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ:**

La midollare del surrene si comporta come un GANGLIO SIMPATICO DAL PUNTO DI VISTA FUNZIONALE al contrario di tutte le altre ghiandole:

- uno stimolo in arrivo dal lobo frontale raggiunge il CENTRO SIMPATICO DEL BULBO.
- Lo stimolo dal BULBO si porta NERVO GRANDE SPLANCNICO che veicola fibre PREGANGLIARI ACETILCOLINERGICHE alla surrenale.

- La **SURRENALE** stimolata dal nervo grande splanchnico secreta **ADRENALINA** e **NORADRENALINA** che si portano in circolo.

Non sono quindi in questo caso coinvolti meccanismi di regolazione **ORMONALE**.

### **L'ADRENALINA:**

l'adrenalina è un ormone fondamentale per la attivazione dell'organismo alla risposta al pericolo e al combattimento e nelle situazioni di stress, in particolare:

- **ORRIPILAZIONE** tramite la contrazione del muscolo erettore del pelo.
- **MIDRIASI** dilatazione pupillare fondamentale a incrementare l'ingresso di luce nella pupilla.
- **CONTRAZIONE** della **MUSCOLATURA LISCIA DEI VASI PERIFERICI** che si estrinseca tramite **PALLORE**.
- **DILATAZIONE DELLE STRUTTURE ARTERIOLARI ASSOCIATE AI MUSCOLI**.
- **ECCITAZIONE DEL MUSCOLO CARDIACO** con conseguenti:
  - incremento di forza e frequenza della contrazione.
  - Incremento del consumo di metaboliti cardiaci.
  - Dilatazione delle coronarie.
- **RILASCIAMENTO DELLA MUSCOLATURA LISCIA DEI BRONCHIOLI** con incremento dell'afflusso d'aria nelle regioni alveolari.
- **RILASCIAMENTO** della parete vescicale e **CONTRAZIONE** della muscolatura ureterale e dello sfintere vescicale.
- **MOBILIZZAZIONE DELLE RISERVE ENERGETICHE:**
  - incremento della glicemia.
  - Incremento della lipidemia.
- **INCREMENTO DELLA COAGULABILITÀ DEL SANGUE**.

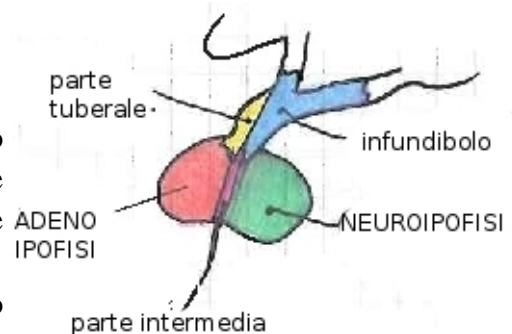
### **L'IPOFISI ANTERIORE:**

si tratta della ghiandola maestra del sistema endocrino, produce una grande quantità di ormoni sia ad azione diretta sia ad azione stimolante la produzione di altri ormoni. Ricordiamo:

- **SOMATOTROPO** o **ORMONE DELLA CRESCITA** o **GH**.
- **ADENOCORTICOTROPO** o **ACTH**.
- **PROLATTINA** o **MAMMOTROPO** o **PRL** o **MT**.
- **LUTEINIZZANTE** o **LH**.
- **FOLLICOLOSTIMOLANTE** o **FSH**.
- **TIREOTROPO** o **TSH**.
- **MELANOSTIMOLANTE**.

Possiamo ricordare che questa ghiandola:

- **STRUTTURALMENTE:**
  - con il termine **IPOFISI ANTERIORE** o **ADENOIPOFISI** si indica la parte anteriore della ghiandola **IPOFISI**, non direttamente connessa ai neuroni dell'ipotalamo.
  - si colloca nel diencefalo, al di sotto dell'ipotalamo al quale è connessa tramite un



apposito peduncolo.

- Risulta composta di **NUMEROSI CITOTIPI DIFFERENTI** sensibili ai diversi fattori di rilascio e in grado di produrre diversi ormoni.
- Il suo sistema di vascolarizzazione è un sistema portale detto sistema portale ipofisario capace di veicolare alla ipofisi i fattori di rilascio ipotalamici e allo stesso tempo di raccogliere gli ormoni di derivazione ipofisaria.
- Può essere classificata in tre regioni:
  - **DISTALE** la più attiva in assoluto.
  - **TUBERALE**.
  - **INTERMEDIA** che produce unicamente l'ormone melanostimolante.

**LA PSICONEUROENDOCRINOLOGIA:**

L'ipofisi è sotto uno strettissimo controllo da parte dell'**IPOTALAMO** e tramite esso, come accennato a proposito del sistema di secrezione dell'**ACTH**, il sistema endocrino può essere molto influenzato da situazioni di stress o in generale da situazioni esterne. I fattori tramite cui **L'IPOTALAMO** influenza la **SECREZIONE IPOFISARIA** sono riportati nella **TABELLA**.

FATTORE IPOTALAMICO	FATTORE IPOFISARIO	ATTIVITÀ ORMONALE
CRF fattore di rilascio del ACTH	ACTH adenocorticotropo	stimola la corticale del surrene
TRF fattore di rilascio del TSH	TSH tireostimolante	stimola la tiroide
GRF fattore di rilascio del GH	GH growth hormone	stimola la crescita
GIF fattore di inibizione del GH (somatostatina)	GH growth hormone	inibisce la crescita
GnRH fattore di rilascio delle gonadotropine	FSH follicolostimolante LH luteinizzante	regola la attività riproduttiva regola la attività riproduttiva
PRF fattore di rilascio della prolattina	prolattina	stimola la ghiandola mammaria
PIF fattore di inibizione della prolattina	prolattina	inibisce la ghiandola mammaria

**GLI ORMONI DELLA IPOFISI ANTERIORE:**

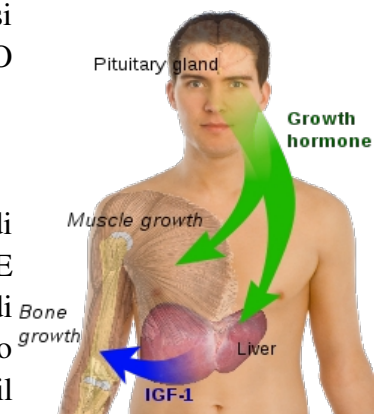
gli ormoni secreti dalla ipofisi anteriore sono fondamentali per il controllo di numerosissime attività dell'organismo umano.

**LA SOMATOTROPINA:**

la somatotropina o **GROWTH HORMONE** ha la funzione fondamentale di regolare la crescita tramite l'allungamento delle ossa e lo sviluppo di numerosi e diversi tessuti; in particolare **QUESTO ORMONE AGISCE A LIVELLO EPATICO** dove stimola la produzione di **SOMATOMEDINE** cioè:

- IGF1 insulin like growth factor 1
- IGF2 insulin like growth factor 2

questi due fattori hanno la capacità di incrementare la proliferazione di diversi tessuti ad essi sensibili. Il growth hormone **HA INOLTRE POTERE IPERGLICEMIZZANTE**: mobilita le riserve corporee di glucidi per far fronte alle necessità della crescita e viene spesso definito **ORMONE DIABETOGENO**. Il growth hormone è sotto il



Giordano Perin; fisiologia II 22: il sistema endocrino

controllo di due fattori ipotalamici:

- IL GRF fattore di rilascio del GH.
- IL GIF fattore inibente il GH o somatostatina.

#### LA TIREOTROPINA O TSH:

ha il ruolo fondamentale di stimolare la attività della TIROIDE e di incrementare la produzione di T3 e T4 tramite i meccanismi descritti in precedenza.

#### L'ADENOCORTICOTROPO O ACTH:

è l'ormone adibito al controllo della attività della corteccia surrenale, stimola la produzione di tutti gli ormoni associati a questa ghiandola come visto in precedenza.

#### LE GONADOTROPINE:

sono due ormoni estremamente complessi e coinvolti nei meccanismi di regolazione della riproduzione sessuale; LH ed FSH sono:

- strettamente regolati nella loro concentrazione dal GnRH o ormone stimolante la produzione delle gonadotropine.
- Strettamente coinvolti nella regolazione della produzione di altri ormoni sessuali quali estrogeni e progesterone nella donna, testosterone nell'uomo.

Giocano un ruolo molto diverso chiaramente nell'individuo di sesso maschile e in quello di sesso femminile.

#### **LE GONADOTROPINE:**

le gonadotropine sono ormoni di produzione ipofisaria e ipotalamica, sono:

- GnRH ormone di produzione IPOTALAMICA capace di stimolare la produzione di LH ed FSH ipotalamici.
- LH ormone luteinizzante.
- FSH ormone follicolo stimolante.

#### LH ED FSH NELL'UOMO:

questi due ormoni hanno la capacità di FAVORIRE LA GAMETOGENESI a livello testicolare, in particolare:

- L'ORMONE LUTEINIZZANTE stimola le cellule di LEIDIGH a produrre TESTOSTERONE.
- IL TESTOSTERONE prodotto da queste cellule agisce sulle CELLULE DEL SERTOLI dove:
  - stimola la produzione di ANDROGEN BINDING PROTEIN utile a catturare il testosterone stesso e accumularlo.
  - Stimola la produzione e la esposizione di RECETTORI PER L'FSH.
- L'FSH trovando i suoi recettori sulla cellula del SERTOLI stimola:
  - la produzione di altra ABP e di RECETTORI PER IL TESTOSTERONE.
  - La produzione di ULTERIORI RECETTORI PER L'FSH.

La funzione è fondamentalmente quella di produrre quantità abbastanza stabili di TESTOSTERONE e quindi di MANTENERE AD UN CERTO LIVELLO I CARATTERI TIPICI DELLA MASCOLINITÀ. La secrezione di questi fattori presenta NATURA PULSATILE con una secrezione circa ogni 2 ore: la SHBG sex hormone binding globulin consente tuttavia di rendere maggiormente stabile le concentrazioni plasmatiche di TESTOSTERONE.

#### LH ED FSH NELLA DONNA:



il gamete femminile in fase di sviluppo può essere schematizzato in tre parti:

1. cellula uovo centrale che varia nelle sue diverse fasi.
2. Cellule della GRANULOSA sensibili alla azione dell'FSH.
3. Cellule della TECA sensibili alla azione dell'LH.

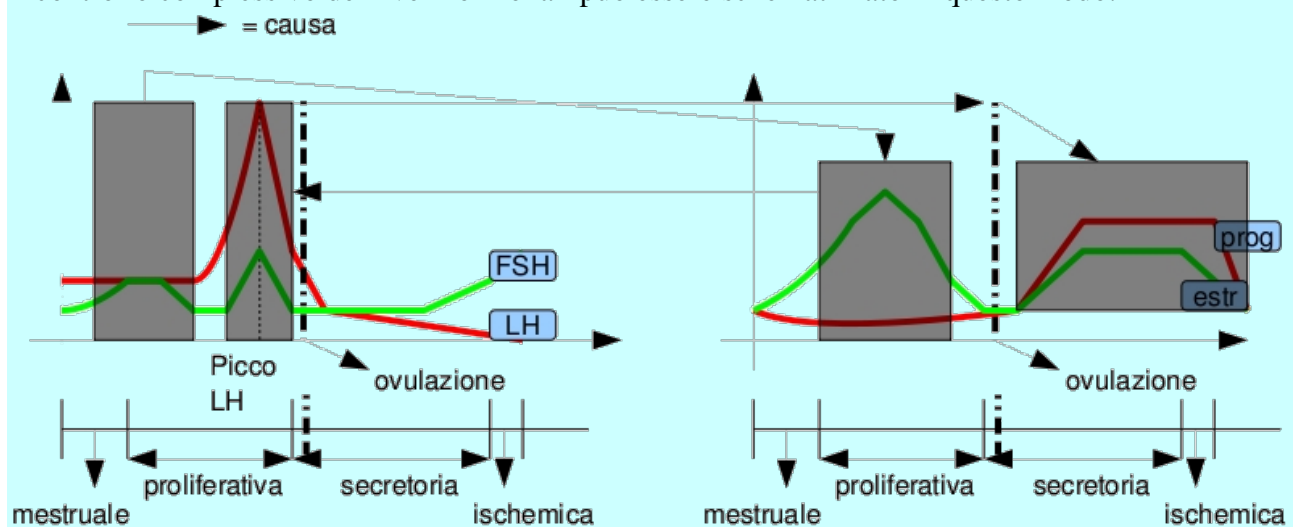
L'azione ormonale si estrinseca in questo modo:

- L'LH agisce sulle cellule della TECA STIMOLANDO LA PRODUZIONE DI TESTOSTERONE. L'LH ha anche altre funzioni naturalmente:
  - stimola l'ovulazione grazie ad un picco molto consistente poche ore prima.
  - Stimola la LUTEINIZZAZIONE DELLA GRANULOSA e la produzione di progesterone quindi nella seconda fase del ciclo.
- L'FSH agisce sulle cellule della GRANULOSA: questa particolare struttura RICEVE IL TESTOSTERONE IN ARRIVO DALLA TECA e tramite l'azione della AROMATASI PRODUCE ESTROGENI.
  - Stimola la fase progestinica ovviamente stimolando la attività della GRANULOSA.

LH ed FSH sono strettamente associati anche alla ciclicità del CICLO MESTRUALE. Le diverse fasi del ciclo mestruale sono le seguenti:

- fase MESTRUALE della durata di 4-5 giorni dal primo giorno della MESTRUAZIONE fino al suo termine.
- fase PROLIFERATIVA O ESTROGENICA coincide con la fase di MATURAZIONE DEL FOLLICOLO e dura circa 9 giorni.
- fase OVULATORIA avviene poco dopo il picco di LH, circa 24-36 ore dopo.
- fase SECRETORIA O PROGESTINICA della durata di circa 13 giorni, caratterizzata dalla attività del PROGESTERONE prodotto dalla LUTEINIZZAZIONE DELLA GRANULOSA.

Il controllo complessivo dei livelli ormonali può essere schematizzato in questo modo:



IL CONTROLLO A FEEDBACK:

il controllo a feedback di questo sistema è molto complessa:

- il GnRH presenta un meccanismo di FEEDBACK ULTRABREVE sull'ipotalamo stesso.
- Le gonadotropine ipofisarie:
  - l'LH oltre a stimolare LA TECA presenta un feedback BREVE SULL'IPOTALAMO.

- L'FSH oltre a stimolare la GRANULOSA presenta un feedback BREVE SULLA GRANULOSA.

#### LA PROLATTINA:

la prolattina è un ormone fondamentale nel controllo della attività della ghiandola MAMMARIA, in particolare possiamo dire che:

- stimola la attivazione della ghiandola mammaria in preparazione all'allattamento.
- Stimola la produzione di latte a livello della ghiandola stessa dopo il parto.

Questo ormone è sotto il controllo di due fattori ipotalamici di rilascio quali:

- PIF prolattin inhibiting factor che ne stimola la produzione, la produzione di questo fattore è stimolata da:
  - suzione del capezzolo.
  - Serotonina.
  - Estrogeni.
- PRF prolattin releasing factor che ne inibisce la produzione, stimolato dalle catecolamine.

#### MELANOSTIMOLANTE:

ormone capace di stimolare la attività dei melanociti a livello della cute.

#### IPOFISI POSTERIORE:

l'ipofisi posteriore o neuroipofisi, parte complementare della ipofisi anteriore, è indispensabile per la produzione di:

- OSSITOCINA
- ADH

possiamo dire che:

- STRUTTURALMENTE è simile macroscopicamente alla ipofisi anteriore, ma presenta una organizzazione completamente differente, È INFATTI UN PROLUNGAMENTO NEURONALE DIRETTO DELL'IPOTALAMO e in particolare delle FIBRE NERVOSE DEI NUCLEI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE.
- RISULTA COSTITUITA DI DUE NUCLEI FONDAMENTALMENTE:
  - nucleo SOPRAOTTICO che produce principalmente ADH.
  - nucleo PARAVENTRICOLARE che produce principalmente OSSITOCINA.

#### **IL TRASPORTO E LA SECREZIONE DEGLI ORMONI:**

la ipofisi anteriore è una ghiandola ad attività NEUROSECRETIVA e la funzionalità del sistema di produzione della vasopressina è il seguente:

- l'ormone viene sintetizzato in forma di PREORMONE, in particolare si parla di NEUROFISINA ASSOCIATA A VASOPRESSINA.
- Il complesso in questione viene veicolato a livello dell'assone e viaggia attraverso di esso per TRASPORTO ANTEROGRADO, il trasporto si realizza:
  - tramite la presenza di DINEINE.
  - Grazie alla POLARITÀ dell'ASSONE.
- Nel corso del trasporto la molecola si frammenta e rimpicciolisce.
- Arriva a livello della NEUROIPOFISI dove viene secreto come GRANULO DI HERING nel sangue.

La secrezione avviene in virtù di una lieve differenza di pH caratteristica tra il sistema nervoso, in

particolare il liquor, e il sangue, tale differenza di 0,2 dove il sangue presenta un pH di 7,4 e il liquor di 7,2<sup>1</sup>.

### **L'OSSITOCINA:**

l'ossitocina è l'unico ormone dell'organismo umano a **SECREZIONE FASICA** dipendente da stimoli di provenienza **ESTERNA**; gli stimoli alla secrezione di ossitocina da parte del nucleo paraventricolare possono essere di derivazione:

- **VAGINALE** in associazione sia alla distensione associata al parto, sia al rapporto sessuale.
- **UTERINA** in associazione alle fasi finali della gravidanza.
- **DELLA GHIANDOLA MAMMARIA** in associazione alla suzione del capezzolo da parte del bambino.

Nel maschio i meccanismi di regolazione della secrezione non sono così chiari, si sa in ogni caso che è importante per **L'EREZIONE** e che si associa al rapporto sessuale.

Risulta incrementata in tutte le attività affettive tra **MASCHIO E FEMMINA** e tra **FIGLIO E MADRE**.

### AZIONE DELLA OSSITOCINA:

l'ossitocina gioca un ruolo molto importante nel controllo di:

- stimolo alla **SECREZIONE DEL LATTE MATERNO** tramite azione stimolante la contrazione delle cellule adenomeriche e duttali della ghiandola mammaria. Esperimenti condotti sui ratti testimoniano come con l'incremento della pressione sul capezzolo la produzione di latte incrementi considerevolmente.
- Stimolo alla **CONTRAZIONE UTERINA** in particolare stimola la depolarizzazione delle cellule uterine: durante la gravidanza, grazie alla azione del progesterone, la contrattilità uterina è fortemente ridotta per impedire il danneggiamento fetale<sup>2</sup>, l'ossitocina, secreta al momento del parto, inverte questo effetto e stimola le contrazioni utili al parto.

### **L'OSSITOCINA:**

L'ossitocina è un ormone principalmente presente a livello dell'organismo femminile e noto per il suo effetto stimolatorio rispetto al parto e all'allattamento; tuttavia, da recenti studi, sembra presenti una funzione sociale, e non solo, molto significativa. Sappiamo inoltre che agisce come neurotrasmettitore a livello del sistema nervoso centrale.

Per quanto riguarda il processo di produzione e di accumulo, questo è carico dei due nuclei **SOPRAOTTICO** e **PARAVENTRICOLARE** che si collocano a livello ipotalamico, da qui tramite i prolungamenti assonici di questi stessi neuroni:

- il secreto viene portato a livello della **NEUROIPOFISI** tramite un sistema di trasporto **ASSONICO** grazie alla presenza delle **NEUROFISINE**: si tratta di molecole proteiche cosintetizzate alla ossitocina e alla vasopressina. Nello specifico esistono due neurofisine, una specificamente sintetizzata per l'ossitocina e stimolata da alcuni ormoni sessuali, l'altra invece sintetizzata in associazione sia alla ossitocina sia all'ADH.



Ossitocina associata a neurofisina, la raffigurazione a nastri rappresenta la neurofisina.

immagine tratta da wikipedia

1 Questa lieve differenza è dovuta alla assenza del tampone proteico.

2 Per questo motivo si sconsigliano i rapporti sessuali dal quinto mese di gravidanza in poi.



- il secreto viene proiettato in altre parti del sistema nervoso in particolare a livello encefalico ma anche a livello spinale: si spiegano in questo modo le numerose influenze che questo tipo di ormone ha sul comportamento.

L'ossitocina è inoltre secreta dal CORPO LUTEO e sembra sia coinvolta in fenomeni di regressione del corpo luteo stesso.

A livello strutturale ricordiamo che si tratta di UN NONAPEPTIDE caratterizzato dalla presenza di un ponte solfuro interno, possiamo dire che presenta una struttura estremamente simile all'ADH (vasopressina) dal quale differisce per due soli amminoacidi.

#### REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE:

L'ossitocina è l'unico ormone del nostro organismo a presentare un meccanismo di secrezione EPISODICO, si parla nello specifico di secrezione a SCATTI vista l'estrema rapidità dei fenomeni secretivi (spurt release).

Nello specifico gli stimoli in grado di evocare la secrezione della ossitocina sono:

- il parto in particolare in relazione all'impegno della testa del bambino nel canale del parto: l'ossitocina agisce direttamente a livello del miometrio stimolandone le contrazioni.
- Il riflesso dell'allattamento: la suzione del capezzolo stimola la secrezione di ossitocina tramite nervi spinali; nello specifico lo stimolo si porta a livello spinale e si unisce al sistema anterolaterale, in particolare al fascio spinomesencefalico, tramite cui raggiunge l'ipotalamo.
- Qualunque stimolazione della sfera genitale ed in particolare la DISTENSIONE CERVICALE E VAGINALE sono in grado di STIMOLARE LA SECREZIONE DI OSSITOCINA.<sup>3</sup>
- il ciclo mestruale si accompagna a livelli di secrezione di ossitocina ideali:
  - presenta un picco a metà del ciclo.
  - Presenta il suo punto più basso durante il flusso.

Quindi avrebbero una azione stimolante sulla secrezione gli estrogeni preovulatori e una azione inibente i progestinici della seconda fase del ciclo.

- Diversi neurotrasmettitori presentano azione sulla secrezione di questo ormone:
  - OPPIACEI ENDOGENI ne inibiscono la secrezione.
  - NORADRENALINA, VIP E DOPAMINA ne stimolano la secrezione.

L'azione di questo composto, come sottolineato, si estrinseca sia in senso ormonale sia in senso di neurotrasmettitore, in entrambi i casi AGISCE TRAMITE UNA INTERAZIONE ESTREMAMENTE SPECIFICA CON UN RECETTORE ACCOPPIATO A G PROTEIN (che sappiamo richiede, per essere attivato, colesterolo e magnesio).

#### AZIONE ORMONALE:

Distinguiamo ALCUNE DELLE AZIONI ORMONALI DI QUESTO PEPTIDE:

- NEL RIFLESSO DELL'ALLATTAMENTO: l'ossitocina agisce a livello della ghiandola mammaria stimolando la secrezione di latte nel dotto galattoforo, da qui questo può essere facilmente fatto uscire tramite la azione di suzione del bambino; ma la suzione del capezzolo, stimolando la cute, stimola dei nervi spinali che portano lo stimolo fino a livello IPOTALAMICO dove viene prodotta e secreta altra ossitocina. La secrezione presenta quindi ANDAMENTO FASICO.
- STIMOLA LE CONTRAZIONI UTERINE durante il parto: presenta una azione DEPOLARIZZANTE DIRETTA sulle cellule muscolari uterine precedentemente preparate dalla azione congiunta di CRH ed ESTROGENI. Studi condotti su topi knockout, mancanti del recettore per la ossitocina, mostrano come, almeno per i topi, la mancanza di ossitocina non influisca sulle possibilità riproduttive.

il ruolo della ossitocina nel rapporto sessuale è tuttora poco chiaro, diversi studi hanno registrato un incremento della concentrazione plasmatica di ossitocina dopo l'orgasmo, tuttavia, vista la non rilevanza

<sup>3</sup> Si spiega in questo caso la secrezione di latte dal capezzolo che avviene a volte a seguito del rapporto sessuale.

statistica di questa osservazione rispetto al campione, tale incremento è stato spesso associato alla natura contrattile degli organi sessuali.

A livello renale possiamo dire che tale ormone presenta una azione controversa: essendo estremamente simile alla VASOPRESSINA presenta una lieve azione antidiuretica, tuttavia possiamo dire che si è osservato per l'ossitocina un effetto di tipo NATRIURETICO.

sembra che in alcune situazioni tale ormone presenti azione inibitoria rispetto alla attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene in particolare inibendo la secrezione ipofisaria di ACTH.

