

Appunti di Neuroscienze



www.marionline.it



Questa opera è pubblicata sotto una [Licenza Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Indice generale

<u>AVVERTENZE</u>	5
<u>Neurofisiologia</u>	5
<u>Neuroni e Darwinismo neuronale</u>	5
<u>Fisiopatologia</u>	6
<u>Sviluppo del SNC</u>	6
<u>Il potenziale di riposo</u>	7
<u>Il potenziale d'azione</u>	7
<u>Meccanismi molecolari alla base delle conduttanze ioniche</u>	7
<u>Costanti di spazio e di tempo</u>	8
<u>Conduzione nelle fibre mieliniche</u>	8
<u>Classificazione delle fibre nervose</u>	8
<u>I canali ionici</u>	8
<u>Modalità di scarica dei neuroni</u>	9
<u>Fisiopatologia</u>	10
<u>Le sinapsi</u>	10
<u>Meccanismo di trasmissione sinaptica</u>	11
<u>Neurotrasmettitori e neuromodulatori</u>	11
<u>Acetilcolina</u>	11
<u>Fisiopatologia:</u>	11
<u>Noradrenalina</u>	11
<u>Dopamina e serotonina</u>	11
<u>GABA</u>	12
<u>Glutammato (e aspartato)</u>	12
<u>Altri neuromediatrici</u>	12
<u>Teoria SINK-SOURCE e sinapsi eccitatorie</u>	13
<u>Sinapsi inibitorie</u>	13
<u>Trasmissione neuromuscolare</u>	14
<u>Accoppiamento eccitazione-contrazione</u>	14
<u>Chirurgia</u>	14
<u>Blocco della trasmissione sinaptica(4 esempi)</u>	14
<u>Chirurgia</u>	15
<u>Elettromiogramma</u>	15
<u>I recettori</u>	15
<u>Propocettori</u>	15
<u>Propriocettori</u>	16
<u>Propriocettori muscolotendinei</u>	16
<u>Fisiologia dei recettori neuromuscolari</u>	16
<u>Propriocettori vestibolari</u>	17
<u>Fisiologia dell'apparato vestibolare</u>	17
<u>Recettori ampollari:</u>	17
<u>Meccanismo molecolare di trasduzione:</u>	18
<u>Vie vestibolari</u>	18
<u>Riflessi vestibolari</u>	18

<u>Riflessi vegetativi</u>	19
<u>Patologia:</u>	19
<u>Midollo spinale</u>	19
<u>Neuroni motori</u>	19
<u>Riflessi spinali</u>	19
<u>Riflessi polisinaptici</u>	20
<u>Clinica:</u>	20
<u>Automatismi spinali</u>	20
<u>Gangli della base</u>	21
<u>Perché lo “stepping reflex” scompare(dopo 1 settimana) e riappare?</u>	21
<u>Shock spinale nell'uomo e recupero funzionale</u>	22
<u>Sindrome di Brown-Sequard</u>	22
<u>Il tono posturale</u>	22
<u>I sistemi motori</u>	23
<u>Via piramidale</u>	23
<u>Organizzazione somatotopica</u>	24
<u>Esperienze di lesione</u>	24
<u>Recupero funzionale</u>	25
<u>Aree motorie secondarie e programmazione</u>	25
<u>Nuclei o gangli della base</u>	25
<u>Fisiologia dei gangli della base</u>	26
<u>Patologia</u>	26
<u>Considerazioni finali sui gangli della base:</u>	27
<u>Sistema extrapiramidale</u>	27
<u>Area 4s:</u>	27
<u>Area 6:</u>	27
<u>Area 8:</u>	28
<u>Strutture motivazionali</u>	28
<u>Patologia:</u>	28
<u>Il cervelletto</u>	28
<u>Principali circuiti cerebellari(vie afferenti)</u>	29
<u>Vie efferenti</u>	30
<u>Fisiologia cerebellare</u>	30
<u>Esperienze di stimolazione</u>	30
<u>Esperimenti elettrofisiologici</u>	31
<u>Fisiologia dei nuclei cerebellari</u>	31
<u>Considerazioni generali sulle funzioni del cervelletto</u>	31
<u>I sistemi sensoriali</u>	31
<u>La sensibilità somestesica</u>	32
<u>Sistema somestesico lemniscale</u>	32
<u>Neuroni di 1° e 2° ordine del sistema lemniscale</u>	32
<u>Neuroni di 3° ordine</u>	33
<u>Aree somatiche sensitive della corteccia</u>	33
<u>Inibizione afferente(o laterale) e controllo centrifugo</u>	33
<u>La sensibilità termo-dolorifica</u>	34
<u>Organizzazione periferica delle afferenze nocicettive</u>	34
<u>Organizzazione spinale delle afferenze nocicettive</u>	34

Organizzazione dei sistema anterolaterale	34
Teoria del cancello(gate control theory)	35
Il dolore riferito	35
Integrazione soprasegmentale del dolore	35
Sistemi di controllo inibitorio delle vie della nocicezione	35
Oppiacei endogeni	35
Termoregolazione	35
L'udito	36
La conduzione del suono dalla membrana timpanica alla coclea	36
La coclea: anatomia funzionale e trasmissione delle onde sonore	36
Teoria “Place and Volley” (“luogo e frequenza”)	37
Organo del Corti e cellule ciliate	37
Vie acustiche	37
Corteccia acustica	38
La vista	38
Riflessi pupillari ed accomodazione	38
La retina	38
Fisiologia della retina	39
Neuroni del corpo genicolato laterale(GL)	40
Neuroni della corteccia visiva	40
Visione a colori	40
Controllo centrifugo delle vie visive	40
Fisiologia del collicoli superiori	40
Fisiologia delle vie ottiche	41
Teoria dell'incrocio delle vie nervose	41
Fisiologia dei movimenti oculari	41
Movimenti rapidi o saccadici	41
Movimenti oculari lenti	42
L'ipotalamo	42
Sistema portale ipofisario	42
Funzioni dell'ipotalamo	42
Controllo del sistema nervoso autonomo	42
Regolazione della temperatura corporea	43
Controllo della secrezione della neuroipofisi	43
Controllo della secrezione dell'adenoipofisi	43
Regolazione della sete e della fame	43
Regolazione della secrezione acida dello stomaco	44
Regolazione delle emozioni e della sessualità	44
Il sistema endocrino	44
Tiroide	44
Paratiroidi	44
Surrenali	44
Pancreas	45
L'elettroencefalogramma	45
Ontogenesi dell'EEG	45
Caffeina	45
Nicotina	46

Latte:	46
Caratteristiche dell'EEG	46
Meccanismi talamocorticali della sincronizzazione	46
Meccanismi talamocorticali della desincronizzazione	46
Potenziali evocati	46
A cosa servono?	46
Il sonno e la veglia	47
Fisiologia del sonno e della veglia	47
Fasi del sonno	47
Sonno REM	48
Desincronizzazione EEG:	48
Atonia posturale:	48
Movimenti oculari rapidi:	48
Modificazioni neurovegetative nel sonno	48
Regolazione ormonale	48
Fattori umorali e neurochimici	49
Sonno e sistema immunitario	49
Neuromediatori implicati nel sonno	49
Gli stati di coscienza	49
Le specializzazioni emisferiche	49
Esperienze sulla percezione visiva nell'uomo	50
Percezione uditiva	50
Conclusioni	50
Il linguaggio	50
Filogenesi del linguaggio	50
Ontogenesi del linguaggio	51
Centri del linguaggio	51
Disturbi del linguaggio	52
Apprendimento e memoria	52
Apprendimento	52
Memoria	53
Aree della memoria	53

AVVERTENZE

Questa è una piccola raccolta di appunti di neurofisiologia.

Li ho trascritti partendo da alcuni appunti trovati in una fotocopisteria di Trieste, non conosco, né sono riuscito a rintracciare, l'autore di quei appunti e spero non gli dia fastidio il lavoro che ho fatto.

Questi appunti possono contenere errori e/o informazioni non corrette e/o non aggiornate.

Le informazioni qui contenute non possono essere utilizzate da sole per ottenere una conoscenza sufficiente della materia. Si consiglia di seguire un testo specifico per uno studio approfondito, corretto e aggiornato, oltre le lezioni del professore.

Questi appunti vengono rilasciati sotto la licenza: [Licenza Creative Commons](#).

Potete copiare e distribuire in tutta libertà questa opera purché non venga fatto per scopi commerciali.

Potete modificare quest'opera purché mi riconosciate la paternità e l'origine, mi avvisiate delle modifiche avvenute e la pubblichiate con la stessa licenza con cui viene rilasciata.

L'immagine in prima pagina del pinguino è l'avatar che spesso uso nei forum in cui scrivo ed è il logo principale del mio sito web(www.marionline.it).

L'intero documento è stato scritto con [openoffice](#) 2.3 installato su sistema operativo Linux, distribuzione Fedora 8.

Mario Santagiuliana

Neurofisiologia

Alla nascita l'encefalo umano contiene 100 miliardi di neuroni dei quali circa 1/3 (30 miliardi) sono appartenenti al cervello. Grazie a tutte le circonvoluzioni che presenta la corteccia cerebrale (spessa da 3 a 5 cm) se distesa su un piano raggiungerebbe una estensione di 1 m quadrato.

La potenza del cervello nel generare l'attività di coscienza è autocoscienza non è tanto dal numero di neuroni che lo formano quanto dalle connessioni che esistono tra di essi: il cervello umano rispetto agli altri animali ha il più alto numero di fibre – sostanza bianca – in rapporto al sistema nervoso (~modello associazionista – connessionista di Wernicke).

Il cervello può essere considerato come un “calcolatore” in parallelo (non in serie), auto programmatore e in grado di operare anche al buio. Esso riceve le informazioni dagli organi esterni che funzionano come dei trasduttori in quanto trasformano le diverse forme di energia del mondo esterno in un'unica forma: l'impulso elettrico. Il cervello tuttavia riceve degli impulsi spazialmente codificati: l'unico modo per trasportare l'informazione (premessi che l'ampiezza di ogni impulso è sempre uguale, sotto la legge del tutto o nulla) è la modulazione della frequenza (in questo senso ogni stimolo esterno viene tradotto secondo un “codice neurale”). Se lungo gli assoni vale la modulazione di frequenza: segnale digitalico (1 o 0), nelle sinapsi il segnale elettrico può essere modulato in ampiezza: segnale analogico.

Il fatto che la potenza del cervello nel calcolo dipenda dal numero dei circuiti integrati, poggia ovviamente su basi anatomiche. Infatti la corteccia cerebrale presenta una cito-architettura modulare in cui ogni modulo neuronale è costituito da 100-5000 neuroni raggruppati in una colonna cortico-corticale del diametro di ~ 300µm interconnessa con le colonne adiacenti; tutti i dendriti facenti parte di una medesima colonna tendono a organizzarsi in dendroni che rappresentano verosimilmente la base funzionale dell'apprendimento.

Neuropilo: tessuto corticale meno i corpi cellulari e i vasi sanguigni.

Neuroni e Darwinismo neuronale

I neuroni sono le unità anatomico-funzionali del sistema nervoso. In generale ogni neurone è costituito da un pirenoforo (corpo cellulare), da un assone e da uno o più dendriti, rivestiti dalle spine dendritiche. Nel sistema nervoso sono presenti da 50 a 100 tipi diversi di neuroni che si distinguono non per la morfologia dei pirenofori o degli assoni ma in base a quella dei dendriti:

es. il tipico motoneurone spinale ha forma sferica (la migliore per raccogliere le informazioni che giungono dalle vie spinali discendenti), i neuroni di Purkinje del cervelletto sono polarizzati e bidimensionali, i neuroni della corteccia cerebrale hanno forma cilindrica (la migliore per collegare i diversi strati corticali), ecc.

La mielinizzazione dei neuroni inizia dalla nascita e termina intorno ad 21° anno, tale evento progressivo rende i neuroni in grado di funzionare (finché le fibre non sono mielinizzate è come se non ci fossero). Le prime zone a mielinizzare alla nascita sono l'area visiva, l'area acustica e le aree sensitivo-motorie, la mielinizzazione lenta e progressiva delle altre aree è un vantaggio: è il substrato su cui agiscono personalità, cultura, carattere ed ambiente.

A partire dalla nascita il periodo che va da 3 mesi a 3 anni è il più critico nello sviluppo del SNC in quanto avvengono le più consistenti modificazioni del neuropilo (assoni e dendriti) e si ha la massima crescita del cervello. Questo infatti è un organo estremamente plastico il cui sviluppo si basa sul concetto di darwinismo neuronale secondo cui i neuroni vengono selezionati in base alle capacità di connettersi, nei primi anni di vita infatti avviene la morte neuronale programmata dei neuroni mal connessi (nell'uomo si pensa sia del 20%). Il darwinismo neuronale non è altro che un meccanismo per correggere una iniziale ridondanza di neuroni che hanno il medesimo target; essi devono “lottare” e sopravvivere (selezione positiva).

Questo fenomeno è dovuto a questi eventi biochimici: quando le terminazioni di un neurone si connette vengono attivate dalle protein chinasi che in via retrograda informano della avvenuta connessione. Attraverso i microtubuli vengono trasportate ai pirenofori e ne attivano la neurochimica tramite produzione di cAMP e cGMP. Se non c'è connessione niente protein-chinasi, morte.

La straordinaria plasticità del cervello è legata in particolare a 2 fenomeni contrapposti: sprouting e prouning. Lo sprouting consiste nella espansione e nell'aumento della ramificazione (“germogliare”) dei dendriti dei neuroni selezionati positivamente e tali modificazioni morfologiche avvengono grazie a segnali chemiotrofici (es. NMDA,

AMPA, NGF → rilascio dalle zone che degenerano) oppure a neurotrasmettitori eccitatori (confronta legge di Murray). Prouning è la degenerazione (“potare”) dei dendriti poco funzionali: quando questi non vengono stimolati si attivano delle chinasi proteolitiche (MAP-2) che degradano le strutture microtubulari dei dendriti stesso.

Plasticità = Sprouting + Prouning

La plasticità del SNC viene messa in luce quando ad es. una persona subisce uno shock spinale: inizialmente vi sarà una perdita funzionale della vescica e dell'organo genitale, ma in seguito, grazie alla secrezione di NGF da parte delle fibre in degenerazione nel punto di sezione del midollo spinale si verifica uno sprouting segmentale che permette il recupero della funzione dei 2 organi.

Fisiopatologia

AUTISMO, che comporta l'incapacità di interagire con gli altri ma non un ritardo o deficienza mentale, è determinato da degenerazioni (o perdita di substrati cerebrali) caratteristiche ad es. in CA e CA3 (corpo d'Ammon, nell'ippocampo) e da perdita di cell di Purkinje del cervelletto.

Un'altra caratteristica fondamentale dei neuroni, che alla nascita sono 100 miliardi, è la divergenza (per cui ogni assone può contrarre sinapsi con ~300 mila cell) e la convergenza (ogni neurone all'opposto riceve afferenze da molte cell).

Sviluppo del SNC

Il SNC si sviluppa dall'ectoderma come la cute (alcune malattie della cute possono essere in relazione con modificazioni della funzione del SNC). Originano dal neuroectoderma i neuroni, gli oligodendrociti, gli astrociti. Le cell della microglia hanno origine embriologica diversa in quanto derivano dal mesoderma; occupano tutto lo spazio interneurale (tranne a livello delle sinapsi) e sono importanti per le attività elettriche - controllano la concentrazione di K⁺ e per guidare il movimento dei neuroni verso il target da raggiungere. Il fatto che la microglia abbia origini diverse dalle altre cellule nervose può costituire un problema in seguito ad una lesione del SNC: in questo caso le cell della microglia diventano un ostacolo allo sprouting poiché non riconoscendo i neuroni, non si lasciano attraversare dai dendriti e formano una cicatrice (proliferano e riassorbono le sostanze disperse).

Durante lo sviluppo del cervello si hanno 2 tappe particolarmente importanti prima della nascita:

6 mesi: scissura di Silvio, attorno ad essa si svilupperanno le strutture del linguaggio (fenomeno perisilviano), il cervello umano viene predisposto ad imparare una lingua.

8 mesi: scissura di Rolando, divide la corteccia in 2 settori, uno posteriore preposto all'input ed uno anteriore preposto all'output. Più precisamente la parte posteriore attiene al piano paradigmatico della nostra vita, ed una sua lesione causa agnosia, disturbo del percetto (o dell'ingresso), non del senso, per cui non si riconosce ciò che si vede/sente/ode, la parte anteriore attiene al piano sintagmatico, una sua lesione causa perdita della capacità di programmare/agire, disturbo appunto dell'uscita.

Dopo i 70 anni si ha una progressiva degenerazione dei neuroni: questo è probabilmente dovuto al peggioramento della funzione cardiovascolare. Infatti il tessuto elastico viene sostituito da quello fibroso, le arterie diventano rigide e la circolazione cerebrale non funziona più come prima: minor nutrimento delle cell nervose = fenomeno degenerativo.

Il potenziale di riposo

Tutte le cellule possiedono membrane biologiche selettivamente permeabili (formate da un “mosaico” di canali) in grado di separare le cariche elettriche (=ioni) e di generare ddp. Se il potenziale di riposo è alla base della vita di tutte le cell, il potenziale d'azione (=propagazione di un eccitamento) è una peculiarità fondamentale dei 2 tipi di cellule allungate, i neuroni e le cellule muscolari.

Il potenziale di riposo è generato da una collaborazione di forze passive e forze attive. In particolare la genesi della ddp si deve alla diffusione dello ione K che “scopre” le cariche elettronegative intracellulari non diffusibili costituite dalle proteine (Pr⁻). Ogni ione infatti è sottoposto per sua natura a 2 gradienti, quello di concentrazione e quello elettrico: il K essendo presente a concentrazioni più elevate all'interno della cellula (~155 mEq) che all'esterno (~4 mEq) tende a diffondere passivamente all'esterno a dispetto del gradiente elettrico in direzione opposta (secondo l'eq di Nerst il potenziale elettrico che dovrebbe assumere la cell per l'equilibrio del K è di -97 mV).

A queste forze passive si aggiungono poi le forze attive che consentono il mantenimento del potenziale di riposo: esse

sono rappresentate dalla pompa Na/K. Essa è costituita da una subunità β , che ha funzione di sostegno, e da una subunità alfa con 8 domini transmembrana alcuni dei quali sporgenti nel citoplasma sono in grado di fosforilarsi-defosforilarsi. Alcuni farmaci come i glicosidi cardiaci (es Oubaina) si legano nel punto dove viene fatto entrare il K e bloccano la pompa causando l'inversione dell'antiporto Na/Ca.

L'insieme di questi fenomeni passivi e attivi determina all'interno della cellula un potenziale di riposo di -70 mV.

Altre funzioni della pompa Na/K:

- il Na è più idratato del K, se entrasse nella cellula la farebbe scoppiare
- il Na essendo mantenuto all'esterno fornisce il gradiente elettrochimico per il trasporto secondario di molti soluti.

Il potenziale d'azione

Le membrane biologiche quando sono sottoposte a passaggio di corrente presentano fenomeni capacitativi o elettrotonici simili a quelli di un condensatore (la capacità è dell'ordine di microfarad). Per la presenza di canali ionici, che vengono aperti a seguito di uno stimolo efficace, tali membrane hanno anche proprietà resistive.

Nei tessuti biologici le correnti elettriche vengono trasportate da un flusso ionico al contrario dei conduttori metallici, dove le correnti sono elettroniche (cioè sono date da movimento di elettroni), gli ioni mobili coincidono per lo più con il K (catione) all'interno delle cellule.

Un metodo per modificare lo stato di riposo di una membrana eccitabile è quello di applicare alla sua superficie esterna 2 elettrodi connessi con una sorgente di corrente continua. Alla chiusura del circuito i cationi intracell (K) vengono attratti dal catodo (-) ed in parte attraversano la membrana passando per i canali, in parte vengono trattenuti a ridosso delle membrane per effetto della proprietà capacitativa di questa. In questo punto si ridurrà il potenziale di riposo transmembranario e si inizierà un processo di depolarizzazione. La depolarizzazione è al causa che provocherà un aumento della permeabilità della membrana, i cui canali ionici voltaggio-dipendenti si apriranno al passaggio di ioni elettricamente carichi generando un potenziale d'azione = brusca modificazione del potenziale di membrana Na (o Ca)-dipendente, che una volta generata in una zona della cellula (a seguito di uno stimolo elettrico o chimico) si autopropaga (Na → potenziale d'azione singolo, Ca → pot d'azione multipli o BURST).

La causa primaria del potenziale d'azione è la depolarizzazione della membrana: i fenomeno capacitativi - passivi - precedono i fenomeni capacitativi - attivi - . Quando la depolarizzazione raggiunge un valore soglia critico, -45 mV, la conduttanza al Na aumenta bruscamente e tali ioni, spinti dal doppio gradiente di concentrazione ed elettrico precipitano all'interno e quindi depolarizzano ulteriormente la membrana, invertendone il potenziale e portandolo a +30mV (questa è la corrente iniziale, Na dipendente).

Insieme all'aumento della conduttanza per il Na, la depolarizzazione induce un aumento per la conduttanza per il K che genera un secondo flusso ionico (opposto) (inizialmente, quando l'interno della cell è ancora negativo, il K è spinto dal solo gradiente di concentrazione, poi di aggiunge il secondo) spingo anch'esso dal (doppio) gradiente di concentrazione (ed elettrico) diretto però all'esterno e quindi tendente a ripristinare il potenziale di riposo o a portarlo a valori di iperpolarizzazione (questa è la corrente tardiva, K-dipendente).

Al termine di questi eventi la pompa Na/K provvede a riportare al loro posto gli ioni messi in movimento.

Meccanismi molecolari alla base delle conduttanze ioniche

Sia i canali per il Na che quelli per il K sono voltaggio dipendenti, in particolare quelli del Na sono formati da 4 domini simili, ognuno dei quali presenta 6 segmenti transmembrana: tra questi S4 sembra sia il "voltage sensor" che, quando viene raggiunta la soglia, determina l'apertura del "gate" e permette il flusso ionico (questo, a canale aperto, può essere impedito ad es. da un anestetico come il TTX → blocco canali Na, TEA → blocco canali al K).

La conseguente entrata massiccia di Na dentro la cellula porta alla sospensione (~saturazione) dell'attività della pompa Na/K per ~1msec, cosa che potenzia ulteriormente l'overshoot. Secondo l'equazione di Nerst il Na sarebbe in quiete quando l'interno della cellula arriva a + 67 mV, la depolarizzazione tuttavia si arresta a + 30 mV perché oltre lo 0 vengono inattivati i canali voltaggio-dipendenti (manca la ddp), solo uno strascico di Na riesce a passare, facendo raggiungere appunto i +30mV.

I canali al K sono anch'essi voltaggio-dipendenti e si aprono quando viene a mancare la negatività che tratteneva lo ione, tuttavia, al contrario dei canali al Na, non si inattivano e rimangono aperti (si chiudono lentamente): ciò significa

che, una volta inattivati i canali al sodio, il K continua a fuoriuscire e determina la cosiddetta iperpolarizzazione postuma della cellula. Questo limita la scarica dei neuroni, evita che la cella riacquisti la capacità di condurre impulsi troppo velocemente (nell'epilessia viene a mancare, forse, l'iperpolarizzazione postuma). Ciò significa che il neurone entra in uno stato refrattario: da una scarica all'altra devono passare almeno 4msec.

Il potenziale d'azione (preceduto dalle correnti elettrotoniche che ne determinano la propagazione) è in grado di autopropagarsi (quando cessa lo stimolo) perché una volta avvenuto l'overshoot si comporta come un anodo viaggiante in grado di trasmettere lo stimolo (ovvero di depolarizzare) a sua volta nelle zone contigue. Biologicamente vale la legge della conduzione in avanti = senso ortodromico, con stimoli artificiali si può ottenere la conduzione indifferente, con propagazione in tutte le direzioni (anche senso antidromico).

Costanti di spazio e di tempo

La corrente elettrotonica è massima nelle parti immediatamente vicine al punto in cui la membrana è stata depolarizzata e decresce man mano che ci si allontana: tale decremento è esponenziale e in relazione alle caratteristiche fisiche della membrana, ed è definito dalla costante di spazio.

L'indice di eccitabilità di un tessuto è dato invece dalla costante di tempo (più piccola è più il tessuto è eccitabile).

Le membrane biologiche hanno un "potenziale rettificante", sono in grado di modificare le onde rettangolari per es di uno stimolatore, questo grazie alle proprietà capacitive, solo se un'onda è sufficientemente grande ($\Delta V \geq 10 \text{ mV}$) si ha la comparsa di uno spike.

Conduzione nelle fibre mieliniche

La guaina mielinica può aumentare lo spessore della membrana fino a 200 volte, per cui la capacità della membrana è direttamente proporzionale alla superficie e inversamente proporzionale alla distanza tra le cariche.

L'eccitabilità di una fibra è definita dalla costante di tempo, si deduce che le fibre mieliniche sono più facilmente eccitabili ed in particolare per ogni μm di diametro la velocità di conduzione aumenta di un fattore 6; per le fibre amieliniche 2. Ciò corrisponde alla propagazione degli spike da un nodo di Ranvier (200000 canali al Na) ad un altro, la così detta conduzione saltatoria.

Classificazione delle fibre nervose

Secondo Erlanger & Gasser:

A = fibre sensitive/motorie mieliniche dei sistemi di relazione

B = fibre sensitive/motorie mieliniche del SNA

C = fibre amieliniche

Secondo Lloyd

I = A α 120 m/s

II = A β e A γ 70 m/s

III = A δ 30 m/s

IV = C 4 m/s

Le A δ sono fibre dolorifiche, hanno un diametro minore perché se c'è un evento compressivo le fibre più grosse non riescono più a condurre. Quelle piccole a costo di una conduzione più lenta riescono comunque.

I canali ionici

I canali ionici sono costituiti da molecole glicoproteiche la cui struttura delimita un poro a contenuto acquoso. Essi di solito assumono stati funzionali discreti e nel caso più semplice sono o aperti e attivi o chiusi (in realtà si può anche verificare la condizione di canali aperti e inattivi, indotta da alcune droghe o tossine come il TTX, batracotossine, tossine di scorpione, anestetici locali).

Esistono sostanzialmente 4 tipi di canali ionici:

1. Canali voltaggio dipendenti

Sono a porta elettrica, ovvero sono attivati da opportune variazioni del campo elettrico e sono i più esplosivi. es. quelli al Na al K o al Ca.

1. Nei canali al Na l'apertura avviene subito dopo il raggiungimento del valore critico(soglia) di ddp(-45mV) e dopo circa 1 msec le aperture sono più rare ed infine non si verificano più(inattivazione). Il più semplice modello che descrive il comportamento dei canali al sodio comprende 3 stati: passaggio da chiuso-attivabile ad aperto è facilitato dalla depolarizzazione, questa accelera tuttavia anche il passaggio allo stato inattivato. In questo modo il canale, dopo l'apertura, viene rapidamente inattivato e rimane così fino a che esso non viene riportato allo stato chiuso-attivabile attraverso una ripolarizzazione(o iperpolarizzazione) della membrana.

2. I canali al K, al contrario, si aprono in media con un certo ritardo dopo lo scalino di tensione e non vengono inattivati durante la depolarizzazione. La durata della loro apertura è in media 5 msec e corrisponde appunto alla durata dello SPIKE. Durante l'apertura dei canali tuttavia si vedono spesso delle brevi chiusure intermedie, mentre i canali al Na scaricano in modo tonico, i canali al K scaricano in modo multiplo(BURST). I canali al K in conclusione entrano in funzione sempre dopo l'innescio del potenziale d'azione e hanno la funzione di far ritornare le cell al potenziale di riposo e di iperpolarizzarle.

Ci sono anche altri tipi di canali al K.

3. I canali al Ca voltaggio dipendenti sono di 2 tipi: quelli HVA(attivati ad alto voltaggio) che si attivano quando le membrane cellulare viene depolarizzata a -20mV circa, sono ad es. quelli che determinano il plateau nelle cellule miocardiche ma sono anche quelli implicati nel rilascio dei neuromediatrici; quelli LVA differiscono da quelli al Na in quanto capaci di determinare BURST. Le variazioni citoplasmatiche di Ca hanno grande importanza nel funzionamento del SNC: questo ione interviene infatti nel rilascio di ormoni e neurotrasmettitori, nel controllo dell'eccitabilità neuronale, nei fenomeni di plasticità ed è fondamentale nei fenomeni legati alla memoria(ha la funzione di trasferire le informazioni che arrivano alla membrana cellulare al nucleo stesso della cellula).

2. Canali mediatore-dipendenti ionotropici

Sono a porta chimica e dunque sono controllati da un neurotrasmettitore che si lega con legame non covalente al proprio sito recettoriale sul complesso recettore-canale, al contrario dei canali voltaggio-dipendenti qui non c'è selettività, questi canali vengono aperti simultaneamente a Na e K: si tratta di un sistema depolarizzante non esplosivo in cui la carica positiva che entra(Na), spinta dai 2 gradienti di concentrazione ed elettrico, è circa il doppio di quella che esce(K), spinta solo dal gradiente di concentrazione(depolarizzazione lenta, elettrotonica). La caratteristica fondamentale di questi canali, comunque, è che la loro apertura rapida, avviene direttamente dall'esterno(senza mediatori secondari). Un es. è costituito dai canali con recettore nicotinic delle placche neuromuscolari, regolati dall'acetilcolina(neurotrasmettitore).

