

Fisiologia Speciale

Prof D'Ausilio
10

1

Cervelletto

2

Alcune caratteristiche

- Sebbene costituisca solo il 10% del volume del cervello, contiene più del 50% dei neuroni
- I neuroni del cervelletto sono disposti in modo estremamente regolare, con la ripetizione dello stesso modulo di circuito elementare
- Suddiviso in diverse regioni, ciascuna delle quali riceve proiezioni da parti diverse del cervello e del midollo spinale e proietta a sistemi motori diversi
- Medesima computazione su segnali afferenti diversi

3

Funzione generale

- Influenza i sistemi motori valutando le disparità fra le intenzioni che le azioni si prefiggono e la loro esecuzione reale
- Regolano i centri motori della corteccia e del tronco dell'encefalo durante l'esecuzione dei movimenti

4

Funzione generale

- Riceve informazioni precise sugli scopi delle azioni, e sui comandi motori. L'importanza delle informazioni che riceve è testimoniata da rapporto tra efferenze ed afferenze 1/40
- Le efferenze sono dirette alla corteccia motoria, premotoria e tronco dell'encefalo, controllano gli interneuroni e i motoneuroni spinali
- La trasmissione sinaptica nei circuiti elementari può essere modificata in seguito ad apprendimento motorio

5

Lesione del cervelletto

- La lesione del C. non produce deficit sensoriale o debolezza motoria
- Non è quindi indispensabile per l'elaborazione degli elementi di base di percezione o azione
- Lesioni C. provocano alterazioni della precisione spaziale e della coordinazione temporale dei movimenti, deficit di equilibrio e riduzione del tono muscolare
- Deficit apprendimento motorio

6

Deficit tipici delle malattie cerebellari

A Ritardo nell'inizio del movimento B Errori di escursione del movimento C Errori nell'esecuzione di movimenti alternati

Lesione dell'emisfero cerebellare di sinistra

Segnale d'inizio

Mano destra

Mano sinistra

Ritardo

Punto d'inizio

Punto d'arrivo

Anormale

Normale

Normale

Anormale

- Tremore al termine del movimento, quando cerca di bloccare il movimento usando l'attività dell'antagonista
- Atassia o assenza di coordinazione: anomalità nell'esecuzione dei movimenti volontari
 - Ritardo nell'iniziare una risposta
 - Errore nell'estensione del movimento (dismetria)
 - Errori nella frequenza e regolarità del movimento
 - Errori nel timing relativo delle componenti dei movimenti complessi multi-articolari (decomposizione movimento)
- Ipotonia: diminuita resistenza allo spostamento passivo di un arto
- Riflessi pendolari (La gamba può oscillare fino a 6-8 volte)

7

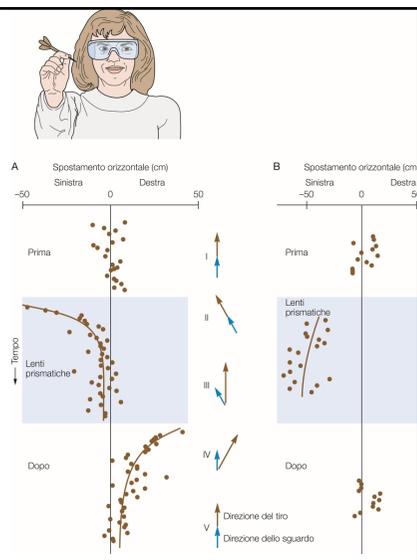
Funzioni cognitive

- Pazienti con lesioni cerebellari hanno problemi ad eseguire sequenze regolari di movimenti -> il ritmo è irregolare
- Tali deficit si estendono alla valutazione di intervalli temporali in compiti puramente cognitivi e non motori
- Compiti linguistici (i.e. generazione di verbi) attivano il cervelletto di destra
- L'esecuzione di compiti che richiedono valutazioni spaziali e temporali complesse
- Programmazione motoria di azioni complesse

8

Apprendimento motorio

- Lenti prismatiche deviano la luce alla destra del soggetto
- Deve guardare verso sinistra per puntare al bersaglio
- I primi tiri mostrando errori consistenti che lentamente si riducono
- Tolti gli occhiali, il soggetto produce errore nella direzione opposta, che dopo alcune ripetizioni viene cancellato
- Questi adattamenti non avvengono nel paziente cerebellare



9

Anatomia

- Sostanza grigia
- Sostanza bianca
- Tre paia di nuclei profondi
 - Nucleo del fastigio
 - Nucleo interposito (globoso ed emboliforme)
 - Nucleo dentato
- Tre paia di fibre nervose
 - Il peduncolo cerebellare inferiore
 - Il peduncolo cerebellare medio
 - Il peduncolo cerebellare superiore

