

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

1

1

Libri di testo

- **Kandel, Schwartz, Jessel, Siegelbaum, Hudspeth. Principi di Neuroscienze. Quarta edizione. Casa Editrice Ambrosiana. 2014**

- Purves, Augustine, Fitzpatrick, Hall, Lamantia, White. Neuroscienze. Quarta edizione. Zanichelli. 2013

- Zigmond, Bloom, Landis, Roberts, Squire, Neuroscienze, Edises, 2001

2

Esame

Scritto. 3 domande con risposta aperta (al computer) -> Vengono forniti fogli per grafici e formule, da accludere al testo stampato

Oltre al livello di preparazione generale, si valuta la capacità di esporre un argomento in maniera appropriata, chiara e corretta
120 minuti.

Tutte le tre domande devono raggiungere la sufficienza ed il voto finale è dato dalla somma dei voti alle singole domande

3

Prerequisiti

- Per questo corso non è prevista nessuna propedeuticità formale
- Tuttavia è opportuno che gli studenti verifichino le loro conoscenze di base di:
 - matematica (logaritmi, elementi di analisi)
 - chimica (equazione di Nernst)
 - fisica (leggi che descrivono il comportamento di resistenze e capacità)
 - **biofisica, biologia molecolare (membrane, struttura proteine)**
 - anatomia del sistema nervoso

4

Programma

- **Azione:** unità motorie, circuiti spinali, riflessi e loro modulazione, deambulazione, controllo volontario del movimento, mappe motorie e plasticità, corteccia motrice primaria, premotone e parietali, movimenti oculari, vestibolare, postura e tono muscolare, cervelletto, gangli della base,
- Percezione:** codifica informazioni sensoriali, recettori tattili, corteccia somatosensoriale, dolore, codea, funzione uditiva, funzione visiva, retina, vie visive centrali, corteccia visiva, analisi visiva intermedia, analisi visiva superiore, via ventrale e dorsale, attenzione e saccadi.
- Apprendimento e memoria, SNA, ipotalamo, emozione, motivazione ed assuefazione**
- Il ritmo sonno veglia: coscienza e vigilanza; fasi del sonno; ritmo alfa; EEG; circuiti nervosi interessati al ritmo sonno/veglia: circuito talamo corticale; nucleo reticolare del talamo; proencefalo basale; neurotrasmettitori del sonno.
- I ritmi circadiani e orologi biologici. Correlazioni con il ritmo sonno veglia. Modelli in vitro per lo studio dei ritmi circadiani.
- I sensi del gusto e dell'olfatto. Correlazione tra i due sensi. Influenza del ritmo circadiano sulla sensibilità olfattiva

5

Ascidia



6

Ascidia

- Estratto CONSCIOUSNESS EXPLAINED, di Daniel Dennett (osservazione attribuita a Rodolfo Llinas)
- "The juvenile sea squirt wanders through the sea searching for a suitable rock or hunk of coral to cling to and make its home for life. For this task, it has a rudimentary nervous system. When it finds its spot and takes root, it doesn't need its brain anymore so it eats it!"

7

Da dove iniziare?

"To move is all that mankind can do...for such the sole execution is muscle, whether in whispering a syllable or in felling a forest."

Sherrington, 1924

8

Tipi di movimento

- Classificati in base alla funzione
 - Movimenti degli occhi; Raggiungimento e prensione; Postura; Locomozione; Respirazione; Linguaggio; ...
- Tali funzioni possono essere svolte da gruppi muscolari sovrapponibili
- Gli stessi gruppi muscolari possono essere controllati attraverso meccanismi volontari, ritmici e riflessi
- **I movimenti volontari sono sotto il controllo cosciente del sistema nervoso centrale**
- **I movimenti ritmici sono controllati in modo autonomo da circuiti del midollo e del tronco**
- **I riflessi sono risposte stereotipate a particolari stimoli generate da circuiti semplici spinali e del tronco**
 - Seppur adattabili agli obiettivi comportamentali, non sono controllati in modo volontario

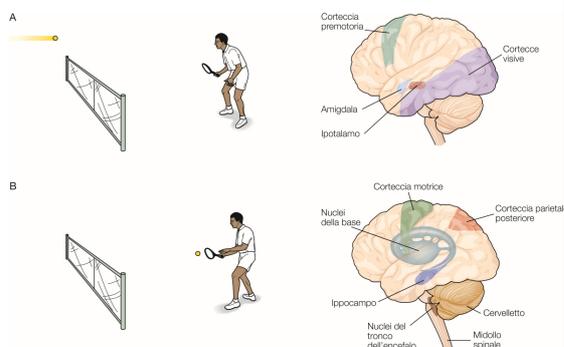
9

Movimento volontario

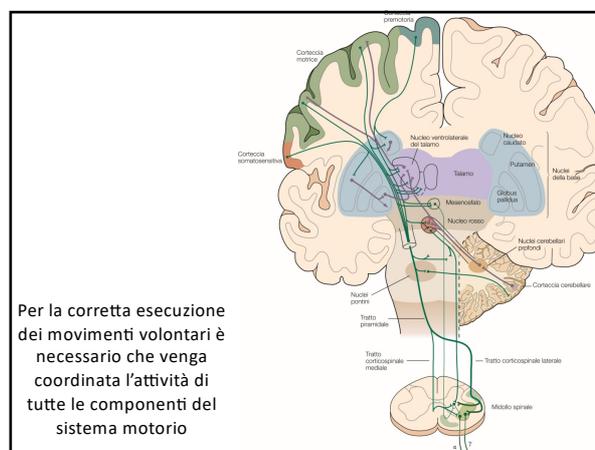
- Intenzionali
- Hanno uno scopo
- Gli stimoli esterni sono un'opportunità non una necessità
- E' caratterizzato da un'associazione labile, contesto-dipendente, con i segnali sensoriali
- Le azioni volontarie richiedono una scelta, tra cui quella di non agire
- Natura ed efficacia delle azioni migliora con l'esperienza

10

Neurofisiologia del Movimento

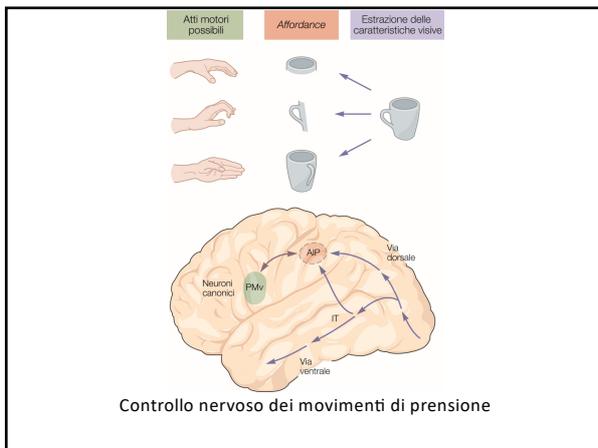


11

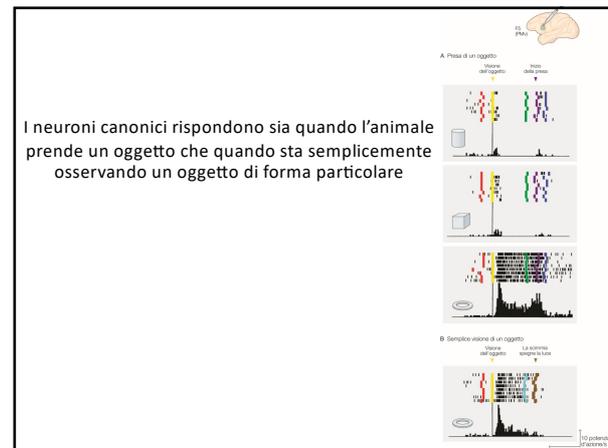


Per la corretta esecuzione dei movimenti volontari è necessario che venga coordinata l'attività di tutte le componenti del sistema motorio

12



19



20

Codifica informazioni sensoriali

21

Legge delle energie specifiche delle sensazioni

- Johannes Müller (1826)
- Ogni fibra nervosa viene attivata da un certo tipo di stimolo e stabilisce connessioni specifiche con le formazioni del SNC la cui attività da origine a sensazioni specifiche

22

Codice della linea attivata

- Il fatto che un recettore sia selettivo per un particolare tipo di energia dello stimolo, implica che la fibra di quel recettore costituisce una linea di comunicazione specifica per una certa modalità
- Almeno nei primi stadi di analisi dell'informazione, ogni classe di recettori sensoriali stabilisce connessioni con specifiche formazioni del SNC
- L'insieme dei neuroni connessi con una classe di recettori costituiscono un *sistema sensoriale*

23

Organizzazione dei sistemi sensoriali

- I recettori proiettano a neuroni di primo ordine che a loro volta proiettano a neuroni di secondo ordine e così via
- I sistemi sensoriali elaborano preliminarmente le informazioni a livello di questi nuclei di ritrasmissione ad esempio filtrando il rumore di fondo
- I nuclei di ritrasmissione sono disposti in serie e possiedono campi recettivi
- Il campo recettivo dei nuclei di ritrasmissione è definito dalla popolazione di cellule che convergono su di esso
- I campi recettivi diventano via via più ampi e complessi

24

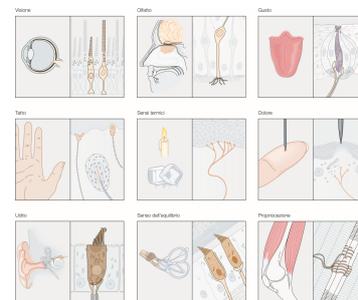
Attributi dello stimolo

- I sistemi sensoriali, quando stimolati, ritrasmettono segnali concernenti 4 attributi dello stimolo
 - Modalità
 - Sede
 - Intensità
 - Decorso temporale

25

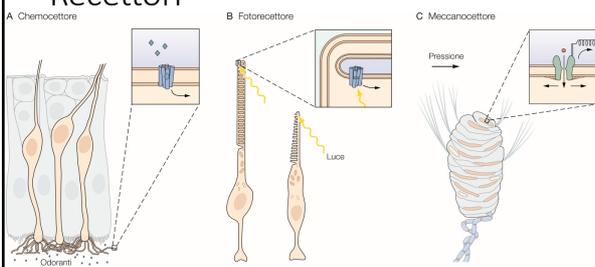
Modalità

- Definisce una classe generale di stimoli, sulla base del tipo di energia che gli stimoli trasmettono
- I recettori insieme alla vie centrali con le quali sono connessi ed alle aree cerebrali alle quali proiettano, compongono i sistemi sensoriali



26

Recettori



I recettori sensoriali sono formazioni specializzate per la trasduzione di un particolare tipo di energia dello stimolo in segnali elettrici

27

Recettore

- In ogni sistema sensoriale il contatto con il mondo esterno avviene tramite strutture nervose specializzate dette *recettori sensoriali*
- Il recettore trasforma l'energia dello stimolo in variazione del potenziale elettrico, in un processo denominato *trasduzione dello stimolo*
- Il segnale elettrico è detto *potenziale di recettore*
- I recettori sono morfologicamente specializzati per trasdurre specifiche forme di energia anche detta *specificità del recettore*
- Lo stimolo in grado di attivare un particolare tipo di recettore è detto *stimolo adeguato*

28

Trasduzione dello stimolo

- L'uomo possiede 4 classi di recettori, ognuno sensibile ad una forma di energia:
 - Meccanica
 - Chimica
 - Termica
 - Elettromagnetica
- Ciascuna modalità sensoriale presenta delle submodalità, in quanto ogni classe di recettori non è omogenea e risponde ad una gamma ristretta di dell'energia dello stimolo

29

Tabella 21-1 Classificazione dei recettori sensoriali

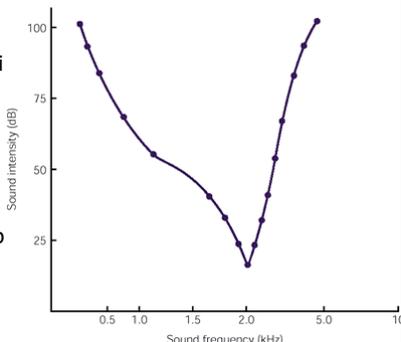
Sistema sensoriale	Modalità	Stimolo	Classi di recettori	Tipi di recettori
Visivo	Visione	Luce (fotoni)	Fotorecettori	Bastoncelli, coni
Uditivo	Udito	Suono (onde pressorie)	Meccanocettori	Cellule ciliate della coclea
Vestibolare	Movimento del capo	Gravità, accelerazione e movimento del capo	Meccanocettori	Cellule ciliate del labirinto vestibolare
Somatosensitivo	Tatto	Deformazione e movimento della cute	Meccanocettori	Cellule dei gangli dei nervi cranici e delle radici dorsali con recettori disposti a livello di: Cute
	Propriocezione	Lunghezza e forza dei muscoli, angoli articolari	Meccanocettori	Fusi neuromuscolari e capsule articolari
	Dolore	Stimoli nocivi (stimoli termici, meccanici e chimici)	Termocettori, meccanoceettori e chemocettori	Tutti i tessuti a eccezione del sistema nervoso
	Prurito	Istamina	Chemocettori	Cute
	Viscerale (non dolorosa)	Ad ampio spettro (stimoli termici, meccanici e chimici)	Termocettori, meccanoceettori e chemocettori	Tratto gastrointestinale, vescica urinaria e polmoni
	Gustativo	Gusto	Composti chimici	Chemocettori
Olfattivo	Olfatto	Molecole odoranti	Chemocettori	Neuroni sensoriali olfattivi

Classificazione dei recettori sensoriali

30

Curva di sintonizzazione

- Le curve di sintonizzazione dei recettori sensoriali permettono di determinare l'intensità minima necessaria per attivarli, all'interno della gamma di energia specifica dello stimolo



31

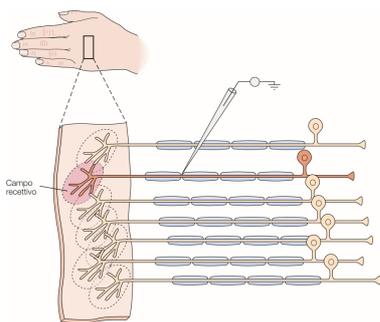
Sede

- L'insieme dei recettori di un sistema sensoriale che vengono attivati
- All'interno di ogni organo di senso i recettori sono distribuiti in modo topografico
- Nelle modalità somatosensoriale, l'attivazione spaziale dei recettori contiene informazioni circa la sede dello stimolo sul corpo oltre alla loro estensione e forma

32

Campo recettivo

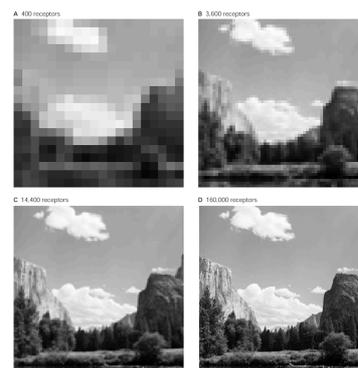
- Il campo recettivo di un neurone sensoriale assegna all'informazione sensoriale una specifica valenza topografica



33

Risoluzione

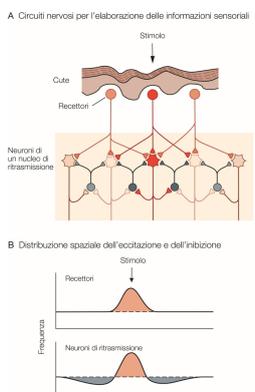
- La risoluzione dipende dalla densità dei recettori sensoriali e dalle dimensioni dei campi recettivi dei singoli recettori



34

Inibizione laterale

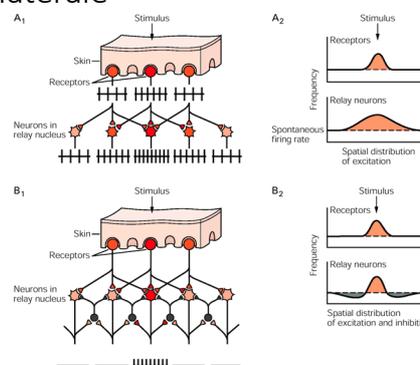
- Le informazioni sensoriali sono elaborate in modo gerarchico
- Ogni livello riceve afferenze convergenti che aumentano l'ampiezza del campo recettivo
- I campi recettivi sono caratterizzati da frange periferiche inibitorie allo scopo di rendere più netti i margini del picco di eccitazione



35

Inibizione laterale

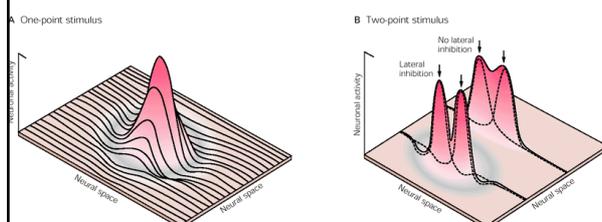
- L'aggiunta di interneuroni inibitori permette la focalizzazione della risposta



36

Inibizione laterale

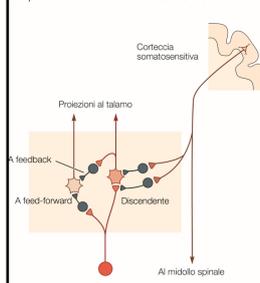
- L'inibizione laterale aumenta il contrasto fra gli stimoli determinando maggiore capacità di risolvere i dettagli spaziali degli stimoli



37

Tipi di inibizione

• Tipi di inibizione nei nuclei di ritrasmissione



- L'inibizione anterograda è mediata da interneuroni inibitori attivati da collaterali della fibra afferente (winner takes all)
- L'inibizione a feedback è prodotta dai neuroni di proiezione che agiscono sugli interneuroni delle unità adiacenti
- L'inibizione può essere mediata da altre stazioni sinaptiche (i.e. SNC), ma in questo caso l'effetto non è correlato con le caratteristiche dello stimolo

38

Intensità dello stimolo e della sensazione

- Viene segnalata dall'ampiezza della risposta di ogni recettore, che è in rapporto con l'ammontare complessivo dell'energia dello stimolo
- La capacità dei sistemi sensoriali di estrarre informazioni circa l'intensità dello stimolo è importante per due ragioni:
 - Distinguere stimoli che differiscono tra loro solo per intensità
 - Valutare l'intensità assoluta degli stimoli

39

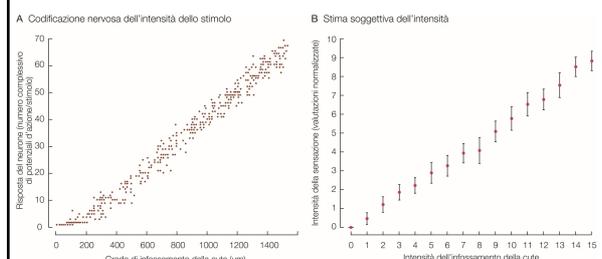
Codifica in frequenza

- La modificazione del potenziale di membrana prodotta da uno stimolo sensoriale viene trasformata in un codice digitale di impulsi
- Stimoli intensi generano potenziali di recettore più ampi e frequenze di potenziali d'azione più elevate
- Inoltre stimoli intensi attivano anche un maggior numero di recettori e quindi l'intensità viene codificata anche dalla consistenza di scarica in una popolazione di recettori a soglie diverse

40

Frequenza di scarica delle fibre sensoriali

- Relazione che intercorre tra l'intensità della stimolazione e frequenza di scarica e relativa stima soggettiva dell'intensità



41

Decorso temporale

- Viene definito dall'inizio e dalla fine della risposta del recettore
- Dipende dalla velocità con cui l'energia dello stimolo comincia ad essere efficace e cessa di esserlo a livello del recettore
- Intensità e decorso temporale sono rappresentati dalle proprietà di scarica dei neuroni sensoriali attivati

42

Adattamento delle risposte dei neuroni

- Le proprietà temporali di uno stimolo sono codificate dalle variazioni della frequenza di scarica dei neuroni sensoriali
- Sebbene la scarica di un neurone sensoriale codifichi l'intensità di uno stimolo, se questo persiste senza cambiamenti, la scarica del neurone diminuisce e la sensazione scompare (adattamento)

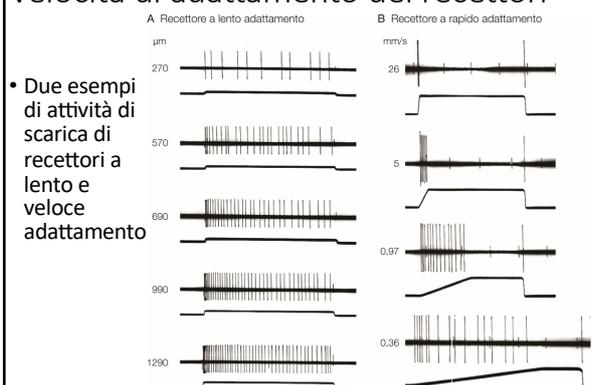
43

Velocità di adattamento dei recettori

- I recettori possono adattarsi con costanti di tempo diverse
 - Recettori a lento adattamento
 - Recettori a rapido adattamento
- I sistemi sensoriali rilevano i contrasti fra i diversi stimoli, ovvero le modificazioni delle caratteristiche degli stimoli nel tempo e nello spazio
- I recettori a rapido adattamento rilevano le derivate degli stimoli

44

Velocità di adattamento dei recettori



45

Organizzazione sistema somatico

46

Sotto-modalità

- Nella sensibilità somatica si distinguono 4 sotto-modalità:
 - **Tatto discriminativo:** necessario per poter riconoscere le dimensioni, la forma ed il loro movimento sulla superficie cutanea
 - **Propriocezione:** senso di posizione statica dinamica degli arti e del corpo
 - **Nocicezione:** segnala il danno o l'irritazione chimica dei tessuti
 - **Senso termico:** senso di caldo e freddo
- Ogni modalità è mediata da un diverso sistema di recettori e vie centrali.
- Condividono i gangli delle radici dorsali

47

Neuroni dei gangli delle radici dorsali



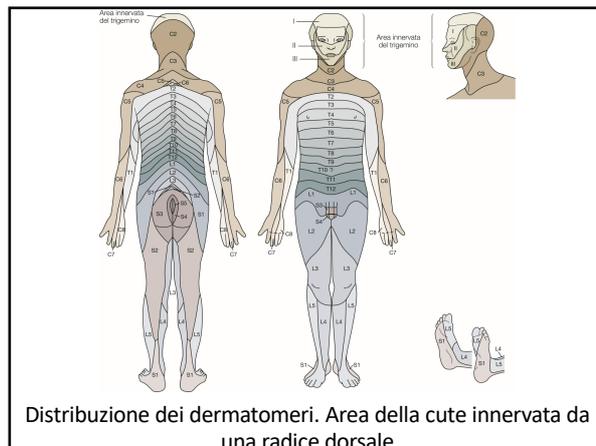
- Il corpo cellulare è situato in un ganglio delle radici dorsali e l'assone ha due rami, uno dei quali proietta alla periferia e presenta terminazioni specializzate che sono sensibili ad una particolare forma di energia degli stimoli, e l'altro proietta al SNC

48

Dermatomeri

- L'area cutanea innervata dalle fibre nervose di una radice nervosa viene detta dermatomero
- I dermatomeri sono disposti secondo una sequenza caudo-rostrale
- La specializzazione sensitiva dei neuroni dei gangli delle radici dorsali viene conservata a livello del SNC, per il tramite di vie ascendenti distinte a seconda delle modalità somatiche

49



50

Terminazioni periferiche

- Terminazioni libere
 - Mediano le sensazioni dolorifiche o termiche
 - Dotati di assoni di piccolo calibro, sia mielinici che amielinici
- Terminazioni incapsulate da strutture non nervose
 - Mediano le modalità del tatto e della propriocezione
 - Rilevano stimoli che modificano o deformano la superficie recettoriale
 - Dotati di assoni mielinici di grande diametro

tabella 22-1 Classificazione delle fibre sensitive dei nervi periferici¹

	Nervo muscolare	Nervo cutaneo ²	Diametro delle fibre (µm)	Velocità di conduzione (m/s)
Mieliniche				
Di grande diametro	I	Aα	12-20	72-120
Di diametro intermedio	II	Aβ	6-12	36-72
Di piccolo diametro	III	Aδ	1-6	4-36
Amieliniche	IV	C	0,2-1,5	0,4-2

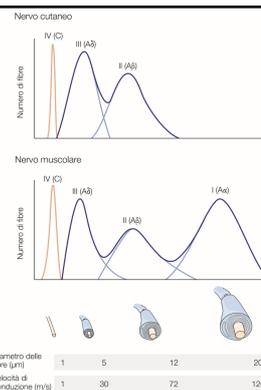
Le fibre sensitive dei nervi muscolari vengono classificate in base al loro diametro, mentre le fibre sensitive dei nervi cutanei vengono classificate in base alla loro velocità di conduzione.

Il tipo di recettori innervati da ciascun gruppo di fibre sono riportati nella tabella 22-2.

51

Tipi di fibre nervose

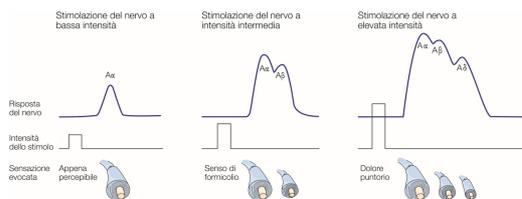
I nervi periferici che innervano i muscoli scheletrici e la cute contengono diversi tipi di fibre nervose sensitive



52

Velocità di conduzione

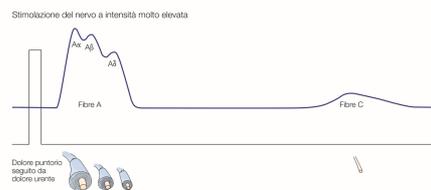
- Stimolando il nervo periferico elettricamente ad intensità diversa, vengono attivate popolazioni diverse di fibre nervose
- La velocità di conduzione si deriva dal rapporto tra latenza del picco e la distanza tra elettrodo stimolante e registrante



53

Potenziali d'azione composti

Nella pratica clinica la velocità di conduzione dei nervi periferici viene valutata mediante la registrazione dei potenziali d'azione composti



54

Sistema colonne dorsali-lemnisco mediale

- Questo sistema ritrasmette le informazioni tattili e propriocettive al talamo
- I rami secondari terminano nel corno dorsale
- Il ramo centrale principale dei neuroni sale nelle colonne dorsali fino al bulbo
- Il ramo ascendente termina a livello dei nuclei gracile e cuneato
- Da questi nuclei, i neuroni di secondo ordine attraversano la linea mediana e formano il lemnisco mediale, terminando nel nucleo ventrale posterolaterale del talamo

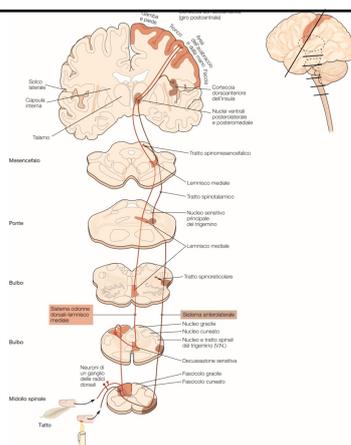
55

Sistema anteromediale

- Le informazioni dolorifiche e termiche vengono ritrasmesse al talamo attraverso questo sistema
- Le fibre di piccolo diametro terminano sui neuroni di secondo ordine del corno dorsale del midollo spinale, i cui assoni attraversano la linea mediana a formare il tratto anteromediale

56

Le informazioni sensitive provenienti dagli arti e dal tronco vengono ritrasmesse al talamo e alla corteccia cerebrale attraverso due vie ascendenti



57

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

2

58

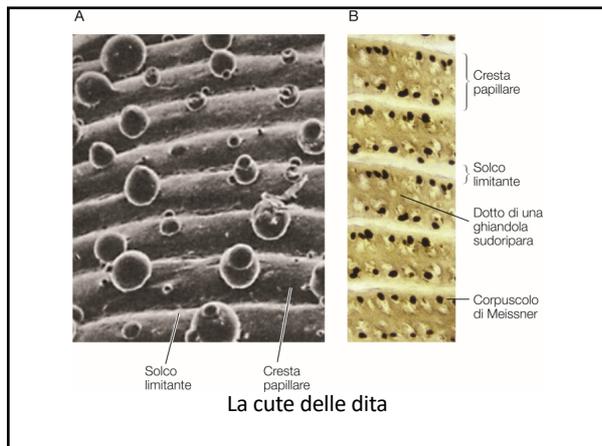
Recettori tattili

Tatto e meccanoceettori

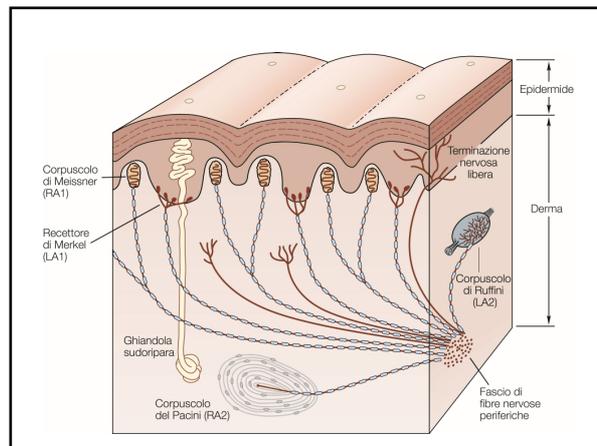
- La sensibilità tattile è più sviluppata nella cute glabra delle dita, del palmo delle mani, la pianta dei piedi e le labbra
- La cute glabra è caratterizzata da creste disposte in modo regolare
- I meccanoceettori vengono eccitati dall'infossamento della cute
- Le differenze morfologiche dei vari meccanoceettori e la sede in cui si trovano, influenzano le funzioni fisiologiche che svolgono

59

60



61

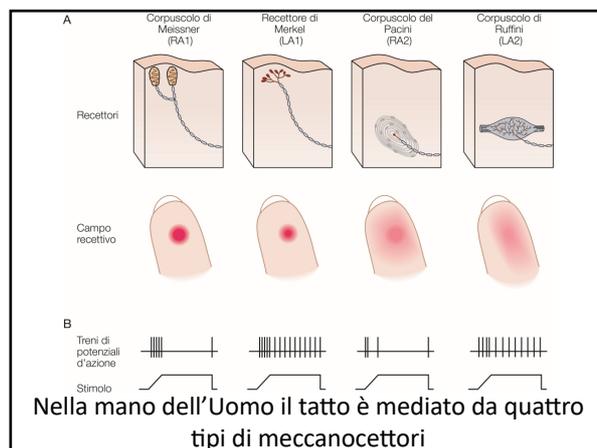


62

Meccanocettori

- Due meccanoettori si trovano negli strati superficiali della cute
 - Corpuscolo di Meissner: un recettore a rapido adattamento, meccanicamente accoppiato alle creste, e dotato di elevata sensibilità
 - Recettore di Merkel: un recettore a lento adattamento
- Due meccanoettori si trovano nel tessuto sottocutaneo
 - Corpuscolo del Pacini: risponde all'infossamento rapido della cute ma non alla pressione stazionaria; rileva stimoli vibratori
 - Corpuscolo di Ruffini: in recettore a lento adattamento sensibile allo stiramento della cute
- I meccanoettori nella cute fornita di peli
 - Recettore del follicolo pilifero: a rapido adattamento, risponde al movimento dei peli
 - Recettore di campo: localizzato al di sopra delle articolazioni rileva lo stiramento della cute durante il movimento

63

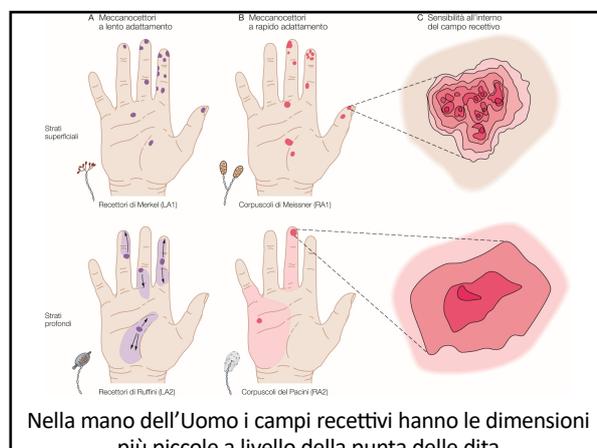


64

Campi recettivi

- Meissner e Merkel
 - Un neurone dei gangli delle radici dorsali riceve afferenze da 10-25 corpuscoli di Meissner o dischi di Merkel
 - Ogni fibra afferente ha un campo recettivo del diametro di 2-10mm, molto maggiore del singolo recettore
 - Risolvono le fini differenze spaziali degli stimoli
- Pacini e Ruffini
 - Un neurone che termina negli strati profondi innerva un solo corpuscolo del Pacini o di Ruffini
 - Ogni fibra ha un campo recettivo molto ampio e dai confini indistinti, con un punto di massima risposta al centro, in prossimità del recettore
 - Rilevano proprietà globali degli oggetti ed il loro spostamento sulla cute

65



66

Tabella 23-1 I meccanoceetori cutanei

	Tipo 1		Tipo 2	
	LA1	RA1 ¹	LA2	RA2 ²
Recettore	Recettore di Merkel	Corpuscolo di Meissner	Corpuscolo di Ruffini	Corpuscolo del Pacini
Localizzazione	Apice delle creste epidermiche, in corrispondenza del dorso di una ghiandola sudoripara	Papille dermiche (in prossimità della superficie cutanea)	Derma	Derma (tessuti profondi)
Diametro della fibra (µm)	7-11	6-12	6-12	6-12
Velocità di conduzione (m/s)	40-65	35-70	35-70	35-70
Stimolo ottimale	Margini, punte	Movimento laterale	Stiramento della cute	Vibrazione
Risposta all'infossamento prolungato della cute	Prolungata, con adattamento lento	Nessuna	Prolungata, con adattamento lento	Nessuna
Gamma di frequenze (Hz)	0-100	1-300		5-1000
Frequenza ottimale (Hz)	5	50		200
Soglia all'infossamento rapido o alla vibrazione (ottimale) (µm)	8	2	40	0,01

Legende: LA1, a lento adattamento di tipo 1; LA2, a lento adattamento di tipo 2; RA1, a rapido adattamento di tipo 1; RA2, a rapido adattamento di tipo 2.
¹ Denominato anche RA, QA o FA1.
² Denominato anche PC o FA2.

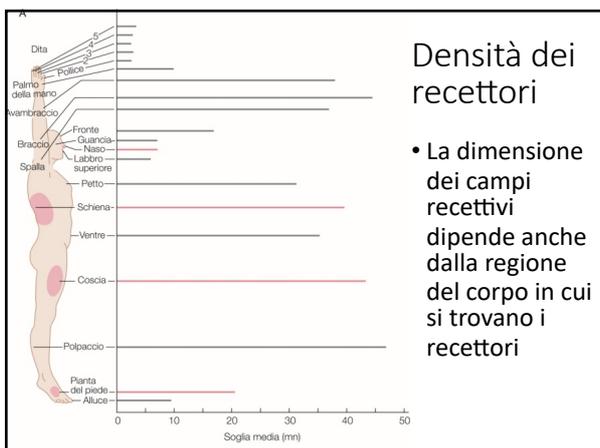
I meccanoceetori cutanei

67

Densità dei recettori

- Le variazioni dei campi recettivi sono in rapporto con la densità dei meccanoceetori
- La dimensione dei campi recettivi dipende anche dalla regione del corpo in cui si trovano i recettori
- I campi recettivi più piccoli si trovano sulla punta delle dita

68



69

Proprietà di adattamento e soglie

- Ogni meccanoceettore trasmette informazioni differenti, in funzione della loro velocità di adattamento
 - Quelli a veloce adattamento segnalano le variazioni di pressione
 - Quelli a lento adattamento segnalano pressione e forma dell'oggetto attraverso il valore medio della loro scarica
- I meccanoceetori hanno anche soglie diverse
 - I recettori a rapido adattamento hanno soglie basse in grado di segnalare piccolissime vibrazioni (Pacini) o piccole irregolarità sulla superficie di un oggetto (Meissner)
 - I recettori a lento adattamento, con le loro soglie più alte segnalano stimoli più marcati ma, attraverso la modulazione della frequenza di scarica, riescono a fornire un'immagine più netta del contorno di un oggetto

70

Caratteristiche della superficie degli oggetti

- Le informazioni relative alle caratteristiche di superficie degli oggetti sono mediate dai meccanoceetori
- Quando la mano viene fatta passare delle superfici dotate di protuberanze come nell'alfabeto Braille, i recettori di Merkel e di Meissner producono raffiche di potenziali d'azione ad ogni rilievo

71

Risposte di recettori tattili a puntini Braille

- I recettori superficiali distinguono fra i punti quando la loro distanza è superiore al diametro dei campi recettivi
- I recettori in profondità non sono in grado di effettuare queste discriminazioni, perché i loro campi recettivi sono troppo ampi

72

- Le fibre a lento adattamento di tipo 1 (LA1) codificano la forma e le dimensioni degli oggetti che vengono a contatto con la mano
- La frequenza di scarica dei singoli recettori, nella fase stazionaria, codifica il diametro dell'oggetto

A Diagram showing touch stimuli on a hand. **B** Graph showing firing rate (Impulsioni) vs. frequency of stimuli (Frequenza di scarica in impulsi) for different fiber types (LA1, RA1, RA2) under various conditions (0, 2, 2.7, 4, 8, 16, 20).