3. Canali mediatore dipendenti metabotropici.

Sono a porta chimica ma presentano una sostanziale differenza rispetto a quelli ionotropici: la loro apertura avviene ad opera di un neuromodulatore che, agendo sul recettore(molecola distinta rispetto al canale) attiva dei messaggeri secondari intracellulari(es. CAMP) che andranno a modificare la conformazione del canale. Si tratta dunque di un meccanismo di apertura indiretto, dall'interno e dunque lento(rispetto alla apertura diretta, dall'esterno e dunque rapida dei canali ionotropici) ma che garantisce un effetto più duraturo(→ memoria). es. di canali metabotropici sono i canali con recettori muscarinici, regolati dall'Ach(in questo caso neuromodulatore) che si suddividono in eccitatori(M 1,3,5 → Ca dentro la cell) ed inibitori(M 2,4 → K fuori dalla cell), ci sono anche i canali con recettore adrenergico, regolati dall'epinefrina norepinefrina che agendo sui recettori β (2° messaggero cAMP) apre i canali al Ca ed ha effetto inotropo positivo sul cuore.

4. Canali stiramento sensibili

Sono aperti da uno stiramento e l'energia è loro trasmessa attraverso il citoscheletro(es effetto Bayliss).

Modalità di scarica dei neuroni

Si ritiene che l'informazione del sistema nervoso sia codificata sotto forma di frequenza e pattern di scarica dei

potenziali d'azione, i neuroni possono scaricare sostanzialmente in 2 differenti modi:

1. con scariche toniche Na dipendenti
2. con scariche multiple o BURST Ca o K dipendenti

In generale i neuroni presentano attività tonica=sodica durante lo stato di veglia. Si è scoperto invece che i neuroni di relais talamici mostrano una scarica ritmica a bursts(attività oscillante) durante la sincronizzazione elettroencefalografica tipica dello stato di sonno.(un altro tipo importante di scarica ritmica è quello che controlla il battito cardiaco).

Fisiopatologia

Il tremore parkinsoniano, che insorge quando il soggetto è fermo, è determinato da una disfunzione dei nuclei talamici per cui questi durante la veglia cambiano la loro attività da tonica a ritmica oscillante, cosa che accade invece fisiologicamente durante il sonno.

Il tremore cerebellare, al contrario, insorge quando il soggetto tenta di effettuare un movimento volontario(es afferrare un oggetto) ed è causato, almeno in parte, da un disturbo nel controllo a feedforward cerebellare del movimento volontario.

Le tecniche più avanzate per limitare il tremore parkinsoniano si basano sull'utilizzo di un microelettrodo(connesso ad un generatore a pulsante impiantato sotto la cute) che (iperpolarizza) fa scaricare completamente le cell del nucleo subtalamico, tremorigeno dei paziente.

Le sinapsi

Cajal scoprì che i neuroni si mettono in collegamento per contiguità, non per continuità, qualche anno dopo di Sherrington, su consiglio di un collega grecista, denominò SINAPSI tali punti di collegamento. Ci sono 2 tipi di sinapsi:

1. Sinapsi elettriche es. dischi intercalari del miocardio(ponti a bassa resistenza) che sono poco rappresentate a livello del SNC e si pensa abbiano un ruolo nella coordinazione della attività neuronale(in alcuni casi determinano regioni del cervello diventano come un sincizio funzionale).
2. Sinapsi chimiche, in cui avviene il passaggio unidirezionale degli impulsi nervosi da un neurone ad un altri mediante un meccanismo di natura chimica. A livello di tali sinapsi si ha la trasduzione elettrochimoelettrica, ovvero la conversione digitalico(sistema binario) ad analogica del segnale. Si può verificare, a livello sinaptico, la microsecrezione spontanea del neuromodulatore/neurotrasmettitore, fenomeno probabilistico(che sostituisce quello deterministico)dovuto probabilmente ad un concomitante aumento del [Ca], aumento di temperatura ed aumento dei moti browniani di agitazione. Le sinapsi chimiche possono essere assodendritiche → eccitatorie, oppure assosomatiche/assoassoniche → inibitorie, ci sono anche le dendrodendritiche ecc ecc.

Le sinapsi sono formate da

- una espansione presinaptica che contiene la vescicola, ognuna delle quali racchiude circa 10000 molecole di neurotrasmettitore/neuromodulatore. Le vescicole possono essere per lo più di 3 tipi: rotonde chiare(→ Ach), ellittiche e chiare(→ GABA) o rotonde e scure(→ NA).
- Uno spazio subsinaptico di 150-200 amstrong
- una membrana postsinaptica che presenta i recettori(in realtà ci sono anche nella presinaptica). Nella sinapsi assodendritica l'elemento postsinaptico l'elemento postinaptico è rappresentato dalla spina dendritica, substrato morfologico-strutturale implicato nei processi della memoria e dell'apprendimento tanto che nel morbo di Alzheimer la degenerazione delle spine dendritiche porta addirittura alla perdita dei ricordo di se stessi. Le spine dendritiche sono sede di intensa attività metabolica e la loro struttura viene modificata a seconda degli stimoli che vi giungono, ad es eventi patologici limite quali l'isolamento prolungato o le convulsioni determinano un'inibizione della crescita e rispettivamente un restringimento delle spine dendritiche. Al contrario una stimolazione di questi siti può determinare la nascita di nuove spine.

Le vescicole del terminale assonico sono tenute allo stato di GEL da una trabecolatura proteica, l'aumento di Ca trasforma il gel in una componente più fluida ed aumenta il moto browniano vescicolare. A questo punto le vescicole si fondono con la membrana presinaptica e liberano ognuna circa 10000 molecole, solo una parte raggiunge i recettori postsinaptici(→ indeterminazione).

I neurotrasmettitori/neuromodulatori(rapporto 1:4) sono fabbricati nel corpo cellulare(come gli elementi ghiandolari: epitelio, ghiandole e sistema nervoso nascono sempre dall'ectoderma) poi vengono incorporati in vescicole e trasportati in senso anterogrado lungo i neurotubuli(trasporto assonale) grazie a molecole specifiche(kinesine).

Tra le molecole liberate nella sinapsi alcune vengono degradate da enzimi specifici, come Ach che viene convertita dalla acetilcolinesterasi in acido acetico e colina. In questo caso i recettori presinaptici operano un reuptake della colina che viene trasportato in senso retrogrado(grazie alle dineine) per essere riciclata mentre l'acido acetico è facilmente smaltito. Il trasporto retrogrado oltre a permettere il riciclaggio del neuromediatore è alla base del darwinismo neuronale: se il neurone è correttamente connesso e avviene la trasmissione sinaptica, il corpo cellulare verrà informato di questo dalla colina trasportata in senso retrogrado. I neuroni dunque elettricamente trasportano in modo centrifugo, biochimicamente sia in modo retrogrado sia anterogrado.

La sinapsi è un sito di probabilità: l'effetto deterministico del potenziale d'azione si sovrappone infatti a quello casualistico delle microsecrezione spontanea, ovvero non fa altro che ingigantire tale fenomeno di circa un centinaio di volte(la secrezione spontanea libera 1,2 o 3 vescicole, quella indotta dal potenziale d'azione circa 100).

Meccanismo di trasmissione sinaptica

1. potenziale d'azione, 2. ingresso del Ca tramite l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti, 3. attivazione di una proteinasi Ca/calmodulina dipendente, 4. attivazione("priming") delle vescicole, 5.aggancio e 6. fusione con la membrana, 7. esocitosi e diffusione delle molecole contenute(lo spazio sinaptico è sigillato dalla neuroglia, sarebbe disastroso se i neuromodulatori di un bottone sinaptico raggiungessero altre sinapsi oltre a quelle d'appartenenza). Le molecole liberate 8. in parte vengono idrolizzate, 9. in parte raggiungono il proprio recettore postsinaptico o 9.a presinaptico agendo direttamente sui canali(→ neurotrasmettitore, effetto ionotropico) o attraverso messengeri secondari(→ neuromodulatore, effetto metabotropico).

Non si tratta di uno spreco il fatto che solo 1/3 del neuromediatore arriva al recettore, anzi viene così ottimizzata la modulazione del segnale.

Neurotrasmettitori e neuromodulatori

Acetilcolina

Funge da neurotrasmettitore sui recettori nicotinici, in cui apre simultaneamente i canali al Na e al K. Neuromodulatore sui recettori muscarinici, in cui può aprire i canali al Ca(entra)=eccitazione(M1,3,5) o quelli al K(esce)=inibizione(M2,4). L'Ach nel sistema dei mammiferi è fondamentale depolarizzante-eccitatoria ed i principali nuclei che la producono sono a livello telencefalico basale("basal forebrain"): n. del setti mediale, n. di Meynert, n. diagonale di Broca, poi ci sono l'arcata tegmentale dorsale(ponte), l'ippocampo, ecc.

L'Ach è fondamentale nella veglia, nello stato d'attenzione e nel sogno, sonno REM che è un fenomeno oscillatorio, ciclico, prodotto da strutture antiche(ponte) solo dagli animali a sangue caldo; afferenze esterne di vario tipo, acustiche, visive, dolorifiche sono in grado di attivare i sistemi colinergici.

Fisiopatologia:

Il morbo di Alzheimer è dovuto ad una degenerazione dei sistemi colinergici del cervello, come si può ritardare tale patologia?

Potenziare l'enzima che produce Ach non si fa, è pericoloso, piuttosto si può bloccare la colinesterasi(con le stigmine) (degrada il neuromediatore), permettendo che i 2/3 dell'Ach liberata arrivino ai recettori post-sinaptici; la migliore soluzione è comunque quella di bloccare il reuptake dei recettori presinaptici, anche qui i 2/3 raggiungono i recettori presinaptici.

Noradrenalina

È esclusivamente un neuromodulatore, produce sempre effetti metabotropici, i recettori α_1 sono eccitatori e fanno entrare Ca nella cellula, quelli α_2 sono inibitori e fanno uscire K(inoltre sono presinaptici), i recettori β_1 (ad es. nel cuore) sono eccitatori e fanno entrare Ca nella cellula, quelli β_2 (ad es. nelle coronarie) sono inibitori e fanno uscire K.

Tutti questi effetti sono mediati da un messaggero secondario.

Le sinapsi noradrenergiche vengono modulate da un neuropeptide, l'encefalina, in altre parole il cervello umano è in grado di produrre "oppiacei" endogeni con funzione analgesica (analgesico → sostanza che altera solamente il segnale dolorifico, diminuendolo, non confondere con anestetico → sostanza che riduce tutte le percezioni, tattili, termiche, dolorifiche, ecc.). Queste sostanze sono liberate in risposta a diversi stimoli, quali ad es. l'alcool, gli ormoni del tratto gastroenterico, la risata, ecc.

Un terzo tipo di recettore β_3 si trova a livello del grasso bruno e determina lipolisi: in condizioni di allerta viene fornita energia all'organismo.

Il luogo dove viene prodotta la NE è il locus coeruleus, che proietta: 1) caudalmente – fascicolo dorsolaterale. Determinando atonia da C1 in giù durante la fase del sonno REM, 2) rostralmente attivando i nuclei telencefalici e determinando lo stato di veglia, 3) proietta al cervelletto.

Dopamina e serotonina

La dopamina è "sorella" della NE (tirosina → dopa → dopamina → NE) e ha 2 principali recettori: D1 di tipo metabotropico eccitatorio, fanno entrare Ca; D2 di tipo metabotropico inibitorio, fanno uscire K.

Essa è assieme alla serotonina il "neuromediatore del buon umore", e viene liberata da 2 strutture:

- 1) pars compacta della sostanza nera da cui raggiunge (via nigro-striatale) nucleo caudato e putamen e regola l'azione glutamminergica della corteccia cerebrale: se ne manca scatena la tipica sintomatologia del Parkinson (viene a mancare la regolazione delle vie motorie, con conseguente tremore, rigidità, facies amimica e demenza)
- 2) area tegmentale ventrale, da cui raggiunge il nucleo accumbens e quindi la corteccia frontale (area sovraorbitale 47,11) afferenze fondamentali per il comportamento e lo stato affettivo.

Alcune droghe agiscono proprio su tali sistemi dopaminergici: ad es. la cocaina si lega a livello presinaptico alla molecola trasportatrice transmembrana di captazione della dopamina (= blocca il reuptake) potenziandone l'effetto sui recettori dopaminergici postsinaptici (così agisce l'apomorfina, farmaco antidepressivo cocaino-simile); l'eroina invece agisce esaltando l'azione dei recettori D1, poiché blocca i D2 ed aumentando la produzione di dopamina da parte delle cellule dopaminergiche, in quanto blocca la liberazione di GABA da parte dei corrispettivi interneuroni inibitori. I farmaci bloccanti dei recettori D2 sono fondamentali nel restituire il "buon umore" alle persone psicotiche (tolgono l'insicurezza).

La serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) deriva dal triptofano ed è per gran parte neuromodulatore, in piccola parte neurotrasmettitore. È concentrata soprattutto nei nuclei del rafe, presentano molti recettori (7, i più importanti i primi 2) ma ha effetto essenzialmente inibitorio. È chiamata in causa nella depressione (= ↓ sistemi serotoninergici o noradrenergici) che viene curata con farmaci che bloccano il reuptake. La serotonina interviene nei ritmi sonno veglia, nel sonno REM, nel controllo del dolore e dell'ipotalamo.

GABA

È il più potente neurotrasmettitore inibitorio soprasspinale (a livello spinale c'è la glicina) ed agisce aprendo i canali al Cl a porta chimica (→ IPSP), cosa che comporta appunto un'iperpolarizzazione (-80mV), esiste un recettore GABA A ad effetto ionotropico ed un recettore GABA B ad effetto metabotropico. Il canale al Cl dove si lega il GABA (GABA A) è interessante poiché tutte le molecole ad effetto depressivo, calmante ed ansiolitico (psicofarmaci, es benzodiazepine) hanno dei recettori su di esso, come anche barbiturici, anestetici ed alcool (questo agisce in un primo momento chiudendo i canali al Cl → effetto euforico, poi aprendoli → effetto inibente, depressivo: si tratta di un effetto bifasico).

Glutammato (e aspartato)

Corteccia → vie piramidali (AMPA), ippocampo (NMDA).

È il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC: la grande via discendente del controllo motorio, fascio piramidale, utilizza il glutammato come anche i granuli della corteccia cerebellare (è il più rappresentato tra i neurotrasmettitori). Esistono fondamentalmente 2 tipi di recettori, entrambi eccitatori e ionotropici: recettori NMDA (N-metil-di-aspartato) e recettori NON-NMDA, che coincidono approssimativamente con i recettori AMPA (Amino-metil-

propionic-acid).

Questi ultimi sono presenti sui motoneuroni spinali e sono costituiti da un sito recettoriale accoppiato direttamente con un canale selettivo per Na e K, ma non per Ca, la corteccia cerebrale influenza le vie sottocorticali utilizzando, su questi recettori AMPA, il glutammato come un "acceleratore" (ma anche come un freno nel caso vado ad eccitare interneuroni inibitori gabaergici). Il glutammato agisce aprendo simultaneamente i canali al Na e al K: non si ha un potenziale d'azione ma un potenziale sinaptico o EPSP (Excitatory Post Synaptic Potential), fenomeno graduato, elettrotonico, analogico e dunque non esplosivo come il potenziale d'azione. Tale fenomeno si propaga passivamente secondo la costante di spazio λ e la costante di tempo τ .

I recettori NMDA sono però i più importanti in quando implicati nei fenomeni di memorizzazione. Essi infatti sono associati a canali ionotropici che si aprono simultaneamente a K, Na e Ca: l'entrata di quest'ultimo (legata anche al voltaggio) in particolare provoca una cascata di reazioni che vanno ad agire sul nucleo stesso della cellula. I recettori NMDA sono quindi fondamentali per trasformare un evento elettrochimico momentaneo, transiente, in uno perenne = memoria (modificazione neurochimica che consiste in una diversa sintesi proteica da parte del neurone).

es. ippocampo → long term potentiation

Altri neuromediatrici

Oltre a questi neurotrasmettitori/neuromodulatori specifici de SNC esistono altre sostanze, chiamate neuropeptidi, che possono avere la funzione di neuromediatrici:

colecistochinina

gastrina

insulina

secretina

sono ormoni prodotti dall'intestino che a livello del SNC fanno passare la fame.

Poi angiotensina e vasopressina agiscono sull'ipotalamo inducendo ritenzione idrica e aumentando la pressione. La sostanza P e le β endorfine sono legate al dolore (esistono ad es interneuroni endorfinici specializzati, situati a livello del punto di ingresso delle vie dolorifiche – sostanza gelatinosa di Rolando – in grado di produrre endorfine e altri oppioidi endogeni ad azione antidolorifica).

Teoria SINK-SOURCE e sinapsi eccitatorie

Se nei potenziali d'azione le conduttanze ioniche di Na e K si attivano sequenzialmente, nei potenziali sinaptici graduati (EPSP) la conduttanza si attivano simultaneamente.

La teoria del sink-source (ingresso-sorgente) spiega come l'EPSP possa generare un potenziale d'azione. Quando a livello dell'elemento posto-sinaptico il mediatore chimico provoca l'apertura dei canali a porta chimica (Na dentro e simultaneamente K fuori), si genera un evento sinaptico depolarizzante che coincide con una carica puntiforme positiva = SINK, tale carica puntiforme genera una redistribuzione delle cariche nelle zone lontane che divengono più negative = SOURCE. Ogni neurone dunque diventa un microdipolo in quanto presenta un anodo (+) detto sink e un catodo (-) detto source: quando tale dipolo raggiunge una ddp di almeno 10 mV viene scatenata l'apertura dei canali al Na voltaggio dipendenti presenti nel monticolo assonico. Da qui si ha dunque l'innescò dello spike che percorre in senso ortodromico l'assone. Ha luogo anche la propagazione passiva, dal soma ai dendriti, di correnti elettrotoniche che sottostanno alle leggi del tempo e dello spazio e le cui onde appunto per questo, vanno rimpicciolendosi in senso centrifugo. Oltre a questa propagazione passiva alcuni sostengono l'esistenza di veri e propri spikes dendritici dipendenti dall'ingresso selettivo del Ca e che si manifestano come bursts, cariche in rapida sequenza. Sia che i dendriti fungano da conduttori passivi elettrotonici, sia che generino attivamente potenziali d'azione calcio-dipendenti, si ritiene che questa propagazione da soma a dendriti serva a reinnescare il processo di eccitazione in direzione del soma e che possa essere implicata nell'insorgere dell'eccitamento ritmico sincronizzato dei neuroni (1 stimolo → scarica multipla). L'EPSP è caratterizzato dall'essere GRADUATO (non segue la legge del tutto o nulla, la sua ampiezza è proporzionale alla quantità di mediatore liberato), sommabile sia temporalmente che spazialmente, depolarizzante.

Sinapsi inibitorie

Il mediatore chimico a livello di queste sinapsi determina, con meccanismi diversi, l'apertura di canali ionici selettivi per gli ioni K(escono) o per gli ioni Cl(entrano): tale corrente ionica determinerà un'iperpolarizzazione della membrana, ovvero un aumento della soglia di eccitazione della cellula = inibizione, l'IPSP quindi è speculare all'EPSP: graduato, sommabile e iperpolarizzante.

Questo meccanismo è alla base dell'inibizione postsinaptica, determinata ad es dal rilascio di GABA in sinapsi assonodendritiche, che causa l'entrata di Cl e dunque l'inibizione di tutto il neurone nei confronti di qualsiasi stimolo, in modo non selettivo. L'inibizione presinaptica invece agisce a livello delle sinapsi asson-asoniche ed è selettiva in quanto inibisce la trasmissione da parte di determinati neuroni, ma lascia il neurone coinvolto libero di ricevere altri impulsi.

Essa agisce depolarizzando una parte dell'assone, che da -70 passa a -60 mV durante la propagazione dello spike si viene a creare un dipolo(potenziale d'azione = anodo viaggiante $\leftarrow \rightarrow$ zone ancora polarizzate e catodo) con una ddp di soli 90 mV(= -60 -(+30) mV) anziché di 100mV(= -70-(+30) mV) => questa diminuzione di ddp provocherebbe la liberazione di una minore quantità di Ca, ione responsabile della mobilitazione delle vescicole.

L'inibizione presinaptica è selettiva in quanto, agendo su sinapsi asson-asoniche, inibisce la trasmissione di segnali di una via ma permette la trasmissione di un'altra via.

L'impulso nervoso non fa altro che sincronizzare, potenziale e coordinare un'attività, la liberazione di vescicole sinaptiche, che avviene già spontaneamente(microsecrezione). Dunque il potenziale d'azione tutto o nulla non genera un fenomeno tutto o nulla perché potenzia un fenomeno già preesistente. Inoltre essendo il neurone un "mosaico di sinapsi" anche se arriva un potenziale sinaptico che scarica 100 vescicole non è detto che venga scatenato uno spike perché può esserci un'altra sinapsi che scarica GABA: si tratta di un fenomeno probabilistico(questo non succede nella placca neuromuscolare, che è sicura in quanto non presenta mediatori inibitori e ha solo recettori nicotinici).

Può anche avvenire una sommazione spaziale di vescicole rilasciate da sinapsi adiacente, oppure sommazione temporale. Altra possibilità è che il numero minimo-necessario di molecole(1milione = 100 vescicole) per innescare lo spike sia raggiunto grazie alla rottura browniana casuale di poche vescicole.

L'esocitosi spontanea può essere aumentata da Ca e t, diminuita da Mg e questi a questi fenomeni si aggiunge quello mentale, ovvero il libero arbitrio.

Il cervello esiste all'interno di un corpo, esso usa il corpo per esprimersi ed è usato dal corpo per coordinare le varie azioni e per soddisfare i suoi bisogni: questi fenomeni corporei possono scatenare l'evento motivazionale alla base dell'evento mentale = aumento probabilità evento spontaneo di esocitosi.

Temperatura

sonno

sete \rightarrow bisogni ipotalamo \rightarrow motivazione sistema limbico \rightarrow azione corteccia cerebrale

fame

bisogno sessuale

Il corpo in questo senso diventa la "sorgente della mente", la fonte delle cause probabilistiche alla base dell'azione e dell'evento mentale. Un altro fenomeno può essere lo sviluppo del linguaggio, legato all'astrazione e alla memoria: esso concorrerebbe a trasformare un evento statico, casuale, in un evento deterministico casuale.

Trasmissione neuromuscolare

Le sinapsi neuromuscolari sono "sicure" in quanto comprendono solo recettori nicotinici e non ci sono mediatori inibitori: c'è un rapporto di 1:1 tra potenziale del nervo e potenziale del muscolo.

I recettori nicotinici, una volta che Ach viene liberata, innescano con l'apertura simultanea dei canali al Na e al K un "potenziale di placca"(EPSP), al solito graduato elettrotonico, che funziona da sink e che, creando un source, innesca il potenziale d'azione da 100 mV.

Accoppiamento eccitazione-contrazione

Gli eventi che danno luogo alla contrazione muscolare sono i seguenti:

1. arrivo dello spike lungo la fibra nervosa motoria e formazione del potenziale di placca(EPSP)
2. potenziale d'azione propagato dal sarcolemma, che si invagina nella fibra muscolare in corrispondenza dei tubuli trasversi.
3. Depolarizzazione passiva elettrotonica delle cisterne e dei tubuli del reticolo sarcoplasmatico(grazie al sistema dei tubuli trasversi)
4. liberazione di ioni Ca che diffondono rapidamente al sarcomero, si legano alla troponina, permettono alla tropomiosina di spostarsi e scoprire il sito specifico sulla molecola di actina cui si lega la testa della miosina. Questa flette facendo scivolare il filamento di actina determinando così la contrazione muscolare.
5. Sequestro degli ioni Ca in regioni speciali del reticolo sarcoplasmatico con successivo rilasciamento e ripolarizzazione del muscolo.

Chirurgia

Durante gli interventi che richiedono anestesia generale, vengono bloccati anche i muscoli respiratori(l'unico muscolo che non si blocca è il cuore: l'anestesia inibisce i recettori nicotinici e nel cuore ci sono solo quelli muscarinici): se normalmente la respirazione avviene a P negativa ora è a P positiva(→ intubazione) → i vasi polmonari si dilatano di meno → rischio embolia.

Blocco della trasmissione sinaptica(4 esempi)

1. La tossina botulinica si lega alle vescicole sinaptiche impedendone l'esocitosi: l'Ach resta intrappolata nelle vescicole, esistono patologie in cui vi è iperproduzione di Ach come il blefarospasmo o lo strabismo: in questi casi può essere utile l'uso di piccole quantità di tossina botulinica.
2. La D-tubocurarina si lega ai recettori della membrana post-sinaptica, azione simile hanno le gallamine(Flexedil) e altre sostanze curaro-simili: si legano come una sorta di chiave falsa ai recettori nicotinici impedendo l'ingresso alla chiave vera(Ach).
3. La depolarizzazione della membrana post-sinaptica, ad es. con desamentonio, rende la fibra muscolare meno eccitabile(azione curarosimile).
4. È possibile mettere lo stato di depolarizzazione della membrana post-sinaptica, impedendo la ripolarizzazione, ad es con succinilcolina.

Chirurgia

Se il chirurgo finisce di operare prima come è possibile “decurarizzare” velocemente il paziente? Occorre potenziare l'azione dell'Ach. Ciò avviene utilizzando molecole ad azione esocrino-simile come le stigmine che agiscono bloccando la colinesterasi.

Elettromiogramma

È la registrazione dell'attività elettrica del muscolo e rappresenta un metodo di grande utilità sperimentale e clinica.

L'unità motrice è l'unità insensibile tra una fibra nervosa e le fibre muscolari da essa innervate(non c'è mai rapporto 1:1, le unità motrici più piccole, es occhio, hanno rapporto 1:6). la forza è determinata dal reclutamento di unità motrici: quando si aumenta la forza non si fa altro che determinare un progressivo aumento delle unità motrici reclutate.

I recettori

Sono dei trasduttori che trasportano delle forme di energia(pressione, luce freddo, caldo, ecc.) in un'altra, energia elettrica.

In base all'organizzazione anatomica distinguiamo 2 tipi di recettori:

- recettori primo tipo: sono costituiti dall'espansione cellulare di una fibra il cui corpo cellulare è in un ganglio sensitivo
- recettori di tipo 2: sono cellule specializzate

mentre i recettori tipo 1 quando sono eccitati da uno stimolo adeguato rispondono alle variazioni di energia incidente direttamente con un potenziale elettrico chiamato potenziale generatore (elettrotonico) (ad es. corpuscoli di Pacini, fusi neuromuscolari, terminazioni libere delle fibre dolorifiche, recettori olfattivi, ecc.); i recettori di tipo 2 entrano in contatto sinaptico con le terminazioni del neurone sensitivo e trasmettono il segnale con la produzione del neurone sensitivo e trasmettono il segnale con la produzione di un mediatore chimico (che innesca un) potenziale di recettore (ad es. cell ciliate dell'apparato uditivo e vestibolare, cell gustative).

In realtà esistono anche recettori di tipo 3 rappresentati esclusivamente dai fotorecettori: l'informazione che da loro parte raggiunge le cell destinate a trasmettere i segnali al cervello (cell ganglionari) con l'intermedio di altre cell intercalate (cell bipolari).

Sherrington ha proposto una classificazione dei recettori in relazione alla "distanza" dello stimolo da noi:

1. telecettori = recettori visivi, uditivi, olfattivi
2. esterocettori o propecettori = recettori cutanei e gustativi
3. propriocettori = fusi neuromuscolari, corpi tendinei, recettori articolari
4. enterocettori = recettori ?del canale dolorifico?

Propecettori

Sono i recettori cutanei e riguardano dunque il tatto. Sono rappresentati dai peli e dai recettori corpuscolati di Pacini, Meissner, Malpighi, ecc.

I più studiati sono i corpuscoli di Pacini (primo tipo), formati dalla terminazione di una fibra nervosa sensitiva che ha perduto la sua guaina mielinica ed è avvolta da una capsula con diverse lamine concentriche: quelle centrali sono più ravvicinate, quelle intermedie sono più distanti tra loro e separate da un liquido, quelle più esterne costituiscono il rivestimento finale. La possibilità, grazie al liquido della zona intermedia, di scorrimento della zona centrale è alla base del fenomeno di adattamento: i recettori capsulati sono "ON-OFF", si attivano quando sopravviene lo stimolo (effetto ON), diventano silenti durante il perdurare dello stimolo e si riattivano quando cessa lo stimolo (effetto OFF). Tali recettori cutanei sono dunque per definizione a rapido adattamento.

Funzionano così: la pressione deforma la membrana e determina l'apertura simultanea dei canali stiramento-sensibili al Na e al K, ovvero la formazione di un sink (-60 mV) che a sua volta genera un source: questo potenziale generatore elettrotonico, se raggiunge una $d_{dp} \geq 10$ mV, scatena l'apertura dei canali al Na a voltaggio-dipendenti a livello del primo nodo di Ranvier e quindi lo spike che condurrà l'impulso al SNC = percezione.

I recettori capsulati inoltre sono dei convertitori analogico-digitali, ovvero trasformano una variazione di intensità dello stimolo, la pressione, in frequenze.

Propriocettori

Esistono anche recettori a lento adattamento, come i fusi neuromuscolari o i propriocettori tendinei di Golgi: a partire dall'insorgenza dello stimolo si ha prima una fase dinamica e poi una fase statica, contraddistinta da una diminuzione della frequenza di scarica. I centri nervosi fanno dunque un "analisi dell'intervallo": la fase dinamica viene percepita come ON, ovvero insorgenza dello stimolo, mentre la fase statica viene percepita come mantenimento, persistenza dello stimolo (in ogni caso i recettori non diventano mai silenti, come quelli a rapido adattamento). Alla categoria dei recettori a lento adattamento-tonici appartengono anche i barocettori dei seni aortico e carotideo, alcune recettori cutanei, i recettori acustici.