#### AZIONE COME NEUROTRASMETTITORE:

come neurotrasmettitore l'ossitocina presenta effetti diversi, sappiamo ovviamente che, una volta secreta nel plasma, non può oltrepassare la barriera ematoencefalica, di conseguenza l'ossitocina presente a livello cerebrale è quella secreta dagli appositi neuroni che dall'ipotalamo si portano a tutto l'encefalo e al midollo spinale. Possiamo dire che come neurotrasmettitore:

- STIMOLA L'EREZIONE, è stato sperimentato su topi con iniezione diretta nel liquido cefalorachidiano.
- sembra nella femmina la secrezione di ossitocina durante l'attività sessuale sia importante nella FORMAZIONE DI UN LEGAME DI MONOGAMIA con il partner; la vasopressina nell'uomo sembra avere un effetto simile.
- in numerose specie sappiamo che la OSSITOCINA gioca un ruolo significativo nei rapporti sociali, nell'uomo non è ancora chiaro quale sia la sua funzione a riguardo.
- INCREMENTA L'ISTINTO MATERNO e STIMOLA I COMPORAMENTI TIPICI DELLA MADRE.
- INCREMENTA LA FIDUCIA E RIDUCE LA PAURA, questo è stato sperimentato tramite un esperimento con inalazione nasale di ossitocina.
- INCREMENTA LA DISPONIBILITÀ in particolare in relazione ai RAPPORTI INTERPERSONALI.
- sembra presenti un effetto nei MECCANISMI DELLA ASSUEFAZIONE riducendo la assuefazione stessa e i sintomi dell'astinenza, almeno negli animali.
- PREPARANDO LA MADRE AL PARTO questo ormone RAGGIUNGE IL CERVELLO DEL FETO e qui STIMOLA LA CONVERSIONE DELLE SINAPSI GABAERGICHE da STIMOLATORIE ad INIBITORIE di modo da inibire le sensazioni di dolore durante il parto e i danni che questo potrebbe provocare nel feto.

Alcuni recenti studi, condotti tra 2003 al 2007, hanno mostrato una POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA OSSITOCINA E AUTISMO: sembra che la somministrazione della ossitocina possa incrementare la socialità dei bambini e in generale degli individui autistici diminuendone i sintomi caratteristici.

a livello FARMACOLOGICO possiamo dire che viene commercializzata in tre forme diverse:

- come generico ossitocina.
- con il nome di PITOCIN.
- con il nome di SYNTOCINON.

L'ossitocina viene normalmente digerita nell'intestino e resa inefficace, deve quindi essere somministrata per via endovenosa; la somministrazione per via nasale, utilizzata a volte per implementare l'allattamento, sembra tuttora non molto efficace. Normalmente nel plasma tale ormone presenta una emivita di circa tre minuti e non passa generalmente, come precedentemente sottolineato, attraverso la barriera ematoencefalica. Oggi questi farmaci vengono normalmente utilizzati per stimolare la attività uterina e il travaglio nel momento in cui questo non proceda.

Infine è importante sottolineare il fatto che TUTTI I VERTEBRATI presentano una coppia di ormoni costituita da un nonapeptide ossitocina simile e un nonapeptide vasopressina simile: i due geni codificanti per tali ormoni si collocano sempre sullo stesso cromosoma e vengono trascritti in direzioni opposte uno

rispetto all'altro tanto che si pensa la loro origine risalga ad una **DUPLICAZIONE GENETICA**.

### **L'ADH:**

Ormone fondamentale per il controllo della ritenzione idrica, agisce sulle parti distali del tubulo incrementando il riassorbimento di liquidi. I recettori per l'ADH, ricordiamo, sono due:

- V1 sono di due tipi:
  - A che si collocano nel sistema nervoso centrale.
  - B che si collocano nel RENE e mediano l'effetto VASOPRESSICO di tale ormone che si estrinseca su:
    - VASA RECTA.
    - ARTERIOLA AFFERENTE.
    - ARTERIOLA EFFERENTE.
- V2 localizzati sul rene e tramite AMP ciclico STIMOLANO L'ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE a livello dei tubuli DISTALE E COLLETTORE.

### CONTROLLO DELLA SECREZIONE DI ADH:

il controllo della secrezione di ADH è un fenomeno complesso legato a fenomeni molto diversi sia di origine sistemica, legati al VCE, sia di origine encefalica, legati all'area postrema.

- FATTORI OSMOTICI percepiti tramite OSMOCETTORI DELL'AREA IPOTALAMICA quali:
  - calo del VCE, viene attivato tramite:
    - RAAAS renin angiotensin aldosterone system.
    - OSMOCETTORI CEREBRALI.
    - ATTIVAZIONE DELL'AREA POSTREMA.
    - ALLATTAMENTO.
  - Assunzione di soluzioni che modifichino la osmolarità del plasma, ipertoniche o ipotoniche.
  - Poliuria.
- FATTORI EMODINAMICI quali:
  - variazioni dinamiche del VCE associate a EMORRAGIE O ALLA POSTURA.
  - Uso di diuretici.
  - Calo della produzione di proteine che altera la osmolarità ematica.
- FATTORI PRESSORI associati alla percezione da parte dei BAROCETTORI AORTICI E DEI VOLOCETTORI VENOSI.
- FATTORI EMETICI che si attivano tramite l'AREA POSTREMA.
- GLUCOPENIA che di per se stessa attiva il sistema RAAAS e quindi anche la angiotensina.

### FUNZIONE DELL'ADH:

la funzione di questo ormone è quella di mantenere all'equilibrio le concentrazioni di LIQUIDI DEL NOSTRO ORGANISMO tramite INCREMENTO O DECREMENTO del riassorbimento A LIVELLO DEL TUBULO DISTALE E DEL TUBULO COLLETTORE.

### RUOLO DELLA ANGIOTENSINA:

l'angiotensina gioca un ruolo fondamentale nella attivazione della secrezione dell'ADH come elemento fondamentale del sistema RAAAS; attraverso lo studio su animali di laboratorio è stato possibile determinare QUALI SIANO LE ZONE MAGGIORMENTE SENSIBILI ALLA ATTIVITÀ DELLA ANGIOTENSINA a livello cerebrale:



- AREA POSTREMA.
- NUCLEO PREOTTICO MEDIALE.
- NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO.
- ORGANO VASCOLARE DELLA STRIA TERMINALE.
- ORGANO SUBFORNICALE.
- NUCLEO SOPRAOTTICO.

Si tratta di aree dotate di una scarsa barriera ematoencefalica e di conseguenza capaci di rispondere in modo significativo alla angiotensina in arrivo.

### **I NEURONI DEI NUCLEI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE:**

La popolazione neuronale dei nuclei sopraottico e paraventricolare può essere suddivisa in due categorie;

- NEURONI DI GRANDI DIMENSIONI: fondamentali per la produzione di ormoni a funzione endocrina.
- NEURONI DI PICCOLE DIMENSIONI: fondamentali per la produzione di ormoni il cui effetto si estrinseca a livello ENCEFALICO. Questo pool ormonale ad azione unicamente encefalica avrebbe la funzione di regolare delle funzioni nervose associate per esempio a:
  - accoppiamento.
  - erezione.
  - sete.

QUESTI DUE ORMONI SAREBBERO QUINDI CAPACI DI INFLUIRE IN MODO SIGNIFICATIVO SUL COMPORTAMENTO.

### **IL PANCREAS:**

Il pancreas è una grossa ghiandola endocrina della regione addominale; possiamo dire che nel suo complesso:

- STRUTTURALMENTE:
  - è una ghiandola extramurale dell'apparato gastroenterico.
  - Si colloca al limite tra lo spazio sopra e sotto mesocolico a livello di L1 e L2, in prossimità della C duodenale.
  - Si compone di tre parti:
    - TESTA.
    - CORPO.
    - CODA.
- presenta una duplice funzione:
  - ENDOCRINA associata alla produzione di ormoni atti soprattutto alla regolazione della GLICEMIA: questa funzione è esercitata dagli ISOLETTI DI LANGHERANS, piccoli ammassi cellulari che nel complesso rappresentano circa il 2% della popolazione cellulare del pancreas.
  - ESOCRINA: questa funzione si estrinseca invece con la produzione di ORMONI FUNZIONALI ALLA DIGESTIONE DEL MATERIALE IN ARRIVO ALL'INTESTINO.

IL PANCREAS È PRIVO DI CONTROLLO IPOFISARIO: la sua attività ENDOCRINA è sotto il controllo DIRETTO della GLICEMIA.

### **LA FUNZIONE ENDOCRINA DEL PANCREAS:**

la funzione endocrina del pancreas è esercitata, come accennato in precedenza, dalle isole di langherans, in particolare possiamo ricordare che tali isole sono composte di quattro citotipi differenti:

- cellule ALFA che producono GLUCAGONE.
- cellule BETA che producono INSULINA.
- cellule DELTA che producono SOMATOSTATINA.
- cellule F che producono il PP o POLIPEPTIDE PANCREATICO.

#### GLUCAGONE:

ormone IPERGLICEMIZZANTE, agisce in caso di IPOGLICEMIA fondamentalmente su tre versanti distinti:

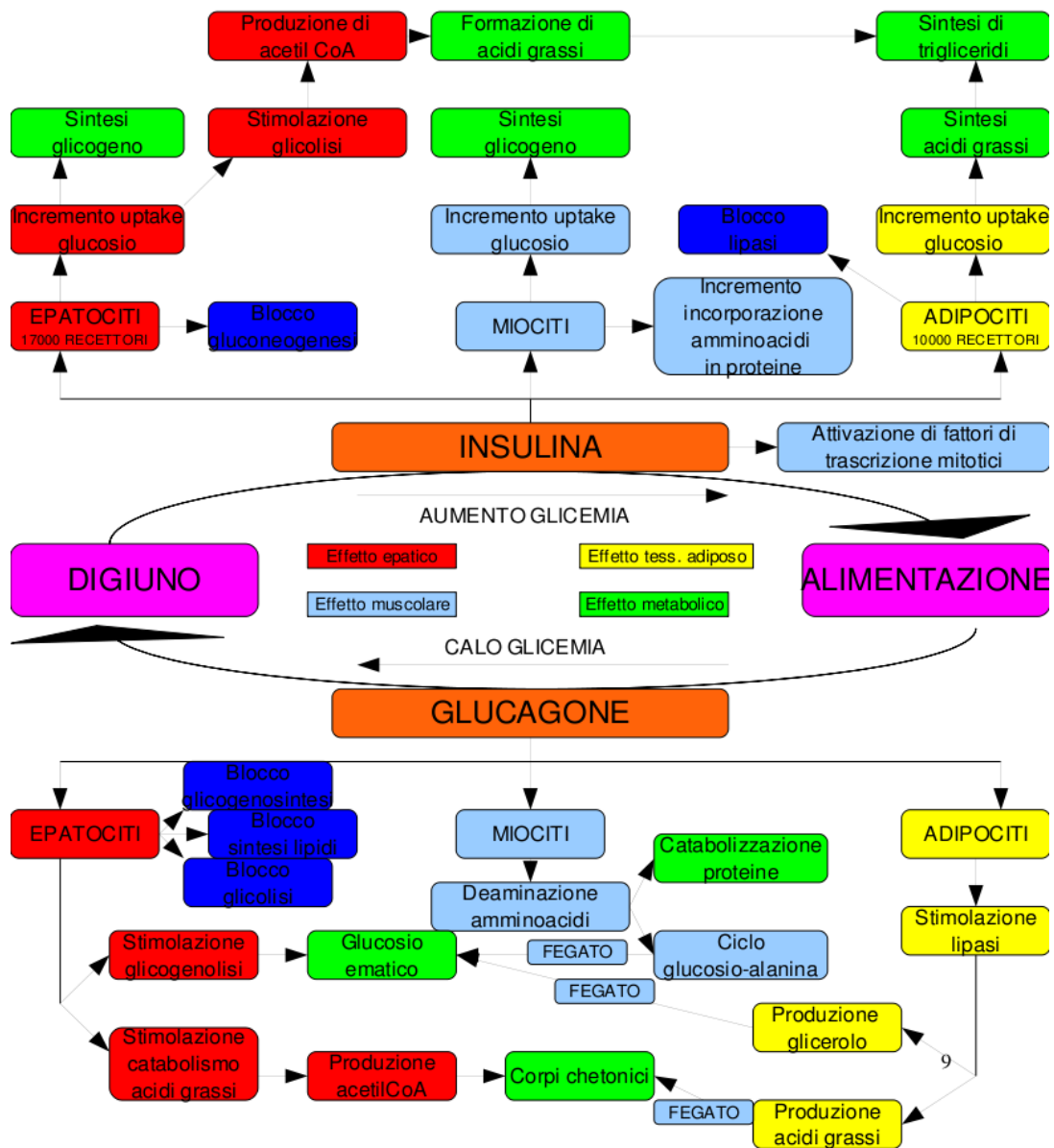
1. EPATOCITI dove stimola la glicogenolisi e il catabolismo degli acidi grassi e blocca i processi di sintesi.
2. MIOCITI dove stimola la catabolizzazione delle strutture proteiche e quindi la produzione di metaboliti utili alla gluconeogenesi.
3. ADIPOCITI dove stimola la lipolisi.

La funzione complessiva è quella di incrementare le riserve energetiche circolanti tramite LA PRODUZIONE DI GLUCOSIO LIBERO e di CORPI CHETONICI.

#### INSULINA:

ormone IPOGLICEMIZZANTE attivato dall'incremento della glicemia: già dopo circa 1-2 minuti dall'inizio del pasto viene prodotta e secreta dalle cellule beta del pancreas; possiamo dire che l'INSULINA, unico ormone ipoglicemizzante del nostro organismo:

- incrementa l'uptake di glucosio,
- incrementa l'uptake di amminoacidi.
- stimola la conversione di acetil CoA in lipidi.
- attiva la pompa sodio potassio ad ATP e di conseguenza incrementa la attività dei carrier trasportatori tra cui il cotrasporto SODIO-GLUCOSIO.
- stimola la formazione di glicogeno.
- inibisce formazione di glucosio dal piruvato a livello epatico.
- stimola protein sintasi.
- controlla l'espressione genica.
- inibisce i fenomeni di apoptosi.
- stimola la sintesi di DNA.



### IL CONTROLLO DELLA GLICEMIA:

il controllo della glicemia è una funzione fondamentale per il controllo della attività del nostro corpo e di conseguenza è posta sotto il controllo di molteplici ormoni, in particolare:

- UN ORMONE IPOGLICEMIZZANTE che è l'insulina.
- SEI ORMONI IPERGLICEMIZZANTI:
  - il GLUCAGONE.
  - IL CORTISOLO.
  - L'ADRENALINA.
  - T3.
  - T4.
  - L'ORMONE DELLA CRESCITA.

L'importanza di questo fattore è quindi tale da giustificare una organizzazione tanto complessa.

### IL DIABETE:

il diabete mellito può essere classificato in:

- insulino dipendente caratterizzato dalla scomparsa della INSULINA EMATICA a causa di una IPOTROFIA DELLE CELLULE BETA DEL PANCREAS; si tratta della forma infantile, generalmente autoimmune, della patologia.
- insulino resistente che si caratterizza invece per UNA INCAPACITÀ DELLE CELLULE DEL NOSTRO ORGANISMO DI PERCEPIRE L'INSULINA EMATICA, si tratta di una forma adulta, compare intorno ai 40-50 anni di età e si sviluppa nel tempo in maniera ingravescente.

Due tipici effetti della mancata produzione o della iposensibilità alla insulina sono:

- la CHETOACIDOSI: nel momento in cui la glicemia sia troppo bassa o le cellule non siano in grado di assorbire il glucosio presente nel sangue, l'organismo comincia ad utilizzare le riserve lipidiche energetiche producendo CORPI CHETONICI, molecole a discreto potere nutritivo, ma acide, e che possono portare l'organismo in uno stato di ACIDOSI METABOLICA.
- La FAME: la glicemia è alta ma il glucosio non penetra nelle cellule ipotalamiche dei centri della fame e di conseguenza NON VIENE PERCEPITO e non inibisce i centri della fame.

### IL CRF E IL PARTO:

Il CRF oltre ad avere la funzione fondamentale di stimolare la produzione di ACTH ha anche il ruolo molto significativo di stimolare la produzione di ESTROGENI, ormoni fondamentali nella attivazione dei meccanismi del parto.

IL CRF viene prodotto normalmente:

- dalla placenta.
- dall'ipotalamo della madre.
- dall'ipotalamo del feto.

Anche se la fonte principale a questo livello è sicuramente la placenta materna, gioca un ruolo fondamentale la comunicazione MADRE-FETO dove il CRF di appartenenza di ciascuno dei due organismi È STRETTAMENTE LEGATA A MECCANISMI DI PREPARAZIONE AL PARTO SIA DELL'ORGANISMO MATERNO CHE DI QUELLO FETALE.

### IL RUOLO DELL'ACTH FETALE:

nel feto oltre al CRF gioca un ruolo importante anche L'ACTH, questo ormone come noto stimola la produzione di:

- ALDOSTERONE.
- CORTISOLO che HA LA FUNZIONE FONDAMENTALE DURANTE QUESTO STADIO DELLA VITA DI STIMOLARE LA DISIDRATAZIONE DEL TESSUTO POLMONARE: il tessuto polmonare del feto è immerso nel liquido amniotico e deve essere disidratato per GARANTIRNE LA ESPANSIONE AL PRIMO RESPIRO.
- ANDROGENI che UNA VOLTA PRODOTTI:
  - si portano alla PLACENTA.
  - Vengono CONVERTITI IN ESTROGENI.
  - Agiscono in loco STIMOLANDO LA ATTIVITÀ PLACENTARE.

A livello della corticale del surrene, ma IL CORTISOLO A questo proposito il CRF della madre

che **OLTREPASSA LA PLACENTA** è **IMPORTANTE PER STIMOLARE QUESTA PARTICOLARE ATTIVITÀ FETALE.**

### **ORMONI E ATTIVITÀ UTERINA:**

la attività uterina si presenta estremamente differente nei diversi stadi della gravidanza.

#### DURANTE LA GRAVIDANZA:

durante i nove mesi di gravidanza viene prodotta una grande quantità di **PROGESTERONE**: il progesterone ha un effetto iperpolarizzante sulla muscolatura dell'utero e favorisce l'uscita del potassio inibendo contrazioni potenzialmente pericolose.

#### CON LA FINE DELLA GRAVIDANZA:

il CRH e altri fattori associati al termine della gravidanza **STIMOLANO IL PASSAGGIO DA UN CONTROLLO DI TIPO PROGESTINICO AD UNO DI TIPO ESTROGENICO**, gli estrogeni hanno la capacità di:

- depolarizzare le cellule uterine.
- produrre connessioni che incrementano la connessione intercellulare che favorisce la formazione di un **SINCIZIO FUNZIONALE CHE FAVORISCE LA CONTRAZIONE SINCRONA DEL SISTEMA MUSCOLARE UTERINO.**
- produrre **RECETTORI PER LA OSSITOCINA**: il sistema muscolare uterino si prepara quindi ad essere attivamente stimolato.

La attivazione **ESTROGENICA MEDIATA DALL'CRF HA LA FUNZIONE FONDAMENTALE DI STIMOLARE la PREPARAZIONE DEL SISTEMA UTERINO**; a questo punto di attivano:

- **L'OSSITOCINA** che, prodotta su stimolazione fisica dell'utero può stimolare la contrazione uterina.
- **LE PROSTAGLANDINE** essenziali a garantire l'allargamento del collo dell'utero.
- **LE JALURONIDASI** enzimi che digeriscono le parti superficiali dei tessuti coinvolti facilitando la dilatazione.
- **IL CORTISOLO** prodotto dalle ghiandole surrenali **DEL FETO** su stimolo mediato dal CRH tramite l'**ACTH** che incrementa la espulsione di liquido dai polmoni del feto.

#### LE TEMPISTICHE:

la tempistica dell'intero sistema è estremamente importante:

- la placenta materna deve produrre abbastanza CRF da stimolare sia la attività della surrenale materna che quella della surrenale fetale.
- Il sistema ipotalamico ipofisario surrenalico del feto deve essere abbastanza sviluppato.

### **I RITMI CIRCADIANI:**

La luce come molte altre condizioni caratteristiche del nostro pianeta hanno la capacità di regolare la attività secretiva di moltissimi ormoni del nostro organismo. È noto che i valori degli ormoni tendono ad oscillare in modo regolare:

- giornalmente
- stagionalmente.

Una tipica manifestazione di questo tipo di oscillazione si riscontra a livello clinico nelle crisi depressive che si presentano molto frequenti:

- nei mesi **DI NOVEMBRE E DICEMBRE** particolarmente privi di luce e illuminazione.
- **NEI PAESI DEL NORD** che presentano lunghi periodi di oscurità nel corso dell'anno.

La **FOTOTERAPIA** si è dimostrata a questo proposito molto efficace nel trattamento di tali



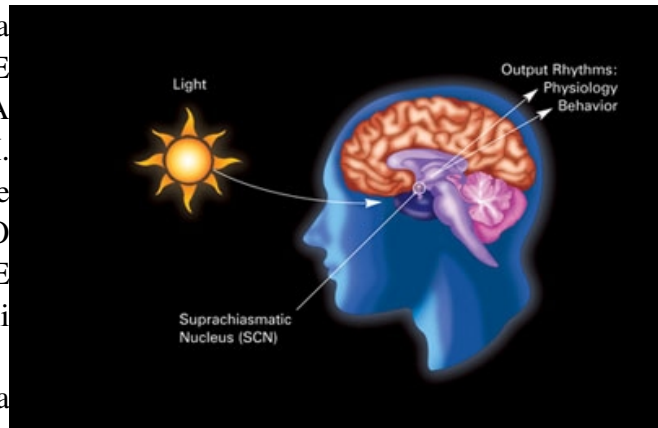
patologie.

### **IL NUCLEO SOPRACHIASMATICO:**

si tratta di un nucleo di appartenenza ipotalamica fondamentale per il controllo di AFFERENZE ED EFFERENZE COINVOLTE NELLA REGOLAZIONE DEI RITMI CIRCADIANI.

Dal punto di vista della neurotrasmissione possiamo dire che IL NUCLEO SOPRACHIASMATICO utilizza DUE NEUROTRASMETTITORI con funzioni differenti:

- la LUCE attiva il sistema GABAERGICO
- l'OSCURITÀ attiva il sistema GLUTAMMATERGICO.



### LA MELATONINA

la melatonina è l'ormone secreto dalla ghiandola pineale in funzione della regolazione della risposta dell'organismo ai ritmi circadiani; in particolare possiamo dire che le efferenze del nucleo SOPRACHIASMATICO:

- giungono a livello delle fibre del SIMPATICO PREGANGLIARE in particolare si portano ai gangli SIMPATICI DI T1-T3, i medesimi implicati nella MIDRIASI.
- Si portano attraverso i NERVI CONARI verso le regioni encefaliche.
- Raggiungono la GHIANDOLA PINEALE STIMOLANDO LA SECREZIONE DI MELATONINA.

LA MELATONINA secreta dalla ghiandola PINEALE: ha l'effetto di controllare il ciclo luce-buio; risulta utilissima dal punto di vista farmacologico per:

- la regolazione dei cicli sonno veglia soprattutto in caso di ansia.
- La regolazione dei cicli sonno veglia sovvertiti dal Jet Lag, in particolare in relazione ai viaggi verso est, molto fastidiosi.

questo ormone viene liberato NORMALMENTE durante la notte per attivare i sistemi IPNOGENI.

### IL MOURAMIL PEPTIDE:

si tratta di un peptide prodotto normalmente dall'organismo durante le situazioni di affaticamento: uno stress fisico o mentale che comporti un affaticamento, stimola la produzione di questo peptide e induce tramite esso il SONNO.

### **LA LUCE E I RITMI CIRCADIANI:**

la luce ha un effetto diretto sulla stimolazione della attività encefalica e ormonale in quanto presenta un canale di ingresso prioritario, l'occhio, e vie apposite di trasmissione ai centri di controllo endocrino come l'ipotalamo e l'ipofisi. In particolare è capace di stimolare:

- la produzione di CRH e ACTH attivando quindi:
  - il sistema ortosimpatico.
  - La produzione di glucocorticoidi.
- la produzione di GnRH e quindi di GONADOTROPINE capaci di stimolare la produzione di:
  - testosterone nel maschio.

Giordano Perin; fisiologia II 22: il sistema endocrino

○ Estrogeni o progesterone in rapporto alla diversa fase del ciclo mestruale.

Il legame tra la luce e la sessualità risulta maggiormente evidente negli animali dove una stimolazione luminosa può attivare meccanismi riproduttivi notevoli.

- Stimola durante la gravidanza e durante l'allattamento al produzione di fattori di stimolazione e di controllo della produzione di PROLATTINA.

### **ORMONI SESSUALI E ATTIVITÀ:**

La riproduzione sessuale nell'uomo ha assunto aspetti sempre più legati ai rapporti interpersonali e alla attività sociale e sempre meno vincolati a necessità riproduttive istintive, permane tuttavia nell'uomo un istinto sessuale legato ai cicli circadiani, sappiamo infatti che:

- l'inverno tende a RIUNIRE LA COPPIA,
- l'estate stimola un comportamento ESTROVERSO.

Questo particolare comportamento sembra sia associato ALLA DIVERSA DURATA DEI PERIODI DI LUCE E DI BUIO NELLE GIORNATE ESTIVE E NELLE GIORNATE INVERNALI.

### **ORMONI SESSUALI E COMPORTAMENTO:**

GLI ORMONI SESSUALI nell'uomo hanno assunto due funzioni a livello CEREBRALE:

- SONO POTENTI INDUTTORI di COMPORTAMENTI SPECIFICI.
- SONO POTENTI INDUTTORI DELLA MATURAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO.

Questa funzione di sviluppo neuronale risulta particolarmente attiva nell'uomo e meno negli altri animali e risulta fondamentale per la proliferazione DELLE SPINE DENDRITICHE NEURONALI.