73

Le fibre a rapido adattamento di tipo 2 (RA2) codificano la sensazione di vibrazione

A Codificazione nervosa della sensazione di vibrazione
 1 Corpuscolo dei Pacini
 2 Fibra RA2
 Pressione costante
 Potenziali d'azione
 Stimolo
 Vibrazione di tipo sinusoidale (110 Hz)
 Potenziali d'azione
 Stimolo

74

B Soglie per la rilevazione degli stimoli vibratori
 1 Soglie per la percezione nell'Uomo
 2 Soglie nervose
 --- Soglie dell'Uomo
 --- Recettore di Merkel (LA1)
 --- Corpuscolo di Meissner (RA1)
 --- Corpuscolo dei Pacini (RA2)

Le fibre a rapido adattamento di tipo 2 (RA2) codificano la sensazione di vibrazione

75

Pressione e dimensioni degli oggetti

- Un singolo recettore non è in grado di discriminare la pressione esercitata da un oggetto dalla sua forma
- Le informazioni relative a forma e dimensione di un oggetto vengono segnalate da popolazioni di recettori che vengono stimolati da parti diverse dell'oggetto

76

A Compito: sollevamento di un oggetto
 Movimento: 1 Forza di carico
 2 Forza di presa
B Sensori dell'azione
 1 Contatto con la mano
 2 Inizio del sollevamento (Sollevamento)
 3 Contatto con il braccio (Rilascio)
 4 Fine del sollevamento (Rilascio)
 Forza di carico
 Forza di presa
 Attacco dell'oggetto
C Risposta nervosa
 RA1
 LA1
 RA2
 LA2

Informazioni sensitive provenienti dalla mano durante la presa e il sollevamento di un oggetto

77

Corteccia somatosensoriale

78

Integrazione informazioni segnali periferici

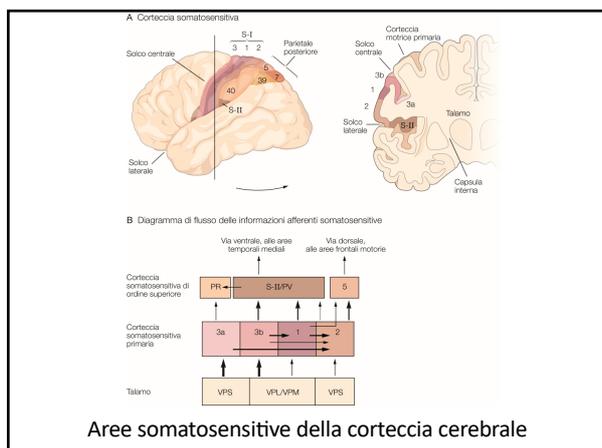
- La capacità di riconoscere in base al tatto gli oggetti è una delle più importanti e complesse funzioni del sistema somatosensitivo
- La percezione coerente delle proprietà di un oggetto è detta stereognosia
- La corteccia somatosensitiva integra le informazioni tattili elaborandole in una serie di stazioni cerebrali di ritrasmissione

79

Corteccia somatosensitiva

- La S1 è formata da 4 aree citoarchitettoniche, 3a, 3b, 1 e 2
- La maggior parte delle fibre talamiche raggiungono le aree 3a e 3b, e queste poi proiettano alla 1 e 2
- Le aree 3b e 1 ricevono informazioni dai recettori cutanei
- Le aree 3a e 2 ricevono informazioni propriocettive dai recettori muscolari ed articolari
- La corteccia somatosensitiva secondaria (SII) riceve proiezioni da tutte le aree della S1, e proietta all'insula
- La corteccia parietale posteriore (5 e 7) riceve afferenze dalla S1 ed è connessa bilateralmente tramite il corpo calloso
 - La 5 integra informazioni dai meccanocettori e propriocettori, anche dalle due mani
 - La 7 riceve informazioni sia visive che tattili e propriocettive integrando informazioni stereognostiche con la visione
- La parietale posteriore proietta alle aree motorie, svolgendo un ruolo fondamentale nel processo di guida del movimento

80



81

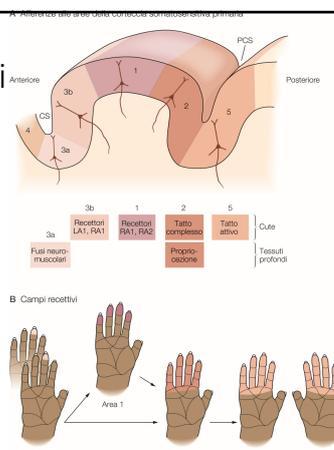
Proprietà neuroni corticali

- Al pari dei meccanocettori, i neuroni corticali sono sia a lento che a rapido adattamento
- I neuroni ricevono afferenze dai recettori di una particolare area cutanea e quindi possiedono campi recettivi
- I campi recettivi sono molto più grandi, ed infatti un neurone dell'area 3b riceve input convergente da 300-400 afferenze meccanocettive
- La convergenza delle afferenze sensitive provoca l'aumento della dimensione dei campi recettivi ma ne conserva l'organizzazione topografica

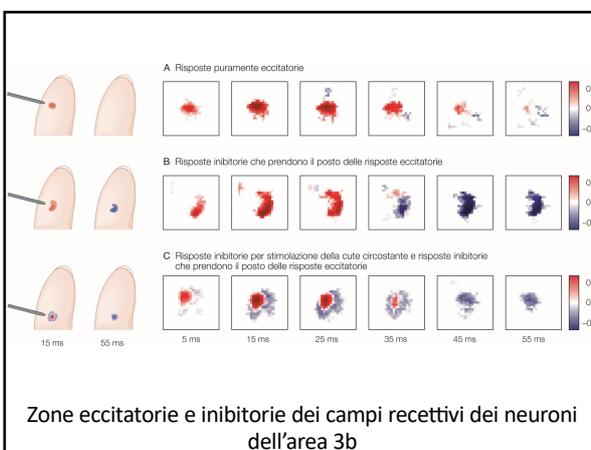
82

Campi recettivi

- Estensione dei campi recettivi nelle varie aree somatosensoriali
- In area 5 diventano bilaterali



83



84

Plasticità delle mappe somatotopiche

- L'aumentato impiego di alcune dita determina espansione della loro rappresentazione corticale

91

Aree corticali di ordine superiore

- Le dimensioni dei campi recettivi diventano maggiori
- L'attività delle popolazioni di neuroni è modificata dalle reti inibitorie
- Le diverse sub-modalità convergono su singoli neuroni
- Rispondono a stimoli via via più complessi

92

Risposte a stimoli complessi

- Neuroni nell'area 2 sono sensibili all'orientamento di uno stimolo, rispondendo in modo massimale per uno solo di essi
- Altri neuroni in area 2 rispondono a direzioni di movimento specifiche

93

Sensibilità per il movimento

- La disposizione spaziale delle afferenze eccitatorie e inibitorie a un neurone corticale determina le caratteristiche degli stimoli che vengono codificate dal neurone
- La convergenza di più campi recettivi eccitatori-inibitori permette la discriminazione di particolari direzioni di movimento

94

Lesione delle colonne dorsali

- Lesione delle colonne dorsali provoca deficit cronici nella discriminazione tattile, ipsilateralmente alla lesione e tutti i livelli sottostanti il sito di lesione
- Iniezione di muscimolo (agonista del GABA) in area 2 provoca deficit analoghi
- Gravi distorsioni del movimento naturale della mano

95

Lesioni corticali

- La lesione della SI provoca deficit nel senso di posizione e della capacità di discriminare le dimensioni, le caratteristiche della superficie e la forma degli oggetti
- Lesione della SII rende le scimmie incapaci di apprendere nuove discriminazioni tattili basate sulla forma degli oggetti

96

Dolore

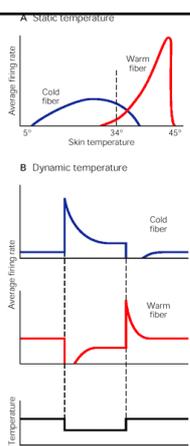
97

Termocettori

- I termocettori permettono di rilevare le qualità termiche degli oggetti
- Le sensazioni termiche derivano dalle differenza fra temperatura degli oggetti e della cute che è a 34°C
- I termocettori a temperatura costante hanno attività tonica di circa 2-5 impulsi al secondo
- I recettori per il freddo scaricano in modo più vivace a 25°C
- I recettori per il caldo a 45°C
- Temperature al di sopra o al di sotto producono risposte più deboli e quindi i termocettori non sono in grado di fornire informazioni dirette della temperatura cutanea se non attraverso l'integrazione delle informazioni dai nocicettori

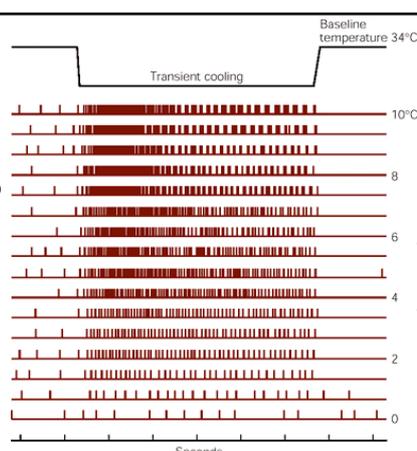
98

- I recettori per freddo rispondono a temperature tra i 5 e i 40°C
- Quelli per il caldo fra i 29 ed i 45°C
- Entrambi i tipi di recettore sono più sensibili alle variazioni di temperatura



99

- La velocità ed entità del raffreddamento è codificata dalla frequenza di scarica
- Decrementi maggiori per unità di tempo producono scariche più intense



100

Dolore

- Il dolore è una submodalità somatica che svolge un'importante azione protettiva mettendo in guardia da quelle condizioni che arrecano danni ai tessuti e che quindi debbono essere evitate
- A differenza delle altre modalità, il dolore si presenta con le caratteristiche dell'urgenza e della primordialità ed è in stretta relazione con aspetti affettivi ed emozionali

101

Nocicettori

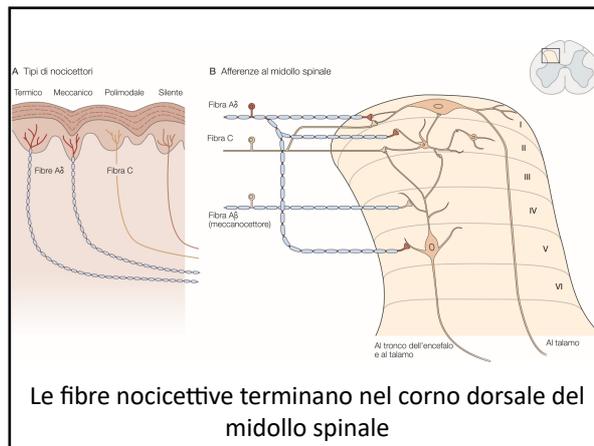
- Recettori che rispondono selettivamente a stimoli lesivi per il tessuto
- Rispondono direttamente a certi stimoli ed indirettamente ad altri, attraverso l'intermediazione di una o più sostanze chimiche rilasciate dalle cellule e tessuti lesi
- È probabile che la maggior parte dei nocicettori siano in realtà chemocettori sensibili a sostanze chimiche irritanti rilasciate nei tessuti circostanti da stimoli nocivi, termici, meccanici o sostanze esogene
- Alcuni nocicettori rispondono all'istamina, evocando sensazioni di prurito

102

Nocicettori

- **Termici:** sono attivati da livelli estremi di temperatura (>45°C o <5°C), possiedono fibre Aδ
- **Meccanici:** sono attivati da penetrazione della cute, schiacciamento, pizzicamento, anch'essi caratterizzati da fibre Aδ
 - Dolore puntorio
- **Polimodali:** attivati da stimoli meccanici, chimici e termici e hanno fibre C amieliniche
 - Dolore lento ed urente
- **Silenti:** si trovano nei visceri, non sono attivati da stimoli nocivi ma da processi infiammatori e da sostanze chimiche

103



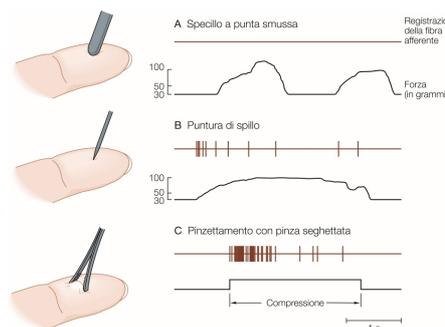
104

Dolore riferito

- I segnali provenienti dai nocicettori dei visceri possono essere avvertiti come "dolore riferito" proveniente da particolari parti del corpo
 - Ad es. Infarto del miocardico determina anche dolore del braccio sinistro
 - Sui N. di proiezione (Lamina V) convergono afferenze nocicettive somatiche e viscerali
 - I centri cerebrali superiori non riescono a distinguerne l'origine
-
- A**
- B**
Zona cutanea nella quale viene percepito il dolore
Intestino sede della lesione
Assone del tratto afferente

105

- I nocicettori meccanici vengono attivati da stimoli intensi e mediano le sensazioni di dolore acuto puntorio



106

Percezione del dolore

- I nocicettori spesso operano insieme
 - I segnali relativi al primo ed il secondo dolore sono ritrasmessi da fibre afferenti diverse
 - Il primo dolore è di tipo puntorio, il secondo di tipo urente
-
- A** Potenziale d'azione composto
Aδ
C
- B** Primo e secondo dolore
Mancata attivazione fibre Aδ
Attivazione fibre C
Primo dolore
Secondo dolore

107

Dolore persistente

- Nocicettivo, a seguito dell'attivazione dei nocicettori e prodotto da lesione dei tessuti o processi infiammatori
- Neuropatico, prodotto da lesioni dirette delle fibre nervose e si presenta come con una sensazione urente

108

Localizzazione spaziale

- I neuroni sensitivi nocicettivi liberano:
 - (tutte le fibre) Glutammato
 - (fibre amieliniche) Neuropeptidi - *Sostanza P*, CGRP [peptide correlato al gene della calcitonina], somatostatina, galanina –
- La sostanza P (neurochinine) produce EPSP lenti che prolungano la depolarizzazione generata dal Glutammato
- Dal momento che non esiste un meccanismo di riassorbimento della Sostanza P, questa diffonde e influenza numerosi neuroni adiacenti
- Contribuisce alla scarsa localizzazione del dolore

109

Allodinia

- Sensazione di dolore in risposta a stimoli che normalmente non sarebbero dolorosi
 - Ad es. Leggero strofinamento della cute scottata dal sole

110

Iperalgesia

- Risposta eccessiva agli stimoli dolorifici
- Un fenomeno di sensibilizzazione dei nocicettori presenti in aree adiacenti alla lesione

Punto	Prima dell'ustione	Dopo l'ustione
Punto A	~13	~5
Punto B	~12	~5
Punto C	~11	~5

111

Origine dell'iperalgesia

- Neurogena: sostanze chimiche (bradichinina, prostaglandina) rilasciate dalle cellule lesionate che si accumulano in quella sede e che abbassano le soglie dei nocicettori
- Centrale: quando una condizione di grave e persistente danno tissutale determina, attraverso un fenomeno di potenziamento a lungo termine, l'aumento della scarica delle fibre di tipo C (sensibilizzazione centrale)

112

Inflammatione neurogena

- Inflammatione: temperatura (calor), arrossamento (rubor), edema (tumor)
- La liberazione di prostaglandina e bradichinina attivano e sensibilizzano i nocicettori
- I nocicettori rilasciano sostanza P e CGRP
- Sostanza P → agisce sui mastociti → liberazione istamina → eccita nocicettori
- Sostanza P → fuoriuscita di plasma dai vasi → edema → rilascio bradichinina
- CGRP → dilatazione vasi → calor e rubor

113

Neurotrofine

- Produzione locale di citochine infiammatorie (interleuchina-1 – IL-1) e fattore di necrosi tumorale (TNF)
- Promuove la sintesi e rilascio del fattore di crescita nervoso (NGF)
- NGF si lega ai recettori TrkA sulle fibre nocicettive → trasporto retrogrado tramite endosomi di segnalazione
- Aumento espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF)
- Rilascio di BDNF incrementa eccitabilità dei neuroni del corno dorsale

114

Sensibilizzazione centrale

- Stimolazione ripetitiva produce graduale incremento della risposta delle fibre C
- A δ : glutammato attiva i canali AMPA e riduce il blocco (Mg^{2+}) degli NMDA
- C: sostanza P attiva recettori NK1 i quali, attraverso secondo messaggero, potenzia l'attivazione NMDA
- Potenziamento cumulativo e di lunga durata

115

Controllo periferico del dolore (a cancello)

- Il dolore è regolato dall'attività delle fibre afferenti mieliniche non dolorifiche
- I neuroni di proiezione nel midollo spinale ricevono afferenze dalle fibre A δ e C oltre che le fibre A β
- Le fibre A β , attraverso interneuroni inibitori, riducono l'attività dei neuroni di proiezione
- Le afferenze non nocicettive "chiudono" il cancello attraverso il quale le informazioni nocicettive sono ritrasmesse centralmente, mentre le afferenze nocicettive lo "aprono"

116

Ritrasmissione segnali nocicettivi

- Il tratto spinotalamico è la via principale ed ascende contralateralmente nel cordone anterolaterale fino al talamo
- Il tratto spinoreticolare ascende nel quadrante anterolaterale e termina sia nella formazione reticolare che nel talamo
- Il tratto spinomesencefalo attraverso la via anterolaterale proietta alla formazione reticolare del mesencefalo, alla *sostanza grigia periacqueduttale* e ai *nuclei parabrachiali*
 - I nuclei parabrachiali proiettano all'amigdala e per questa ragione sembra coinvolto nella componente affettiva del dolore

117

Sistema anteromediale

118

Controllo centrale del dolore

- Una via discendente ha origine a livello della *sostanza grigia periacqueduttale* e proietta a:
 - nucleo del rafe magno (serotonergico)
 - locus coeruleus (noradrenergico)
- Queste proiezioni, se stimolate elettricamente, inibiscono i neuroni di proiezione nocicettivi
- L'analgisia da oppioidi si realizza per il tramite delle stesse vie che mediano analgesia da stimolazione elettrica

119

Integrazione segnali

- Interneuroni locali rilasciano encefalina con effetto inibitorio pre- e post-sinaptico sul neurone di proiezione
- Neuroni serotonergici e noradrenergici del tronco attivano questi interneuroni
- Somministrazione di oppiacei
 - Riduce l'ingresso di Ca^{2+} nel neurone presinaptico \rightarrow meno glutammato e neuropeptidi
 - Aumento conduttanza K^+ \rightarrow iperpolarizzazione

120

Elaborazione corticale

- Il dolore è una stimolazione complessa influenzata dall'esperienza pregressa e dal contesto in cui gli stimoli nocivi vengono ad operare
- I neuroni che rispondono a stimolazione nocicettiva sono presenti in aree somatosensoriali
- Il giro del cingolo e l'amigdala sono coinvolti nella risposta agli stimoli nocivi
 - Il cingolo, parte del sistema limbico sembra essere implicato nella componente emozionale del dolore
 - L'insula contribuisce all'elaborazione della componente vegetativa della risposta complessiva al dolore

121

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

3

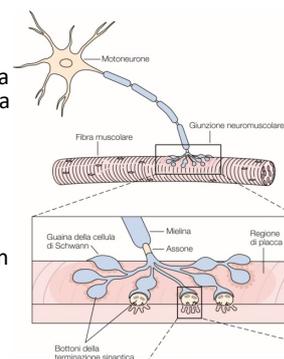
122

Giunzione neuro-muscolare

123

Schema generale

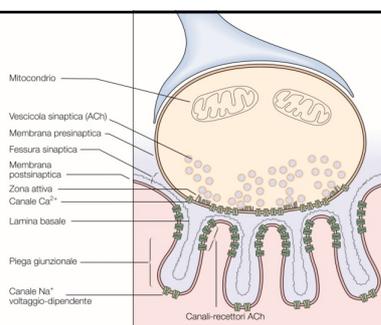
- L'assone del motoneurone innerva una zona specializzata della membrana muscolare che è la placca motrice
- Qui la fibra motrice perde la guaina mielinica e si divide in molte branche terminali o bottoni sinaptici



124

Schema generale

- I bottoni si situano in corrispondenza di depressioni della superficie muscolare dette pieghe giunzionali che contengono i recettori



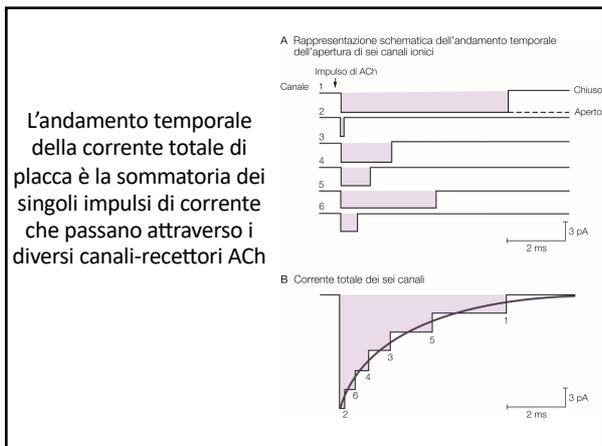
- Il neurotrasmettitore è l'acetilcolina (ACh)
- Il recettore per l'ACh è di tipo nicotino

125

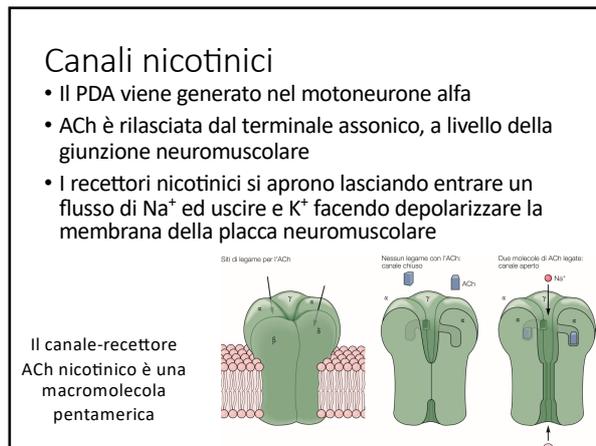
Azione Acetilcolina

- La liberazione dell'ACh depolarizza rapidamente la membrana della placca motrice
- Il potenziale post-sinaptico del muscolo è detto potenziale di placca
- Ha un'ampiezza molto elevata: 70mV
- Tale potenziale è in genere sufficiente ad attivare canali permeabili al Na⁺ nelle pieghe giunzionali, dando origine al potenziale d'azione che si propaga lungo tutta la fibra muscolare
- Nel resto del sistema nervoso è spesso necessaria la convergenza di molti neuroni pre-sinaptici per ottenere un potenziale d'azione nella cellula post-sinaptica

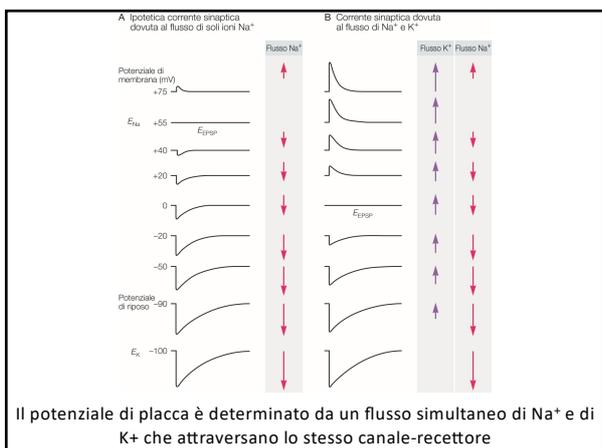
126



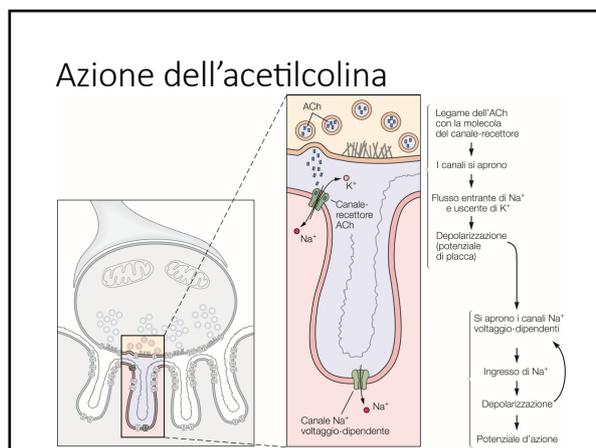
127



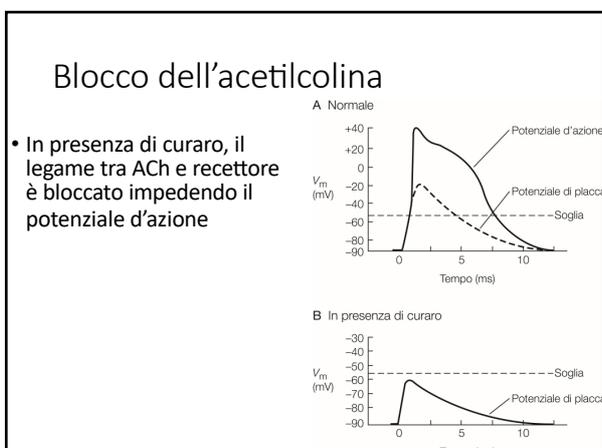
128



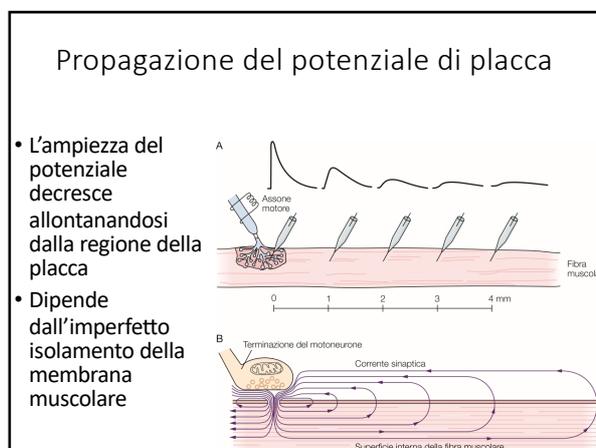
129



130



131



132

Cascata biochimica

- La depolarizzazione determina l'apertura di canali voltaggio-dipendenti Na^+ permettendo la propagazione del potenziale d'azione lungo le fibre muscolari
- **La depolarizzazione permette l'apertura di canali Ca^{2+}**

133

Meccanica muscolare

134

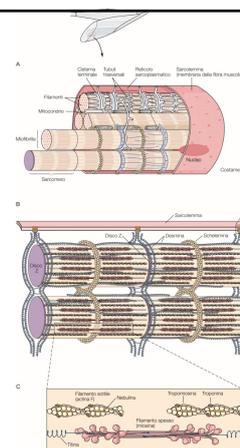
Muscoli

- Muscolo liscio (funzioni vegetative: peristalsi o controllo flusso sanguigno)
- Muscolo cardiaco
- **Muscolo scheletrico**

135

Fibre muscolari

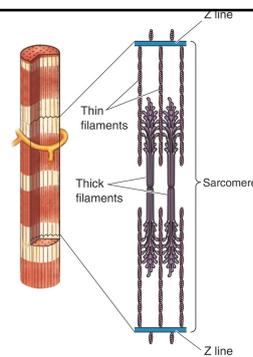
- Diametro di $50\text{-}100\mu\text{m}$
- Lunghezza 2-6 cm
- Da migliaia a milioni ogni muscolo
- Parallele, in serie nei muscoli lunghi
- Attivazione simultanea
- Ogni fibra muscolare è formata da molte miofibrille
- Ogni miofibrilla è composta da molti sarcomeri, ovvero l'unità funzionale del muscolo



136

Sarcomero

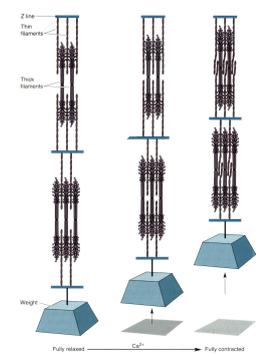
- Circa 20000 ogni fibra muscolare
- Lunghezza di $1.5 - 3.5\mu\text{m}$
- Costituito da proteine contrattili (filamenti sottili e spessi), ancorati ai dischi Z



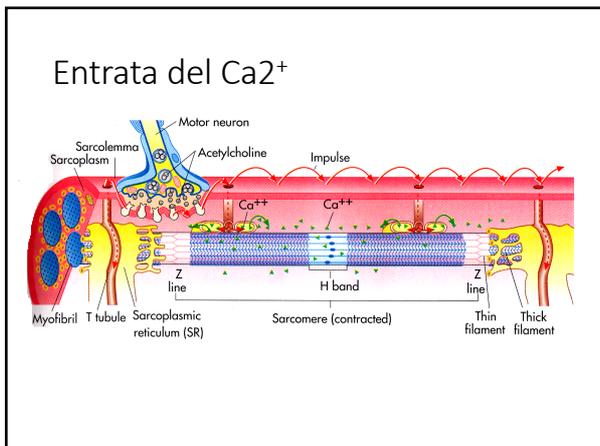
137

Azione del sarcomero

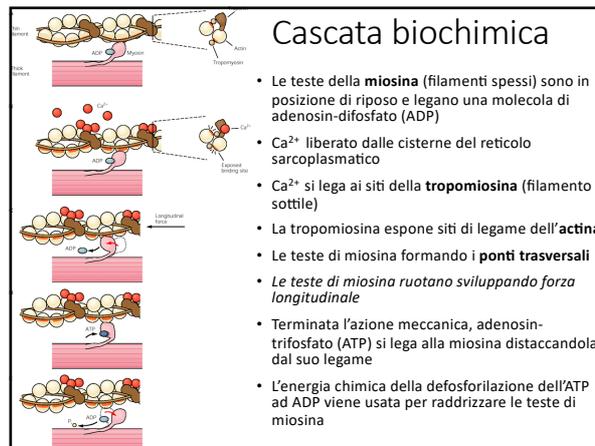
- I filamenti sottili e spessi scorrono l'uno sull'altro, riducendo la lunghezza del sarcomero
- L'azione contrattile viene prodotta dai ponti trasversali
- Le componenti non contrattili danno stabilità agli elementi contrattili



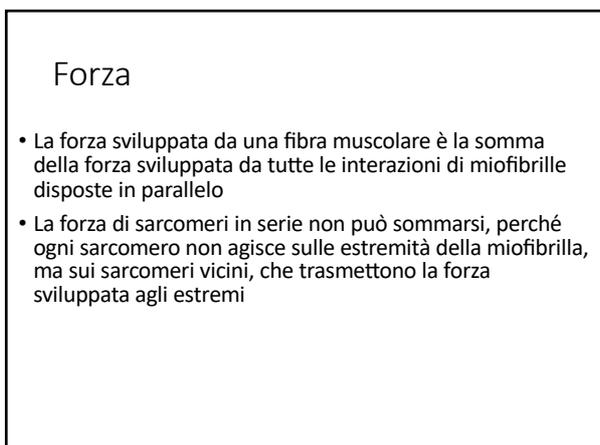
138



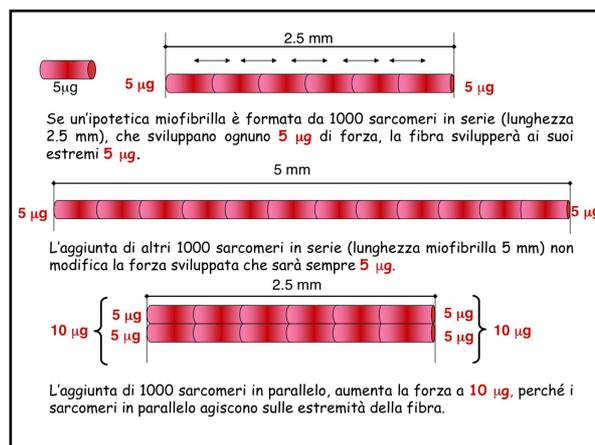
139



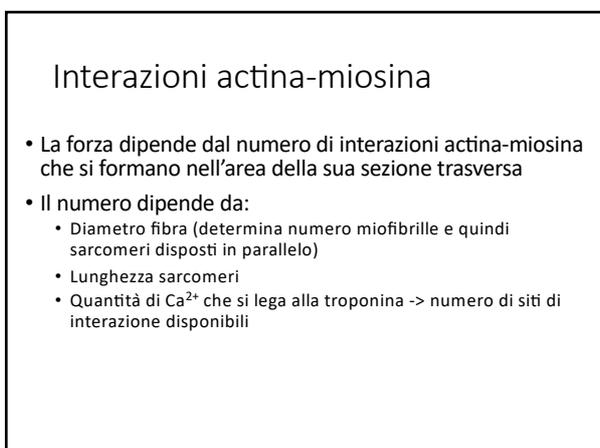
140



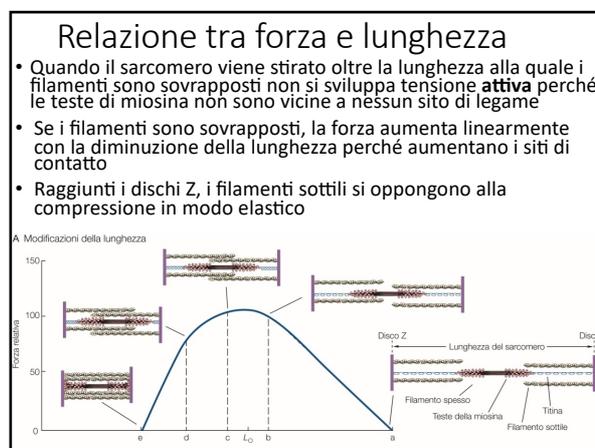
141



142

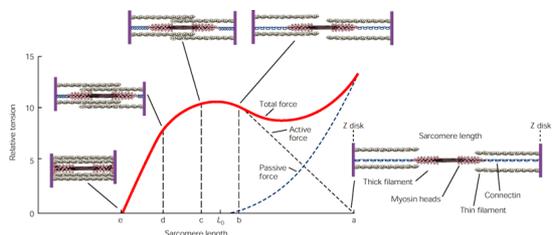


143



144

Relazione tra forza e lunghezza

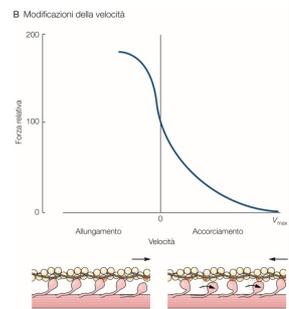


- Forza passiva viene generata dalla resistenza elastica dei filamenti di connettina

145

Relazione tra forza e velocità

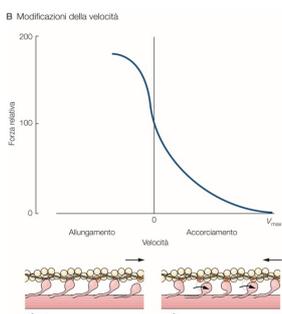
- L'aumento della velocità dell'accorciamento provoca una riduzione della capacità di generare forza
- Viene meno la fase finale dell'impulso meccanico prodotto dalla miosina
- Viene anche prolungata la fase in cui non viene sviluppata forza ovvero il tempo necessario per staccarsi, raddrizzarsi e riattaccarsi



146

Relazione tra forza e velocità

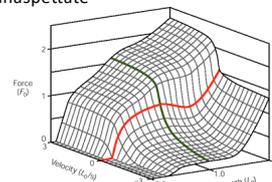
- Negli accorciamenti rapidi i muscoli producono bassi livelli di forza mentre il consumo energetico è alto perché i ponti trasversali devono comunque defosforilare ATP perché la testa di miosina si distacca
- Nell'allungamento, il consumo energetico è basso perché i ponti trasversali vengono stirati senza che si formi alcun legame con ATP



147

La forza dipende dalla lunghezza e dalla velocità

- I movimenti delle articolazioni producono un cambiamento istantaneo nella forza del muscolo anche in assenza di un cambiamento di stato di attivazione
- Una complessità di troppo?
- Il sistema nervoso sfrutta questa proprietà a suo vantaggio per rispondere a perturbazioni inaspettate



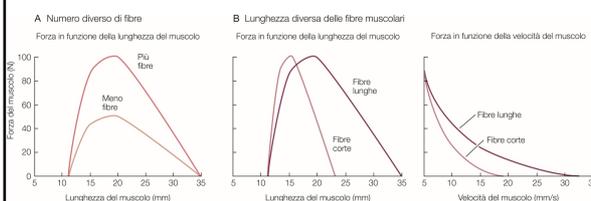
148

Se fossimo su una barca

- Stare in piedi richiede poca attività dei muscoli delle caviglie per stabilizzare il corpo
- Nel caso in cui il centro di massa venisse perturbato (come in barca), bisognerebbe applicare forze molto importanti per ristabilire rapidamente l'equilibrio
- In questo caso, la co-contrazione stabilizzerebbe l'articolazione
- Ciò non sarebbe sufficiente se la perturbazione in una direzione fosse troppo rapida, ed in questo caso:
 - I muscoli che normalmente spingerebbero nella stessa direzione vengono accorciati all'improvviso, vedendo ridotta la loro efficienza
 - I muscoli che invece ci riporterebbero in equilibrio vengono allungati incrementando la loro efficacia
- Quando un arto viene perturbato, il reintegro delle forze è assicurato anche dalle proprietà intrinseche dei muscoli
- Il SNC utilizza in modo vantaggioso le relazioni intrinseche forza-lunghezza e forza-velocità per produrre una forza resistiva che si oppone a perturbazioni improvvise
- Quando l'articolazione viene sottoposta a una perturbazione, lo stiramento dell'estensore e l'accorciamento del flessore, provoca lo sviluppo di un elevato momento di forza netto che si oppone alla perturbazione
- Questi effetti sono molto più veloci di qualsiasi riflesso

149

Dimensioni del muscolo e forza

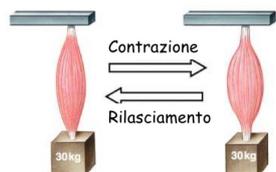


- Le dimensioni di un muscolo influenzano il suo picco di forza e la sua velocità di accorciamento massimale
- Sezione trasversa maggiore > picco di forza
- Lunghezza maggiore > gamma di movimento
- Lunghezza maggiore > velocità di accorciamento superiore (a parità di velocità di accorciamento > maggiore forza)

150

Contrazione isometrica

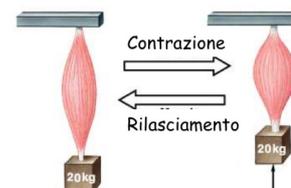
- Quando il carico è superiore alla tensione che il muscolo può sviluppare
- Il muscolo si contrae e sviluppa tensione, stira l'elemento elastico in serie (tendine), ma non si accorcia, perché la tensione sviluppata non è sufficiente a spostare il carico



151

Contrazione isotonica

- Quando la forza sviluppata dall'elemento contrattile è in grado di vincere la forza esercitata dal carico, l'elemento contrattile si accorcia e il carico viene spostato



152

"macchine" muscoloscheletriche

- Scheletro e muscoli lavorano insieme come un sistema di leve
- I muscoli possono solo accorciarsi in seguito a contrazione, e non possono allungarsi in modo attivo
- Una forza esterna è necessaria per far allungare un muscolo dalla sua posizione di riposo
- Set di muscoli antagonisti provvedono a generare queste forze

153

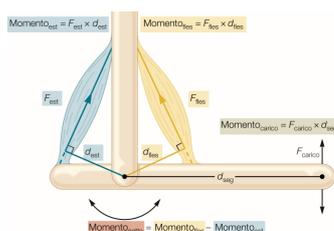
Movimento



154

Sistema di leve

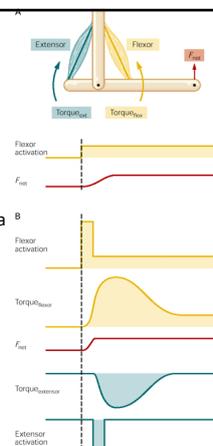
- L'azione di un muscolo a livello di un'articolazione a cardine dipende dal suo orientamento anatomico rispetto al centro di rotazione
- *Momento di forza = forza che fa ruotare un'articolazione*
- Il momento di forza dipende dal braccio del momento di forza
- Braccio del momento di forza = distanza più breve tra la linea di trazione del muscolo e il centro dell'articolazione



155

Azione di agonisti e antagonisti

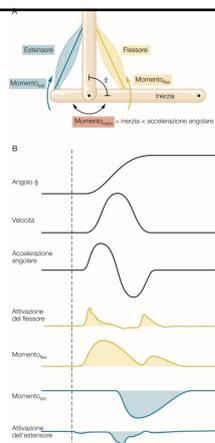
- La capacità di un muscolo di sviluppare un momento di forza è limitata dalla velocità con cui l'attivazione dei motoneuroni si traduce in forza contrattile
- Il SNC per aumentare il momento di forza più rapidamente genera una raffica iniziale di scarica più intensa sull'agonista
- Il tempo di decadimento della forza contrattile non è però altrettanto veloce e bisogna evitare che la forza prodotta superi il livello richiesto
- Problema risolto attivando l'antagonista dopo l'agonista
- Il momento di forza negativo compensa l'eccessivo sviluppo di forza nell'antagonista
- Rigidezza dell'articolazione: co-contrazione