Le fibre dolorifiche, infine, sono ad "adattamento zero": non sono capsulate e scaricano finché c'è lo stimolo dolorifico, inoltre sono sensibili agli stimoli chimici, ad es. nell'infiammazione (→ prostaglandine) o nell'ischemia (anaerobiosi → lattato → ↓pH → dolore).

Propriocettori muscolotendinei

Sono rappresentati dai fusi neuromuscolari e dagli organi tendinei di Golgi. Questi recettori sono alla base del mantenimento della postura del corpo, fenomeno di bilanciamento continuo antigravitario da parte dei centri nervosi, che sono informati dalla presenza della gravità dei recettori da stiramento (fusi neuromuscolari) e che, in risposta, agiscono sui muscoli posturali tonici, con contrazione continua.

Oltre a questi, esistono muscoli fascici atti a compiere movimenti vari, precisi e veloci. In ogni caso i propriocettori muscolotendinei-fusi neuromuscolari, organo tendinei del Golgi e recettori articolari- sono implicati nella misurazione e nel contatto del movimento (le cui componenti sono posizione, velocità e forza).

I fusi neuromuscolari (velocità) sono disposti in parallelo alle fibre muscolari striate e ciascuno di essi consiste in una guaina di tessuto connettivo che contiene diverse fibre intrafusali, le quali presentano una regione centrale non striata in cui si trovano i nuclei e due parti polari striate. Le fibre intrafusali presentano sia innervazione afferente che efferente; le fibre centripete, sensitive rilevano lo stiramento del muscolo, la sua lunghezza e comprendono fibre più sensibili (grande diametro, alta velocità di conduzione), equatoriali di gruppo IA, le fibre meno sensibili (piccolo diametro, bassa velocità di conduzione), più lontane dal centro delle fibre intrafusali, di gruppo II, abbiamo dunque un sistema a bassa soglia, dinamico, che scarica durante lo stiramento modesto, e un sistema ad alta soglia, statico, che scarica durante lo stiramento intenso. Fibre Ia → anulospirali, fibre II → a fiorami.

Le fibre centrifughe motorie provengono dai motoneuroni γ (situati nelle corna anteriori del midollo spinale) e provvedono ad eliminare continuamente (=accorciare) durante la contrazione muscolare i fusi neuromuscolari, mantengono continuamente "in punta di piedi" i fusi: in questo modo tali recettori da stiramento mantengono la capacità di percepire stimoli dallo stato di allungamento del muscolo. Ciò è possibile grazie al fenomeno della coattivazione, per cui le influenze discendenti sovraspinali si esercitano sia sui motoneuroni α che γ , ovvero gli impulsi delle efferenze che innervano fibre muscolari extrafusali e intrafusali viaggiano di concerto: la conseguente contrazione sincrona realizza una condizione per cui il fuso è costantemente in una tensione ottimale per inviare al SNC il massimo di informazione.

Se mancasse tale controllo efferente sul fuso neuromuscolare, cosa che si ottiene sperimentalmente sezionando le fibre γ , a seguito di una contrazione muscolare esso diverrebbe silente ed il muscolo contratto non manderebbe più segnali al cervello.

Gli organi tendinei del Golgi sono posti in serie agli elementi contrattili e sono costituiti da piccoli fasci tendinei situati nella regione muscolotendinea. Essi sono innervati da fibre del gruppo Ib e sono attivati dalla tensione, vale a dire che scaricano di più quando il muscolo è in contrazione, sono recettori di forza del movimento (la loro soglia è molto più alta rispetto a quelle del fuso neuromuscolare e non presentano innervazione efferente).

Fisiologia dei recettori neuromuscolari

In condizioni di riposo i muscoli mantengono uno stato di tonicità grazie al modesto stiramento dei fusi per azione delle fibre γ (che attraverso l'anello α γ provoca l'attivazione dei M. γ). Si parla di rigidità o iperattività quando c'è una stimolazione diretta eccessiva dei motoneuroni α , si parla invece di spasticità quando c'è la stimolazione indiretta dei motoneuroni α secondo questi circuiti: sistema reticolo spinale → motoneurone γ → stiramento del fuso neuromuscolare → fibra afferente → stimolazione indiretta del motoneurone α → contrazione muscolare. La classica dicotomia tra sistema piramidale ed extrapiramidale si può estendere al fatto che il primo agisce sui sistemi diretti (α motoneuroni), il secondo sui sistemi indiretti (γ motoneuroni). Gli organi di Golgi saranno silenti.

Durante lo stiramento avviene una stimolazione del fuso neuromuscolare cui farà seguito un aumento di scarica delle fibre Ia e, per allungamenti maggiori, anche delle fibre II (le fibre Ia veicolano informazioni relative non solo alla lunghezza del muscolo, ma anche alla velocità con cui questa lunghezza può essere variata).

Nell'organo del Golgi lo stiramento del muscolo, sufficiente ad evocare una scarica del fuso, non genera risposta in quanto la soglia di scarica dell'organo di Golgi è fino a 30 volte maggiore di quella del fuso.

Nella contrazione muscolare il comportamento del fuso è dell'organo di Golgi tenderebbero a essere opposti: quest'ultimo aumenta la sua frequenza di scarica, mentre il fuso -senza controllo apparente- tenderebbe a diventare silente (~pausa): in realtà ciò non avviene, come già detto, proprio perché i motoneuroni γ allineano le fibre intrafusali a quelle extrafusali, permettendo loro di scaricare sempre.

Ogni muscolo quando viene stirato, grazie al riflesso miotattico (fuso neuromuscolare → afferenza → motoneurone α → contrazione) mantiene la propria lunghezza costante con una contrazione. Un altro modo per ottenere la contrazione del

muscolo è quello di stimolare i motoneuroni γ , con stiramento delle fibre intrafusali che provoca l'attivazione dei motoneuroni γ (anello γ - α): nel primo caso lo stiramento è provocato dall'attività esterna che il soggetto compie, nel secondo caso è indotto da eventi centrali. Il nostro movimento è dato dunque da una interpretazione della componente centrale e dalla componente periferica (che a sua volta opera un controllo della prima), i motoneuroni γ permettono attimo per attimo una sovrapposizione di stati imposti centralmente ad effetti periferici, ovvero la stessa struttura recettoriale, il fuso neuromuscolare, è sensibile sia allo stiramento passivo che allo stiramento imposto dai centri nervosi superiori.

Propriocettori vestibolari

Gli aggiustamenti statici alla base del mantenimento dell'equilibrio sono effettuati grazie a recettori quali sacculo ed utricolo, sensibili alle accelerazioni lineari (e di gravità), mentre i movimenti rotatori della testa nello spazio vengono percepiti e quindi controllati grazie ai 3 canali semicircolari, sensibili alle accelerazioni angolari.

L'apparato vestibolare nel complesso è bagnato dall'endolinfa, liquido denso e vischioso di composizione simile a quello endocellulare ($[K] > [Na]$) ed è caratterizzato dalla presenza di cellule ciliate, i recettori veri e propri (organizzati in macula e cresta ampollare rispettivamente nel sacculo/utricolo e nei canali semicircolari). Si tratta di cellule sensoriali secondarie dette ciliate poiché dotate di un notevole numero di ciglia non vibratili (stereociglia) e di un ciglio vibratile grosso e sito eccentricamente detto chinociglio.

In corrispondenza di queste cellule terminano, con formazioni di tipo sinaptico, i prolungamenti dei neuroni sensitivi di primo ordine situati nel ganglio di Scarpa. Dall'altra parte le cellule ciliate ricevono anche terminazioni nervose efferenti (come i fusi neuromuscolari) a carattere inibitorio (GABA) che ne permettono il controllo con l'apprendimento: i centri nervosi ancora una volta sono in grado di controllare l'informazione periferica, non sono passivi rispetto a queste ma al contrario le modulano attivamente.

Fisiologia dell'apparato vestibolare

Recettori maculari le ciglia sono inglobate in una massa gelatinosa che contiene delle formazioni calcaree chiamate otoliti. A causa del loro maggior peso specifico rispetto all'endolinfa questa massa tende a scivolare verso il basso, a cadere per gravità non appena la macula si allontana dalla sua posizione orizzontale (accade la stessa cosa per una accelerazione lineare): così facendo gli otoliti trascinano con sé le ciglia e la conseguente deformazione meccanica indotta dal piegamento delle ciglia rappresenta lo stimolo adeguato dei recettori maculari. I recettori maculari possono essere distinti a seconda del tipo di risposta:

in tonici, che segnalano la posizione della testa nello spazio essendo costantemente attivati -anche a testa ferma- dalla componente gravitaria;

in fasici, che vengono attivati solo dalle variazioni di accelerazione lineare presenti all'inizio o alla fine dei movimenti della testa.

Recettori ampollari:

durante i movimenti rotatori del capo, l'endolinfa tende a rimanere ferma per inerzia, mentre la parte membranosa del quale ruota solidale con la scatola cranica: si ha così uno spostamento relativo tra la massa viscosa dell'endolinfa e la cresta ampollare che a questo si oppone, deformandosi e trascinando l'endolinfa nel movimento rotatorio (quando la rotazione assume velocità costante le creste ampollari tornano allo stato di partenza e cessa lo stimolo). Al SNC vengono pertanto segnalate, per opera dei canali semicircolari, solo le variazioni di velocità (=accelerazioni) angolare. Occorre precisare che i canali semicircolari sono disposti in piani ortogonali tra di loro; i due canali laterali (o orizzontali) sono paralleli tra loro, mentre il posteriore di un lato è circa parallelo al superiore (o anteriore) dell'altro lato: tenendo presente che l'eccitamento di un canale avviene solo quando il movimento dell'endolinfa avviene in senso ampollipeto, si evince che il movimento rotatorio della testa attorno a uno qualsiasi dei suoi assi coinvolge almeno 2 canali semicircolari opposti, dei quali uno verrà eccitato (aumenta la scarica afferente) e l'altro inibito (diminuisce la scarica afferente).

Meccanismo molecolare di trasduzione:

Le cellule ciliate sono dei trasduttori meccanici in quanto trasformano fenomeni meccanici quali lo spostamento delle ciglia per azione degli otoliti o dell'endolinfa in variazioni di potenziale di membrana. Ogni stereociglio presenta dei

canali al K che oscillano rapidamente tra lo stato aperto e quello chiuso, la porta (“molecular gate”) di tali canali stiramento-dipendenti si pensa sia attaccata ad un filamento detto “tip-link” teso tra le stereociglia adiacenti: quando esse si piegano in direzione del chinociglio i tip-links vengono stirati e ciò causa l'apertura dei canali al K. L'entrata di potassio non genera di per se un potenziale d'azione perché non c'è un grande gradiente elettrochimico ma permette l'apertura di canali al Ca potassio-dipendenti e l'ingresso di questo ione (molto più concentrato all'esterno delle cellule) determina una depolarizzazione della membrana tale da creare un potenziale d'azione di recettore che fa nascere a sua volta tramite meccanismi sinaptici, lo spike nelle fibre afferenti primarie. Il contrario accade quando le stereociglia si piegano in senso opposto, via dal chinociglio: la membrana della cellula ciliata si iperpolarizza e la frequenza degli spikes diminuisce.

Vie vestibolari

Le afferenze che nascono dalle zone ampollari dei canali semicircolari e dalle macule del sacculo e dell'utricolo (→ corpo cellulare nel ganglio di Scarpa), finiscono nei nuclei vestibolari:

- il nucleo vestibolare laterale di Deiters proietta le proprie fibre lungo il midollo spinale a prendere contatto con i motoneuroni α (e γ), l'attività tonigena gravità-dipendente dei recettori vestibolari determina larga parte del nostro tono muscolare (=controreazione alla gravità) ed è alla base del mantenimento della postura; tale attività del nucleo di Deiters si somma dunque all'azione tonigena del sistema reticolospinale sui motoneuroni γ , solo che agisce direttamente sui motoneuroni α .
- Il nucleo superiore di Bechterev proietta invece ai nuclei dei nervi oculomotori (III, IV, VI), ovvero ai motoneuroni dei muscoli dell'occhio e permette la coordinazione dei movimenti della testa e di quelli degli occhi, che controbilanciano i primi (tali collegamenti sono alla base del riflesso vestibolare = VOR)
- i nuclei vestibolari mediale e laterale si connettono invece al lobo flocculonodulare del cervelletto (esso è “figlio” dei nuclei vestibolari, nasce come una loro espansione-archicortex, cosa evidente nei pesci). [ci sono proiezioni anche alla corteccia cerebrale]

Riflessi vestibolari

Riflessi somatici possono essere statici o cinetici, dei primi, implicati nel controllo della postura, si è già detto. I riflessi cinetici possono essere prodotti da accelerazione lineare, ad es. il riflesso da raddrizzamento (... gatto), oppure da accelerazioni angolare, come il nistagmo rotatorio, che può essere messo in evidenza ponendo il soggetto seduto sulla sedia di Barany, girevole. Facendo ruotare su se stesso il paziente, all'inizio dell'accelerazione si osserva una risposta vestibolare riflessa -il nistagmo rotatorio- che consiste in un movimento involontario coordinato degli occhi: esso presenta una componente lenta che controbilancia il movimento rotatorio per mantenere fissa l'immagine e una veloce che sopraggiunge quando l'immagine non può più essere trattenuta nel campo visivo e che va nello stesso senso della rotazione (questo è il movimento più veloce che possiamo compiere: $1000^\circ/\text{sec}$). Quando la velocità di rotazione diventa costante il nistagmo cessa, d'altra parte all'arresto della rotazione si manifesta il nistagmo postrotatorio, che avviene in direzione opposta alla precedente in quanto lo scorrimento della endolinfa in questa fase avviene in senso opposto.

Il nistagmo può essere evocato anche in seguito ad altre stimolazioni ad es. nella pratica clinica viene evocato per stimolazione termica, mediante l'introduzione di acqua calda o fredda nei meati acustici esterni, manovra che induce correnti convettive nell'endolinfa che stimolano i recettori. Oltre a ciò il nistagmo può essere ottenuto con stimolazione delle aree corticali parieto-temporo-occipitali, infine esiste il nistagmo optocinetico (non è un riflesso vestibolare), che avviene ad es. quando si fissano gli oggetti esterni in treno.

Componente lenta: i nuclei vestibolari sembrano essere responsabili della genesi della componente lenta del nistagmo, chiamato riflesso vestiboloculare o VOR: la rotazione della testa va a stimolare i recettori ampollari e quindi attiva i nuclei vestibolari mediali e superiori che coordinano l'attività oculomotoria facilitando il retto laterale (n.abducente) di un occhio e il mediale (n.oculomotore) dell'altro ed inibendo i corrispondenti antagonisti (ciò è possibile grazie all'innervazione reciproca degli agonisti e degli antagonisti).

Il VOR, inoltre, grazie ai collegamenti tra nuclei vestibolari mediali e flocculo del cervelletto, è un meccanismo con controllo a feed-forward: il controllo dei movimenti degli occhi avviene come se il cervello sapesse già a priori quale sarà il movimento degli occhi (esattamente come la parola: quando si sta emettendo un suono la bocca e le corde vocali sono già disposte in modo da produrlo, si sa già ciò che si dirà).

Componente veloce: la fase veloce del nistagmo probabilmente dipende, invece, dalla formazione reticolare

bulbopontina del mesencefalo(sarebbe lo stesso meccanismo che interviene nella fase REM del sogno).

Riflessi vegetativi

Sono alla base delle cinetosi(es. Mal di mare): l'iperstimolazione dei centri vestibolari produce a sua volta un'iperstimolazione del vado, le cui afferenze terminano nel nucleo del tratto solitario → nausea e vomito.

Patologia:

Il sistema vestibolare proietta anche alla corteccia cerebrale: una lesione di queste determina agnosia spaziale = paziente non riconosce, anche se lo vede, una parte del campo visivo.

Midollo spinale

Le funzioni principali del midollo spinale riguardano:

- la trasmissione afferente
- la trasmissione efferente
- le funzioni riflesse
- le funzioni automatiche
- le funzioni interneurali integrative

Bell e Magendie hanno avuto il merito di scoprire la specializzazione dei centri nervosi, portando all'affermazione della “dottrina delle specializzazioni” sulla “dottrina della rete diffusa”, in particolare le loro esperienze portarono alla conclusione che le radici posteriori sono destinate alla sensibilità, mentre le radici anteriori alla motilità.

Il midollo spinale ha struttura segmentaria, ogni segmento prende il nome di mielomero, inoltre è organizzata in aree citoarchitettoniche(lamine di Rexed).

Neuroni motori

Gli α motoneuroni sono contenuti nella lamina IX di Rexed. L'unità inscindibile formata da neurone motore e muscolo innervato è detta unità motrice: essa è un'entità unica in quanto se muore il neurone si atrofizza il muscolo, mentre se viene lesionato il muscolo viene a mancare il target del neurone che, a causa del darwinismo neuronale, morirà. Le diverse unità motrici non sono in fase poiché sono innervate da fibre di dimensioni diverse.

Le dimensioni dei neuroni ne condizionano l'attività: quelli piccoli sono a bassa soglia e quindi più eccitabili, quelli grandi sono ad alta soglia e meno eccitabili, i primi sono adatti per l'attività tonica(es. Nucleo di Onuf → contrazione tonica sfintere striato esterno), i secondi per quella fasica => principio delle dimensioni. Ciò si spiega grazie alla teoria sink-source: nei neuroni più piccoli il sink e il source saranno più vicini e dunque daranno luogo ad un EPSP molto più ampio, aumentando la probabilità che insorga un potenziale d'azione.(il reclutamento progressivo avviene proprio in base al principio delle dimensioni.)

Riflessi spinali

Riflesso è una risposta involontaria, motoria o secretoria innata o condizionata ad uno stimolo efficace, esso presenta gli elementi strutturali:

1. recettore
2. via afferente
3. centro riflesso
4. via efferente
5. effetto

se non ci sono tutti e 5 questi elementi si parla di pseudoriflesso, come ad es la “risposta di Lewis”(striscio la cute → pallore → rossore-ponfo: si svolge solo a livello della cute, non arriva ai centri nervosi).

Per studiare i riflessi spinali si è utilizzato negli animali il cosiddetto preparato decapitato o “spinale alto”, che serve ad eliminare qualsiasi probabile influenza dai centri nervosi soprasegmentali (nel gatto la sezione del midollo spinale avviene a livello di C6 in modo da lasciare intatto il centro frenico e di permettere la respirazione).

In alternativa c'è il “preparato spinale basso”, in cui la sezione del midollo spinale avviene a livello di T12, che permette di studiare gli arti posteriori (inoltre rimangono funzionali anche i mm. Intercostali).

Infine esiste il “preparato decerebrato”, in cui il taglio viene fatto nel tronco encefalico, a livello dei tubercoli quadrigemelli. (va bene per lo studio delle funzioni autonome).

Sherrington ha fatto una classificazione dei riflessi in:

riflessi monosinaptici → implicano 2 neuroni soltanto e nell'uomo sono rappresentati esclusivamente dal riflesso da stiramento considerando solo l'attivazione dei motoneuroni agonisti-anonimi e sinergici del muscolo striato: l'inibizione degli antagonisti è già polisintattica. Il recettore del riflesso da stiramento è il fuso neuromuscolare che, se eccitato, trasmette l'impulso tramite le fibre Ia al centro riflesso, da cui partono 3 vie efferenti: 1) motoneuroni per il muscolo omonimo, 2) motoneuroni per i muscoli sinergici, 3) interneuroni inibitori per i muscoli antagonisti; l'effettore è ovviamente il muscolo striato. In più ci sono afferenze sensoriali ai centri sopraspinali (4) cervelletto 5) corteccia).

Il riflesso da stiramento viene usato in clinica nell'esame del sistema nervoso (prende diversi nomi, ad es. riflesso rotuleo o pattellare, riflesso achilleo) ed è provocato percuotendo bruscamente il tendine: tale colpo non stimola i recettori tendinei ma provoca lo stiramento sincrono di numerosi fusi neuromuscolari. Le “ragioni funzionali” di tale riflesso sono: 1. mantenimento costante della lunghezza del muscolo, 2. nel caso dei muscoli antigravitari, resistere alla forza di gravità (che tende appunto a stirarli) e mantenere quindi la postura, la stazione eretta.

Riflessi polisintattici

Presentano una componente ipsilaterale e una componente controlaterale ed hanno un centro riflesso integrato in grado di coordinarle. La differenza fondamentale rispetto al riflesso monosinaptico è costituita dall'irradiamento, che può essere messo in evidenza con il riflesso flessorio o di difesa, che rappresenta un tentativo di diminuire la massa corporea e quindi la superficie d'attacco in risposta ad uno stimolo cutaneo nocicettivo.

Quando, ad esempio, si pesta un chiodo si ha un'attivazione (indotta dalla fibra afferente cutanea nocicettiva A δ) di tutti i neuroni del rigonfiamento sacrale: a livello ipsilaterale si ha l'attivazione dei flessori di tutta la gamba e l'inibizione degli antagonisti, mentre a livello controlaterale tale riflesso è doppiato dall'attivazione degli estensori e dall'inibizione degli antagonisti (riflesso estensore crociato). L'ampio irradiamento di tale riflesso si trasmette anche ai centri soprasegmentali, scatenando ad es. il grido (riflesso nocicettivo). Il riflesso flessorio è fortunatamente involontario: impiega solo 50 msec ad essere attuato e limita al massimo, pertanto, il contatto con la ?

Clinica:

In neurofisiologia clinica si possono stimolare elettricamente le fibre nervose: con uno stimolo a bassa intensità di riescono a stimolare soltanto le fibre grosse Ia (più eccitabili), quelle che partono dai fusi: con questa tecnica si può misurare la latenza del riflesso da stiramento, che è di ? msec (riflesso di Hoffman). Se si aumenta l'intensità dello stimolo da subliminale a submassimale si attiveranno sia le fibre sensitive di prima che le fibre motrici dirette al muscolo: lo stimolo di queste ultime si propaga sia in senso ortodromico che antidromico generando un fenomeno di collisione, di occlusione, un blocco completo della risposta riflessa, mentre si deriva soltanto la risposta muscolare diretta.

Il neurone a causa del blocco entra infatti in un periodo refrattario e non può più essere stimolato dai neuroni Ia dell'arco riflesso e il tempo di latenza della risposta muscolare viene ovviamente ridotto perché si stimolano direttamente i motoneuroni.

Per facilitazione si intende la capacità di far transitare impulsi tramite vie collaterali: molte vie discendenti hanno effetto facilitante sui motoneuroni mantenendoli “in punta di piedi” in modo da avvicinarli all'insorgenza di una scarica, alla base di ciò vi è sostanzialmente un fenomeno di sommazione spaziale e temporale. La facilitazione dà al SNC una plasticità straordinaria, lo rende estremamente dinamico.

L'occlusione è espressione del fenomeno di refrattarietà assoluta, l'incapacità di rispondere prematuramente da parte di un neurone che ha già scaricato, ad uno stimolo (diverso da inibizione); a livello molecolare tale fenomeno coincide con il tempo necessario a “ricaricare” la pompa Na/K.

L'inibizione è invece un fenomeno che, coinvolge un interneurone inibitore, causa il rilascio di un mediatore chimico(es. Glicina aumenta il Cl) che genera un IPSP.

Automatismi spinali

Gli automatismi spinali sono degli eventi ritmici organizzati e coordinati da gruppi di neuroni detti CPGs(Central Pattern Generators) situati nel midollo spinale che alternativamente e ritmicamente si eccitano e si inibiscono, e che ad esempio nella deambulazione presentano doppia innervazione reciproca(es. Il gatto appoggia la zampa → si attivano gli estensori e contemporaneamente si inibiscono i flessori → oscillazione → si attivano i flessori e si inibiscono gli estensori → ...). Lo studio della locomozione dunque è utile nella diagnosi di patologia neurologiche ed ha valore predittivo.

Per studiare gli automatismi spinali sono stati usati degli animali, in particolare i gatti, decerebrati: in seguito alla sezione del nevrasso dal collicolo superiore al chiasmo ottico, l'animale non perde i movimenti coordinati del passo, la stimolazione a bassa intensità della regione locomotoria mesencefalica(il più importante organizzatore di tali movimenti) può indurre infatti un'attività locomotoria in questo preparato posto su tapirulant. I movimenti ritmici di flessione-estensione tipici della deambulazione, inoltre, sono mantenuti anche nel preparato con midollo spinale isolato: in ogni caso il midollo spinale “funziona” da solo unicamente in presenza di uno stimolo, come appunto il contatto delle zampe del gatto con un tappeto mobile che scorre.

Molti degli eventi ci colpiscono durante la deambulazione, e che sono potenzialmente destabilizzanti, non ci fanno cadere grazie all'intervento dei centri soprasegmentali: i riflessi spinali da soli, infatti, bastano solo se tutto è “tranquillo”, ma nel momento in cui compare un improvviso evento destabilizzante essi non solo non riescono a fronteggiarlo, ma possono diventare addirittura aggravanti ed occorre dunque l'intervento dei centri nervosi sopraspinali. Ne è un esempio il riflesso da stiramento del gastrocnemio: quando un individuo è posto su di un piano orizzontale tale riflesso, generando la contrazione del gastrocnemio, ha effetto stabilizzante sulla postura ed evita che il soggetto cada in avanti, quando invece l'individuo è posto su di un piano inclinato in alto e in avanti, la contrazione riflessa di tale muscolo avrebbe effetto destabilizzante sulla postura e farebbe cadere il soggetto: ciò non accade proprio perché il riflesso destabilizzante viene attenuato dall'intervento di vari centri encefalici. I riflessi transcorticali, che non sono completamente inattivati e vanno appresi, sono alla base degli aggiustamenti posturali in caso di interferenza improvvisa del movimento(100 msec).

Locomozione:

aspetto stereotipato, cervelletto e nuclei vestibolari/il mesencefalo + mid.sp CPG

aspetto volontario, i processi volontari della locomozione sono attuati principalmente da corteccia cerebrale, gangli della base e talamo.

Gangli della base

Essi sono strutture telencefaliche-diencefaliche che comprendono 3 grandi nuclei: caudato e putamen, che assieme formano lo striato, e globus pallidus. Questi sono anatomicamente e funzionalmente collegati tra loro e con altre 2 strutture sotto-corticali, ovvero la sostanza nera, suddivisa in pars compacta(→ dopamina striato, nucleo accumbens) e pars reticulata(→ GABA VA, VL, VM), e nucleo subtalamico del Luys. Questi 5 nuclei pur non avendo connessioni afferenti ed efferenti dirette con il midollo spinale(come avviene ad es per il cervelletto, implicato nella regolazione del movimento già in atto), partecipano in modo fondamentale alla fase di programmazione del movimento in quanto sono interfacciati con la corteccia motrice tramite VA, VL, VM del talamo; inoltre hanno efferenze che vanno ai collicoli superiori(implicati nei movimenti oculari) e alla formazione reticolare(che controlla i γ -motoneuroni).

I gangli della base funzionano con il sistema della doppia inibizione che consente con la stessa via -in serie- di attivare(=inibizione dell'inibizione) o disattivare(=inibizione) i nuclei talamici, tale sistema risponde al “principio dell'economia” per cui la presenza di 2 freni in serie consente di eliminare la funzione eccitatoria, ovvero l'acceleratore.

Il circuito indiretto che coinvolge il nucleo subtalamico costituisce un punto chiave in quanto tale nucleo è l'unico a liberare un neuromodulatore eccitatorio, mentre tutti gli altri, come pallido e striato, utilizzano GABA.

Le afferenze ai gangli della base raggiungono essenzialmente lo striato mentre le efferenze partono principalmente dal globo pallido e prendono il nome di ansa lenticolare: questa ha un braccio ascendente che va ad inibire il talamo, e un braccio discendente che inibisce la formazione reticolare.

Cervelletto. I fasci spinocerebellari, sempre ipsilaterali(quelli dorsali sono diretti, quelli ventrali subiscono doppia

decussazione) informano continuamente il cervelletto che, in caso di evento destabilizzante (“buccie di banana”) mette in atto dei meccanismi di aggiustamento. Grazie al test della stimolazione antidromica si riesce inequivocabilmente a stabilire l'appartenenza ad uno o all'altro fascio di un neurone(...); in questo modo si possono individuare 2 tipi di neuroni:

Δ SCT → si attivano dopo che l'animale ha appoggiato la zampa, sono sincronizzati con la fase di appoggio: informano il cervelletto di questo evento;

γ SCT → scaricano prima dell'appoggio e la loro scarica si attenua man mano che avviene l'appoggio: comunicano al cervelletto che la zampa sta per essere poggiata(100msec prima).

I centri nervosi dunque possono essere informati anche della intenzione di effettuare un movimento.(neuroni pianificatori).

Perché lo “stepping reflex” scompare(dopo 1 settimana) e riappare?