# 06-LA FUNZIONE CORTICALE



## L'ELETTROENCEFALGRAMMA:

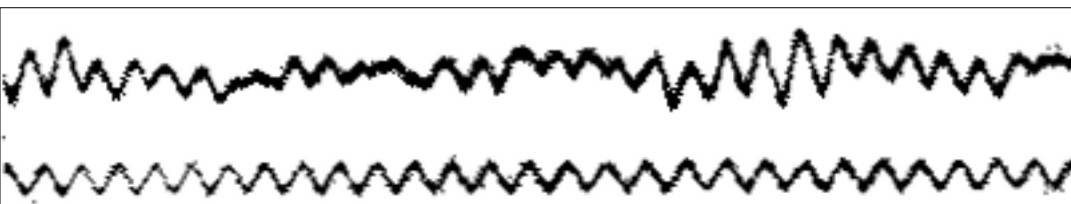
L'elettroencefalogramma è la registrazione della attività elettrica dell'encefalo: gran parte dei fenomeni elettroencefalografici sono simili a quelli relativi all'elettrocardiogramma dal punto di vista della registrazione. I dipoli generati in sede corticale e registrati tramite un elettroencefalogramma sono molto differenti da quelli registrati nell'elettrocardiogramma, infatti:

- si parla di **DIPOLI OSCILLANTI** in continuo movimento.
- Si parla di **MICRODIPOLI**, dipoli molto piccoli in quanto generati da strutture:
  - di dimensioni minime rispetto a quelle dell'elettrocardiogramma.
  - Di entità molto piccola, si tratta di correnti extracellulari.

Assume un concetto fondamentale in questo caso **IL RITMO di OSCILLAZIONE DEI MICRODIPOLI REGISTRATI DAGLI ELETTRODI.**

### **STORIA DELL'ELETTROENCEFALGRAMMA:**

fu **CATON** il primo studioso a individuare la attività elettrica nell'encefalo di un animale, ma per mancanza di mezzi utili alla registrazione di questa attività, la sua scoperta, presentata alla comunità scientifica, si spense. **Hans Berger**, nel 1929, grazie alla presenza di nuovi presidi tecnologici, riuscì per la prima volta a registrare questo tipo di fenomeni; egli registrò onde a bassa frequenza caratteristiche dello stato di **SONNO** e non riuscì a registrare altri tipi di onde a causa della loro eccessiva frequenza e troppo bassa intensità. La sua scoperta fu inizialmente sottovalutata ancora una volta per la carenza di mezzi utili alla registrazione.



Prima registrazione elettroencefalografica di Hans Berger: la barra superiore è la registrazione, quella inferiore una barra di riferimento con oscillazione a 10 Hertz. Le onde non registrate sono di tipo unicamente alfa.

### **LA REGISTRAZIONE:**

le onde registrate sono quindi piccole onde che risultano commisurabili:

- in ampiezza, misurabile in micronvolt ( $\mu\text{V}$ ).
- In frequenza, misurabile in cicli al secondo (c/s).

È importante sottolineare una caratteristica peculiare delle registrazioni elettroencefalografiche: **AMPIEZZA E FREQUENZA SONO IN SITUAZIONI NON PATOLOGICHE SEMPRE INVERSAMENTE PROPORZIONALI**, maggiore è la frequenza di un tracciato, minore è la sua ampiezza e viceversa.

Si definiscono inoltre due termini fondamentali:

- **SINCRONIZZAZIONE** che è la tendenza di un tracciato a presentare:
  - bassa frequenza.
  - Elevata ampiezza.
- **DESINCRONIZZAZIONE** che è la tendenza di un tracciato a presentare:
  - alta frequenza.
  - Piccola ampiezza.

Le onde registrate possono essere considerate come la **SOMMATORIA di TUTTE LE ATTIVITÀ**

ELETTRICHE CORTICALI, prevalentemente potenziali dendritici elettrotonici ma anche potenziali assonici attivi, di una data area della corteccia: CAPIAMO QUINDI COME LO STATO DI ATTIVAZIONE DI UN'AREA CORTICALE SI RISPECCHI IN MODO MOLTO PRECISO NELLA ATTIVITÀ ELETTRICA DELL'AREA STESSA.

### **LA GENESI DELL'ELETTROENCEFALOGRAMMA:**

Le spiegazioni poste nel tentativo di comprendere quale sia la NATURA dell'elettroencefalogramma non sono ad oggi completamente soddisfacenti ed esaustive, tuttavia si pensa che la possibile causa PRIMA DELLA OSCILLAZIONE DEI RITMI CORTICALI siano le RELAZIONI TALAMO-CORTICALI: il talamo come sappiamo comunica in modo molto stretto con la corteccia cerebrale e presenta un ritmo intrinseco di oscillazione variabile in relazione alla attività di strutture che lo circondano e gli afferiscono.

L'oscillazione dello stimolo sarebbe da imputarsi secondo questa teoria alla particolare organizzazione delle CELLULE PIRAMIDALI DELLA CORTECCIA: si tratta di cellule dotate di DENDRITI ESTREMAMENTE LUNGHI che si sviluppano dalla parte più superficiale a quella più profonda della corteccia e che verrebbero eccitati alternativamente da afferenze di tipo TALAMICO:

- IL TALAMO SPECIFICO darebbe luogo ad una ATTIVAZIONE BASALE.
- IL TALAMO ASPECIFICO darebbe luogo ad una ATTIVAZIONE APICALE.

I due tipi di stimoli non essendo mai contemporanei ma si alternano uno all'altro generando attività elettriche di oscillazione differenti.

### **LA TEORIA DEL SINK SOURCE:**

la attività elettrica registrata dall'elettroencefalogramma sarebbe una attività dipendete dalla attivazione di fenomeni DI SINK-SOURCE a livello delle strutture dendritiche basali e apicali delle cellule piramidali: questi fenomeni di sink-source provocando spostamenti di ioni tra le diverse parti regioni della corteccia, darebbero origine a correnti ascendenti e discendenti, e quindi a campi elettrici, registrabili tramite elettrodi.

### **CELLULE PIRAMIDALI E STIMOLI CORTICALI:**

il dendrite della cellula piramidale è molto particolare:

- risulta estremamente sviluppato e occupa un'area corticale molto notevole.
- Si organizza DENDRONI: fasci di dendriti verticali molto sviluppati.

Le cellule piramidali si organizzano ad occupare numerosi strati con i loro prolungamenti della corteccia cerebrale e sono in grado quindi di ricevere stimoli DIRETTI A DIVERSI STRATI DELLA CORTECCIA come avviene normalmente per le afferenze talamocorticali:

- IL TALAMO SPECIFICO stimola i dendriti basali, localizzati nel quinto strato della corteccia cerebrale.
- IL TALAMO ASPECIFICO stimola i dendriti apicali, localizzati nel primo strato della corteccia cerebrale.

Come sottolineato in precedenza.

La stimolazione di un dendrite corticale genera dei fenomeni di attivazione di correnti elettriche significative, in particolare:

- l'attivazione di una SINAPSI genera l'attivazione di un fenomeno di ingresso di cariche elettriche positive, ioni sodio, nel dendrite, ne consegue che:
  - all'interno della cellula piramidale incrementano le cariche positive.

- All'esterno della cellula piramidale il rapporto si sposta a favore delle cariche negative. Generando un campo NEGATIVO.
- Con il propagarsi dello stimolo la attivazione di meccanismi sink-source, nelle aree circostanti la stimolazione:
  - all'interno della cellula si accumulano cariche negative, attratte dalla carica positiva generata dallo stimolo.
  - All'esterno della cellula si accumulano cariche positive, attratte dalla carica negativa generata dallo stimolo.

Si genera quindi all'esterno delle strutture cellulari un CAMPO ELETTRICO caratterizzato dalla presenza di due poli, uno negativo e uno positivo. Con il tempo e con l'esaurirsi dello stimolo, grazie allo spostamento attivo e passivo di cariche, questo CAMPO SI ANNULLA e la situazione torna alla normalità.

L'onda registrata dall'elettroencefalogramma quindi:

- raggiunge il suo apice nel momento in cui arriva lo stimolo.
- Scende con l'esaurirsi della carica generata dalla stimolazione.

### **LA TEORIA DELLA PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO:**

è stata proposta una teoria alternativa a quella del sink source per spiegare la attività elettroencefalografica: secondo questa teoria la genesi delle onde elettriche registrate dipenderebbe dalla presenza di fibre nervose di collegamento che consentirebbero un rapido spostamento dello stimolo nervoso nelle regioni della corteccia.

### **LA PRATICA ELETTROENCEFALOGRAFICA:**

La registrazione si esegue ponendo sul cranio del paziente una CUFFIA dotata di un numero di elettrodi variabile da 8 IN SU DISPOSTI IN NUMERO PARI SU CIASCUN LOBO ENCEFALICO DEL PAZIENTE<sup>1</sup>.

### **IL POTENZIALE REGISTRATO:**

La registrazione riguarda ovviamente potenziale di origine e natura extracellulare, in particolare la registrazione si basa sulla teoria del VOLUME CONDUTTORE per cui la superficie della corteccia è a 2cm di distanza dalla superficie del cranio, quindi i fenomeni elettrici si collocano ad una certa distanza e sono registrati unicamente in quanto si trasmettono per conduzione alle aree circostanti. A prescindere da questo si registrano fenomeni di campo elettrico che come di consueto presentano:

- un polo positivo.
- Un polo negativo.

La formula che ci consente di determinare quale sia il potenziale registrato in un campo elettrico è la seguente:

$$E = (M * \cos\alpha) / d^2$$

dove M è il momento, indicativo della potenza dello stimolo, alfa è l'angolo tra l'elettrodo e l'impulso e d la distanza dall'onda.

### **LA REGISTRAZIONE DEL SINK SOURCE:**

abbiamo sottolineato come, molto probabilmente, la attività registrata dipenda dalla attivazione di fenomeni di sink source, questi fenomeni possono essere attivamente registrati e raffigurati, su carta o su computer, attraverso convenzioni:

---

<sup>1</sup> Fino a 16 derivazioni è possibile utilizzare un tracciato su carta, sopra le 16 derivazioni risulta necessario utilizzare un computer.

- le onde NEGATIVE vengono raffigurate VERSO L'ALTO.
- Le onde POSITIVE vengono raffigurate VERSO IL BASSO.

La registrazione è EXTRACELLULARE e solo SUPERFICIALE, di conseguenza possiamo dire che fondamentale:

- un'onda NEGATIVA RIVOLTA VERSO L'ALTO COINCIDE CON IL SINK legato alla diminuzione delle concentrazioni di sodio extracellulari.
- Un'onda POSITIVA RIVOLTA VERSO IL BASSO COINCIDE CON IL SOURCE legato all'incremento di cariche positive richiamate dalle cariche negative presenti a seguito dello stimolo.

Naturalmente se venisse eseguita una registrazione intracellulare con gli stessi parametri, il risultato sarebbe SPECULARE,

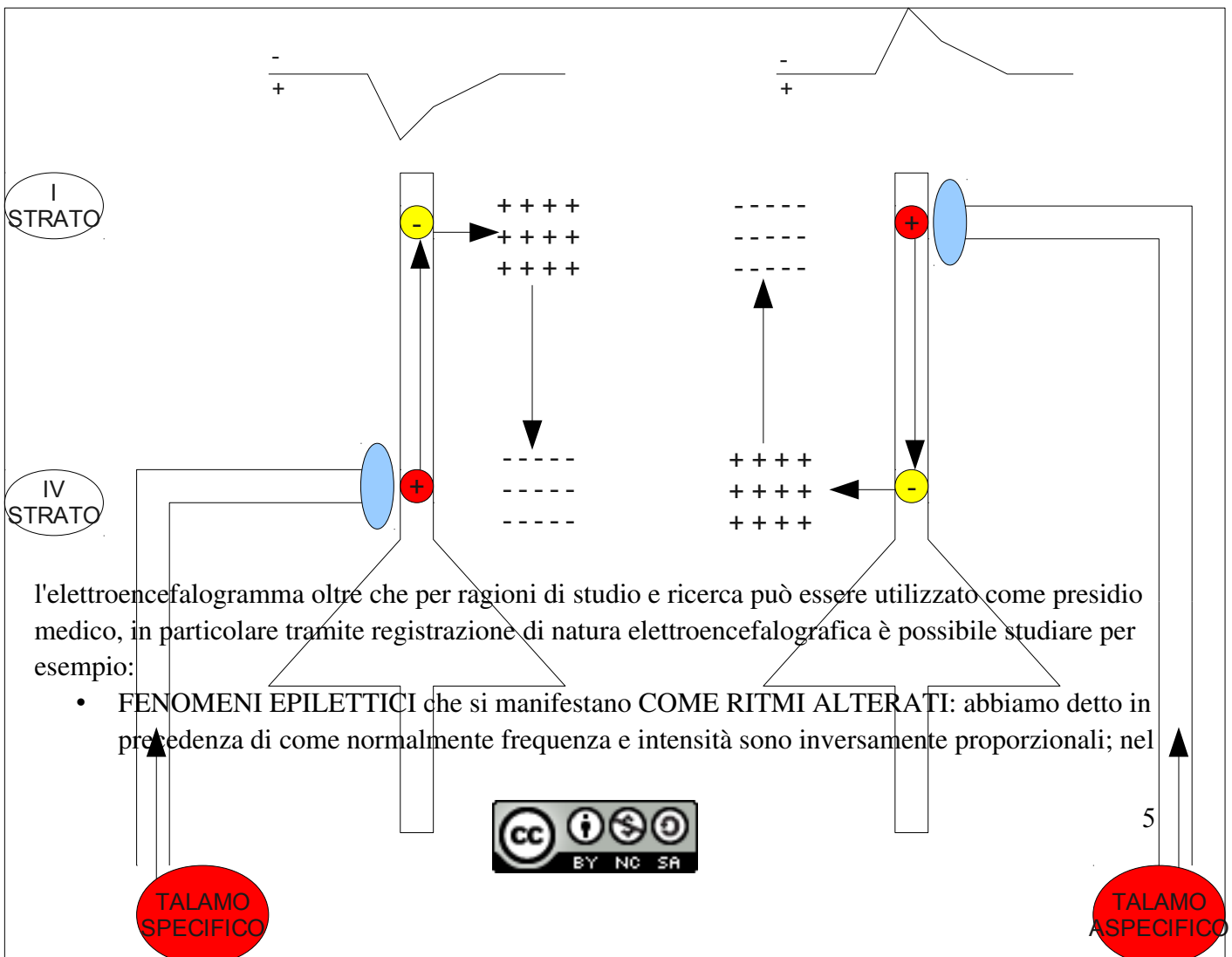
L'OSCILLAZIONE DEL TRACCIATO:

il tracciato oscilla fondamentale per il comportamento del potenziale lungo la cellula piramidale; possiamo individuare, come accennato in precedenza, due tipi di stimolo, uno di provenienza del talamo specifico, l'altro di provenienza del talamo aspecifico.

POTENZIALE INNESCATO DA CELLULE DEL TALAMO SPECIFICO:

gli assoni di queste cellule si portano in profondità nella corteccia, a livello del quinto strato, dove origina quindi lo stimolo dendritico:

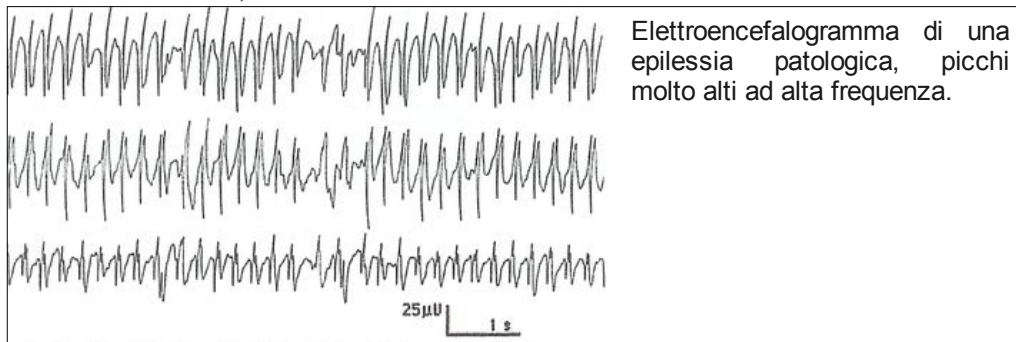
- inizialmente il potenziale si presenta NEGATIVO IN PROFONDITÀ e POSITIVO IN SUPERFICIE: la registrazione presenta un'onda rivolta verso il BASSO.
- Con l'arrivo del potenziale nella parte intermedia della regione interessata, l'onda registrata si porta verso LA LINEA DI BASE.



l'elettroencefalogramma oltre che per ragioni di studio e ricerca può essere utilizzato come presidio medico, in particolare tramite registrazione di natura elettroencefalografica è possibile studiare per esempio:

- FENOMENI EPILETTICI che si manifestano COME RITMI ALTERATI: abbiamo detto in precedenza di come normalmente frequenza e intensità sono inversamente proporzionali; nel

caso di un focolaio epilettico questo non avviene e le onde si presentano FREQUENTI E MOLTO INTENSE, con PICCHI MOLTO BEN VISIBILI.



- **STATI DI COMA:** si tratta dell'unico supporto capace di determinare in modo scientifico lo stato di attivazione della corteccia. Generalmente più il tracciato perde in frequenza fino eventualmente ad appiattirsi, più il paziente è in uno stato di coma profondo.
- **ALTERAZIONI DELLE STRUTTURE CRANICHE:** la mancata registrazione da una specifica area encefalica a livello elettroencefalografico può essere indice della presenza di ostacoli al di sotto della corteccia e delle meningi che ISOLANO le superfici corticali e IMPEDISCONO LA REGISTRAZIONE. Alcuni esempi possono essere:
  - **UNA EMORRAGIA CEREBRALE SUBARACNOIDEA:** il sangue non conduce stimoli elettrici e isola parte della corteccia.
  - **UN GLIOMA:** le cellule della glia tumorali sono in grado di generare attività elettrica elettrotonica ma in maniera DISORGANIZZATA E NON REGISTRABILE.

#### **LA STRUMENTAZIONE:**

la strumentazione utile alla registrazione di potenziali di provenienza corticale è fondamentalmente la seguente:

- una serie di elettrodi.
- Un amplificatore.
- Un apparato di registrazione che può essere:
  - UN GALVANOMETRO capace di tradurre lo stimolo elettrico in uno stimolo meccanico che viene tracciato su carta.
  - UN OSCILLOSCOPIO capace di tradurre lo stimolo in questione in una oscillazione analogica che viene eventualmente digitalizzata da un computer e registrata in appositi grafici.

Come accennato in precedenza, fino a 16 derivazioni è possibile utilizzare un sistema di registrazione cartaceo, per un numero eccessivo di derivazioni è necessario utilizzare un computer.

#### **REGISTRAZIONE SU CARTA:**

la velocità di registrazione standard per l'elettroencefalogramma è di 1cm al secondo, molto più rapida di quella dei tracciati elettrocardiografici: una registrazione di un'ora produce una quantità molto notevole di materiale e inoltre non può essere effettuata per più di 16 derivazioni, risulta, insomma, fortemente limitante.

#### **REGISTRAZIONE COMPUTERIZZATA:**

è possibile oggi utilizzare metodi di REGISTRAZIONE SPETTRALE per cui il computer riceve gli



input dell'elettroencefalogramma e li trasforma in picchi discreti generalmente di 15 secondi ciascuno che vengono poi rappresentati su un grafico continuo.

È possibile inoltre utilizzare dei programmi detti FOCUS: si tratta di software che consentono di PARAGONARE L'ATTIVITÀ REGISTRATA DAI DIVERSI ELETTRODI PRESENTI SULLA SUPERFICIE CUTANEA e DI EVIDENZIARE QUALI REGIONI SONO MAGGIORMENTE ATTIVE.

### **I RITMI CORTICALI E LA LORO REGOLAZIONE:**

Abbiamo visto come l'elettroencefalogramma registri fondamentalmente LA ATTIVITÀ OSCILLATORIA DEI NEURONI CORTICALI. Dalla pratica elettroencefalografica sappiamo che a diversi stati di coscienza corrispondono diversi stati di attività elettrica corticale dove:

- AD UNO STATO DI VEGLIA corrisponde un ritmo DESINCRONIZZATO caratterizzato da onde:
  - ad alta frequenza.
  - A basso voltaggio.
- AD UNO STATO DI ADDORMENTAMENTO O DI INCOSCENZA corrisponde un ritmo SINCRONIZZATO caratterizzato cioè da onde:
  - a bassa frequenza.
  - Ad alto voltaggio.

Naturalmente le variazioni sono molto più complesse, ma questo può essere assunta come regola generale.

I ritmi corticali sarebbero quindi innescati di fatto dalla attività, attività che dipende in modo molto stretto da BISOGNI E NECESSITÀ DELL'INDIVIDUO sia di natura pratica che di natura emozionale.

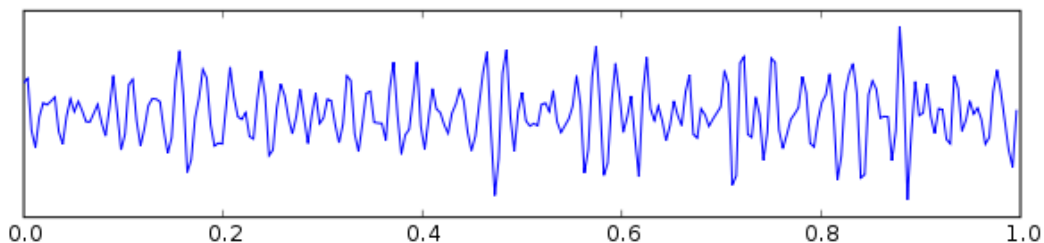
### **LA ATTIVITÀ CORTICOTALAMICA E SUA REGOLAZIONE:**

la attività corticotalamica è la causa effettiva della modificazione della attività encefalografica associata a stati di coscienza differente.

### **I RITMI DELLA ATTIVITÀ ELETTROENCEFALOGRAFICA:**

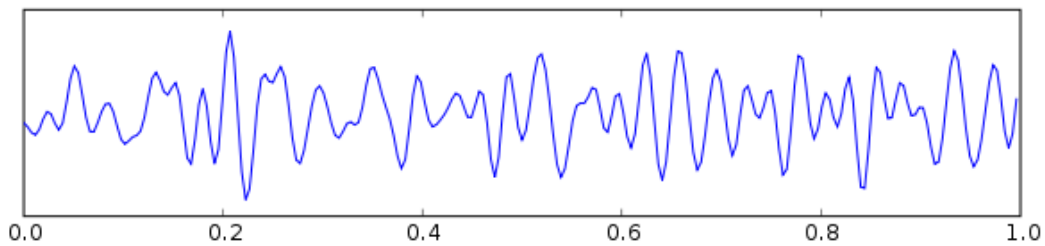
i ritmi registrati normalmente si possono classificare sulla base della loro frequenza in alcune categorie fondamentali:

- GAMMA il ritmo della ATTIVITÀ COGNITIVA, si tratta di un ritmo molto elevato e simile a quello del sonno REM, superano i 30 cicli al secondo.

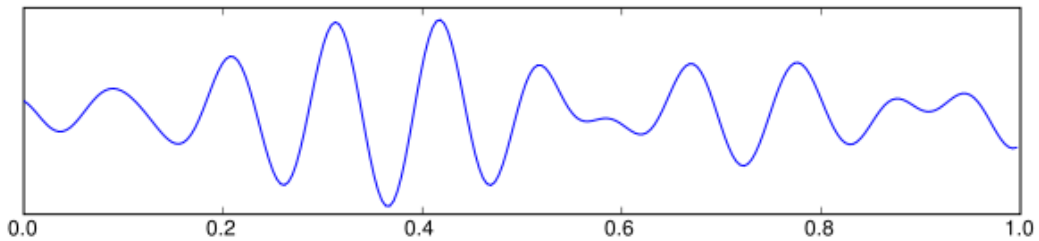


- BETA è un ritmo maggiore di 13 c/s e variabile fino a 30-40; in questo range varia la maggior parte delle attività umane. Ricordiamo l'esistenza di RITMO MU: si tratta di un ritmo beta a 20 hertz caratteristico delle zone a cavallo della regione prerolandica: si tratta di un ritmo di veglia PROIETTATO VERSO UNA AZIONE MOTORIA e caratteristico DEL

**PROGRAMMA MOTORIO.** Questo ritmo si spegne con la attività motoria o vedendo una specifica attività motoria che viene eseguita.

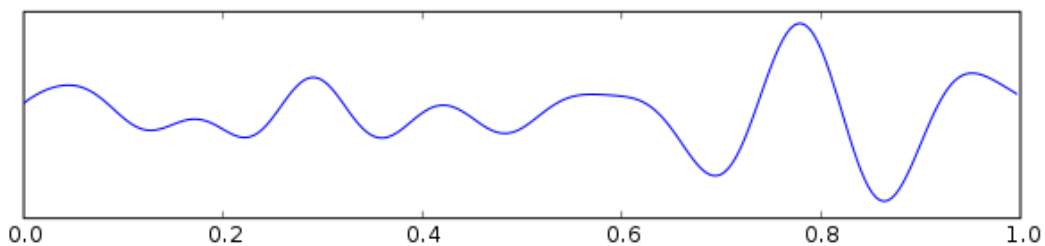


- **ALFA**, sono le onde della veglia ad occhi chiusi o del primo stadio del sonno, si possono classificare in onde:
  - alfa 1 da 8 a 10.
  - alfa 2 da 10 a 13.