156

Azione di agonisti e antagonisti

- Movimenti ballistici
- Richiede una forza netta uguale ed opposta per produrre la fase di accelerazione e decelerazione
- Flessori ed estensori vengono attivati in successione
- A causa del lento decadere della forza contrattile, la forza prodotta dall'antagonista può produrre iper-compensazione
- La terza fase di attività, dell'agonista, serve a bloccare l'estensione nel punto predeterminato
- Chiamato anche pattern trifasico



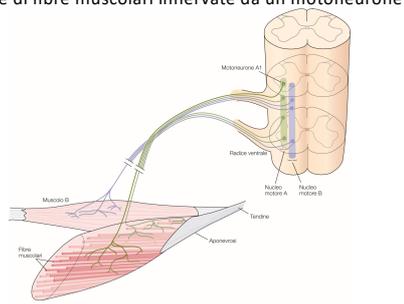
157

Unità motorie

158

Unità motorie

L'insieme di fibre muscolari innervate da un motoneurone



159

Unità motorie

- Motoneurone + le fibre muscolari che innerva
 - ...poche fibre muscolari (e.g. muscoli extraoculari)
 - ...centinaia di fibre (e.g. muscoli intrinseci della mano)
 - ...migliaia di fibre (e.g. muscoli del tronco e degli arti)
- Unità motorie più piccole determinano un controllo più fine

160

“Motor Fovea”

- Il rapporto tra il motoneurone alfa e le fibre che innerva determina il grado di precisione del movimento controllabile tramite quel muscolo
 - Rapporto alto (1:150) = contrazione di muscoli grandi
 - Rapporto basso (1:10) = contrazione di muscoli piccoli per movimenti fini
- La natura del “Motor Homunculus” dipende dal numero di motoneuroni alfa necessari ad innervare i muscoli nelle varie regioni del corpo

161

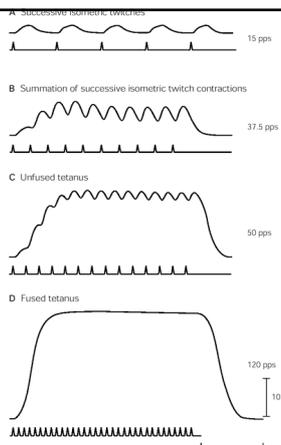
L'attività delle unità motorie

- Legge tutto o nulla (Bowditch's Law) per quanto riguarda le unità motorie
 - Si applica alle singole unità motorie e non a tutto il muscolo
 - Si basa sulla differenza tra potenziale graduato e potenziale d'azione (Con stimolazione sopra soglia l'unità motoria o è attiva completamente o non lo è affatto)
 - Se il potenziale è sufficiente a generare un potenziale d'azione, esso viaggerà lungo il motoneurone alfa e tutte le fibre da esso innervate si contrarranno (**scossa**)

162

Frequenza

- La codifica di frequenza si riferisce al numero di potenziali d'azione per unità di tempo
- I motoneuroni attivi possono scaricare a frequenze più elevate per generare tensioni maggiori



163

Tetano

- Il potenziale d'azione permette la liberazione di Ca^{2+}
- La liberazione di Ca^{2+} è molto rapida
- Occorrono però 20-50ms perché si completi l'attivazione dei filamenti sottili e si abbia la trasformazione dei ponti trasversali
- Nel frattempo la concentrazione di Ca^{2+} si riduce per via di meccanismi di riassorbimento
- Dopo 80-200ms la forza contrattile si esaurisce
- La forza generata da un potenziale d'azione è relativamente piccola perché gli ioni Ca^{2+} vengono liberati in piccola quantità e persistono nel citoplasma per tempi brevi -> non si attivano tutti i siti di legame dell'actina
- L'insorgere di altri potenziali d'azione permette lo stabilirsi di un maggior numero di ponti trasversali
- Maggiore frequenza = maggiore forza
- Fino a raggiungere una condizione caratterizzata dall'attivazione prolungata di tutti i siti di legame e lo sviluppo di una forza priva di fluttuazioni
- La fusione delle singole scosse muscolari viene detto tetano

164

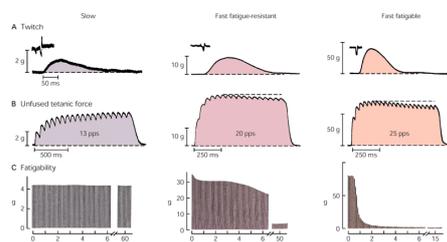
Fatica

- Quando le fibre vengono attivate ripetutamente le riserve energetiche si esauriscono
 - Si produce meno forza
 - Si riduce la velocità di incremento della forza
- Quando affaticate, i ponti actina-miosina impiegano più tempo per rilasciarsi, perché questo è un processo attivo che richiede ATP

165

Tipi di fibra

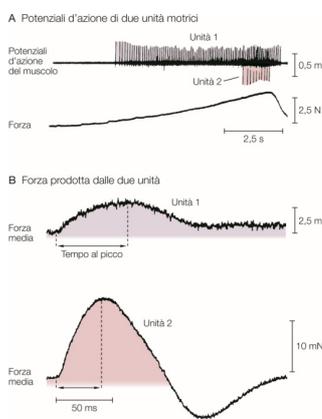
- Ogni tipo di motoneurone innerva 1 solo tipo di fibra
 - Lente (type I)
 - Intermedie (rapide resistenti alla fatica) (type IIa)
 - Rapide (rapide suscettibili alla fatica) (type IIb)



166

Reclutamento

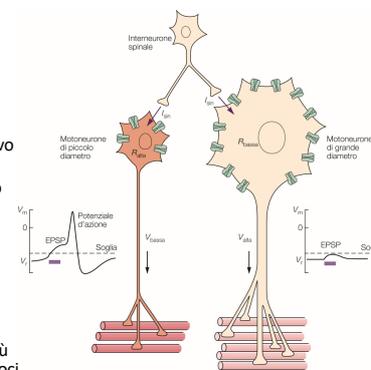
- L'evoluzione temporale della forza espressa dipende dalla sommazione dell'attività di diverse unità motorie
- Ogni unità motoria è caratterizzata da dinamiche temporali diverse e dalla forza massima esercitabile
- Le unità motrici che generano bassi livelli di forza vengono reclutate prima di quelle che producono livelli di forza elevati



167

Reclutamento

- "Principio della dimensione"
 - Neuroni grandi hanno soglia più alta e quindi un reclutamento tardivo
 - I neuroni più grandi tipicamente innervano fibre di tipo 2, le quali esercitano più forza
 - I neuroni più grandi innervano più fibre, tipicamente quindi, i muscoli più grandi
 - I neuroni più grandi hanno anche assoni più grandi e quindi più veloci

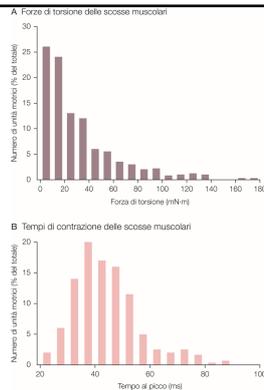


168

Ordine di reclutamento

- L'ordine di reclutamento in funzione della dimensione dei motoneuroni svolge due importanti funzioni:
 - Minimizza lo sviluppo della fatica in quanto consente di utilizzare per la maggior parte del tempo le fibre muscolari più resistenti
 - Gli incrementi di forza sono proporzionali al livello di forza sinaptica al quale le singole unità motrici sono sottoposte
- Nel corso di compiti di precisione (bassi livelli di forza) il reclutamento casuale di unità suscettibili a fatica comprometterebbe l'esecuzione del compito

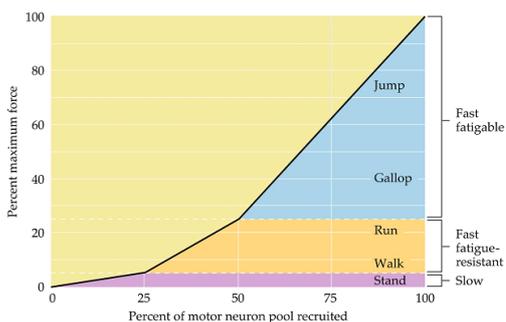
169



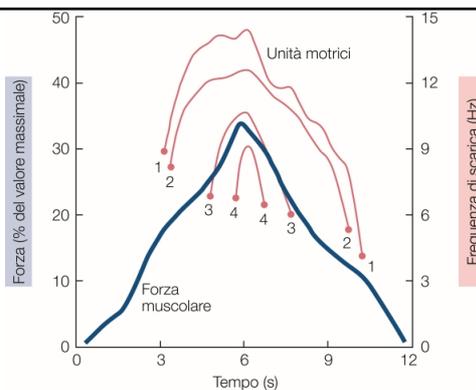
Variabilità delle proprietà delle unità motrici

170

Reclutamento dei diversi tipi di fibre



171

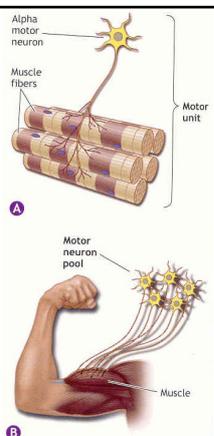


La forza muscolare può essere regolata variando il numero di unità motrici attive e la frequenza di scarica di queste unità motrici

172

Gradazione della forza

- 2 meccanismi neurali
 - Frequenza - Sommazione temporale
 - Reclutamento - Sommazione spaziale



173

Sommazione spaziale Vs. temporale

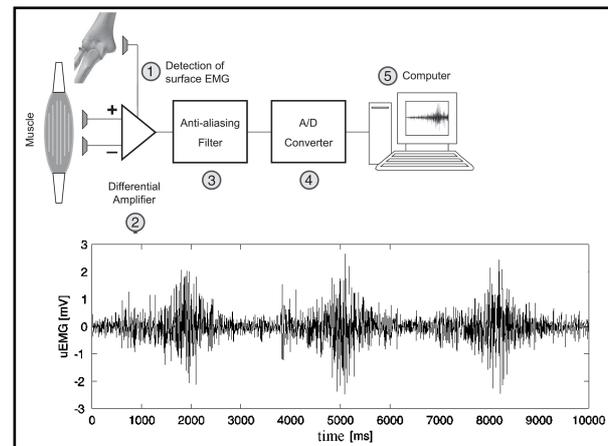
- Reclutamento Vs. frequenza
 - Il controllo dei muscoli più piccoli è principalmente basato sulla frequenza
 - Il controllo dei muscoli più grandi, maggiormente sul reclutamento

174

Elettromiografia

- Ogni potenziale d'azione in un motoneurone attiva in modo sincrono centinaia di fibre muscolari
- Tale segnale elettrico può essere misurato anche in superficie
- Quando è necessario sviluppare forza molte unità motorie rispondono in modo asincrono, sovrapponendosi e generando il classico segnale elettromiografico

175



176

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio
4

177

Circuiti spinali, riflessi e loro modulazione

178

Movimento e postura

- Il movimento e la postura dipendono da:
 - Azioni riflesse, coordinate nel midollo spinale
 - Azioni volontarie, controllate dai centri superiori

179

Riflessi

- Risposte motorie involontarie attivate da stimoli specifici, che possono essere modulate dai centri superiori
- Il circuito neuronale alla base dei riflessi è l'arco riflesso, formato da:
 - fibre afferenti sensitive (neuroni sensitivi primari)
 - centri di integrazione nel midollo spinale
 - fibre efferenti motorie (motoneuroni alfa)

180

Introduzione ai riflessi

- Sherrington: i riflessi sono le unità di base dei movimenti
- Sequenze complesse di movimenti possono essere prodotte mettendo insieme gruppi di riflessi
- Si è visto però che un gran numero di movimenti coordinati possono essere iniziati anche in assenza di stimolazione sensoriale
- Come ad esempio diverse forme di schemi locomotori possono essere attivati in assenza di segnali sensitivi
- I riflessi hanno comunque un ruolo essenziale nella caratterizzazione dell'attività motoria

181

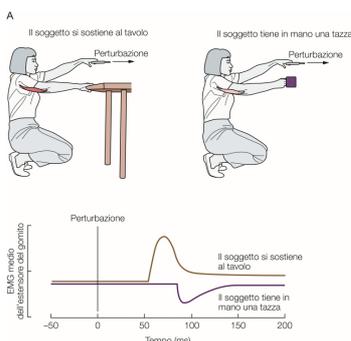
Riflessi e SNC

- I riflessi sono risposte rapide ed automatiche agli stimoli
- I riflessi sono integrati da comandi motori generati dal SNC al fine di produrre movimenti che si adattino alle condizioni ambientali
- Il SNC usa le informazioni provenienti da un gran numero di recettori sensitivi per generare nei muscoli schemi di attività corretti ed adeguati

182

Modulazione dei riflessi

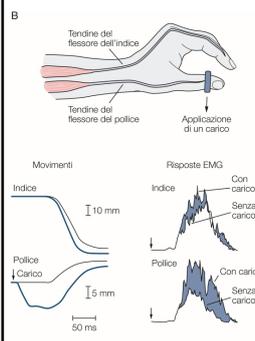
- Le risposte riflesse sono spesso complesse e possono cambiare a seconda del compito che si sta eseguendo
- La perturbazione del braccio provoca una risposta riflessa eccitatoria nell'estensore controlaterale per impedire che il corpo si sposti in avanti
- Lo stesso stimolo provoca inibizione nello stesso muscolo se si rende necessario stabilizzare un oggetto



183

Modulazione dei riflessi

- L'applicazione di un carico al pollice durante l'esecuzione di tapping ritmico dell'indice con il pollice provoca una risposta riflessa in entrambi i muscoli
- Il movimento aggiuntivo dell'indice fa sì che il movimento possa essere eseguito in modo accurato



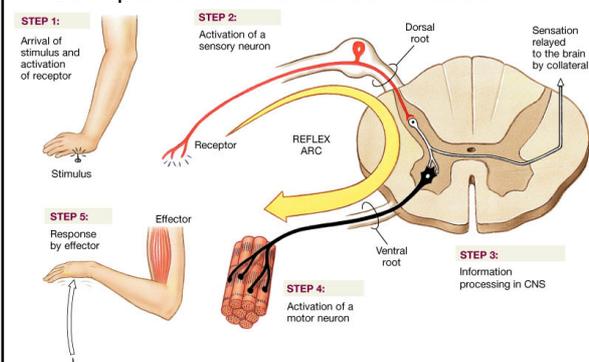
184

Arco riflesso

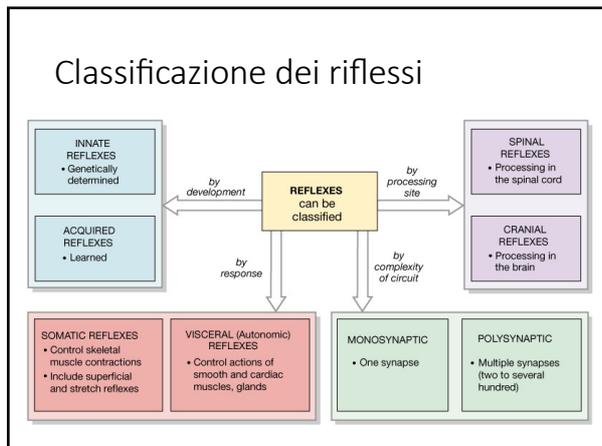
- Circuiteria di un riflesso spinale
- 5 stadi
 - Arrivo di uno stimolo e attivazione di un recettore
 - Attivazione di un neurone sensoriale
 - Processamento dell'informazione
 - Attivazione di un motoneurone
 - Risposta di un effettore

185

Componenti di un arco riflesso



186

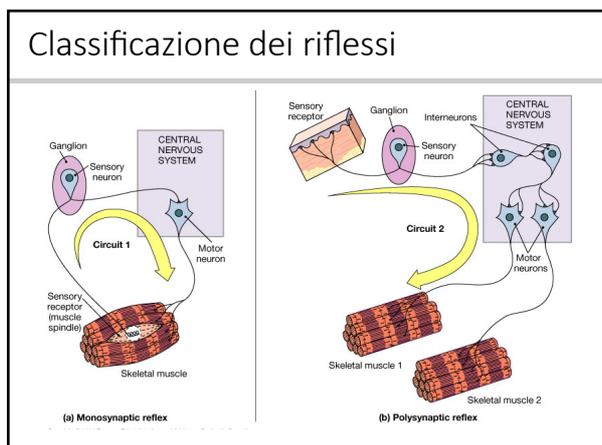


187

Classificazione dei riflessi

- Riflessi monosinaptici**
 - Il neurone sensoriale contrae sinapsi direttamente con il motoneurone
- Riflessi polisinaptici**
 - Almeno un interneurone tra l'afferenza sensoriale e l'efferenza motoria
 - Intervallo temporale più lungo tra stimolo e risposta

188



189

Riflessi monosinaptici: il riflesso da stiramento

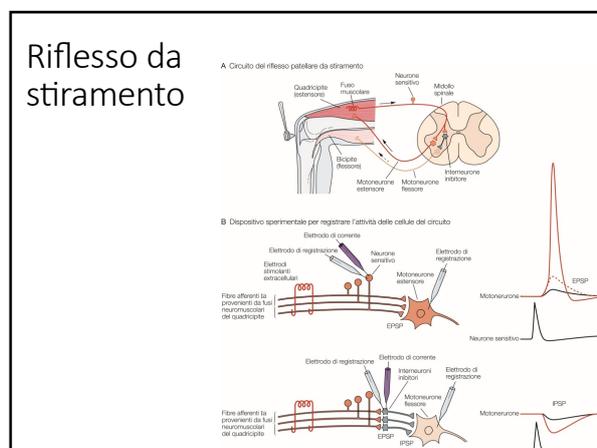
- Monitora automaticamente la lunghezza e tono dei muscoli scheletrici
- I recettori sono i fusi neuromuscolari
- Mediato da:
 - Fibre afferenti di tipo Ia
 - Interneuroni inibitori di tipo Ia
- Funzione: protezione del muscolo da eventi improvvisi che producono stiramento del muscolo
- Aumentato nell'animale decerebrato

190

Riflesso da stiramento

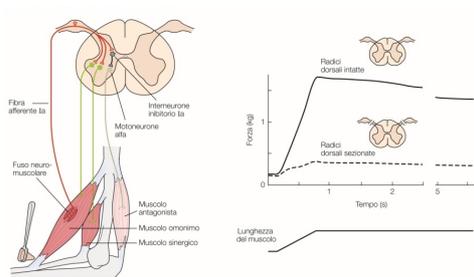
- Riflesso monosinaptico
- Connessione diretta tra neurone sensitivo e motoneurone
- Stiramento del tendine -> stiramento quadricipite -> neuroni afferenti (sensitivi) segnalano cambiamento di stato
 - Attivazione degli estensori tramite sinapsi eccitatoria diretta sul motoneurone
 - Inibizione indiretta dei flessori tramite gli interneuroni

191



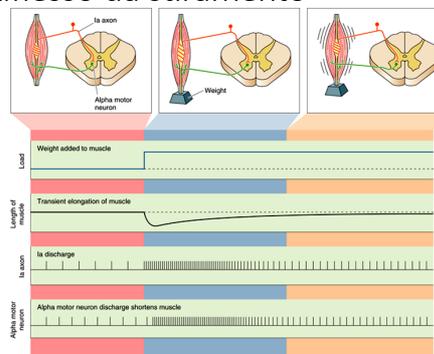
192

Riflesso da stiramento



193

Riflesso da stiramento



194

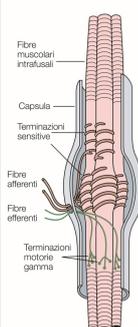
Fuso neuromuscolare

- Posto in parallelo alle fibre muscolari
- Segnala la lunghezza del muscolo e la velocità di variazione della lunghezza
- Cambiamenti di lunghezza sono direttamente associati con cambiamenti di angolo in un'articolazione, e quindi contribuiscono alla funzione propriocettiva
- Ogni fuso ha 3 componenti principali
 - Fibre intrafusali specializzate
 - Terminazioni sensoriali, mielinizzate di ampio diametro, che originano dalle regioni centrali
 - Terminazioni motorie, mielinizzate di piccolo diametro, che innervano le regioni polari

195

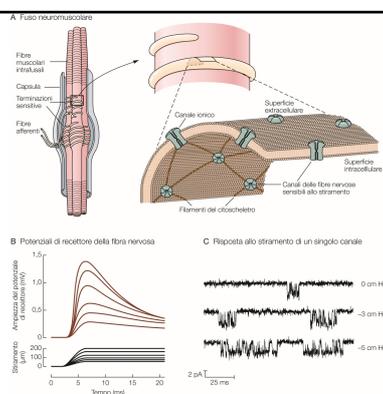
Fibre intrafusali

A Fuso neuromuscolare



- Le regioni centrali non sono contrattili
- Le terminazioni sensoriali si avvolgono intorno alla regione centrale e rispondono allo stiramento di queste fibre
- I motoneuroni Gamma innervano le regioni polari che sono contrattili
- La contrazione delle fibre intrafusali stira la regione centrale da entrambi i lati, cambiando quindi la sensitività delle fibre sensoriali

196



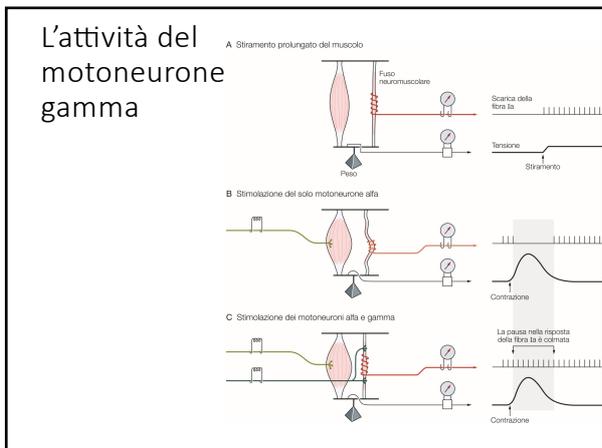
La propriocezione è mediata principalmente dal fuso neuromuscolare

197

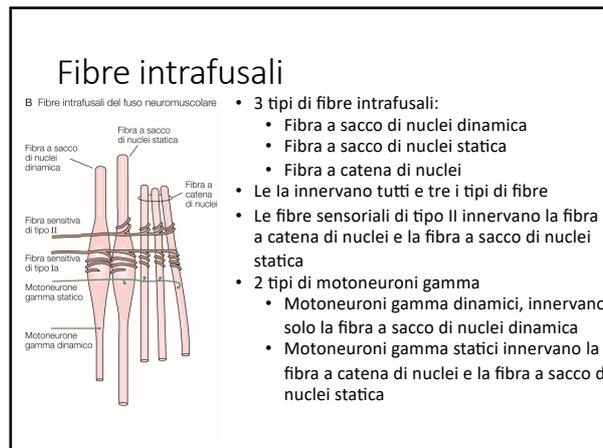
Motoneurone Alfa/Gamma

- La contrazione muscolare allenta la tensione sul fuso, al punto da renderlo incapace di segnalare cambiamenti della sua tensione
- Quando l'alfa è stimolato, la scarica delle fibre sensoriali del fuso mostrano una caratteristica pausa durante la contrazione
- Quando il gamma e l'alfa sono attivati insieme non c'è questa pausa
- L'attivazione del gamma permette alle fibre intrafusali di mantenersi nel loro range ottimale di funzionamento per tutte le lunghezze del muscolo

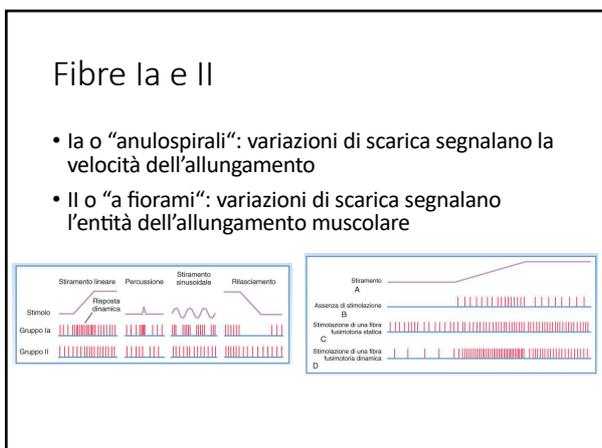
198



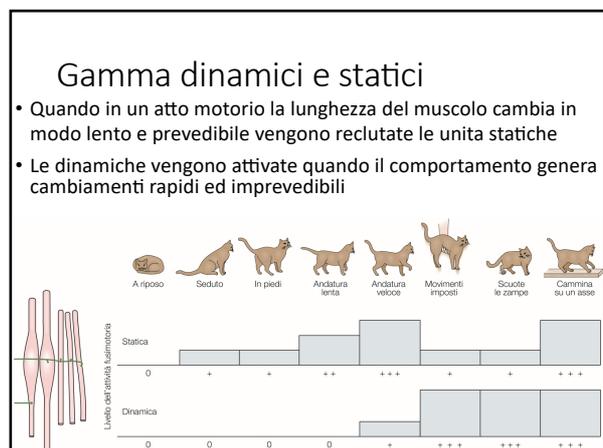
199



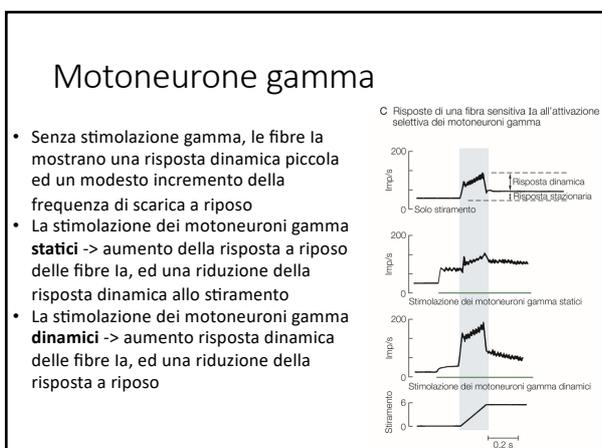
200



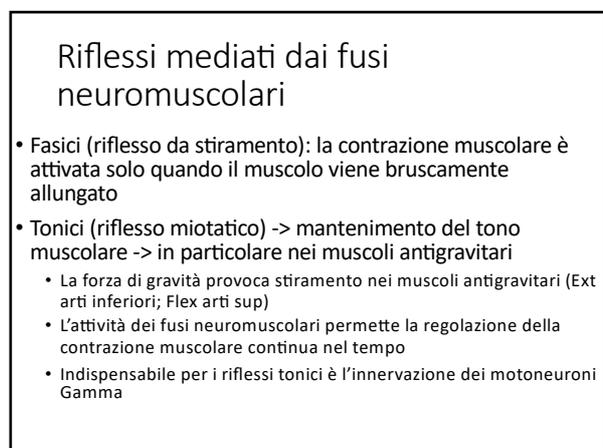
201



202



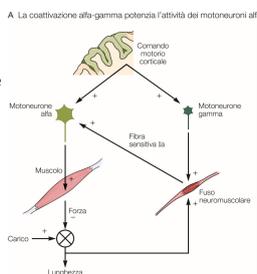
203



204

Circuiteria Alfa/Gamma

- La co-attivazione di alfa e gamma da parte di un comando motorio permette al feedback proveniente dal fuso di rinforzare l'attività dell'alfa
 - Un carico sull'articolazione altera la lunghezza del muscolo indipendentemente dalla forza generata
 - L'input del fuso sull'alfa compensa per la perturbazione
- Essenziale per produrre un movimento di una certa ampiezza senza sapere quanta forza è necessaria



205

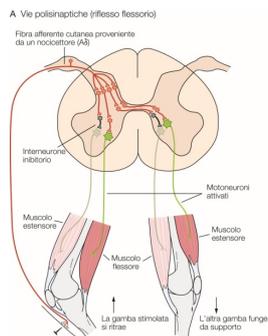
Circuiteria Alfa/Gamma

- In assenza di movimento è presente una scarica "basale" discendente dalla formazione reticolare sui gamma
- I gamma attivano gli alfa attraverso fusi neuromuscolari -> **tono muscolare**
- L'anello gamma -> fuso -> alfa -> muscolo viene chiamato gamma loop o ansa gamma

206

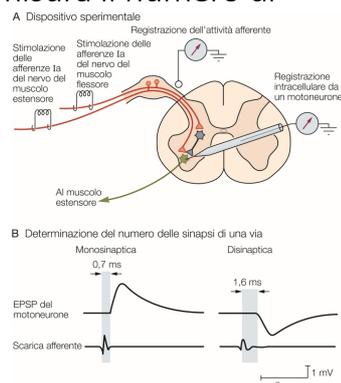
Riflessi polisinpatici: riflesso flessorio ed estensorio crociato

- Coinvolge un pool di interneuroni
- I recettori sensoriali sono i nocicettori
- L'intensità e la durata del riflesso dipende dall'intensità dello stimolo
- Riflesso a distribuzione intersegmentale
- Richiede inibizione reciproca
- Funzione: protezione del corpo e aggiustamento posturale



207

Come si misura il numero di sinapsi?



208

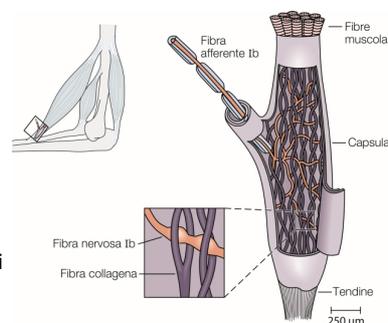
Riflessi polisinpatici: Riflesso miotatico inverso

- Recettori: organi tendinei di Golgi
- Fibre afferenti (Ib) dagli organi tendinei di Golgi
 - inibiscono, attraverso interneuroni inibitori (Ib), i motoneuroni Alfa, che innervano lo stesso muscolo
 - attivano, attraverso interneuroni eccitatori, i motoneuroni Alfa del muscolo antagonista
- Sviluppo di tensione nel muscolo -> Rilasciamento del muscolo -> funzione di protezione

209

Organo del Golgi

- Posto in serie al muscolo
- Quando l'organo del Golgi viene stirato, gli assoni afferenti sono compressi dalla fibre di collagene e la loro frequenza di scarica aumenta



210

Interneurone Ib

- Stimolazione delle fibre Ib afferenti dal Golgi provoca inibizione di- o tri-sinaptica dei motoneuroni del muscolo omonimo (inibizione autogena)
- L'azione delle fibre Ib è complessa in quanto gli interneuroni Ib hanno una estesa convergenza di input
 - Fibre Ia
 - Fibre dai recettori cutanei
 - Fibre provenienti dalle articolazioni
 - Afferenze eccitatorie ed inibitorie dalle vie discendenti
- Connessione estesa con molti motoneuroni che innervano muscoli con azione su articolazioni diverse
- Le connessioni afferenti dal Golgi fanno parte di una rete riflessa che regola i movimenti di tutto l'arto

211

Organo del Golgi

- Originariamente era considerato avere solo una funzione protettiva, prevenendo danni al muscolo
- Si credeva si attivasse solo in presenza di una tensione elevata
- Sembra invece segnalare cambiamenti sottili nella tensione del muscolo, segnalando con precisione lo stato di contrazione del muscolo
- La convergenza di input afferenti permette precisione nel controllo spinale di attività motorie fini

212

Tabella 35-1 Classificazione delle fibre sensitive del muscolo

Tipo	Fibre	Recettori	Sensibilità
Ia	12-20 µm, mieliniche	Terminazioni primarie del fuso neuromuscolare	Lunghezza e velocità di variazione della lunghezza del muscolo
Ib	12-20 µm, mieliniche	Organi tendinei del Golgi	Tensione del muscolo
II	6-12 µm, mieliniche	Terminazioni secondarie del fuso neuromuscolare	Lunghezza del muscolo (modesta sensibilità alla velocità di allungamento)
III	6-12 µm, mieliniche	Terminazioni non fusali	Pressione profonda
IV	2-6 µm, mieliniche	Terminazioni nervose libere	Dolore, stimoli chimici e termici (importanti per la risposta fisiologica all'esercizio fisico)
	0,5-2 µm, non mieliniche	Terminazioni nervose libere	Dolore, stimoli chimici e termici

Classificazione delle fibre sensitive del muscolo

213

Coordinazione di gruppi di muscoli

- Le fibre Ia provenienti dal muscolo eccitano
 - motoneuroni che innervano quel muscolo (connessioni omonime)
 - motoneuroni dei muscoli che hanno azioni meccaniche simili (connessioni eteronime) – muscoli sinergici
- Segnali discendenti possono usare questi raggruppamenti funzionali di motoneuroni per facilitare la coordinazione dei movimenti

214

Modulazione dei riflessi da parte del SNC

- 3 possibili siti di modulazione dei riflessi
 - Motoneurone alfa
 - Interneuroni nei circuiti dei riflessi
 - Terminali presinaptici delle fibre afferenti

Aumento prodotto dal segnale tonico in ingresso

215

Segnali discendenti

- Un solo comando, due effetti
 - Contrazione agonista (comando centrale)
 - inibizione antagonista
- Un solo comando, altri due effetti
 - Inibizione dell'interneurone Ia
 - Co-contrazione, utile a stabilizzare un'articolazione

216

Cellule di Renshaw

B Cellula di Renshaw

- Interneuroni inibitori che esercitano azione inibitoria ricorrente sui motoneuroni
- Sono eccitati da collaterali dell'assone del motoneurone
- Feedback negativo – regola eccitabilità e stabilizza la frequenza di scarica
- Invisano collaterali ai motoneuroni dei muscoli sinergici e agli interneuroni inibitori dei muscoli antagonisti
- I segnali discendenti sulle cellule di R. quindi regolano l'eccitabilità di tutti i motoneuroni di un articolazione

217

Cellule di Renshaw

B Cellula di Renshaw

- Facilitazione dell'interneurone di Renshaw: genera asincronia di attivazione delle unità motorie per movimenti di inseguimento e graduali
- Inibizione dell'interneurone di Renshaw: genera sincronia di attivazione delle unità motorie nei movimenti ballistici ed esplosivi

218

Convergenza sul motoneurone

- 5000-10000 sinapsi su un motoneurone
- Suddivise in 4 gruppi principali:
 - Fasci discendenti da centri superiori
 - Afferenze dai propriocettori
 - Afferenze dagli esteroceettori
 - Neuroni inibitori segmentali (Renshaw)

219

Controllo attività ritmica e deambulazione

220

Attività ritmica

- Masticazione
- Deglutizione
- Respirazione
- Deambulazione

221

Deambulazione

- Nel corso dell'evoluzione sono comparsi diversi modi di locomozione
 - Nuoto
 - Strisciare
 - Volo
 - Cammino
- Tutte queste forme hanno in comune la caratteristica di basarsi su movimenti ritmici ed alternati di tutto il corpo e delle sue appendici
- Azione stereotipata e quindi controllata in modo automatico da centri del SNC di livello relativamente basso
- La locomozione avviene comunque in contesti sempre nuovi ed imprevedibili e per questo motivo la locomozione deve poter essere adattata sulla base di informazioni sensoriali

222

Isolare le componenti necessarie alla generazione del cammino

- Preparati spinali
 - Sezione a livello toracico basso per isolare i circuiti spinali degli arti inferiori
 - Movimenti locomotori su piattaforma mobile
- Preparati decerebrati
 - Sezione del tronco dell'encefalo
 - Coordinazione delle 4 zampe su piattaforma mobile

223

Attività ritmica del cammino

- Sezione delle radici dorsali determina un pattern di contrazione alternata di flessori ed estensori
- Ipotesi di due semi-centri che si inibiscono reciprocamente

224

Inibizione reciproca nei circuiti spinali

- Stimolazione delle fibre afferenti del riflesso flessorio (ARF) evoca una breve sequenza ritmica di attività dei flessori ed estensori
- Inibizione reciproca attraverso interneuroni presenti nella regione intermedia del midollo

225

4 conclusioni

- Strutture supraspinali non sono necessarie per la generazione del pattern motorio basilare del passo
- La ritmicità del passo è prodotta da circuiti neurali contenuti a livello spinale
- I circuiti spinali possono essere attivati dai segnali discendenti tonici
- Le reti spinali che determinano il pattern non hanno bisogno di input sensoriale ma sono comunque influenzati in modo importante dall'input propriocettivo

226

La Lampreda nuota eseguendo una serie di contrazioni muscolari che si succedono come un'onda lungo un lato del corpo e che sono sfasate di 180 gradi rispetto a una serie simile di contrazioni muscolari che si susseguono anch'esse come un'onda

227

Generatori centrali di schemi motori (GCS)

- L'attività di ogni rete segmentale viene avviata da assoni glutammatergici provenienti dalla formazione reticolare
- Inteneuroni eccitatori attivano i motoneuroni
- Inteneuroni inibitori
 - I: attraversano la linea mediana e inibiscono tutti i neuroni dell'altro lato
 - L: inibiscono gli interneuroni inibitori I ipsilaterali

228

Schemi di contrazione dei muscoli delle gambe

- 4 fasi del ciclo del passo
 - Oscillazione
 - Flessione
 - Estensione 1
 - Appoggio
 - Estensione 2 – muscoli si allungano mentre si contraggono per via del peso dell'animale (fase eccentrica)
 - Estensione 3 (fase concentrica)

229

Regolazione del cammino ad opera delle afferenze sensoriali

- Il cammino seppur automatico non è necessariamente stereotipato
- I mammiferi usano i segnali afferenti per adeguare gli schemi locomotori alle variazioni del terreno ed eventi inattesi
 - Propriocettori: situati nei muscoli ed articolazioni, sono attivati dai movimenti del corpo e sono implicati nella regolazione automatica del cammino
 - Esterocettori: situati sulla cute, hanno la funzione di adeguare il cammino agli stimoli esterni

230

Segnali propriocettivi

- Nei gatti spinalizzati o decerebrati, la frequenza del cammino dipende dalla velocità della piattaforma mobile
 - In particolare regola la durata della fase di appoggio
 - La fase di oscillazione rimane relativamente costante

231

Transizione tra appoggio e oscillazione

- Dipende da informazioni relative all'angolo dell'anca
- Nei gatti decerebrati e immobilizzati i movimenti oscillatori dell'articolazione dell'anca generano uno schema locomotorio fittizio nei motoneuroni dei muscoli estensori e flessori
- Lo stiramento un flessore durante il cammino provoca l'inibizione dell'estensore ed un anticipo dell'attività del flessore
- Effetto prodotto dai fusi neuromuscolari

232

Ruolo dei segnali a feed-back

- L'inizio della fase di oscillazione è controllata dai segnali di feedback
- Stimolazione delle afferenti Ib degli estensori inibisce i flessori ipsilaterali e prolunga gli estensori ipsilaterali
- I flessori contralaterali non vengono influenzati
- Ritardo inizio fase oscillazione

233

Ruolo dell'organo del Golgi

- Fornisce informazioni sul carico applicato alla gamba
- Azione eccitatoria durante il cammino opposta a quella inibitoria a riposo
- La conseguenza è che la fase di oscillazione non comincia finché la gamba non è privata del carico e le forze generate dagli estensori non sono diminuite sensibilmente

234

Tre vie eccitatorie agli estensori

- Le fibre sensitive degli estensori eccitano i motoneuroni di questi muscoli attraverso tre vie:
 - Vie monosinaptiche delle fibre Ia
 - Vie disinaptiche delle fibre Ia e Ib
 - Vie polisintaptiche delle fibre Ia e Ib
- Queste vie aumentano l'attività dei motoneuroni degli estensori nella fase di appoggio e assicurano il mantenimento della loro attività quando viene applicato un carico
- Fondamentale per carichi inattesi

235

Segnali discendenti

- Avvio della locomozione e adeguamento del passo è determinato da segnali dal tronco e dalla corteccia motrice
 - Regione Locomotoria Mesencefalica (RLM) e ritrasmessi attraverso la Formazione Reticolare Mediale (FRM)
 - Il cervelletto riceve dalla periferia tramite la via spinocerebellare e dai GCS, e attraverso nuclei del tronco adeguava il passo
 - I segnali visivi passano dalla corteccia motoria

236

Regione Locomotoria Mesencefalica

- L'aumento della stimolazione in RLM altera la frequenza del passo
- Dal trotto al galoppo, nei movimenti degli arti posteriori, flessioni ed estensioni diventano simultanee

237

Controllo visivo

- L'attività dei neuroni in corteccia motoria è modulata da informazioni visive
- Tale attività è associata a modificazioni locali nelle attività muscolare, allo scopo di evitare un ostacolo

238

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

5

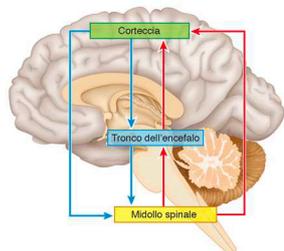
239

Vie discendenti

240

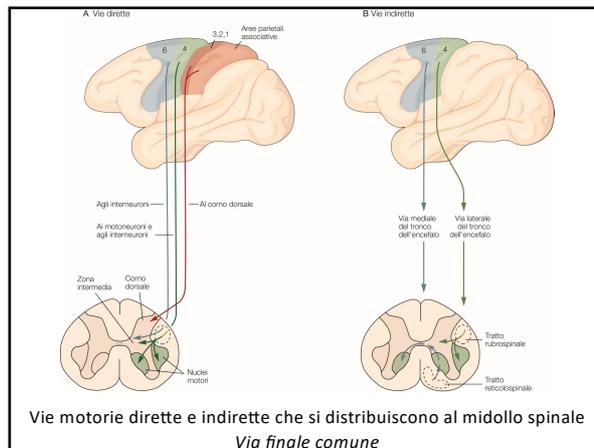
Vie discendenti

- Le aree motorie possono influenzare i circuiti spinali
 - Direttamente
 - Tramite le vie discendenti del tronco encefalico



Organizzazione gerarchica delle vie discendenti e vie di retroazione. Le vie discendenti sono indicate in blu. Notare l'esistenza di vie parallele, dirette e indirette, che connettono la corteccia cerebrale con il midollo spinale. Le vie di retroazione sono indicate in rosso. Queste vie servono ad informare i centri gerarchicamente superiori sul livello funzionale dei centri inferiori.