Secondo molti alla base di tale fenomeno c'è una “capacità inversa” dei fenomeni deambulatori rispetto a quelli cognitivi: tale teoria cognitiva ammette che quanto più è precoce lo sviluppo di capacità locomotorie, tanto più lento è lo sviluppo di funzioni cognitive, in altre parole lo sviluppo locomotorio precoce interferisce con l'uso di strumenti. Più in generale si possono considerare 3 principi: 1. la mielinizzazione, 2. l'inibizione dei centri sottocorticali da parte di quelli corticali, 3. la maturazione neurale che procede in direzione cefalo caudale e prossimo-distale: il vantaggio funzionale di questo precoce sviluppo assiale è dato dal fatto che il bambino al 2° giorno deve essere in gradi di succhiare il latte(questo 3° punto è appunto la teoria cognitiva). A questi 3 principi se ne può aggiungere un quarto usato su motivazioni fisiche: il corpo del bambino da 2 a 8 mesi sarebbe troppo pesante per essere sostenuto dalle gambe.

Il movimento del bambino è un fenomeno straordinario di organizzazione dei centri nervosi, muoversi nello spazio significa appunto organizzare correttamente le attività visomotorie e i sistemi neurali del cervello. La migliore espressione del corretto funzionamento del cervello, specularmente, è quindi l'azione motoria, l'interazione con l'esterno, il trasferimento del pensiero in atto.

Shock spinale nell'uomo e recupero funzionale

Shock spinale è dovuto ad una disfacilitazione dei neuroni spinali.

La sezione completa del midollo spinale determina il così detto shock spinale(scomparsa temporanea di tutti i riflessi spinali al di sotto del punto di sezione), fenomeno che compare e poi “scompare”, sindrome complessa che comporta: paralisi motoria completa, anestesia completa, atonia determinata dalla perdita di qualsiasi attività tonica facilitante discendente(oltre a quella fascica), areflessia. La paralisi iniziale riguarda anche la vescica, che si svuota solo per grandi volumi urinari e iperstimolazione e resta parzialmente piena(la stessa cosa avviene per il meccanismo della defecazione), inoltre c'è la scomparsa delle funzioni sessuali.

In seguito avviene un riaggiustamento dei centri spinali: le vie discendenti mentre regrediscono rilasciano numerose molecole NOGO (+ NGF), inibitori della crescita assonica, che stimolano la riorganizzazione dei centri sottostanti la sezione spinale, ovvero inducono un imponente sprouting. I primi riflessi a ricomparire grazie a questo fenomeno sono quello flessorio(associato spesso a quello estensorio crociato) e i riflessi patologici come quello di Babinsky; a seguito del forte sprouting si ha addirittura la comparsa di iperreflessia. La vescica va incontro ad un'evacuazione riflessa ed è possibile evocare con stimoli tattili i riflessi sessuali.

Sindrome di Brown-Sequard

Riguarda chi ha subito emisezione del midollo spinale e consiste in:

1. paralisi flaccida ipsilaterale
2. anestesia componente epicritica(somestesica) lemniscale ipsilaterale
3. anestesia termodolorifica(veicolate dal fascio spinotalamico anterolaterale) controlaterale

Ciò significa che si ha una dissociazione tra sensibilità protopatica(e termica) e sensibilità epicritica.

Il tono posturale

Esso è per larga parte fenomeno involontario che dipende dal tronco dell'encefalo:

- via rubrospinale, poco efficaci perché controllano i muscoli flessori;
- nuclei vestibolari, che attraversano le vie vestibolospinali, agiscono direttamente sui motoneuroni α ;
- formazione reticolare mesencefalica, che attraverso le vie reticolospinali agisce sui motoneuroni γ , (porzione rostrale è facilitatoria, porzione caudale è inibitoria)

gli ultimi 2 sono pesantemente coinvolte assieme ad altre 2 strutture regolatorie quali cervelletto (facilitante) e nuclei della base (inibenti), nella generazione del tono posturale.

Lesione del cervelletto → ipotonia, lesione dei nuclei della base → ipertonìa.

La dimostrazione che la genesi e la regolazione del tono posturale ha origine da strutture comprese tra mesencefalo e midollo allungato è stata data dal comportamento opposto di animali decerebrati (→ lesione al limite superiore del mesencefalo) che manifestano rigidità, rispetto a quello di animali con midollo spinale sezionato a livello del primo mielomero, che durante il periodo di permanenza dello shock spinale manifestano paralisi flaccida.

La rigidità da decerebrazione, meglio definita come spasticità o ipertono γ , è caratterizzata dall'ipertono di tutti i muscoli antigravitari che appongono alla flessione una resistenza "cereale" e cedono in maniera graduale, come un "tubo di piombo".

Essa non è un fenomeno irritativo ma bensì l'esagerazione caricaturale di un fenomeno perfettamente fisiologico, il tono posturale dei muscoli estensori, l'ipertono prodotto dalla decerebrazione è dovuto alla liberazione dei centri del tono posturale da un'influenza tonica inibitrice da parte dei nuclei della base (in particolare globo pallido, segmento interno).

Tra le strutture ad azione facilitatoria liberate dall'inibizione del globus pallidus la più importante è rappresentata probabilmente dalla formazione reticolare facilitatoria che, attraverso le vie reticolospinali, va ad iperstimolare i motoneuroni γ e quindi provoca spasticità o ipertono γ attraverso il circuito-indiretto $\gamma\alpha$.

Occorre però fare una distinzione tra gatto decerebrato e primate (uomo) decerebrato: nel primo l'ipertono coinvolge tutti i muscoli estensori, che sono antigravitari (sia zampe anteriori che posteriori), nei primati invece la decerebrazione provoca estensione delle gambe ma flessione delle braccia: i muscoli antigravitari degli arti superiori con l'evoluzione, diventano i bicipiti (le scimmie, infatti, devono stare appese agli alberi per non cadere).

La rigidità di tipo γ viene notevolmente ridotta con la sezione delle radici dorsali, responsabili dell'attivazione con meccanismo riflesso degli α motoneuroni (non viene eliminata totalmente poiché le vie discendenti influenzano, in parte, direttamente i motoneuroni α); se a seguito di questa deafferentazione del cervelletto, che dunque provoca una diminuzione dell'ipertono, si effettua l'asportazione del cervelletto, nel gatto compare un'altra rigidità: questa non può essere che di tipo α ed è dovuta alle vie vestibolari (scompare con la sezione delle radici ventrali); dunque si parlerà di ipertono α o rigidità (l'arto cede improvvisamente come un "coltello a serramanico").

Ancora una volta occorre fare una distinzione fra gatto decerebellato e uomo decerebellato: il cervelletto nel gatto è interfacciato al nucleo di Deiters, nei cui confronti ha azione inibitoria e dunque una lesione cerebellare comporta un aumento dell'attività delle vie vestibolospinali sui motoneuroni α , nell'uomo invece tale lesione comporta una caduta del tono in quanto il cervelletto è connesso ed ha azione facilitatoria sui nuclei reticolari e quindi sulle vie reticolospinali che mantengono il tono dei motoneuroni γ (→ anello $\gamma\alpha$ → motoneuroni α).

Le componenti neurofisiologiche che contribuiscono al mantenimento del tono posturale non sono finite; molti degli impulsi inibitori discendenti eliminati con il taglio decerebrante provengono dalle aree del cosiddetto SEPOC = Sistema Extra Piramidale di Origine Corticale, che agiscono attraverso le vie extrapiramidali, appunto inibitorie.

Il concetto di sistema extrapiramidale nasce dal fatto che a seguito dell'abolizione delle vie piramidali l'animale si muove lo stesso, anche se in modo bradicinetico, con minor forza e precisione: intervengono infatti le vie extrapiramidali che dipendono da SEPOC, cervelletto, nucleo rosso, tetto del mesencefalo e nuclei della base (questi ultimi agiscono inibendo quei gruppi di muscolari con potenziale d'azione indesiderato per quella sinergia, ad es. inibiscono il tricipite durante la contrazione del bicipite).

L'azione delle vie extrapiramidali spiega anche un apparente paradosso tra:

- neurologi: la lesione del 1° neurone delle vie piramidali comporta rigidità
- fisiologi: la lesione del 1° neurone delle vie piramidali comporta ipotonia, flaccidità.

Si tratta di un paradosso solo apparente, infatti mentre sperimentalmente è possibile attuare una sezione pure del 1° neurone delle vie piramidali, nei casi di trauma (emorragia cerebrale, ictus) che arrivano ai neurologi, si ha una lesione che coinvolge anche il SEPOC, ovvero i sistemi extrapiramidali(=> no inibizione sui motoneuroni).

Della formazione reticolare si è già accennato ma va aggiunto che, oltre ad esercitare una funzione regolatoria sul tono muscolare($\gamma \rightarrow \alpha$), ha anche funzione regolatoria sul tono elettrocorticale: si parla in questo caso di formazione reticolare attivatoria ascendente(RAAS), coinvolta nella veglia e nello stato d'attenzione. Per quanto riguarda poi le vie reticolari discendenti, si possono distinguere 3 funzioni: quello facilitante γ di cui prima (via reticolospinale anteromediale), quella inibente (via reticolospinale anterolaterale), quella di controllo centrifugo dell'input dolorifico veicolato dalle afferenze nocicettive.

Anche della componente vestibolare si è già detto: la lesione del nucleo di Deiters, nel gatto già decerebellato, produce la scomparsa dell'ipertono α . Le afferenze dal collo influenzano in via riflessa il resto del corpo, dando luogo ai cosiddetti riflessi cervicali, che nell'uomo sono:

- flessione anteriore del capo \rightarrow flessione delle ginocchia;
- flessione dorsale del capo \rightarrow estensione degli arti;
- flessione laterale/rotazione del capo \rightarrow contrazione dei mm. omolaterali

esiste poi un fenomeno di inibizione autogena, un riflesso protettivo che preserva dallo strappo muscolare o dalla rottura del tendine in seguito ad eccessiva stimolazione degli organi tendinei di Golgi(\rightarrow inibizione motoneurone).

Va infine sottolineato che i riflessi stabilizzanti, messi in atto in risposta ad un evento destabilizzante, non sono quelli spinali ma quelli transcorticali(\rightarrow 100 msec) appresi, non rimati.

Fenomeno di Shiff-Sherrington \rightarrow componenti propriospinali inibitoria ascendono da rigonfiamento lombare al cervicale. ...

I sistemi motori

La corteccia cerebrale può influenzare il movimento attraverso 2 grandi vie: piramidale ed extrapiramidale.

Via piramidale

Il sistema piramidale è costituito da fibre che originano dalle aree perirolandiche (area motrice primaria) che comprendono: area 4 γ , area 6, area 1,2,3,5.

lesioni al davanti della scissura di Rolando riguardano il piano sintagmatico e causano un difetto nella programmazione e nell'attività (il paziente non ha voglia di fare, oppure compie un atto in maniera ossessiva), lesioni al di dietro della scissura di Rolando riguardano il piano paradigmatico e causano le agnosie, ovvero l'incapacità di riconoscere oggetti, musiche, volti, ecc.

Il fascio piramidale si ripartisce in tal modo: 4/5 delle sue fibre(=4000000 fibre) rimangono all'interno del cervello per regolare e selezionare le afferenze che arrivano alla corteccia cerebrale, ad es. possono inibire il fascio di Goll e Burdagh (fascicolo gracile e cuneato), 1/5 delle sue fibre(=1000000 fibre) va invece al midollo spinale con funzione di regolazione fine dei movimenti e prende il nome di fascio corticospinale, in gran parte crociato.

Organizzazione somatotopica

Nella corteccia cerebrale i neuroni tendono a disporsi con un ordine che richiama quello di una mappa di rappresentazione somatotopica, per cui esiste un "homunculus" (in realtà più di uno) con la rappresentazione -motoria o sensitiva- di tutto il corpo rovesciato (piedi in alto (scissura di Rolando), faccia in basso).

Alla base delle mappe somatoestesiche c'è la legge dell'economia: ad es. è utile avere la rappresentazione di mano e bocca vicine.

Nella corteccia motrice le parti del corpo sono organizzate a nido.

Le mappe somatotopiche motorie e sensitive non rispecchiano la superficie e le dimensioni dell'organo ma la sua importanza funzionale, ciò significa che nell'homunculus motorio la rappresentazione dell'attività muscolare è proporzionale, nella sua estensione, alla finezza e importanza dei movimenti e non alla massa muscolare, così come nell'homunculus somatoestesico la rappresentazione del corpo è proporzionale alla densità dei recettori cutanei e non

all'estensione delle aree cutanee.

Per es. le labbra sono sottese da un'area di corteccia più estesa nella mappa motoria che in quella sensitiva, questo per la loro importante funzione legata al linguaggio parlato. Bocca, faccia e mani sono responsabili di 2/3 della capacità di camminare ed è per questo che sono le zone più estese dell'homunculus motorio.

Le mappe somatotopiche sono caratteristiche proprio dei mammiferi allattanti. Esse come già accennato sono multiple: se c'è un ictus che mette fuori uso una mappa, essa può essere vicariata da altre ed il paziente si può riabilitare(ad es. le afferenze che arrivano alla mano superficialmente vanno all'area 1, profondamente vanno alle aree 3a e 3b).

Le mappe somatotopiche sono state ottenute nell'uomo senza narcosi in base alla localizzazione delle sensazioni provate dal paziente durante la stimolazione elettrica delle aree sensitive(la corteccia proietta sulla cute ciò che sente, vedi sindrome dell'arto fantasma). Questo è stato possibile grazie al fatto che la superficie della corteccia cerebrale, tolte le meningi, è assolutamente adolorifica.

Le mappe somatotopiche, come del resto il SNC, sono estremamente plastiche: esse da un lato dipendono in modo critico dalle afferenze che vi giungono e dalla loro integrità, la degenerazione di una zona corticale a seguito della distruzione delle vie afferenti è seguita dalla colonizzazione(sprouting) dei territori che hanno perso il loro collegamento. Dall'altro lato la plasticità delle mappe -in particolare somatomotorie- si manifesta a seguito dell'esercizio intenso: l'uso di certe strutture incrementa le dimensioni, determina l'ipertrofia di quelle aree corticali che vengono utilizzate.

Il movimento piramidale viene pianificato nelle aree prerolandiche e postrolandiche e, come in un imbuto, convergono nelle aree perirolandiche per diventare moto effettivo, ogni atto viene preparato da un opportuno aggiustamento. I movimenti piramidali caratteristici dell'uomo sono prese di precisione("precision grip") e di forza("power grip") dalle mani.

Il sistema piramidale usa il glutammato: è per questo che quest'ultimo è il neuromediatore più diffuso, proprio per l'ampio spettro diffusivo di questo fascio.

Il movimento muscolare non è altro che la sommatoria dell'azione di singoli muscoli o gruppetti muscolari: è per questo che il fascio piramidale regola la periferia punto a punto, come un "mosaico in cui ogni tessera è indipendente", controlla insomma i singoli elementi secondo un frazionamento funzionale(esperienze di microstimolazione dimostrano che nella corteccia motoria c'è la rappresentazione di singoli muscoli). Le ricerche più recenti di stimolazione corticale e registrazione di singoli muscoli hanno dimostrato, inoltre, che i neuroni corticospinali che attivano un pool di motoneuroni per un dato muscolo sono correlati tra di loro e raggruppati intimamente nella corteccia motoria: è così possibile affermare che la corteccia motoria è organizzata in termini di gruppi muscolari adibiti ad un determinato movimento.

Già a livello corticale è possibile dimostrare poi un'organizzazione reciproca(con attivazione dei muscoli agonisti e inibizione degli antagonisti) e il fenomeno della facilitazione(per cui la stimolazione di un punto corticale può facilitare la risposta di un altro punto).

Esperienze di lesione

A seguito di lobotomia frontale -taglio delle connessioni del giro cingolato, area 24-25, con il lobo frontale- il paziente paralizzato accetta la sua condizione perché viene a mancare anche la componente giustificativa e morale.

L'ablazione corticale localizzata all'area 4 comporta emiplegia(paralisi flaccida) controlaterale, scomparsa controlaterale dei riflessi, comparsa controlaterale dei riflessi patologici(es. segno di Babinsky) e atrofia dei muscoli interessati dall'emiplegia.

L'emiplegia è il risultato dell'asportazione delle cellule corticospinali che controllano i motoneuroni fascici deputati al movimento, la flaccidità è dovuta all'assenza delle influenze toniche discendenti, facilitatorie sul tono posturale esercitate dalle vie corticospinali.

La scomparsa dei riflessi monosinaptici è causata dalla mancanza della funzione tonica discendente facilitatoria(il fascio piramidale è tonico) sui motoneuroni α e γ spinali(e quindi sul circuito miotattico); la scomparsa di quelli polisintaptici si spiega, in modo simile, con la mancanza di controlli tonico facilitatorio sui neuroni intermediali implicati nei riflessi polisintaptici, in particolare sui neuroni afferenti del riflesso flessorio(FRA)(nel midollo spinale).

La perdita a seguito di lesione del fascio piramidale, dall'attivazione dei neuroni FRA determina un'alterazione dell'equilibrio del controllo discendente sulle vie spinali dal riflesso flessorio ed estensorio per cui si ha una inversione del riflesso -per stimolazione della pianta del piede- che prende il nome di segno di Babinsky.

Normalmente il fascio piramidale attiva un po' più i flessori → durante l'inizio del movimento (iniziamo a camminare flettendo le gambe), in questo caso predominano gli estensori → estensione dorsale dell'alluce per stimolazione plantare.

Recupero funzionale

In seguito a lesione del fascio piramidale gli animali riescono a effettuare un notevole recupero funzionale nell'arco di 1 mese (nell'uomo gli effetti di tale menomazione sono molto più gravi e di lunga durata).

Il movimento è reso possibile dalla presenza delle strutture extrapiramidali (SEPOC, nucleo rosso, gangli della base, nuclei vestibolari, olive), esso d'altra parte sarà più lento (bradicinesia), meno forte e si perderanno i movimenti fini e le prese di precisione.

Come già detto riguardo alle influenze piramidali sulle strutture sottocorticali solo 1/5 delle fibre del fascio va al midollo spinale, gli altri 4/5: nucleo rosso, sostanza reticolare, cervelletto, nuclei di Goll e Burdagh, gangli della base e talamo.

La corteccia cerebrale attraverso il fascio ?cortico spinale? muove quelle zone motorie da cui riceve afferenze: c'è un rapporto input-output, l'homunculus sensitivo "guarda in faccia" quello motorio, in questo senso l'organizzazione modulare transcorticale rappresenta la base per questa funzione riflessa descritta come organizzazione input-output sensomotorio.

Aree motorie secondarie e programmazione

Le aree motorie secondarie sono fondamentali per la preparazione del movimento perché ad es. ricevono molte afferenze visive (→ reazioni visivo motorie). Queste aree comprendono l'area motrice supplementare o SMA, che partecipa alla programmazione della sequenza motoria e si attiva a seguito dell'idea, del pensiero del movimento, la SMA è la parte più interna dell'area 6 (lobo frontale). Poi vi è la corteccia premotoria, situata anteriormente alla corteccia motoria primaria che comprende l'area 6 (che proietta al tronco encefalico e ai motoneuroni del midollo spinale) e l'area 8 (che proietta al ponte e ai collicoli superiori), che contengono sostanzialmente "neuroni preparatori" alla risposta motoria. Infine vi è la corteccia parietale posteriore che comprende le aree 5 e 7: queste ricevono afferenze dalla corteccia somatosensoriale e visiva ed elaborano tali informazioni per guidare i movimenti volontari (ad es. i neuroni dell'area 7 nella scimmia scaricano quando questa volte lo sguardo verso un oggetto interessante nello spazio extracorporeo).

Nuclei o gangli della base

Essi concorrono alla preparazione del movimento attraverso l'inibizione di movimenti indesiderati, determinando l'adeguata preparazione posturale che precede il movimento. Essi comprendono lo striato -o meglio la matrice dello striato, infatti gli striosomi fanno parte del sistema limbico- formato da putamen (→ funzioni motorie) e nucleo caudato (la cui parte interna è chiamata nucleo accumbens → funzioni associative, cognitive, comportamentali); poi comprendono il globo pallido, che può essere diviso in una parte interna-mediale (GPi) efferente e una parte esterna-laterale (GPe) prevalentemente afferente.

I neuroni dello striato ricevono fibre ad azione eccitatoria della corteccia cerebrale (aree motorie SEPOC), lo striato esercita invece un'azione inibitoria sul pallido e questo, a sua volta, va ad inibire i neuroni talamici bersaglio. In particolare l'output dei nuclei della base è rappresentato dal globo pallido interno o Gpi che va a costituire con le sue fibre l'ansa lenticolare: questa si biforca in una parte discendente che con la sua azione GABAergica va ad inibire la formazione reticolare mesencefalica (la sua lesione (→ animale decerebrato) produce spasticità) e in una parte ascendente sempre ad azione inibitoria gabaergica che va a terminare sui nuclei ventrali del talamo, ovvero VA (diretto alle aree premotrici, ha significato associativo, è legato all'intenzione di effettuare il movimento), VL e VM (diretti alle aree motrici, intervengono nel programma motorio, nella pianificazione).

I nuclei della base dunque sono strutture poste tra corteccia motoria e talamo e deputate a regolare e coordinare i loro rapporti funzionali anche in rapporto alle afferenze cerebellari al talamo (e quindi alla corteccia).

Fisiologia dei gangli della base

I nuclei della base sono organizzati in clusters di neuroni (non colonne) e svolgono la loro funzione regolativa con il sistema della doppia inibizione, una sorta di freno potenzialmente defrenato grazie al quale, in accordo al principio di economia, con uno stesso canale si ottengono 2 effetti. I nuclei della base comprendono 2 tipi di circuito interno:

- circuito diretto → la matrice dello striato (SEPOC e putamen) come già detto riceve afferenze facilitatorie (→ glutammato) da aree molto diffuse dal mantello neocorticale, in particolare dal SEPOC; lo striato una volta eccitato va ad inibire (→ GABA), tramite i suoi neuroni “spinosi” tipo I di Golgi, il globo pallido che a sua volta proietta fibre inibitorie al talamo: questo verrà disinibito (inibizione dell'inibizione) ed i suoi neuroni ad azione tonica cominceranno a scaricare. Il circuito diretto è dunque ECCITATORIO ed una lesione a livello delle fibre che vanno dallo striato al globo pallido (lesioni del caudato) portano a ipocinesia e discinesia, limitazione dei movimenti.
- Circuito indiretto → se il Gpi, nel circuito diretto, proietta direttamente al talamo, il globo pallido esterno o Gpe ha come target da inibire il nucleo subtalamico del Luys (STN) che scarica a sua volta sul segmento interno del globo pallido Gpi, ma utilizza un neuromodulatore eccitatorio → glutammato (è l'unico dei nuclei della base ad azione eccitatoria), il Gpi, essendo eccitato va ovviamente ad inibire il talamo. Il circuito indiretto è dunque inibitorio.
- Vedi il circuito iperdiretto

riassumendo quindi il circuito diretto stimola, tende a far partire il movimento, mentre il circuito indiretto tende ad inibire, ad arrestare il movimento: i nuclei della base “liberano” il movimento voluto (circuito diretto) e inibiscono i movimenti non voluti, ovvero la contrazione dei muscoli antagonisti o non coinvolti nel movimento (circuito indiretto).

La sostanza nera non fa parte dei nuclei della base in senso anatomico (come anche il nucleo subtalamico), ma funzionalmente, essa comprende una pars compacta (SNpc) [la funzione della SNpc (sistema dopaminergico nigro-striatale) è quella di modulare la frequenza di scarica dei neuroni striatali] che produce dopamina ed una pars reticulata (SNpp) che produce GABA: quest'ultima è una sorta di “doppione del pallido interno”, di cui ha appunto la stessa funzione.

I nuclei della base attraverso i nuclei intralaminari del talamo che si proiettano diffusamente alla corteccia, vanno a condizionare la corteccia prefrontale ad influenzare funzioni generalizzate quali sonno e veglia (comportamento motorio che precede e accompagna sonno e veglia, es. sbadigli, stiracchiamento, mettersi comodi); dei nuclei intralaminari talamici fa parte anche il centrum medianum (o nucleo centromediano) che è impegnato nella trasformazione degli stimoli nocicettivi in dolore (per cui ad es. chi sente dolore assume una postura caratteristica) e che inoltre è un relè del sistema limbico che ha effetto sugli eventi motori connessi con le emozioni (ad es. riso, pianto, mimica facciale).

Patologia

Il morbo di Parkinson è determinato dalla distruzione di più dell'80% della sostanza nera pars compacta (SNpc = sistema dopaminergico nigro-striatale) ed è caratterizzato da bradicinesia, tremore, spasticità, facies amimica. La SNpc libera dopamina che 2 recettori: D1 = eccitatorio, D2 = inibitorio, i neuroni spinosi dello striato che proiettano sul pallido interno (cioè l'input del circuito diretto) presentano recettori D1, mentre quelli che proiettano al pallido esterno (input del circuito indiretto) presentano recettori D2. Se non arriva più dopamina ai D1 lo striato non inibisce più il Gpi che è libero di andare ad inibire il talamo: ecco spiegata la bradicinesia. Questo però non giustifica la rigidità γ (ci si aspetterebbe infatti un'ipotonìa) che si spiega con l'altro meccanismo, se la dopamina non arriva più ai D2 lo striato disinibito è libero di inibire il Gpe, che non può più bloccare l'azione del STN: questo eccita la SNpr (~Gpi), concorrendo a determinare la bradicinesia per inibizione talamica, ma l'effetto inibitorio della SNpr va a coinvolgere anche il nucleo di Magoun della formazione reticolare inibitoria, ciò significa che il sistema reticolare discendente inibente viene inibito e si arriva invece il sistema reticolare discendente attivatorio = spasticità.

In conclusione alla base del Parkinson vi sarebbe uno sbilanciamento dei sistemi diretto e indiretto, per cui si ha un'ipofunzionalità del circuito diretto e un'iperfunzionalità del circuito indiretto.

Il paziente parkinsoniano così come ha difficoltà a iniziare, ha difficoltà anche a terminare il movimento (bradicinesia iniziale e terminale): le “lesioni” dei nuclei della base, infatti, pregiudicano la capacità di programmare e pianificare il movimento.

La giustificazione del tremore, tanto del parkinsoniano che del cerebellare, sta in una disfunzione talamica per cui i nuclei talamici comincerebbero a passare da un'attività tonica ad una ritmica – oscillazione ritmica dei circuiti talamo corticali. Il tremore parkinsoniano scompare con il movimento perché prende il sopravvento la corteccia.

La terapia del parkinson consiste nella somministrazione di L-dopa, che alla lunga va usata a dosi più massicce (quasi tossiche) e non è più sufficiente, si è provato sperimentalmente sulle scimmie a trapiantare i glomi carotidei, con cellule di tipo I che producono dopamina (o in alternativa frammenti di surrene che producono NA e A usando come precursore la dopamina), a livello di caudato e putamen: queste cellule riescono a sostituire la sostanza nera nella produzione di dopamina.

Oltre alla terapia farmacologica, la moderna terapia contro il Parkinson si basa sulla stimolazione del STN, uno dei principali responsabili del tremore: la scarica ad alta frequenza (140-150 stimoli/sec) e basso voltaggio provoca l'occlusione, mette in uno stato di "affaticamento" tali neuroni che non riescono più a scaricare.

La corea di Huntington è una malattia genetica legata al cromosoma 4, causata da una riduzione del sistema GABAergico che dallo striato va al pallido esterno (dunque coinvolge in particolare il circuito indiretto): questo è libero di inibire il STN, il quale non può più svolgere la sua azione eccitatoria sul Gpi. Conseguentemente il talamo viene perennemente disinibito e determina ipercinesia => movimenti coreici improvvisi e rapidi. Una lesione del STN provoca una sintomatologia a questa assimilabile definita emiballismo (movimenti rapidi involontari).

I movimenti coreici si verificano anche in seguito ad una lesione del caudato e del putamen.

Oltre ai circuiti diretto e indiretto esiste un circuito iperdiretto in grado di attivare direttamente il STN, importante nei movimenti non voluti. L'attivazione del STN avviene dunque sia attraverso la via iperdiretta che attraverso quella indiretta: ciò sarebbe alla base di un meccanismo volto alla fissazione dei muscoli posturali per eseguire i movimenti fini.

Oltre ai classici neuromodulatori, nel gangli della base sono presenti neuromodulatori es: sostanza P, endorfine, encefaline → tutte collegate all'informazione dolorifica (il dolore infatti condiziona le risposte posturali).

Considerazioni finali sui gangli della base:

I gangli della base sono coinvolti non tanto nella realizzazione dei movimenti (infatti è principalmente il cervelletto ad essere implicato nel controllo della corretta esecuzione del movimento), quanto nella realizzazione degli adattamenti posturali che ogni movimento richiede (integrazione posturocinetica). Dunque mentre il cervelletto "strutturerebbe" a livello dell'area motrice primaria il movimento migliore per raggiungere l'obiettivo prefissato, i gangli della base "genererebbero" a livello delle aree premotrici l'opportuna preparazione posturale; oltre a ciò il compito dei gangli della base è più complesso, in quanto sembra che partecipino anche a processi di tipo cognitivo.

Sistema extrapiramidale

Il concetto di sistema extrapiramidale nasce dall'osservazione che la stimolazione dell'area 6, anche dopo piramidotomia, è ancora in grado di produrre movimento. Esso è un sistema polisinnaptico e precede l'origine da aree corticali che costituiscono il cosiddetto SEPOC e che si rapportano a varie strutture sottocorticali quali gangli della base, corpo subtalamiche del Luys, strutture reticolari facilitatorie ed inibitorie, ecc; da queste formazioni prendono origine sistemi discendenti come i fasci reticolospinali che raggiungono il midollo spinale mettendosi in rapporto con i motoneuroni α γ : essi hanno funzione essenzialmente inibitoria sui meccanismi motori spinali.