10

Neuroni cerebellari

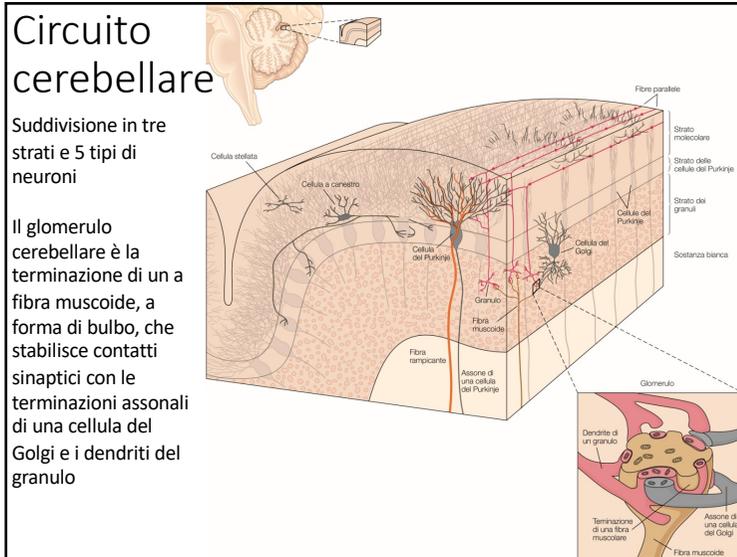
- La corteccia cerebellare ha una struttura semplice ed uniforme costituita da 3 strati contenenti solo 5 tipi di cellule:
 - Cellule stellate
 - Cellule a canestro
 - Cellule del Purkinje
 - Cellule del Golgi
 - Granuli (cellule eccitatorie)

11

I tre strati

- **Strato molecolare (esterno)**
 - Vi sono presenti i corpi cellulari di interneuroni inibitori, cellule stellate e a canestro
 - Vi corrono i neuroni dei granuli (eccitatorie) e i dendriti delle cellule inibitorie del Purkinje
 - Gli assoni dei granuli corrono parallelamente all'asse maggiore del folium (fibre parallele)
 - I dendriti delle cellule del Purkinje sono orientati perpendicolarmente a questi assoni
- **Strato delle cellule del Purkinje**
 - Strato monocellulare contenente i corpi cellulari delle cellule del Purkinje (50-80 μm)
 - L'arborizzazione dendritica si estende allo strato molecolare
 - Gli assoni proiettano alla sostanza bianca nei nuclei cerebellari, fornendo l'output della corteccia cerebellare (GABA)
- **Strato dei granuli**
 - Granuli e un numero inferiore di interneuroni del Golgi
 - Le fibre muscoidi, input principale del cervelletto terminano in questo strato
 - Le terminazioni delle fibre muscoidi, che formano espansioni a forma di bulbo, prendono contatto con i granuli e le cellule del Golgi in complessi sinaptici chiamati glomeruli cerebrali

12



13

Afferenze

- Il cervelletto riceve due tipi di afferenze, le fibre muscoidi e le fibre rampicanti
- Entrambi i tipi di fibre formano sinapsi eccitatorie ma terminano in strati diversi ed influenzando in modo diverso le cellule del Purkinje

14

Fibre muscoidi

- Prendono origine dai nuclei del midollo spinale e dai nuclei pre-cerebellari
- Portano informazioni dalla periferia e dalla corteccia
- Stabiliscono sinapsi eccitatorie sui dendriti dei granuli nello strato granulare
- Gli assoni dei granuli (fibre parallele) viaggiano a lunga distanza (fino ad 1/3 lunghezza emisferi) eccitando un gran numero di cellule del Purkinje
- Ogni cellula del Purkinje riceve input da anche 1M di granuli, le quali a loro volta ricevono da molte fibre muscoidi

15

Fibre rampicanti

- Originano dal nucleo olivare inferiore, ritrasmettendo informazioni dal midollo e dalla corteccia
- Si avvolgono attorno al soma ed ai dendriti prossimali delle cellule del Purkinje, stabilendo numerosi contatti sinaptici
- Ogni cellula del Purkinje riceve input da solo una fibra rampicante
- Ogni fibra rampicante prende contatto con 1-10 C. del Purkinje
- I terminali delle fibre rampicanti sono organizzati in modo topografico
- Gruppi di neuroni olivari si organizzano in sottili strisce parasaggittali che si estendono per parecchi folia
- I neuroni del Purkinje di ogni striscia proiettano a gruppi di neuroni comuni dei nuclei cerebellari