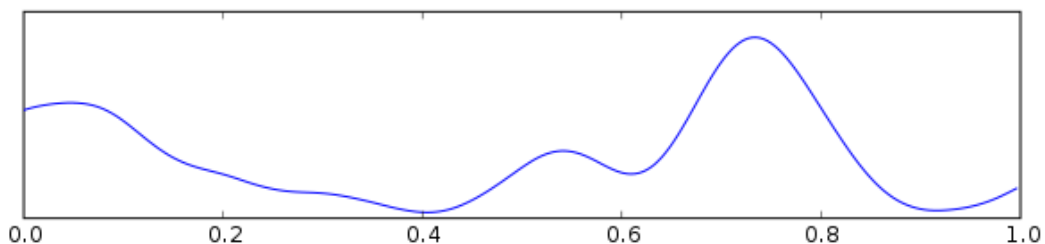


- **THETA** onde caratteristiche di STATI DI IPNOSI E TRANCE e che compaiono qualche istante prima di dormire; tali onde si classificano in:
  - theta 1 variabili da 4 a 6 c/s.
  - theta 2 variabili da 6 a 8 c/s.

Si tratta di un ritmo particolare, sembra si associato alla attività del sistema limbico.



- **DELTA** onde tipiche del sonno profondo, variano da 0,5 a 4 cicli al secondo, sono le meno frequenti e le più intense.



**VARIAZIONE DEI RITMI ELETTROENCEFALOGRAFICI:**

La attività OSCILLANTE della corteccia risulta possibile unicamente SULLA BASE DI STIMOLI ORIGINATI o FILTRATI DAL TALAMO, tali stimoli possono originare da due sedi:

- DALLA RETICOLARE: struttura encefalica che presenta un ritmo TIPICAMENTE DI TIPO DESINCRONIZZATO.
- DAL TALAMO ASPECIFICO, il nucleo centromediano in particolare, che presenta invece un ritmo TIPICAMENTE DI TIPO SINCRONIZZATO.

LA ATTIVITÀ SINCRONIZZANTE DEL TALAMO ASPECIFICO IL RECLUTAMENTO:

i potenziali innescati dal talamo ASPECIFICO funzionano tramite meccanismi DI RECLUTAMENTO: le oscillazioni generate del talamo aspecifico cominciano come piccole onde che incrementano con il tempo, questo è dovuto al fatto che i circuiti talamocorticali del TALAMO ASPECIFICO FUNZIONANO SU BASE POLISINAPTICA. Si spiegano in questo modo:

- le variazioni della attività elettroencefalografica nei diversi stati del sonno.
- I fusi del sonno: l'incremento graduale e rapido della intensità dello stimolo e la sua ridiscendenza sarebbero associati al reclutamento di diversi circuiti polisinpatici.
- La latenza lunga caratteristica delle stimolazioni talamo corticali di derivazione aspecifica: tra lo stimolo indotto sul talamo aspecifico e lo stimolo corticale corrispondente passa un tempo molto maggiore rispetto a quanto non avvenga per lo stimolo di derivazione specifica.

il talamo INTRALAMINARE, QUINDI, HA IL COMPITO DI INNESCARE IL SONNO INDUCENDO UN RITMO SINCRONIZZATO TRAMITE MECCANISMI DI PROIEZIONE DIRETTA ALLA CORTECCIA: questo nucleo opera in modo indipendente e viene regolato unicamente tramite meccanismi a feedback.

La sincronizzazione è legata al fatto che IL NUCLEO CENTROMEDIANO HA LA CAPACITÀ DI INFLUENZARE LA ATTIVITÀ DEI NUCLEI VICINI stimolando anche in ESSI LA SCARICA ALLO STESSO RITMO.

LA ATTIVAZIONE DESINCRONIZZANTE DEL TALAMO SPECIFICO E LA FORMAZIONE RETICOLARE:

il talamo specifico, come sottolineato in precedenza, presenta attività DESINCRONIZZANTE, ma al contrario del talamo ASPECIFICO, che agisce in modo indipendente IL TALAMO SPECIFICO OPERA SU UNO STATO INDOTTO DALLA FORMAZIONE RETICOLARE BULBOPONTINA. È la formazione reticolare quindi a stimolare la trasformazione di un ritmo caratteristico del SONNO come quello alfa, in un ritmo caratteristico della VEGLIA come quello BETA. La reticolare sappiamo presenta un duplice ruolo nel controllo della attività talamica:

- ATTIVA il talamo specifico stimolando un ritmo di veglia SULLA BASE DI STIMOLI PROVENIENTI DALL'ESTERNO quali:
  - stimoli uditivi.
  - Stimoli tattili.

Soprattutto che riceve grazie a COLLATERALI DEI SISTEMI SENSORIALI STESSI.

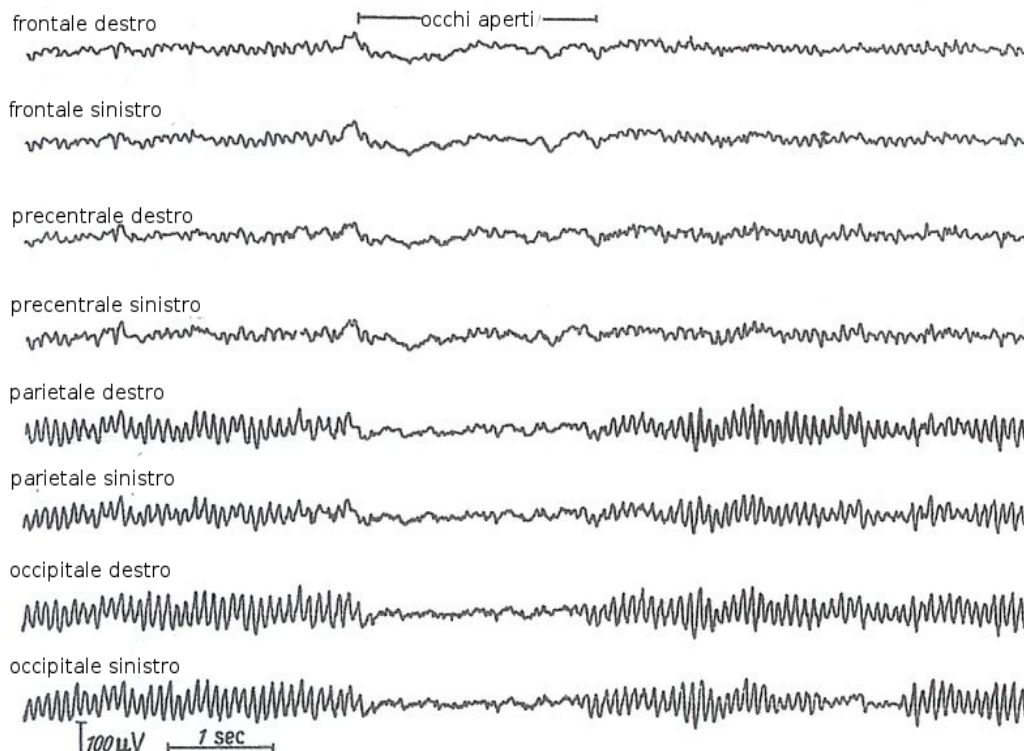
- RISPONDE ALLA STIMOLAZIONE CORTICALE ATTIVANDO IL TALAMO STESSO: una stimolazione proveniente dall'esterno e recepita in modo cosciente, se capace di stimolare la corteccia cerebrale:
  - stimola tramite vie CORTICORETICOLARI DIRETTA LA RETICOLARE BULBOPONTINA.

- LA RETICOLARE BULBOPONTINA stimola la ATTIVITÀ DEL TALAMO SPECIFICO e di conseguenza INCREMENTA LA ATTIVITÀ DI VEGLIA.

La attività della corticale è fortemente influenzata dalla presenza di stimoli luminosi per esempio, questo risulta molto evidente nella REAZIONE DI ARRESTO DEL RITMO ALFA O DI BERGER per cui:

- ad occhi aperti il RITMO SI DESINCRONIZZA.
- Ad occhi chiusi il ritmo si SINCRONIZZA.

Si tratta di una modificazione del ritmo molto rapida come emerge dall'immagine:



L'attivazione corticale della formazione reticolare fondamentale dipende da due regioni differenti:

- LE ZONE DELLA ATTENZIONE CORTICALI, che si dividono in:
  - posteriore che attiva l'orientamento alla attenzione.
  - anteriore che attiva l'individuazione del target specifico.
- LE ZONE DEL SISTEMA LIMBICO fondamentali per GENERARE LE MOTIVAZIONI EMOZIONALI capaci di risvegliare reticolare, talamo e corteccia.

#### DIFFERENTI AREE DI ATTIVAZIONE CORTICALE:

sulla base dello studio dell'elettroencefalogramma di pazienti svegli è stato possibile determinare l'esistenza di una differenza INTRINSECA di ritmo tra diverse regioni corticali:

- IL RITMO BETA 1 risulta CARATTERISTICAMENTE POSTERIORE e risulta meno frequente.
- IL RITMO BETA 2 risulta CARATTERISTICAMENTE ANTERIORE e risulta maggiormente frequente.

Non è nota quale sia la causa di questa differenza, tuttavia possiamo dire che fondamentale IL LOBO FRONTALE:

- sembra sia sempre e costantemente attivo, come un presidio di attività cerebrale.
- È sicuramente il lobo maggiormente sviluppato in senso filogenetico nell'uomo e ospita delle aree ASSOCIATIVE FONDAMENTALI PER LA ATTIVITÀ UMANA DI RELAZIONE e molto altro.

#### IL NUCLEO RETICOLARE DEL TALAMO:

La differenza tra i due stadi di attivazione sarebbe quindi NOTEVOLE non solo dal punto di vista della attività ma anche dal punto di vista della origine; è INTERESSANTE notare il fatto che IL NUCLEO RETICOLARE DEL TALAMO, nucleo che circonda quasi completamente la struttura del talamo stesso, sembra presenti UNA ATTIVITÀ DI COORDINAZIONE TRA I TRE STIMOLI:

- CORTICALE.
- TALAMICO.
- RETICOLARE.

Inducendo quindi i diversi stati di attività in risposta a diversi stimoli.

#### **L'ELETTROENCEFALOGRAMMA DEL BAMBINO:**

i tracciati registrati in un bambino sono molto differenti da quelli dell'adulto, diciamo che fino ai 5-6 anni di età, l'elettroencefalogramma si definisce IMMATURO, questo è legato al fatto che:

- il bambino non ha sviluppato alcune connessioni dendritiche.
- la mielinizzazione di numerose aree dell'encefalo non è completa.

Possiamo dire che complessivamente:

- ALLA NASCITA l'elettroencefalogramma si caratterizza per una attività mista senza frequenze dominanti ma caratterizzata dalla presenza di onde DELTA E THETA POLIMORFE E DI BASSO VOLTAGGIO. In questa fase della vita del bambino sono caratteristici:
  - il sonno DESTRUTTURATO.
  - Una attività di sonno REM, a frequenze quindi DESINCRONIZZATE, opposte alle onde delta e theta della veglia in questo caso.
- DAI TRE AI DODICI MESI DI VITA la modalità DELTA prende il sopravvento, si tratta di onde ampie a bassa frequenza ed alto voltaggio: si tratta del ritmo tipico del sonno profondo nell'adulto. Comincia a comparire una attività ALFA NELLE REGIONI PARIETOOCIPITALI. Dal terzo mese di vita in poi il SONNO COMINCIA A STRUTTURARSI in modo SIGNIFICATIVO: diminuisce il sonno REM e incrementa il sonno NON REM.
- DAI DUE AI CINQUE ANNI DI ETÀ il ritmo dominante risulta IL RITMO THETA, sembra un ritmo caratterizzato da alto voltaggio e da bassa frequenza. L'attività alfa nelle regioni parietocorticali permane in ogni caso molto significativa.

Con il sesto anno di vita la attività alfa diviene dominante e si stabilizza in modo completo intorno ai 10 anni di età.

#### **I POTENZIALI EVOCATI:**

Un POTENZIALE EVOCATO è un risposta elettrofisiologica dell'organismo ad una stimolazione di vie o terminazioni nervose; tutti gli stimoli provenienti dall'esterno che agiscono su recettori e quindi su vie nervose sono in grado di provocare queste registrazioni. Mentre

l'elettroencefalogramma registra la attività in diversi casi comportamentali, i potenziali evocati o PE si attivano a seguito di stimoli specifici, tattili, visivi o simili.

#### **L'AVERAGING:**

normalmente un potenziale evocato standard NON RISULTA FACILMENTE REGISTRABILE IN TERMINE DI ATTIVITÀ ELETTRICA in quanto presenta una AMPIEZZA NON DISSIMILE DA QUELLA DELLE NORMALI E CASUALI ATTIVITÀ CORTICALI: di fatto il singolo potenziale evocato viene sommerso dall'elettroencefalogramma normale. Per poter isolare in termini elettrici di un singolo PES si utilizza L'AVARAGING: si sfrutta la SOMMAZIONE DI DECINE DI STIMOLI IN FASE TRA LORO, evocati cioè da uno stesso stimolo ripetuto, PER ELIMINARE PROGRESSIVAMENTE IL RUMORE DI FONDO e rendere maggiormente attendibile la misurazione. Ricordiamo che:

- maggiore è il numero di stimolazioni prese in considerazione, maggiore è la attendibilità e la precisione della risposta.
- Generalmente qualche centinaio di stimoli, nell'ordine di 300, è sufficiente a generare una registrazione utilizzabile.

#### **LA REGISTRAZIONE:**

la registrazione del potenziale evocato si può eseguire con un elettrodo posto a livello del VERTEX o con un cuffia di elettrodi tramite un normale apparecchio di registrazione elettroencefalografico. Normalmente la registrazione di un potenziale evocato CONSENTE LA VISUALIZZAZIONE DI TUTTE LE STAZIONI CORRELATE ALLA VIA SPECIFICAMENTE STIMOLATA sia essa tattile, visiva o uditiva.

#### **LE CARATTERISTICHE DEL POTENZIALE EVOCATO:**

il potenziale evocato viene normalmente indicato:

- con un lettera N se negativo, rivolto verso l'alto.
- Con una lettera P se positivo, rivolto verso il basso.

accompagnata da un numero che INDICA LA LATENZA: il tempo che intercorre tra lo stimolo immesso e la risposta ottenuta.

#### **UTILITÀ DEI POTENZIALI EVOCATI:**

i potenziali evocati possono essere utilizzati:

- in ANESTESIA consentono di monitorare la attività profonda dell'anestetico. In questo caso si utilizza soprattutto il POTENZIALE EVOCATO ACUSTICO O BAEP (brain acoustic evoked potential): le vie acustiche attraversano la FORMAZIONE RETICOLARE BULBO PONTO MESENCEFALICA la cui attività RISULTA CRITICA PER LA ANESTESIA.
- PARALISI: è possibile evocare dei PE somatici a livello di diverse estremità e valutare quale sia la differenza in termini di attivazione elettrica.
- LESIONI DELLE VIE VISIVE che possono essere tramite appositi POTENZIALI EVOCATI evidenziate e localizzate.

#### **LA LATENZA E I FENOMENI COGNITIVI:**

sulla base della latenza che intercorre tra lo stimolo e il potenziale evocato possiamo distinguere:

- PE con latenza sotto i 100ms che presentano natura UNICAMENTE SENSITIVA.
- PE con latenza sopra i 100ms che presentano natura COGNITIVA.

La differenza tra questi due fenomeni diviene significativa nel momento in cui si cerchi di studiare

tramite i PE fenomeni di DEMENZA o di ALTERAZIONI DELLO STATO DELLA COSCIENZA IN GENERALE.

### **LATENZA DEI POTENZIALI EVOCATI:**

#### LA N1 O LATENZA DI 100ms:

si tratta di un'onda positiva che si registra dopo 100 millisecondi dalla induzione dello stimolo, fondamentalmente possiamo dire che sembra sia associata ad UNA PREATTIVAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO IN RISPOSTA AD UNO STIMOLO NUOVO; questo sembra avvalorato dal fatto che:

- risulta modulabile sulla base di diversi stati di conoscenza di quanto accade, per esempio se lo stimolo è atteso, la latenza varia.
- Tende a diminuire se lo stimolo diviene ripetitivo, se lo stimolo muta a parità di condizione, si ripresenta sempre uguale.

#### LA P3 O LATENZA DI 300ms:

Lo sviluppo di un onda a lunga latenza dopo 300 ms da uno stimolo è indicativa della attività cerebrale di connessione, tale latenza normalmente varia in funzione dell'età, tende ad aumentare:

- nelle persone anziane.
- Nelle persone affette da demenza o da disturbi cognitivi.

Può essere utilizzato come un marker precoce per la diagnosi di demenza.

#### LA N4 O LATENZA A 400ms:

si tratta di un'onda associata a formulazioni semantiche errate: normalmente un individuo nell'eseguire una frase presenta un'onda terminale di tipo P560 positiva dopo 560 secondi dal termine della frase, se l'individuo inserisce al termine della frase una PAROLA SBAGLIATA si scatena un'onda di tipo N400. Quest'onda:

- si manifesta in realtà se l'errore intercorre in qualsiasi punto della frase.
- Si manifesta in modo differente a seconda della categoria cui appartiene la parola errata: sbagliare un articolo o una preposizione provoca onde di tipo N400 di minima o inavvertibile intensità, verbi e nomi invece evocano risposte considerevoli.
- Incongruenze di tipo singolare-plurale o relative ai tempi verbali scatenano l'onda N400.

### ATTIVITÀ DI CALCOLO:

tramite appositi sistemi di misurazione e confronto è stato possibile determinare che una operazione di CALCOLO a seconda della propria difficoltà evoca risposte elettriche differenti nelle diverse aree dell'encefalo.

#### ONDA P2 O LATENZA A 200ms:

si tratta di una delle onde evocate dalla stimolazione tramite BAEP in sala operatoria.

### **I DIVERSI TIPI DI POTENZIALI EVOCATI:**

i potenziali evocati possono essere classificati sulla base della natura della stimolazione in:

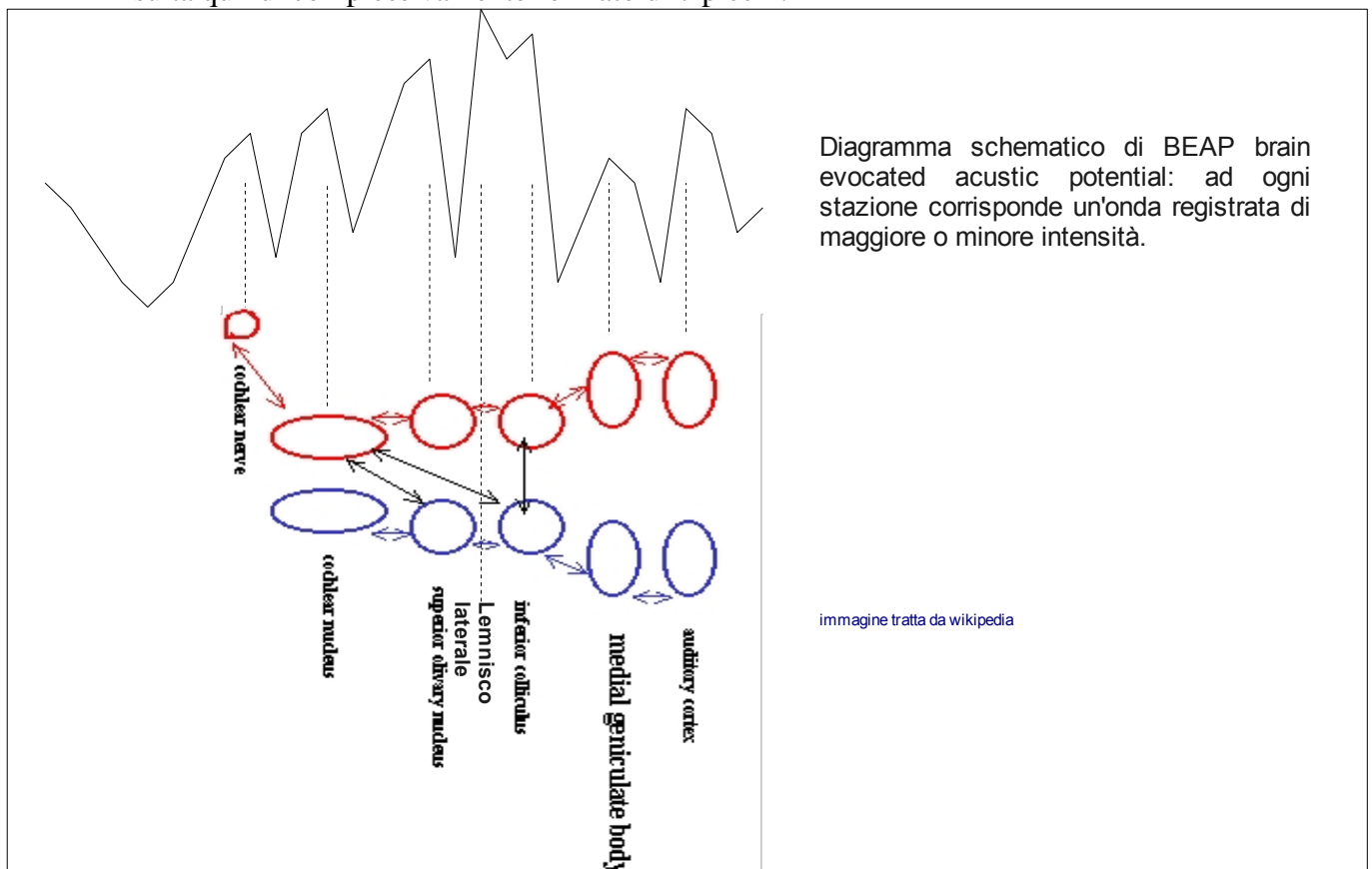
- PEM o motorio.
- PES o somatosensoriale.
- PEA o acustico.
- PET o trigeminale.
- PEAB o acustico del tronco encefalico.
- PESP o del midollo spinale.
- PEV o visivo.

### IL BAEP o BRAIN ACUSTIC EVOCATED POTENTIAL:

si tratta di un potenziale utilizzato in vari modi, sicuramente uno dei più noti, in particolare possiamo dire che risulta utile:

- nella valutazione dello stato di anestesia di un paziente dove:
  - una eccessiva inibizione del BAEP può essere molto grave in quanto può portare alla morte del paziente.
  - Una attivazione del BAEP in maniera eccessiva indica che l'anestesia non è abbastanza profonda.
- Nella valutazione della funzionalità del sistema uditivo: **OGNI PICCO DEL BAEP CORRISPONDE AD UNA SPECIFICA STAZIONE DELLE VIE UDITIVE:**
  - nervo acustico.
  - Nucleo cocleare.
  - Complesso olivare superiore.
  - Lemnisco laterale.
  - Collicolo inferiore.
  - Corpo genicolato mediale.
  - Corteccia.

Risulta quindi complessivamente formato di 7 picchi.



### IL RISULTATO:

È possibile testare la bontà di questo sistema tramite un esperimento specifico di registrazione elettroencefalografica sotto sedazione: si registra con una serie di elettrodi selezionando una specifica onda associata al BAEP, LA P2, si selezionano cioè tutte le componenti a 200ms dal PE. I



diversi elettrodi presenti sulla cuffia sono in grado DI DETERMINARE QUALI SIANO LE AREE MAGGIORMENTE ATTIVE IN UNO STATO DI VEGLIA in risposta al PAEB: si tratta delle aree temporooccipitali ovviamente associate alle corteccie uditive e associative.

È possibile a questo punto valutare come l'anestetico influisca su questa attività:

- SOMMINISTRAZIONE DI UN ANSIOLITICO COME IL MIDAZOLAN: il paziente entra in preanestesia e il midazolam stimola la attività GABAERGICA inibendo i neuroni encefalici. La attività registrata diminuisce nettamente.
- SOMMINISTRAZIONE DI RO O FLUMEZENIL 0,5mg: si tratta di un farmaco antagonista del MIDAZOLAN che risveglia il paziente; la attività TORNA AD ESSERE NORMALE.

Tutto questo è possibile grazie alla attività rapida di confronto tra i diversi elettrodi che il computer è in grado di eseguire e TRADURRE IN COLORI.

## IL SONNO E LA VEGLIA:

IL SONNO è un evento ciclico regolato fundamentalmente da due processi distinti:

- IL PROCESSO C O SEGNAPASSI di dipendenza del nucleo SOPRACHIASMATICO fondamentale per la percezione e la regolazione dei ritmi circadiani. In particolare:
  - a luce bassa si ha un decremento della attività di tale nucleo.
  - a luce alta si ha un incremento della attività di tale nucleo.

A seguito della lesione sperimentale di questo nucleo, l'animale perde completamente la regolazione dei propri cicli sonno-veglia.

- IL PROCESSO S O ESECUTORE, di dipendenza di processi di ESECUZIONE E REGOLAZIONE COMPLESSI che comprendono.
  - Circuiti BULBOPONTOMESENCEFALICI DIENCEFALICI E CORTICALI coinvolti nei processi di SINCRONIZZAZIONE E DESINCRONIZZAZIONE DELL'ELETTROENCEFALOGRAMMA.
  - Vie neurochimiche specifiche associate a neurotrasmettitori quali:
    - noradrenalina.
    - Serotonina.
    - Acetilcolina.