Area 4s:

posta tra area 4 γ e area 6, ad essa è conferito un importante significato funzionale circa l'origine della spasticità. La sua stimolazione riduce il tono muscolare e inibisce il movimento in atto, mentre la sua ablazione porta ad aumento del tono muscolare e trasforma in paralisi spastica una paralisi flaccida ottenuta mediante ablazione dell'area 4 γ . Poiché le fibre provenienti dall'area 4s sono frammiste alle fibre piramidali, una lesione a livello delle aree motorie precentrali o del tronco danneggia sia le vie piramidali che quelle extrapiramidali: l'area 4s dunque giustifica il "bisticcio" tra fisiologi e neurologi e spiega la comparsa della paralisi spastica.

Area 6:

ha il compito di trasformare le informazioni somato-sensoriali e visive in atto motorio, assicura gli aggiustamenti

posturali che precedono il movimento e dunque è area premotoria che scarica prima del movimento a livello dei gangli della base.

Il “reaching” non è altro che la trasformazione, da parte dell'area 6, delle afferenze visive (proveniente dal lobo parietale) e somatiche in movimento.

Nell'uomo la lesione dell'area 6 comporta l'incapacità di eseguire movimenti delicati, la comparsa del grasping reflex (fisiologicamente presente solo nel neonato, in cui tale area non è ancora mielinizzata) e un deficit vicino definito neglect.

Area 8:

Rappresenta un importante centro visivo-motorio in quanto è in rapporto con i collicoli superiori ed una sua lesione comporta una diminuzione dei movimenti saccadici spontanei ed evocati ed una ridotta attenzione agli stimoli visivi: si tratta ancora di una forma di neglect per cui gli oggetti, questa volta dello spazio extrapersonale lontano, vengono visti ma non riconosciuti.

I movimenti al buio sono molto lenti (movimenti “di esplorazione”) proprio perché è messa fuori causa l'area 8.

Strutture motivazionali

La struttura principe di motivazione è il sistema limbico, ovvero anatomicamente il circuito di Papez.

Il circuito di Papez non è un anello chiuso, ma presenta 2 uscite, una che dai corpi mamillari va alla formazione reticolare e quindi alle vie extrapiramidali va alla formazione reticolare e quindi alle vie extrapiramidali: si tratta del sistema GO, che porta alla espressione emozionale (“emotional output”). La seconda uscita passa per il nucleo MD del talamo e mammillariocortex (aree associative), perché sindrome

Il circuito di Papez è legato alla coscienza e alla memoria.

Il sistema limbico è una grande C situata ad di sotto delle aree corticali e al cui centri è situata l'amigdala (origine diencefalica), che non ne fa parte anatomicamente ma funzionalmente: essa è in grado di convertire l'evento visivo in paura, una forma di protezione che scatena una reazione di “attacco o fuga” (però non fa ragionare). Oltre a questo essa è implicata nei fenomeni di memorizzazione, più precisamente nella memoria implicita: l'amigdala rende indelebile alcuni ricordi di eventi che ci hanno colpito particolarmente (ad es. paura → ricordo indelebile). L'ippocampo è l'altra chiave di volta del circuito di Papez, rappresenta un'area di trasferimento e di arricchimento della memoria, che viene trasferita quindi nel lobo frontale o temporale, l'ippocampo è dunque un “transiente” ai fenomeni di memoria. Mentre l'amigdala è coinvolta nella memoria implicita.

Patologia:

Una lesione dell'ippocampo causa amnesia anterograda, ovvero l'incapacità di formare nuovi ricordi, cosa che si verifica ad es. negli anziani, una lesione dell'area 38 invece causa amnesia totale retrograda che consiste nell'eliminazione della memorie apprese in maniera esplicita (non quelle implicite come la lingua o la memoria motoria). Una lesione dei corpi mamillari, ovvero la degenerazione bilaterale di questi causata dall'alcolismo cronico provoca la cosiddetta “sindrome di Korsakoff”, cioè una amnesia retrograda di tipo progressivo per cui si cominciano a perdere prima i ricordi più vicini, poi quelli lontani (che vengono mantenuti di più probabilmente perché sono quelli meglio “fissati” nella memoria).

Un particolare tipo di memoria a breve termine è la working memory, che va a pescare in un particolare loop fonologico nel quale sono raccolte tutte le precedenti esperienze-conoscenza (la w.m. È ad es. quella usata da uno studente quando, durante l'interrogazione, risponde a una domanda).

Ogni processo cognitivo deve essere “elaborato con l'emozione” nel sistema limbico prima di essere codificato nella memoria o prima di risultare in un significativo cambiamento nel comportamento cosciente. Questo è vero particolarmente nell'apprendimento-processamento visuale dell'uomo: per vedere e comprendere sono indispensabili sentimenti di familiarità o novità, cioè l'emozione (legate appunto al sistema neocorticale-limbico-talamico), altrimenti il mondo visuale non avrebbe significato interpretativo.

È per questo che guardando un oggetto si usano tutti e 4 i lobi, lo stimolo visivo non si limita alle aree primarie del lobo occipitale: c'è bisogno del lobo parietale per sapere dov'è, di quello frontale per afferrarlo e di quello temporale per

riconoscerlo. Infatti delle lesioni ai lobi temporali, che rappresentano il luogo in cui viene depositato un volto o un oggetto quando viene visto: il processo visivo è nell'uomo un "marchio", è il senso più importante (non a caso 4/5 del cervello sono implicati nella visione).

Un esempio di come il sistema limbico, ed in particolare l'amigdala, vada ad influenzare l'omeostasi dell'organismo è dato dall'attività dell'asse ipotalamo-ipofisario-surrene in risposta ad uno stressor.

Stress = sindrome generale di adattamento ad uno stressor. Risposta adatta = eustress, risposta inadatta = distress.

Il cervelletto

È una struttura che come grandezza corrisponde a 1/5 del cervello ed è situato dorsalmente al ponte, è caratterizzato da una fine lobatura a cui minicirconvoluzioni hanno la funzione di aumentarne la superficie che arriva a un'estensione pari alla metà circa della corteccia cerebrale.

Il cervelletto nasce come una filiazione dei nuclei vestibolari: c'è già nei pesci ma man mano che gli animali evolvono e il movimento diventa sempre più terrestre è più fine, come nei primati, raggiunge le massime dimensioni in rapporto al SNC.

Mentre nella corteccia cerebrale si riscontrano 6 strati il cui spessore cambia da un punto all'altro, per cui si vengono a determinare 52 aree diverse, il cervelletto presenta sempre gli stessi 3 strati, dalla struttura omogenea e costante (dai pesci ai mammiferi): ciò è indice della funzione unitaria nel corso dell'evoluzione.

Il cervelletto è organo legato al movimento e al suo controllo fine, tanto che nei grandi musicisti è più grande del 5% (non perché ci siano più neuroni ma perché sono più complessi), forse è legato all'idea stessa di moto poiché ad es i pazienti cerebellari non riescono a tradurre un sostantivo nella sua idea di moto (ad es. forchetta → mangiare). Ma non è solo organo di controllo: ha 5 milioni di fibre in uscita ma molte di più, 20 milioni, in entrata. La caratteristica più peculiare del cervelletto è la reciprocità: esso è interfacciato con ogni altra area dell'SNC da fasci in entrata e in uscita; inoltre è una struttura continuamente tonica e "regolata al minimo".

Il collegamento del cervelletto con il tronco encefalico avviene attraverso 3 peduncoli cerebellari, dei quali quelli superiore ed inferiore hanno fibre sia in entrata che in uscita, mentre quello medio ha solo fibre in entrata.

Ci sono 2 modi per suddividere il cervelletto sulla base dell'anatomia funzionale:

1. suddivisione trasversale, più interessata alle funzioni riceventi, in cui il cervelletto è suddiviso in senso anteroposteriore in un lobo anteriore, in un lobo posteriore (che assieme formano il corpus cerebelli) e in un lobulo flocculonodulare;
2. suddivisione longitudinale più interessata ai sistemi di controllo in uscita, in cui il cervelletto è suddiviso in una parte mediana o verme, una parte intermedia e una parte laterale (queste due assieme formano gli emisferi del cervelletto).

La suddivisione trasversale coincide a grandi linee con la suddivisione filogenetica del cervelletto, che comprende:

- archicerebello (~lobulo flocculonodulare) che attiene al piano vestibolare e riguarda dunque l'equilibrio e la postura;
- paleocerebello (~lobo anteriore) che compare negli uccelli ed è responsabile del piano spinale (sistemi reticolospinali e rubrospinali), inverte il motoneurone;
- neocerebello (~lobo posteriore) che compare nei mammiferi ed è responsabile del piano corticale, si evolve con la corteccia cerebrale ed è legato dunque ai movimenti fini e ai fenomeni cognitivi.

Il cervelletto è organizzato a "macchina neuronale": l'albero delle cellule di Purkinje si estende enormemente lungo un piano parallelo all'asse longitudinale anteroposteriore del cervelletto (= perpendicolarmente al folium o circonvoluzione cerebellare), tenendo presente che tali cellule sono bidimensionali, esse hanno 2 tipi di afferenze, le fibre rampicanti che provengono unicamente dalla oliva inferiore, sono disposte trasversalmente e si arrampicano direttamente sulle cellule di Purkinje e le fibre muscoidi che originano da tutte le altre afferenze ad cervelletto, sono disposte longitudinalmente e attivano le cellule di Purkinje indirettamente attraverso le cellule del granuli (→ sistema indiretto), le quali hanno assoni che si dividono a T e, come fibre parallele, decorrono longitudinalmente all'asse del folium stabilendo contatti sinaptici con i vari interneuroni.

Ciò significa che le fibre in entrata che pervengono al cervelletto hanno disposizione a scacchiera, i 2 input provenienti da fibre rampicanti e fibre muscoidi si incrociano a 90°, si tratta di una suddivisione funzionale: il moto deve essere

iniziato, eseguito e fermato, la precisione del movimento consiste nel suo arresto, ovvero nel raggiungimento del target e il sistema a scacchiera gioca un ruolo critico in questo.

Il cervelletto funziona in modo molto simile ai nuclei della base(cervelletto tonigeno, nuclei della base inibenti) con il sistema della doppia inibizione, esso presenta 5 tipi di cellule dalle quali una sola è di tipo eccitatorio:

1. c. di Purkinje
2. c. di Golgi
3. c. canestro → inibitorie
4. c. stellate

5. c. di granuli → eccitatorie

Principali circuiti cerebellari(vie afferenti)

Le fibre rampicanti funzionano “in 1 solo tempo” e vanno direttamente ad eccitare le cellule di Purkinje che, essendo inibitorie → GABA, assomigliano al pallido interno: esse, univa via efferente che parte dalla corteccia cerebellare, vanno ad inibire i neuroni tonicamente attivi dei nuclei cerebellari(simili perciò al talamo) e, in quanto innesca il circuito inibitorio, sono implicate nello “stop” del movimento.

Le fibre muscoidi lavorano “in 3 tempi”: all'ingresso del sistema muscoide esiste un filtro d'ingresso determinato dalla inibizione ricorrente da parte delle cellule di Golgi. Poi c'è l'eccitazione diretta delle cellule di Purkinje tramite l'intermediazione delle cellule di granuli, cosa che comporta di nuovo un'inibizione dei nuclei cerebellari; infine c'è l'eccitazione di interneuroni inibitori che inattivano le cellule di Purkinje e sbloccano l'attività tonigena dei nuclei cerebellari.

Tale circuito inibitorio disinibitorio interverrebbe maggiormente nella regolazione iniziale del movimento.

N.B. Larga parte del tono dei nuclei cerebellari è dovuto all'eccitazione da parte di collaterali delle fibre muscoidi.

In realtà esistono altri 2 tipi di afferenze con “sistema rampicante” ovvero dirette alle cellule di Purkinje: una origina dal locus coeruleus, è noradrenergica e sarebbe implicata nei fenomeni di memorizzazione del movimento fine; l'altra origina dai nuclei del rafe pontini, è serotoninergica e sarebbe implicata nel sonno, nel mantenere elevata l'attività delle cellule di Purkinje.(la caduta di questi 2 sistemi provoca depressione).

Vie efferenti

L'unica via efferente che parte dalla corteccia cerebellare è costituita dagli assoni delle cellule di Purkinje, che raggiungono i nuclei cerebellari(e da questi partono le fibre per tutto l'encefalo): l'unica eccezione, sorta di “marchio di fabbrica”, è il nucleo di Deiters, funzionalmente il 5° nucleo del cervelletto, che riceve direttamente le fibre di Purkinje.

Sfruttando la suddivisione longitudinale del cervelletto(più adatta a rappresentare appunto i sistemi in uscita), la corteccia del verme proietta al nucleo del tetto(o del fastigio), quella della parte intermedia proietta al nucleo interposito(suddiviso in nucleo globoso ed emboliforme), quella della parte laterale proietta al nucleo dentato. La proiezione corticonucleare del cervelletto è organizzata secondo rapporti molto precisi e veicola un'influenza monosinaptica inibitoria sui neuroni dei nuclei cerebellari.

Sostanzialmente il nucleo di del tetto proietta a nuclei talamici specifici mediali e intralaminari, il nucleo interposito proietta a vari nuclei talamici VA e VL, il nucleo dentato proietta anch'esso ai nuclei VA e VL del talamo, ma le sue fibre raggiungono anche la formazione reticolare(bulbare) esercitando sui suoi neuroni una fondamentale azione tonica facilitante. → decerebellazione = ipotonia.

Fisiologia cerebellare

Esperimenti di ablazione nei subprimati, ad es. nel gatto, l'ablazione totale del cervelletto comporta(oltre ad altri sintomi comuni ai primati decerebellati) una caratteristica ipertonia α dovuta ad un “release inibitorio” delle influenze toniche sul tono posturale da parte del paleocerebello(“sindrome paleocerebellare”):

nel gatto Purkinje no inibizione nucleo di Deiters => ipertono α

Nell'uomo, ovvero nei primati, la sindrome paleocerebellare è sfumata in quanto il rapporto quantitativo tra paleocerebello(10%) e neocerebello(90%) è nettamente a favore del secondo, che esercita una preponderante attività facilitatoria sui nuclei della formazione reticolare:

nell'uomo Purkinje → nuclei cerebellari → no eccitazione formazione reticolare => ipotonia

In compenso i fenomeni di deficienza legati alla decerebellazione sono presenti fin dall'inizio, proprio perché quanto più si sale nella scala zoologica tanto più le strutture neocerebellari ad attività facilitatoria sul tono prevalgono su quelle paleocerebellari inibitrici.

Il paziente cerebellare manifesta: astenia, dismetria(alterata misura dei movimenti), tremore di tipo intenzionale(più accentuato alla fine di un movimento), asinergia, atassia, perdita dell'equilibrio, nistagmo e disturbi della parola → disartria + mancanza degli aspetti prosodici(come già detto, il paziente cerebellare non riesce a convertire un sostantivo nella corrispondente idea di movimento).

L'ablazione cerebellare unilaterale nei primati causa una sintomatologia come quella appena descritta ma che è strettamente unilaterale alla lesione. In ogni caso questi sintomi sono legati al fatto che il paziente cerebellare è costretto a pensare ogni movimento, ovvero perde la fluidità del movimento(normalmente solo il 10% dei movimenti sono volontari). Questo perché cerca di correggerlo "a occhio"(il tremore di intensifica con l'avvicinamento al target).

Esperienze di stimolazione

Gli esperimenti di stimolazione vanno "presi con le pinze" in quanto, se lo stimolo non è controllato, non va solo a stimolare le cellule di Purkinje ma in via antidromica può stimolare direttamente i nuclei, ad es. attraverso le fibre muscolari.

Comunque la stimolazione elettrica della corteccia della parte mediana del cervelletto produce un effetto inibitorio sul tono posturale e movimento; la stimolazione della parte intermedia ha effetti facilitatoria sulla corteccia motoria, fenomeno di notevole importanza per l'azione che il cervelletto esercita sulla programmazione e l'esecuzione del movimento e che prende il nome di effetto Rossi(→ garantisce l'azione tonigena di "motore al minimo" del cervelletto).
→ via dentato corticale.

Esperimenti elettrofisiologici

Gli impulsi esterocettivi e propriocettivi conseguenti alla stimolazione sensoriale raggiungono aree organizzate somatotopicamente e prevalentemente ipsilaterali del cervelletto, mentre la stimolazione elettrica della corteccia somatosensitiva attiva aree organizzate somatotopicamente ma controlaterali.

Più interessanti sono l'attività spontanea del cervelletto e le sue modificazioni in rapporto al movimento: durante i movimenti degli arti e degli occhi le cellule di Purkinje delle diverse aree cerebellari presentano una modulazione di attività temporale connessa con i movimenti eseguiti.

Fisiologia dei nuclei cerebellari

- Nucleo dentato → una sua lesione comporta un ritardo nella partenza del movimento e una parallela disfacilitazione dei neuroni corticali: i neuroni di questo nucleo iniziano a scaricare prima dell'avvio dell'attività muscolare ed aumentano la frequenza di scarica durante il movimento.
- Nucleo interposito → i neuroni di questo nucleo iniziano a scaricare durante la performance motoria.
- Nucleo del tetto → questo nucleo partecipa al controllo del movimento una volta iniziato. Il cervelletto regola non solo il movimento in se ma anche tutto ciò ad esso connesso, ad es. tramite il n. del tetto va ad aumentare la pressione arteriosa durante l'esercizio fisico.

Considerazioni generali sulle funzioni del cervelletto

La funzione del cervelletto è quella di integrare e organizzare le informazioni provenienti ad ogni istante dai recettori muscolari cutanei, articolari; la corteccia cerebellare è dunque una sorta di macchina neurale che utilizza un complesso insieme di informazioni in arrivo per produrre schemi interagenti di eccitazione ed inibizione delle cellule di Purkinje.

Il cervelletto secondo le più moderne teorie interverrebbe sia nella programmazione che nell'esecuzione del movimento.

Il cervelletto è disposto in parallelo rispetto ai sistemi motori, è per questo che una sua lesione non comporta paralisi.

Dalla corteccia motoria parte un comando che, attraverso vie piramidali ed extrapiramidali, raggiunge i motoneuroni α che vengono coattivati. Nello stesso tempo tuttavia la corteccia invia al cervelletto (vie corticoponto-cerebellari, corticoreticolo-cerebellari e corticoolivo-cerebellari) una copia del comando inviato ai muscoli. Poiché al cervelletto arrivano anche le informazioni dai muscoli in movimento relative alla loro lunghezza e velocità di accorciamento e dalle articolazioni, esso viene a trovarsi in una posizione centrale per una funzione di comparazione tra inteso ed eseguito, simile a quella di un "pilota automatico". La disposizione a scacchiera delle fibre in entrata dunque avrebbe un preciso significato funzionale:

sistema muscoide serve allo start → "frase" del movimento

sistema rampicante serve allo stop → "punteggiatura" del movimento (la precisione del movimento consiste nel momento del suo arresto)

Il cervelletto può quindi informare la corteccia cerebrale del movimento in corso ad eseguire un confronto tra la "mappa motoria" e la "mappa sensoriale" per ciascun movimento. Ciò costituisce la base per la partecipazione del cervello a diverse funzioni:

1. programmazione e inizio del movimento
2. temporizzazione, ovvero generazione della sinergia temporale tra agonisti e antagonisti
3. comparazione tra inteso ed eseguito
4. regolazione del tono posturale
5. transito di memorie motorie, che vengono scaricate nell'area 6 premotoria (analogia con ippocampo → lobo temporale)
6. controllo dei riflessi vestibolari, cervicali, dell'equilibrio, dei circuiti spinali ...

I sistemi sensoriali

I sistemi sensoriali sono rappresentati da tutte quelle strutture periferiche, vie nervose strutture centrali, che presiedono alle sensazioni e permettono la regolazione del movimento.

I recettori sensoriali specifici hanno la proprietà di trasformare tutte le diverse forme di energia del mondo esterno in un'unica forma di energia rappresentata dal potenziale d'azione; la trasmissione delle informazioni viene fatta secondo un preciso codice con modalità analogiche, che trasmettono un segnale proporzionale all'ampiezza del segnale stesso (potenziali generatori -EPSP- o potenziali di recettore); digitali, che trasmettono secondo un codice tutto o nulla (spike). Nel sistema di trasmissione digitale, in particolare, la specificità delle informazioni sarà legata alla presenza o meno del potenziale d'azione, alla frequenza degli spikes (\propto intensità dello stimolo), al loro pattern spaziale e temporale o codice di scarica.

Non è ancora chiara tuttavia la base neurofisiologica che spieghi alcune modalità sensoriali, ad es. per la sensibilità cutanea ci sono 2 teorie:

- anatomici: ogni sensazione è determinata da specifici recettori
- fisiologi: il tipo di sensazione è determinato dal pattern spazio-temporale di scarica.
(→ le 2 ipotesi non si escludono a vicenda)

Il SNC non va considerato come un elemento passivo nei confronti delle informazioni che gli pervengono dall'esterno: al contrario esso opera continuamente una modulazione centrifuga (per es. dalle aree somatiche per il controllo sui nuclei di Goll e Burdach) tesa a limitare l'input sensoriale e a selezionare le informazioni, aumentando il "potere risolutivo" dei sistemi sensoriali in cui opera; inoltre all'elaborazione dell'input sensoriale partecipa largamente il talamo. Alla luce di questo la sensazione può essere considerata un processo di organizzazione di informazioni che hanno subito un complesso processo di selezione e trasformazione a livello talamico e che saranno ulteriormente integrate nella corteccia cerebrale.

La sensibilità somestetica

Il sistema somestetico è duplice, infatti ha una componente che decorre nei cordoni posteriori del midollo spinale e

costituisce il sistema lemniscale ed un'altra che decorre nei cordoni anterolaterali del midollo spinale e costituisce il sistema anterolaterale.

Sistema somestesico lemniscale

È composto da recettori cutanei, muscolari e articolari, vie afferenti sensitive primarie e centri nervosi con esse connessi, e trasporta le seguenti sensibilità "epicritiche":

1. tattile localizzativa, che si studia toccando delicatamente la cute di un soggetto che resta ad occhi chiusi e chiedendogli di individuare il punto stimolato.
2. Tattile discriminativa, studiata per mezzo di un compasso che permette di stimolare 2 punti vicini della cute (potere risolutivo in relazione alla densità dei recettori)
3. pressoria
4. vibratoria o pallestesia
5. stereognosica, cioè la capacità di riconoscere gli oggetti con l'uso delle sensibilità elencate ad occhi chiusi
6. cinestesia, che dà informazioni sulla posizione degli arti e sui movimenti da essi compiuti ed è legata alla stimolazione di 3 gruppi principali di recettori ad adattamento lento: (recettori cutanei), recettori articolari → posizione, fusi neuromuscolari → movimento.

Neuroni di 1° e 2° ordine del sistema lemniscale

I neuroni sensitivi di 1° ordine innervano i meccanocettori cutanei e articolari, hanno il pirenoforo nei gangli delle radici dorsali (sono neuroni a "T" o pseudounipolari) e con il loro neurite centripeto -ovvero l'assone- entrano nel midollo spinale ed ascendono ipsilateralmente lungo i cordoni posteriori (fascicoli gracile e cuneato) fino ai nuclei di Goll e Burdach bulbari; le fibre lemniscali che decorrono lungo tali cordoni posteriori hanno disposizione somatotopica. I nuclei di Goll e Burdach contengono i neuroni di 2° ordine del sistema lemniscale, che sono attivati monosinapticamente dalle fibre afferenti primarie e sottendono un campo recettivo molto piccolo (grazie al fenomeno dell'inibizione afferente, di cui si parlerà dopo). I loro assoni ascendono, a seguito della decussazione, nel lemnisco mediale del tronco e proiettano al VPL del talamo; inoltre la sensibilità somestesica per la faccia e la cavità orale è trasportata dai neuroni trigeminale di 2° ordine al VPM.

Sensibilità somestesica dal collo in giù → VPL

sensibilità somestesica per faccia e cavità orale → VPM

Neuroni di 3° ordine

I neuroni dei nuclei somestesici Vpl e VPM del talamo costituiscono la stazione di 3° ordine del sistema lemniscale, ed anche a questo livello è mantenuta una rigorosa e fedele organizzazione somatotopica; le fibre che escono dal talamo sono "capovolte", ovvero le proiezioni che dai nuclei talamici specifici raggiungono le aree corticali postrolandiche subiscono una rotazione che porta alla formazione dell'homunculus.

Aree somatiche sensitive della corteccia

A livello della corteccia cerebrale parietale sono situate 2 aree di proiezione per le afferenze somestesiche.

L'area somatica I è rappresentata dalla circonvoluzione parietale ascendente, situata subito dietro la scissura di Rolando, che in realtà si estende su 4 diverse aree anatomiche -che hanno strutture citoarchitettoniche diverse- ognuna delle quali ha una peculiare mappa somatosensitiva (in altre parole le mappe sensoriali sono multiple).

Le 4 mappe corticali, ciascuna delle quali sottende una modalità sensoriale diversa, si trovano nelle seguenti aree:

- area 3b → ad essa giungono afferenze dai recettori cutanei;
- area 3a → ad essa giungono afferenze dai fusi neuromuscolari;
- area 1 → ad essa giungono afferenze dai recettori cutanei a rapido adattamento (i neuroni scaricano indipendentemente dalla direzione dello stimolo);

- area 2 → ad essa giungono afferenze dai recettori di pressione profondi(nell'area 2 si riesce a discriminare la direzione del movimento della stimolazione). + stereognosia.

I neuroni della corteccia somestesica sono organizzati in colonne dal diametro di circa 300-500µm(macrocolonne) che a loro volta sarebbero composte da più microcolonne del diametro di 30 µm, sorta di unità embriologica formata dai neuroni migrati lungo lo stesso processo gliale nel corso dello sviluppo del telencefalo.

Le nostre sensazioni si generano per una stratificazione successiva.

Mentre in 3a e 3b si ritrovano sostanzialmente solo risposte a stimoli semplici, nelle aree 1 e 2 i neuroni sono già in grado di effettuare una prima elaborazione delle informazioni, tale capacità di integrazione aumenta ancora di più nelle aree parietali posteriori associative 5 e 7, che ricevono informazioni principalmente dalla area somatica I(a cui sono adiacenti), in cui non è più possibile riconoscere una rappresentazione somatotopica della periferia, e i neuroni rispondono prevalentemente a stimoli complessi che interessano diverse modalità sensoriali.

L'area somatica II è situata nella corteccia parietale, davanti alla scissura di Silvio; la superficie controlaterale del corpo vi è rappresentata in forma meno dettagliata rispetto all'area somatica I inoltre essa contiene anche una rappresentazione della superficie omolaterale. La caratteristica più saliente di quest'area è data dal fatto che contiene neuroni plurisensoriali reattivi a stimoli diversi(=convergenza) come tatto, vista, udito; essi hanno quindi importanza per le funzioni integrative di varie modalità sensoriali, che caratterizzano il lobo parietale.

Le aree somatiche corticali sono in rapporto con le aree motorie(→ 4 e 6), con i lobi frontali e con la corteccia del sistema limbico. Inoltre le aree somatiche dei 2 emisferi sono in rapporto reciproco attraverso il corpo calloso(che non connette però le aree della mano: questo spiega perché ad es. un pianista riesce a muovere diversamente le 2 mani, eseguendo movimenti fini rapidi senza interferenza).

Nel lobo parietale, tra le aree somatiche e la corteccia visiva, esistono aree associative interessate ai processi neurofisiologici più elaborati e complessi: ad es. le aree 5a, 5b, 7a, 7b sono importanti per lo schema corporeo ed il riconoscimento del proprio corpo, ed una lesione di queste aree in uno dei due lobi parietali comporta la cosiddetta emisomatognosia, ovvero l'incapacità del paziente di riconoscere metà del proprio corpo.

Inibizione afferente(o laterale) e controllo centrifugo

Il sistema lemniscale è discriminativo grazie a fondamentalmente 2 caratteristiche: la somatotopia(di cui già si è detto) e l'inibizione afferente, in inglese "surrounding inhibition". Essa consiste nel fatto che la stimolazione di una determinata area recettiva produce eccitazione dei neuroni corrispondenti al punto di massima stimolazione ed inibizione, all'interno dei nuclei di Goll e Burdach, dei neuroni circostanti attraverso 2 meccanismi:

- 1) feed-forward inhibition → si esercita attraverso collaterali di assoni afferenti che entrano nei nuclei di relais e attraverso interneuroni inibiscono i neuroni adiacenti;
- 2) feed-back inhibition → avviene attraverso collaterali ricorrenti di neuroni di relais che per mezzo di interneuroni inibiscono i neuroni di relais delle fasce circostanti

il segnale centrale è esaltato perché scarica a frequenza maggiore e quindi va ad inibire gli impulsi delle zone circostanti, si tratta di un meccanismo di assottigliamento della percezione, di accentuazione del contrasto tra le informazione che dalla periferia raggiungono i centri. Il nostro SNC seleziona e privilegia i segnali più significativi che arrivano dall'ambiente e conseguentemente aumentano il potere risolutivo del sistema somestesico, oltre che per inibizione afferente, anche attraverso un controllo centrifugo discendente sulle afferenze somestichesche, che è di natura inibitoria e viene effettuato a livello del midollo spinale e dei nuclei di Goll e Burdach da parte della corteccia e di strutture sottocorticali(es. Formazione reticolare).