16

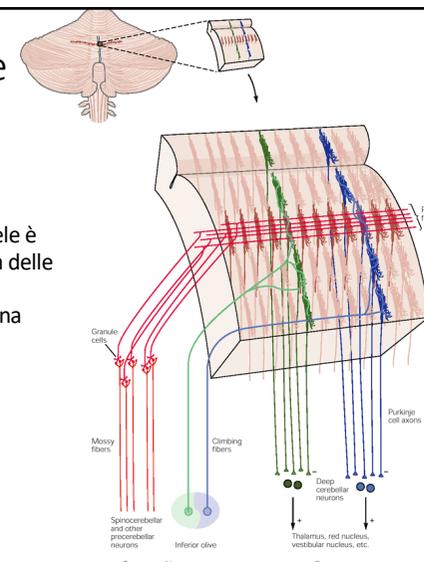
Differenze

- Il sistema delle fibre rampicanti permette una connettività altamente specifica
- Il sistema delle fibre muscoidi e delle fibre parallele permette una massiccia divergenza

17

Organizzazione spaziale

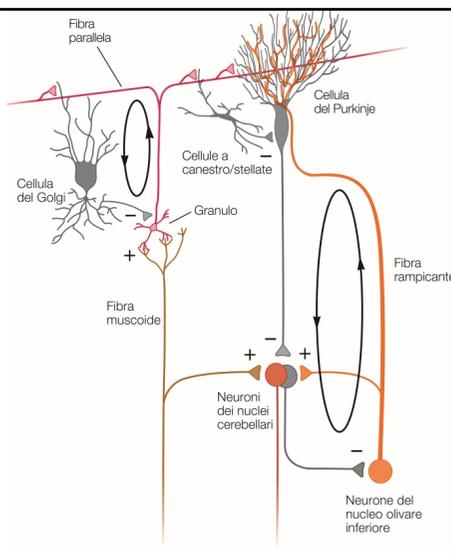
- Disposizione geometrica del sistema formato dalle fibre muscoidi e dalle fibre parallele è diversa da quella del sistema delle fibre rampicanti
- I due sistemi costituiscono una matrice ortogonale



18

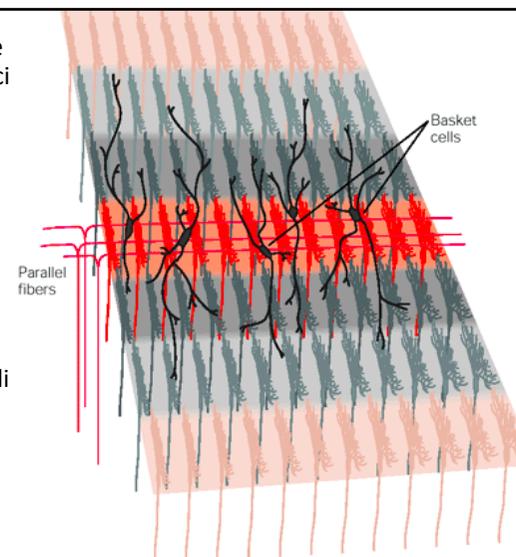
Circuito di base

- Le fibre muscoidi e rampicanti agiscono sull'uscita attraverso il circuito eccitatorio dei nuclei cerebellari
- Questo circuito viene modulato da un circuito secondario inibitorio che passa per la corteccia cerebellare



19

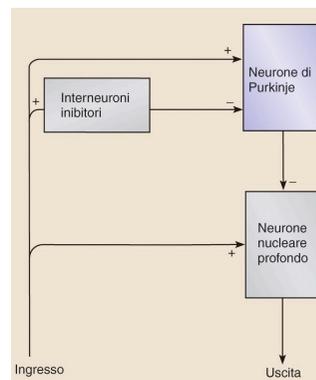
- Le fibre parallele formano dei fasci che eccitano un gran numero di cellule del Purkinje e a canestro
- Le cellule a canestro a loro volta inibiscono le cellule del Purkinje ai lati di ogni fascio di fibre



20

Circuito di base

- Segnali in entrata (ai n. profondi e alla corteccia cerebellare)
 - Programma motorio (dalla corteccia cerebrale)
 - Quadro sensoriale (dai propriocettori ed esteroceettori)
- Segnali in uscita (solo dai n. profondi)
 - Nei n. profondi il segnale delle cellule di Purkinje viene "sottratto" dal comando motorio originale
 - Ne risultano comandi motori collaterali che rafforzano o inibiscono l'esecuzione del movimento