Questi circuiti sono in ogni caso di localizzazione SOPRASEGMENTARIA. Si tratta di processi complessi a livello dei quali si possono inserire in modo molto significativo stati di ansia stati di depressione o afferenze provenienti dal mondo esterno.

Possiamo dire che IL SONNO DIPENDE DA UN OSCILLATORE CIRCADIANO SU CUI SI INSERISCONO FATTORI NEUROCHIMICI.

### STORIA DELLA RICERCA SUL SONNO E LA VEGLIA:

Paplov fu il primo ad affermare che il sonno è un fenomeno attivo legato a meccanismi di inibizione corticale di origine endogena: la tesi in questione era avvalorata dal fatto che un GATTO per stimolazione delle regioni talamiche si addormentava.

Kleitman<sup>1</sup> nel 1929 propose un modello differente basato sul sonno come FENOMENO PASSIVO, studiando animali DEAFFERENTATI tramite la recisione A LIVELLO MESENCEFALICO, il ricercatore realizzò che tra un animale deafferentato e uno anestetizzato la differenza risulta minima:

- presentano un encefalogramma molto simile.
- Presentano una miosi molto significativa.

RECIDENDO TUTTE LE AFFERENZE, comprese quelle trigeminali che si collocano al di sotto del collicolo, L'ANIMALE DORME, di conseguenza il sonno sarebbe un fenomeno passivo.

Fu Moruzzi a determinare che invece il sonno è un FENOMENO ATTIVO: Moruzzi fu lo scopritore della formazione reticolare. Il ricercatore studiò l'effetto di una recisione detta PREPARATO PONTINO PRETRIGEMINALE, un preparato cioè che ESCLUDE LE

<sup>1</sup> Kleitmann definì i tagli normalmente utilizzati nelle sperimentazioni in modo differente per mettere in risalto la conseguenza dal punto di vista cerebrale del taglio stesso:

- il taglio INTERCOLLICOLARE o PREPARATO DECEREBRATO viene definito CERVELLO ISOLATO.
- Il taglio a livello di C1 O PREPARATO SPINALE ALTO viene definito ENCEFALO ISOLATO.

Giordano Perin; fisiologia II 24: il sonno

AFFERENZE TRIGEMINALI E SPINALI ma mantiene le strutture interposte tra i nuclei trigeminali e i collicoli; osservò che l'animale era in uno stato di VEGLIA COSTANTE.

### **CENTRI DI CONTROLLO DEL SONNO:**

apparve chiaro dopo le esperienze di Moruzzi che i responsabili dei fenomeni di alternanza sonno veglia sono di fatto sotto il controllo di diversi centri e che uno di questi NON PUÒ CHE COLLOCARSI NELLA REGIONE INTERMEDIA ALLE DUE RECISIONI ESEGUITE.

Attraverso studi maggiormente approfonditi si scoprirono tre zone atte alla induzione del sonno:

- IPOTALAMO ANTERIORE.
- BULBO.
- NUCLEI INTRALAMINARI DEL TALAMO.

Questi nuclei sarebbero capaci di indurre una SINCRONIZZAZIONE DEI RITMI TALAMOCORTICALI e quindi onde di tipo DELTA.

E si individuarono due strutture associate alla induzione della veglia:

- IPOTALAMO POSTERIORE.
- FORMAZIONE RETICOLARE MESENCEFALICA, compresa appunto tra i due preparati studiati.

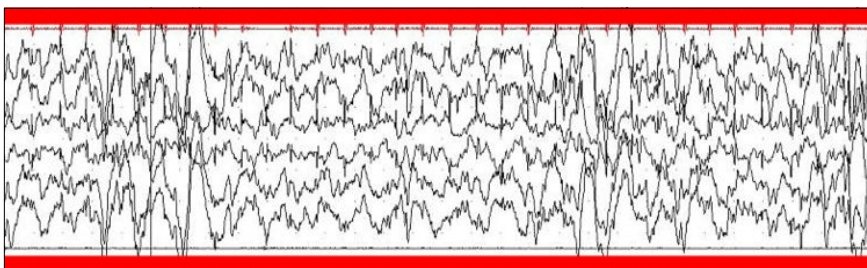
Queste strutture sarebbero in grado di indurre una DESINCRONIZZAZIONE DEI RITMI TALAMOCORTICALI e quindi onde di tipo GAMMA.

### **RITMI ELETTROENCEFALOGRAFICI DEL SONNO:**

il sonno si caratterizza per la presenza di fasi elettroencefalografiche abbastanza ben distinte tra loro, in particolare definiamo:

- STADIO 1 del preaddormentamento nel quale compiono ONDE THETA.
- STADIO 2, primo stato del sonno; si caratterizza per la presenza di onde particolari:
  - I FUSI DEL SONNO: si tratta di espressioni classiche del periodo di coordinazione dello stato di sonno dei nuclei talamici: si tratta di onde a forma di fuso per cui inizialmente incrementano in voltaggio per poi diminuire. Questi fusi sembra presentino anche una origine LIMBICO-FRONTALE e sembra siano fortemente influenzati dai diversi stati emotivi dell'individuo.
  - COMPLESSI K di cui non è chiara la origine.
- STADI 3 e 4 caratterizzati dalla presenza di ONDE DELTA, onde molto ampie e poco frequenti: durante questo stadio la corteccia è in uno stato particolare per cui il ritmo DELTA è il ritmo del SONNO PROFONDO. In una situazione normale viene raggiunto dopo circa 70 minuti.

CALO DEL TONO MUSCOLARE si ha una IPOTONIA mai una ATONIA.



Elettroencefalogramma di una normale fase di sonno NON REM, si nota molto bene la attività SINCRONIZZATA con onde ampie e a bassa frequenza.  
immagine tratta da wikipedia

- STADIO REM: si caratterizza per un tracciato particolare associato a condizioni fisiche

peculiari:

- le onde sono ONDE AD ALTA FREQUENZA E BASSA INTENSITÀ simili a quelle della VEGLIA e per questo lo si definisce sonno paradossale.
- caduta del tono muscolare FINO AD UNA COMPLETA ATONIA.

Questo stato viene raggiunto dopo circa 90 minuti dall'addormentamento.

### **LA NARCOLESSIA:**

La narcolessia è una patologia cronica che si manifesta generalmente nella adolescenza e caratterizzata da una improvvisa e incontrollata sonnolenza DIURNA, in particolare si caratterizza per:

- episodi di 10-20 minuti di sonno a seguito dei quali l'individuo è momentaneamente rinvigorito.
- Paralisi negli stati di preaddormentamento e di sonno.

la narcolessia si caratterizza per un addormentamento repentino e con l'ingresso immediato dell'individuo nella FASE REM: si registra una IMMEDIATA ATONIA e una ATTIVAZIONE DELLA CORTECCIA CEREBRALE in ONDE DI SONNO PARADOSSO. Per questo motivo il colpo di sonno per queste persone è molto pericoloso: con l'addormentamento queste persone perdono immediatamente il tono muscolare e in situazioni di emergenza, come un colpo di sonno alla guida, non sono in grado di reagire.

### **LA ALTERNANZA DELLE FASI DEL SONNO:**

Le fasi del sonno si susseguono:

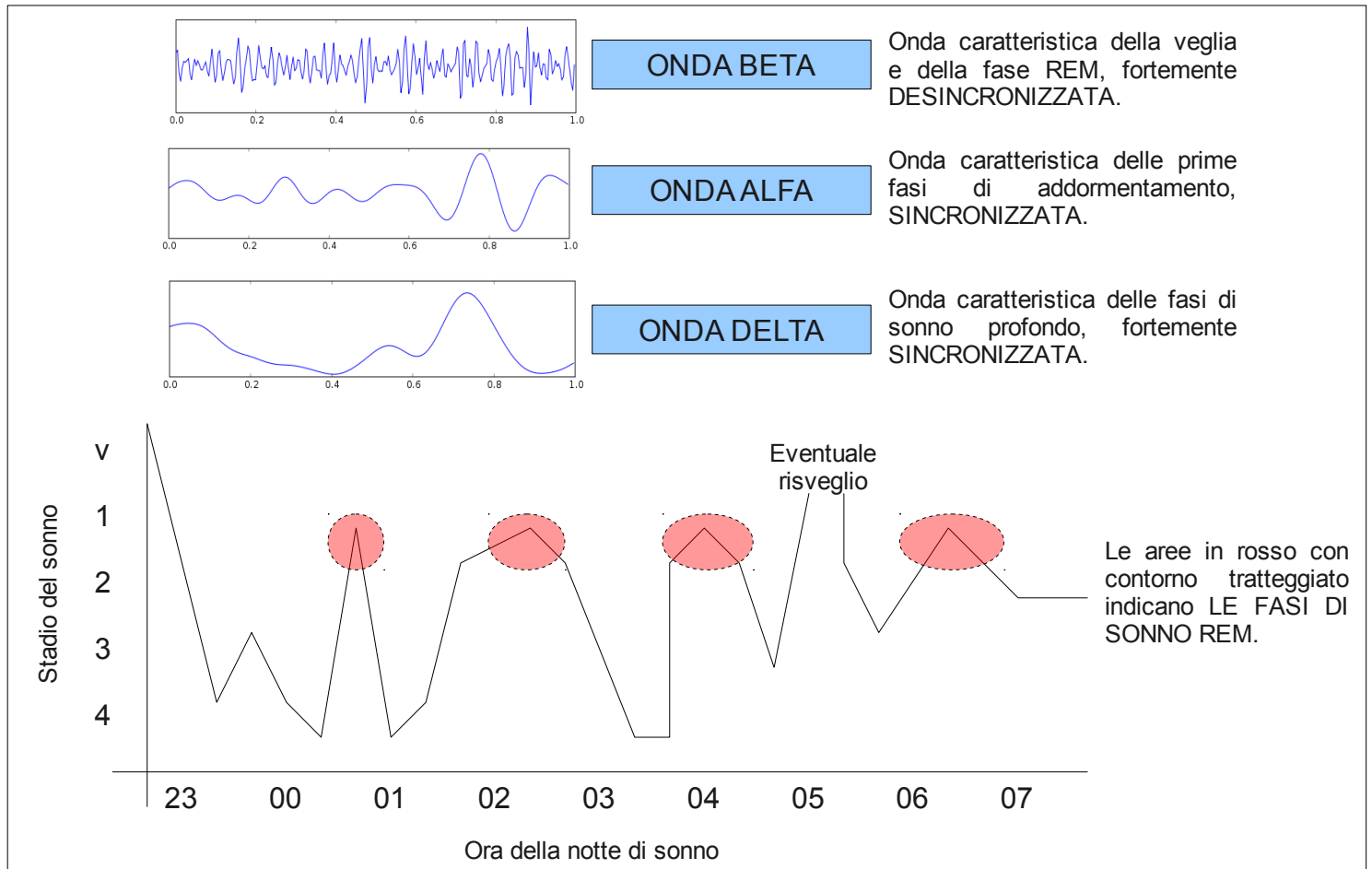
- prima in crescendo, dalla fase 1 di preaddormentamento alla fase 4 di sonno profondo.
- Prima di decrescendo dalla fase 4 alla fase 1.
- dalla fase 1 l'individuo non si risveglia ma ENTRA NELLA FASE REM.

Le fasi del sonno non sono associate in modo così stretto alla attività ONIRICA:

- IL 75% DEI SOGNI AVVENGONO NELLA FASE REM durante la quale la corteccia è molto attiva.
- IL 25% DEI SOGNI AVVIENE NELLE FASI NON REM quando la CORTECCIA NON È ATTIVA DAL PUNTO DI VISTA ELETTROENCEFALOGRAFICO. Durante queste fasi si possono avere:

- SONNAMBULISMO.
- PARLARE NEL SONNO.
- PAVOR NOCTURNUS.

proprio in quanto non è presente ATONIA ma IPOTONIA.



### SOSTANZE CHE INFLUSCONO SULLA ATTIVAZIONE DEI RITMI DEL SONNO:

le sostanze capaci di influire sulla attività dei cicli sonno veglia sono numerose, ma sicuramente ricordiamo due molecole particolarmente note e assunte nella vita di tutti i giorni:

- LA CAFFEINA che essendo simile alla adenosina compete con essa: stimola la apertura dei canali al calcio e quindi la ATTIVAZIONE DELLE CELLULE DELL'ENCEFALO sia in senso vasocostrittivo, molto sfruttato per la analgesia del mal di testa, sia in senso attivatorio in generale.
- LA NICOTINA è uno stimolante, stimola i recettori NICOTINICI della ACETILCOLINA aprendo quindi un canale al potassio che provoca una DEPOLARIZZAZIONE CELLULARE. Sembra inoltre che la NICOTINA abbia la capacità di stimolare la attività DOPAMINERGICA ENCEFALICA.

### IL SONNO NEL BAMBINO:

come accennato il sonno del bambino si struttura a partire dalla quindicesima settimana in poi, il bambino appena nato presenta un sonno FORTEMENTE DESTRUTTURATO molto probabilmente a causa di FENOMENI DI MIELINIZZAZIONE: IL NUCLEO

Giordano Perin; fisiologia II 24: il sonno

SOPRACHIASMATICO, fondamentale per lo sviluppo di questo tipo di processi di coordinazione circadiano, si mielinizza unicamente dopo 15 settimane.

Il sonno REM sembra inoltre che giochi nel bambino il ruolo molto significativo di INCREMENTARE LA PROLIFERAZIONE DELLE SINAPSI E DI INCREMENTARE LO SVILUPPO DEI DENDRITI, aspetto fondamentale per lo sviluppo dell'encefalo del neonato.

**IL SONNO SISMICO:**

il sonno sismico è il sonno che si registra in modo DISARTICOLATO GIÀ DAL SESTO MESE DI VITA INTRAUTERINA: si tratta di un sonno a metà tra il sonno REM e il sonno NON REM, viene definito in questo modo in quanto è irregolare, cioè si sincronizza e desincronizza in modo imprevedibile.

**IL SONNO REM:**

Il sonno REM o rapid eye movement è un sonno molto particolare dal punto di vista della attività elettrica: si caratterizza infatti per un tracciato elettroencefalografico DA VEGLIA con onde di tipo tipicamente BETA.

**LA GENESI DEL SONNO REM:**

l'origine del sonno REM è da imputarsi a particolari strutture neuronali che si collocano a livello della formazione reticolare PONTINA: in questa regione si collocano dei neuroni di grandi dimensioni capaci di innescare ONDE PGO o PONTO-GENICOLO-OCCIPITALI capaci di innescare i meccanismi del SONNO REM; si tratta di onde:

- monofasiche negative di 100-200  $\mu$ V di ampiezza.
- Compaiono prima di tutti gli altri eventi correlati al sonno REM.
- Si registrano nel PONTE, nel GENICOLATO LATERALE e nella CORTECCIA OCCIPITALE.

le fasi di innesco della fase REM sono di dipendenza della formazione reticolare BULBOPONTINA in particolare del PONTE: da queste aree originano delle ONDE DI STIMOLAZIONE E ATTIVAZIONE DI AREE CORTICALI MOLTO IMPORTANTI. In questa regione possiamo dire si collocano due gruppi neuronali differenti definibili come REM ON e REM OFF<sup>2</sup>.

**I NEURONI REM ON O NEURONI GIGANTOCELLULARI DEL PONTE:**

si tratta di neuroni responsabili dell'innesco delle onde PGO, in particolare è stato dimostrato che si tratta di neuroni:

- ATTIVI NELLA FASE DI SONNO.
- INATTIVI NELLA FASE DI VEGLIA.

queste cellule si collocano in tre regioni distinte tra loro ma strettamente correlate:

- FTG o area gigantocellulare del tegmento pontino: questi neuroni incrementano la loro scarica in frequenza nel periodo che precede l'innesco del sonno REM.

---

2 Il sonno REM è molto probabilmente un FENOMENO VITALE, questa intuizione deriva da esperimenti su soggetti volontari:

- LA INTERRUZIONE SPERIMENTALE DEL SONNO REM PER UNA NOTTE porta sensazioni spiacevoli e genera nella notte successiva un RADDOPPIO DEL NUMERO DELLE FASI REM.
- LA INTERRUZIONE SPERIMENTALE DEL SONNO REM PER DUE IN SUCCESSIONE PORTA IL SOGGETTO A RITIRARE LA SUA DISPONIBILITÀ.

Non sono quindi mai stati fatti test di durata superiore alle due notti, tuttavia si pensa che la privazione del sonno REM possa risultare alla lunga fatale in questi individui.



Giordano Perin; fisiologia II 24: il sonno

- FTC o tegmento centrale: questi neuroni aumentano progressivamente la loro attività durante il sonno fino a raggiungere un picco durante la fase REM.
- TRC o nucleo reticolare tegmentale molto meno coinvolti nella fase del sonno REM o in altre fasi del sonno.

Questi neuroni utilizzano come NEUROMEDIATORE LA ACETILCOLINA: si tratta del neurotrasmettitore tipico della VEGLIA e proprio per questo probabilmente sono capaci di DESINCRONIZZARE LA ATTIVITÀ ELETTROENCEFALOGRAFICA.

#### I NEURONI REM OFF:

si tratta di neuroni che decrementano la loro frequenza di scarica nel momento in cui sia innescata la fase REM del sonno, in particolare si tratta di neuroni appartenenti ai nuclei:

- DEL LOCUS CERULEUS.
- DEL RAPHE.

Questi neuroni sfruttano dal punto di vista della neurotrasmissione rispettivamente NORADRENALINA E SEROTONINA.

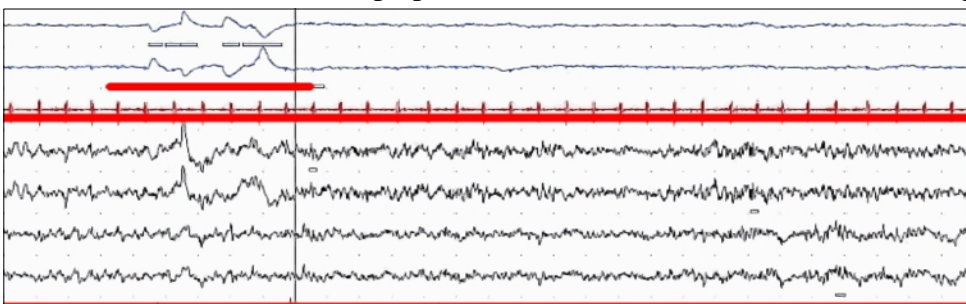
#### CIRCUITI TRA NEURONI REM ON E REM OFF:

possiamo dire che fondamentalmente:

- DURANTE LA VEGLIA e LE FASI DI SONNO NON REM I NEURONI REM OFF INIBISCONO ATTIVAMENTE I NEURONI REM ON impedendo l'instaurarsi del sonno paradossale.
- DURANTE IL SONNO REM al contrario L'ATTIVITÀ DEI NEURONI REM OFF VERREBBE MENO consentendo ai neuroni REM ON DI ESERCITARE LA LORO INFLUENZA IN SENSO SIA ASCENDENTE CHE DISCENDENTE.
- I neuroni REM ON presentano CAPACITÀ DI ATTIVAZIONE RISPETTO AI NEURONI REM OFF che portano abbastanza rapidamente (un tempo variabile da 5 minuti a 20 minuti nell'uomo) all'esaurirsi della fase REM stessa.

#### I MOVIMENTI OCULARI:

l'innescare dei movimenti oculari da parte delle onde PGO è legato chiaramente ad una attivazione dei nuclei OCULOMOTORI delle regioni del ponte, E INSORGONO ANCOR PRIMA DELLA ATTIVAZIONE ACETILCOLINERGICA CORTICALE. Questa particolare tempistica suggerisce una spiegazione alternativa dei fenomeni del sogno: IL SOGNO SAREBBE INNESCATO DAL MOVIMENTO OCULOMOTORIO che STIMOLANDO LE AREE CORTICALI ATTE ALLA VISIONE, connesse con quelle della MEMORIA, evocherebbe IMMAGINI. Questo peculiare circuito sarebbe attivato dal fatto che normalmente l'occhio risulta attivo nei fenomeni di visione e una sua attivazione a palpebre serrate stimola l'evocazione di immagini.



Elettroencefalogramma di una FASE REM che segue ad una fase di sonno 1. Nella parte superiore si può vedere l'innescare del meccanismo oculomotore PRECEDENTE all'innescare della fase REM DESINCRONIZZATA.

immagine tratta da wikipedia

### **LA DURATA DELLA FASE REM:**

la durata delle diverse fasi REM nel corso della notte è molto differente, ricordiamo che:

- la durata della prima fase è di 5 minuti.
- La durata dell'ultima fase è di 20 minuti.

La fase REM è una fase del sonno caratteristica degli ANIMALI A SANGUE CALDO e che si verifica all'incirca due o tre volte per notte. Il sonno REM si caratterizza, come accennato in precedenza, per una ATONIA COMPLETA DAL COLLO IN GIÙ: questa inibizione totale dei movimenti risulta legata alla attività del AL LOCUS CERULEUS NORADRENERGICO<sup>3</sup>.

L'atonìa in questione non ATTACCA I NERVI CRANICI: il soggetto è capace di muovere i muscoli mimici e i muscoli di dipendenza dei nervi cranici, questo è dimostrato anche dall'insorgenza spontanea dei RAPID EYE MOVEMENTS caratteristica di questa fase del sonno.

### **LA TEMPESTA NEUROVEGETATIVA DELLA FASE REM:**

durante LA FASE DEL SONNO REM si modificano in modo molto significativo numerosi e differenti parametri vitali e diverse attività elettriche, in particolare si assiste a:

- LA DESINCROINZZAZIONE DEL TRACCIATO ELETTROENCEFALOGRAFICO: si tratta di una desincronizzazione che dà al tracciato un aspetto molto simile a quello della VEGLIA come accennato in precedenza. Ricordiamo che:
  - le vie ASCENDENTI che attivano questi fenomeni sono le medesime che attivano le funzioni corticali al risveglio.
  - I RECETTORI coinvolti sono RECETTORI COLINERGICI ma che:
    - nella veglia sono prevalentemente di tipo M3.
    - Nel sonno REM sono principalmente di tipo M1 E M2.
- CADUTA DEL TONO POSTURALE fondamentalmente si tratta di una perdita totale del tono muscolare dal collo in giù. Ricordiamo che:
  - la perdita del tono è da imputarsi ai neuroni del LOCUS CERULEUS.
  - I processi inibitori diretti al MIDOLLO SPINALE si possono classificare in:
    - TONICI di durata dell'intero periodo del sonno paradossale.
    - FASICI associati invece alla attività dei movimenti oculari.
  - I processi inibitori capaci di generare la atonia sono duplici:
    - sulle FIBRE SENSITIVE DI TIPO IA tramite una azione inibente presinaptica.
    - sulle FIBRE MOTRICI tramite una azione inibente a livello postsinaptico diretta al MOTONEURONE SPINALE.

Il sonnambulismo, quindi, avviene UNICAMENTE NELLE FASI DI SONNO NON REM ASSOCIATE AL SOGNO<sup>4</sup>.

- MOVIMENTI OCULARI RAPIDI, si tratta della componente caratteristica di questo tipo di sonno, risulta innescata da ATTIVITÀ COLINERGICHE REGistrate A LIVELLO DI:
  - aree pontine essenziali al sonno REM.
  - Nuclei vestibolari mediali.
  - Collicoli superiori.

3 Nel momento in cui sia bloccato il locus ceruleus, farmacologicamente o a causa di lesioni, i muscoli si attivano e il soggetto si muove nel sonno e insegue potremmo dire le immagini che vede nel sonno.

4 Il pericolo del sonnambulismo è che l'individuo durante una fase di sonno NON REM cominci a camminare e cadendo nella fase REM perdendo il tono muscolare e posturale cada al suolo.



- Corteccia visiva.
- Aree premotorie.
- **MODIFICAZIONI DEI SISTEMI SENSORIALI:**
  - incremento della attività delle vie VISIVE soprattutto a livello del CORPO GENICOLATO LATERALE in associazione anche con le ONDE PGO.
  - Incremento della attività del TALAMO SPECIFICO in particolare di alcuni nuclei ad esso associati: non si tratta di meccanismi legati ad un incremento delle afferenze sensitive che sono in questo caso INIBITE PRESINPTICAMENTE DAL LOCUS CERULEUS ma di una attività INnescata dai centri REM ON STESSI.
- **MODIFICAZIONI VEGETATIVE:**
  - **APPARATO CARDIOVASCOLARE:** si osserva durante il sonno in generale ma ancora di più durante le fasi di REM un **DECREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA** e un **DECREMENTO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA**. Queste peculiari attività sono associate ad una inibizione dei centri **SIMPATICI** cardiovascolari cui consegue:
    - una inibizione del tono muscolare arteriolare.
    - Una inibizione della attività cardiaca.**PUÒ DIVENIRE MOLTO PERICOLO PER SOGGETTI CARDIOPATICI** a causa della eventuale comparsa di **ARITMIE** potenzialmente letali.
  - **MODIFICAZIONI RESPIRATORIE** che in questo caso risultano nettamente differenti nelle fasi del sonno REM e in quelle del sonno NON REM:
    - nel **SONNO NON REM** la attività respiratoria **RISULTA CONTROLLATA UNICAMENTE DAL SISTEMA AUTOMATICO-METABOLICO** per cui la **FREQUENZA RESPIRATORIA SI RIDUCE** anche se rimane sempre costante: questo particolare calo della attività, che non è da imputarsi ad un calo della anidride carbonica che anzi risulta lievemente aumentata, sembra sia associato ad **UNA INIBIZIONE DA PARTE DI AREE REM ON SUI CENTRI RESPIRATORI**.
    - Nel **SONNO REM** la attività respiratoria risulta:
      - superficiale.
      - Irregolare.Questo è dovuto in parte alla **IPOTONIA** (e non atonia in questo caso) **MUSCOLARE** generata dal **LOCUS CERULEUS** sulle strutture muscolari freniche e intercostali, aumenta inoltre per il medesimo motivo la resistenza delle vie aeree.
  - **MODIFICAZIONI DEL FLUSSO CEREBRALE:** il flusso cerebrale aumenta durante le fasi di sonno in generale ma ancora di più durante la fase REM durante la quale può anche risultare specificamente associato a dare aree. In ogni caso vale **IL PRINCIPIO DI AUTOREGOLAZIONE DEL CIRCOLO CEREBRALE CHE PREVALE** in caso di aumento o decremento della pressione, **SUGLI EFFETTI ASSOCIATI AL SONNO**. Alcune alterazioni caratteristiche di questo flusso possono essere significative:
    - durante il sonno **DESINCRONIZZATO** incrementa la vascolarizzazione del **LOBO FRONTALE:** questo incremento può essere importante per lo sviluppo di alberi dendritici e di sinapsi a livello di quest'area particolarmente importante per l'essere umano in virtù delle sue proprietà associative soprattutto.