La sensibilità termo-dolorifica

Il dolore è un'esperienza sensoriale caratterizzata da componenti discriminative(localizzazione, intensità, durata), componenti emozionali(sofferenza, angoscia, partecipazione emotiva) e componenti vegetative(es. Variazioni cardio-circolatorie e ormonali) che ci informa riguardo a eventi che minacciano il nostro corpo e dunque ha una funzione protettiva indispensabile per una vita normale.

Il dolore differisce dalla semplice nocicezione(oggettiva) in quanto esperienze sensoriale accompagnata da una esperienza affettiva spiacevole che lo rende soggettivo.

Il dolore secondo la teoria della specificità della nocicezione è una forma di sensibilità specifica determinata dall'attivazione di recettori specifici o nocicettori costituiti da terminazioni libere (prive di capsula e sensibili a molecole chimiche, infiammazione); probabilmente però anche la sovraccitazione di recettori diversi dai nocicettori -teoria dei patterns spaziotemporali- può avere un suo peso nella trasmissione dell'input dolorifico.

Organizzazione periferica delle afferenze nocicettive

- nocicettori cutanei: comprendono 2 grandi categorie, ovvero meccanocicettori $A\delta$, attivati da stimoli meccanici intensi capaci di ledere i tessuti (campo recettivo=1-2 cm²); nocicettori polimodali C, attivati da stimoli meccanici, termici e chimici (campo recettivo = 1mm² – 1cm²) → fibre III – IV.
- Nocicettori muscolari: sono situati nel connettivo tra le fibre muscolari e sono sensibili ad agenti chimici quali bradichinina, serotonina, K. → fibre III – IV
- nocicettori articolari → fibre III – IV
- nocicettori viscerali: sono situati nelle pareti dei visceri ovvero cuore, sistemi respiratori, gastrointestinale e genitourinario e sono sensibili a vari agenti chimici e a stati edematosi ed infiammatori. (vedi dolore riferito).

Organizzazione spinale delle afferenze nocicettive

Le fibre afferenti dai nocicettori attraverso le corna posteriori raggiungono il midollo spinale e si distribuiscono in prevalenza alle lamine I e II di Rexed, dove si possono individuare 3 tipi di neuroni di trasmissione: neuroni nocicettivi-specifici (attivati solo dai stimoli nocicettivi), neuroni di convergenza (attivati sia da stimoli nocicettivi che tattili), neuroni non nocicettivi (che non partecipano -almeno direttamente- alla trasmissione dell'input nocicettivo).

Organizzazione del sistema anterolaterale

Il sistema anterolaterale conduce informazioni relative sia all'input termico che nocicettivo, tale input parte dai vari neuroni distribuiti nelle diverse lamine delle corna posteriori spinali e si porta ai centri sovraspinali attraverso 3 fasci:

1. tratto spinotalamico (decussa immediatamente) → è costituito da una componente neospinotalamica che proietta ai nuclei ventrobasali -VPL e VPM- del talamo specifico in modo somatotopico, e una componente paleospinotalamica che proietta ai nuclei intralaminari del talamo senza organizzazione somatotopica. I neuroni di origine del T.S.T sono sia nocicettivi specifici che di convergenza ed il campo recettivo dei neuroni che proiettano al talamo specifico è più ristretto di quelli che proiettano al talamo mediale. Ultima caratteristica fondamentale del T.S.T. È che le sue cellule di convergenza possono avere anche un campo recettivo inibitorio in parti del corpo diverse da quelle facilitatorie, da cui viene generato un contrasto nel sistema sensoriale deputato alla percezione del dolore.
2. Tratto reticolare → è formato da neuroni che rispondono preferenzialmente a stimoli nocivi le cui fibre si distribuiscono alla parte mediale della formazione reticolare del tronco encefalico, molti neuroni reticolari pontini a loro volta proiettano poi al talamo intralaminare. Il T.S.R pertanto sembra essere in grado di mediare la risposta affettivo emozionale allo stimolo dolorifico piuttosto che partecipare alla componente discriminativa-sensoriale di questo.
3. Tratto spinomesencefalico (PAG) → le sue fibre si distribuiscono prevalentemente alla sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo, stazione di relais che media l'input nocicettivo al talamo somatosensoriale, i neuroni mesencefalici partecipano all'attivazione del sistema inibitorio discendente che controlla in via centrifuga l'input nocicettivo.

Teoria del cancello (gate control theory)

Questa teoria afferma che: le fibre grosse in arrivo come quelle della sensibilità cutanea (→ massaggio, agopuntura) possono interferire e dunque controllare le fibre piccole in arrivo che trasportano l'input dolorifico (questo a livello del 1° neurone); il dolore è influenzato da sistemi discendenti -controllo centrifugo- che lo rendono un fenomeno largamente soggettivo => controllo cognitivo.

Il dolore riferito

Quando le afferenze dei visceri malati entrano nel midollo spinale convergono e vanno ad eccitare neuroni che sono connessi con zone di cute precise; ciò è dovuto al fatto che i visceri non hanno una propria mappa corticale come ce l'ha la cute, dunque il dolore proveniente da questi viene riferito ad alcuni dermatomeri, viene proiettato sulla cute (teorica della convergenza-proiezione).

Integrazione soprasedgmentale del dolore

Quando l'informazione nocicettiva arriva dal midollo spinale una importante elaborazione discriminativa e affettiva del dolore si ha a livello talamico: già molti anni fa si è scoperto infatti che si può ottenere un'attenuazione del dolore per lesione del complesso ventrobassale (~VPL) oppure dei nuclei intralaminari (~centrum medianum) [ipotesi di Head: "il sistema lemniscale controlla il sistema extralemniscale"]. D'altra parte anche nella corteccia cerebrale sono rappresentate afferenze dolorifiche; esistono poi numerose zone cerebrali coinvolte nell'aspetto angoscioso del dolore, che appartengono a circuiti emozionali, quali lobo frontale, lobo dell'insula, giro cingolato, ecc.

Sistemi di controllo inibitorio delle vie della nocicezione

Tra le aree dell'encefalo implicate nel controllo cognitivo inibitorio dell'input nocicettivo vi sono il PAG (grigio periacquoduttale) e il NRM (nucleo del rafe magnum) che, quando sono attivati dalle afferenze nocicettive ad es. dalle fibre C (→ sostanza P), vanno ad eccitare degli interneuroni inibitori sulla via dolorifica (inoltre il PAG scatena il grido, vocalizzazione dipendente dal sistema limbico -non linguaggio- che ha il significato di avvertire gli animali conspecifici del pericolo imminente).

In particolare succede che l'input nocicettivo che ascende al tronco lungo il sistema anterolaterale attiva, con la sua componente spinoreticolare e spinomesencefalica, il PAG e il NRM: ne risulterà una attivazione riflessa di vie discendenti (serotoninergiche noradrenergiche?) che vanno ad eccitare in ultima analisi degli interneuroni encefalinergici che inibiscono in via pre- o postsinaptica la trasmissione nocicettiva → 2° neurone.

Il controllo inibitorio discendente non solo tenderà, in via riflessa, a ridurre l'intensità dell'input nocicettivo, ma riducendo il "rumore di fondo" somestesico non-specifico, contribuirà a definire qualitativamente e a localizzare l'input nocicettivo stesso. → sorta di surrounding inhibition.

Oppiacei endogeni

Sono sostanze capaci di modulare l'input nocicettivo che esplicano la loro funzione legandosi a recettori specifici del dolore che sono simili a quelli utilizzati dagli oppiacei esterni. Gli oppiacei endogeni sono encefalina, dinorfina ed endorfina mentre quelli esterni sono morfina e derivati.

Un'elevata densità di recettori per gli oppiacei è stata dimostrata nell'amigdala, nel sistema limbico in generale, nel midollo spinale a livello della sostanza gelatinosa di Rolando, ecc. ...

Tutte queste molecole agiscono a livello del 2° neurone della via dolorifica (mentre il "gate control" agisce a livello del 1° neurone) aprendo i canali al K e/o chiudendo quelli al Ca oppure aprendo i canali al Cl: in ogni caso viene provocata una iperpolarizzazione del neurone con la conseguente inibizione della trasmissione dell'impulso dolorifico.

Termoregolazione

La componente spinotalamica del sistema somestesico è formata da nocicettori e termocettori: questi ultimi sono di 2 tipi: punti del caldo e punti del freddo. Sono distribuiti su tutta la superficie corporea come una mappa, con un rapporto di 1:3 (1 recettore per il caldo ogni 3 recettori per il freddo) → l'uomo, e in generale gli animali, temono maggiormente il freddo.

I termorecettori si possono poi suddividere, su base funzionale, in recettori a lento adattamento (statici), che segnalano il valore assoluto di t (aumento di t = aumento frequenza di scarica), recettori a rapido adattamento (dinamici), che rispondono solo a variazioni di t.

oggi sappiamo che recettori per il caldo e per il freddo lavorano in modo molto simile: l'azione del caldo fa aprire i

canali al Na che depolarizzando la cellula ne aumenta la frequenza di scarica; l'azione del freddo fa chiudere i canali al K che, rimanendo nella cellula ugualmente depolarizzata e ne aumenta la frequenza di scarica. Ciò significa che la discriminante tra caldo e freddo è legata semplicemente a conduttanze ioniche diverse.

Freddo → blocco canali al K → aumenta [K]

Caldo → apertura canali al Na → aumenta [Na]

=> aumento frequenza di scarica

L'udito

L'afferenza uditiva è essenziale non solo per sentire ma anche per poter sviluppare normalmente il linguaggio (il bambino sordo, siccome non si sente, non riesce ad andare oltre la lallazione).

Il suono è costituito da onde elastiche longitudinali, di compressione e rarefazione, che si propagano da un corpo in vibrazione attraverso l'atmosfera. Le sue caratteristiche sono:

- frequenza (o altezza) → uomo percepisce da 20 a 20000Hz
- intensità (o energia)
- timbro

l'intensità del suono equivale alla sua potenza di arrivo e viene misurata in decibel (Db)

vedi leggi di Webber e Fechner

La conduzione del suono dalla membrana timpanica alla coclea

Le onde acustiche, una volta raccolte e convogliate dall'orecchio esterno all'interno del meato acustico esterno, raggiungono la membrana timpanica (o timpano) ed il sistema degli ossicini che compongono l'orecchio medio.

La membrana timpanica ha la forma di un cono al cui centro è connesso il manico del martello; l'altra estremità di questo è fissata all'incudine, che a sua volta è articolata con la staffa, il piede della staffa, infine, entra in contatto con la membrana della finestra ovale, oltre la quale si accede alla coclea o orecchio interno.

Poiché la membrana timpanica -superficie d'ingresso- è ~30 volte più estesa della finestra ovale -superficie d'uscita-, il suono viene amplificato da 20 a 30 volte (questa è forse la principale funzione dell'orecchio medio), altra caratteristica fondamentale dell'orecchio medio è che il manico del martello è costantemente tirato all'interno dal m. tensore del timpano, che mantiene tesa la membrana timpanica: di conseguenza la vibrazione sonora di qualunque porzione della membrana viene trasmessa al martello, diversamente da quanto avverrebbe se la membrana fosse invece lassa.

L'onda pressoria che colpisce la membrana del timpano mette in vibrazione la catena degli ossicini che trasmettono questa stessa vibrazione alla membrana della finestra ovale chiusa dal piede della staffa.

L'onda di compressione affonda il piede della staffa nella finestra ovale (un'onda di rarefazione produce ovviamente un movimento opposto), che di conseguenza viene a vibrare con la stessa frequenza della membrana timpanica.

La coclea: anatomia funzionale e trasmissione delle onde sonore

La coclea (o orecchio interno) è un sistema di canali avvolti a spirale in un giro superiore, un giro mediano ed un giro basale. Essa è costituita da 3 diversi canali affiancati: la rampa vestibolare, la rampa media e la rampa timpanica. La rampa vestibolare e la media sono separate l'una dall'altra dalla membrana di Reissner, chiamata anche membrana vestibolare); la rampa media e la rampa timpanica sono invece separate dalla membrana basilare, sulla emisuperficie è localizzata l'organo del corti, che ospita una serie di cellule ciliate sensibili a sollecitazioni meccaniche.

Tutti i compartimenti della coclea sono occupati dai liquidi endococleari, e più precisamente rampa vestibolare e rampa timpanica contengono perilinfa, di composizione simile al liquido extracellulare (~Na, Cl) mentre la rampa media contiene endolinfa, di composizione simile al liquido intracellulare (~K).

Per quanto concerne la conduzione del suono, la rampa vestibolare e la rampa media si comportano come un'unica cavità (la membrana di Reissner infatti è così sottile e mobile da non ostacolare per nulla la propagazione delle vibrazioni dell'una all'altra rampa: la sua funzione è quella di separare endolinfa e perilinfa).

La vibrazione della finestra ovale viene trasmessa direttamente ai liquidi endococleari e quindi alle membrane basilare in quanto crea dei gradienti pressori tra rampa vestibolare e rampa timpanica.

In altre parole il gradiente di pressione che si viene a creare tra le 2 rampe causa uno spostamento dei liquidi endococleari che flette la membrana basilare verso la rampa timpanica; ciò non sarebbe possibile, per l'incompressibilità dei liquidi, se la membrana elastica che chiude la finestra rotonda non sporgesse verso l'orecchio medio: ad ogni compressione della staffa sulla finestra ovale corrisponde una scarica di energia sulla finestra rotonda.

La vibrazione della membrana basilare determina una deformazione ritmica delle ciglia delle cellule ciliate dell'organo del Corti in quanto queste verranno a colpire la membrana tectoria: è da questa deformazione che dipende la trasduzione meccanoelettrica del suono.

La membrana basilare diventa sempre più larga e meno tesa andando dalla base verso l'elicotrema (=punto di comunicazione all'apice della chiocciola tra rampa vestibolare e timpanica): questa caratteristica fa sì che la membrana basilare rappresenti l'inizio della capacità discriminativa dell'apparato acustico, ovvero la capacità di discernere suoni con caratteristiche (~frequenza) diverse => la tonotopia inizia già nella coclea.

Quando arriva l'onda sonora la coclea non viene interessata in modo uniforme, al contrario l'energia vibratoria colpisce prevalentemente alcune parti della rampa cocleare: se da un lato la vibrazione coinvolge simultaneamente tutta la membrana basilare, dall'altro (per le caratteristiche anatomiche citate prima) la vibrazione massima che si ottiene per suoni di diversa frequenza ha un'organizzazione tonotopica lungo la coclea. Per un suono acuto il livello di massima vibrazione riguarda la base della membrana basale, per un suono grave entrano in vibrazione massima le parti della membrana basale che sono situate verso l'apice.

Teoria “Place and Volley” (“luogo e frequenza”)

Secondo questa teoria la capacità di discriminare la frequenza dei suoni avverrebbe con 2 meccanismi alternativi: i suoni che arrivano fino a 4000Hz vengono distinti nelle diverse frequenze sonore in base al principio della frequenza = tipo o codice di scarica di impulsi delle fibre del nervo acustico; i suoni che arrivano fino a 20000 Hz vengono invece distinti in base al principio della localizzazione tonotopica = determinazione della zona di membrana basilare che viene stimolata in misura massima. Così possiamo discriminare suoni da 20 a 20000 Hz.

Fino a 4000 Hz → principio di frequenza “volley”

Fino a 20000 Hz → principio della localizzazione tonotopica “place”

Organo del Corti e cellule ciliate

L'organo del Corti è posto sulla membrana basilare ed è formato da cellule di sostegno e cellule acustiche vere e proprie. Queste sono rappresentate dalle cellule ciliate interne, disposte in un'unica fila e dalle cellule ciliate esterne, disposte in 3-4 file. Sebbene le seconde siano da tre a quattro volte più numerose delle prime, circa il 90% delle fibre nervose uditive sono stimulate dalle cellule ciliate interne. Nonostante questo una lesione selettiva delle cellule ciliate esterne, senza compromissione di quelle interne, si associa ad una grave perdita di udito. Ciò ha condotto a postulare che le cellule ciliate interne sarebbero cellule “afferenti” la cui sensibilità, per differenti ambiti di frequenza sonora, sarebbe controllata dalle cellule ciliate esterne, cellule “efferenti” (sorta di elemento effettore) connesse a fibre di natura centrifuga in grado appunto di modulare l'input acustico. In particolare è il nucleo olivare superiore (fascio olivococleare di Rasmussen), con le efferenze, a variare la sensibilità dell'apparato periferico agendo sulle cellule ciliate esterne.

Il meccanismo di trasduzione meccanoelettrica dell'onda sonora in segnale elettrico è simile a quello che sfruttano i recettori vestibolari: la vibrazione della membrana basilare fa sì che le cellule ciliate si spostino verso la membrana tectoria e che, conseguentemente, le ciglia vengono piegate; ciò determina uno stiramento dei tip-link e quindi l'apertura di canali al K (più concentrato all'esterno delle cellule, cioè l'endolinfa); l'entrata del K nella cellula, spinto da un modesto gradiente elettrochimico porta alla formazione di un potenziale di recettore (depolarizzante) che va a sua volta ad eccitare le fibre afferenti primarie.

Vie acustiche

Le vie acustiche sono, tra le vie sensitive, le più ricche in assoluto quanto a stazioni intermedie: esse sono 7 (caso unico). I neuroni acustici di primo ordine sono situati nel ganglio del Corti e trasportano i potenziali d'azione formati nella

coclea, le loro fibre centripete si distribuiscono ai neuroni di secondo ordine, situati nei nuclei cocleari del ponte, mantenendo una rigorosa organizzazione tonotopica. Alla specificità dell'informazione che corre lungo i canali acustici contribuisce l'inibizione laterale o afferente, la precisione della localizzazione tonotopica del suono non dipende dalla stimolazione puntiforme della coclea (l'onda di pressione sulla membrana basilare ha un'apice e una base, con una distanza di attivazione complessiva di 5mm di membrana), che è attivata in maniera abbastanza vasta, ma piuttosto dal fatto che la zona di massima stimolazione inibisce le zone limitrofe.

Grazie a questo aumento del potere risolutivo del sistema, alla corteccia acustica arriva solo l'input della banda di eccitazione con massima frequenza di scarica. Possiamo aggiungere dunque un terzo pilastro su cui poggia il potere discriminativo dell'apparato acustico:

1 place

2 volley

3 surrounding inhibition

I neuroni di terzo ordine del sistema acustico sono situati nel collicolo inferiore, mentre quelli di 4° ordine sono situati nel corpo genicolato mediale, le cui proiezioni ("radiazioni acustiche") raggiungono la corteccia uditiva.

Alcune fibre che si dipartono dai nuclei cocleari seguono tuttavia un cammino diverso, potendo terminare a livello dei nuclei del lemisco laterale, dei nuclei del corpo trapezoide oppure dei nuclei del complesso olivare superiore, da cui nasce il fascio olivococleare di Rasmussen, con funzione inibitorie sulla coclea (a questo sistema se ne aggiunge un altro di origine coricale: si tratta nel complesso di un dispositivo che rinforza l'inibizione laterale e facilita pertanto la formazione di una banda di eccitazione cocleare).

Le vie acustiche sono prevalentemente crociate ma presentano una notevole componente ipsilaterale: ciò permette la localizzazione dei suoni. Infatti la percezione della direzione del suono è legata al fatto che entrambe le cortecce dei 2 emisferi ricevono impulsi dalle 2 orecchie, sia la componente controlaterale che quella ipsilaterale, in modo da poter "misurare" l'intervallo di tempo tra il suono trasmesso dall'orecchio stimolato per primo e quello trasmesso dall'altro orecchio. A questo proposito il naso gioca un ruolo importante: esso genera un ritardo di 20 msec nel raggiungimento, da parte di un'onda sonora dell'orecchio situato dalla parte opposta rispetto alla sorgente del suono.

Corteccia acustica

La corteccia acustica interessata dalle proiezioni che provengono dal corpo genicolato mediale costituisce una larga parte della circonvoluzione temporale superiore, che corrisponde alle aree 41 (=giro di Heschl) → corteccia uditiva primaria, e alle aree 42 e 22 (→ area di Wernike) → corteccia uditiva associativa.

All'interno della corteccia acustica sono state individuate almeno 3 aree di ricezione denominate A1, A2, A3 in cui è mantenuta una rigorosa organizzazione tonotopica; ad es in A1 i toni più acuti vengono rappresentati in avanti mentre quelli più gravi vengono rappresentati indietro (in A2 tale organizzazione si inverte). Ambedue le coclee sono rappresentate nella corteccia temporale di ogni emisfero cerebrale, ma di fatto ogni neurone risponde elettivamente alla stimolazione di un lato rispetto all'altro.

Va sottolineato che i 2 emisferi cerebrali presentano delle asimmetrie non solo funzionali ma anche anatomiche: il giro di Heschl (area 41) è più marcato ed esteso a sinistra che a destra, cioè c'è un'asimmetria nel "planum temporale" dei 2 emisferi.

La vista

Dal punto di vista fisico, l'occhio umano non è altro che un sistema ottico capaci di formare un'immagine reale degli oggetti esterni sulla retina.

Riflessi pupillari ed accomodazione

Se si illumina un occhio con un fascio di luce si osserva un restringimento riflesso del suo diametro pupillare detto miosi o riflesso pupillare diretto, che è sotto il controllo del parasimpatico (nucleo di Edinger-Westphal → ganglio ciliare → m.sfintere della pupilla); simultaneamente anche la pupilla dell'occhio non illuminato va incontro ad una riduzione del suo diametro e questo è il riflesso pupillare consensuale (se ciò non avviene c'è una grave compromissione mesencefalica).

Luce → miosi (parasimpatico)

Buio → midriasi (ortosimpatico)

Altro riflesso fondamentale è quello di accomodazione, per cui lo spessore del cristallino (ovvero il suo raggio di curvatura), che è proporzionale al potere di rifrazione sulla luce, viene modificato in base alla distanza dell'oggetto visualizzato; anche questo riflesso è sotto il controllo del parasimpatico (nucleo di Edinger-Westphal → ganglio ciliare → m.ciliare).

Oggetto vicino → contrazione m.ciliare → rilassamento Zinn → lente sferica

Oggetto lontano → rilassamento m.ciliare → contrazione Zinn → lente ellittica

Nella miopia l'immagine tende a formarsi al davanti della retina, nell'ipermetropia o presbiopia succede il contrario (con l'invecchiamento il cristallino diventa più rigido e perde la capacità di diventare sferico).

La retina

La retina è l'apparato nervoso dell'occhio, si può dire che sia una "zona cerebrale portata all'esterno". Essa è formata fondamentalmente da 3 strati o ordini di cellule: fotorecettori, cellule bipolari, cellule gangliari.

1. Fotorecettori → sono neuroni di primo ordine, cell sensibili all'energia luminosa e si suddividono in coni, che sono circa 5 milioni e bastoncelli, che sono invece più di 100 milioni (inoltre i primi si trovano solo nella fovea, i secondi sono per lo più extrafoveali).

A questi fotorecettori, che complessivamente sono 110 milioni, corrispondono 1 milione di cellule gangliari le cui fibre, che compongono il nervo ottico, convogliano le informazioni su circa 500 milioni di cellule nella corteccia visiva.

Per cui esiste un rapporto di 1:1:1 con le cellule bipolari e gangliari, ciò significa che questi recettori hanno bisogno di tanta luce (cioè sono poco sensibili) ma forniscono un'informazione più dettagliata; i coni si possono dunque paragonare ad una pellicola fotografica a grana fine (14din) e sono preposti alla visione diurna a colori (visione fotopica) grazie alle iodopsine.

Per i bastoncelli esiste un rapporto di 4-5:1:1, ciò significa che a questi recettori, molto sensibili, basta poca luce ma in compenso l'informazione che forniscono è poco dettagliata. I bastoncelli si possono dunque paragonare ad una pellicola fotografica a grana grossa (28din) e sono preposti alla visione notturna (visione scotopica) grazie alla rodopsina.

2. Cellule bipolari → sono neuroni di secondo ordine del sistema visivo interposti tra fotorecettori e cellule gangliari.
3. Cellule gangliari → sono neuroni di terzo ordine della retina e, lasciato l'occhio, i loro neuriti formano il nervo ottico.

Fisiologia della retina

I recettori visivi dei vertebrati rispondono alla stimolazione luminosa del loro campo recettivo con un potenziale iperpolarizzante al contrario degli altri recettori che rispondono allo stimolo adeguato con una depolarizzazione. In altre parole in assenza di stimolo luminoso, al buio più completo, tali recettori mandano una scarica continua: la visione è una modificazione della scarica tonica che si ha al buio (è come uno scultore). L'informazione visiva nasce sulla retina come fenomeno di contrasto tra luce e buio, questo per lo meno inizialmente; l'immagine definitiva è ottenuta per stratificazione successiva di informazioni sovrapposte. Ciò che accade a livello biochimico è questo: in assenza di stimolo luminoso la conduttanza ionica al Na è elevata (i canali sono aperti) e da ciò la scarica tonica; l'arrivo della luce determina la chiusura dei canali al Na e quindi l'iperpolarizzazione del recettore. Per questo meccanismo sono state

proposte 2 ipotesi:

- in condizione di oscurità i canali sono tenuti aperti da una elevata quantità di cGMP, mentre quando arriva la luce la rodopsina viene convertita nella forma attiva che va ad attivare la fosfodiesterasi: questa idrolizzando il cGMP in GMP causa la chiusura dei canali;
- in condizione di oscurità il Ca è sequestrato in delle cisterne e ciò permette ai canali di rimanere aperti; lo stimolo luminoso provoca liberazione del Ca e quindi chiusura dei canali.

In ogni caso al buio c'è un fenomeno di depolarizzazione tonica dovuto all'entrata di Na nella cellula: la luce non fa altro che "scolpire" tale fenomeno. A questo punto si ha la trasmissione del segnale visivo alle cellule di secondo ordine attraverso un meccanismo di tipo sinaptico.

La visione è un processo foto-chemo-elettrico.

La trasduzione operata dai fotorecettori è responsabile del potenziale di recettore(pr), che consiste in una componente precoce, legata alle prime trasformazioni del pigmento e una componente tardiva, che è in relazione all'iperpolarizzazione del fotorecettore e dà luogo alla cosiddetta "onda a" dell'elettoretinogramma.

Se nello strato dei recettori(neuroni di primo ordine) e in quello delle cell bipolari di secondo ordine(a cui vanno aggiunti alcuni neuroni intraretinici di associazione quali cell orizzontali e amacrine) le informazioni sono trasmesse per mezzo di variazioni di ampiezza dei potenziali graduati(importanza della conduzione elettrotonica consiste nel fatto che l'intensità dell'impulso iperpolarizzante è direttamente correlata con l'intensità luminosa(cosa che non sarebbe possibile con un segnale tutto o nulla = spike)), di tipo iper-polarizzante, nello strato delle cellule gangliari si verifica la trasduzione analogico-digitalica: esse trasmettono le informazioni relative al segnale visivo non più con variazioni di ampiezza, ma con variazioni di frequenza della loro scarica. Per stimolazione del campo recettivo di una cellula gangliare possiamo registrare 3 tipi di risposte:

- risposta ON, in cui la cellula aumenta la sua frequenza di scarica all'inizio dello stimolo;
- risposta OFF, in cui la cellula aumenta la sua frequenza di scarica alla fine dello stimolo(mentre diventa silente durante lo stimolo);
- risposta ON-OFF, in cui la cellula si scarica sia all'inizio che alla fine dello stimolo.

L'organizzazione dei campi recettivi delle cellule gangliari è caratteristica: essi sono di forma circolare e possiedono 2 zone concentriche ad effetto antagonista: se la stimolazione del campo recettivo induce effetti "ON" oppure "OFF" distinguiamo rispettivamente cellule gangliari "centro-ON" e "centro-OFF".

Neuroni del corpo genicolato laterale(GL)

I neuroni del GL, stazione di relais delle vie ottiche a cui arrivano i tratti ottici(assoni delle cellule gangliari) e da cui partono le radiazioni ottiche(assoni delle cellule genicolate) sono ancora monoculari -attivati cioè dagli impulsi in arrivo da un occhio solo- ed il loro campo recettivo è ancora di tipo concentrico con modalità di risposta on, off e on-off.

Neuroni della corteccia visiva.

Le fibre afferenti genicolo-corticali(radiazione ottica) terminano nell'area 17(area visiva primaria) e da qui gli impulsi si portano a stazioni successive, le aree 18 e 19(aree visive secondarie).

A livello della corteccia visiva, a partire dall'area 17, si ha finalmente il fenomeno della convergenza binoculare, per cui si hanno neuroni che rispondono alla stimolazione di ambedue gli occhi; inoltre le caratteristiche essenziali del campo recettivo dei neuroni corticali si differenziano da quelle dei neuroni genicolati e gangliari per il fatto che non sono più circolari, ma assumono una forma di tipo rettangolare a barra o a fessura.

In particolare, sempre in relazione alle caratteristiche del campo recettivo, i neuroni corticali si possono classificare in:

1. neuroni semplici → si trovano esclusivamente nell'area 17 e danno la massima risposta quando lo stimolo luminoso è un rettangolo di luce -fessura- il cui asse longitudinale coincida con "l'asse del campo recettivo" del neurone semplice;
2. neuroni complessi → si trovano nelle aree 17, 18 e 19 e rispondono soprattutto se lo stimolo luminoso ha un determinato orientamento e si muove;

3. neuroni ipercomplessi → si trovano solo nelle aree 18 e 19 e sono sensibili alla lunghezza dello stimolo(=segmento, non retta).

Anche a livello della corteccia visiva è stata dimostrata un'organizzazione architettonica basata sull'esistenza di moduli o colonne orientate perpendicolarmente alla superficie corticale: in ciascuna colonna i neuroni hanno lo stesso orientamento preferenziale dello stimolo nel campo recettivo, che cambia da una colonna all'altra.