21

Circuito di base

- Le informazioni in ingresso sono trasmesse simultaneamente ai nuclei profondi, a interneuroni e alle cellule del Purkinje
- Le c. del Purkinje hanno azione inibitoria sui nuclei profondi
- I segnali in uscita dai nuclei sono modulati dall'azione inibitoria delle cellule del Purkinje in funzione della comparazione tra movimento pianificato e reale
- I nuclei trasmettono quindi le informazioni necessarie per correggere le deviazioni del movimento pianificato

22

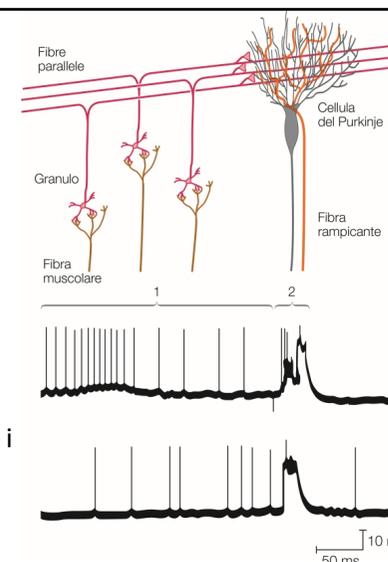
Azione fibre rampicanti e fibre parallele

- Ogni potenziale d'azione della fibra rampicante determina un prolungato aumento della conduttanza del calcio dei canali voltaggio-dipendenti sul soma e dei dendriti
- Prolungata depolarizzazione denominata *spike complesso* ovvero un potenziale d'azione somatico seguito da una scarica di potenziali d'azione ad origine dendritica
- Le fibre parallele determinano un EPSP di breve durata che genera un solo potenziale d'azione (*spike semplice*)
- É necessaria sommazione spaziale e temporale per attivare una cellula del Purkinje

23

Spike semplici e complessi

- Gli spike complessi sono generati dalle sinapsi stabilite dalle fibre rampicanti
- Gli spike semplici sono prodotti dai segnali afferenti ritrasmessi dalle fibre muscolari, attraverso i granuli e le fibre parallele



24

Differenze funzionali

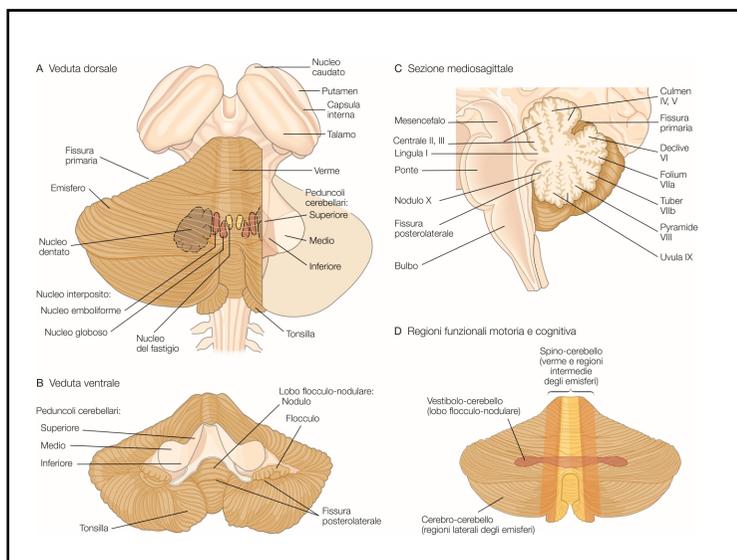
- Le fibre muscoidi e le fibre rampicanti rispondono in modo diverso alla stimolazione sensoriale e durante l'attività motoria
- **Fibre muscoidi**
 - L'attività spontanea nelle fibre muscoidi produce spike semplici nelle cellule del Purkinje
 - Gli stimoli sensoriali cambiano la frequenza di scarica (centinaia di Hz)
 - La frequenza può codificare la durata e l'intensità della stimolazione
- **Fibre rampicanti**
 - Scarica spontanea a bassa frequenza
 - La stimolazione sensoriale non cambia la frequenza degli spike complessi (1-3Hz)
 - Gli spike complessi potrebbe segnalare il timing di eventi sensoriali o agire come segnali di avvio del comportamento