241

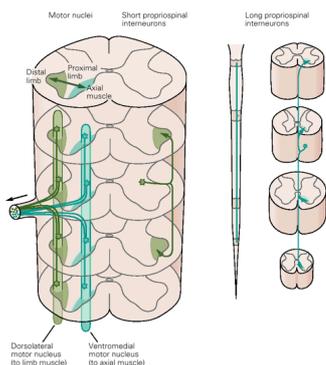


Vie motorie dirette e indirette che si distribuiscono al midollo spinale
Via finale comune

242

Circuiti spinali

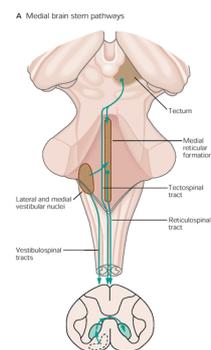
- I nuclei mediali contengono motoneuroni che innervano i muscoli assiali
- I nuclei laterali innervano i muscoli distali e prossimali secondo un gradiente latero-mediale
- I nuclei mediali sono interconnessi tra vari segmenti
- I nuclei laterali sono interconnessi tra un numero minore di segmenti



243

Vie del tronco encefalico

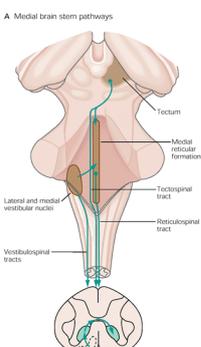
- Vie mediali**
 - Controllo posturale
 - Filogeneticamente antico
 - Discendono nelle colonne ventrali ipsilaterali del midollo spinale
 - Terminano sugli interneuroni e sui neuroni propriospinali nella porzione ventromediale
 - Influenzano i motoneuroni che innervano i muscoli assiali e prossimali
 - Tratto vestibolospinale (mediale e laterale), reticulospinale (mediale e laterale) e tetto-spinale



244

Funzioni vie mediali del tronco

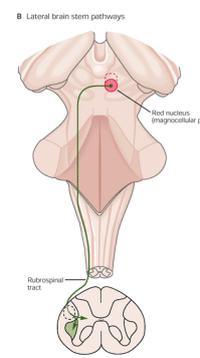
- Vestibolo-spinale**
 - vestibolo-spinale laterale (nucleo di Deiters): ipsilaterale, risposte posturali
 - vestibolo-spinale mediale: riflessi vestibolo-oculari, muscoli del collo e tronco
- Reticolo-spinale**
 - reticolo-spinale mediale (nuclei pontini): ipsilaterale, potenziamento muscoli antigravitari
 - reticolo-spinale laterale (nuclei bulbari): ipsilaterale; inibisce gli antigravitari controbilanciando il sistema reticolare pontino
- Tetto-spinale (collicolo superiore):** contralaterale, movimenti della testa correlati a stimoli visivi



245

Vie del tronco encefalico

- Vie laterali**
 - Tratto rubrospinale
 - Terminano sugli interneuroni nella porzione dorsolaterale
 - > motoneuroni che controllano i muscoli distali degli arti



246

Tratti piramidali

- Originano dalla corteccia cerebrale
 - Terminano sui neuroni sensoriali, interneuroni e motoneuroni
 - Controllo centrale iniziazione del movimento fine
 - Modula i riflessi
 - Filogeneticamente recente
 - Mielinizzazione non completa prima dei 2 anni
- **Tratto corticobulbare**
 - Controllo dei nuclei motori del tronco necessari per il movimento dei muscoli del volto
- **Tratto corticospinale**
 - Controllo dei motoneuroni spinali che innervano i muscoli del tronco e degli arti

247

Tratti piramidali

Pyramidal Tract (voluntary motor) VIII

- Le fibre del TP lasciano la corteccia, passano nella corona ipsilaterale, la capsula interna ed il peduncolo cerebrale, mantenendo una organizzazione somatotopica
- Le fibre del TP che terminano nel tronco, appartengono principalmente al tratto corticobulbare
- Collaterali del TP terminano nei gangli della base, il talamo, il nucleo rosso e la formazione reticolare
- Il 75-90% delle fibre del TP attraversano la linea mediana (decussazione): tratto corticospinale laterale
- Il 10-25% non decussa: tratto corticospinale anteriore (o ventrale) -> Attraverserà la linea mediana al livello delle terminazioni spinali

Legend:
 red: lat. corticospinal tr.
 green: ant. corticospinal tr.
 blue: corticobulbar fibers
 pink: spinal interneurons
 black: spinal motoneurons

248

Capsula interna

249

Decussazione delle piramidi

Labels: Nervi cranici diretti ai muscoli scheletrici, MESENCEFALO, BULBO, Piramidi, Fascio corticospinale laterale, Fascio corticospinale anteriore, MIDOLLO SPINALE, Nervi motori somatici spinali diretti ai muscoli scheletrici.

Text: La maggior parte delle fibre dei fasci corticospinali si incrocia a livello delle piramidi bulbari.

250

Tratto corticospinale (CS)

- Origina dalle cellule piramidali dello stato V della corteccia cerebrale
- 20-24% delle fibre del CS originano dall'area 4
 - 3-4% dalle cellule giganti di Betz
- 30% dall'area 3, 1 e 2
- 30% dall'area 6
- 15% dall'area 5 e 7

Labels: Precentral sulcus, Central sulcus, Layer V cells, Cingulate gyrus, Cingulate motor area, Anterior paracentral gyrus (area 4), Posterior paracentral gyrus (areas 3, 1, 2), Supplementary motor cortex, Premotor cortex, Area 8, Precentral gyrus, Postcentral gyrus, Areas 5, 7.

Small text: Churchill Livingstone: licenziatari e derivati items copyright © 2002 by Churchill Livingstone

251

Tratto CS Anteriore (ventrale)

- **Tratto CS ventrale**
 - Origina dalle aree 6 e 4
 - Controlla il collo ed il tronco
 - Le fibre discendenti terminano bilateralmente
 - Invia collaterali alle vie mediali del tronco

Labels: A) Ventral corticospinal tract, Internal capsule, Reticular and vestibular nuclei, Medial brain stem pathways, Ventral corticospinal tract.

252

Tratto CS laterale

- Tratto CS laterale
 - Origina dalle aree 4, 6, 3, 2, 1
 - Decussazione piramidale
 - Discende nelle colonne dorsolaterali
 - Le fibre discendenti terminano primariamente nella zona intermedia del midollo, e permettono di modificare attivamente i segnali sensoriali

253

Tratto Corticobulbare

- Connessioni monosinaptiche con i motoneuroni nel:
 - Nucleo trigeminale (proiezioni bilaterali)
 - Nucleo facciale (proiezioni bilaterali)
 - Nucleo Ipglosso
- La porzione superiore della faccia riceve assoni da entrambi gli emisferi
- La porzione inferiore, solo fibre controlaterali
- I movimenti degli occhi sono controllati da un sistema diverso

254

Target spinali del tratto CS laterale e anteriore

255

Target spinali del tratto CS laterale

- Progressiva ventralizzazione delle proiezioni discendenti (Lawrence, Kuypers, 1968)
- Essenziale nel controllo fine, indipendente e volontario delle dita - > apprendimento (Porter, Lemon, 1993)
- Le proiezioni sinaptano anche con gli interneuroni nelle lamine intermedie e dorsali
- Le proiezioni mostrano importante divergenza locale (Jankowska, 1992)

256

Connessioni corticospinali

- Regolano l'attività di più muscoli e quindi l'organizzazione di movimenti che coinvolgono più articolazioni

257

Target spinali delle altre vie discendenti

Sezione midollo spinale

Figure 10-5. Schematic diagram of the spinal cord, indicating the locations of the ascending (left) and descending (right) pathways.

258

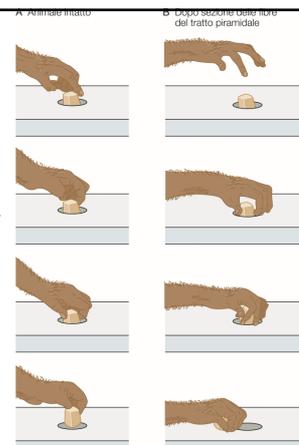
Effetti delle lesioni

- Sintomi positivi e negativi
- Quelli negativi riflettono la perdita di specifiche capacità, normalmente controllate dal sistema danneggiato
 - Ad es. Perdita della forza
- Quelli positivi (fenomeni di rilascio) sono risposte abnormali o stereotipate, spiegate dal rilascio di inibizione tonica dei circuiti neurali che mediano quel comportamento
 - Ad es. Spasticità

259

Lesione delle vie discendenti

- Debolezza controlaterale
- Aumento del tono muscolare (spasticità)
 - Come nella rigidità decerebrata, il riflesso da stiramento è aumentato
- Recupero parziale, con deficit nella velocità e forza del movimento
- Recupero tramite le vie discendenti del tronco dell'encefalo
- Il controllo indipendente delle dita è perso per sempre



260

Diagnosi differenziale della lesione del neurone superiore o inferiore

- Entrambe le condizioni producono debolezza, per via della diminuzione di input neurale ai muscoli, ma con 3 differenze:
- Spasticità
 - Danno della via discendente produce spasticità
 - Danno del motoneurone no
- Atrofia
 - Danno del motoneurone risulta direttamente in denervazione e riduzione della massa muscolare
 - Non avviene per un danno alle vie discendenti
- Distribuzione corporea
 - Danno alle vie discendenti tende ad essere distribuito più diffusamente agli arti o al volto, e spesso affligge gruppi ampi di muscoli, ad esempio i flessori
 - Danno ai motoneuroni tendono a affliggere muscoli in modo discontinuo spazialmente o anche localizzati ad un solo muscolo

261

Controllo volontario del movimento

262

Riflessi

- I circuiti spinali e troncoencefalici organizzano gli schemi elementari di movimento in risposta a stimoli somatosensitivi
- Queste risposte motorie sono relativamente stereotipate ed il loro repertorio è limitato
- Relazione fissa tra stimolo e risposta
- Generano risposte semplici agli stimoli ambientali
- Uno stimolo produce sempre una risposta

263

Movimento volontario

- Le aree motorie della corteccia integrano informazioni visive, propriocettive e di altra natura per produrre movimenti volontari complessi che richiedono pianificazione
- Sono organizzati in funzione dell'esecuzione di compiti diretti ad uno scopo
- Relazione fra stimolo è risposta dipende dall'obiettivo comportamentale
- L'efficacia dei movimenti volontari aumenta con l'esperienza e l'apprendimento
- I movimenti possono essere generati a partire da istruzioni interne
- A livello corticale uno stimolo non deve necessariamente produrre una risposta

264

Equivalenza motoria

A Mano destra *Able was I ere I saw Elba*

B Mano destra (polso immobilizzato) *Able was I ere I saw Elba*

C Mano sinistra *Able was I ere I saw Elba*

D Denti *Able was I ere I saw Elba*

E Piedi *Able was I ere I saw Elba*

265

Trasformazioni sensorimotorie

A Localizzazione della mano e della tazza (coordinate egocentriche)

B Piano del movimento della mano (traettoria verso il punto terminale)

C Determinazione del piano intrinseco (traettoria delle articolazioni)

D Eseecuzione del movimento (forze di torsione delle articolazioni)

Planificazione del movimento → Cinematica inversa → Dinamica inversa

La generazione di un movimento presuppone la traduzione di una localizzazione spaziale (visiva) di un punto in una sequenza di attivazioni muscolari

266

Modelli interni

Rappresentano le relazioni del corpo e del mondo esterno
Ovvero l'effetto di un movimento sulla ri-afferenza sensoriale

267

Feed-back e feed-forward

- Il controllo a FF si basa sull'anticipazione del segnale di ingresso
- Nel controllo a FB, segnali dai recettori vengono confrontati con un segnale di riferimento
- Un comparatore verifica l'errore ed applica una correzione motoria

A Controllo a feed-forward

B Controllo a feedback

268

Feed-back e feed-forward

- Le risposte anticipatorie prima dell'impatto, sono costituite dalla coattivazione del bicipite e tricipite, oltre che dei muscoli che agiscono sul carpo
- Dopo l'impatto si ha una risposta a feed-back di ulteriore coattivazione

269

Mappe motorie

270

Fritz e Hitzig 1870

- Flourens:
 - 'signs of will and consciousness of sensations disappear, while nevertheless, by stimuli coming from the outside, quiet engine-like movements could be produced in all parts of the body'.
 - 'the cerebral hemispheres were not the seat of the immediate principle of muscular movements but only the seat of volition and sensation'
- Fritz e Hitzig:
 - 'A part of the convexity of the hemisphere of the brain of the dog is motor . . . another part is not motor. The motor part, in general, is more in front, the non-motor part more behind. By electrical stimulation of the motor part, one obtains combined muscular contractions of the opposite side of the body.'
- Fritsch e Hitzig quindi sollevarono tre questioni:
 - L'eccitabilità degli emisferi
 - La localizzazione delle funzioni
 - Relazione tra l'attività degli emisferi ed i principi di azione muscolare

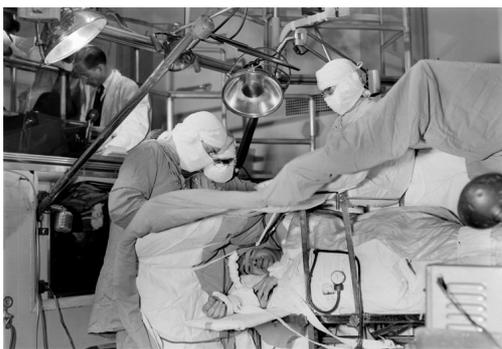
277

Ferrier 1874

- Ferrier estese i lavori di Fritz e Hitzig:
- Stimolazione della corteccia produce movimenti specifici che quindi esiste una mappa motoria ad organizzazione topografica in corteccia
- F&H: brevi impulsi di corrente, ottenendo contrazioni muscolari brevi e localizzate
- Ferrier: stimolazioni lunghe e bifasiche, ottenendo movimenti più complessi ed integrati

278

Penfield



279



280

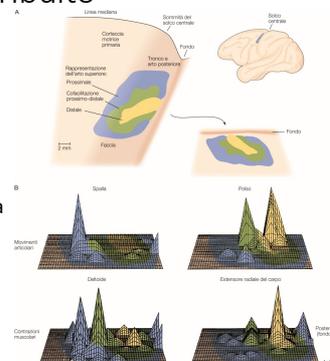
Un codice distribuito

- I primi studi di mappaggio della funzione motoria condussero all'idea che la corteccia fosse un quadro di comando in cui fossero presenti "interruttori" per il controllo individuale dei muscoli o piccoli gruppi di muscoli
- Gli esperimenti di microstimolazione intracorticale indicano che questa visione è incorretta
- La stimolazione a bassa intensità può evocare la contrazione di muscoli isolati, ma lo stesso muscolo può essere attivato da più siti separati
- Molti siti evocano la risposta di più muscoli
- La distribuzione dei terminali assonici dei neuroni corticospinali divergono innervando motoneuroni di diversi muscoli
- Organizzazione concentrica
 - Siti che influenzano muscoli distali sono rappresentati al centro di aree che se stimolate producono anche attivazione di muscoli prossimali, mentre siti di questo anello periferico influenzano solo muscoli prossimali

281

Un codice distribuito

- Molti siti evocano la risposta di più muscoli
- La distribuzione dei terminali assonici dei neuroni corticospinali divergono innervando motoneuroni di diversi muscoli
- Organizzazione concentrica
 - muscoli distali al centro di aree che se stimolate producono anche attivazione di muscoli prossimali
 - L'anello periferico influenza solo muscoli prossimali



282

Stimolazione magnetica corticale

- La stimolazione magnetica della corteccia motoria o a livello cervicale produce contrazione muscolare
- La stimolazione della corteccia motoria attiva le fibre corticospinali producendo una risposta EMG contralaterale a breve latenza

The diagram shows a lateral view of the brain with the motor cortex highlighted in green. Two stimulation sites are indicated: 'Stimulate motor cortex' and 'Stimulate cervical spine'. Below, EMG traces show the response of different muscles: Biceps brachii, Motor cortex, Cervical spine, and Hypothenar muscles. A scale bar indicates 500 µV and 20 ms.

283

Plasticità delle mappe motorie

284

Plasticità delle mappe motorie

- L'organizzazione somatotopica della corteccia motrice non è fissa ma può essere modificata dall'apprendimento e a seguito di lesione cerebrale
- Queste proprietà sono state osservate sia in esperimenti sugli animali che da indagini cliniche su pazienti

285

Plasticità delle mappe motorie

- Rappresentazione delle vibrisse in corteccia motoria del ratto
- Denervazione delle vibrisse (sezione del facciale)
- L'area delle vibrisse provoca movimenti degli arti superiori

Two somatosensory maps of a rat brain are shown. The top map, 'Organizzazione somatotopica normale', shows distinct areas for 'Arto anteriore' (green), 'Vibrisse' (orange), and 'Muscoli peroculari' (blue). The bottom map, 'Organizzazione somatotopica dopo sezione del nervo facciale', shows a significant expansion of the 'Arto anteriore' area into the region previously occupied by the 'Vibrisse' area.

286

Plasticità e addestramento

The figure shows brain maps 'Prima dell'addestramento' and 'Dopo l'addestramento'. A legend indicates: Estensione di un dito (green), Flessione di un dito (orange), Abduzione del polso (purple), Altre flessioni distali (yellow). Below are two graphs showing the percentage of motor cortex area for different movements before and after training. The 'Estensione di un dito' area shows a significant increase after training.

287

Plasticità indotta da addestramento

- Partecipanti umani eseguono un compito di opposizione delle dita (2Hz)
- Una sequenza viene praticata per 3 settimane
- Viene registrata la risposta emodinamica tramite fMRI prima e dopo il training, durante l'esecuzione della sequenza addestrata ed una di controllo
- Aumento estensione dell'area motoria della mano dopo il training

A diagram shows a hand with fingers numbered 1-4. A sequence of finger oppositions is depicted. Below, two fMRI brain scans are shown: 'Trained' and 'Control'. The 'Trained' scan shows a larger area of activation in the motor cortex compared to the 'Control' scan.

288

Plasticità: modello di ictus ischemico

- Un'arteria corticale piccola viene occlusa allo scopo di produrre una lesione cerebrale al livello dell'area motoria primaria che controlla il movimento della mano e delle dita
- L'animale perde la capacità di recuperare del cibo da una serie di fori
- Col tempo, l'area motoria della mano si riduce in ampiezza

289

Plasticità: modello di ictus ischemico

- Alcuni animali vengono ri-addestrati altri no
- Le mappe corticali della mano dei due gruppi si differenziano in modo importante
- Animali senza training
 - La rappresentazione motoria della mano era persa
 - I neuroni fuori dalla lesione erano ancora attivi, ma la rappresentazione di muscoli prossimali (i.e. spalla) si era estesa alle rimanenti porzioni che controllavano la mano
- Animali con training:
 - Le aree della mano non danneggiate si erano espanse verso le aree adiacenti dei muscoli prossimali
 - Gli animali recuperano la capacità di eseguire il compito dopo 3 o 4 settimane

290

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

6

291

Corteccia motrice primaria

292

Connessioni corticospinali dirette

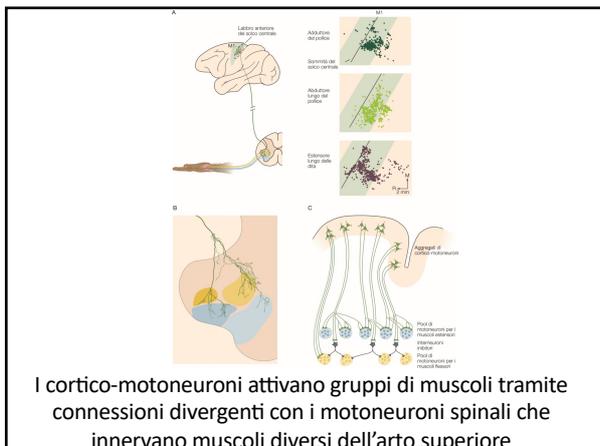
- Una porzione dei neuroni corticospinali stabiliscono connessioni dirette ed eccitatorie con i motoneuroni alfa nel midollo spinale
- Questo è uno dei meccanismi che permette di eseguire movimenti individuali delle dita, senza coinvolgere muscoli prossimali come nelle azioni di afferramento
- Questa capacità è persa in seguito alla sezione del tratto piramidale al livello del bulbo o all'ablazione dell'area motoria primaria della mano

293

Connessioni corticospinali indirette

- Le fibre corticospinali terminano anche sugli interneuroni del midollo spinale
- Questi interneuroni proiettando a molti motoneuroni alfa, permettono di regolare l'attività di un numero maggiore di muscoli
- Queste connessioni indirette quindi contribuiscono all'organizzazione di movimenti che coinvolgono più articolazioni

294

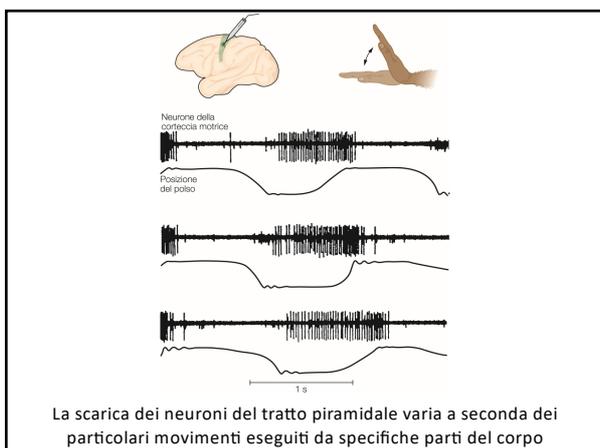


295

Controllo corticale dei riflessi

- Gli interneuroni spinali ricevono input inibitori ed eccitatori, incluso l'input diretto dalla corteccia motoria
- Le connessioni dirette corticospinali permettono alla corteccia motoria di utilizzare i circuiti dei riflessi come componenti del controllo del movimento
- Semplificazione della programmazione motoria

296



297

Proprietà di scarica dei singoli neuroni motori

- Evarts (1968) correlò il "firing rate" di singoli neuroni in area motoria durante l'esecuzione di un movimento
- Scopri che l'attività dei singoli neuroni in M1 era modulata quando la scimmia fletteva o estendeva singole articolazioni
- I neuroni erano massimamente attivi durante il movimento di una sola articolazione in una sola direzione
- L'attività di scarica iniziava circa 100ms prima dell'inizio del movimento

298

- Registrazione di neuroni corticospinali, mentre fletteva il polso in tre condizioni di carico:
- Nessun carico applicato: il neurone scarica prima e dopo il movimento
- Un carico che si oppone alla flessione: la risposta del neurone aumenta
- Un carico che facilita la flessione: il neurone cessa di scaricare
- Il movimento è sempre lo stesso

299

Controllo di forza e non di posizione

- La frequenza di scarica dei neuroni variava con la quantità di forza esercitata, e non con l'ampiezza dello spostamento della mano
- Il neurone quindi segnala la direzione e l'ampiezza della forza richiesta per produrre un movimento piuttosto che il vero e proprio spostamento

300

Attività set-related

- Evars, Tanji, 1974 mostrarono come l'attività di base dei neuroni motori cambiava mentre l'animale aspettava il segnale che istruiva l'inizio di un particolare movimento
- Questo tipo di attività riflette la preparazione dell'animale a rispondere ad uno stimolo successivo
- Ciò dimostra che l'intenzione di eseguire un movimento è di per se sufficiente ad alterare il profilo di scarica dei neuroni in aree motorie, anche centinaia di ms prima del movimento

301

Correlazione o causazione?

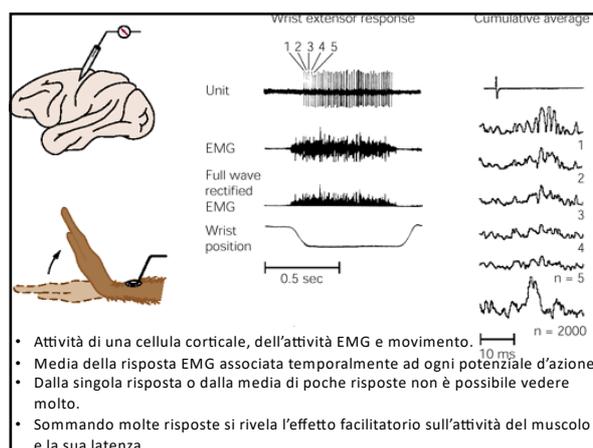
- L'esistenza di una correlazione tra la scarica di un neurone e parametri del movimento non è una prova definitiva dell'esistenza di una relazione di causa effetto tra le due cose
- L'attività del neurone potrebbe controllare ad esempio gli aggiustamenti necessari al mantenimento della stabilità posturale

302

Spike-triggered averaging

- Fetz et al., 1974 – Risposta media innescata dai potenziali d'azione
- Tecnica che evidenzia quei neuroni della corteccia primaria che proiettano direttamente ai motoneuroni (cellule cortico-motoneuronali - CM)

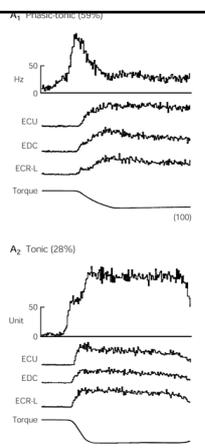
303



304

Cellule cortico-motoneuronali

- Fetz, Cheney, 1980 – contrazioni isometriche
- "fasico-tonici" -> scarica aumentata durante la fase dinamica e ridotta ad un livello tonico quando veniva raggiunto un livello stabile di forza
- "tonici" -> seguono l'incremento della forza in modo quasi lineare

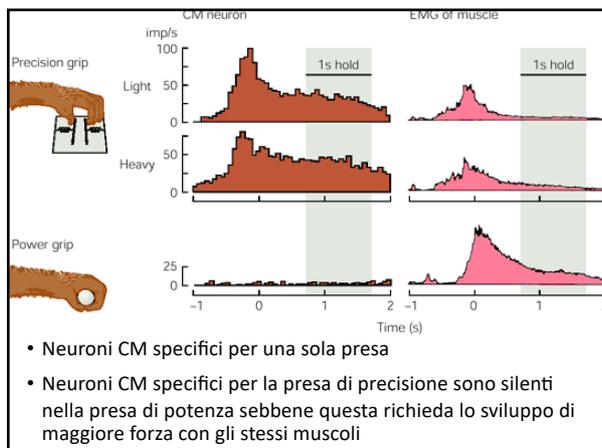


305

Neuroni per il controllo della prensione

- La corteccia motoria, e le proiezioni corticospinali dirette, rivestono un ruolo fondamentale nel controllo indipendente delle dita
- Le dita sono accoppiate meccanicamente e quindi il movimento di un dito richiede attivazione di molti muscoli della mano
- Le cellule CM controllano più muscoli
- Un muscolo bersaglio è influenzato da molti CM

306



307

Presa di precisione e di potenza

- Differentemente dai motoneuroni alfa, i neuroni CM non si accoppiano invariabilmente all'attivazione del muscolo bersaglio
- L'anatomia dei muscoli del polso e delle dita rende necessaria un'attivazione ed inibizione molto specifica di più muscoli
- La presa di potenza non richiede il controllo indipendente delle dita
- Può utilizzare altre vie discendenti con maggior grado divergenza
- I neuroni CM scaricano maggiormente nel corso di compiti che richiedono un controllo fine e variazioni graduali della forza

308

Controllo di movimenti dell'arto

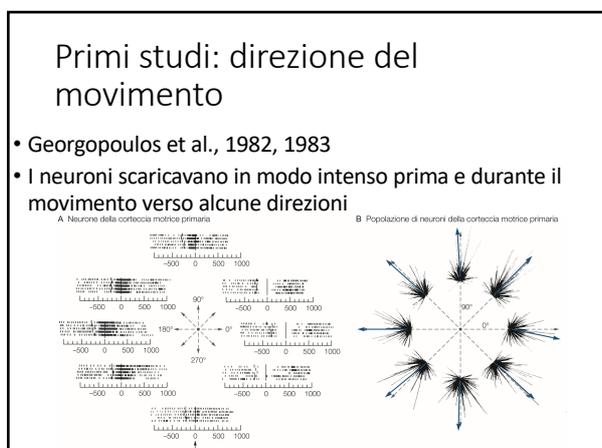
- Il movimento dell'arto, come la maggior parte dei movimenti, richiede la coordinazione di diverse articolazioni
- Ciò richiede l'attivazione sequenziale e coordinata di molti muscoli
- Quali sono gli aspetti del movimento che vengono codificati dai neuroni della corteccia motoria?
- Controllano direttamente le caratteristiche spazio-temporali dell'attivazione dei muscoli o codificano aspetti più globali quali la direzione, l'ampiezza o le variazioni degli angoli delle articolazioni

309

Primi studi: direzione del movimento

- Le scimmie dovevano muovere un joystick verso dei target presentati visivamente su uno schermo
- I target comparivano in diverse direzioni rispetto al punto di partenza
- Registrazione dei cambiamenti nelle attività delle cellule in M1 associate alle diverse direzioni di movimento

310



311

Codifica in M1

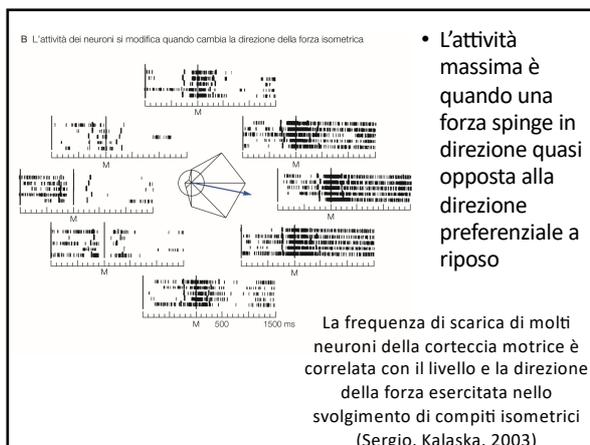
- L'attività di un singolo neurone presenta attività di scarica poco specifica rispetto alla direzione di movimento
- Durante un movimento verso una direzione, diversi neuroni sono attivi in proporzione variabile, in funzione di quanto quella direzione è associata all'attività di quella cellula
- Questo reclutamento può essere espresso in modo vettoriale, dove la lunghezza del vettore descrive il reclutamento del neurone

312

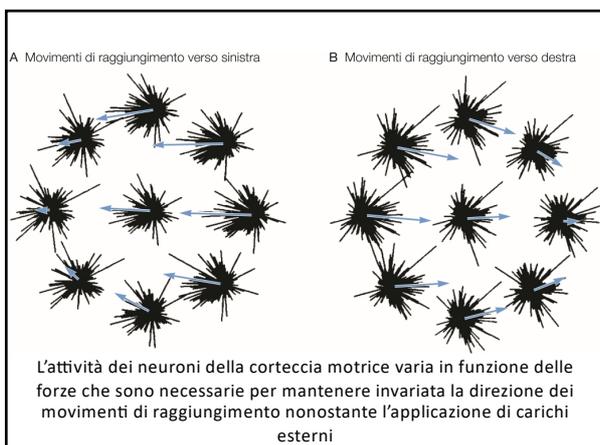
Vettori di popolazione

- Il movimento verso una direzione è determinata dall'attività netta di popolazione
- Il contributo individuale di ogni cellula può quindi sommarsi vettorialmente generando il vettore di popolazione
- Le direzioni di questi vettori di popolazione corrispondevano alla direzione del movimento eseguito dalla scimmia

313



314



315

Direzione e forza

- I neuroni sintonizzati verso specifiche direzioni sono modulati dalla presenza di carichi esterni
- La modulazione dipende dalla forza richiesta per spostare l'arto
 - La frequenza di scarica aumenta se la forza si oppone al movimento nella direzione preferita da quella cellula
 - La frequenza diminuisce se il carico spinge il movimento nella direzione preferita della cellula
- L'attività dei neuroni in M1 varia sia con la direzione della forza che la direzione del movimento
- Quindi l'attività di M1 non controlla solo parametri di basso livello come la forza da produrre con un muscolo, ma anche parametri di alto livello come la traiettoria della mano nello spazio
- Questa caratteristica differenzia in modo fondamentale questi neuroni e i motoneuroni alfa del midollo spinale

316

Premotorie e parietali

317

Aree premotorie

- Il movimento può essere elicito anche dalla stimolazione elettrica delle aree premotorie (BA6)
- L'intensità di stimolazione necessaria a produrre movimento è maggiore che nell'area motrice primaria
- L'area BA6 risiede anteriormente al giro centrale, sulla superficie laterale e mediale della corteccia
- Contiene neuroni piramidali nel V strato che proiettano a livello spinale. I corpi cellulari sono più piccoli di quelli presenti nella corteccia motrice primaria
- 4 aree premotorie principali:
 - Le 2 sulla convessità laterale sono le aree premotorie laterali ventrali e dorsali
 - Le 2 sulla porzione mediale degli emisferi sono l'area supplementare motrice e il cingolo motorio
- Stimolazione:
 - M1: evoca movimenti semplici di singole articolazioni
 - PMv-PMd: movimenti complessi che coinvolgono più articolazioni che richiamano la complessità di coordinazione dei movimenti naturali di raggiungimento e prensione manuale
 - SMA: movimenti bilaterali
- Le aree premotorie proiettano sia all'area motrice primaria che a livello spinale

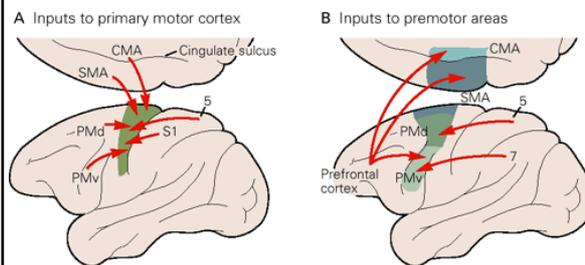
318

Premotoria Vs. motoria

- L'output dalla premotoria e della motoria sono parzialmente sovrapposti nel midollo spinale
- Gli input alla premotoria sono diversi
- Attività di tipo preparatorio
- Lesione della premotoria causa deficit più complessi
 - Se il cibo è presentato dietro uno schermo trasparente la scimmia cercherà di raggiungerlo sbattendo la mano contro lo schermo
 - Incapace di integrare informazioni visuo-sopaziali riguardanti lo schermo all'interno del piano cinematico per muovere la mano
- La ripetizione mentale di un movimento, attraverso l'immaginazione, evoca a livello delle aree premotorie, attività analoghe a quelle necessarie per eseguire un movimento

319

Input



320

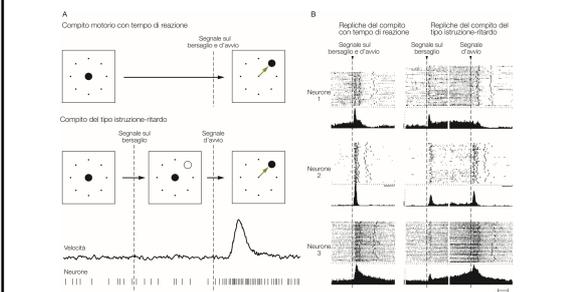
Connettività corticale

- Corteccie somatosensitive
 - Al pari dei neuroni somatosensitivi, quelli motori hanno campi recettivi periferici
 - I neuroni motori ricevono afferenze propriocettive dai muscoli ai quali proiettano
 - Molti neuroni motori della mano rispondono a stimoli tattili della mano
 - Circuiti transcorticali
- Aree 5 e 7 parietali, implicate nell'integrazione di diverse modalità sensoriali e quindi indispensabili per la pianificazione motoria
- Corteccia prefrontale (46) immagazzina informazioni sensoriali per il tempo necessario a permettere la pianificazione ed esecuzione

321

Attività preparatoria

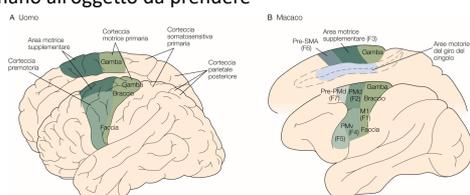
- In PM è possibile dissociare i processi di preparazione da quelli di esecuzione del movimento



322

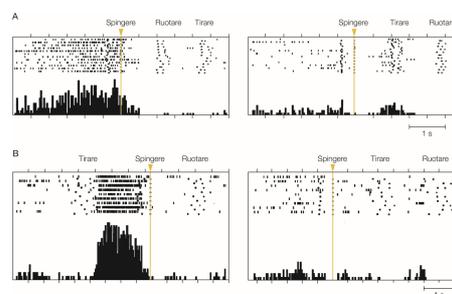
Differenze funzionali nella corteccia premotoria