Visione a colori

Il colore inizia ad essere evidente nelle aree V3 e V4 dove compaiono le cosiddette “colonne del colore”.

La percezione dei colori è dovuta alla stimolazione da parte di diverse lunghezze d'onda -rosso, verde, violetto- di differenti fotopigmenti presenti nei coni(teoria tricromatica). Nell'uomo quindi sono presenti 3 tipi di coni con 3 differenti spettri di assorbimento massimi alle lunghezze d'onda corrispondenti appunto a rosso, verde e violetto.

Nella retina, a livello delle cell gangliari, la risposta al colore è affidata alle cosiddette cellule opposte, così chiamate perché ricevono un input eccitatorio dai coni di un tipo e un input inibitori dai coni degli altri 2 tipi.

Anche a livello del GL esistono cellule che partecipano alla visione dei colori, presentando ad es. “risposte spettrali opposte” che fanno eccitare o inibire le cellule in rapporto a determinate e specifiche lunghezze d'onda.

A livello della corteccia visiva si riproduce il sistema opponente, infatti sono stati osservati neuroni che rispondono selettivamente a varie luci monocromatiche; le cellule che rispondono al colore costituiscono una popolazione distinta, separata da quella delle cellule deputate alla risposta al contrasto della luminosità.

Controllo centrifugo delle vie visive

Il controllo centrale delle vie visive si esercita a livello della retina e del GL, cui arrivano rispettivamente fibre efferenti in partenza dal collicolo superiore/formazione reticolare(decorrenti nel nervo ottico) e fibre efferenti in partenza dalla corteccia visiva. L'effetto di questo controllo centrifugo sarebbe quello di facilitare le cell gangliari allo stimolo fottico e di facilitare la trasmissione genicolocorticale.

Fisiologia del collicoli superiori

Una parte delle fibre del nervo ottico -provenienti dalla retina- non servono per vedere ma per attivare il movimento: esse vanno ai collicoli superiori, che forniscono la base dei movimenti e delle reazioni visuomotorie, cioè svolgono un importante ruolo nella correlazione tra l'informazione visiva e le funzioni motorie del SNC.

Pazienti con lesioni della corteccia visiva(i cosiddetti “ciechi corticali”) sono in grado di percepire gli stimoli luminosi che vengono presentati al loro campo visivo, si orientano con ombre: questo è legato appunto alle afferenze che vanno dalla retina ai collicoli superiori. Questi sono divisi anatomicamente e funzionalmente in 2 parti:

- zona superficiale, che ricevono afferenze visive dirette dalla retina ed è connessa ai processi visivi, rappresentando in ciascun collicolo il campo visivo controlaterale;
- zona profonda, che è in relazione al controllo dei movimenti oculari, in particolare quelli saccadici(le sue cell. scaricano subito prima dei movimenti saccadici): questi strati sono sottoposti a controllo corticale(→ collicolo sup. → movimento).

Fisiologia delle vie ottiche

Il campo visivo monoculare è quella parte del mondo esterno che il soggetto può vedere con un solo occhio senza muoverlo, mentre il campo visivo binoculare è la combinazione dei 2 campi monoculari che appaiono parzialmente sovrapposti.

Le fibre del nervo ottico, a livello del chiasma ottico, decussano in modo che le fibre che provengono dalle emiretine nasali vadano a finire nel tratto ottico controlaterale.

Le fibre del tratto ottico, che convogliano dunque afferenze dall'emiretina nasale di un occhio e dall'emiretina temporale dell'altro, si portano al corpo genicolato laterale, che si divide in due parti: nucleo genicolato laterale dorsale(NGLd), le cui fibre formano la radiazione ottica che si porta alla corteccia visiva, nucleo genicolato laterale ventrale(NGLv), le cui

fibre -assieme ad altri input di varia natura- giungono alle aree preottiche dell'ipotalamo; queste svolgono un ruolo importante nella regolazione dei ritmi circadiani e l'input visivo può avere la funzione di correlare la loro attività al ciclo giornaliero luce/oscurità.

Fibre che originano dalla retina controlaterale costituiscono il tratto ottico accessorio che termina nel nucleo mediale terminale(NMT), il quale proietta al cervelletto: queste fibre dunque giocano un ruolo importante nei riflessi visuomotori.

Altre afferenze visive poi ai nuclei pretettali, per il controllo dei riflessi pupillari(→ n. di Edinger-Westphal), ai collicoli superiori, all'ipotalamo, ecc..

Nella corteccia visiva la retina è rappresentata topograficamente in maniera precisa, le fibre maculari che provengono dalla fovea(piccola regione al centro della retina specificamente destinata alla visione distinta → contiene solo coni) terminano nella scissura calcarina. In particolare sui labbri superiore ed inferiore di tale scissura terminano le fibre che provengono rispettivamente dal quadrante superiore e da quello inferiore della fovea.

A seguito di lesione, a vari livelli, delle vie ottiche centrali, si possono determinare vari tipi di alterazioni dei campi visivi: ad es. il taglio del nervo ottico comporta la cecità completa dell'occhio omolaterale, la sezione chiasmatica provoca una emianopsia bitemporale(=mancanza delle 2 metà temporali del campo visivo dei 2 occhi), la lesione parziale delle radiazioni ottiche produce la cosiddetta emianopsia a quadrante o quadrantopsia.

Teoria dell'incrocio delle vie nervose...

Le vie ottiche come già detto, si incrociano a livello del chiasma ottico: ciò significa che l'informazione visiva proveniente dal campo visivo destro viene proiettata all'emisfero sinistro e viceversa(dopo 30 msec, attraverso il corpo calloso, le informazioni vengono comunque comunicate da un emisfero all'altro).

Probabilmente è proprio questa caratteristica delle vie ottiche ad aver comportato l'incrocio di tutte le altre vie nervose(tranne l'olfatto, il senso più antico): se si guarda un oggetto posto a dx, l'informazione visiva viene proiettata all'emisfero di sn ma ovviamente è più comodo afferrarlo con la mano dx. Questa è l'unica spiegazione per l'incrocio delle vie nervose, caratteristica anatomica di tutti i vertebrati che contraddirebbe, se non, il principio di economia.

Fisiologia dei movimenti oculari

Movimenti rapidi o saccadici

Sono movimenti coordinati di tipo balistico, i più veloci che possiamo compiere(l'occhio ruota con una velocità di 1000° al secondo). Essi sono prodotti dall'attivazione a scoppio(burst) di motoneuroni per i muscoli extraoculari(più inibizione degli antagonisti) indotta da un sistema di neuroni generatori situati nella formazione reticolare pontina paramediana(PPPRF)(movimenti orizzontali) e nella MRF(formazione reticolare mesencefalica); ogni sistema generatore è formato da un "mosaico" di neuroni che esercitano fine regolazione dei movimenti oculari: pause-neurons, burst-neurons, tonic-neurons, burst-tonic-neurons.

I neuroni motori dei nuclei oculomotori hanno alcune caratteristiche che li contraddistinguono da quelli spinali: non presentano circuiti di inibizione ricorrente(=frequenza di scarica maggiore) e non danno origine a riflessi da stiramento.

I collicoli superiori rappresentano la struttura in cui vengono programmati i movimenti saccadici(presentano cellule che scaricano subito prima dei movimenti oculari); essi proiettano a PPPRF e MRF e svolgono il loro compito sulla base delle informazioni che ricevono dalla retina(periferia) e dalla corteccia visiva e prefrontale(aree centrali).

Per quanto riguarda la corteccia cerebrale, i neuroni dell'area 8(area prefrontale) sono fondamentali nel controllo dei movimenti saccadici(scaricano dopo i movimenti oculari) quando l'oggetto visualizzato desti interesse nel soggetto ovvero stimoli a compiere un "grasping"(ad es. scimmia che vede una banana); l'area 8 è dunque importante nella valutazione del campo extrapersonale.

Il cervelletto infine interviene nei controlli dei movimenti saccadici essenzialmente come regolatore della finezza e della precisione della loro esecuzione.

La caratteristica più peculiare dei movimenti saccadici, per la quale essi differiscono sostanzialmente da tutti gli altri movimenti oculari lenti, è il fenomeno della soppressione saccadica: questo consiste nella soppressione dell'afferenza visiva durante la frazione di secondo che l'occhio impiega per compiere il movimento rapido(ad es. ciò succede nella lettura quando si passa da una parola all'altra).

Movimenti oculari lenti

Sono movimenti volontari di ricerca e sono dunque guidati dalla corteccia cerebrale. La visione è un fenomeno estremamente complesso e la caratterizzazione di un oggetto esige, oltre alla corteccia visiva primaria del lobo occipitale, anche il lobo temporale ed il lobo parietale.

Infatti la nostra visione è “duplice”: noi vediamo un oggetto per le sue caratteristiche = vision for perception, e per raggiungerlo ed afferrarlo = vision for action. Questa ripartizione poggia appunto su basi anatomiche: le cellule provenienti dalla retina si distribuiscono in strati differenti del NGLD che prendono il nome di sistema P(parvicellulare) e sistema M(magnicellulare); i neuroni degli strati P ed M sono legati alla “vision for perception” e, rispettivamente, alla “vision for action” e proiettano a 2 distinti sottostrati della corteccia visiva primaria(V1).

Da quest'ultima originano quindi 2 proiezioni diverse: il “ventral stream”, che proietta al lobo temporale e permette di capire cos'è l'oggetto, di ammirarlo(“vision for perception”); il dorsal stream, che coinvolge il lobo parietale e dà una visione “fredda” in quanto ci dà le coordinate dell'oggetto e proietta, a sua volta, al lobo frontale per permettere il “reaching” ed il “grasping”.

L'ipotalamo

L'ipotalamo è costituito da formazioni nervose che si estendono dal chiasma ottico ai corpi mammillari e sono delimitate dorsalmente dal subtalamo e dal talamo. Ventralmente è unito all'ipofisi posteriore(neuroipofisi) da fibre nervose che prendono il nome di “tratto ipotalamo-ipofisario” e dall'ipofisi anteriore(adenoipofisi) da un sistema di tipo portale(=doppio sistema capillare che interessa un circolo venoso).

L'ipotalamo è importante per la regolazione delle funzioni vegetative, viscerali(o connesse con funzioni viscerali) ed endocrine: corteccia: funzioni motorie – ipotalamo: funzioni vegetative.

Sistema portale ipofisario

È formato dalla aa ipofisarie superiori ed inferiori che entrano nel peduncolo ipofisario e si ramificano in sinusoidi(plesso primario) nei quali vengono rilasciati i releasing o inhibiting factors; successivamente da questi capillari si formano le vene portali-ipofisarie, che passano nel lobo anteriore dell'ipofisi e vanno a ramificarsi nuovamente in sinusoidi(plesso secondario): a questo livello i fattori neurosecernenti vanno a stimolare le cellule dell'ipofisi anteriore.

Funzioni dell'ipotalamo

Controllo del sistema nervoso autonomo

I nuclei posteriori e laterali sono in comunicazione con il sistema simpatico e sono coinvolti ad esso nella risposta ad uno stressor simpatico; i nuclei anteriori sono invece connessi con il sistema parasimpatico e dunque sostengono i fenomeni di natura conservativa, come nutrizione e riproduzione. L'ipotalamo possiede poi delle aree pressorie e depressorie in grado di produrre una variazione della circolazione regionale dei vari organi ma predisposte anche ad aumentare e, rispettivamente, inibire la frequenza e la profondità del respiro(effetto vascolare + controllo della attività respiratoria).

Un interessante fenomeno legato alle funzioni ipotalamiche è la cosiddetta “falsa rabbia”(che si potrebbe meglio definire come rabbia inappropriata) che appare in seguito a decorticazione nell'animale da esperimento. Essa è stata così chiamata perché non appare coordinata verso una finalità e consiste in un atteggiamento aggressivo dell'animale verso lo sperimentatore, piloerezione, midriasi, ipertensione arteriosa sistemica, polipnea tachicardia(= aumento attività ortosimpatica).

Questa sindrome è il risultato di un release inibitorio da parte di strutture limbiche o dalla neocorteccia che controllano in senso inibitorio le strutture ipotalamiche; la “falsa rabbia” rappresenta un aspetto caricaturale di un comportamento di difesa-offesa che ha la sua sede nelle strutture ipotalamiche posteriori e laterali e che costituisce un importante esempio della sua funzione di conservazione di uno stimolo somatico in una catena di eventi che coinvolgono il sistema vegetativo.

Sulla base di dati sperimentali e clinici è stata avanzata l'ipotesi che l'ipotalamo possa giocare un ruolo importante nell'insorgenza dell'ipertensione arteriosa essenziale a seguito di intenso stress.

Regolazione della temperatura corporea

Un animale senza ipotalamo è detto “peciloterma”(volgarmente “a sangue freddo”); un animale con l'ipotalamo, centro termoregolatore per eccellenza nei mammiferi, è detto “omeoterma”(volgarmente “a sangue caldo”) e deve sottostare a 3 meccanismi:

1. produzione di calore, fenomeno largamente biochimico dovuto alle attività metaboliche dell'organismo(influenzate da ormoni come noradrenalina e tiroxina) e alle attività muscolari;
2. conservazione del calore, legata alla struttura anatomica della cute e a fattori comportamentali(vestiti);
3. dispersione del calore, fenomeno largamente fisico che avviene con i meccanismi di conduzione, conversione, irraggiamento(che bastano finché la temperatura esterna è minore di quella del corpo) e sudorazione(fondamentale quando la temperatura esterna è prossima a quella del corpo).

Nell'ipotalamo esistono 2 centri termoregolatori:

- ipotalamo anteriore = termodispersivo(centro del raffreddamento) → esso aumenta il ritmo respiratorio e dà vasodilatazione(= aumento irraggiamento); si basa sulla temperatura del sangue;
- ipotalamo posteriore = termoconservativo(centro del riscaldamento) → esso aumenta la contrazione muscolare, dà vasocostrizione cutanea e induce un aumento del rilascio di ormoni tiroidei; agisce grazie a recettori cutanei: la reattività al freddo è molto più rapida, i recettori cutanei provocano istantaneamente un calo della sudorazione.

Controllo della secrezione della neuroipofisi

I neuroni ipotalamici implicati in questo controllo neuroendocrino appartengono ai nuclei sopraottico e paraventricolare e sono in grado di produrre gli ormoni che vengono liberati dalle terminazioni delle loro fibre, a livello dell'ipofisi posteriore.

Gli ormoni liberati sono la vasopressina(ADH, nucleo sopraottico), che agisce sui tubuli contorti distali e dei dotti collettori del nefrone(riassorbimento facoltativo di acqua) e viene prodotta in risposta all'aumento di pressione osmotica del sangue e alla diminuzione del VCE; l'ossitocina(n. Paraventricolare), che favorisce l'“eiezione” del latte dal capezzolo durante l'allattamento e causa la contrazione dell'utero durante il parto.

Controllo della secrezione dell'adenoipofisi

Il controllo ipotalamico avviene attraverso il rilascio nel circolo portale, dei releasing factors ed avviene in maniera precisa grazie ai circuiti funzionali a feedback.

- CRF → fattore che libera ACTH(ormone adenocorticotropo), il suo rilascio è legato ad una varietà di situazioni di stress e ha un ritmo circadiano legato al ciclo luce-oscurità. Si è scoperto che il CRF è liberato anche dalla placenta della donna durante la gravidanza e rappresenta un sorta di “orologio” del parto: il suo incremento nell'organismo durante il 7° 8° 9° mese provoca un aumento dell'espressione dei recettori(= aumento di sensibilità) per l'ossitocina e porta all'attivazione di enzimi che rendono più fluido il connettivo del collo dell'utero.
- PRF → fattore che libera PRL(prolattina); la prolattina viene prodotta, dopo la nascita, sia per riflesso indotto dalla suzione sui meccano-recettori del capezzolo, sia con meccanismo retroattivo a feedback positivo(PRL → meccano-recettori capezzolo → aumento PRF → + PRL), inoltre la serotonina(→ “dolce attesa”) favorisce il rilascio di PRF → PRL, mentre le catecolamine(→ “distress”) provocano il rilascio di PIF → fattore che inibisce PRL.
- TRF → fattore che libera TSH (ormone tireotropo).
- GRF → fattore che libera GH(ormone della crescita)[picco nelle ore notturne dalle 22 alle 3 del mattino].
- FRF → fattore che libera FSH(ormone follicolo stimolante).
- LRF → fattore che libera LH(ormone lutenizzante).

Regolazione della sete e della fame

La stessa struttura ipotalamica, che agendo sulla neuroipofisi mettono in circolo l'ADH, sono responsabili delle esperienze coscienti di sete e del comportamento adeguato per soddisfare questo bisogno; esse sono legate alla

stimolazione degli osmocettori da parte della pressione osmotica del sangue ed alle variazioni di VCE che stimolano i pressocettori atriali.

Per quanto riguarda l'assunzione di cibo, la regolazione ipotalamica è affidata a 2 centri: il centro della fame = ipotalamo laterale e il centro della sazietà = ipotalamo mediale.

Il centro della fame è tonicamente attivo e viene stimolato in particolare da una diminuzione della glicemia, ma anche di temperatura, delle scoperte alimentari, della leptina(ormone prodotto dal tessuto adiposo che cerca di mantenere le riserve di adipe): questi stimoli inducono dunque, da parte dell'ipotalamo laterale, una aumentata attività del vago che provoca circa 4 contrazioni/min a vuoto dello stomaco = senso della fame.

Il centro della sazietà viene attivato da 3 meccanismi in successione(durante il pasto): in primo luogo viene stimolato da afferenze vagali provenienti da recettori della parete gastrica che scaricano a seguito della distensione(= riempimento) dello stomaco; in secondo luogo viene raggiunto da diversi ormoni liberati dal tratto gastroenterico quali gastrina, secretina, insulina, colecistochinina, ecc. in terzo luogo esso è stimolato dall'aumento di glicemia che si verifica dopo un'ora dalla fine del pasto(100 mg/100 ml → 120 mg/ 100ml).

Regolazione della secrezione acida dello stomaco

La stimolazione elettrica delle regioni anteriori dell'ipotalamo induce un rapido aumento della secrezione acida dello stomaco.

Regolazione delle emozioni e della sessualità

Il sistema endocrino

Tiroide

La tiroide è una ghiandola formata a 2 lobi(units da un istmo) situata davanti alla trachea subito al di sotto della laringe; essa è composta da follicoli tappezzati da epitelio cubico riccamente forniti di capillari sanguigni e da cellule parafollicolari, situate nell'interstizio tra un follicolo e l'altro.

L'epitelio cubico dei follicoli estrae dal torrente sanguigno e concentra lo iodio, che quindi viene coniugato alla tirosina.

T3 e T4 vengono accumulate nella colloide, legate ad una proteina, sotto forma di tireoglobulina; quando occorre, un enzima proteolitico libera T3 e T4 che vengono trasportate dal sangue a tutti i tessuti corporei. Questi ormoni agiscono sia aumentando l'attività della Na/K-ATPasi, sia direttamente a livello del DNA, aumentando la produzione di mRNA e quindi la sintesi proteica. L'effetto finale è rappresentato da un aumento del consumo di ossigeno, della produzione di calore e del metabolismo.

Le cellule parafollicolari secernono calcitonina, ormone antagonista del PTH che abbassa il livello del Ca ematico.

Paratiroidi

Le paratiroidi sono 4 piccole ghiandole situate posteriormente alla tiroide(2 per lato)e composte di cordoni cellulari che secernono un peptide chiamato paratormone o PTH. Questo ormone agisce sul rene aumentando il riassorbimento tubulare di Ca, sull'intestino aumentando l'assorbimento di Ca e PO4 della dieta(e riducendo nel contempo la perdita di Ca con le feci) e soprattutto agisce sull'osso attivando gli osteoclasti che demoliscono l'osso liberando Ca e PO4 e inibendo la neosintesi di osso da parte degli osteoblasti: il PTH è ipercalcemizzante.

Surrenali

Le ghiandole surrenali sono 2 e sono poste sopra i reni; ciascuna consta di una corteccia esterna(ripartita dall'esterno all'interno in zona glomerulosa, fascicolata e reticularis) e, all'interno, di una midollare.

La corteccia surrenale è essenzialmente per la vita e secerne ormoni steroidei derivati dal colesterolo(tale secrezione è sotto il controllo dell'ACTH dell'ipofisi anteriore); esistono 3 classi di ormoni corticosurrenali: mineralcorticoidi(es. Aldosterone, agiscono principalmente sui tubuli renali → ritenzione Na e acqua), glicocorticoidi(es. Cortisone, causano catabolismo proteico e conversione degli AA in glucosio → iperglicemia), androgeni(es. Androsterone, promuovono

l'anabolismo proteico e la crescita).

La midollare surrenale si comporta come un ganglio simpatico (e la sua secrezione è regolata appunto dal SN simpatico): negli stati di stress o di paura i lobi frontali stimolano, attraverso l'ipotalamo, alcune zone del bulbo (locus coeruleus) che invia impulsi lungo le fibre nervose simpatiche pregangliari che provocano la liberazione di adrenalina dalla midollare surrenale nel torrente sanguigno. Questo ormone agisce preparando i vari sistemi del corpo a reagire in situazioni di emergenza e di stress e inducendo una serie di reazioni che nel complesso prendono il nome di funzione di attacco o fuga.

Pancreas

Vedere pancreas endocrino: glucagone, insulina, somatostatina, polipeptide pancreatico.

L'elettroencefalogramma

L'elettroencefalogramma (EEG) è la registrazione grafica dell'attività elettrica spontanea dell'encefalo, o meglio corteccia cerebrale, eseguita per mezzo di elettrodi posti sul cuoio capelluto.

L'attività dell'EEG può essere considerata la somma dei processi sinaptici (presinaptici e postsinaptici di tipo graduato) dei potenziali dendritici e dei potenziali tutto o nulla (potenziali d'azione) che avvengono nelle immediate vicinanze dell'elettrodo di registrazione. Bisogna tenere ben presente, tuttavia, che la corteccia cerebrale non è un dipolo ma un insieme di dipoli (ogni colonna funziona come il cuore e dunque i suoi dipoli non lavorano in sincronia: si generano così dei potenziali dell'ordine dei μ Volt (e non dei mVolt come nel cuore).

L'attività dell'EEG è diversa a seconda delle aree da cui si registra e delle condizioni del soggetto. In condizioni di riposo fisico e mentale, ovvero di veglia tranquilla, a occhi chiusi, in un individuo neurofisiologicamente integro si registra un'attività dominante di tipo alfa a 8-12 c/s di ampiezza media (30-50 μ V). Se si invita il soggetto ad aprire gli occhi o a fare un rapido e semplice calcolo matematico o lo si stimola in qualsiasi maniera (→ odore, suono), l'attività alfa scompare completamente ed è sostituita da un'attività di tipo beta caratterizzata da aumento di frequenza (12-15 c/s) e diminuzione di ampiezza, quindi maggiormente desincronizzata (si tratta della cosiddetta reazione di arresto). In condizioni di normalità, durante le varie fasi dell'addormentamento è possibile registrare onde theta di 4-7 c/s che quando il sonno diventa profondo si convertono in onde delta (caratteristico dell'ippocampo e sistema limbico ed è caratteristico dell'ipnosi e meditazione trascendentale) di 0,5-4 c/s (entrambe queste onde hanno ampio voltaggio, > 50 μ V).

L'EEG è un notevole strumento diagnostico nelle situazioni patologiche, ad es. nell'epilessia il tracciato EEG è caratterizzato da scariche sincrone di alto voltaggio (~100 μ V), nei tumori e nelle emorragie cerebrali si vengono a creare zone elettricamente silenti, mentre un EEG piatto su tutta la superficie cerebrale indica inequivocabilmente la morte cerebrale. Coma: tanto più sono lente le onde tanto più è grave.

Dai tracciati prima esposti si può estrapolare una legge generale dell'EEG: vi è una correlazione inversa tra frequenza e ampiezza, ovvero più è alta la frequenza (c/s) delle onde cerebrali, attività detta asincrona, più bassa sarà la loro ampiezza (μ V), nell'attività sincrona la frequenza è bassa e l'ampiezza alta. Ciò non vale per le situazioni patologiche.

[L'EEG si effettua utilizzando cuffie con multipli di 8 elettrodi, questo perché i lobi cerebrali sono 4, inoltre i ritmi devono essere amplificati perché sono dell'ordine dei μ V].

Ontogenesi dell'EEG

L'EEG durante i primi anni di vita matura: è simile a quello dell'adulto superati i 3 anni, mentre il periodo "critico" va da 3 mesi a 3 anni, lasso di tempo in cui avviene la più consistente maturazione e mielinizzazione dei centri nervosi.

Alla nascita l'EEG è caratterizzato da un'attività mista, diffusa, con onde delta miste a onde theta, dai 3 ai 12 mesi si presenta una attività dominante delta con una subdominante theta diffusa e comincia a comparire attività alfa. Dai 2 ai 5 anni l'attività dominante diventa theta e il ritmo alfa diventa subdominante, mentre tra i 6 e i 10 anni di vita il ritmo alfa diventa dominante e si stabilizza in modo definitivo.

Prima del 3° mese di vita, il bambino dorme gran parte della giornata, inoltre il sonno, fino a quest'epoca, è in alta percentuale di tipo desincronizzato (sonno REM o sonno paradossale). Questo significa che inizialmente il sonno non è

strutturato nel neonato, c'è un'ontogenesi anche del sonno; i ritmi variabili di sonno e veglia dei primissimi mesi di vita sono dovuti in larga parte all'incompleto sviluppo del sistema visivo: dal 4° mese circa il bambino vede distintamente in bianco e nero e tale maturazione retinica dà una fondamentale influenza al nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo che è una sorta di pacemaker dei ritmi circadiani; da questo momento in poi avviene dunque un consolidamento del ritmo sonno-veglia, ed il sonno di tipo REM diminuisce, mentre aumenta progressivamente il sonno sincrono(non-REM) in cui milioni di neuroni(~colonne) si sincronizzano e scaricano all'unisono.

Caffeina:

Stimola il cervello e il corpo perché ha struttura chimica simile a quella dell'adenosina, sostanza chimica con attività inibitoria, di freno neuronale: la caffeina va ad occupare i recettori dell'adenosina e le impedisce di esercitare la sua azione di freno sul cervello.

Nicotina:

È un parasimpatico-mimetico in quanto simile strutturalmente all'acetilcolina, sollecita di conseguenza l'attività cerebrale; il suo effetto però è dovuto principalmente ad un altro meccanismo: essa agirebbe in modo molto simile a quello della cocaina(e delle droghe pesanti) stimolando il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens(~centro del piacere).

Latte:

Contiene triptofano che viene convertito dall'organismo in serotonina, modulatore del sonno.

Caratteristiche dell'EEG

Nella descrizione del tracciato EEG è necessario definire i concetti di sincronizzazione e desincronizzazione. È sincronizzato un tracciato con onde lente(fino a 8c/s) di voltaggio elevato; esso si ha a riposo nelle varie fasi del sonno non-REM. È desincronizzato un tracciato con onde rapide(>14c/s) e di voltaggio ridotto; esso è caratteristico della veglia e del sonno REM.

Meccanismi talamocorticali della sincronizzazione

La stimolazione a bassa frequenza dei nuclei talamici intralaminari è in grado di evocare sulla corteccia sensomotora onde sincrone di polarità negativa che aumentano in ampiezza dopo i primi stimoli per ridursi successivamente(fenomeno detto waxing and waning = aumento e successiva diminuzione), cosa che conferisce ai potenziali un aspetto a fuso; questi sono chiamati potenziali a reclutamento.

La stimolazione dei nuclei talamici specifici induce invece sulla corteccia sensomotora onde sincrone bifasiche positivo-negative chiamate potenziali ad aumento.

Questi 2 tipi di tracciati si spiegano tenendo conto dell'organizzazione delle fibre afferenti ai neuroni piramidali(V strato) della corteccia cerebrale. Infatti gli assoni provenienti dal talamo non specifico(ovvero dai nuclei intralaminari) terminano negli strati corticali superficiali(II-III strato) sinaptando con gli alberi dendritici più superficiali: i potenziali di reclutamento non sono altri che l'espressione della depolarizzazione delle cellule piramidali(interno positivo) sottostanti l'elettrodi di registrazione, il quale registrerà dalla superficie dello scalpo un evento negativo(esterno negativo).

Gli assoni provenienti dal talamo specifico(complesso ventrobasale) terminano a livello degli strati profondi(IV-V strato) della corteccia sinaptando con il soma della cellula piramidale: i potenziali di aumento sono dovuti ad una depolarizzazione del soma(sink) che genera un flusso di corrente uscente dai dendriti negli strati corticali superiori(source, esterno +), questa è registrata come onda positiva, l'estensione elettrotonica della depolarizzazione all'albero dendritico(esterno -) produce poi l'onda negativa.

La sincronizzazione dei ritmi elettrici corticali è sincrona con le sequenze sinaptiche EPSP-IPSP nei neuroni a proiezione talamo-corticale. È probabile che siano gli interneuroni del nucleo reticolare del talamo(collegato anatomicamente con tutti i nuclei talamici tranne gli anteriori), attivati da vari nuclei talamici aspecifici, a produrre la fase inibitoria della sequenza e a partecipare quindi attivamente ad una delle funzioni talamiche, che è quella di trasformare un input continuo in un fenomeno oscillante.