- Il consumo di OSSIGENO si presenta:
  - molto minore nella fase del sonno NON REM.
  - Minore rispetto allo stato di veglia, ma molto maggiore rispetto a quello dello stato NON REM durante la fase REM.
- MODIFICAZIONI DELLA ATTIVITÀ PUPILLARE che anche in questo caso si presentano differenti nel sonno REM e non REM:
  - nel sonno NON REM la pupilla va incontro a fenomeni di MIOSI per l'incremento della attività PARASIMPATICA.
  - Nel sonno REM la pupilla VA INCONTRO A DILATAZIONI FASICHE ASSOCIATE AI MOVIMENTI OCULARI indotti dalle onde PGO.
- MODIFICAZIONI DEGLI ORGANI GENITALI comuni all'uomo e alla donna ma palesemente evidenti nell'uomo: soprattutto il fenomeno della erezione, utilizzato a livello clinico per distinguere tra disfunzioni erettili psicogene e organiche, sembra sia associato ad un incremento della attività parasimpatica periferica.

### **L'ONTOGENESI DEL SONNO REM:**

come accennato in precedenza:

- IL SONNO NON REM si rinviene anche in animali a sangue FREDDO.
- IL SONNO REM è presente unicamente negli animali A SANGUE CALDO.

Si pensa che possa aver assunto una particolare importanza in relazione alla attivazione di MECCANISMI DI TERMOREGOLAZIONE.

### EVOLUZIONE DEL SONNO:

il sonno ha subito processi evolutivi notevoli fino a raggiungere la sua attuale strutturazione; sulla base dell'indice di encefalizzazione, cioè il rapporto tra peso del cervello e peso corporeo, possiamo dire che L'EVOLUZIONE DEL SONNO REM SEMBRA ESSERE UN FENOMENO MIGLIORATIVO per esempio si pensa associato a:

- incremento e proliferazione del neuropilo.
- eliminazione di informazioni rindondanti ed inutili.

LA DURATA DELLA FASE REM è molto differente nei diversi mammiferi:

- nell'uomo varia in lunghezza da 5 minuti della prima fase ai 20 dell'ultima.
- negli animali predati la lunghezza è molto breve per impedire che la atonia comprometta la capacità di fuga<sup>5</sup>.
- i mammiferi che vivono in acqua non possono andare incontro ad atonie durante il sonno, andrebbero a fondo per la mancanza della vescica natatoria: questi animali ALTERNANO GLI EMISFERI ENCEFALICI IN FASE REM per IMPEDIRE CHE UNA ATONIA TOTALE COMPROMETTA LA LORO ATTIVITÀ MUSCOLARE.

### IL SONNO REM COME FASE CONSUMATORIA:

considerando il sonno nel suo complesso come un ISTINTO è possibile determinare due fasi fondamentalmente:

- una fase APPETITIVA di preparazione che sarebbe la fase DI SONNO NON REM.

5 Il cavallo presenta un ritmo del sonno molto particolare: questo animale necessita di circa 3 ore di riposo al giorno, di queste solo una parte, 45 minuti, sono di sonno profondo, mentre le 2 ore e 15 rimanenti sono di sonno leggero, sonno caratteristico degli animali predati. Il cavallo, per la sua particolare conformazione fisica, tende in effetti a dormire in piedi fintanto che il suo sonno è leggero e vigile, ma nelle fasi di sonno profondo e REM è costretto a sdraiarsi.

- una fase **CONSUMATORIA** che sarebbe il sonno REM.

L'istintività e la necessità del fenomeno sarebbe **DIMOSTRATA DALLA NECESSITÀ DELL'UOMO AL SONNO REM** sperimentata attivamente su individui volontari come accennato in precedenza.

### **LE TEORIE SULLA FUNZIONE DEL SONNO REM:**

in linea generale possiamo attribuire due funzioni ben distinte al **SONNO REM** e al **SONNO NON REM**:

- **IL SONNO NON REM** sarebbe importante per restaurare le funzioni del corpo, per riposare le strutture muscolari per esempio.
- **IL SONNO REM** servirebbe a riposare e consolidare la attività della mente, sia in ambito mnemonico sia in ambito biochimico per esempio.

### TEORIE RELATIVE ALLA FUNZIONE DEL SONNO REM:

le teorie relative alla funzione del sonno REM sono molto diverse, in particolare ricordiamo:

1. **ELIMINAZIONE DI METABOLITI** prodotti durante lo stato di veglia e che devono essere smaltiti per il corretto funzionamento del sistema nervoso.
2. **MATURAZIONE DELLE SINAPSI** durante soprattutto:
  1. la vita **INTRAUTERINA** in forma di sonno
  2. i **PRIMI MESI E ANNI DI VITA** durante i quali la attività REM è molto considerevole. Questa teoria sarebbe avvalorata appunto dal fatto che il **BAMBINO PRESENTA FASI REM MOLTO CONSIDEREVOLI** mentre l'adulto e l'anziano molto meno.
3. **RIORGANIZZARE LE FREQUENZE DI SCARICA** alterate durante il sonno **SINCRONIZZATO**.
4. **MECCANISMO OMEOSTATICO DI RIPRESA DELLA ATTIVITÀ** successiva al periodo di **SONNO SINCRONIZZATO**.
5. **NELL'ANIMALE** potrebbe avere il ruolo di **RISVEGLIARE LA COSCIENZA E DI RENDERE POSSIBILE UN RIORIENTAMENTO NEL MONDO CIRCOSTANTE**, cosa chiaramente persa nell'uomo.
6. **ELIMINARE INFORMAZIONI RIDONDANTI E INUTILI** acquisite durante la attività diurna: per esempio le centinaia di fotogrammi al minuto assorbite dalla retina. Se così non fosse, **I NOSTRI CIRCUITI SI SATUREREBBERO IN FRETTA** e l'area 38 e le aree del lobo temporale in generale, non potrebbero accumulare nuovi ricordi. La cancellazione non è completa in ogni caso, ha una funzione potremmo dire di **OTTIMIZZAZIONE E DI ARCHIVIO** delle informazioni che possono poi essere richiamate da **INPUT ESTERNI**.
7. **ATTIVAZIONE DEI MECCANISMI DELLA MEMORIA** soprattutto nella **ATTIVAZIONE DI CIRCUITI RIDONDANTI FUNZIONALE ALLA TRASFORMAZIONE DELLA MEMORIA A BREVE TERMINE IN QUELLA A LUNGO TERMINE**. Questa teoria trova un riscontro nell'incremento della attività colinergica che, come sappiamo, è coadiuvante i fenomeni di memorizzazione **IPPOCAMPICI**.
8. **SCARICARE LE PULSIONI ISTINTUALI NELL'ADULTO** e fisiologiche nel bambino.
9. **PERMETTERE DI SOGNARE** dove il **SOGNO** indotto in questa fase può servire come:
  1. una attività di preparazione alle attività della vita reale.
  2. Fornire una soddisfazione di desideri e pulsioni inconsci.

3. Consentire l'accesso a ricordi o sensazioni obliate.
4. Produrre un migliore adattamento alla vita di veglia stimolando la RISOLUZIONE DI PROBLEMI EMOTIVI.

### **LE EMINOTTI E LA CICLICITÀ DEL SONNO:**

Come accennato in precedenza IL SONNO È UN FENOMENO CICLICO e COME TALE PRESENTA DELLE VARIAZIONI CICLICHE ASSOCIATE AD ATTIVITÀ ORMONALI E DI ALTRO TIPO.

#### **LE EMINOTTI:**

le ore di sonno normalmente spese da un individuo, generalmente 8 (dalle 23 alle 7) non sono tutte uguali tra loro, in particolare possiamo distinguere due EMINOTTI:

- PRIMA EMINOTTE dalle 23 alle 3.30.
- SECONDA EMINOTTE dalle 3 e 30 alle 7 circa.

come accennato le due eminotti non sono uguali tra loro dal punto di vista della CICLICITÀ, in particolare possiamo riconoscere:

- VARIAZIONI LEGATE ALLA ATTIVITÀ ONIRICA per cui:
  - nella prima eminotte i sogni sono associati a fatti reali generalmente avvenuti nel giorno precedente.
  - Nella seconda eminotte i sogni risultano MENO ADERENTI ALLA REALTÀ.
- VARIAZIONI DELLA ATTIVITÀ ORMONALE per cui:
  - L'ORMONE DELLA CRESCITA incrementa durante LA PRIMA EMINOTTE e sembra sia effettivamente inibito dallo stimolo luminoso.
  - L'ORMONE TIREOSTIMOLANTE E GLI ORMONI TIROIDEI PRESENTANO ANDAMENTO OPPOSTO:
    - il TSH raggiunge il suo picco a sera e diminuisce durante il sonno.
    - Gli ormoni TIROIDEI invece presentano andamento opposto.
  - IL TESTOSTERONE aumenta nella seconda fase della notte.
  - IL CORTISOLO incrementa durante la notte soprattutto NELLA SECONDA FASE fino a raggiungere un picco nelle prime ore dopo il risveglio.
  - LA MELATONINA ormone secreto dalla ghiandola pineale HA UNA CICLICITÀ ESTREMAMENTE ASSOCIATA AL CICLO SONNO VEGLIA: aumenta durante la notte e cala durante il giorno.
- VARIAZIONI DEL TIPO DI SONNO:
  - nella prima fase si raggiunge il sonno PROFONDO caratterizzato dal ATTIVITÀ ELETTRICA DELTA.
  - Nella seconda fase NON SI RAGGIUNGE MAI IL SONNO PROFONDO, la fase quattro non viene mai raggiunta e per questo motivo si è maggiormente suscettibili a rumori o simili.

LE DUE EMINOTTI FANNO QUINDI PARTE DI CICLI ORMONALI DIFFERENTI: è fondamentale una corretta gestione del ritmo sonno veglia in relazione alla salute: andare a dormire troppo tardi non consente di recuperare il sonno perso durante la fase precedente e, soprattutto nei bambini, è molto pericoloso in quanto INFICIA LA ATTIVITÀ DELL'ORMONE DELLA CRESCITA.

### **I TEMPI DEL SONNO:**

a seconda del diverso stadio della vita un individuo umano necessita di TEMPI DI SONNO DIFFERENTI, in particolare ricordiamo che:

- un BAMBINO NEONATO necessita di UNA GRANDE QUANTITÀ DI ORE DI SONNO, intorno alle 18 ore, di cui metà sono spese in FASE DI SONNO DESINCRONIZZATO.
- Un ADULTO necessita di circa 7-8 ore di sonno di cui 6 passate in fase NON REM e le restanti in fase REM.

La ciclicità delle diverse fasi è poi molto differente:

- IL NEONATO ha circa 28 cicli sonno veglia.
- L'UOMO ADULTO ha circa:
  - uno o due PERIODI di veglia.
  - 5-6 periodi di sonno SINCRONIZZATO.
  - 4-5 periodi di sonno DESINCRONIZZATO.

Sulla base delle ore di sonno spese durante la notte, possiamo distinguere due tipologie di individui:

- GLI SHORT SLEEPERS che dormono meno di 7 ore.
- I LONG SLEEPERS che dormono più di 7 ore.

Gli SHORT sleepers durante il giorno presenta una PERIODI PROLUNGATI DURANTE LA GIORNATA DURANTE I QUALI È POSSIBILE REGISTRARE UNA ATTIVITÀ ALFA O THETA, quindi parzialmente sincronizzata: questi individui quindi recupererebbero le ore di sonno perdute durante il giorno grazie a questi periodi.

### **ALTRI FATTORI NEUROCHIMICI E UMORALI COINVOLTI NELLA REGOLAZIONE DEL SONNO:**

i fattori UMORALI che possono influire con la attivazione e la induzione del sonno sono numerosi, in particolare ricordiamo:

- FATTORI COINVOLTI NELLA INDUZIONE DEL SONNO come il MURAMIL PEPTIDE O GLICOPEPTIDE S, sembra che questo fattore umorale:
  - sia prodotto in condizioni di AFFATICAMENTO e RIVERSATO NEL LIQUOR.
  - Agisca direttamente a livello della RETICOLARE INDUCENTE IL SONNO.

Questo fattore viene LIBERATO ANCHE DALLE MEMBRANE BATTERICHE e sarebbe il fattore capace di indurre quello stato di spossatezza tipico delle infezioni.

- FATTORI TIPICAMENTE PRODOTTI DURANTE IL SONNO si tratta di un complesso di peptidi tra cui si ricorda il DSIP fattore inducente il sonno sincrono (delta sleep inducing peptide).
- FATTORI SPECIFICI quali il VIP SOPRATTUTTO, si tratta di un peptide:
  - prodotto a livello DELL'APPARATO GASTROENTERICO ma MOLTO PRESENTE A LIVELLO ENCEFALICO.
  - Capace di INDURRE IL SONNO.

IL VIP CATALIZZA IL SANGUE NECESSARIO ALLA DIGESTIONE A LIVELLO DEGLI ORGANI PREPOSTI A QUESTA FUNZIONE: la stimolazione del sonno dopo il pasto avrebbe la funzione di incrementare il flusso di sangue all'apparato gastroenterico.

- FATTORI ASSOCIATI AL SISTEMA IMMUNITARIO tra cui sicuramente il più significativo è L'INTERLEUCHINA 1 O IL1, questo fattore:

- presenta attività PIROGENA.
  - Presenta una attività IPNOGENA PARTICOLARE:
    - STIMOLA IL SONNO SINCRONIZZATO.
    - INIBISCE IL SONNO DESINCRONIZZATO.
- Per questo motivo il sonno è durante la malattia tanto frequente e poco riposante.
- Viene stimolato attivamente dal MURAMIL PEPTIDE che quindi esercita parte della sua funzione anche tramite questo mediatore.

### **I NEUROTRASMETTITORI DEL SONNO E DELLA VEGLIA:**

I neurotrasmettitori coinvolti nei meccanismi del sonno sono numerosi, in particolare ricordiamo:

- IL SISTEMA SEROTONINERGICO partecipa in modo forte ai meccanismi del sonno-veglia; la ipotesi maggiormente avvalorata è la seguente: la serotonina viene LIBERATA DURANTE LA VEGLIA e INDUCE LA LIBERAZIONE DI UNO O PIÙ FATTORI IPNOGENI a loro volta responsabili della induzione del sonno. È secreta dal RAPHE MAGNO ed è coinvolta nei meccanismi di REM-OFF. DI FATTO HA POTERE IPNOGENO: somministrata tramite il latte materno induce il sonno nel bambino.
- LA ACETILCOLINA è coinvolta in generale nelle attività di DESINCRONIZZAZIONE:
  - nella VEGLIA ATTIVA grazie a recettori soprattutto M3.
  - Nel SONNO REM soprattutto grazie a recettori M1 E M2.Molto importante per la attività DELL'IPPOCAMPO e per il CONSOLIDAMENTO DELLA MEMORIA DURANTE LA NOTTE per esempio.
- LA DOPAMINA è legata ai fenomeni di risveglio principalmente, in particolare in relazione al nucleo accumbens; la dopamina:
  - tramite recettore D1 soprattutto è coinvolta nei meccanismi DI DESINCRONIZZAZIONE CORTICALE.
  - È caratteristicamente esaltata dall'uso delle droghe pesanti tra cui la COCAINA soprattutto.
- LA NORADRENALINA è il neurotrasmettitore tipicamente associato al LOCUS CERULEUS e quindi ai fenomeni REM OFF.
- IL GABA ha un effetto in generale inibente sullo stato di veglia: l'azione inibitoria sulla attività neuronale di questo neuromediatore ha la capacità di inibire in maniera generale LA ATTIVITÀ DEL SISTEMA NERVOSO. L'azione di questo trasmettitore è dimostrata per esempio dalla attività delle benzodiazepine, tipicamente ipnogene.
- ISTAMINA è tipicamente coinvolta nel RISVEGLIO.
- ADENOSINA è un neuromediatore associato all'affaticamento e in linea generale ha la capacità di incrementare lo stato di SONNOLENZA e di indurre IL SONNO.
- MELATONINA che, come detto in precedenza, ha la capacità di stimolare il sonno in relazione ai ritmi circadiani.

### **IL SOGNO:**

il sogno è fondamentalmente un PROCESSO ASSOCIATO, quantomeno per il 75%, ALLA FASE DI SONNO REM; le definizioni di sonno sono molto diverse tra loro, il sogno può essere interpretato come:

- UNA QUALSIASI ATTIVITÀ MENTALE CHE COMPARE NEL SONNO.

- UN FENOMENO ALLUCINATORIO si tratterebbe di una visione, una allucinazione che il soggetto avverte durante il sonno.
- STIMOLI INDOTTI DAL MOVIMENTO OCULARE; il sogno sarebbe un fenomeno indotto DAL MOVIMENTO OCULARE EVOCATO DALLE PGO: la percezione encefalica del movimento stimolerebbe la attivazione di fenomeni percettivi legati al risveglio di ricordi o di sensazioni.
- UN PRODOTTO DEL CERVELLO: l'encefalo sarebbe da solo, tramite la coattivazione tra corteccia e formazione reticolare DI ATTIVARE PROCESSI DI PRODUZIONE DI IMMAGINI e FANTASIE. Questa teoria spiegherebbe anche la capacità di evocare immagini ad occhi aperti.
- RIEMERSIONE DI EVENTI RIMOSSII: si tratta della teorie di Freud fondamentale; durante la notte la corteccia perde il controllo rispetto al SISTEMA LIMBICO e di conseguenza in questa fase riemergerebbero ricordi eventualmente repressi o rimossi in quanto eccessivamente provanti dal punto di vista emotivo. Dalla riemersione di questi ricordi potrebbero scaturire poi comportamenti PSICOTICI o simili.

### **DIVERSI TIPI DI SOGNO:**

il sogno presenta delle caratteristiche differenti nelle diverse fasi della notte, anzitutto ricordiamo che:

- il sonno REM risulta associato nel 79% dei casi ad un sogno.
- Il sonno NON REM risulta associato solo nel 7% dei casi ad un sogno.

Inoltre abbiamo sottolineato come IL CONTENUTO DEI SOGNI SIA VARIABILE NELLE DUE EMINOTTI dove la prima eminotte si caratterizza per la presenza di sogni di realistici, la seconda per sogni meno realistici.

### I SOGNI LUCIDI:

i sogni lucidi sono sogni che seppur interrotti da una veglia momentanea, vengono ripresi con il riaddormentamento: questo fenomeno avviene per sogni piacevoli e di fatto presenta una componente volontaria.

### IL SONNAMBULISMO:

il sonnambulismo AVVIENE IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE UNICAMENTE PER IL SONNO NON REM: durante il sonno REM la atonia BLOCCA LA POSSIBILITÀ DI MUOVERSI. Esperienze di lesioni o di blocco farmacologico del LOCUS CERULEUS, responsabile della atonia, portano alla registrazione di:

- MOVIMENTI ATTIVI per cui l'animale si muove e insegue il sogno che vede.
- APERTURA DEGLI OCCHI a seguito dell'inizio del sogno con la fase REM.
- ESPLORAZIONE DELL'AMBIENTE CIRCOSTANTE che avviene in modo particolare: il gatto per esempio ruota la testa verso destra e rivolge gli occhi a sinistra e viceversa.

### **LA MEMORIZZAZIONE DEL SOGNO:**

il sogno lascia una MEMORIA, le attività oniriche, anche se allucinatorie, lasciano delle tracce, tali tracce vengono ad estinguersi nell'arco di qualche giorno. La memorizzazione rispetto a fenomeni onirici in ogni caso:

- è molto variabile da persona a persona.
- È relativa a segmenti di sogno generalmente familiari anche se non esclusivamente.
- Sparisce nell'arco di qualche ora o giorno.

## GLI STATI DI COSCIENZA

È necessario tener presenti e distinti due concetti quando si parla di stati di coscienza:

1. **CRUDE CONSCIOUSNESS** o **VIGILANZA**: è una funzione selettiva dello stato di veglia che permette l'organizzazione di funzioni **PSICOLOGICHE DI BASE** quali:

1. attenzione.
2. Percezione.
3. Selezione delle esperienze sensoriali.
4. Memorizzazione.
5. Organizzazione del pensiero.

Si occupa di organizzare tutti i meccanismi di base della attività umana.

2. **DIFFERENTIATED CONSCIOUSNESS** o **COSCIENZA** che invece risulta coinvolta in fenomeni differenti:

1. consente la **ANALISI** e la **SINTESI** delle esperienze percettive.
2. Consente **L'INTEGRAZIONE DELLE ESPERIENZE PERCETTIVE CON IL PROPRIO INTERNO**.

Sarebbe quella coscienza che consente al soggetto **UMANO** di avere **COSCIENZA DI SE** e **DEL MONDO CHE LO CIRCONDA** come separati **E GLI CONSENTE DI ANALIZZARNE LE CARATTERISTICHE IN MANIERA OGGETTIVA**.

Resta ancora da chiarire in modo netto dove **LA CRUDE CONSCIOUSNESS** E **LA DIFFERENTIATED CONSCIOUSNESS** SI INCONTRINO PER DARE LUOGO AI **COMPLESSI FENOMENI DI INTEGRAZIONE** necessari a garantire il corretto funzionamento della mente umana.

### **L'IPOTESI CENTRENEFALICA:**

ipotesi proposta da **PENFIELD** E **JASPER** nel 1954: i due studiosi sostengono che la attività integrativa corticale sia sotto il controllo di strutture sottocorticali in particolare localizzate a livello

- della formazione reticolare del tronco.
- Dei nuclei talamici non specifici.
- Delle aree subtalamiche e ipotalamiche.

Tutte queste aree possono essere raggruppate nel termine **CENTRENEFALO**: un sistema a proiezione diffusa complessa capace di controllare l'attività della corteccia in modo significativo.

### **AREE COINVOLTE NEL CONTROLLO DEGLI STATI DI VEGLIA:**

le aree coinvolte nel controllo degli stati di veglia e della attenzione sarebbero quindi:

1. **LA FORMAZIONE RETICOLARE TRONCOENCEFALICA**: questa regione ha la capacità di controllare attivamente il sistema della attenzione e della veglia tramite complesse interazioni. Ospita nel suo complesso nuclei e gruppi di neuroni coinvolti in meccanismi fondamentali del sonno come il nucleo del Raphe, il locus ceruleus e i neuroni magnicellulari della reticolare.

E intesse relazioni **SIA ASCENDENTI CHE DISCENTI** con svariate parti del nostro sistema nervoso:

1. riceve afferenze fundamentalmente da tutti i sistemi sensoriali del nostro organismo, a partire delle regioni encefaliche fino alle regioni del midollo spinale.