- SMA: Movimenti iniziati internamente
- Movimenti in risposta a stimoli sensoriali coinvolgono principalmente le corteccie laterali premotorie
 - PMd: coinvolta nella azione ritardata e nelle associazioni arbitrarie tra stimolo e risposta
 - PMv: coinvolta nell'adattare la conformazione posturale della mano all'oggetto da prendere



323

SMA nella selezione ed esecuzione di azioni complesse



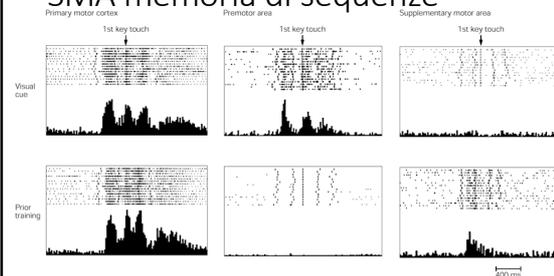
324

SMA memoria di sequenze

- Instructed-delay task – compito ritardato specificato da istruzioni
- Vengono prima fornite istruzioni su quali movimenti eseguire e successivamente un segnale indica quando compiere queste i movimenti
- In questo caso, la scimmia è addestrata a toccare 3 pannelli in una sequenza specifica
 - I tre pannelli sono accesi in una sequenza che la scimmia deve seguire
 - In altri casi, la scimmia è istruita a riprodurre sequenze precedentemente memorizzate

325

SMA memoria di sequenze

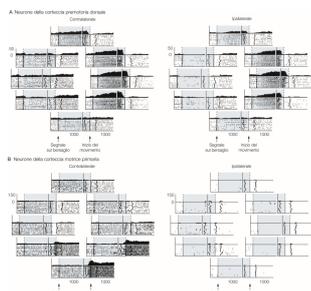


- Le risposte in M1 sono presenti sempre durante l'esecuzione del movimento
- Le risposte in premotoria sono associate alla riproduzione di sequenze istruite visivamente
- Le risposte in SMA rispecchiano il mantenimento in memoria di specifiche sequenze di movimenti

326

Lateralizzazione reaching

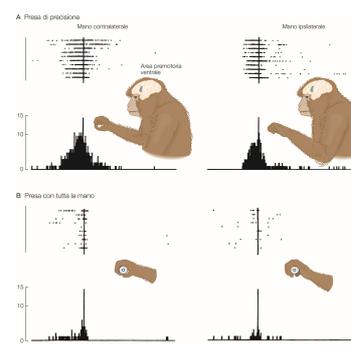
- Differenza M1-PMd in termini di lateralizzazione



327

Lateralizzazione grasping

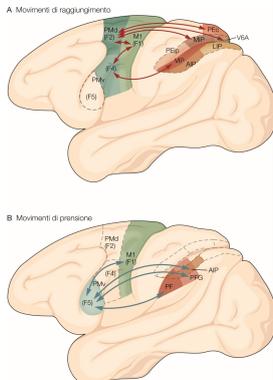
- PMv e lateralizzazione del grasping



328

Circuiti parieto-premotori

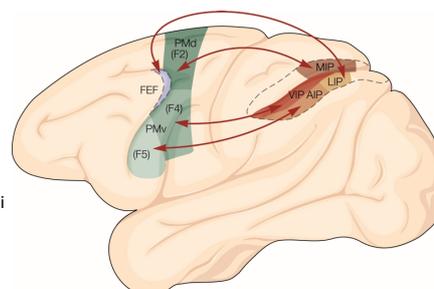
- Affinchè un movimento diretto ad uno scopo venga eseguito correttamente le info visive devono essere integrate e trasformate in coordinate riferite al corpo
- Le trasformazioni visuo-motorie necessarie per i movimenti di raggiungimento e prensione sono mediate da canali parieto-premotorie distinti
- Via dorso-dorsale: movimento di raggiungimento
- Via ventro-dorsale: movimento di prensione



329

Circuiti parieto-motori

- LIP: target oculari e proietta ai FEF
- MIP: target del braccio e proietta alla PMd
- AIP: target prensione e proietta alla PMv
- VIP: contiene rappresentazioni visuotattili e proietta alla PMv



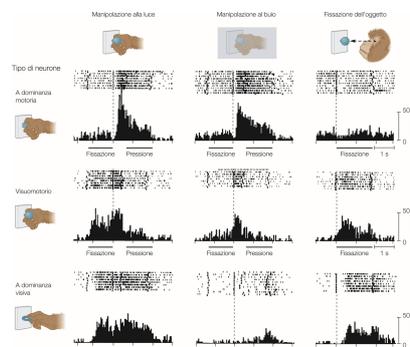
330

Trasformazioni sensorimotorie nei circuiti parieto-premotori

- Nei movimenti di raggiungimento dell'arto superiore è importante che le informazioni visive sulla localizzazione del bersaglio e della posizione del braccio vengano usate per specificare le caratteristiche del movimento
 - I parametri del movimento di raggiungimento, come la direzione ed estensione, dipendono dalla posizione del bersaglio relativamente al corpo, spalla e mano
- I movimenti di prensione invece dipendono fondamentalmente dalla forma e dimensioni dell'oggetto da prendere
 - La prensione coinvolge prima la separazione delle dita in modo sufficiente a racchiudere l'oggetto di interesse, e successivamente la chiusura delle dita permette la prensione stabile dell'oggetto

331

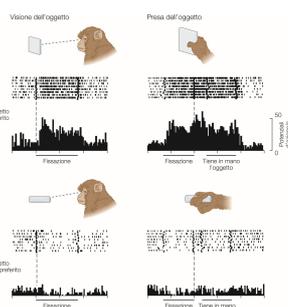
Guida del grasping: PMv



332

Neuroni canonici e affordance

- La scarica visiva di questi neuroni mostra specificità rispetto alla forma in 3d dell'oggetto osservato
- La scarica motoria di queste cellule è massima durante la prensione degli stessi oggetti



333

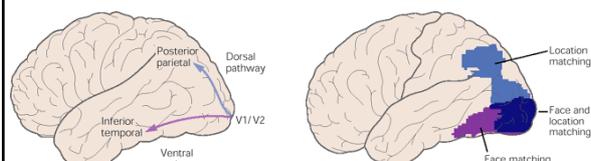
Trasformazioni visuomotorie

- Per eseguire movimenti diretti ad uno scopo è essenziale trasformare le informazioni visive in segnali di controllo verso i muscoli
 - coordinate utili alla pianificazione dell'azione
- L'analisi visiva per la percezione degli oggetti e per il movimento sono indipendenti su vie parallele

334

Via dorsale e ventrale

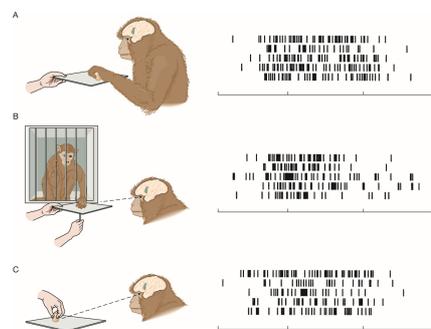
- La via dorsale raggiunge la corteccia parietale ed è responsabile del processamento spaziale (dove) e dello spazio in relazione all'azione (come)
- La via ventrale raggiunge la corteccia temporale ed è responsabile dell'analisi dell'identità degli oggetti (cosa)



335

Comprensione azioni altrui

- Neuroni specchio in PMv (F5)



336

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio
7

337

Percezione visiva

338

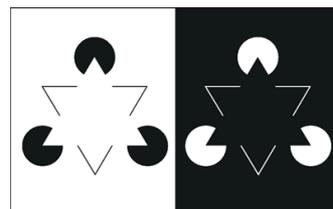
Percezione ricostruttiva

- Il sistema nervoso riconosce il movimento, le forme, la profondità di campo e i colori utilizzando informazioni contestuali di varia natura
- Crea una rappresentazione tridimensionale del mondo a partire dalle immagini a 2 dimensioni della retina
- Ricostruisce il percolato a partire dall'esperienza e dal modo con cui sono strutturati i circuiti del sistema visivo

339

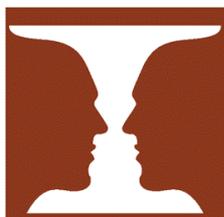
Somiglianza o vicinanza

- La percezione riconosce strutture all'interno di una stimolazione anche se non vi è presente



340

Figura e sfondo

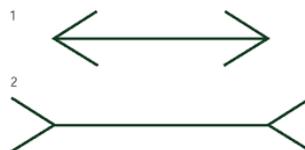


- La percezione associa a talune parti il ruolo di figura e ad altre di sfondo, anche in modo dinamico

341

Illusioni ottiche

- Possono essere considerate come cattive letture da parte del cervello
- Dimostrano come il cervello applica alle informazioni in ingresso una serie di assunzioni circa la struttura del mondo visivo



342

Rapporti spaziali

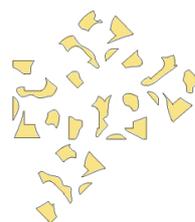
- Valutiamo le dimensioni degli oggetti sulla base di quelli circostanti e sulla base delle conoscenze pregresse



343

Distanza degli oggetti

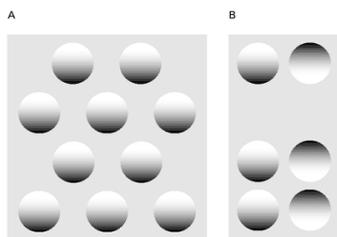
- Quando un oggetto ne nasconde un altro, assumiamo che l'oggetto nascosto sia più lontano e ne ricostruiamo l'immagine visiva



344

Assunzioni sull'illuminazione

- Assunzioni sulla direzione della luce ci permettono di vedere come concavi e convessi questi oggetti



345

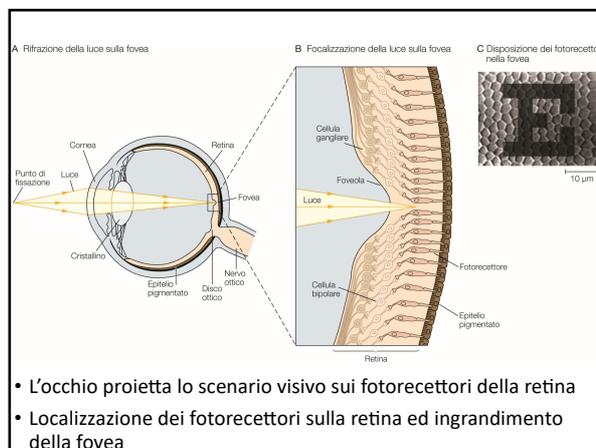
Retina

346

L'occhio

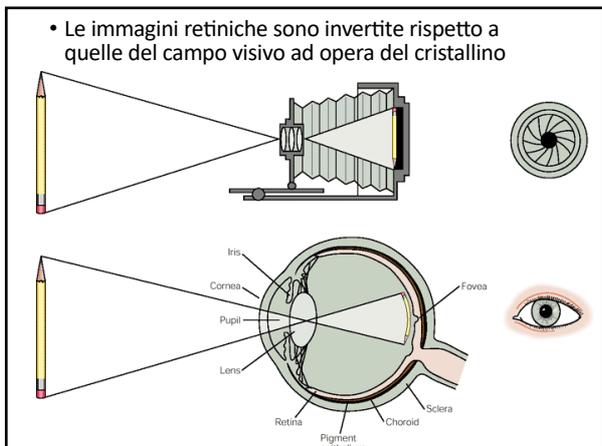
- L'occhio è uno strumento che focalizza le immagini sulla retina con la minima distorsione
- La luce è focalizzata dalla cornea e dal cristallino, attraverso l'umor vitreo e raggiunge i fotorecettori
- I fotorecettori sono localizzati nella parte posteriore dell'occhio, mentre le altre cellule sono disposte davanti ai recettori
- I neuroni degli strati retinici prossimali sono amielinici e quindi trasparenti
- Nella fovea i corpi cellulari dei neuroni sono spostati lateralmente ed in quel punto l'immagine visiva è nella sua forma meno distorta
- La regione del disco ottico è il punto da cui le fibre del nervo ottico partono, e ciò determinerà la presenza di una macchia cieca nel campo visivo

347

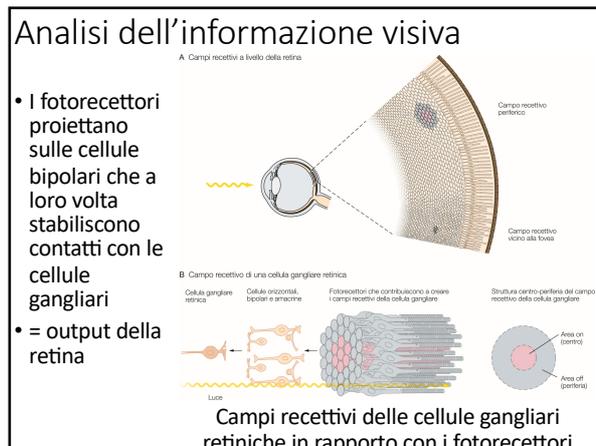


- L'occhio proietta lo scenario visivo sui fotorecettori della retina
- Localizzazione dei fotorecettori sulla retina ed ingrandimento della fovea

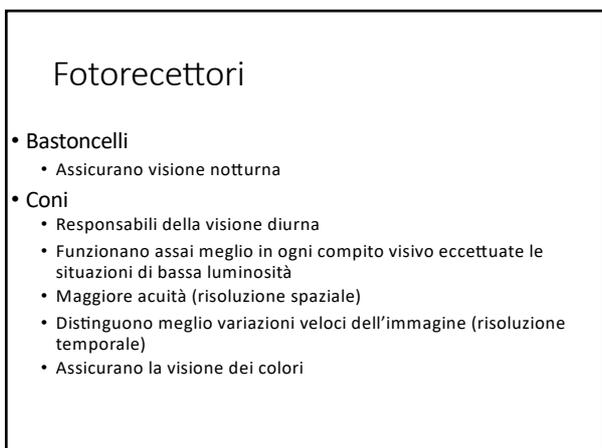
348



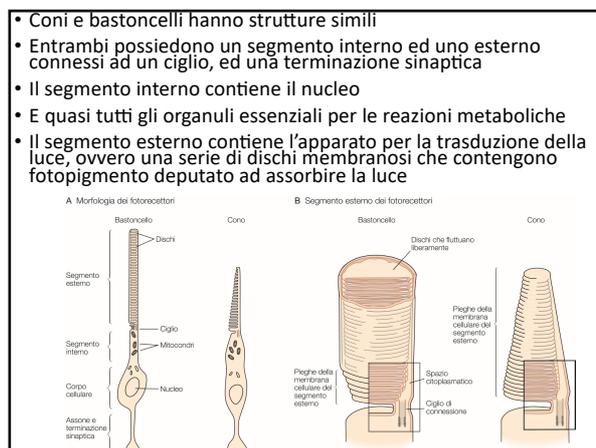
349



350



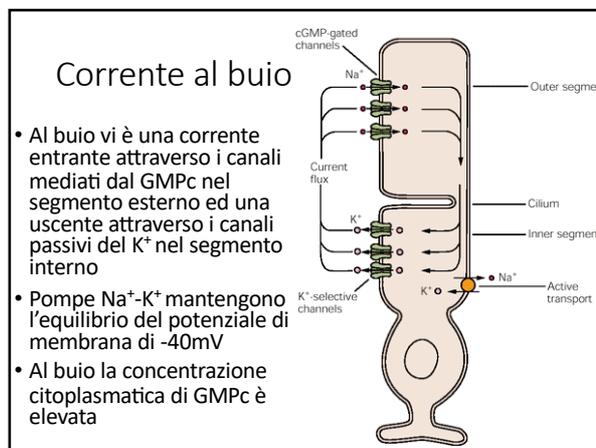
351



352



353



354

- La luce determina la chiusura dei canali ionici presenti nella membrana del segmento esterno del fototrasduttore
- La corrente entrante diminuisce e la cellula si iperpolarizza
- Il potenziale si porta al potenziale di equilibrio del K^+ (-70mV)

355

Bastoncelli e coni

- I bastoncelli contengono quantità molto maggiori di fotopigmento e ciò permette di catturare maggior quantità di luce
- I bastoncelli, hanno la capacità di amplificare i segnali luminosi molto più dei coni
- Basta un solo fotone per attivare un bastoncello, nei coni ne sono necessari decine o centinaia
- Il sistema dei bastoncelli ha un elevato grado di convergenza, quindi i segnali dei vari bastoncelli si rinforzano a vicenda
- Pochi coni invece convergono sulla stessa cellula bipolare
- Nella foveola, ogni cellula bipolare riceve afferenze da un solo cono

356

Bastoncelli e coni

- Esistono tre tipi di coni ognuno sensibile ad una diversa banda dello spettro luminoso
- I coni sono molto numerosi nella fovea
- I bastoncelli sono 20 volte di più dei coni, ma la risoluzione di questo sistema è minore per via dell'alto grado di convergenza
- Coni e bastoncelli non danno luogo a potenziali d'azione, ma solo a modifiche gradualmente del potenziale di membrana
- Le risposte dei bastoncelli sono molto lente, per cui le risposte ai fotoni vengono integrate per intervalli di 100ms
- Ciò permette sensibilità per stimoli a bassa luminosità ma incapacità di risposta a stimoli a frequenze superiori ai 12Hz
- I coni rispondono a frequenze fino a 55Hz

357

Dai fotorecettori alle cellule gangliari

- Il circuito che connette i fotorecettori e le cellule gangliari è composto da una rete di interneuroni che include
 - Cellule bipolari
 - Cellule orizzontali
 - Cellule amacrine

358

Comunicazione sinaptica nella retina

- I fotorecettori, così come le cellule bipolari e le orizzontali, rispondono alla luce con variazioni del potenziale di membrana e non con scariche di potenziali d'azione
- In queste cellule mancano del tutto i canali voltaggio-dipendenti del Na^+
- La trasmissione dei segnali dipende dalle proprietà passive della membrana
- Tuttavia, questi neuroni hanno dimensioni così piccole ed assoni così brevi che i segnali raggiungono le terminazioni sinaptiche senza significative attenuazioni
- Le cellule gangliari devono percorrere ampie distanze e di conseguenza trasmettono l'informazione sotto forma di scariche di potenziali d'azione

359

Cellule gangliari

- Sono i neuroni di uscita della retina e trasmettono le informazioni relative alle variazioni di luminosità attraverso scariche di potenziali d'azione
- Posseggono un'attività spontanea modulata dalle afferenze dei diversi interneuroni retinici
- Hanno un campo recettivo caratterizzato da un centro ed una periferia che rispondono in maniera antagonista
 - Centro-on
 - Centro-off

360

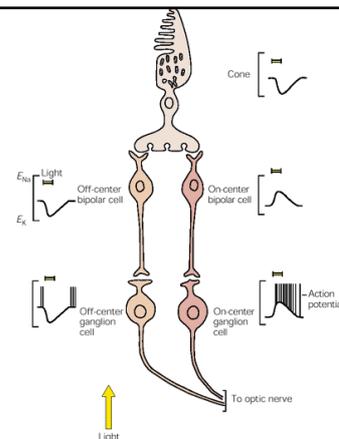
Via diretta ed indiretta

- I coni che si trovano al centro di un campo recettivo di una cellula gangliare entrano in contatto con le cellule bipolari che trasmettono il segnale direttamente alla cellula gangliare (via diretta o verticale)
- Anche i coni localizzati alla periferia del campo recettivo di una gangliare trasmettono le informazioni tramite una cellula bipolare, ma attraverso un percorso diverso che comprende le amacrine e le orizzontali (via indiretta o laterale)

361

Via diretta

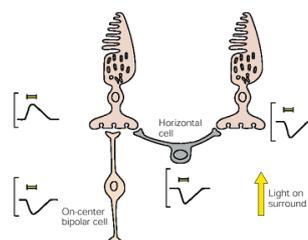
- Le cellule bipolari possono essere di tipo centro-on o centro-off
- I coni liberano glutammato al buio
- Alla luce, minor glutammato iperpolarizza le centro-off e depolarizza le centro-on
- Le due risposte diverse dipendono dai diversi tipi di canali ionici



362

Via indiretta

- La via indiretta è mediata dall'attività delle cellule orizzontali che però non influenzano le bipolari ma direttamente i coni
- Le cellule orizzontali, quando la luce colpisce la zona periferica, depolarizza i coni posizionati al centro del campo recettivo
- La depolarizzazione è un'azione contraria a quella della luce



363

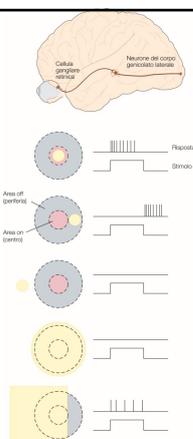
Contrasti di luminosità

- Le cellule gangliari rispondono debolmente ad illuminazioni uniformi, e quindi analizzano soprattutto i contrasti di luminosità presenti nella scena e non l'intensità assoluta
- I contrasti di luminosità sono molto più informativi perché sono indipendenti dalla quantità di illuminazione di fondo
- L'analisi delle informazioni in due vie parallele migliora la sensibilità ai cambiamenti rapidi di illuminazione
 - Le centro-on, con la frequenza di scarica aumentata, segnalano l'aumento rapido della luminosità
 - Le centro-off segnalano efficacemente la diminuzione rapida dell'illuminazione

364

Campi recettivi dei neuroni nelle prime stazioni delle vie visive

- Risposte centro-on e centro-off delle cellule gangliari



365

Diversi tipi di cellule gangliari

- Ogni zona della retina possiede sotto-gruppi diversi di cellule gangliari funzionalmente distinte, su cui convergono attraverso vie diverse e parallele gli stessi fotorecettori
 - Cellule M (magnae)
 - Cellule P (parvae)
 - Non-P e Non-M
- Ogni gruppo contiene sia cellule centro-on che centro-off
- Le cellule M hanno grandi campi recettivi
 - Risposte transienti, monocromatica, elevato guadagno di contrasto, bassa risoluzione spaziale, conduzione veloce -> coinvolte nell'analisi grossolana degli stimoli e del loro movimento
- Le cellule P sono più piccole e numerose e con piccoli campi recettivi
 - Risposte sostenute, colori, basso guadagno di contrasto, alta risoluzione spaziale, conduzione lenta -> coinvolte nell'analisi fine delle forme e dei colori

366

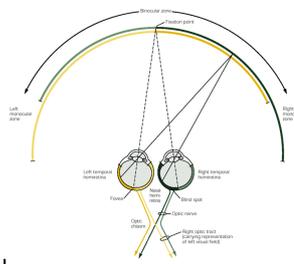
Immagini retiniche

- La superficie retinica può essere divisa in emiretina nasale (medialmente alla fovea) e temporale (lateralmente alla fovea)
- Ogni emiretina può essere suddivisa in un quadrante dorsale ed uno ventrale
- Il campo visivo è suddiviso in emicampo
 - Sinistro, proietta le immagini sull'emiretina nasale sinistra e temporale destra
 - Destro, proietta le immagini sull'emiretina nasale destra e temporale sinistra
- La luce che proviene dalla zona centrale del campo visivo colpisce entrambi gli occhi e va a formare la zona binoculare
- In ogni metà del campo visivo esiste una zona monoculare anche detta semiluna temporale

367

Disco ottico

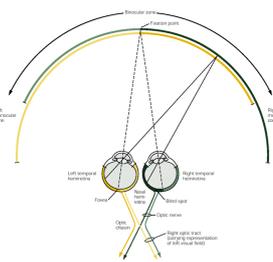
- Il disco ottico, che è la zona della retina da cui fuoriescono gli assoni delle cellule gangliari, non ha recettori e costituisce una macchia cieca
- Poiché le macchie cieche sono poste medialmente alla fovea, la luce proveniente da qualsiasi punto della zona binoculare non può cadere su entrambe le macchie cieche



368

Disco ottico

- Al livello del chiasma ottico le fibre delle metà nasali si incrociano e proiettano all'emisfero controlaterale, mentre le fibre provenienti dall'emiretina temporale non si incrociano
- Il tratto ottico di destra trasmette informazioni dell'emicampo visivo di sinistra, il tratto ottico di sinistra quelle che provengono emicampo di destra



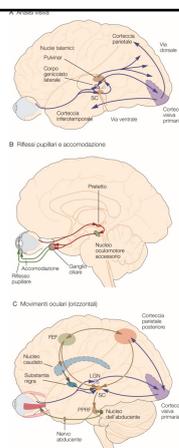
369

Vie visive centrali

370

Le vie dell'analisi visiva

- **Analisi visiva [90%]** (genicolato laterale, Pulvinar, collicolo superiore)
- **Riflessi pupillari ed accomodazione** (pretetto, neuroni pregangliari parasimpatici nucleo Edinger-Westphal, ganglio ciliare, muscolo liscio sfintere pupillare e muscoli cristallino)
- **Ritmi biologici** (ad es. sonno-veglia; ipotalamo)
- **Movimenti oculari** (collicolo sup. direttamente ed indirettamente, formazione reticolare pontina paramediana, nuclei oculomotori)



371

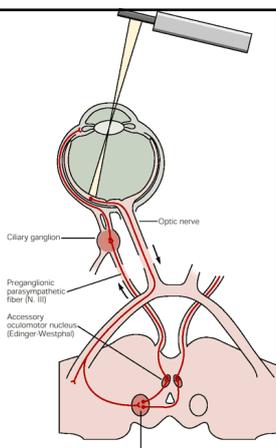
Collicolo superiore

- Le cellule gangliari proiettano agli strati superficiali del collicolo dove formano una mappa del campo visivo controlaterale
- Dal collicolo proiezioni tramite il pulvinar formando una via indiretta alla corteccia
- Il collicolo riceve afferenze anche dalla corteccia visiva, uditiva e somatosensoriale, formando mappe spaziali multimodali
- Molte cellule del collicolo scaricano prima dei movimenti saccadici e ad esempio cellule che rispondono a stimoli nel campo visivo di sinistra scaricano prima di saccadi verso sinistra
- Il collicolo contiene quindi una mappa dei movimenti saccadici allineata alla mappa visiva

372

Pretetto

- Un fascio di luce in un occhio causa la costrizione della sua pupilla (risposta diretta) e dell'altro occhio (Risposta consensuale)
- I riflessi pupillari sono mediati dai neuroni gangliari che proiettano alla regione pretettale



373

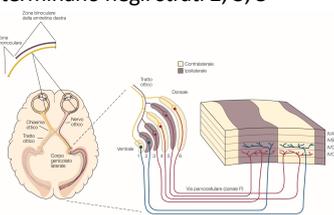
Corpo genicolato laterale

- Il 90% degli assoni retinici termina nel genicolato laterale
- Le proiezioni gangliari sono ordinate e vanno a formare una mappa retinotopica della metà controlaterale del campo visivo
- La retina non è però rappresentata in modo uniforme e la fovea copre il 50% del genicolato laterale
- Il genicolato laterale è formato da 6 strati di corpi cellulari separati da strati interlaminari di fibre nervose e dendriti

374

Corpo genicolato laterale

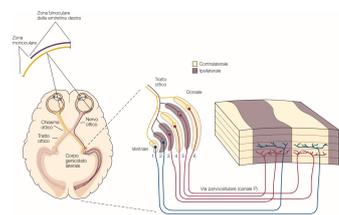
- Ogni strato riceve afferenze da un solo occhio
- Le fibre che provengono dall'emiretina nasale controlaterale terminano negli strati 1, 4, 6
- Le fibre che provengono dall'emiretina temporale ipsilaterale terminano negli strati 2, 3, 5



375

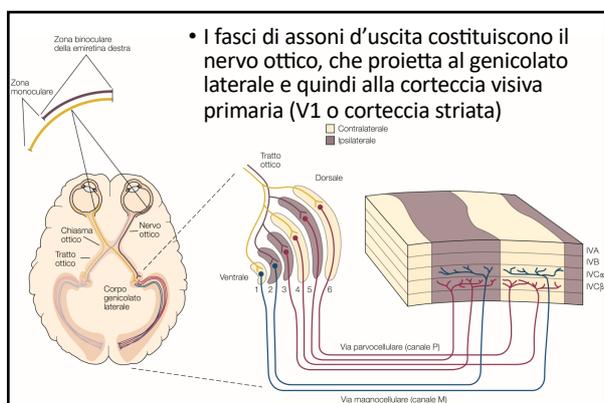
Corpo genicolato laterale

- Ogni genicolato laterale possiede quindi una rappresentazione completa dell'emicalpo controlaterale, ma le afferenze dai due occhi sono mantenute separate
- Le cellule del genicolato sono molto simili alle gangliari della retina con organizzazione di tipo centro-on e centro-off



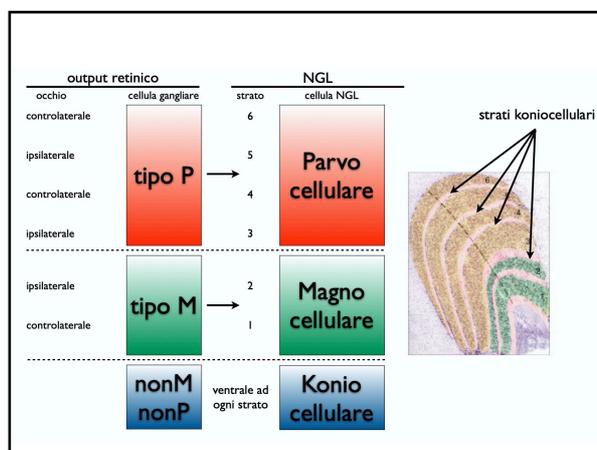
376

- I fasci di assoni d'uscita costituiscono il nervo ottico, che proietta al genicolato laterale e quindi alla corteccia visiva primaria (V1 o corteccia striata)



...neuroni più piccoli posti ventralmente a ciascuno strato sono detti **koniocellulari** e ricevono l'input da cellule gangliari non-M e non-P

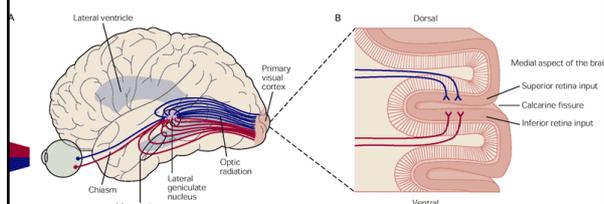
377



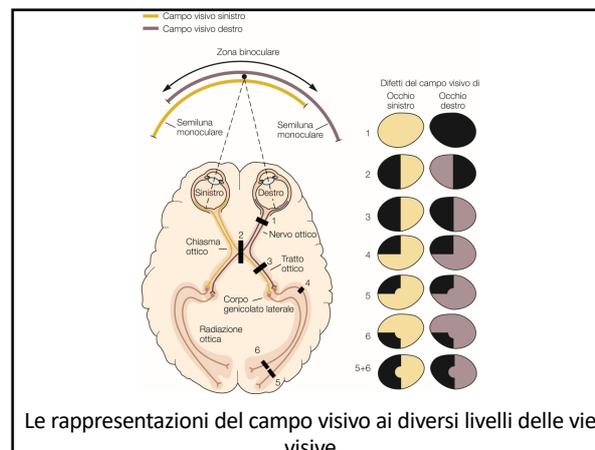
378

Proiezioni alla corteccia

- Le fibre che provengono dal genicolato laterale formano la radiazione ottica prima di raggiungere la corteccia visiva
- Le afferenze dai quadranti inferiore e superiore raggiungono la scissura calcarina nella porzione superiore ed inferiore rispettivamente



379



Le rappresentazioni del campo visivo ai diversi livelli delle vie visive

380

Lesione delle vie ottiche

- La lesione del nervo ottico di destra determina perdita della vista da quell'occhio
- Lesione del chiasma determina perdita della vista nelle due metà temporali di entrambi i campi visivi – emianopsia bitemporale
- Lesione del tratto ottico causa perdita della vista del campo visivo opposto – emianopsia controlaterale
- Lesione della radiazione ottica nel lobo temporale (ansa di Meyer) provoca perdita della vista nel quadrante superiore controlaterale di entrambi gli occhi – anopsia controlaterale superiore di quadrante
- Lesioni parziali della corteccia visiva determinano deficit nel campo controlaterale, e se limitate al labbro superiore o inferiore della scissura calcarina possono coinvolgere anche solo i quadranti inferiore o superiore
- L'area centrale del campo visivo è così estesa che le lesioni corticali possono lasciare spesso indenne la visione centrale

381

Blindsight

- Retina – genicolato laterale – corteccia striata = **COSA**
- Retina – collicolo superiore /pulvinar – corteccia extrastriata = **DOVE**

BLINDSIGHT (visione cieca): i pazienti non riconoscono lo stimolo ma lo localizzano correttamente nello spazio

382

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

8

383

Corteccia visiva

384

Corteccia visiva

- La prima stazione corticale delle vie visive è la visiva primaria V1 (BA17) o corteccia striata, riceve informazioni dal campo visivo controlaterale
- I campi visivi superiori sono rappresentati nel labbro inferiore della scissura calcarina mentre i campi inferiori nella porzione superiore

385

Campi recettivi in V1

- Eccentricità: distanza di un campo recettivo dalla fovea
- La dimensione dei campi recettivi aumenta con l'eccentricità
- Fattore di ingrandimento: area corticale riservata alle afferenze che provengono da 1° di spazio visivo (varia con l'eccentricità)

386

- I neuroni P proiettano allo strato 4Cβ poi allo strato 2 e 3 e infine alla V2
- I neuroni M proiettano allo strato 4Cα poi allo strato 4B e infine alla V2 (e MT/V5)
- I neuroni koniocellulari fanno sinapsi negli strati 2 e 3 e poi alla V2 (e V4)

output retinico	cellula gangliare	strato	NGL cellula NGL	Corteccia Striata strato
controlaterale	tipo P	6	Parvo cellulare	IVcβ → III
ipsilaterale		5		IVcα → IVb
controlaterale		4		
ipsilaterale	3			
ipsilaterale	tipo M	2	Magno cellulare	IVcα → IVb
controlaterale		1		
	nonM nonP	ventrale ad ogni strato	Konio cellulare	II, III

387

Proiezioni d'ingresso

via MAGNOCELLULARE

via PARVOCELLULARE

via KONIOCELLULARE

388

Cellule semplici e complesse

- Le cellule in V1 hanno proprietà di risposta diverse e più complesse rispetto al genicolato laterale, e possono essere suddivise in semplici, complesse e ipercomplesse

389

Cellule semplici (orientamento barrette luminose)

- Rispondono per sbarrette luminose con un orientamento specifico
- Il campo recettivo presenta zone eccitatorie e zone inibitorie
- Prendono origine dalla convergenza di molteplici cellule del genicolato laterale
 - Le zone eccitatorie emergono dalla convergenza di cellule centro-on, mentre le zone inibitorie dalle cellule centro-off del genicolato laterale

390

Cellule semplici in V1

- Campo recettivo di una cellula semplice
- La risposta per una sbarretta luminosa è massima quando lo stimolo ha una particolare inclinazione

The diagram illustrates the visual pathway: Stimulus enters the eye, travels through the optic tract to the Lateral geniculate nucleus, and then to the Simple cell in the V1 cortex. Below, a series of diagrams show a bar stimulus at different orientations (a, b, c) and the resulting neural response. A graph shows the response magnitude for different orientations, peaking at the preferred orientation. A scale bar indicates 0 to 3 seconds.

391

Selettività per l'orientamento in V1

The diagram shows the Strato corticale, IVCB, and IIB layers. It illustrates how different neurons in the Strato corticale respond to different orientations of a bar stimulus. The neurons are arranged in columns, and their receptive fields are shown. The response is maximal when the bar is oriented parallel to the receptive field's preferred orientation.

392

Cellule complesse (marginii di contrasto in movimento)

- Hanno dimensioni maggiori e possiedono un asse preferenziale
- Non presentano una chiara distinzione tra regioni eccitatorie e inibitorie
- Stimolo efficace è il movimento di uno stimolo nel campo recettivo

The diagram shows the receptive field of a complex cell, which is larger than that of a simple cell. It illustrates how the response is maximal when a bar stimulus moves through the receptive field. A graph shows the response to a moving bar stimulus. A scale bar indicates 0 to 3 seconds.

393

Cellule ipercomplesse (angoli)

- Posseggono una zona eccitatoria circondata da zone inibitorie, ma con la stessa selettività di orientamento
- Permettono la detezione di marginii ricurvi

The diagram shows the receptive field of an hypercomplex cell, which is larger than that of a simple cell. It illustrates how the response is maximal when a curved bar stimulus is presented. A graph shows the response to a curved bar stimulus.

394

Architettura funzionale V1

- Colonne di dominanza oculare (strato IV)
- Colonne di orientamento
- **Blob** (enzima mitocondriale citocromo ossidasi)

The diagram illustrates the functional architecture of V1, showing columns of ocular dominance, orientation, and blobs. It includes a diagram of the visual cortex and a graph showing the response to a moving bar stimulus. A scale bar indicates 0 to 3 seconds.