25

Azione delle fibre rampicanti

- Modificano l'output cerebellare tramite 2 meccanismi che hanno effetto sull'efficacia sinaptica delle fibre parallele
 - Riduce moderatamente la forza dell'input delle fibre parallele (inattivazione dell'oliva inferiore produce aumento di frequenza degli spike semplici)
 - Stimolazione concomitante delle fibre rampicanti e delle parallele induce depressione a lungo termine dell'efficacia sinaptica delle fibre parallele, in modo topograficamente limitato
 - La depressione può durare da minuti ad ore e potrebbe essere importante nell'apprendimento motorio

26

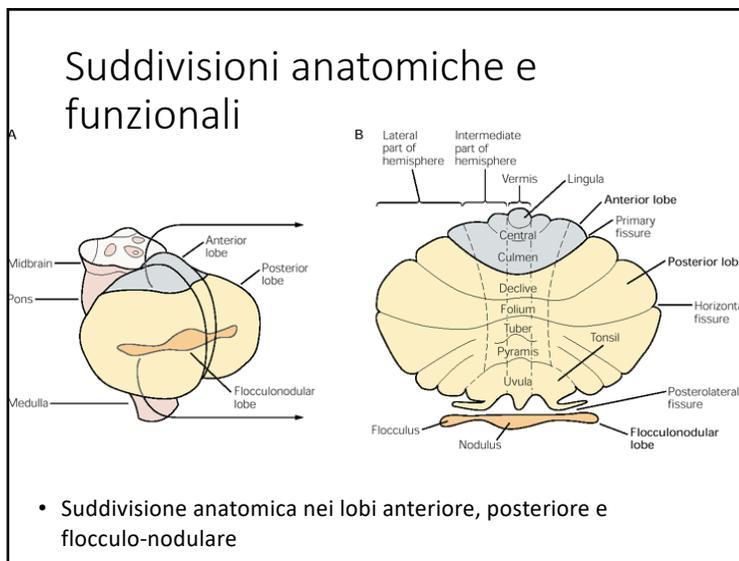


27

Suddivisioni Cerebellari

- **Su base anatomica**
 - 2 profonde fessure trasversali dividono il C. in tre lobi
 - La fessura primaria separa il Lobo anteriore dal posteriore
 - La fessura postero-laterale separa il lobo flocculo-nodulare
- **Su base Funzionale**
 - Due solchi longitudinali dividono i lobi anteriori e posteriori in tre aree funzionali: il verme al centro e gli emisferi
 - Gli emisferi sono ulteriormente suddivisi nella zona laterale e intermedia
 - Vestibolo-cerebello -> lobo flocculo-nodulare
 - Spino-cerebello -> verme e zona intermedia
 - Cerebro-cerebello -> zona laterale
 - -> ricevono afferenze diverse e proiettano a parti diverse del sistema motorio

28



29

Vestibolo-cerebello

- Il lobo flocculo-nodulare è la parte più primitiva (apparsa prima nei pesci)
- Input direttamente dalle fibre vestibolari primarie
- Riceve anche informazioni visive tramite le fibre muscolari, dal collicolo superiore e dalla corteccia striata
- Output verso i nuclei vestibolari mediali e laterali
 - Attraverso il laterale, modulano l'attività del tratto vestibolo-spinale laterale e quindi i muscoli assiali ed antigravitari degli arti (ipsilateralmente) -> postura e stazione eretta
 - Attraverso il mediale, modulano l'attività del tratto vestibolo-spinale mediale e quindi la muscolatura cervicale (bilateralmente) e, attraverso il fascicolo longitudinale mediale termina nei nuclei oculomotori -> coordinazione i movimenti di occhi e testa

30

Effetto delle lesioni

- Lesione o degenerazione di queste proiezioni impedisce di usare informazioni vestibolari per il controllo dei movimenti oculari, durante la rotazione del capo e il movimento degli arti mentre si staziona o cammina
- I pazienti hanno difficoltà nel mantenere l'equilibrio
- Muovono le gambe in modo irregolare e spesso cadono
- I pazienti non hanno problemi a muovere braccia e gambe

31

Spino-cerebello: verme

- Il verme si è sviluppato più tardi filogeneticamente
- Riceve input visivo, uditivo, vestibolare e somatico dalla testa e dalle porzioni prossimali e assiali del corpo
- Proietta al nucleo fastigio
- I nuclei vestibolari laterali (bilateralmente)
- Dal fastigio alla formazione reticolare bulbare e quindi attraverso il fascio reticolo-spinale ai nuclei mediali del corno ventrale del midollo -> muscoli assiali e prossimali
- **Sistemi discendenti ventromediali del tronco (reticolospinale e vestibolospinale)**