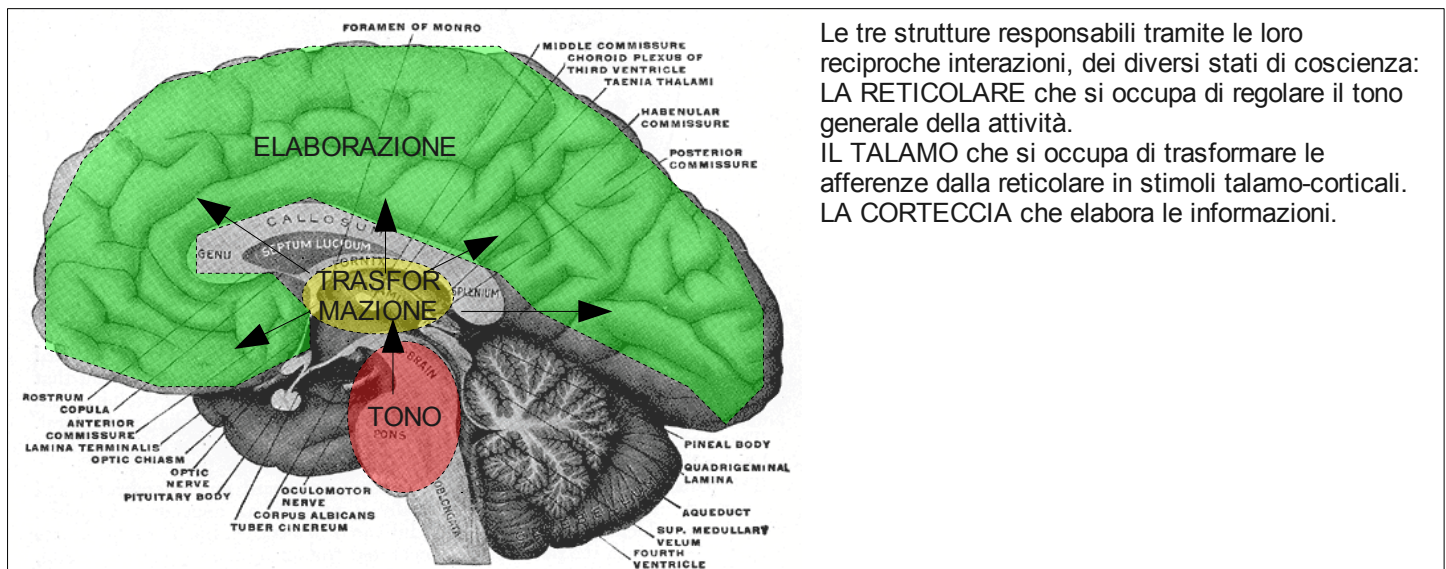




2. Invia efferenze ascendenti alle strutture TALAMOCORTICALI.
3. Invia efferenze discendenti alle strutture SPINALI DEI MOTONEURONI ALFA E GAMMA.

VARI DATI SPERIMENTALI DIMOSTRANO COME IL TONO DELLA RETICOLARE SIA FONDAMENTALMENTE PER IL MANTENIMENTO DI UNO STATO DI COSCIENZA.

2. IL TALAMO ha il compito fondamentale di TRASFORMARE UN IMPUT SENSORIALE, INTEGRARLO E CODIFICARLO PER TRASFERIRLO ALLA CORTECCIA CEREBRALE; questo si manifesta in modo molto evidente nella induzione dei diversi stati di sonno e veglia dal punto di vista elettroencefalografico: il talamo, e in particolare il nucleo RETICOLARE del talamo, coordina gli input in arrivo e li traduce in pattern di trasmissione TALAMOCORTICALI capaci di indurre diversi stati di coscienza.
3. LA CORTECCIA ha il compito di COORDINARE LE INFORMAZIONI IN ARRIVO DAL TALAMO e di TRADURLE IN UNO STIMOLO COSCIENTE EFFETTIVO; questo appare evidente ancora una volta negli stati di sonno e di veglia.



### **LIVELLO DI ATTIVITÀ E STATI DI COSCIENZA:**

Il livello di attività della corteccia, come accennato in precedenza, dipende fondamentalmente dalla attività dei diversi centri SINCRONIZZANTE e DESINCRONIZZANTE: maggiore è l'attività del primo, più il soggetto è indotto al sonno, maggiore è l'attività del secondo (con l'eccezione del sonno REM), più il soggetto tende alla veglia.

Possiamo dire che fondamentalmente:

- LA ATTIVAZIONE DEL SOLO SISTEMA DESINCRONIZZANTE si traduce in una tipica attività GAMMA dell'elettroencefalogramma: onde ad alta frequenza e di piccolo voltaggio che DENOTANO UNO STATO DI ATTENZIONE MOLTO ATTIVO.
- LA COATTIVAZIONE DI SISTEMI SINCRONIZZANTE E DESINCRONIZZANTE si traduce in una tipica attività ALFA-BETA delle elettroencefalogramma: onde desincronizzate ma con parziali attività sincrone inframmezzate. Dal punto di vista della attività cosciente il paziente è in VEGLIA TRANQUILLA.

- LA ATTIVAZIONE DEL SOLO SISTEMA SINCRONIZZANTE induce una attività di due tipi a seconda della diversa entità della attivazione:
  - attivazione normale induce un ritmo ALFA THETA CON SPINDLE DEL SONNO tipico di uno stato di addormentamento leggero.
  - Attivazione consistente induce un ritmo DELTA caratterizzato da un SONNO PROFONDO.
- UN CALO DELLA ATTIVITÀ DEL SISTEMA SINCRONIZZANTE E UNA ATTIVAZIONE DEL SISTEMA SINCRONIZZANTE PORTINO DA VITA AL SONNO REM che si traduce in una attività elettroencefalografica DESINCRONIZZATA nonostante lo stato di sonno.

#### IL COMA:

il coma è uno stato caratterizzato da PERDITA DI COSCIENZA, MOTILITÀ E SENSORIALITÀ CON PARALLELA CONSERVAZIONE DELLE FUNZIONI AUTONOME. Esistono diverse classificazioni relative allo stato di coma, una in particolare, associata alla attività elettroencefalografica, assume particolare interesse a proposito di questo argomento:

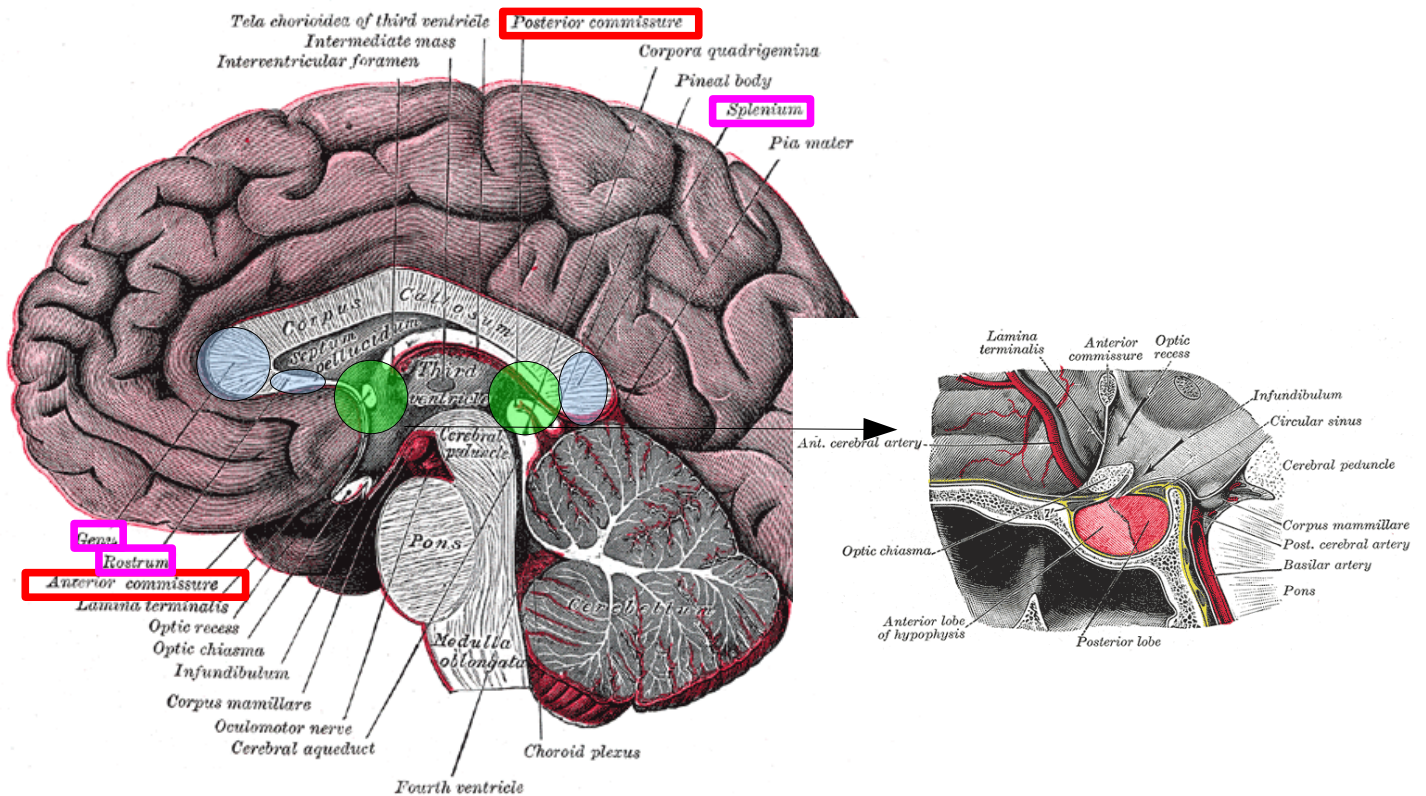
1. COMA DI TIPO 1 si caratterizza per:
  1. una attività elettroencefalografica con onde THETA E SPINDLE.
  2. Si manifesta con una vigilanza ridotta o impossibile capacità di risveglio.  
Caduta abnorme e progressiva del livello di attività del sistema desincronizzante.
2. COMA DI TIPO 2 che si caratterizza per:
  1. una attività elettroencefalografica con onde DELTA E THETA.
  2. Ridotta o assente capacità di risveglio.  
Caduta abnorme e progressiva del livello di attività del sistema desincronizzante.
3. COMA DI TIPO 3 che si caratterizza per:
  1. attività elettroencefalografica con onde MOLTO RIDOTTE IN AMPIEZZA, si parla di EEG AREATTIVO.
  2. Nessuna possibilità di risveglio.  
Caduta grave del livello di ENTRAMBI I SISTEMI.
4. COMA DI TIPO 4 si caratterizza per assenza della attività elettroencefalografica:
  1. elettroencefalogramma piatto.
  2. Possibile morte cerebrale.  
Perdita completa della attività di ENTRAMBI I SISTEMI.

A dimostrazione dell'importanza DEL SISTEMA TRONCOENCEFALICO RICORDIAMO CHE IL COMA INSORGE PER LESIONI DELLE STRUTTURE DEL TRONCO, non per lesioni delle strutture atte a trasportare afferenze al sistema nervoso centrale ne tantomeno per lesioni cotricali a meno che non interessino in modo eguale entrambi gli emisferi.

## LE SPECIALIZZAZIONI INTEREMISFERICHE, IL LINGUAGGIO E LA CORTECCIA ASSOCIATIVA

Il cervello dei vertebrati è fondamentalmente suddivisibile dal punto di vista anatomico e funzionale in due emisferi: in tutti gli animali un emisfero controlla la attività della parte controlaterale del corpo e viceversa, ma per quanto concerne l'encefalo umano, in virtù delle particolari funzioni che gli sono affidate, ciascun emisfero presenta delle funzioni specifiche che nell'altro non compaiono o sono meno rappresentate. Il corretto funzionamento del sistema corticale è coordinato dalla presenza di COMMISSURE, fasci di fibre che mettono in collegamento i due emisferi destro e sinistro:

- COMMISSURE TELEENCEFALICHE che sono:
  - corpo calloso.
  - Commissura anteriore.
  - Commissura ippocampale.
- COMMISSURE DIENCEFALICHE E MESENCEFALICHE che sono:
  - commissura intertalamica.
  - Commissura posteriore.
  - Commissura abenulare.
  - Commissura sopraottica.
  - Commissura intetettale.



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

## **IL CORPO CALLOSO:**

il corpo calloso rappresenta sicuramente la commessura di maggiore importanza per il corretto funzionamento dell'encefalo, in particolare si tratta di UN SISTEMA COMPATTO DI 200 MILIONI DI FIBRE CIRCA essenziale a garantire la interazione tra le due neocortecce. Possiamo ricordare che le fibre compongono il corpo calloso:

- sono fibre di interconnessione tra aree simmetriche o tra un'area e diverse aree controlaterali a funzione integrativa.
- Sono disposte con un ordine ben preciso dove le fibre visive si collocano posteriormente.
- Non sono presenti, sembra, fibre intercommessurali per le regioni delle estremità delle mani e dei piedi, probabilmente per incrementare l'indipendenza motrice di queste strutture.

## **LE FUNZIONI DEL CORPO CALLOSO:**

le funzioni del corpo calloso sono state studiate su individui che hanno subito, per evitare l'allargarsi di focolai epilettici, la recisione del corpo calloso stesso, in particolare si parla di individui SPLIT BRAIN. Questi individui, come del resto animali che presentino la medesima lesione, NON PRESENTANO ALTERAZIONI COMPORTAMENTALI SIGNIFICATIVE tuttavia eseguendo test specifici nella stimolazione di uno o dell'altro emisfero, si scopre che È STATA PERSA L'UNITÀ FONDAMENTALE DEI SISTEMI TELENCEFALICI.

## **ESPERIENZE SULLA PERCEZIONE VISIVA:**

esperimenti di diverso tenore hanno consentito di dimostrare come:

- l'emisfero sinistro sia maggiormente coinvolto nella percezione cosciente delle immagini e quindi nella verbalizzazione che ne consegue.
- L'emisfero destro sia maggiormente coinvolto nella percezione delle forme e nella espressione pratica della informazione ricevuta, ma non presenti di fatto fenomeni di coscienza attiva della informazione ricevuta.

I test classici a questo proposito sono i seguenti:

- la PROIEZIONE DI DUE PAROLE a SIGNIFICATO DIFFERENTE NEI DUE CAMPI VISIVI, per esempio:
  - la parola 1 nel campo visivo di sinistra di modo che si proiettata all'emisfero DESTRO.
  - La parola 2 nel campo visivo di destra di modo che si proiettata nell'emisfero SINISTRO.

Il paziente percepirà coscientemente unicamente LO STIMOLO PROVENIENTE DA DESTRA e DIRETTO ALL'EMISFERO SINISTRO, ma se posto davanti ad una serie di oggetti differenti, PRENDERÀ DAL TAVOLO L'OGGETTO IL CUI NOME COINCIDE CON QUELLO INVIATO ALL'EMISFERO DI DESTRA.

- La proiezione di IMMAGINI CHIMERICHE: si tratta di immagini studiate per essere proiettate come differenti nei due emisferi, ma che di fatto sono complementari, per esempio due emifacce differenti. In questo caso:
  - il paziente descriverà verbalmente l'immagine in arrivo all'emisfero sinistro.
  - Disegnerà sulla superficie di un foglio con un dito per esempio l'immagine in arrivo all'emisfero destro.

## **ESPERIENZE SULLA SENSIBILITÀ SOMATESTESICA:**

le esperienze sulla sensibilità somatestesica hanno provato ancora una volta che generalmente È



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

**L'EMISFERO SINISTRO L'EMISFERO DOMINANTE:** un oggetto posto sulla mano destra, e proiettato all'emisfero sinistro, di un individuo viene riconosciuto e descritto dal punto di vista tattile, un oggetto posto sulla mano sinistra, e proiettato all'emisfero destro, viene percepito unicamente come presente, non può essere descritto. L'integrazione VISUOTATTILE inoltre risulta possibile **UNICAMENTE SE LE AFFERENZE IN ARRIVO SONO DIRETTE AL MEDESIMO EMISFERO.**

#### ESPERIENZE SULLA PERCEZIONE Uditiva:

le esperienze relative alla percezione uditiva hanno dato risultati differenti rispetto alle precedenti: è vero che nel riconoscere stimoli uditivi semplici l'emisfero SINISTRO sembra dominare, ma suoni complessi sembra siano riconosciuti in maniera maggiormente significativa dall'emisfero destro, soprattutto se il suono è di natura melodica. Nei musicisti invece, sembra che l'emisfero sinistro prevalga anche per quanto riguarda questa seconda funzione.

#### IL LINGUAGGIO:

Il linguaggio è una delle funzioni più rappresentative dal punto di vista delle DIFFERENZE INTEREMISFERICHE. Il linguaggio è una FUNZIONE DELL'EMISFERO DOMINANTE generalmente l'emisfero SINISTRO, ma può essere anche distribuito tra i due emisferi e presenta delle profonde differenze tra diversi individui.

#### **FILOGENESI SPECIFICA DEL LINGUAGGIO:**

la causa prima della nostra capacità di VOCALIZZARE deriva di fatto dalla ACQUISIZIONE DELLA POSTURA ERETTA, le complesse modificazioni dell'apparato respiratorio che conseguono alla acquisizione di questa posizione sono strettamente legate alla formazione di un sistema a F con angoli RETTI tra LARINGE FARINGE, BOCCA, E CAVITÀ NASALI. A dimostrazione dell'importanza di queste strutture ricordiamo che:

- nelle scimmie e nei primati in generale l'asse è ricurvo.
- nei bambini appena nati e fino a qualche mese dalla nascita l'asse è ricurvo.
- NELL'ADULTO UMANO l'asse assume una conformazione ad F:
  - caratterizzata dalla presenza di SPEZZATE.
  - Composto di DUE CANNE UNA SOTTO L'ALTRA le cavità nasali e il cavo orale.

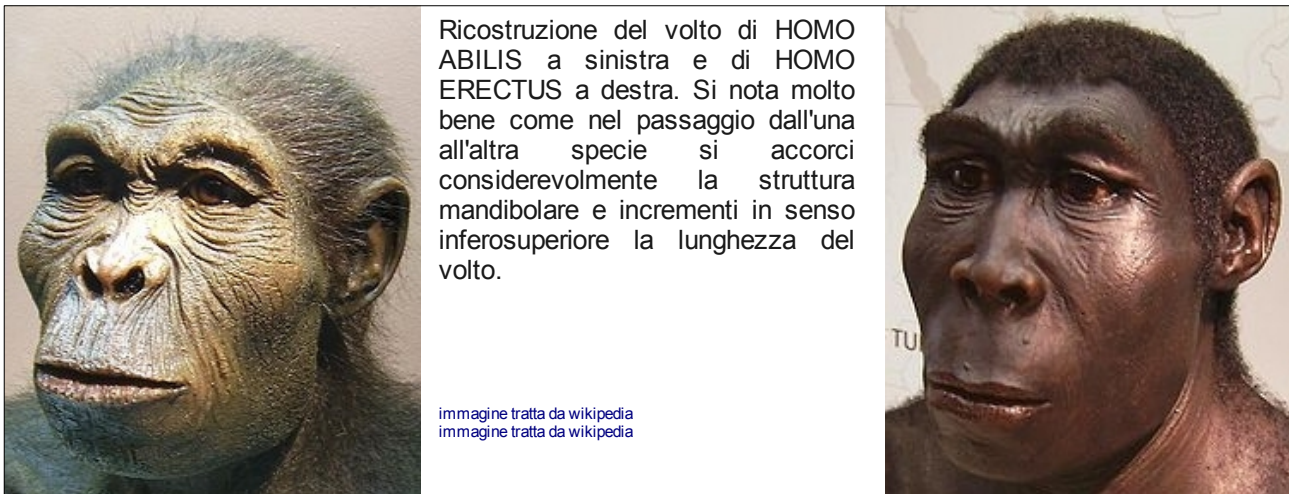
Nello studio dei fossili dei precursori della specie umana possiamo individuare:

- già a livello dell'HOMO ABILIS un:
  - abbassamento della laringe.
  - Ampliamento della cavità orale.

In funzione di produrre vibrazioni a livello laringeo e di amplificarle a livello orale: non è noto o provato se l'homo habilis fosse effettivamente in grado di parlare, ma probabilmente poteva produrre fonemi significativi.

- A livello dell'HOMO ERECTUS si assiste ad un ulteriore abbassamento della laringe e ad un'amplificazione del cavo orale: l'homo erectus potenzialmente aveva le capacità per articolare una grande quantità di fonemi e di fatto per parlare.





### LA ESAPTAZIONE

L'esaptazione è un fenomeno evolutivo legato alla associazione di fattori o caratteri che possono essere non vantaggiosi da soli, ma che combinati possono dare vita ad un vantaggio complessivo notevole:

- la presenza delle corde vocali diminuisce la attività dell'apparato respiratorio.
- La stazione eretta diminuisce la velocità di moto.

Nonostante questi palesi svantaggi, l'acquisizione della capacità di parola si è dimostrata un vantaggio evolutivo da essere mantenuta nel tempo.

### **LA FILOGENESI CULTURALE DEL LINGUAGGIO:**

il linguaggio come noi lo conosciamo sembra essere qualcosa di molto recente, non sappiamo però a che punto della nostra storia tragga origine questa capacità di EVOCARE SUONI UTILI A CONSENTIRCI DI RELAZIONARCI CON CHI CI CIRCONDA. È importante sottolineare il fatto che LA FILOGENESI DEL LINGUAGGIO nell'uomo può anche DIPENDERE DA FATTORI CULTURALI: il linguaggio infatti nasce dalla associazione di concetti con fonemi e di conseguenza con L'ATTIVAZIONE DI FATTORI ASSOCIATI ALLA COSCIENZA, alla capacità di associazione. Dal punto di vista storico e sociale si pensa che il linguaggio come lo intendiamo noi oggi trovi le sue origini con i primi riti di sepoltura e ci conseguenza con la attivazione di FENOMENI DI COSCIENZA E AUTOCOSCIENZA TIPICI DELL'ESSERE UMANO.

### **LO SVILUPPO DELLA CAPACITÀ DI PARLARE:**

le teorie relative alla capacità del neonato di acquisire nell'arco di 12-20 mesi un vocabolario la capacità di esprimersi sono molto differenti, sicuramente ricordiamo:

- L'IPOTESI DI CHOMSKY secondo cui il linguaggio sarebbe il risultato di una IMPOSTAZIONE GENETICA ALLA SUA PRODUZIONE: ogni individuo presenta geneticamente una grammatica generale del linguaggio sulla quale si sovrappone poi LA LINGUA CHE SI APPRENDE DALLA NASCITA.
- L'IPOTESI DI PIAGET INTERAZIONALISTA COSTRUTTIVISTA per cui il linguaggio viene per prima cosa acquisito in modo passivo e poi rapportato all'ambiente esterno; si tratterebbe semplicemente di un particolare TIPO DI APPRENDIMENTO MOTORIO che non ha nulla a che fare con programmi genetici.

### LE FASI DELLO SVILUPPO DEL LINGUAGGIO:

Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

La natura e le modalità dei meccanismi che consentono all'essere umano di imparare a padroneggiare la propria lingua madre sono ancora un'incognita: sappiamo molte cose relativamente alle aree che controllano il linguaggio, ma non sappiamo come questo possa organizzarsi con lo sviluppo. Possiamo distinguere alcune componenti fondamentali del linguaggio umano:

1. **LA FONOLOGIA:** la prima acquisita dal bambino nel corso del suo sviluppo, si tratta della capacità di produrre fonemi, cioè suoni sillabici che possono essere combinati per dare vita a parole. Nessuna lingua sfrutta più di 60 fonemi, l'inglese ne sfrutta circa 45.
2. **LA SEMANTICA:** acquisita soprattutto a partire dall'età scolare, si tratta del meccanismo che consente di ASSOCIARE A FONEMI dei SIGNIFICATI, si tratta di un processo di associazione fondamentale che consente di dare un senso alle parole che si sentono e che si producono.
3. **LA SINTASSI:** si tratta della capacità di produrre frasi SENSATE cioè ORGANIZZATE IN MODO COERENTE. Ogni lingua ha una propria sintassi, tuttavia il sistema di organizzazione generale richiede le medesime capacità.
4. **LA PRAGMATICA:** si tratta di un concetto relativo alla applicazione del linguaggio a diversi contesti. Un individuo deve essere in grado di modificare il proprio registro sulla base del proprio interlocutore di modo da farsi comprendere al meglio.

#### IL PERIODO INTRAUTERINO:

il periodo intrauterino, seppur chiaramente non associato alla capacità di produrre fonemi, è un periodo che già al sesto mese, con lo sviluppo della scissura del silvio, risulta associato a CAPACITÀ PERCETTIVE DEI SUONI provenienti in particolare dal cuore della madre e dagli organi interni: già in questo periodo l'encefalo del bambino viene stimolato in senso ritmico.

#### IL PERIODO PRELINGUISTICO:

si tratta del periodo che intercorre fino ai 10-13 mesi di vita: durante questo periodo i bambini non sono in grado di produrre parole sensate, tuttavia sono perfettamente in grado di rispondere emotivamente al linguaggio che percepiscono. A dimostrazione della capacità di rispondere emotivamente al linguaggio è dimostrata dal fatto che già al terzo giorno di vita il bambino discrimina nettamente la voce della madre da quella di un'altra donna. Inoltre i bambini sono in grado di discriminare alcuni suoni consonantici come ba, ta e altri: tale capacità di riconoscere fonemi di questo tipo sembra quindi che sia INNATA o ACQUISITA NEI PRIMISSIMI GIORNI DI VITA. La produzione di suoni in questo periodo di vita si traduce fundamentalmente in due fasi:

- **IL FALSO PIANTO** che fundamentalmente è legato alla capacità di produrre, già alla terza settimana di vita, un suono di bassa intensità funzionale ad attirare l'attenzione a prescindere da quale sia l'esigenza.
- **LALLAZIONE** che si manifesta in qualsiasi momento dai 4 ai 6 mesi, e si estrinseca nella capacità di ripetere una serie di fonemi in serie privi di significato semantico.

#### PERIODO OLOFRASTICO:

si tratta di un periodo immediatamente successivo a quello prelinguistico: durante questo periodo di bambini producono parole singole per rappresentare una intera frase di senso che assume il nome, quindi, di OLOFRASE. La frase è, naturalmente, comprensibile unicamente per chi conosce il contesto in cui tale frase viene espressa. Il vocabolario del bambino si espande lentamente:

- dopo tre o quattro mesi dall'inizio di tale periodo il bambino presenta un vocabolario di circa



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

10 parole: raggiunta tale tappa, il vocabolario si espande rapidamente.