395

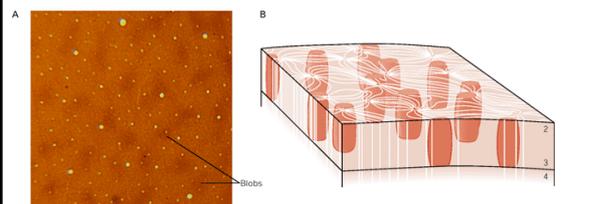
Colonne di orientamento

- La corteccia visiva è caratterizzata un'organizzazione colonnare, e interi gruppi di colonne costituiscono moduli funzionali deputati all'analisi di specifiche zone del campo visivo
- Ogni colonna ha una larghezza da 30 a 100µm e contiene cellule semplici separate in base all'orientamento preferenziale (colonne di orientamento)
- Colonne adiacenti rispondono per orientamenti simili
- Ogni colonna di orientamento contiene anche cellule complesse che integrano le proprietà delle cellule semplici in livelli più complessi di elaborazione

396

Blob

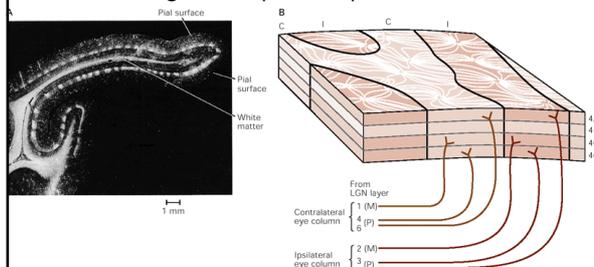
- Lo spostamento sistematico dell'asse di orientamento preferenziale, passando da una colonna alla successiva, viene interrotta dai così detti blob
- I blob sono formazioni cellulari di forma cilindrica localizzati negli strati II e III della V1
- Le cellule dei blob rispondono agli stimoli colorati ed i loro campi recettivi non hanno orientamento specifico



397

Colonne di dominanza oculare

- Oltre alle colonne di orientamento ed i blob esiste un altro sistema di colonne a disposizione alternata che analizza le afferenze che provengono dai due occhi
- Rivestono una grande importanza per le interazioni binoculari



398

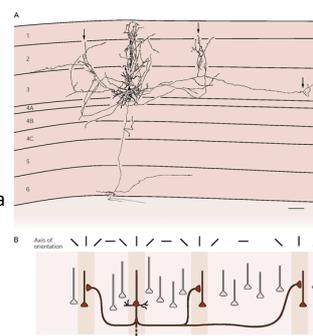
Ipercolonna

- Il termine ipercolonna designa un modulo funzionale che comprende un intero gruppo di colonne specializzate nell'analisi delle informazioni e provenienti da singole zone dello spazio attraverso
 - L'analisi di linee aventi ogni possibile orientamento
 - Le interazioni binoculari attraverso le colonne di dominanza
 - L'analisi del colore con i blob
 - La codifica del movimento visivo con le cellule complesse
- L'ipercolonna ha una superficie di circa 1 mm²

399

Connessioni orizzontali reciproche

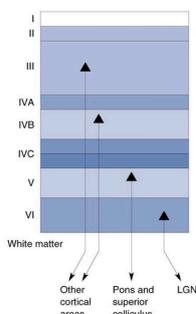
- Le collaterali degli assoni delle cellule piramidali del II e del V strato decorrono per lunghi tratti in senso parallelo
- Tra le ipercolonne, i sistemi verticali comunicano tramite connessioni orizzontali fra cellule dello stesso strato
- Le connessioni mettono in comunicazione cellule dalle analoghe proprietà funzionali



400

Proiezioni d'uscita

- Le efferenze nascono dalle cellule piramidali
- Le efferenze nascono da tutti gli strati corticali eccetto il IVC che è lo strato di input
- Le efferenze dagli soprastanti lo strato IVC proiettano ad altre aree corticali
- Le efferenze dagli strati sottostanti lo strato IVC proiettano ad aree sottocorticali
- Le cellule degli strati II e III proiettano alle aree visive superiori (V2, V3 e V4) e attraverso il corpo calloso comunicano con aree omologhe contralaterali
- Le cellule dello strato IVB proiettano alle aree V5 e MT
- Le cellule del V strato proiettano al collicolo superiore, il pulvinar ed al ponte
- Dal VI strato le proiezioni tornano al genicolato laterale



401

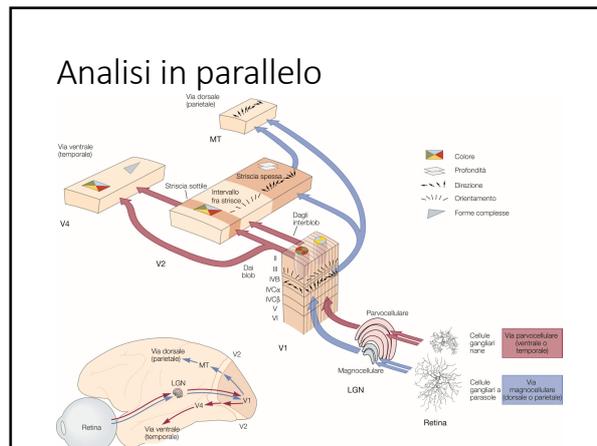
Analisi Visiva intermedia

402

Tre livelli di analisi

- Attributi semplici ambiente visivo
- Caratteristiche visive locali vengono integrate per segmentare gli oggetti e segregarli dallo sfondo
- Riconoscimento degli oggetti

403



404

Organizzazione modulare in V2

- La colorazione per la citocromo ossidasi rileva un insieme di bande, che si estendono per tutto lo spessore della corteccia
- **Banda spessa:** riceve dallo strato IVb della V1 (via M) -> orientamento, movimento e disparità retinica
- **Banda sottile:** riceve dai neuroni dei Blob (via K e P) -> colore (doppia opponenza cromatica)
- **Striscie interbanda (o pallide):** riceve dalle regioni inter-Blob (via P) -> orientamento ma non alla direzione del movimento né al colore (dettagli fini)

405

Analisi integrativa dell'informazione visiva

- Attributi non correlati quali il movimento, profondità, forma e colori sono integrate
- Orientamento delle linee -> contorni degli oggetti
- Contrasto -> luminosità delle superfici
- Colore -> costanza dei colori / segmentazione superfici
- Movimento -> movimento ed unità
- -> Unione elementi locali in una percezione unificata di un oggetto, separato dallo sfondo

406

Analisi visiva superiore

415

- Le aree visive coprono circa il 50% del neocortex
- Ogni area extrastriata possiede proprietà di risposta differenti
- In totale esistono fino a 32 aree visive

416

- Ogni area extrastriata possiede proprietà di risposta differenti
- Ad esempio nell'area MT/V5 c'è selettività per la direzione di movimento, mentre l'area V4 risponde per i colori

Le vie visive della corteccia cerebrale

417

Corteccia parietale dorsomediale

Errore nella direzione del movimento di raggiungimento

Errore nell'orientamento della mano

Corrispondenza dell'orientamento percettivo con l'orientamento reale

Inserzione di una scheda nella fessura

Soggetto di controllo

Paziente portatore di una lesione della via visiva ventrale

418

Via Ventrale

419

Rappresentazione degli oggetti

Analisi visive di alto livello
CONTENUTI SEMANTICI

COLLEGAMENTI DI CATEGORIA: Generalizzazione fra i diversi membri di una categoria di oggetti

COLLEGAMENTI ASSOCIATIVI: Associazione fra oggetti o eventi diversi

ASSOCAZIONI FRA IMMAGINI: Generalizzazione fra le diverse immagini di un oggetto

Integrazione degli elementi visivi primari

Analisi visive di primo livello

Analisi visive di livello intermedio

Riconoscimento del contrasto delle immagini

Riconoscimento degli elementi visivi primari, superficiali

Rappresentazioni di oggetti

Ricordo

Memoria operativa

Segnali provenienti da altre modalità sensoriali

Elementi emozionali

420

Corteccia inferotemporale

A

Via ventrale (riconoscimento degli oggetti)

B

C

Ipocampo (in profondità)

Corteccia entorinale

Corteccia parietale

Corteccia orbitofrontale

421

Lesione via ventrale

Agli assi associativi

Agli assi associativi

Modello

Disegno del paziente

Identificazione verbale dell'oggetto

Modello

Disegno del paziente

Identificazione verbale dell'oggetto

• Agnosia appercettiva e associativa

Capacità di copiare o identificare stimoli visivi

Diffetti nella percezione degli oggetti

Interpretazione clinica

Non riesce a riconoscere le diverse parti di un oggetto come un tutt'uno

Non è in grado di ricostruire rappresentazioni sensoriali degli stimoli visivi

Non riesce a interpretare, a capire o assegnare un significato agli oggetti

La rappresentazione sensoriale si forma normalmente ma non viene associata a un significato, a una funzione o a un impiego

422

Registrazione da singola unità

- Riconoscimento di stimoli visivi complessi come ad esempio i volti

A: Diagramma del cervello con l'etichetta "Corteccia inferotemporale" e un'immagine di un elettrodo che registra da una singola unità neuronale.

B: Raster plot che mostra l'attività neurale in risposta a stimoli visivi complessi (volti). Sotto il grafico sono mostrati otto volti numerati da 1 a 8, con il numero 8 etichettato "Nessun colore".

423

Costanza percettiva

- Rispetto alle dimensioni
- Rispetto alla posizione
- Invarianza delle forme
- Invarianza rispetto al punto d'osservazione**

A: Costanza rispetto alle dimensioni. Diagrammi che mostrano come il cervello percepisce oggetti di diverse dimensioni come uguali quando sono visti da diverse distanze.

B: Costanza rispetto alla posizione. Diagrammi che mostrano come il cervello percepisce oggetti in diverse posizioni come uguali.

C: Invarianza delle forme. Diagrammi che mostrano come il cervello percepisce oggetti con forme diverse come uguali quando visti da diverse angolazioni (Luce e Buio).

424

Percezione categoriale

A: Sequenza di immagini di volti di cani con livelli di similarità: 100% Gatto, 80% Gatto, 60% Gatto, 50% Cane, 80% Cane, 100% Cane.

B: Grafico a linee che mostra la frequenza di scarica (Hz) in funzione del tempo (ms) durante la percezione categoriale. Le fasi sono Posizione, Campione, Ritardo e Scelta.

425

Memoria associativa

- Il riconoscimento di oggetti è legato alla memoria associativa

A: Bar chart che mostra il numero di risposte percettuali corrette per quattro quartili (1°, 2°, 3°, 4°). Una linea orizzontale indica il livello di "Risposte casuali".

B: Line graph che mostra l'attività dei neuroni (potenziale di azione) in risposta a stimoli accoppiati dopo l'addestramento. Le linee A, B, C e D rappresentano diversi livelli di attività.

427

Associazioni visive e richiamo dalla memoria

- La visione di due oggetti attiva 2 nodi IT diversi
- L'apprendimento, per il tramite di strutture temporali mediali, permette lo stabilirsi di una connessione funzionale, e quindi l'attivarsi di entrambi anche in presenza di un solo stimolo

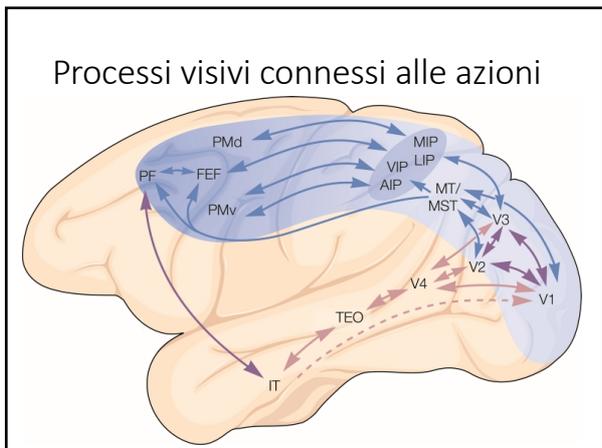
Diagramma del cervello che mostra la "Via indiretta" e la "Via diretta". Le etichette includono: Corteccia prefrontale (memoria operativa), Lobe temporale mediale (connessioni), Livelli bassi di apprendimento di analisi visiva, Corteccia inferotemporale (per richiamo dalla memoria), e "Prima dell'apprendimento associativo" vs "Dopo apprendimento associativo".

428

Via Dorsale

429

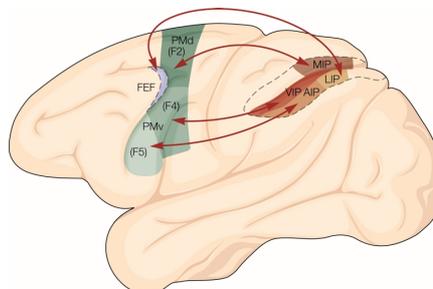
Processi visivi connessi alle azioni



430

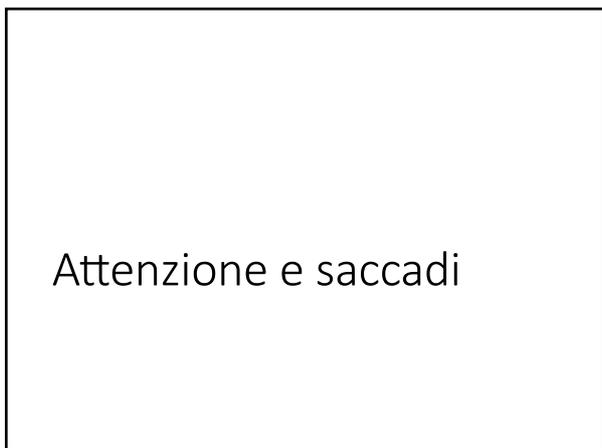
Circuiti parieto-motori

- LIP: target saccadi e proietta ai FEF
- AIP: target prensione e proietta alla PMv
- VIP: target del volto e proietta alla PMv
- MIP: target del braccio e proietta alla PMd



431

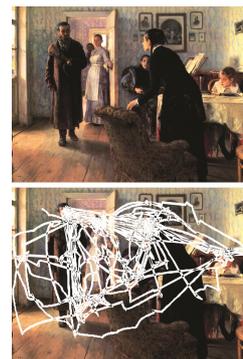
Attenzione e saccadi



432

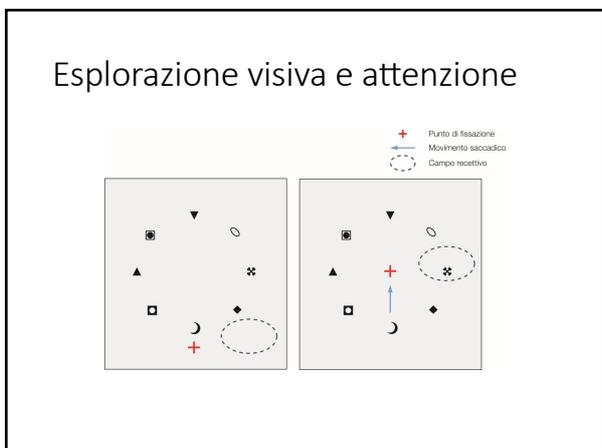
Attenzione e fissazioni oculari

- Attenzione volontaria (endogena o top-down)
- Attenzione involontaria (esogena o bottom-up)



433

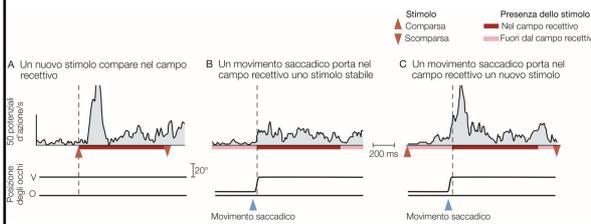
Esplorazione visiva e attenzione



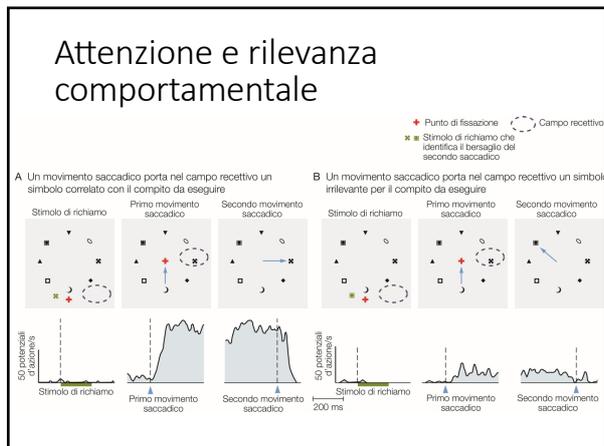
434

Risposta a stimoli significativi

- Attività single cell area intraparietale laterale (LIP)



435

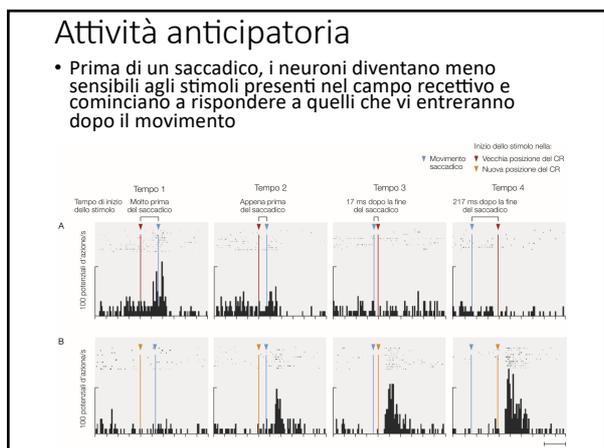


436

Stabilità visiva

- Come facciamo a mantenere l'immagine stabile nonostante i ripetuti spostamenti del fuoco visivo?

437

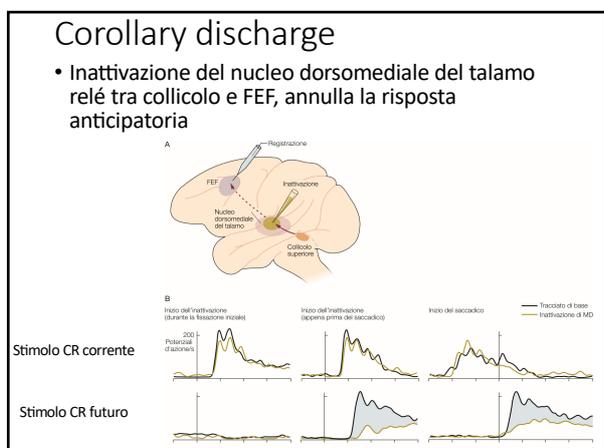


438

Due osservazioni

- I neuroni “spostano” il loro campo recettivo prima di una saccade e, per un periodo, rispondono a stimoli presentati in 2 zone
- La nuova posizione del campo recettivo dipende dalla direzione ed estensione della saccade
- Feedback propriocettivo? Troppo lento.
- Centri che controllano il movimento degli occhi?

439



440

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

9

441

Sistema uditivo

442

Percezione uditiva

- La capacità di distinguere la gamma di suoni che ci circondano dipende dall'attività delle cellule ciliate che sono i recettori dell'orecchio interno
- Cellule ciliate simili sono anche responsabili del nostro senso dell'equilibrio
- La funzione uditiva prende inizio con la trasduzione dell'energia del suono in potenziali elettrici da parte della coclea
- La coclea è un organo a forma di chiocciola dell'orecchio interno

443

Coclea

- La coclea non funge da rivelatore passivo
- Distingue le diverse frequenze che compongono un suono e fornisce informazioni che riguardano sia i toni presenti che le loro intensità relative
- Nella coclea sono presenti amplificatori cellulari che esaltano la nostra sensibilità uditiva e sono responsabili del primo stadio di analisi delle frequenze acustiche

444

Coclea

- La coclea contiene oltre 16000 cellule recettrici
- La lesione o l'alterazione delle cellule ciliate costituisce la causa più frequente di sordità
- Il flusso di informazione va dalla coclea ai nuclei cocleari, e poi ad una serie di nuclei del tronco dell'encefalo
- Le stazioni del tronco dell'encefalo sono necessarie per la localizzazione dei suoni e per l'eliminazione degli effetti di eco
- Numerose regioni corticali poi perfezionano l'analisi, arrivando a decomporre suoni di struttura complessa come il linguaggio umano

445

Suono ed orecchio

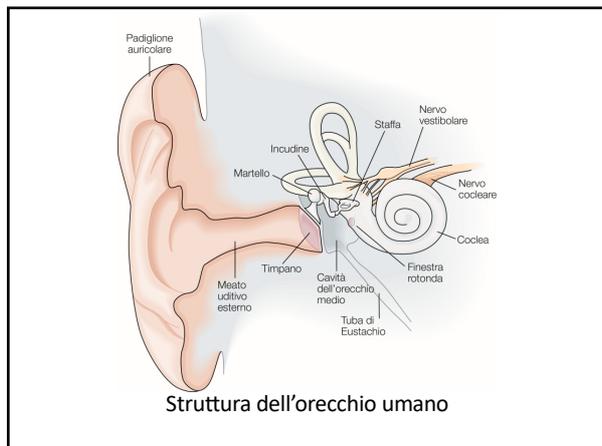
- Consiste in compressioni e rarefazioni che si propagano attraverso un mezzo elastico che è l'aria
- Il suono trasmette l'energia acustica alla velocità di 340m/s
- Per poter sentire dobbiamo concentrare quest'energia meccanica, trasmetterla all'organo recettivo dell'orecchio e trasformarla in segnale elettrico
- Questi tre compiti sono svolti dall'orecchio esterno, dall'orecchio medio e dall'orecchio interno

446

Orecchio esterno

- Il padiglione auricolare come un'antenna parabolica riflette e concentra le onde sonore incanalandole nel meato uditivo esterno o canale auricolare
- La superficie irregolare del padiglione è in grado di raccogliere in maniera diversa i suoni provenienti dalle varie direzioni
- Il meato uditivo esterno termina a livello della membrana timpanica

447



448

Orecchio medio

- È una cavità ripiena di aria che rappresenta un'estensione della faringe
- Con la quale è connessa tramite la tuba di Eustachio
- L'energia meccanica che deriva dai suoni provenienti dall'esterno attraversa l'orecchio medio tramite i movimenti di tre piccoli ossicini: martello, incudine, staffa
- La base del martello è attaccata alla membrana del timpano, mentre l'altra estremità è collegata tramite un tendine all'incudine e questa a sua volta alla staffa
- L'estremità appiattita della staffa è inserita in un'apertura, finestra ovale, scavata nella superficie ossea che ricopre la coclea

449

Orecchio medio

- il muscolo tensore del timpano e il muscolo stapedio
- La contrazione simultanea irrigidisce la catena degli ossicini e smorza la trasmissione delle vibrazioni all'orecchio interno (suoni intensi)
- Il muscolo tensore del timpano aumenta la tensione della membrana -> facilita la trasmissione dei suoni acuti
- Lo stapedio svolge un'azione opposta -> facilita la trasmissione dei suoni gravi

450

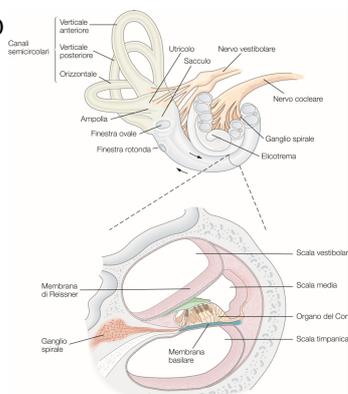
L'orecchio medio amplifica il segnale

- Quando un suono viaggia da un mezzo a bassa (aria) ad uno ad alta impedenza (acqua), quasi tutta l'energia acustica viene riflessa
- L'orecchio medio risolve questo problema amplificando il segnale fino a 200 volte
 - Differenza di diametro tra timpano e finestra ovale

451

Orecchio interno

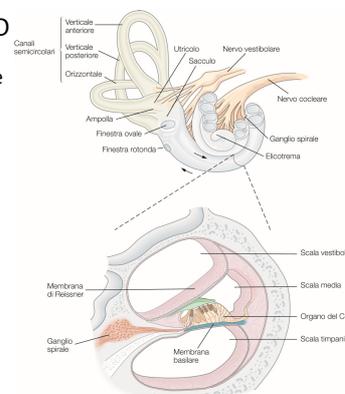
- La coclea è composta da tre avvolgimenti incompleti, di diametro progressivamente minore, riuniti in una struttura conica
- Diametro massimo di 9mm
- Ricoperta da uno strato osseo sottile ed è nascosta nella profondità dell'osso temporale
- L'interno contiene tre strutture tubulari, riempite di liquido, e avvolte a forma elicoidale attorno ad un nucleo osseo conico (modiolo)



452

Orecchio interno

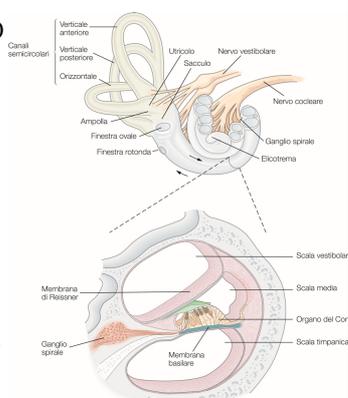
- In sezione trasversa, il compartimento superiore è la scala vestibolare, alla cui base sta la finestra ovale chiusa ermeticamente dal piede della staffa
- La concamerazione inferiore è la scala timpanica, la quale anch'essa possiede un'apertura basale, la finestra rotonda, chiusa da una membrana elastica
- La scala media, o dotto cocleare, separa le altre due concamerazioni



453

Orecchio interno

- La scala vestibolare e la scala timpanica comunicano a livello dell'apice della coclea tramite l'elicotrema
- La membrana di Reissner separa la scala media dalla vestibolare
- La membrana basilare separa la scala media dalla timpanica e rappresenta la struttura dove i processi di trasduzione uditiva hanno luogo



454

Concentrazione dell'energia sonora

- Gli aumenti e diminuzione di pressione atmosferica prodotta dai suoni sono in grado di esercitare pressioni e trazioni sulla membrana timpanica
- I movimenti del timpano fanno spostare il martello
- Il successivo movimento della catena degli ossicini è complesso e dipende dalla frequenza ed intensità del suono
- Il piede della staffa agisce come un pistone sulla finestra ovale, facendo aumentare o diminuire la pressione del fluido contenuto nella scala vestibolare

455

Sordità da conduzione

- Compromissione della funzionalità dell'orecchio medio
- In seguito a processi infiammatori che esitano nella formazione di tessuto cicatriziale in grado di immobilizzare la catena degli ossicini
- In seguito a proliferazione ossea a carico dell'apparato legamentoso degli ossicini
- Test di Rinne: si chiede al paziente di confrontare l'intensità di un suono prodotto da un diapason vicino l'orecchio e con la base appoggiata sul cranio
- Se la conduzione ossea, come nel secondo caso, risulta essere più efficiente è probabile un problema a carico delle vie di conduzione dell'orecchio medio

456

Azione della staffa

- Produce variazioni di pressione che si propagano lungo il fluido della scala vestibolare
- Poiché la perilinfa è un liquido acquoso non comprimibile, esso si sposta nella direzione dove sono presenti ostacoli elastici e non fissi -> membrana basilare
 - Si sposta verso la scala timpanica andando a premere sulla finestra rotonda
- In ultima analisi, l'onda pressoria si traduce nella deflessione della membrana basilare

457

Coclea e cellule ciliate

Membrana basilare

- Le proprietà meccaniche della membrana basilare costituiscono la chiave della funzione cocleare
- Se le proprietà meccaniche fossero uniformi per tutta la sua lunghezza, un'onda di pressione della perilinfa farebbe muovere in su ed in giù l'intera membrana con escursioni simili in ogni suo punto
- Invece, le proprietà meccaniche della membrana basilare variano in modo continuo lungo tutta la coclea
 - Mano a mano che la cavità della coclea si allarga, la larghezza della membrana diminuisce
 - All'estremità apicale essa è 5 volte più larga che alla base
 - Sottile e molle all'apice, rigida e spessa verso la base

458

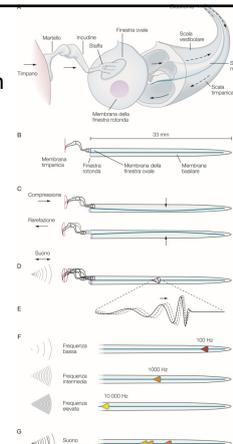
459

Mappa tonotopica

- La variazione delle proprietà meccaniche spiega la nostra sensibilità nel registrare un'ampia gamma di frequenze sonore
- All'apice della membrana, la coclea dà la risposta maggiore alle frequenze più basse udibili (20Hz)
- All'estremità opposta la risposta arriva fino a frequenze di 20kHz
- La rappresentazione delle frequenze non è lineare ma logaritmica
- Modello di von Békésy

460

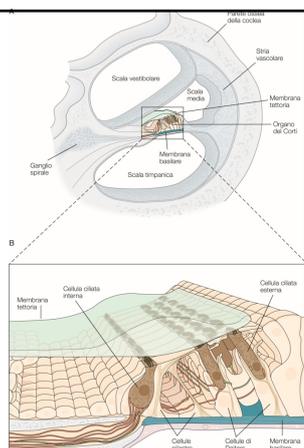
- L'onda pressoria viaggia lungo la membrana basilare
- Lo spostamento massimo avverrà in un solo punto della membrana
- Per via delle diverse proprietà elastiche della membrana basilare
- I suoni acuti incontrano alta resistenza viscosa ed inerziale che ne impedisce la progressione verso l'apice
- Un suono grave incontra scarsa resistenza
- Un suono complesso è caratterizzato da diverse componenti di frequenza, ognuna delle quali avrà effetto massimo in punti diversi della membrana



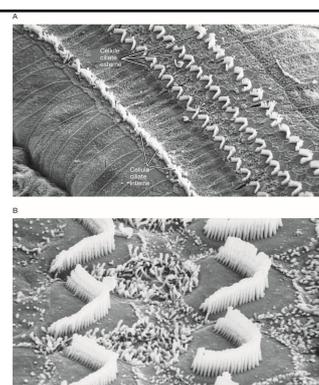
461

Organo del Corti

- L'organo del Corti è l'organo recettivo dell'orecchio interno
- Una striscia di tessuto epiteliale che ricopre la struttura elastica della membrana basilare
- Contiene le cellule ciliate esterne ed interne
- I fascetti di ciglia protrudono nell'endolinfa e sono attaccate alla membrana tectoria



462

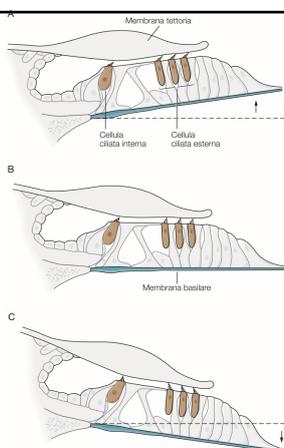


Disposizione delle cellule ciliate nell'organo del Corti

463

Azione delle cellule ciliate

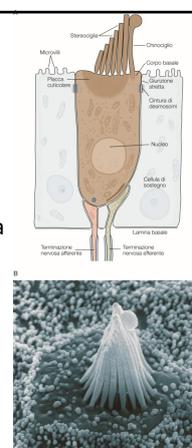
- Quando la membrana basilare vibra, sia l'organo del Corti che la membrana tectoria vibrano
- Poiché i perni di inserzione della membrana tectoria e basilare sono diversi, le oscillazioni determinano una traslazione orizzontale delle due membrane
- Tali spostamenti azionano le ciglia che sono tese a mo' di ponte fra le due strutture



464

Ciglia

- Le stereociglia si assottigliano in prossimità della loro base di inserzione
- Una forza applicata sulla punta determinerà una rotazione a perno sulla base di inserzione
- Sensibile a rotazioni di 1 grado (< diametro di uno stereociglio)



465

Potenziale di recettore

- Una forza meccanica fa deflettere la struttura delle ciglia
- L'apertura e chiusura di canali sensibili alle forze meccaniche da origine ad un potenziale di recettore oscillatorio
- La relazione tra inclinazione delle ciglia e il potenziale è di forma sigmoideale
- Costante di tempo di 80 μ s

466

Modello di trasduzione mecano-elettrica

- L'apertura e la chiusura dei canali ionici è regolata da una porta d'accesso molecolare controllata da un elemento elastico sensibile alla deflessione delle ciglia
- L'aumento della tensione determina l'apertura di canali permeabili al Ca^{2+} e K^+ , con effetto depolarizzante

467

Un modello dell'adattamento delle cellule ciliate

- Il Ca^{2+} si lega alla calmodulina e attiva una serie di motori molecolari che riducono la tensione del tip-link con conseguente chiusura dei canali

468

Differenza di potenziale tra endolinfa e perilinfa

- L'estremità apicale è esposta all'*endolinfa*, ricca di K^+ e povera di Na^+ (concentrazione prodotta da cellule della stria vascolare)
- L'estremità basale è immersa nella *perilinfa*, povera di K^+ e ricca di Na^+ (simile ai liquidi extracellulari)
- L'endolinfa è 80 mV più positiva rispetto alla perilinfa (potenziale endococleare)
- L'interno della cellula cigliata (-57mV) è 45mV più negativo della perilinfa e 125mV più negativo dell'endolinfa

469

Rilascio neurotrasmettore

- Il gradiente elettrico, nella porzione apicale, promuove l'ingresso di K^+ anche se contro il gradiente di chimico
- Depolarizzazione elettrotonica a cui segue l'apertura di canali voltaggio-dipendenti del Ca^{2+} e K^+ sul soma
- L'ingresso di Ca^{2+} favorisce il rilascio di neurotrasmettore

470

Ripolarizzazione

- I canali K^+ favoriscono l'uscita degli ioni e la ripolarizzazione
- L'ingresso di Ca^{2+} favorisce la depolarizzazione
- L'aumento della concentrazione di Ca^{2+} attiva altri canali K^+ la cui apertura è mediata dal Ca^{2+} intracellulare

471

Trasmissione sinaptica

- Le cellule ciliate non sono solo recettori ma anche terminazioni presinaptiche
- La membrana basolaterale contiene numerose zone attive a livello delle quali viene liberato neurotrasmettitore
- Liberano trasmettitore anche a riposo, ed aumenta o diminuisce in funzione del potenziale di membrana

The diagram shows a synapse with a presynaptic terminal containing vesicles and a postsynaptic terminal. The electron micrograph shows a presynaptic terminal with a dense core, synaptic vesicles, and a presynaptic density, adjacent to a postsynaptic density.

472

Effetti sulle cellule ciliate

- Ogni cellula risponderà in modo ottimale ad una determinata frequenza
- Alle frequenze adiacenti, quella cellula dovrà ricevere una stimolazione maggiore per produrre la stessa risposta
- Curve tonali**
- All'apice le ciglia sono più lunghe (7 Vs 4 μm) permettendo una risposta ottimale per frequenze basse (e sono meno)

The diagram shows the cochlea with the basilar membrane. A graph plots stimulus intensity (dB SPL) from 0 to 100 against frequency (kHz) on a logarithmic scale from 0.1 to 40. Three curves (A, B, C) represent different regions of the cochlea, showing peak responses at different frequencies.

473

Cellule gangliari

- Ogni cellula ciliata è innervata da cellule con il corpo cellulare nel ganglio cocleare (o spirale)
- Sono circa 30000 per lato, di cui il 95% innerva le cellule ciliate interne
- Ogni cellula gangliare innerva una sola cellula ciliata, mentre ognuna di queste si connette con circa 10 fibre
- Questa organizzazione fa sì che l'organizzazione tonotopica sia caratteristica presente fin dall'inizio
- Il restante 10% di cellule gangliari proietta a molte cellule ciliate esterne in modo parallelo

474

Ciliate interne ed esterne

- Diversa distribuzione delle afferenze
- Il 95% delle fibre del nervo acustico provengono dalle cellule ciliate interne

The diagram shows the cochlea with internal and external hair cells. It illustrates the innervation from the spiral ganglion cells, showing that 95% of fibers connect to internal hair cells, while the remaining 5% connect to external hair cells. Labels include: Cellule ciliate esterne, Cellule ciliate interne, Cellule del ganglio spirale, Ai nuclei cocleari (fibre afferenti), and Dal complesso olivare superiore (fibre efferenti).

475

Amplificatore cocleare

- Il modello di von Békésy è un modello passivo, equivalente ad una serie di risuonatori acustici
 - Ad intensità sonore basse la membrana basilare vibra 100 volte di più di quanto predetto da un modello passivo
 - Emissioni otoacustiche: in seguito ad un suono è possibile registrare emissioni sonore generate dalla membrana basilare
- La sensibilità acustica deriva quindi da un processo biomeccanico attivo

The graphs show evoked otoacoustic emissions (A) and spontaneous otoacoustic emissions (B) over time. The evoked emissions are shown for frequencies of 0.8 kHz, 2.0 kHz, 2.0 kHz, 1.2 kHz, and 900 Hz / 750 Hz. The spontaneous emissions graph shows intensity (dB SPL) from -10 to 30 over time from 0 to 10000 ms.

476

Ciliate esterne

- Le cellule ciliate esterne ricevono efferenze dall'oliva superiore e contribuiscono all'amplificazione cocleare
- Se polarizzate il corpo cellulare si allunga (iper-) o accorcia (de-)
- Il campo elettrico riorienta le molecole di prestina modificando l'area della membrana
- Aumenta il movimento della membrana basilare

Two micrographs show external hair cells. The left one shows a normal cell, and the right one shows a cell that has been polarized, appearing elongated.