32

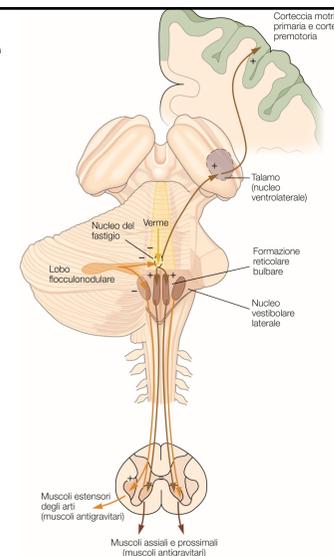
Proiezioni discendenti Verme

- In uscita dal fastigio: una parte modesta attraversa la linea mediana e proietta alla corteccia motoria primaria dei muscoli prossimali dopo aver fatto sinapsi nel nucleo VL del talamo
 - Sistema discendente laterale (corticospinale -> motoneuroni mediali)
- Controlla le vie discendenti corticali e del tronco verso i motoneuroni mediali
 - Controllo sui movimento della testa, del tronco e delle regioni prossimali degli arti
 - Importante per il movimento del volto, della bocca, del collo e per il bilanciamento posturale durante il movimento volontario

33

Vestibolo-cerebello e verme

- Il vestibolo-cerebello e verme controllano movimenti oculari, muscoli prossimali ed assiali quindi postura, locomozione e direzione dello sguardo
- Importanti per il bilanciamento posturale durante il movimento volontario



34

Spino-cerebello: zona intermedia

- Zona intermedia
- Riceve input somatosensoriale dagli arti
- Proietta al nucleo interposito

35

Proiezioni discendenti zona intermedia

- I neuroni del Purkinje della zona intermedia proiettano all'interposito e da qui:
 - Parte delle fibre attraversano la linea mediana e terminano nel nucleo rosso (porzione magnocellulare) da cui parte il tratto rubro-spinale (motoneuroni flessori segmenti cervicali)
 - Una parte, passando dal nucleo VL del talamo controlaterale, influenza le aree motorie deputate al controllo degli arti
- Controlla le vie discendenti laterali, corticali e del tronco, verso i motoneuroni laterali

36

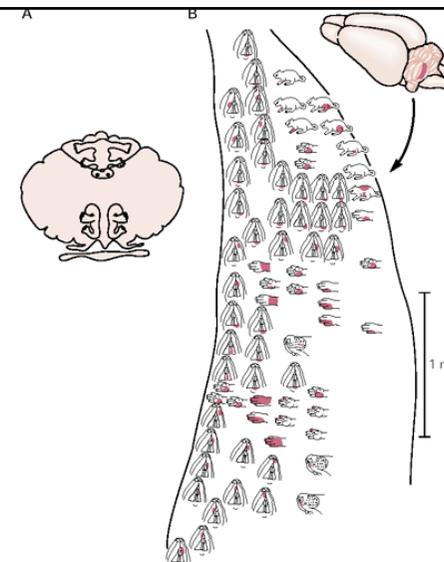
Mappe somatotopiche spino-cerebello

- Registrazione dei potenziali di superficie
 - Due mappe invertite l'una rispetto all'altra
 - Il capo è rappresentato a livello del verme nel lobo posteriore
 - Collo e tronco su entrambi i lati del verme sia nella parte dorsale che ventrale
 - Gli arti nella zona intermedia
- Registrosioni intracorticali
 - Le afferenze provenienti da un sito periferico assumono una distribuzione divergente e terminano a livello di numerose zone
 - Organizzazione denominata somatotopia frammentata

37

Somatotopia frammentata

- L'intero corpo è rappresentato in due zone dello spino-cerebello
- In entrambe il capo è rappresentato a livello del verme che riceve afferenze vestibolari, visive e uditive
- Gli arti sono rappresentati nella zona intermedia



38

Spino-cerebello (Verme e zona intermedia)

- Le informazioni somatosensoriali raggiungono esclusivamente lo spino-cerebello
- Queste informazioni passano attraverso percorsi diretti ed indiretti riportando "diverse versioni della stessa informazione"
- La via indiretta dal midollo raggiunge il cervelletto tramite i nuclei precerebellari della formazione reticolare
- La via diretta dal midollo termina come fibre muscolari a livello della corteccia cerebellare (**tratto spinocerebellare ventrale e dorsale**)

39

Vie dirette durante la deambulazione

- Registrosioni spino-cerebellari nel gatto decerebrato durante il cammino
- Entrambi i sistemi sono modulati in modo ritmico ed in fase con ciclo del passo
- La sezione delle radici dorsali (per eliminare il segnale eccitatorio ai neuroni spinali) fa cessare l'attività del tratto spinocerebellare dorsale, mentre quella del tratto ventrale è mantenuta
- Quindi il tratto ventrale ritrasmette informazioni sul ritmo locomotorio generato internamente
- Il tratto dorsale ritrasmette al cervelletto informazioni a feed-back relativamente all'evoluzione del movimento
- Forniscono diverse versioni delle informazioni sensoriali, per operarne un confronto