- Intorno ai 20 mesi il vocabolario è già quintuplicato.
- All'età di 24 mesi la media è di 186 parole.

#### PERIODO TELEGRAFICO:

durante questo periodo, che inizia circa ai 18 mesi di età, il bambino comincia a combinare parole per formare brevi frasi che di fatto prevedono la combinazione di CONCETTI differenti. Nonostante il confine tra periodo olofrastico e telegrafico non sia chiaro dal punto di vista della espressione linguistica, risulta molto chiaro dal punto di vista concettuale: il bambino comincia a creare concetti differenti combinando tra loro parole.

#### SEMANTICA E CONSAPEVOLEZZA LINGUISTICA:

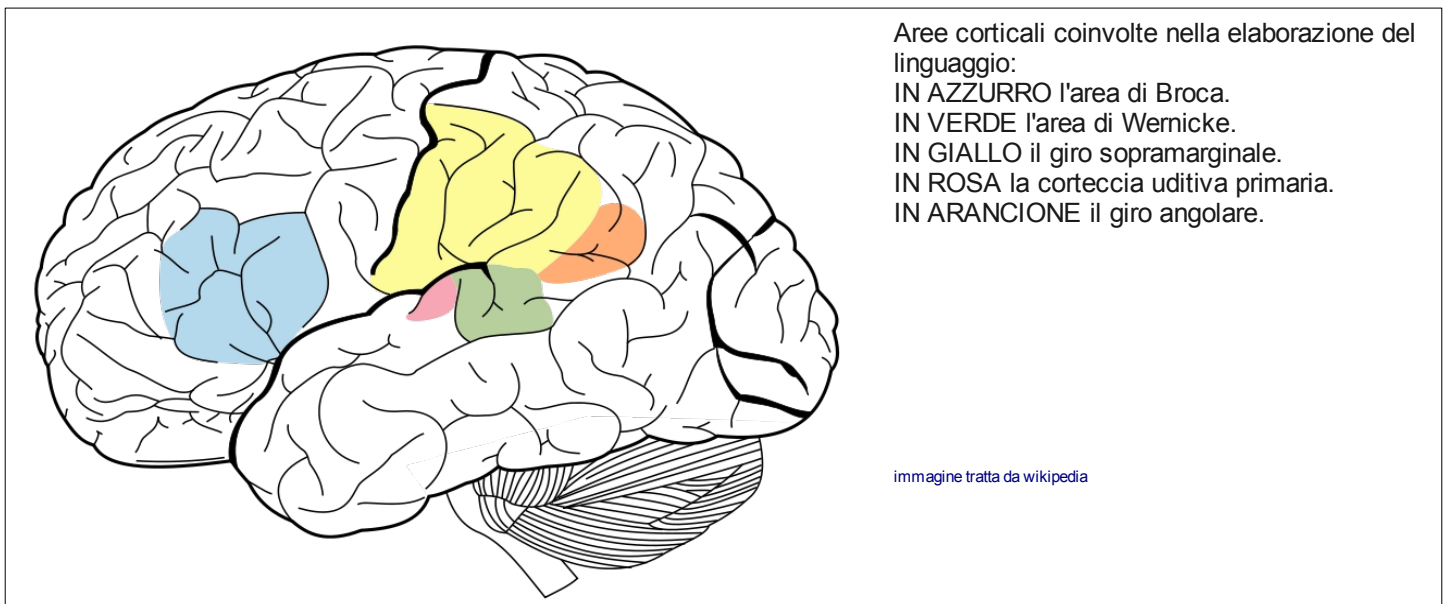
la consapevolezza linguistica si acquisisce generalmente con l'età scolare e un bambino di età di 6 anni presenta già un vocabolario di circa 8000-14000 parole.

#### I CENTRI DEL LINGUAGGIO:

le aree responsabili dei fenomeni linguistici sono fondamentalmente:

- L'AREA DI BROCA nella terza circonvoluzione frontale e corrisponde alle aree 44 e 45.
- L'AREA DI WERNICKE nella circonvoluzione parietale posteriore e corrispondente all'area 22.
- L'AREA MOTRICE SUPPLEMENTARE nel lobo frontale, area 6: si tratta dell'area che si attiva prima della formulazione delle parole e presenta una forte funzione ASSOCIATIVA.
- AREE 39-40 aree parietali associative di sinistra: sono le aree capaci di tradurre una PAROLA LETTA ad una PRONUNCIATA per esempio.

Alcuni ipotizzano l'esistenza nell'area 4 gamma di un CENTRO DELLA SCRITTURA che si



#### ESPERIENZE DI STIMOLAZIONE E ATTIVAZIONE TALAMICA:

non si è mai riusciti tramite la attivazione dall'esterno di strutture CORTICALI ad attivare la PRODUZIONE DI FONEMI, gli unici risultati ottenuti a questo proposito sono stati:

- un arresto dei processi di fonazione a seguito della stimolazione delle aree corticali.



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

- Un innesco dei processi fonatori, seppur transitorio, dalla stimolazione delle regioni talamiche SPECIFICHE.

Anche in questo caso quindi, sembra che la BASE DEL LINGUAGGIO DAL PUNTO DI VISTA NEUROLOGICO SIA DA IMPUTARSI A RELAZIONI TALAMOCORTICALI e non solamente alla attività corticale.

#### SELEZIONE E COMBINAZIONE DELLE PAROLE:

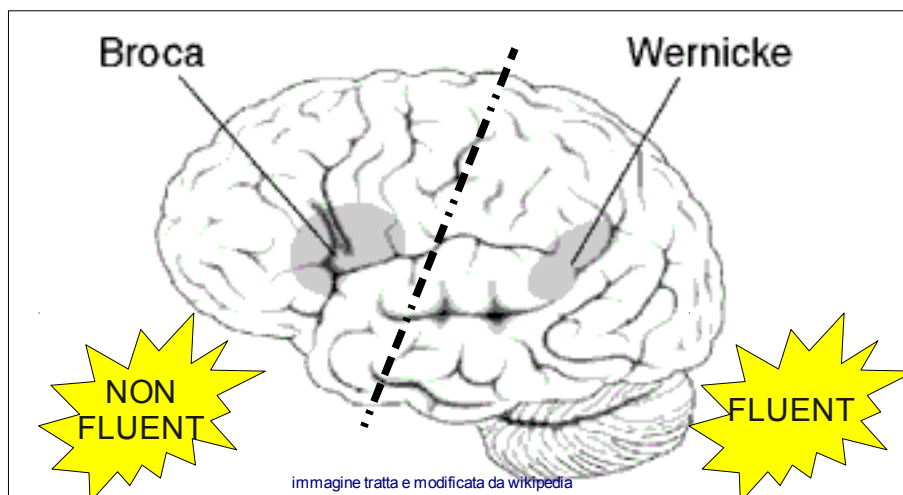
il nostro linguaggio si basa sui processi di SELEZIONE delle parole che devono essere espresse e sulla loro COMBINAZIONE, queste due competenze sono affidate a:

- ALL'AREA DI WERNICKE per quanto riguarda la SELEZIONE: le lesioni di quest'area generano un linguaggio alterato in quanto viene meno la capacità di selezionare i termini adatti al contesto, si parla di:
  - PARAFASIE per cui si cambiano le parole invertendo le lettere e generando ALTRE PAROLE SENSATE.
  - NEOLOGISMI per cui i processi di inversione e modificazione generano parole senza senso.

Si tratta in ogni caso di lesioni FLUENT: non è stata persa infatti la capacità di combinare le parole che vengono espresse, ma che non hanno significato contestuale o peggio.

- ALL'AREA DI BROCA per quanto concerne la COMBINAZIONE: lesioni di queste regioni generano l'impossibilità di produrre parole, possiamo dire che fondamentalmente il linguaggio REGREDISCE e a seconda della gravità può divenire:
  - TELEGRAFICO dove si esprimono concetti tramite frasi contratte.
  - OLOFRASTICO dove si esprimono concetti tramite singole parole.
  - LALLANTE dove la perdita della capacità di parola è completa.

Le lesioni sono appunto definite NON FLUENT in quanto impediscono di fatto la formazione di frasi sensate.



#### **SUDDIVISIONE DELLE COMPETENZE ESPRESSIVE TRA I DUE EMISFERI:**

i due emisferi destro e sinistro presentano una netta suddivisione delle competenze espressive, in particolare possiamo ricordare che:

- ENTRAMBI GLI EMISFERI PARTECIPANO ALLA ELABORAZIONE DEL LINGUAGGIO MOTORIO quindi della gestualità e di tutto quanto concerne questo

Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

particolare aspetto della comunicazione.

- ESPRESSIONI PROSODICHE che possono essere molto differenti:
  - per il RITMO del linguaggio domina il SINISTRO.
  - Alla INFLESSIONE partecipano entrambi.
  - Al TIMBRO partecipano entrambi.
  - Per quanto riguarda gli spetti MELODICI predomina il DESTRO<sup>1</sup>.
- ESPRESSIONE E COMPrensIONE DEL SIGNIFICATO:
  - IL SIGNIFICATO VERBALE è di competenza dell'emisfero SINISTRO.
  - La formulazione di CONCETTI complessi è una funzione di entrambi gli emisferi.
  - IL SIGNIFICATO VISUALE è associato all'emisfero DESTRO.
- Nella SINTASSI cioè la capacità di:
  - SELEZIONARE PAROLE.
  - COMBINARE PAROLE.

Domina in modo significativo L'EMISFERO SINISTRO.

Possiamo riassumere dicendo che fondamentalmente:

- l'emisfero SINISTRO È TEMPORALE, SEQUENZIALE E ANALITICO, fortemente pragmatico.
- L'emisfero DESTRO È MELODICO, SINTETICO, OLISTICO, maggiormente legato alla emozione.

Le differenze interemisferiche sono chiaramente ATTENUATE DAL CORPO CALLOSO e da altri sistemi COMMESSURALI, ma dallo studio su soggetti SPLIT BRAIN emerge in modo chiaro come i due emisferi siano molto differenti tra loro.

### **I DISTURBI DEL LINGUAGGIO:**

in linea generale possiamo distinguere:

- AFASIA che è un disturbo caratterizzato da:
  - INCAPACITÀ TOTALE O PARZIALE DI PARLARE.
  - INCAPACITÀ DI COMPRENDERE IL SIGNIFICATO DELLE PAROLE UDITE.Nonostante sia integro il sistema di produzione delle parole.
- DISARTRIA che è invece un disturbo legato alla capacità di esprimere suoni in quanto l'apparato di produzione è alterato.
- ALESSIA cioè problemi legati a scrittura e lettura.

La ANOSOAGNOSIA, spesso legata a fenomeni di questo tipo o a AGNOSIE VISIVE la NEGAZIONE DELLA MALATTIA.

### **I DIVERSI TIPI DI LESIONI:**

abbiamo visto come le lesioni si possono riassumere in due grandi categorie, fluenti e non fluenti a seconda che interessino le aree rispettivamente di WERNICKE e di BROCA; in termini tecnico si definiscono:

- PARAFASIA cioè incapacità di selezionare le parole giuste, tipica lesione fluent dell'area di Wernicke.
- ANOMIA O AGRAMMATISMO incapacità di combinare le parole in frasi tipica lesione

---

<sup>1</sup> La musica sembra presenti un tale tanto forte potere attivante in quanto attiva ENTRAMBI GLI EMISFERI sia il destro che il sinistro.



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

non fluent dell'area di Broca.

Le AFASIE possono poi essere classificate in:

- LESIONI DI TIPO FLUENT:
  - AFASIA DI WERNICKE con lesione dell'area 22 di Brodmann, si estrinsecano con una completa incapacità di scegliere le parole adatte al contesto e si traducono quindi in difetti del linguaggio PARLATO E SCRITTO, cioè ANOMIE.
  - AFASIA DI CONDUZIONE legata alla interruzione del fascicolo arciforme che connette le aree di Broca e Wernicke: si traduce in errori di ripetizione e scrittura, ma presenta una buona comprensione.
  - AFASIA SENSORIALE transcorticale legata alla lesione delle regioni 37-39 con isolamento delle strutture del linguaggio dalle aree corticali vicine; si traduce in una cattiva comprensione.
  - AFASIA AMNESTICA data da lesione delle vie di comunicazione temporo parietali; si tratta di una patologia legata alla DIMENTICANZA DELLE PAROLE.
  - ALESSIA CON AGRAFIA legato alla lesione dell'area 39, si manifesta con disturbi sia della lettura che della scrittura, quindi anomia e parafasia.
- LESIONI DI TIPO NON FLUENT:
  - AFASIA DI BROCA lesione dell'area di Broca con conseguente riduzione dell'eloquio che diviene scarso e faticoso. La comprensione è conservata.
  - AFASIA MOTORIA transcorticale per cui risulta compromessa la iniziativa verbale a causa di una lesione dell'area motrice primaria.
  - AFASIA GLOBALE per cui il paziente diviene MUTO, si verifica per lesione di entrambe le aree di Broca e Wernicke, può derivare per esempio dalla OCCCLUSIONE DELLA ARTERIA CEREBRALE MEDIA.
- AFASIE PURE:
  - SORDITÀ VERBALE PURA legata ad un'alterata discriminazione dei suoni che compongono le parole: dovuta a lesione delle aree di comunicazione tra le aree occipitali e l'area di Wernicke.
  - ANARTRIA alterata espressione fonetica e articolatoria.
  - ALESSIA SENZA AGRAFIA cioè mancata capacità di definire e comprendere la parola scritta, si tratta di processi di disconnessione tra le vie visive e le aree di interpretazione.

### **LA CORTECCIA ASSOCIATIVA:**

la corteccia associativa è una parte della corteccia cerebrale che risulta fundamentalmente UNICAMENTE PRESENTE NELL'UOMO e che è ALLA BASE DEI FENOMENI CHE FANNO DELL'UOMO QUELLO CHE È come LA PAROLA, L'AUTOCOSCIENZA E MOLTO ALTRO.

Le aree che rientrano in questa categoria sono fundamentalmente:

- aree PREFRONTALI da 9 a 14 e da 45 a 47.
- aree TEMPORALI in particolare l'area 38.
- aree PARIETALI soprattutto posteriori come le aree da 5 e 7 e 39 e 40.

La corteccia associativa presenta un grande sviluppo nell'uomo e risulta di fatto la COMPONENTE FILOGENETICAMENTE PIÙ RECENTE del sistema nervoso; lo sviluppo della corteccia ed in particolare della corteccia associativa è strettamente associato ancora una volta ALLO SVILUPPO



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

DELLA STAZIONE ERETTA: con lo sviluppo di una posizione bipede e la mutazione della funzione della bocca da parte del corpo atta alla ricerca e alla difesa-offesa a parte atta alla fonazione, tutto l'apparato naso buccale si è spostato verso il basso e si è accorciato lasciando spazio superiormente e posteriormente allo sviluppo delle strutture corticali.

### **I DIVERSI TIPI DI CORTECCIA ASSOCIATIVA:**

nel loro complesso le aree della corteccia associativa si possono classificare in:

1. corteccia ASSOCIATIVA PREFRONTALE.
2. Corteccia ASSOCIATIVA LIMBICA.
3. Corteccia associativa PARIETO-TEMPORO-OCCIPITALE.

Con funzioni differenti tra loro.

### CORTECCIA ASSOCIATIVA PARIETO-TEMPORO-OCCIPITALE:

si tratta dell'area corticale del lobo parietale posteriore e comprende le aree 5 e 7 e le aree 39 e 40 del giro angolare e sopramarginale. La funzione di questa corteccia sarebbe associato alle funzioni ATTENTIVE, MOTIVAZIONALI ED EMOZIONALI ma anche PERCETTIVE ED ESECUTIVE, si tratta quindi di un'area molto importante dal punto di vista funzionale.

LE AREE 5 E 7 partecipano a numerose funzioni:

1. alla percezione della posizione degli arti nello spazio durante il movimento e alla formazione dello schema motorio.
2. Alla comprensione del linguaggio VISIVO, fondamentale per la lettura: si tratta di quell'area che consente di associare una parola scritta al suo significato.
3. Alla associazione di OGGETTI con il loro NOME E LA LORO FUNZIONE: si tratta di un'area associativa estremamente importante, consente infatti di associare in modo dinamico ma a funzione mnemonica AFFERENZE VISIVE E AFFERENZE UDITIVE o addirittura, nel caso dell'apprendimento del linguaggio, FONEMI MEMORIZZATI con AFFERENZE VISIVE O CONCETTI.
4. soprattutto tramite l'area 7 a processi di VISIONE EXTRAFOVEALE O AMBIENTALE.
5. Al controllo dei movimenti oculari sia di tipo esplorativo sia di tipo saccadico rapidi.
6. Al controllo visomotorio in relazione in particolare alla intenzione di afferrare un oggetto e alla sua osservazione.
7. A fattori comportamentali in associazione alla corteccia associativa limbica e ad altre corteccie.

LE AREE 39 E 40 sono aree associative per eccellenza, sono quelle aree capaci di associare stimoli provenienti dall'esterno con SIGNIFICATI NOTI AL SOGGETTO, per esempio consente di riconoscere un oggetto o di riconoscere una parola scritta. Lesioni di queste aree generano per esempio:

- AGNOSIA VISIVA O CECITÀ PSICHICA cioè la incapacità di riconoscere oggetti prima conosciuti.
- AFASIA FLUENTE se interessano l'emisfero dominante.
- DISTURBI DEL MOTO come la APRASSIA cioè la incapacità di eseguire specifici movimenti fini comandati.

Quest'area sembra presenti una funzione ASSOCIATIVA NON SOLO TRA AREE NON ASSOCIATIVE, MA ANCHE TRA AREE ASSOCIATIVE DIFFERENTI suggerendo quindi un



Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

suo complesso coinvolgimento in numerosi aspetti della vita di relazione e non solo.

#### LA CORTECCIA ASSOCIATIVA PREFRONTALE:

corteccia granulare delle parti laterali del lobo frontale, comprende le aree da 9 a 14. Nel suo complesso quest'area riceve afferenze ed efferenze RECIPROCHE molto significative per esempio:

- DAL NUCLEO MEDIODORSALE DEL TALAMO che ha una notevole importanza nei processi di memorizzazione e integrazione delle afferenze dolorifiche.
- DAI NUCLEI INTRALAMINARI DEL TALAMO.
- DA IPOTALAMO, MESENCEFALO E STRUTTURE LIMBICHE.
- DA ALTRE AREE CORTICALI quali soprattutto AREE PARIETALI ASSOCIATIVE: le afferenze provenienti da quest'area, relative soprattutto alla posizione delle parti del corpo nello spazio, sono essenziali per la pianificazione del movimento.

Si tratta insomma di un'area di convergenza multipla molto importante; fondamentalmente possiamo dire che questa regione è indispensabile per:

- la programmazione del MOVIMENTO.
- Le attività mentali sostenute nel tempo.

In generale si tende a semplificare dicendo che quest'area è indispensabile per la ELABORAZIONE DEI PENSIERI.

Lesioni di quest'area sono associate tipicamente a:

- disturbi della ATTENZIONE per cui il paziente risulta facilmente distraibile.
- Alterazione di alcune FUNZIONI COGNITIVE.
- Mancanza di PROGRAMMAZIONE.
- Nel caso in cui la lesione avvenga a livello dell'emisfero sinistro, SI ASSISTE A PROBLEMI ASSOCIATI ALLA CREAZIONE DI SEQUENZE DI PAROLE.

Generalmente si possono osservare anche modificazioni comportamentali per cui il paziente diviene APATICO o ASSUME COMPORTAMENTI ABERRANTI, DISINIBITI O SIMILI.

#### CORTECCIA ASSOCIATIVA LIMBICA:

con questo nome si intendono le aree:

- FRONTALI da 45 a 47.
- TEMPORALI in particolare l'area 38.

#### LESIONI DELLE AREE FRONTALI 45-47:

le lesioni di queste aree si caratterizzano per sintomi quali:

- PERSEVERAZIONE per cui il paziente diviene incapace di passare da uno stato comportamentale a quello successivo, un movimento si ripete continuamente per esempio nonostante il cambiamento delle condizioni sperimentali.
- APATIA e MANCANZA DI PROSPETTIVE PER IL FUTURO.

#### LESIONI DELL'AREA 38:

le lesioni di quest'area sono associate nell'animale da esperimento a:

- AGNOSIA VISIVA fenomeno che si verifica anche nell'individuo umano a seguito di lesioni: l'animale non riconosce in modo corretto gli oggetti, scambia oggetti edibili con non edibili e ha seri problemi nell'apprendimento.
- ABERRAZIONI COMPORTAMENTALI in particolare in associazione a stimoli che dovrebbero indurre paura soprattutto nelle scimmie come serpenti o simili.



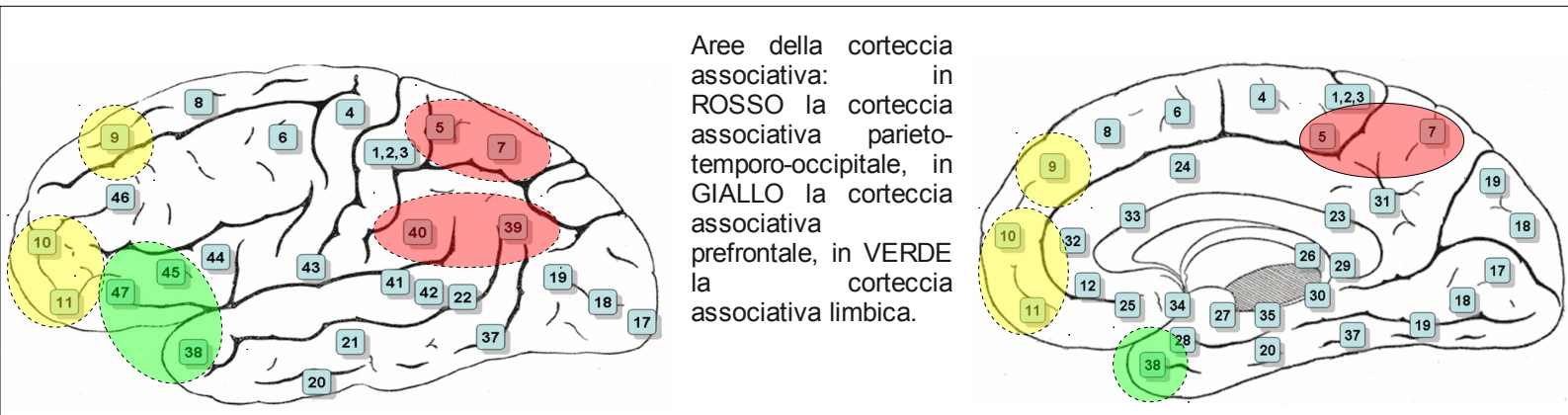
Giordano Perin; fisiologia II 26: le specializzazioni interemisferiche, il linguaggio e la corteccia associativa

Questi fenomeni sarebbero associati alla mancanza di ASSOCIAZIONE TRA STIMOLI VISIVI E SISTEMA LIMBICO: la visione di un oggetto non viene associata a specifiche sedi e circuiti mnemonici associati all'IPPOCAMPO e al lobo temporale così come la visione di un pericolo non attiva una risposta amigdalodea adeguata.

La corteccia associativa limbica nel suo complesso sarebbe quindi associata a fenomeni complessi quali:

- CONTROLLO DELLE MOTIVAZIONI E DELLE EMOZIONI.
- PROGRAMMAZIONE.
- CONTROLLO DELLA AGGRESSIVITÀ E DEL COMPORTAMENTO IN GENERALE.

Da questa regione partono tutti quegli stimoli utili al risveglio dell'interesse tramite la attivazione della corteccia.



Il materiale pubblicato è posto sotto [licenza creative commons](#)



[Leggi le note legali.](#)

Trovi una raccolta dei miei appunti e molto altro su [www.sonofgreatmatrix.altervista.org](http://www.sonofgreatmatrix.altervista.org)

nella sezione "I MIEI APPUNTI".

Tutte le immagini non prodotte da me (e di conseguenza poste sotto la medesima licenza sopra descritta) sono tratte:

- DA WIKIPEDIA e sono quindi poste sotto licenza, nello specifico le licenze possono essere:
  - [Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.](#)
  - [GNU Free Documentation License.](#)

Ogni immagine riporta uno specifico link alla pagina di riferimento su wikipedia dove sono indicate le specifiche licenze.

- DA UNA VECCHIA EDIZIONE DEL GRAY'S ANATOMY del 1918 che ha perso il diritto d'autore, tali immagini sono completamente opensource e le [trovate qui.](#)

Nonostante le mie attenzioni e le attenzioni delle persone che mi aiutano (e che ringrazio) sicuramente possono essere presenti degli errori o delle imprecisioni che vi invito, se possibile, a segnalarmi. Per qualsiasi problema, errori, consigli, informazioni mandami una mail a:

[figliodibuonamatrix@gmail.com](mailto:figliodibuonamatrix@gmail.com)



*Giordano Perin*

I miei appunti li trovi anche su:  
[www.sonofgreatmatrix.altervista.org](http://www.sonofgreatmatrix.altervista.org)  
Per qualsiasi problema mandami una mail a:  
[pperin@alice.it](mailto:pperin@alice.it)  
[figliodibuonamatrix@gmail.com](mailto:figliodibuonamatrix@gmail.com)