477

Nervo cocleare

- Le fibre del nervo cocleare codificano sia la frequenza che l'intensità dei suoni
 - Per i suoni fino a 3-4kHz la frequenza di scarica è correlata alla frequenza del suono
 - Un codice di localizzazione, ovvero in relazione alla loro localizzazione sulla mappa tonotopica, si aggiunge per le frequenze alte

478

Nervo cocleare: codifica frequenza

- Molte cellule cigliate rispondono soltanto quando il segnale acustico è in una precisa fase del suo ciclo
- Anche se un singolo neurone non scarica ad ogni ciclo del segnale, la frequenza può essere codificata dall'attività collettiva di più cellule
- L'efficacia di questo sistema si riduce per segnali di alta frequenza (>3-4kHz)

479

Perdita sensoriale dell'udito

- Le sordità sensori-nervose spesso dipendono dalla perdita delle cellule ciliate nella coclea
- Le conseguenze della sordità possono essere gravissime in particolar modo nei bambini, specificamente nel ritardare lo sviluppo del linguaggio, lettura, scrittura e dello sviluppo intellettuale

480

Protesi cocleari

- La protesi è costituita da una serie di elettrodi nella scala timpanica attraverso la finestra rotonda
- La corrente che viene fatta passare attraverso gli elettrodi è captata dalle fibre del nervo acustico che poi ritrasmette tramite potenziali d'azione l'informazione ai centri superiori
- La corrente negli elettrodi e trasmessa da circuito ricevente impiantato sotto il derma in prossimità dell'orecchio

481

Vie di trasmissione uditiva

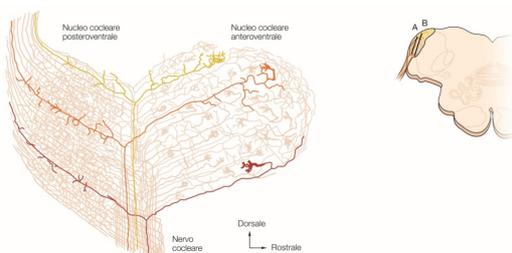
482

Le fibre del nervo cocleare terminano nei nuclei cocleari dorsali e ventrali con un'organizzazione tonotopica

483

Nuclei cocleari

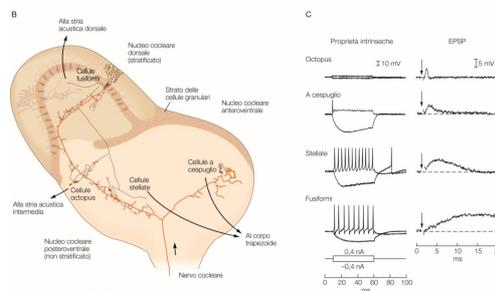
- Le fibre del nervo cocleare terminano nel complesso dei nuclei cocleari (dorsale, anteroventrale, posteroventrale)



484

Tipi di risposte nei nuclei cocleari

- Alcune cellule (a cespuglio) rispondono con un potenziale d'azione all'inizio della depolarizzazione
- Altre cellule (stellate, fusiformi) rispondono in modo ritmico per tutta la durata della depolarizzazione



485

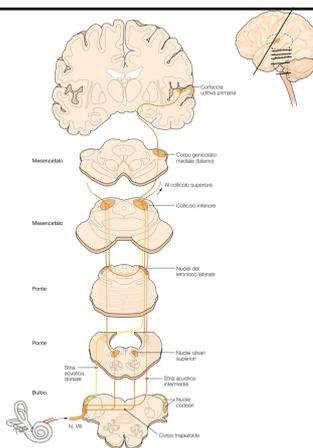
Nuclei di ritrasmissione del tronco

- Le connessioni delle vie uditive nel tronco sono assai complesse, e da tale complessità possiamo ricavare che
 - Le informazioni uditive vengono elaborate da diverse vie in parallelo, ognuna deputata all'analisi di una particolare caratteristica uditiva
 - Le diverse cellule dei nuclei cocleari proiettano attraverso vie specifiche, in modo tale da separarne le funzioni sin dall'inizio
 - Esiste una estesa serie di interazioni fra le strutture uditive localizzate ai due lati

486

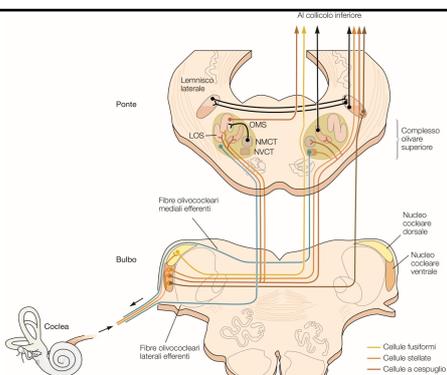
Vie centrali uditive

- Tre vie principali
- Stria acustica dorsale, stria acustica intermedia e il corpo trapezoide
- Il corpo trapezoide proietta all'oliva superiore, da qui attraverso il lemnisco laterale al collicolo inferiore
- Le fibre del lemnisco laterale contengono fibre di entrambe le orecchie
- Dal collicolo inferiore le fibre proiettano al genicolato mediale e poi in corteccia uditiva



487

Componenti principali delle vie uditive ascendenti e discendenti



488

Localizzazione dei suoni

489

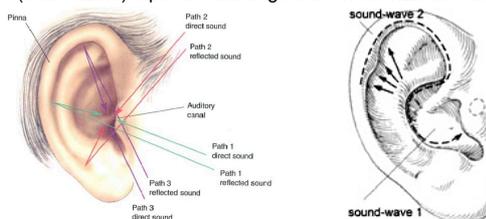
Localizzazione dei suoni

- Per la localizzazione dei suoni nello spazio vengono usati due meccanismi:
- Monoaurali
- Binaurali
 - Ritardi interaurali: particolarmente efficaci nei suoni a bassa frequenza
 - Differenze di intensità: poiché vengono attenuati maggiormente dal filtro opposto dalla testa queste differenze sono efficaci per suoni ad alta frequenza

490

Localizzazione dei suoni: indizi monoaurali

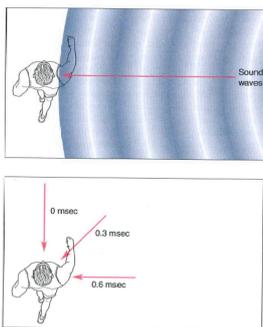
- Il suono percorre 2 strade:
 - Una via diretta
 - Una via riflessa -> il suono viene riflesso dall'elice -> il ritardo (max 0.2ms) dipende dall'angolo di incidenza del suono



491

Indizi binaurali: Ritardi interaurali

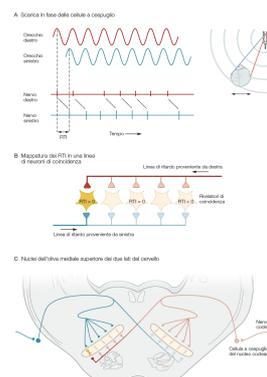
- Il nucleo dell'oliva mediale sup. localizza l'origine dei suoni sul piano azimutale attraverso l'analisi dei ritardi delle informazioni acustiche
- Un suono proveniente dalla nostra destra arriverà con ritardo all'orecchio sinistro
- Oltretutto, dovendo passare attraverso un mezzo solido come la testa, la sua propagazione verrà rallentata



492

Le differenze interaurali di tempo localizzano le sorgenti di suoni nel piano orizzontale

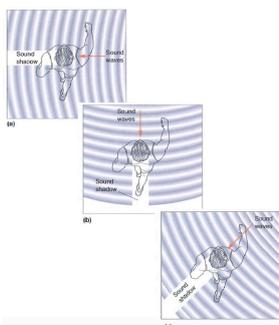
- Ogni neurone binaurale da una risposta massimale quando le afferenze ipsi e contra laterali sono simultanee
- Il ritardo nella trasmissione dei segnali controlaterali è funzione della diversa lunghezza degli assoni presinaptici ed aumenta in modo sistematico da cellula a cellula
- Ogni neurone funge da rivelatore di coincidenze



493

Indizi binaurali: Modulazioni di intensità

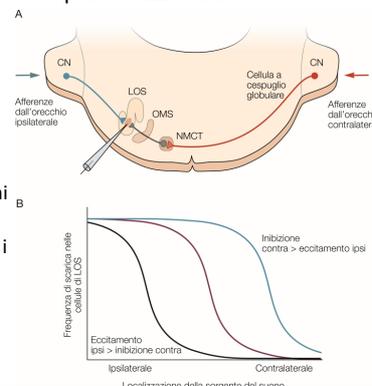
- Il filtro opposto dalla testa oltre a ritardare i suoni li attenua in intensità
- Il nucleo laterale dell'oliva superiore calcola la differenza di intensità dei suoni provenienti dai due lati



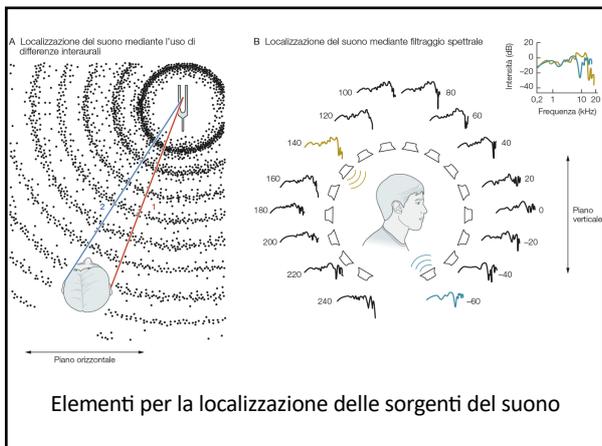
494

Le differenze interaurali di intensità localizzano le sorgenti dei suoni nel piano orizzontale

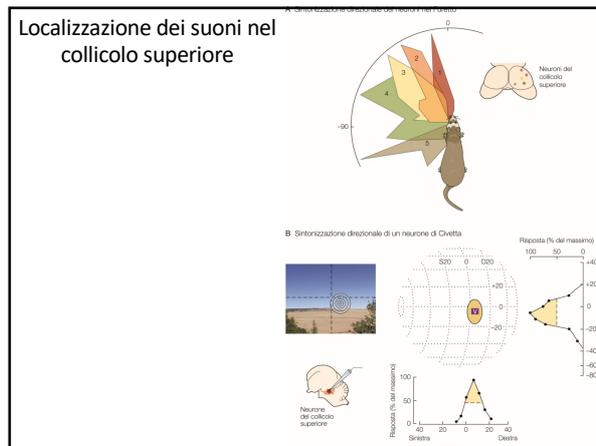
- Le cellule del nucleo olivare laterale superiore (LOS) ricevono eccitazione dal nucleo cocleare (CN) ipsi
- Le cellule in CN controlaterale, attraverso interneuroni inibitori nel nucleo mediale del corpo trapezoide, inibiscono i neuroni in LOS
- La scarica in LOS l'equilibrio tra eccitamento ipsi ed inibizione contra



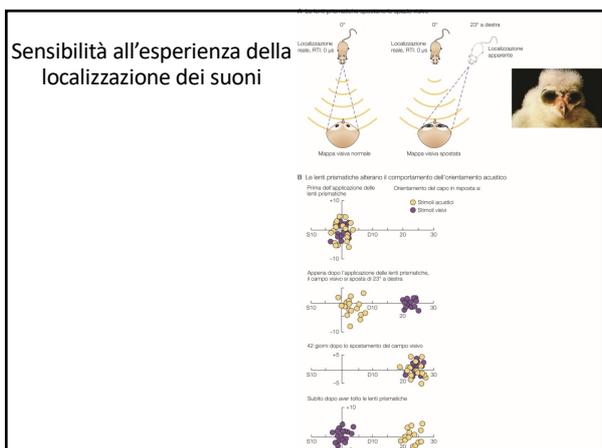
495



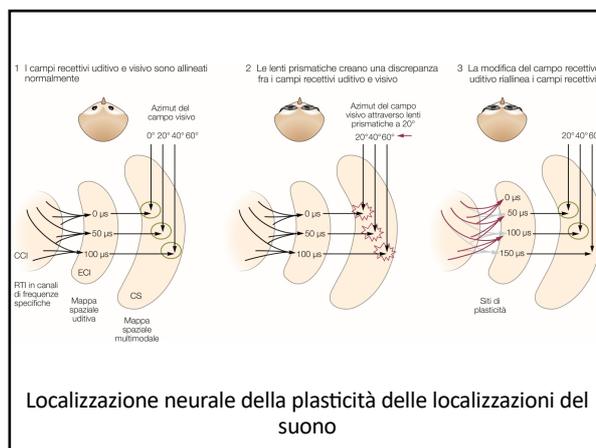
496



497



498



499

Corteccia uditiva

500

Corteccia uditiva

- Le vie ascendenti terminano nella corteccia uditiva primaria (A1, aree BA 41 e 42), localizzata nel giro transverso di Heschl
- La A1 contiene una rappresentazione tonotopica
- Anche se la maggior parte dei neuroni risponde alla stimolazione di entrambe le orecchie, la loro sensibilità non è la stessa

Corteccia uditiva primaria

Corteccia uditiva di ordine superiore

Frequenza caratteristica (kHz)

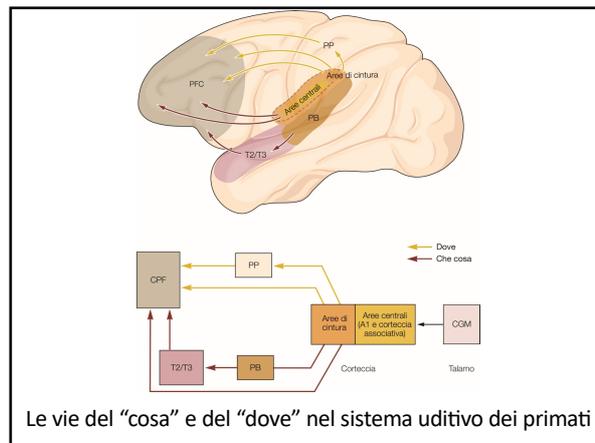
1 5 15 20

501

Organizzazione funzionale A1

- La corteccia è suddivisa in zone alternate con caratteristiche differenti
- Nelle colonne di sommazione (EE), i neuroni vengono eccitati dalla stimolazione di entrambi le orecchie anche se il contributo maggiore proviene dalle afferenze contralaterali
- Nelle colonne di soppressione (EI), i neuroni sono eccitati dalle afferenze ipsilaterali ed inibiti da quelle contralaterali
- Le colonne di soppressione e di sommazione sono disposte perpendicolarmente all'asse della mappa tonotopica
- In questo modo è possibile codificare ogni tipo di suono in ogni condizione di interazione interaurale

502



503

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio
10

504

Movimenti oculari

505

Perché i movimenti oculari sono così importanti?

- La maggiore acuità visiva è limitata alla fovea
- Dobbiamo essere quindi in grado di indirizzare la fovea verso il punto di interesse
- Per far ciò bisogna tener conto dei movimenti degli occhi e del capo
- Fondamentale per stabilizzare l'immagine sulla retina
- Avviene tramite l'integrazione di informazioni vestibolari sulla posizione del capo



506

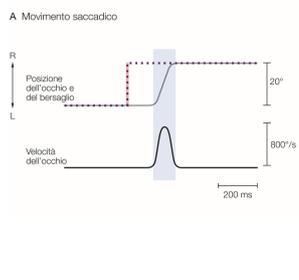
Tipi di movimenti oculari

- Movimenti oculari saccadici: portano rapidamente la fovea verso un bersaglio visivo disposto alla periferia del campo visivo
- Movimenti lenti di inseguimento: mantengono fissa sulla retina l'immagine di un oggetto in movimento
- Movimenti di vergenza: muovono i due occhi in direzione opposte in modo che l'oggetto si proietti sulle due fovee (movimenti non coniugati)
- Movimenti vestibulo-oculari: mantengono stabili le immagini sulla retina durante movimenti del corpo
- Movimenti optocinetici: mantengono stabili le immagini sulla retina durante movimenti rotatori prolungati del capo. Sono evocati da stimoli visivi
- Sistema di fissazione: provvede a mantenere gli occhi stabili su un bersaglio

507

Movimenti saccadici

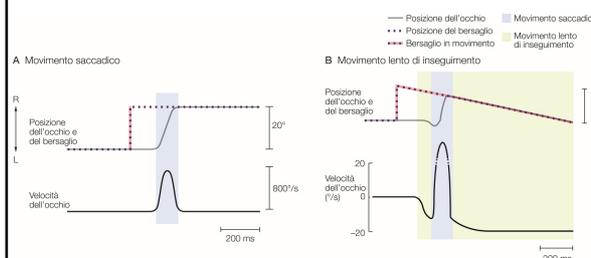
- Movimenti molto stereotipati, caratterizzati da un incremento e decremento della velocità standardizzato
- Durata di una frazione di secondo ed una velocità fino a 900°/s. La velocità dipende solo dalla distanza
- Possiamo controllare volontariamente solo l'ampiezza e direzione, non la velocità



508

Movimenti lenti di inseguimento

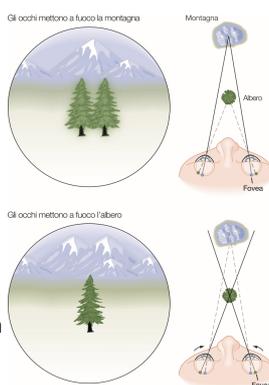
- Velocità massima di 100°/s
- È necessario uno stimolo visivo in movimento



509

Movimenti di vergenza

- Movimenti disgiuntivi di convergenza/divergenza
- Serve per avere l'oggetto di interesse centrato sulle due fovee
- Al contrario gli altri oggetti formeranno la loro immagine in zone leggermente diverse della retina o disparità retinica
- La disparità retinica viene usata per creare il senso di profondità



510

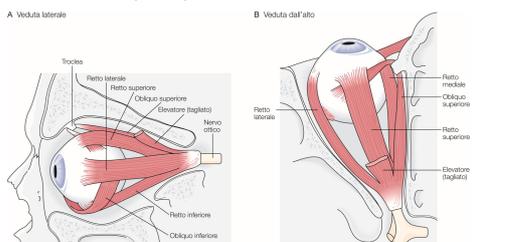
Movimenti oculari

- La corteccia cerebrale decide i bersagli sulla base degli oggetti visivi di interesse
- I segnali corticali vengono trasmessi ai nuclei motori del tronco attraverso il collicolo superiore
- I circuiti cerebrali ed il collicolo non specificano il contributo di ciascun muscolo al movimento
- La programmazione motoria avviene nel tronco

511

Rotazione del globo oculare

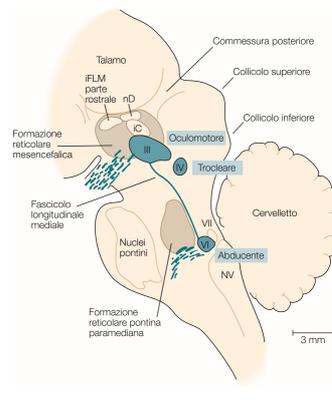
- Tre coppie complementari di muscoli
 - Muscoli retti (superiore, inferiore, mediale, laterale)
 - Muscoli obliqui (superiore, inferiore)



512

Nervi e Nuclei motori

- I muscoli oculari estrinseci sono innervati da tre gruppi di motoneuroni
 - Nervo abducente (VI): retto laterale
 - Nervo trocleare (IV): obliquo superiore
 - Nervo oculomotore (III): restanti muscoli



513

Codifica della posizione e velocità

- In una saccade, quando la velocità passa da 0 a 900°/s, la frequenza di scarica del motoneurone aumenta rapidamente (impulso)
- Dopo l'impulso i muscoli oculari intrinseci mostrano una contrazione tonica
- La differenza tra frequenza di scarica iniziale e finale viene definita "gradino" di attività
- Il segnale emesso dai motoneuroni e quindi di tipo impulso-gradino
- L'altezza del gradino determina l'ampiezza del saccadico
- L'altezza dell'impulso determina la velocità
- La durata dell'impulso determina la durata

514

Controllo corticale delle saccadi

- I movimenti oculari sono una componente del comportamento cognitivo dei mammiferi e quindi sono controllati dalla corteccia
- Il collicolo integra le informazioni visive e motorie e ritrasmette segnali motori al tronco

515

Collicolo

- Ruolo di integrazione visuomotoria
- Strati superficiali
 - Neuroni in rapporto con la visione: ricevono informazioni visive dell'emisfero controlaterale
 - Metà dei neuroni diventano più attivi prima di una saccade verso uno stimolo nel loro campo recettivo (no risposte attenzionali)
- Strati intermedi e profondi
 - Neuroni in relazione con il sistema oculomotore: ricevono informazioni visive e contengono una mappa della localizzazione dei suoni, scaricano prima di una saccade
 - Formano una mappa dei movimenti oculari possibili che si sovrappone alle mappe recettive visive ed uditive

516

Corteccia parietale

- Movimenti oculari saccadici ed attenzione sono collegate
- I neuroni della corteccia parietale che rispondono agli stimoli visivi aumentano la loro risposta se questi stimoli costituiscono anche il bersaglio di una saccade
- Aumento della scarica anche senza saccade se attenzione è prestata verso lo stimolo
- La loro scarica è quindi prevalentemente attenzionale dal momento che non costituisce né un segnale di inizio della saccade né un segnale prettamente visivo (a differenza del collicolo)

517

Campi oculari frontali

- Neuroni in queste aree sono in rapporto più stretto con i movimenti oculari
- Neuroni visivi: rispondono a stimoli visivi, ma la metà di essi rispondono in modo più vigoroso se tali stimoli saranno bersaglio di una saccade
 - No potenziamento attenzionale
 - No risposte in assenza di stimoli (buio)
- Neuroni in rapporto con il movimento: scaricano prima e durante le saccadi e non agli stimoli visivi che non sono bersaglio di saccadi
- Neuroni visuomotori: proprietà miste delle due popolazioni precedenti

518

Neurone visivo e neurone in rapporto con il movimento dei campi oculari frontali

519



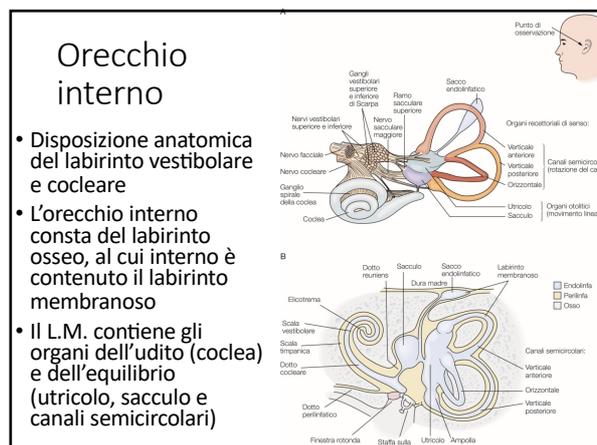
520

Sistema Vestibolare

521

- ### Funzioni del sistema vestibolare
- Misura le accelerazioni lineari ed angolari del capo mediante un complesso di 5 organi di senso che si trovano nell'orecchio interno
 - Equilibrio
 - Campo gravitazionale
 - Distribuzione tono posturale
 - Direzione di spostamento del corpo
 - Mantenimento stabilità retinica durante i movimenti della testa

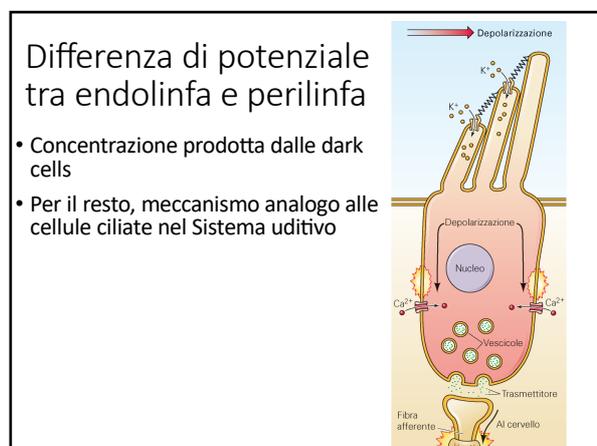
522



523

- ### Labirinto vestibolare
- Gli organi recettoriali si trovano all'interno di uno strato di tessuto connettivo (L.M.)
 - Lo spazio tra labirinto osseo e membranoso contiene la perilinfa mentre il LM contiene l'endolinfa
 - Gli organi di senso sono rivestiti da una lamina di cellule epiteliali, alcune delle quali producono tramite pompe ioniche, l'endolinfa ricca di K^+ e povero di Na^+

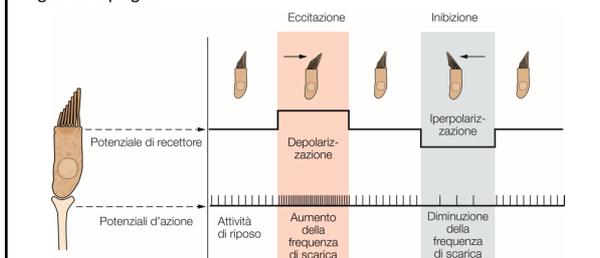
524



525

Le cellule ciliate

- Traducono stimoli meccanici in potenziali di recettore
- Sulla superficie apicale di ogni cellula è presente un fascetto di ciglia la cui lunghezza è decrescente
- Il potenziale di membrana della cellula dipende alla direzione verso cui le ciglia sono piegate



526

Tipi di cellule ciliate

- Cellule di I tipo (a forma di fiasco) o di II tipo (cilindro)
- L'innervazione Tipo I: le afferenze, a calice, avvolgono quasi completamente la cellula e sono contattate dalle terminazioni efferenti
- L'innervazione Tipo II: è costituita da numerosi terminali nervosi a bottone, sia afferenti che efferenti
- Tipo I: scarica fasica a rapido adattamento
- Tipo II: scarica basale a frequenza più elevata, risposta tonica con scarso adattamento

527

Nervo vestibolare

- Le cellule ciliate del labirinto vestibolare inviano i loro segnali ai nuclei vestibolari del tronco
- I corpi cellulari sono nel ganglio vestibolare
- La cellule afferenti scaricano sia in modo tonico che fasico, in tal modo fornendo informazioni sia sugli stimoli di lunga durata (ad es. gravità) che le brusche variazioni
- Ricevono proiezioni efferenti dal tronco che ne modificano il guadagno

528

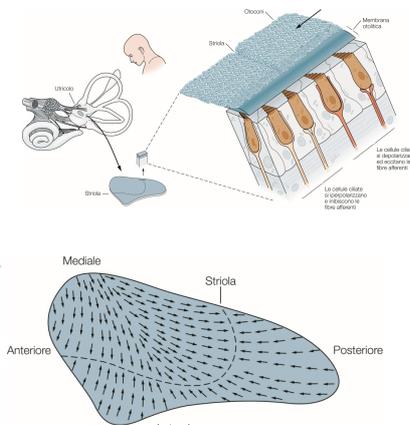
Utricolo e sacculo (organi otolitici)

- 2 sacchi ovoidali di circa 3mm
- Utricolo: 30k cellule ciliate
- Sacculo: 16k cellule ciliate
- La macula presenta un epitelio disposto su una superficie piana contenente cellule ciliate
- Sulle ciglia si attacca una membrana gelatinosa (membrana otolitica)
- Nella membrana sono presenti piccoli granelli solidi (otoconi) di max 10micron
- Con un accelerazione lineare, il capo e gli organi otolitici si muovono, mentre la membrana è libera di spostarsi
- Il movimento degli otoconi è trasmesso alla membrana che flette le ciglia
- In posizione eretta la macula dell'utricolo sarà orizzontale, quella del sacculo verticale

529

Organi otolitici

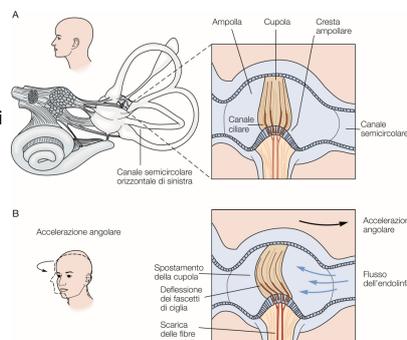
- Le ciglia delle cellule ciliate si dispongono su tutti gli orientamenti in modo da poter segnalare tutte le direzioni di movimento



530

Ampolle dei canali semicircolari

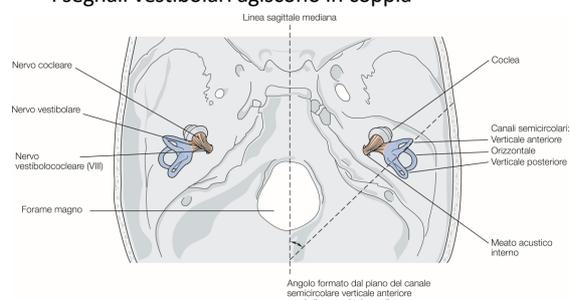
- Le accelerazioni angolari prodotte dalla rotazione del capo o del corpo sono rilevate dai canali semicircolari
- Le cellule ciliate si trovano nell'ampolla, in un diaframma detto cupola
- Quando il capo si muove, l'inerzia del endolinfa distorce le ciglia



531

Integrazione dei segnali

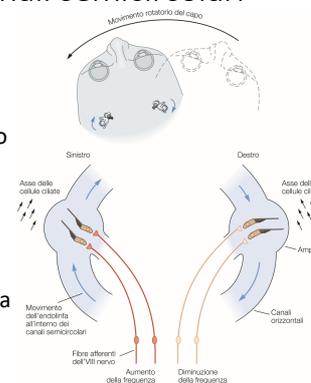
- I segnali vestibolari agiscono in coppia



532

Un esempio: canali semicirculari orizzontali

- Rotazione del capo anti-oraria
- Endolinfa si muove in senso orario
- Inclinazione delle ciglia di sinistra in direzione eccitatoria
- Inclinazione delle ciglia di destra in direzione inibitoria



533

Nervo e nuclei vestibolari

- Il nervo vestibolare uscendo dal ganglio dello Scarpa si unisce al nervo cocleare formando l'VIII nervo cranico
- L'VIII entra nella cavità cranica attraverso il meato acustico interno e nel tronco dell'encefalo a livello del ponte, nei nuclei vestibolari superiore, mediale, laterale (Deiters) e discendente (o inferiore)

534

Proiezioni

- **PROIEZIONI VESTIBOLO-CEREBELLARI**
 - verso il flocculo e lo spinocerebello
 - coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio e della postura
- **PROIEZIONI VESTIBOLO-CORTICALI**
 - Verso i nuclei ventrali (laterale e posteriore) del talamo e da qui alle aree 3 e 2 della corteccia S1
- **PROIEZIONI VESTIBOLO-OCULARI**
 - Verso i nuclei oculomotori del ponte e del mesencefalo
 - riflesso vestibolo-oculare
- **PROIEZIONI VESTIBOLO-SPINALI**
 - Il tratto laterale discende ipsilateralmente ed eccita i muscoli anti-gravitari degli arti
 - Il tratto mediale, bilateralmente, eccita gli estensori del collo e del tronco

535

Riflessi vestibolari

- **R. vestibolo-spinali (N. vestibolare laterale)**
 - Permettono al sistema scheletro-motorio di compensare movimenti del capo
- **R. vestibolo-oculari (N. vestibolare superiore e mediale)**
 - Mantengono fissi gli occhi quando il capo si muove

536

Riflesso vestibolo-spinale

- Generano movimenti del corpo compensatori per mantenere stabilità posturale e quindi prevenire le cadute
- Ad es., mantenere una posizione eretta anche sul ponte di una barca
- **Riflesso vestibolare tonico**
 - organi otolitici -> nucleo vestibolare laterale -> tratto vestibolo-spinale -> motoneuroni spinali = controllo muscoli delle gambe per il mantenimento della postura
- **Riflesso vestibolare cinetico**
 - canali semicirculari -> nucleo vestibolare mediale -> fascicolo longitudinale mediale -> motoneuroni del tronco e i muscoli del collo = reazioni motorie complesse intese a correggere velocemente, durante i movimenti rapidi del capo, gli sbilanciamenti del corpo rispetto alla normale posizione di equilibrio

537

Riflesso vestibolo-oculare orizzontale

- Importante per tutti i tipi di movimenti coniugati degli occhi
- Rotazione antioraria
- Eccitazione canale semicircolare orizzontale di sinistra
- Eccita i neuroni che fanno muovere gli occhi verso destra ed inibisce quelli che li muoverebbero verso sinistra

A Connessioni eccitatorie
 Rotazione degli occhi verso destra
 Retto laterale di sinistra
 Retto mediale di sinistra
 Nervo oculomotorio (III N)
 Nucleo dell'oculomotorio
 Tratto ascendente di Deiters
 Nucleo vestibolare
 Canale semicircolare orizzontale di sinistra
 Endorito

B Connessioni inibitorie
 Inibizione del movimento degli occhi verso sinistra
 Retto laterale di destra
 Retto mediale di destra
 Nervo abducente (VI N)
 Nucleo abducente
 Fascicolo longitudinale mediale di sinistra

538

Aumento della frequenza di scarica dalle fibre afferenti
 Aumento della frequenza di scarica dalle fibre afferenti

Soggetto inclinato a sinistra
 Soggetto spostato verso destra

I segnali afferenti vestibolari che forniscono informazioni sulla postura e sul movimento del corpo possono essere ambigui

539

Sistema optocinetico: convergenza di segnali visivi

- Funzione: stabilizzare scena visiva
- I segnali vestibolari
 - sono soggetti ad adattamento
 - non sono sensibili ai movimenti lenti
- Il segnale visivo ha risposta lenta ma è sensibile ai movimenti lenti
- Il segnale vestibolare viene integrato da quello visivo
- Attività di un neurone del nucleo vestibolare mediale ->

A Rotazione del corpo al buio
 Attività neuronale
 60% velocità del capo

B Rotazione del corpo in un ambiente blurrato
 Attività neuronale
 60% velocità del capo

C Rotazione della scena visiva
 Attività neuronale
 60% velocità dello schermo

540

Nistagmo

- In una rotazione continua, si arriva al limite della deflessione oculare ed emerge il Nistagmo -> alternanza movimenti oculari lenti e rapidi durante la rotazione del corpo
- La fase lenta è prodotta dal segnale vestibolare
- Se la velocità angolare del capo è costante il nistagmo cessa
- Nistagmo quando il capo è fermo è un segno di alterazione patologica del sistema vestibolare

Posizione dell'occhio
 40°
 Fase rapida
 Fase lenta
 5 s

541

Neurobiologia

Prof D'Ausilio
 11

542

Postura

543

Tre problemi

- Mantenere una postura eretta stabile (equilibrio) nonostante la forza di gravità
- Generare risposte che anticipano i movimenti volontari finalizzati
- Adattarsi alle condizioni ambientali

544

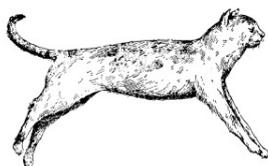
Animale decerebrato

- **Sherrington**
- Eliminato il controllo cerebrale sul tronco dell'encefalo mediante sezione a livello mesencefalico (Sezione tra collicolo superiore ed inferiore)
- Riflesso da stiramento esagerato
- Aumenta contrazione degli estensori (funzione antigravitaria) -> rigidità da decerebrazione -> riescono a mantenere posizione eretta
- Ulteriore sezione dei nervi sensitivi annulla l'ipertonìa -> segnali afferenti sono necessari nel controllo motorio
- L'ipertonìa estensoria non è modificata dall'ablazione del cervelletto
- Rigidità estensori fondamento per il controllo posturale

545

Rigidità decerebrata

- Questa sindrome è dovuta alla soppressione sperimentale dell'azione inibitrice dei centri superiori (corteccia e corpo striato) sui centri tonigeni inferiori: mesencefalici, bulbari e midollari



546

Tono muscolare

- Un muscolo allo stato di riposo si trova in una condizione di tensione che non assomiglia
 - né alla flaccidità del muscolo staccato dalle proprie connessioni nervose o di un soggetto sotto narcosi
 - né alla tensione di un muscolo in attività
- "tensione attiva dei muscoli, permanente e involontaria, variabile per intensità a seconda delle differenti azioni, riflesse o sincinetiche, che la rinforzano o l'inibiscono"
 - Sincinesia: attività motoria automatica di un arto o di una parte di esso conseguente a un movimento volontario

547

Come viene generato il tono

- Il tono muscolare è la somma di tutti gli eccitamenti che giungono motoneuroni alfa nel midollo spinale
- Tali eccitamenti giungono attraverso l'arco riflesso spinale
 - ipotonia in seguito a sezione delle radici posteriori
- Attraverso le vie spinali ascendenti lunghe, i segnali arrivano al cervelletto, poi al nucleo rosso, infine ai centri corticali
 - Da qui gli eccitamenti tonigeni tornano verso il midollo > azione inibitoria della corteccia cerebrale e dei corpi striati

548

Formazione reticolare

- La FR è una rete neuronale estesa nel tronco encefalico, formata da neuroni con altro grado di convergenza e di divergenza
- Funzioni della FR:
 - centri motori e vegetativi
 - stazione di vie ascendenti e discendenti
- Afferenze alla FR:
 - vie della sensibilità
 - Corteccia, cervelletto, ipotalamo
- Efferenze dalla FR
 - ascendenti al talamo e corteccia (sistemi attivatori)
 - discendenti verso i motoneuroni e neuroni pre-gangliari
 - cerebellari

549

Formazione reticolare e tono muscolare

- Una importante proiezione discendente della FR troncoencefalica è rivolta al controllo del tono muscolare attraverso il controllo del riflesso da stiramento

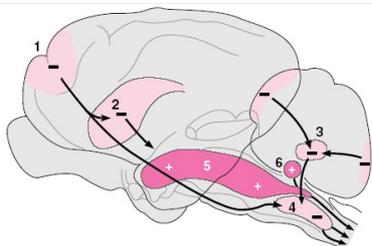
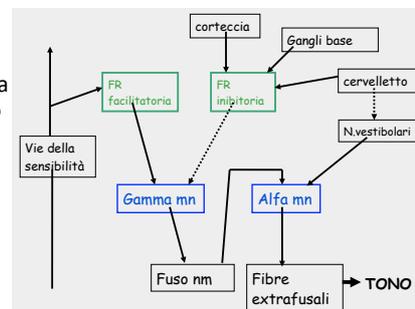


Figura 12-6. Regioni del cervello del gatto la cui stimolazione produce facilitazione (segno più) o inibizione (segno meno) dei riflessi da stiramento. 1, corteccia motoria; 2, gangli della base; 3, cervelletto; 4, area inibitoria reticolare; 5, area facilitatoria reticolare; 6, nuclei vestibolari.

550

Tono muscolare

- La Formazione Reticolare (FR) troncoencefalica controlla il tono attraverso il motoneurone gamma



551

Perché la decerebrazione causa ipertonìa?