40

Cerebro-cerebello

- Zona laterale (filogeneticamente più recente)
- Riceve input solo dalla corteccia cerebrale (nuclei pontini->peduncolo medio->dentato controlaterale)
- Proietta al nucleo dentato
 - Talamo VL contralaterale (= interposito) -> corteccia motoria e premotoria
 - Nucleo rosso contralaterale (porzione magnocellulare) -> tratto rubro-spinale (= interposito)
 - Nucleo rosso contralaterale (porzione parvicellulare), da lì al nucleo olivare inferiore e poi come neuroni rampicanti alla metà controlaterale del cervelletto (circuito a feedback)

41

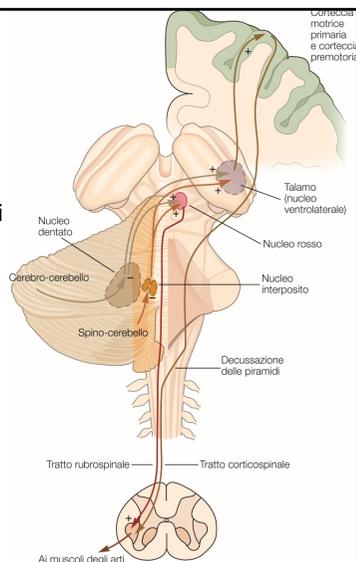
Cerebro-cerebello

- Il nucleo rosso (parvicellulare) riceve input dalla corteccia premotoria laterale
- Il circuito premotorie-cervelletto-nucleo rosso-cervelletto implicato nella:
 - Pianificazione di azioni complesse, ripetizione mentale del movimento, apprendimento motorio, valutazione conscia degli errori di movimento

42

Zona intermedia e laterale

- Le zone intermedia e laterale controllano i sistemi discendenti dorsolaterali (rubrospinale e corticospinale)
- Gli assoni attraversano la linea mediana, mentre le vie discendenti la attraversano di nuovo successivamente
- Lesioni cerebellari producono deficit motori ipsilaterali al sito di lesione



43

Lesione del nucleo interposito e dentato

- I nuclei profondi sono attivi tonicamente e generano ampi EPSP nei neuroni bersaglio
- Danno del nucleo interposito/dentato riduce l'attività della via rubrospinale e corticospinale attraverso un meccanismo di disfacilitazione
- Riduce l'eccitabilità dei motoneuroni e risulta in una riduzione del tono muscolare (ipotonia cerebellare)

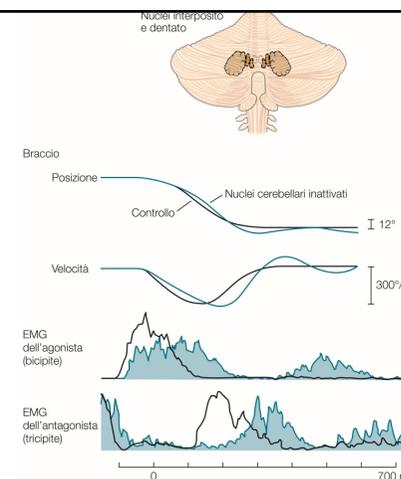
44

Lesione del nucleo interposito e dentato

- Lesione sperimentale dell'interposito/dentato riduce l'accuratezza dei movimenti di raggiungimento
 - Errore nel timing delle componenti del movimento
 - Errore nella direzione ed ampiezza del movimento - dismetria
 - I movimenti delle articolazioni sono poco coordinati (ad es. Con traiettorie curve invece che dritte) – atassia
 - Tentativi di correzione sono associati a nuovi errori, la mano oscilla irregolarmente intorno al bersaglio – tremore terminale
 - I riflessi da stiramento sono vivaci ma gli arti tendono ad oscillare intorno alla posizione iniziale – riflessi pendolari

45

Lesione del nucleo interposito e dentato

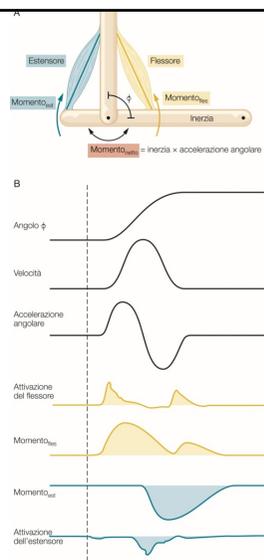


I nuclei interposito e dentato sono implicati nella selezione accurata dell'andamento temporale dell'attivazione dei muscoli agonisti e antagonisti durante l'esecuzione dei movimenti rapidi