Meccanismi talamocorticali della desincronizzazione

La desincronizzazione dei ritmi elettrici corticali è l'equivalente elettrico dello stato di vigilanza e si pensa sia dovuto fondamentalmente alla formazione reticolare attivatoria ascendente del tronco.

Potenziali evocati

I potenziali evocati(PE) rappresentano la risposta elettrofisiologica delle attività bioelettriche cerebrali, opportunamente misurabili, a uno stimolo sensoriale. Ogni stimolo visivo, acustico, tattile o anche elettrico, che agisca su un recettore, provoca infatti un aumento complesso dell'attività di scarica nel cervello. Con sistemi di registrazione non invasiva nell'uomo, i PE risultano di ampiezza talmente bassa che richiedono metodi particolari per l'elaborazione del segnale, come l'averaging: attraverso la sommazione analogica dei segnali in fase, ognuno dei quali preso singolarmente è invisibile, si riesce a evidenziare un potenziale visibile nell'ambito del "rumore EEG di fondo".

A cosa servono?

Essi possono essere registrati sia in sala operatoria sia in terapia intensiva essenzialmente per 4 scopi:

1. per il monitoraggio dell'integrità funzionale di strutture nervose durante gli interventi chirurgici;
2. per la sorveglianza degli effetti di anestetici/farmaci sul SNC;
3. per la diagnosi-monitoraggio di condizione fisiopatologiche SNC;
4. per l'oggettivazione di modificazioni delle funzioni sensoriali.

L'interpretazione dei PE avviene mediante l'identificazione delle diverse onde e picchi, intendendosi che la latenza di un'onda è l'intervallo di tempo compreso tra momento della stimolazione e apice dell'onda stessa.

La latenza delle differenti onde si indicano in ms e possono essere suddivise in precoci(<40 ms) → sono utili al neurologo poiché misurano la "bontà" delle vie sensoriali; medie(tra 40 e 120 ms) e tardive(120-500ms) → sono utili allo psichiatra. È da sottolineare il fatto che superati i 100 ms di latenza si registrano comportamenti che hanno a che fare con componenti cognitivo-attentive endogene.

Il sonno e la veglia

Il sonno è uno stato fisiologico periodicamente necessario e ciclico caratterizzato da un'interruzione dei complessi rapporti sensomotori che tengono unito il soggetto al suo ambiente.

Si ritiene che esistano 2 processi fondamentali che presiedono alla organizzazione e alla esecuzione-regolazione del ciclo sonno veglia:

1. organizzazione del ciclo sonno-veglia(processo C), collegato al "pacemaker" circadiano localizzato nel nucleo soprachiasmatico nell'ipotalamo anteriore; esso è sensibile a segnali esterni di scansione del tempo(come il ciclo luce-oscurità → retina), a stimoli interni circadiani(come variazioni ormonali e di temperatura), a fattori genetici.
2. Esecutore e regolatore del ciclo sonno-veglia(processo delta), che comprende strutture e circuiti nervosi che partecipano ai meccanismi della sincronizzazione-desincronizzazione EEG, e vie neurochimiche utilizzano mediatori specifici(SE, Ach, NA, ...); esso è sensibile a influenze nervose(stimoli sensoriali condizionati e incondizionati) e umorali, fattori genetici, ambientali, socio-culturali, ecc. ...

Fisiologia del sonno e della veglia

Paulov considerò il sonno come un fenomeno attivo, dovuto ad un processo di inibizione interna che interessava soprattutto il mantello neocorticale, Kleitman e Bremer proposero invece l'ipotesi del sonno come fenomeno passivo dovuto a deafferentazione sensoriale(→ preparato "cerveau isolé").

Esperimenti successivi portarono all'affermazione della teoria reticolare, che veniva così sostituita alla teoria della deafferentazione, di cui condivideva però il concetto di fondo che il sonno è un fenomeno passivo; secondo questa teoria, infatti, il sonno interveniva per la caduta di "tono" dei neuroni reticolari mesencefalici della veglia(per fatica, deafferentazione sensoriale, modificazione biochimiche legate alla veglia prolungata, ecc.).

Bisognerà aspettare gli anni '50 perché vengano riprese in qualche modo le teorie di Pavlov sul sonno come fenomeno attivo: grazie al “preparato mediopontino-trigeminalo” fu infatti dimostrata l'esistenza di strutture reticolari bulbari e caudopontine sincronizzanti ed ipnogene, capaci di intervenire attivamente nei processi del sonno; l'azione di tali strutture caudali bulbo-pontine si basa probabilmente sull'inibizione della reticolare mesencefalica, desincronizzante.

Alle strutture citate, implicate nella genesi del sonno, va aggiunto l'ipotalamo, struttura essenziale del processo esecutivo del sonno. La stimolazione elettrica delle regioni basali preottiche dell'ipotalamo anteriore, nell'animale libero di muoversi, inducono sonno comportamentale ed elettroencefalografico; la stimolazione elettrica dell'ipotalamo posteriore produce invece desincronizzazione (~veglia) elettroencefalografica.

Fasi del sonno

Nell'ambito di un intero periodo di sonno si possono distinguere diverse fasi con aspetti elettrofisiologici, sensomotori e vegetativi diversi. Le fasi del sonno nell'uomo sono state chiamate S1, S2, S3, S4 (sonno sincrono) e SR (sonno REM). S1 è caratterizzata dalla comparsa di attività theta e lieve caduta del tono muscolare; S2 è caratterizzata da una più intensa sincronizzazione con fusi ed onde bifasiche al vertice (complessi K); in S3 e S4 il tracciato si sincronizza ulteriormente con prevalenza di onde delta e scomparsa dei fusi (l'elettromiogramma è ridottissimo, gli occhi sono immobili e la pupilla miotica). Nell'uomo dopo 90 minuti di fasi di sonno sincrono non-REM, si produce regolarmente la prima fase di sonno REM che è caratterizzata da:

1. rapida desincronizzazione del tracciato EEG
2. atonia muscolare
3. movimenti rapidi degli occhi
4. “burrasche neurovegetative” (aritmie cardiache, pressione, temperatura)
5. onde monofasiche “ponto genicolo occipitali” (PGO)

Sonno REM

Il bambino piccolo passa metà della notte in sonno REM: probabilmente esso gioca un ruolo importante nel rafforzamento plastico e nell'incremento del neuropilo, dunque è implicato nell'accrescimento e nella memoria; secondo un'altra teoria il sonno REM, nella persona sviluppata, servirebbe ad eliminare le informazioni mnemoniche ridondanti: esso farebbe a mo' di regista, una specie di “montaggio”; per Freud il sonno REM rappresenta l'inconscio che si fa avanti, ecc.

Le strutture responsabili dello scatenamento e del mantenimento del sonno paradossale sono situate all'interno del ponte:

- area gigantocellulare del tegmento pontino (FTG), formata da neuroni colinergici che aumentano la loro attività di scarica prima e durante il sonno paradossale e sono perciò stati chiamati REM-ON cell;
- locus ceruleus (noradrenergico) e nuclei del rafe (serotonergici), formati da neuroni che diminuiscono la loro frequenza di scarica proprio nel momento in cui compare il sonno desincronizzato e sono stati chiamati REM-OFF cell.

Molto probabilmente le cellule REM-ON sono responsabili del sonno REM, ma sono mantenute sotto un controllo inibitorio da parte delle cellule REM-OFF. Queste ultime avrebbero dunque un ruolo permissivo nella produzione del sonno paradossale: la ciclicità del sonno REM verrebbe da un ritmico venir meno del loro controllo inibitorio sui neuroni REM-ON.

Le erezioni notturne si scatenano perché ogni tanto, come detto sopra, vengono bloccati i neuroni REM-OFF del locus coeruleus (noradrenergico), cosa che comporta un'inibizione del sistema simpatico ed una attivazione del parasimpatico, che favorisce appunto l'erezione.

Desincronizzazione EEG:

Essa, durante il sonno REM, sembra usare gli stessi sistemi ascendenti attivatori della veglia, come il sistema talamo-corticale e quello ipotalamo-corticale. Si tratta di sistemi colinergici che agiscono tramite l'ACh su recettori muscarinici M1, M2 (→ sonno REM), M3 (→ veglia).

Mentre tuttavia nella veglia l'attività desincronizzata è dovuta a stimoli esterni, nel sonno essa sarebbe provocata da fenomeni plastici come sprouting, prouning, formazione del neuropilo, ecc.; in questo senso l'attività elettrica

endogena (→ sinapsi and co.) viene interpretata dal cervello come “stimoli esterni” ed è responsabile del carattere allucinogeno dei sogni. Secondo un'altra teoria invece gli impulsi sarebbero scatenati dai movimenti rapidi degli occhi.

Atonia posturale:

L'azione discendente inibitoria è essenzialmente attribuita ai neuroni del locus coeruleus; durante il sonno REM la corteccia si “richiude in un guscio” ed elimina tutto ciò che è esterno, infatti si ha un tempo di reazione più lungo a stimolazione acustica (~veglia) o tattile (~pizzicotto). Se tutto ciò che è sotto la testa (tutti i motoneuroni) viene inibito dal locus ceruleus, ciò che sta nella testa -occhi, lingua- funziona bene.

Movimenti oculari rapidi:

Costituiscono una caratteristica essenziale del sonno REM ed il loro meccanismo di produzione sembra funzionalmente unito a quello delle onde PGO, prodotte anch'esse da un generatore pontino, presumibilmente di natura colinergica.

Modificazioni neurovegetative nel sonno

Nel sistema cardiocircolatorio si riduce la pressione arteriosa per aumento dell'attività vagale e vasodilatazione periferica, inoltre si possono verificare aritmie; le modificazioni respiratorie per intervento di strutture inibitorie, consistono in un respiro più rapido, superficiale ed irregolare (nel neonato bisogna fare attenzione alle apnee notturne che possono portare alla “morte in culla”); si verifica un notevole aumento del flusso cerebrale che, oltre a interessare le zone che lavorano di più, coinvolge la sostanza bianca; il metabolismo del glucosio nel sonno REM aumenta (in particolare nella corteccia frontale), come anche il consumo di ossigeno, durante la notte, infine la temperatura corporea scende di circa 1° (36°C).

Nel sonno REM, dunque, le funzioni cardiocircolatoria, respiratoria e termoregolatoria sembrano momentaneamente sospese o ridotte ad un basso e più impreciso livello di funzionamento.

Regolazione ormonale

Nell'uomo si osservano oscillazioni nictemerali di molti ormoni: ad es. l'ormone della crescita (GH, somatostatina aumenta nella veglia e diminuisce nel sonno → inibisce liberazione di GH) aumenta durante la prima subnotte (23:00 → 3:00), caratterizzata da sonno più profondo, mentre il cortisolo aumenta particolarmente durante la seconda subnotte (3:00 → 7:00), caratterizzata da sonno più leggero la melatonina ha un pronunciato ritmo circadiano con valori massimi durante la notte e minimi durante il dì; la vasopressina aumenta durante la notte ed anche l'aldosterone (con punte più elevate nel sonno REM)...

Fattori umorali e neurochimici

Ormai è stato provato che alla produzione del sonno partecipano vari fattori umorali:

- fattori prodotti dalla privazione di sonno: comprendono il fattore S o muramilpeptide (una volta chiamato “fattore ipnotico”), che induce uno stato di sonno imminente e pesante a seguito di intensa attività fisica;
- fattori prodotti durante il sonno: comprendono il fattore inducente il sonno (delta SIP: delta Sleep Inducing Peptide);
- neuropeptidi specifici: il più importante è il VIP che produce un aumento di sonno sincrono e sonno paradossale.

Sonno e sistema immunitario

Molte scoperte hanno rafforzato l'ipotesi dell'esistenza di un legame tra sonno e S.I., ad es. il muramilpeptide citato prima è un glicolipide contenuto nella parete cellulare batterica; uno dei fattori ipnogenici meglio caratterizzati è poi IL-1, che induce un aumento del sonno sincrono e un'inibizione del sonno desincronizzato (ed è presente fisiologicamente nel SNC).

Chi ha la febbre ha sonnolenza: le interleuchine responsabili dell'effetto pirogeno (→ IL1) e le tossine batteriche sono le stesse sostanze che scatenano il sonno sincronizzato, sembra che l'individuo sia anche “stanco di sognare”.

Più in generale il corpo richiede il recupero di energia perduta durante la veglia, ed a questo sono legate le oscillazioni cicliche circadiane cui il S.I. è sottoposto.

Neuromediatrici implicati nel sonno

- serotonina, prodotta dai nuclei del rafe, induce il sonno sincronizzato profondo (forse non in modo diretto → fattori ipnogeni);
- Ach, partecipa ai processi di risveglio, ma anche alla generazione di sonno REM (sfrutta recettori M1 e M2 per questo);
- dopamina, determina un aumento della veglia (come le droghe: eccita);
- noradrenalina, inibisce il sonno REM;
- GABA, inibisce i sistemi della veglia e facilita quindi il sonno.

Istamina → risveglio; Adenosina → sonno; melatonina → sonno.

Gli stati di coscienza

La coscienza secondo molti neurofisiologi (~ipotesi centroencefalica di Penfield e Jasper) si può considerare come un sistema organizzato in 3 livelli anatomico-funzionali:

1. livello della veglia, esso si identifica con il tono, ovvero il normale stato di vigilanza, attenzione e percezione sensoriale (indispensabile alle funzioni mentali più complesse) determinato dalla formazione reticolare del tronco encefalico;
2. livello talamico, il talamo è una sorta di trasformatore che converte le attività esterne (cioè l'input sensoriale) in impulsi integrati e codificati per essere trasferiti alla corteccia cerebrale. All'attività talamica e alla sua modulazione sinaptica sarebbe affidato il compito di organizzare un modello di attività da trasferire alla corteccia e di partecipare alla regolazione del livello di vigilanza che si accompagna ad ogni esperienza cosciente;
3. livello elaborazione, alla corteccia, con le sue 52 aree per ogni emisfero, è affidato il compito principale di elaborare le informazioni specifiche e aspecifiche per fare unità all'esperienza cosciente.

Le specializzazioni emisferiche

Gli emisferi cerebrali sono profondamente interconnessi grazie alle commessure (telencefaliche, diencefaliche e mesencefaliche), sistemi di fibre che, attraverso la linea mediana, uniscono aree corrispondenti dei 2 lati del cervello garantendone l'unità funzionale. Per l'interazione inter-emisferica la struttura più importante è il corpo calloso, un sistema compatto di ~200 milioni di fibre mieliniche che rappresenta la commisura della neocorteccia e che permette la comunicazione dell'informazione da un emisfero all'altro nel giro di 30 msec. Eccezione: le aree che controllano le mani.

Lo studio delle specializzazioni emisferiche è stato quindi per ragioni terapeutiche (=lesione del corpo calloso), ovvero in animali in cui è stato sezionato il corpo calloso ed il chiasma ottico (→ split brain).

Esperienze sulla percezione visiva nell'uomo

Lo studio degli emisferi, onde evitare anche la minima comunicazione tra di loro, è stato svolto mediante tecnica tachistoscopica: le proiezioni di un'immagine presentata al soggetto per un tempo inferiore ai 200 msec permette di evitare gli effetti dei movimenti oculari e di ottenere che l'informazione raggiunga un solo emisfero.

Con questa tecnica è stato dimostrato che, quando viene presentato uno stimolo visivo a entrambi gli occhi, viene percepita solo l'immagine di pertinenza del campo visivo dentro, che viene proiettata all'emisfero sinistro: ciò significa che l'emisfero sn è predominante (non l'esclusivo), è il più abile nel processare l'informazione visiva; ciò è vero in particolare per l'interpretazione dei fenomeni linguistici (es. Stimolo visivo = R).

Se infatti viene proiettata, sempre tramite tecnica tachistoscopica, la foto di un attore, questa viene riconosciuta

dall'emisfero di dx: ciò significa che l'emisfero dx è predisposto all'interpretazione dei fenomeni spaziali e prosodici, non linguistici.

Percezione uditiva

Questa suddivisione funzionale degli emisferi si può riconoscere anche in relazione agli stimoli uditivi. L'emisfero dx è quello che gioca un ruolo dominante nel riconoscimento di una melodia, alla quale conferisce espressività ed aspetti emozionali (in una parola gli aspetti prosodici); l'emisfero sn invece viene ed assume notevole importanza nei musicisti: chi studia la musica deve saperla innanzitutto leggere e scrivere ed in questo "la musica diventa lingua".

Esempio emblematico di collaborazione tra i 2 emisferi è la figura del direttore d'orchestra che da un lato deve leggere ed analizzare lo spartito (aspetto linguistico → emisfero di sinistra), e dall'altro deve essere creativo, dare espressività e percepire distintamente i diversi strumenti all'opera per poter apportare eventuali connessioni (aspetto prosodico → emisfero di destra).

Conclusioni

L'emisfero sn è largamente predominante nell'interpretazione del linguaggio parlato e scritto, presiede alla facoltà matematiche e di calcolo e si può paragonare ad un "film in bianco e nero tecnicamente perfetto"; l'emisfero dx è invece predisposto a riconoscere le melodie, a interpretare i fenomeni spaziali, è quello che interviene nel lavoro artistico e creativo e si può paragonare alla "coloritura" del film in bianco e nero di prima, cioè all'aggiunta degli aspetti prosodici: pause, espressività, situazioni emozionale.

Va aggiunto infine che esistono differenze di simmetria tra gli emisferi legate al sesso: nella femmina le differenze tra emisfero dx ed emisfero sn sono meno marcate, gli emisferi sono più simmetrici in quanto il corpo calloso è il 10% più esteso rispetto all'uomo. Questa maggiore comunicazione interemisferica aumenta le capacità interpretative della donna (d'altra parte l'uomo avrebbe una maggiore abilità spaziale).

Il linguaggio

Il linguaggio è una funzione dell'emisfero dominante: il sinistro nella stragrande maggioranza della popolazione; questo fenomeno è parte del processo di lateralizzazione tipicamente umano.

Filogenesi del linguaggio

Il "primo passo" verso la conquista del linguaggio è stata l'acquisizione del bipedismo, caratteristica umana per eccellenza che liberato le mani (che sono asimmetriche) e ha portato ad un raddrizzamento del tratto fonoarticolatorio che, dalla forma "a canna unica" è passato alla forma "a doppia canna". Alcuni sostengono inoltre che il bipedismo, essendo alla base delle asimmetrie cerebrali umane (vedi stazione eretta e posizione del bambino in utero), abbia fatto sì che il linguaggio fosse "trascinato" durante l'evoluzione, nell'emisfero sn dalla acquisita capacità di usare maggiormente la mano destra (ciò corrisponde infatti ad una prevalenza nelle capacità dell'emisfero di sn, lo stesso ove sono situate le aree del linguaggio: forse "parlare e muoversi sono aspetti diversi di una stessa azione").

Le capacità fonoarticolatorie umane, in conclusione, sono state acquisite grazie ad un fenomeno di esaptazione, ovvero si sono sviluppate su strutture che inizialmente non avevano quella funzione, come l'apparato masticatorio e quello respiratorio.

La stazione eretta ("trigger" dell'evoluzione umana) e la modificazione delle cartilagini laringee e dell'apparato buccale sono fenomeni convergenti, singolarmente poco efficienti, che nell'insieme hanno portato all'uomo.

Il motivo per cui deve esserci la dominanza di un emisfero (85% = sn) è che le strutture vocali (e il naso) sono assiali e simmetriche, infatti lingua e mandibola sono mediane: per poter comandare al meglio tali strutture mediane occorre un emisfero predominante rispetto all'altro => l'uomo è l'unico animale che ha sviluppato l'asimmetria cerebrale e la dominanza emisferica e probabilmente questo è alla base delle potenzialità raggiunte dall'intelletto umano. La completa dominanza si ha nella pubertà, le potenzialità latenti delle aree perisilviane dell'emisfero dx vengono inibite durante la crescita: una lesione dell'emisfero sn in età prepubere (es. 4 anni) non compromette la fonazione (emisfero dx assume le funzioni del sn).

La balbuzia è un esempio di incompleta dominanza di un emisfero: i 2 emisferi si sovrappongono ed il controllo vocale non è preciso; si può correggere ad esempio con il canto, che induce una predominanza dell'emisfero destro.

Ontogenesi del linguaggio

Il bambino comincia a parlare tra i 12 e i 20 mesi e se lo sviluppo completo del linguaggio può avvenire entro i 2 anni, dai 2 ai 12 anni il SNC del bambino possiede la sua massima plasticità nell'organizzare i processi necessari all'elaborazione del linguaggio e della parola.

Secondo Chomsky il cervello umano avrebbe dei circuiti neuronali geneticamente programmati, esso sarebbe una sorta di computer che quando viene immerso in un ambiente linguistico impara in primo luogo la lingua senza sapere perché; in altre parole ogni uomo fin dalla nascita è dotato di una "struttura linguistica latente"(sorta di grammatica universale) che, in base all'esperienza cui il bambino è sottoposto, diventa "struttura linguistica realizzata".

Questa teoria non è condivisa da Piaget, che propone un "modello interazionista-costruttivista" secondo cui il linguaggio non è che uno dei tanti processi di apprendimento senso-motorio che si è sviluppato attraverso l'interazione con l'ambiente.

Nello sviluppo del linguaggio l'aspetto fonetico precede l'aspetto semantico, infatti il bambino inizia a pronunciare le parole sentite dire prima di comprenderne il significato, la lingua materna viene appresa in maniera implicita, "pappagallescamente" e solo in un secondo momento si verificherà l'associazione del concetto alla parola.

Il "farsi" del linguaggio, ovvero la sua genesi avviene a tappe:

1. periodo prelinguista. Arriva fino a 10 mesi ed in questo momento il bambino non sa parlare, tuttavia riconosce la voce materna, brani musicali, ecc ...
2. vocalizzazioni. Finché il bambino gattona ha un apparato vocale "a canna unica" e non riesce a produrre fonazioni in modo preciso, quando assume la posizione eretta l'apparato vocale diventa "a doppia canna" e può iniziare a parlare normalmente. Secondo alcuno il pianto è una sorta di protovocalizzazione: il pianto da dolore diverso da quello da fame diverso da freddo ecc.
3. lallazioni. Si tratta di un "protolinguaggio prelinguista sillabico", es "ma-ma-ma", "pa-pa-pa".
4. Periodo olofrastico. Una frase intera è condensata in una unica parola significativa, es "pappa" = mamma voglio la pappa.
5. Periodo telegrafico. Viene usato un linguaggio telegrafico, abbreviato es "mamma fame".
6. Metalinguaggio. Il bambino ha assimilato il significato delle parole, sa quello che dice. A 6-8 anni.

Il farsi del linguaggio segue la stessa via che percorre a ritroso il disfarsi di questo a seguito di lesione: nei disturbi della semantica, nelle afasie, si ha dapprima un linguaggio telegrafico, poi uno difrastico, nei casi più gravi il paziente non è capace di andare oltre la lallazione.

Centri del linguaggio

Le aree specifiche del linguaggio sono situate nell'emisfero dominante(sn) e comprendono:

- l'area corticale anteriore di Broca(= aree 44 e 45 del lobo frontale)
- l'area corticale posteriore di Wernicke(= area 22 del lobo temporale)
- le aree associative parieto-temporo-occipitali(= aree 39 e 40, rispettivamente circonvoluzione angolare e sopramarginale lobo parietale).

La connessione tra le varie modalità sensoriali e motorie e tra queste e l'organizzazione del linguaggio(come si ha nell'area 39) presiedono probabilmente anche alla formazione dei concetti e allo sviluppo dell'intelligenza simbolica: secondo alcuni il "pensiero è un linguaggio inespresso", mentre la semantica è l'idea della frase, la fonetica ne è l'espressione(cioè la parola ne è l'aspetto motorio).

L'evoluzione del linguaggio è stata precedente allo sviluppo del pensiero astratto: se oggi pensiamo(= semantica) è perché siamo in grado di emetter suoni(= fonetica) => l'uomo nel dare un significato alle parole, costituite da fonemi accostati(es ca-ne), ha dovuto astrarle e ordinarle da un punto di vista sintattico: ancora una volta la fonetica precede la semantica.

Quando si parla si compiono fondamentalmente 2 operazioni:

1. selezione delle parole: avviene nell'area di Wernicke, che è fondamentale per associare i concetti ed i simboli alla parola e per conferire loro, dunque, il significato semantico:
2. combinazione delle parole: avviene nell'area di Broca, che è fondamentale per costruire in modo corretto le frasi.

Le aree associative 39 e 40 sono quelle in cui convergono informazioni sensoriali diversi (tattili, visive e uditive) e sono dunque quelle preposte a compiere il lavoro associativo ed integrativo tra l'operazione che riguarda il toccare/vedere/sentire un oggetto e il suo chiamarlo per nome. Possiamo, in conclusione, considerare un linguaggio come un processo che parte dalla corteccia uditiva (linguaggio parlato) e visiva (linguaggio scritto), attraverso le aree 39 e 40 per poi passare alle aree più specifiche sensoriali e motorie del linguaggio, che viene quindi espresso attraverso la fonazione.

Es: denominazione di un oggetto presente nel campo visivo: 1 corteccia visiva aree 17,18,19; 2 aree 39,40; 3 area 22 di Wernicke; 4 aree 44,45 di Broca; 5 area 6 motoria.

Disturbi del linguaggio

I disturbi del linguaggio vengono denominati afasie e sono caratterizzati dall'incapacità totale o parziale di convertire pensiero in linguaggio e viceversa. Le principali afasie sono:

- Afasia di Wernicke, è dovuta a una lesione dell'area 22 posteriore, comporta una perdita del significato semantico e quindi una scelta errata delle parole, il paziente fa la cosiddetta "insalata di parole". Manca il bagaglio fonologico. Il paziente è incosciente del suo male.
- Afasia di Broca, è dovuta ad una lesione delle aree anteriori e comporta agrammatismo, linguaggio telegrafico od olofrastico (nei casi più gravi si arriva alle lallazioni), il paziente pur capendo il significato delle parole non riesce a combinarle. Paziente è cosciente del suo male.
- Afasia globale, è dovuto ad un traumatismo dell'arteria cerebrale media che distrugge sia le aree di Wernicke sia del Broca e comporta un blocco totale della capacità di linguaggio ed un grave disturbo della comprensione.

N.B. Le afasie vanno distinte dalle disartrie, in cui il disturbo è a livello motorio (bulbo, cervelletto, nuclei dei nervi cranici), dunque la frase è corretta ma il paziente parla tecnicamente male, farfuglia.

Lesione della semantica = afasie, lesioni della fonetica = disartrie.

Apprendimento e memoria

Apprendimento

È un processo complesso legato a modificazioni strutturali del SNC che avvengono sotto l'influenza di determinati stimoli provenienti dall'ambiente (→ plasticità).

- Riflesso condizionato classico, in questo tipo di riflesso, scoperto e studiato per la prima volta da Pavlov, il soggetto da condizionare è passivo, il R.C.C. Deriva da un'associazione tra uno stimolo neutro o condizionato, di per se senza significato per l'animale (es. Campanello) e uno stimolo assoluto o incondizionato, innato (es. Cibo). Pavlov scoprì che abituando il proprio cane da esperimento ad avere in sequenza questo 2 stimoli (es. Campanello → cibo), dopo un po' di tempo era sufficiente solo il primo ad indurre salivazione e secrezione gastrica.
- Riflesso condizionato strumentale. In questo tipo di riflesso il soggetto da condizionato è attivo, lo sperimentatore non sfrutta una situazione passiva da parte dell'animale ma al contrario questo viene condizionato a compiere determinati gesti per avere una ricompensa. Ad es. il R.C.S. Ideato da Skinner prevedeva che un animale, posto in una cassetta in modo da poter premere una leva, ricevesse una ricompensa (es. Cibo) ad ogni pressione sulla leva: in questo modo esso continuava a premerla finché era sazio.

Memoria

Da un punto di vista neurofisiologico ci sono diversi tipi di memoria, ad es. memoria motoria, sensoriale e cognitiva; oppure sul piano temporo-funzionale è possibile classificare una memoria a breve termine (MBT), che non dura più di 30 secondi e può essere collegata all'attivazione di "circuiti riverberanti" (che permettono al segnale di circolare per un periodo limitato di tempo) e una memoria a lungo termine (MLT), stata stabile di capacità illimitata che conserva l'esperienza passata.

Se il processo di apprendimento è essenzialmente funzionale è cioè affidato a circuiti riverberanti e a modificazioni morfologiche non stabili, il processo della memoria è strutturale e presuppone stabili modificazioni morfologiche. Tali cambiamenti, che si accompagnano ad un aumento della sintesi proteica, consistono in aumento del numero (spine secondarie) e del volume (ipertrofia) delle spine dendritiche. Il substrato neuronale sarebbe, quindi, la microcrescita di connessioni sinaptiche.

Aree della memoria

Un ruolo di primo piano è svolto dall'ippocampo, struttura indispensabile nella fissazione della traccia mnemonica; esso non è la sede dell'immagazzinamento, ma partecipa alla codificazione delle informazioni, che lo raggiungono dalla corteccia associativa (temporoparietale e frontale) tramite il giro del cingolo e al trasferimento di esse attraverso il nucleo MD del talamo, alle convessità del lobo prefrontale e alla corteccia associativa frontale e parieto-temporale per l'immagazzinamento dei ricordi a lungo termine.

Parte dell'output ippocampale viene a riverberare nel circuito di Papez, tramite il quale ritorna all'ippocampo attraverso i corpi mammillari (CM), il talamo anteriore (TA) e il giro del cingolo: l'attivazione di questo circuito sarebbe alla base neurofisiologica della motivazione che determina la selezione delle informazioni da immagazzinare e la loro riverberazione.