46

Nucleo interposito e dentato nell'organizzazione temporale dell'attività muscolare

- Nel movimento veloce di flessione del braccio, la precisione dipende anche dalla contrazione tricipite
- L'attivazione del tricipite occorre appena dopo il bicipite

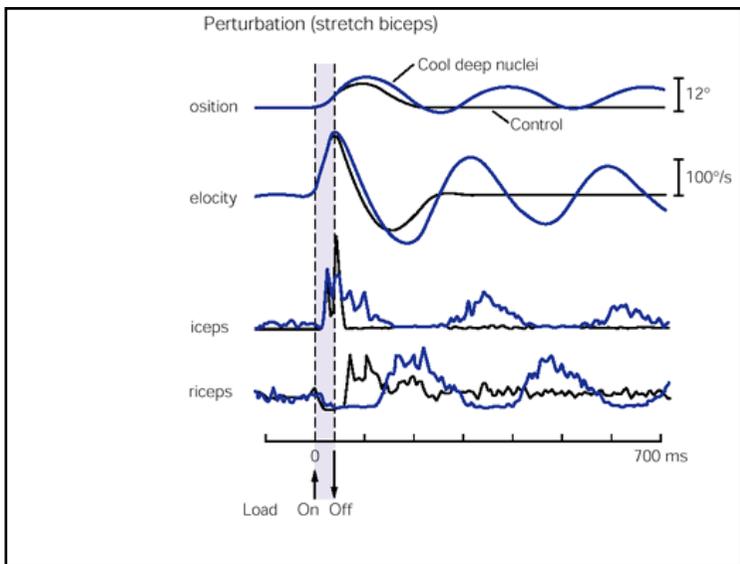


47

Inattivazione del dentato e dell'interposito

- Il muscolo estensore non si attiva subito dopo il flessore
- L'estensore interviene solo quando viene stirato dalla contrazione del flessore
- Questa non è una risposta anticipatoria ma una correzione a riflessa rispetto allo stiramento dell'estensore
- L'attivazione dell'estensore estenderà eccessivamente il braccio, evocando un nuovo riflesso da stiramento nel flessore...
- La sequenza di comandi non è associata correttamente alle proprietà inerziali e viscoelastiche dell'arto

48

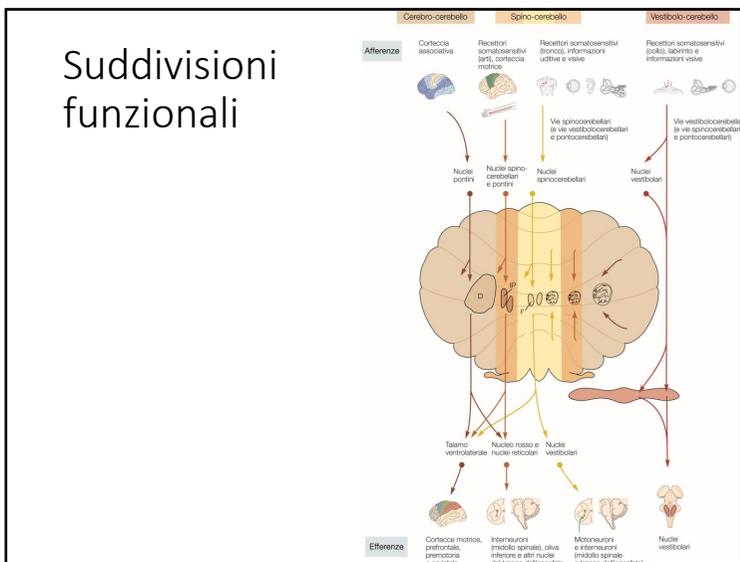


49

Funzione

- Molte azioni sono costituite da molte componenti, ognuna delle quali inizia prima che la precedente sia terminata
- Lesione del cervelletto laterale produce deficit nel timing delle varie componenti, le quali sembrano essere organizzate in sequenze separate (decomposizione del movimento)
 - Paziente con lesione cerebellare destra: “I movimenti della mano sinistra avvengono senza che debba pensarci, mentre debbo pensare ad ogni movimento che faccio col braccio destro. Se mi arresto nel corso del movimento, debbo pensare di nuovo prima di muovermi”

50



51