- La FR facilitatoria è attivata dalle afferenze sensitive
- la FR inibitoria è dipendente da centri superiori
- La decerebrazione toglie lo stimolo che mantiene attiva la FR inibitoria
- Squilibrio con prevalenza della FR facilitatoria

552

Tono posturale

- Tono muscolare: stato di contrazione presente nei muscoli anche a riposo
- Tono posturale: stato di contrazione diversamente distribuito fra i muscoli in relazione al mantenimento della postura

553

Postura

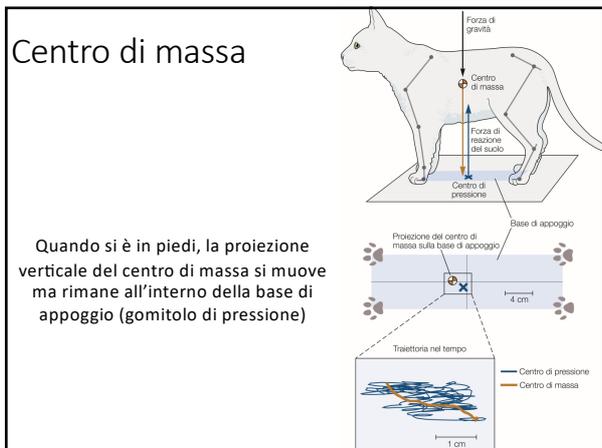
- La **postura** è il modo con cui troviamo un equilibrio reagendo alla forza di gravità
- La postura è la posizione assunta dalle varie parti del corpo (coordinate egocentriche) le une rispetto le altre
- Rispetto all'ambiente circostante (coordinate exocentriche)
- Rispetto il campo gravitazionale (coordinate geocentriche)
- L'orientamento di una parte del corpo può essere espressa rispetto ad ognuno di questi sistemi di riferimento

554

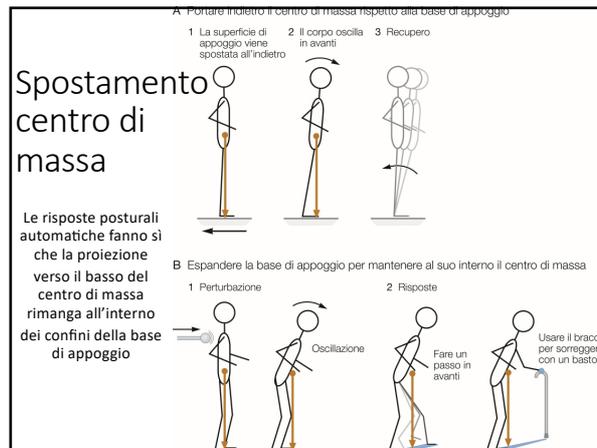
Equilibrio posturale

- La condizione in cui tutte le forze che agiscono sul corpo sono bilanciate e quindi:
 - il corpo rimane nella posizione che si intende assumere -> equilibrio statico
 - Il corpo è in grado di eseguire movimenti che intende compiere senza perdere l'equilibrio -> equilibrio dinamico
- Diverse strategie in funzione della dimensione corporea (allometria):
 - Elefante: blocca meccanicamente le gambe in linea con il vettore di gravità per ridurre le forze muscolari necessarie a sorreggere il peso
 - Piccoli quadrupedi: tendono i muscoli con le articolazioni flesse, in modo da poter mutare rapidamente posizione davanti al pericolo

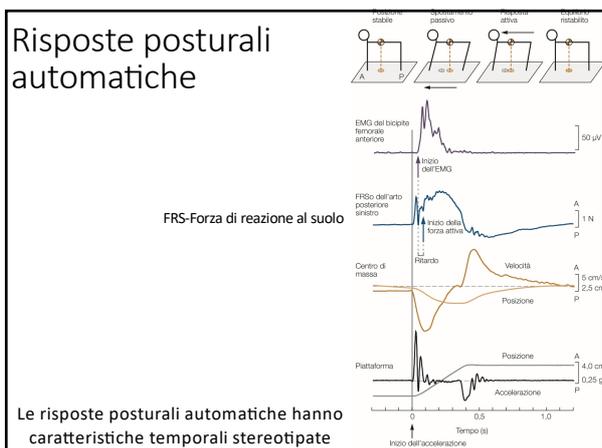
555



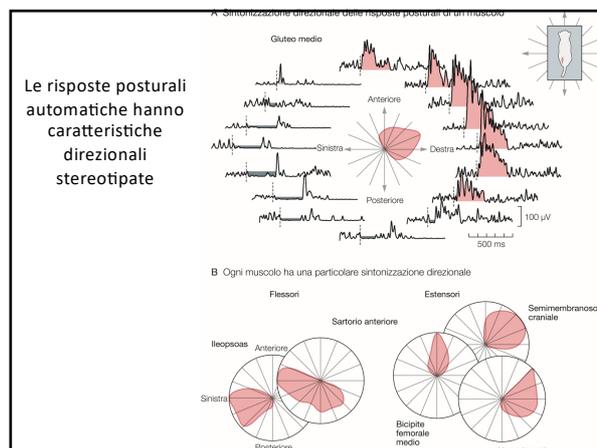
556



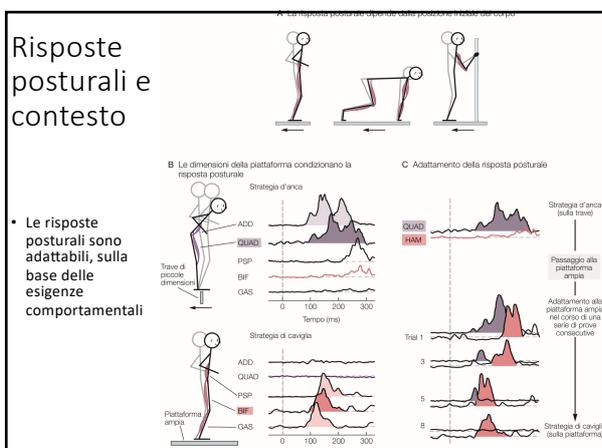
557



558



559



560



561

La postura umana

- Gli aggiustamenti per ottenere l'equilibrio posturale si basano su:
 - Informazioni propriocettive dei fusi
 - Informazioni visive
 - Informazioni vestibolari

562

Informazioni visive

- Effetto delle informazioni visive sulle oscillazioni del centro di gravità

563

Segnali propriocettivi

- Blocco ischemico appena sopra il ginocchio produce inattivazione transiente delle fibre afferenti sensitive in ordine di calibro e quindi le afferenti A α per prime
- Aumento instabilità posturale

564

Ruolo segnali propriocettivi

La perdita delle fibre somatosensitive di grande diametro (ipervitaminosi B6) produce un ritardo nella comparsa delle risposte posturali automatiche

565

Informazioni vestibolari e propriocettive

- Effetto della risposta propriocettiva e vestibolare sulle oscillazioni del centro di gravità
- Il segnale vestibolare è più lento

566

Ruolo segnali vestibolari

- ACC angolari: La perdita dei segnali afferenti vestibolari altera la sintonizzazione direzionale della risposta automatica
- ACC lineari: Risposta appropriata ma esagerata
- Risposta oscillatoria

567

In un modello interno in grado di ottimizzare la capacità di mantenere l'equilibrio e l'orientamento posturale vengono integrati molti segnali sensoriali di tipo diverso e viene stimato il loro contributo relativo

A Modello interno per stimare la realtà fisica

568

B Stima dinamica del contributo relativo dei segnali afferenti sensoriali

Angolo di oscillazione del corpo

Angolo di inclinazione della piattaforma

1

2

Soggetto privo della funzione vestibolare

Controllo

RMS dell'oscillazione del corpo (gradi)

Inclinazione della piattaforma (gradi)

Contributo relativo

Inclinazione della piattaforma (gradi)

I due sistemi hanno sensibilità diversa

569

Ruolo circuiti spinali

A Risposte tardive e variabili di un muscolo estensore (gluteo medio)

B Assenza di attività evocata nei muscoli flessori

I circuiti spinali non sono in grado di generare le risposte posturali automatiche necessarie per il mantenimento dell'equilibrio

Controllo

Dopo la sezione spinale

1 mV

25 μV

Tempo (ms)

Tempo (ms)

Gluteo medio

Bicipite femorale posteriore

Tibiale anteriore

Controllo

Dopo la sezione spinale

20 μV

2 μV

200 μV

40 μV

Tempo (ms)

Tempo (ms)

570

Riflessi vestibolari e cervicali

- I segnali afferenti dal sistema vestibolare segnalano movimenti del capo nello spazio
- Il riflesso vestibolo-cervicale agisce sui muscoli del collo ed, opponendosi alla perturbazione indotta dal movimento del capo, tende ad annullare il segnale vestibolare
- Il riflesso cervico-cervicale invece risponde allo stiramento dei muscoli del collo ed ai recettori articolari e quindi stabilizza il capo rispetto al tronco
- Quando il capo è fermo i due riflessi collaborano
- Sono innati ed assicurano il mantenimento automatico della stabilità posturale

571

Riflessi vestibolo-spinali e cervico-spinali

- Nei quadrupedi se il capo viene ruotato sia rispetto alla forza di gravità che al tronco, i due riflessi si cancellano senza produrre perturbazione posturale
- La rotazione di testa e tronco provoca l'estensione delle zampe ipsilaterali e la flessione delle contralaterali (R. Vestibolo-spinali)
- Nella rotazione solo del tronco, il R. Cervico-spinali si oppone alla rotazione stessa, generando la stessa risposta di estensione ipsilaterale e flessione contralaterale

A Normal position

B Head and trunk together (vestibular stimulation)

C Trunk alone (cervical stimulation)

D Head alone (vestibular-neck stimulation)

572

Cervelletto

A Risposte posturali graduate

1. Compito che richiede solo segnali afferenti sensibili

2. Compito che richiede adattamento

Lo spinocerebello è implicato nell'adattamento delle risposte posturali alle variazioni delle condizioni ambientali

Variazione del momento di forza (mm)

Velocità della traslazione (cm/s)

Lesione del cervelletto

Controllo

400

320

240

160

80

0

10

15

20

25

30

35

Variazione del momento di forza (mm)

Ampiezza della traslazione (cm)

Lesione del cervelletto

Controllo

400

320

240

160

80

0

2

4

6

8

10

12

Ampiezza pennocollare

Ampiezza casuale

Controllo

Lesione del cervelletto

GAS

TIB

Posizione testa piattaforma

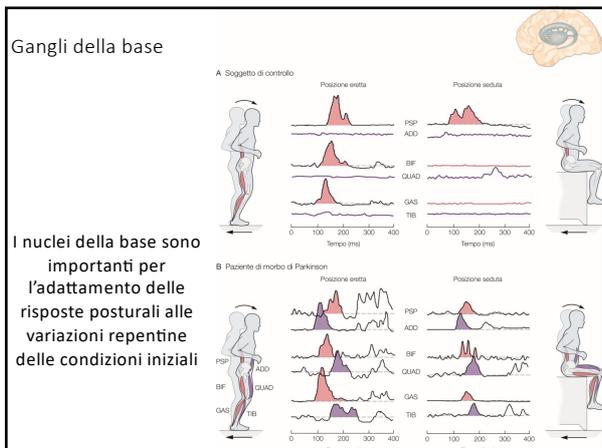
Posizione testa piattaforma

Tempo (ms)

Tempo (ms)

4 cm

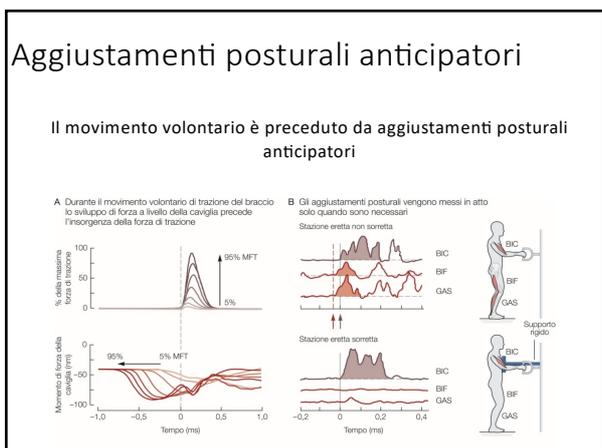
573



574



575



576

Neurobiologia

Prof D'Ausilio
12

577

Cervelletto

578

- ### 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

579

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

580

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

581

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

582

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

Anormale

Normale

Punto d'inizio

Punto d'arrivo

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)

583

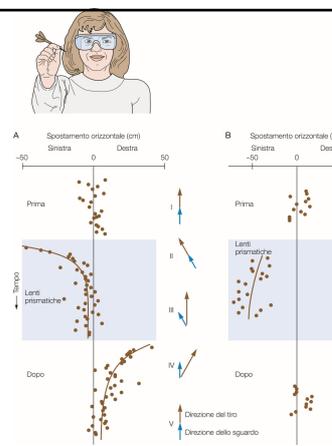
Funzioni cognitive

- 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

584

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



585

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

586

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)

587

I tre strati

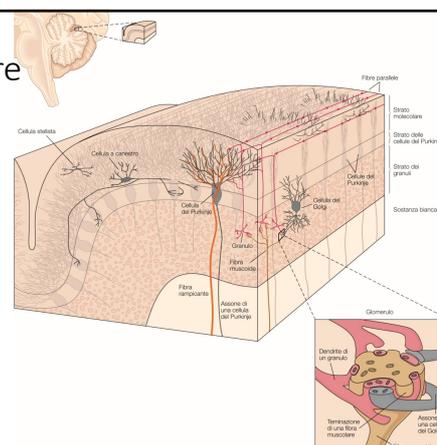
- Strato molecolare (esterno)
 - Vi sono presenti i corpi cellulari di interneuroni inibitori, cellule stellate e a canestro
 - Vi corrono i neuroni dei granuli (eccitatorie) e i dendriti delle cellule inibitorie del Purkinje
 - Gli assoni dei granuli corrono parallelamente all'asse maggiore del folium (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

588

Circuito cerebellare

Suddivisione in tre strati e 5 tipi di neuroni

Il glomerulo cerebellare è la terminazione di un a fibra muscoide, a forma di bulbo, che stabilisce contatti sinaptici con le terminazioni assonali di una cellula del Golgi e i dendriti del granulo



589

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

590

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

591

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

592

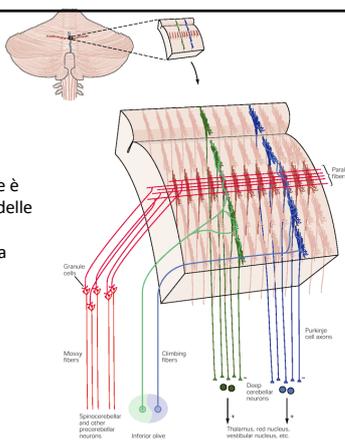
Differenze

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

593

Organizzazione spaziale

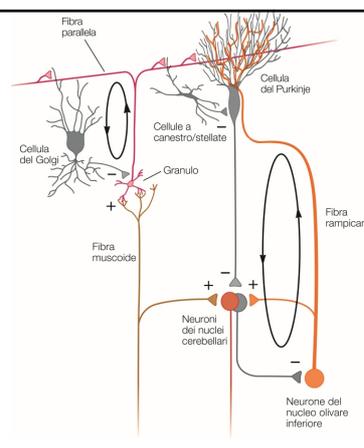
- Disposizione geometrica del sistema formato dalla fibre muscoidi e dalle fibre parallele è diversa da quella del sistema delle fibre rampicanti
- I due sistemi costituiscono una matrice ortogonale



594

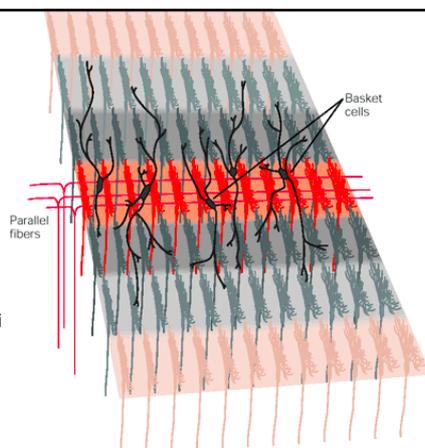
Circuito di base

- 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



595

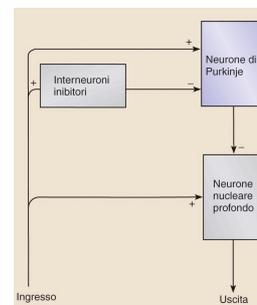
- Le fibre parallele formano dei fasci che eccitano un gran numero di cellule del Purkinje e a canestro
- Le cellule a canestro a loro volta inibiscono le cellule del Purkinje ai lati di ogni fascio di fibre



596

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



597

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

598

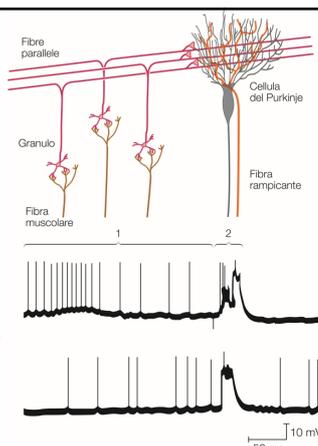
Azione fibre rampicanti e fibre parallele

- 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*)
- È necessaria sommazione spaziale e temporale per attivare una cellula del Purkinje

599

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



600

Differenze funzionali

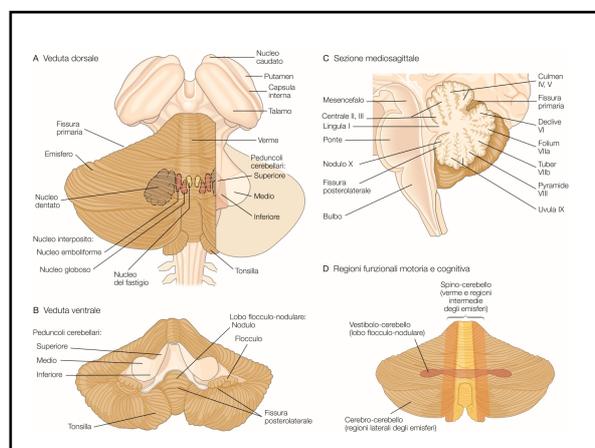
- Le fibre muscolari e le fibre rampicanti rispondono in modo diverso alla stimolazione sensoriale e durante l'attività motoria
- **Fibre muscolari**
 - L'attività spontanea nelle fibre muscolari produce spike semplici nelle cellule del Purkinje
 - Gli stimoli sensoriali cambiano la frequenza di scarica (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 potrebbero segnalare il timing di eventi sensoriali o agire come segnali di avvio del comportamento

601

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

602



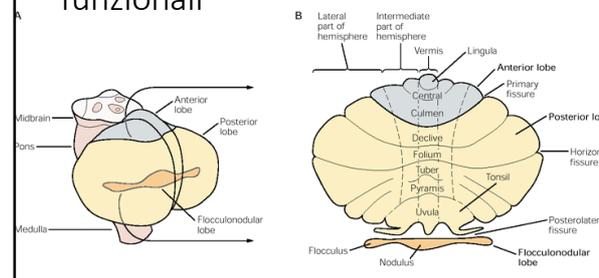
603

Suddivisioni Cerebellari

- Su base anatomica
 - 2 profonde fisure trasversali dividono il C. in tre lobi
 - La fissa primaria separa il Lobo anteriore dal posteriore
 - La fissa 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

604

Suddivisioni anatomiche e funzionali



- Suddivisione anatomica nei lobi anteriore, posteriore e flocculo-nodulare

605

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

606

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

607

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)**

608

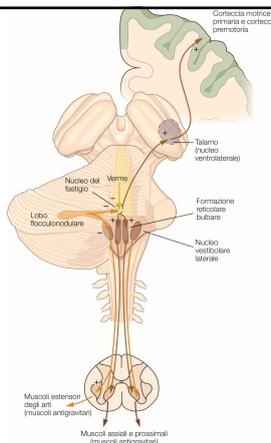
Proiezioni discendenti Verme

- 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
 - Importanti per il movimento del volto, della bocca, del collo e per il bilanciamento posturale durante il movimento volontario

609

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



610

Spino-cerebello: zona intermedia

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

611

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

612

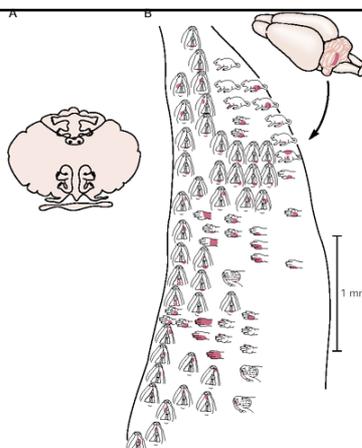
Mappe somatotopiche spino-cerebello

- 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
- Registrazioni intracorticali
 - Le afferenze provenienti da un sito periferico assumono una distribuzione divergente e terminano a livello di numerose zone
 - Organizzazione denominata somatotopia frammentata

613

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



614

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**)

615

Vie dirette durante la deambulazione

- RegISTRAZIONI 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

616

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 controlaterale (= interposito) -> corteccia motoria e premotoria
 - Nucleo rosso controlaterale (porzione magnocellulare) -> tratto rubrospinal (= interposito)
 - Nucleo rosso controlaterale (porzione parvocellulare), da lì al nucleo olivare inferiore e poi come neuroni rampicanti alla metà controlaterale del cervelletto (circuito a feedback)

617

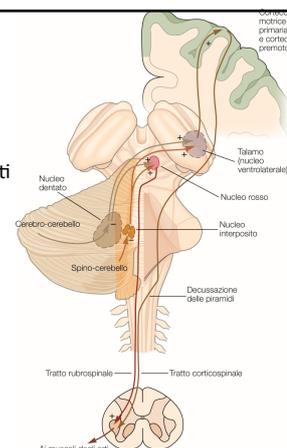
Cerebro-cerebello

- Il nucleo rosso (parvocellulare) 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

618

Zona intermedia e laterale

- Le zone intermedia e laterale controllano i sistemi discendenti dorsolaterali (rubrospinal 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



619

Lesione del nucleo interposito e dentato

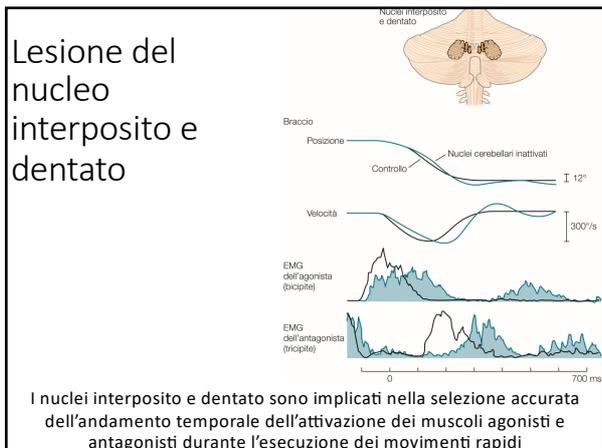
- I nuclei profondi sono attivi tonicamente e generano ampi EPSP nei neuroni bersaglio
- Danno del nucleo interposito/dentato riduce l'attività della via rubrospinal e corticospinale attraverso un meccanismo di disfacilitazione
- Riduce l'eccitabilità dei motoneuroni e risulta in una riduzione del tono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

620

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

621



622

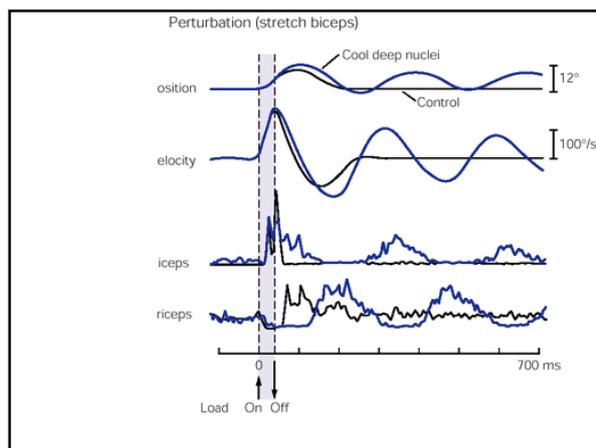


623

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

624

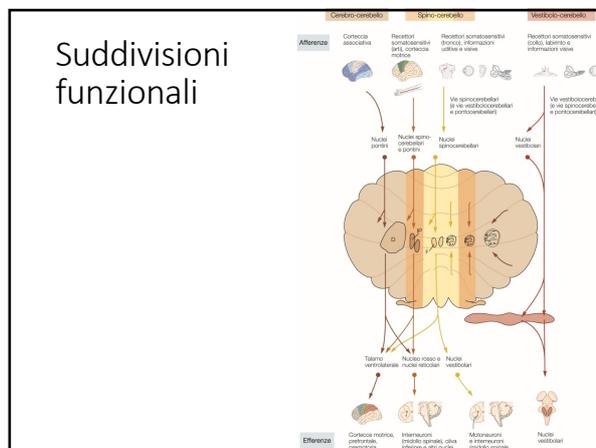


625

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"

626



627

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio
13

628

Gangli della base

629

Come facciamo a sapere che i GB sono coinvolti nel movimento?

- Le osservazioni cliniche misero in evidenza che i GB sono coinvolti nel controllo del movimento
- L'esame post-mortem di pazienti affetti da Parkinson, Huntington ed emiballismo rivelò che porzioni dei GB andavano incontro ad alterazioni patologiche
- Queste patologie avevano 3 caratteristici disturbi motori
 - Tremore ed altri movimenti involontari
 - Alterazione della postura e del tono muscolare
 - Repertorio motorio ridotto e lentezza dei movimenti pur in assenza di paralisi
- I processi patologici dei GB possono provocare sia una riduzione del repertorio motorio (Parkinson) sia un eccesso di attività motoria (Huntington)

630

Perché i disturbi associati ad alterazioni dei GB sono importanti?

- Sono comuni
- Il morbo di Parkinson è stata la prima patologia del sistema nervoso ad essere identificata come un disturbo specifico del metabolismo di un neurotrasmettitore
- Lo studio delle patologie dei GB ha permesso di studiare la relazione tra neurotrasmettitori e disordini dell'umore, della cognizione e del comportamento
- L'uso di tecniche anatomiche, molecolari, neuroimmagine oltre ai modelli animali ha permesso di incrementare la nostra conoscenza sui GB
- Questi studi hanno permesso lo sviluppo di trattamenti farmacologici e neurochirurgici per il trattamento delle patologie associate ai GB

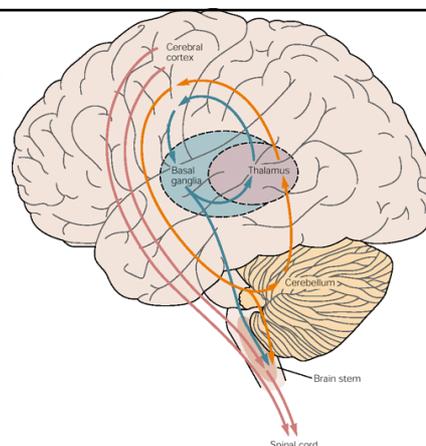
631

Descrizione generale

- 4 nuclei che giocano un ruolo importante nel controllo del movimento volontario
- Non hanno una connessione diretta con il midollo spinale
- Ricevono input dalla corteccia cerebrale
- Mandano output, attraverso il talamo, alle cortecce prefrontali, premotorie e motorie
- Le funzioni motorie dei gangli della base sono mediate dalle aree motorie

632

Circuito

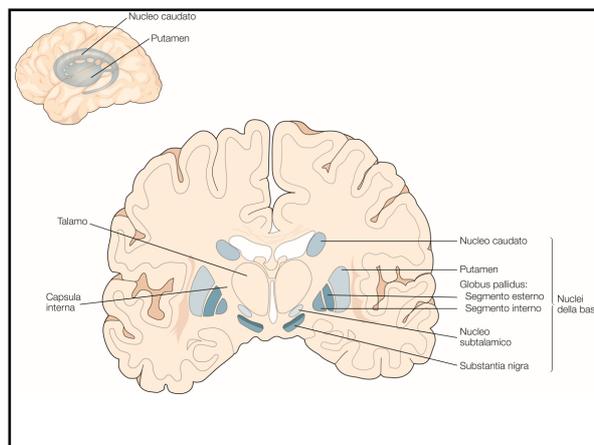


633

Anatomia

- **Striato**
 - Nucleo caudato
 - Putamen
 - Striato ventrale (include il nucleo accumbens)
- **Globus pallidus (o pallidum)**
- **Substantia nigra (pars reticulata e pars compacta)**
- **Nucleo subtalamico**

634



635

Circuiteria

- Lo striato costituisce l'input principale dei GB
- Lo striato proietta al globus pallidus ed alla substantia nigra
- Globus pallidus e la substantia nigra costituiscono l'output principale dai GB
- Il globus pallidus è suddiviso nel segmento interno ed esterno
- Il segmento interno è funzionalmente relato alla pars reticulata della substantia nigra ed usa il GABA come neurotrasmettitore
- La pars compacta della substantia nigra contiene cellule dopaminergiche
 - Le quali contengono neuromelanina in pigmento scuro che deriva dall'ossidazione e la polimerizzazione della dopamina
- Il nucleo subtalamico, connesso ad entrambi i segmenti del globus pallidus ed alla substantia nigra, contiene cellule glutammatergiche che rappresentano l'unica proiezione eccitatoria dei GB

636

GB Input: Striato

- Le aree frontali della corteccia inviano proiezioni eccitatorie glutammatergiche a specifiche porzioni dello striato
- **Riceve inoltre**
 - Input eccitatorio dal talamo
 - Proiezioni dopaminergiche dal mesencefalo
 - Input serotoninergico dal nucleo del rafe
- **Il 90-95% delle cellule sono neuroni di proiezione GABAergici di medie dimensioni dotati di spine (N. spinosi di taglia media)**
 - Queste cellule sono sia il bersaglio principale per l'input corticale che l'unica sorgente di output
 - Sono quiescenti, tranne durante il movimento o in risposta a stimoli periferici

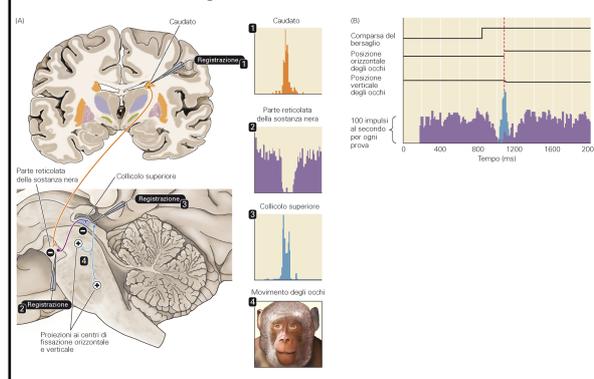
637

GB Output

- I due nuclei di output dei GB, il segmento interno del pallido e la pars reticulata della substantia nigra, inibiscono tonicamente i loro nuclei bersaglio
 - Pallido interno -> Nuclei ventrali anteriori e laterali del talamo (VA/VL)
 - Pars reticulata -> Collicolo superiore
- L'output inibitorio è modulato in parallelo da due vie che corrono dallo striato ai due nuclei di output:
 - Via diretta
 - Via indiretta

638

Ruolo della disinibizione dei gangli della base nella generazione delle saccadi



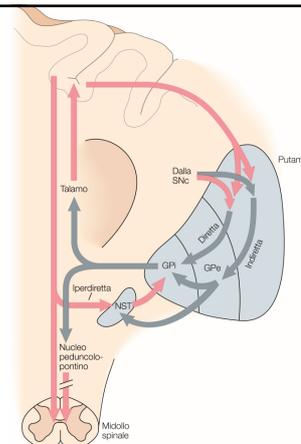
639

Via diretta ed indiretta

- Nei circuiti tra i GB e il talamo, la via diretta fornisce feedback positivo, mentre l'indiretta feedback negativo
- Questi percorsi efferenti hanno effetti opposti sull'output dei GB e quindi anche sui bersagli talamici di questi nuclei
- L'attivazione della via diretta disinibisce il talamo, incrementando quindi l'attività talamo-corticale
- L'attivazione della via indiretta inibisce ulteriormente i neuroni talamocorticali
- Come risultato, la via diretta facilita il movimento, mentre la via indiretta lo inibisce

640

Via diretta ed indiretta



641

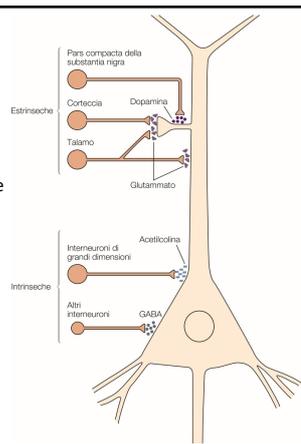
Via diretta ed indiretta

- La pars compacta della substantia nigra invia proiezioni dopaminergiche allo striato
- I due output striatali ne sono affetti in modo differente
 - La via diretta possiede recettori della dopamina di tipo D1 che facilitano la trasmissione
 - La via indiretta ha recettori di tipo D2 che riducono la trasmissione
- Gli input dopaminergici alle due vie portano allo stesso effetto, ovvero ridurre l'inibizione nei neuroni talamo-corticali, facilitando il movimento iniziato dalla corteccia

642

Neuroni spinosi medi

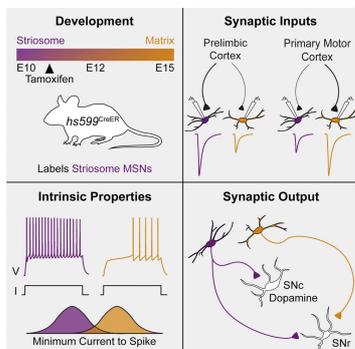
I neuroni spinosi di medie dimensioni dello striato hanno afferenze estrinseche e intrinseche



643

Striosomi e matrice

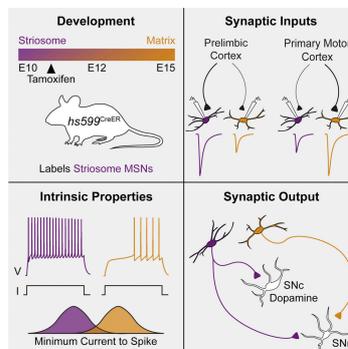
- I neuroni dello striosoma (>D1) e della matrice (>D2) sono stati distinti per via della loro localizzazione in compartimenti neurochimici diversi
- Gli striosomi sono isole irregolari, all'interno della matrice, caratterizzate da importante espressione di recettori μ -oppioidi (MORs) e riduzione di marker quali la calbindina
- Le terminazioni limbiche e sensorimotorie sono preferenzialmente dirette rispettivamente verso gli striosomi e la matrice
- Entrambi proiettano verso gli stessi target



644

Striosomi e matrice

- I neuroni spinosi medi degli striosomi (striato dorsale) proiettano anche verso i neuroni dopaminergici della SNc
- I neuroni spinosi medi degli striosomi (striato ventrale) proiettano anche verso i neuroni dopaminergici della ventral tegmental area (VTA)
- Gli striosomi costituiscono parte di un circuito striatale distinto che integra info limbiche e regola l'attività dopaminergica nella SNc



645

Funzione dei GB

- Tradizionalmente considerati necessari nel movimento volontario
- I GB contribuiscono ad una varietà di comportamenti scheletro-motori ed oculomotori, compreso funzioni cognitive ed affettive
- Rinforzo dell'apprendimento motorio

646

Connessione tra GB e circuiti talamo-corticali

- I GB possono essere visti come la componente subcorticale principale di una famiglia di circuiti che connettono il talamo e la corteccia cerebrale
- Questi circuiti sono strutturalmente e funzionalmente segregati
- Ogni circuito origina in aree specifiche della corteccia e riguarda porzioni diverse dei GB e del talamo
- L'output talamico di ogni circuito è diretto alle stesse porzioni del lobo frontale da cui origina

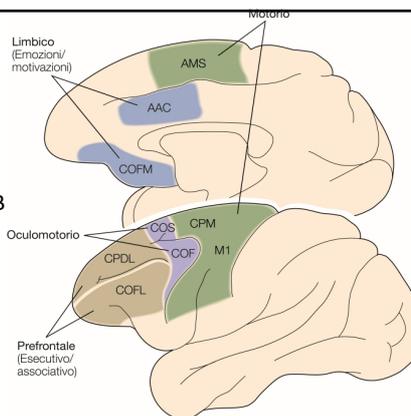
647

Connessione tra GB e circuiti talamo-corticali

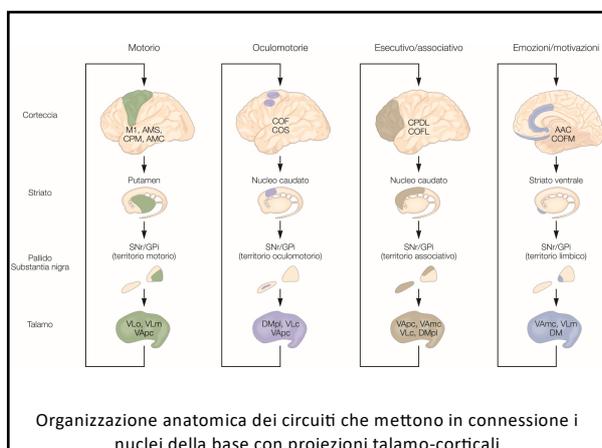
- I circuiti scheletro-motori iniziano e terminano nelle aree precentrali (M1, PM SMA)
- I circuiti oculomotori nei campi FEF e nei SEF
- I circuiti prefrontali, nelle corteccie prefrontali dorsolaterali ed orbitofrontale laterale
- I circuiti limbici, nel cingolato anteriore e nella corteccia orbitofrontale mediale

648

- Formazioni dei lobi frontali a livello dei quali terminano i circuiti che mettono in connessione i GB con i circuiti talamo-corticali



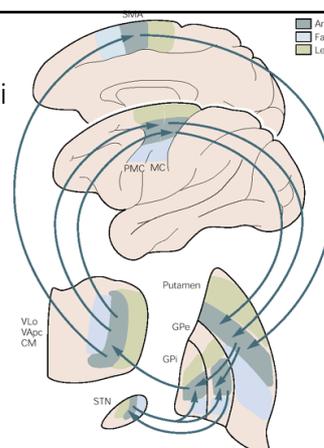
649



650

Circuiti scheletro-motori

- Il circuito che origina dalle aree pre e post centrali proietta principalmente al putamen
- Il putamen riveste un ruolo nell'integrazione delle informazioni relative al movimento e dei segnali di feedback sensoriale
- Le proiezioni corticali sono organizzate topograficamente e di conseguenza anche il putamen ha un organizzazione somatotopica



651

Attività circuiti scheletro-motori

- Durante il movimento volontario, le attività motorie iniziano prima del movimento, solo successivamente nei GB
- L'attività sembra quindi seguire un processamento in serie, a partire dai centri corticali
- Durante l'esecuzione motoria la normalmente alta frequenza di scarica dei neuroni del segmento interno del pallido aumenta nella maggioranza delle cellule, mentre in alcune decresce

652

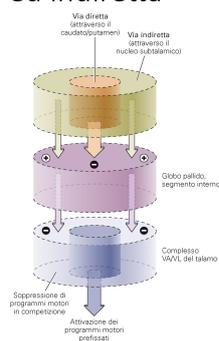
Ruolo delle vie dirette ed indirette

- I segnali associati con un particolare movimento volontario possono essere inviati attraverso entrambi i percorsi alle stesse popolazioni di neuroni pallidali
- L'input della via indiretta può assistere nel frenare o rendere più scorrevoli i movimenti
- L'input dalla via diretta può invece facilitare il movimento
- La regolazione reciproca sarebbe consistente con l'ipotesi che i GB siano necessari nello scalare l'ampiezza e la velocità dei movimenti

653

Ottimizzazione funzionale centro-periferia delle vie diretta ed indiretta

- I neuroni che riducono la frequenza giocano un ruolo nel disinibire il talamo, e quindi facilitano il movimento iniziato corticalmente
- I neuroni che incrementano la scarica, inibiscono i neuroni talamo-corticali, sopprimendo movimenti antagonisti



654

Bilancio via diretta/indiretta

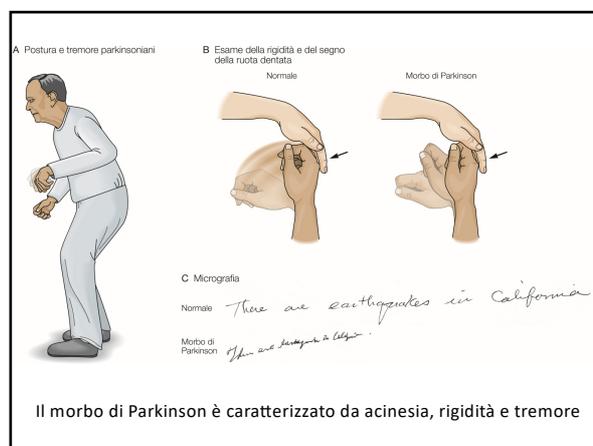
- Attività eccessiva della via indiretta risulta in disordini ipocinetici (Parkinson)
- La ridotta attività nella via indiretta risulta nei disordini ipercinetici (corea and ballismo)

655

Bilancio via diretta/indiretta

- **Disordini ipocinetici (Parkinson)**
 - Incapacità ad iniziare il movimento (acinesia)
 - Ridotta ampiezza e velocità dei movimento volontari (bradicinesia)
 - Generalmente si accompagnano a rigidità muscolare (resistenza aumentata allo spostamento passivo dei segmenti corporei) e tremore a riposo
- **Disordini ipercinetici (Huntington, emiballismo)**
 - Movimenti involontari (discinesia)
 - Movimenti lenti di contorsione delle estremità (ateosi)
 - Movimenti repentini casuali degli arti o del volto (corea)
 - Movimenti violenti di grande ampiezza dei segmenti prossimali degli arti (ballismo)
 - Posture abnormi e durature associate a movimenti più lenti eseguiti con contrazione di agonisti e antagonisti (dystonia)
 - Riduzione del tono muscolare (ipotonia)

656



657

Il morbo di Parkinson è caratterizzato da acinesia, rigidità e tremore

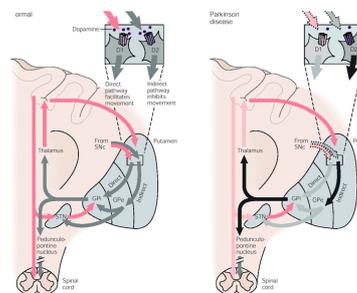
Parkinson: descrizione

- "...moto tremolante involontario, con forza muscolare ridotta, di parti non in azione, anche quando vengono sorrette; con propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un'andatura al passo alla corsa; assenza di alterazioni sensitive e dell'intelletto"
- Primo esempio di una malattia associata alla deficienza di un singolo neurotrasmettitore
- L'80% della dopamina nel cervello risiede nei GB
- La causa è la degenerazione dei neuroni dopaminergici nella pars compacta della substantia nigra

658

La deplezione di dopamina nello striato (Parkinson)

- Riduce l'azione dopaminergica nello striato
- L'attività nei nuclei di output aumenta
- Incrementa l'inibizione talamo-corticale



659

Parkinson: Modello

- Perdita dell'input dopaminergico allo striato
- Causa un incremento nell'attività della via indiretta e un decremento nella via diretta, attraverso i recettori D1 e D2
- Entrambi i cambiamenti portano all'aumento dell'attività del segmento interno del pallido e quindi all'aumento dell'inibizione dei neuroni talamo-corticali

660

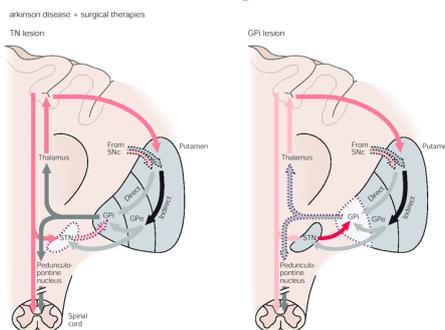
Parkinson: L-Dopa

- L-DOPA, precursore della dopamina, determina una drammatica ma breve remissione dei sintomi
- Somministrazione orale -> assorbita a livello intestinale da carrier per gli aminoacidi aromatici, per poi entrare nel circolo sistemico
- La DOPA decarbossilasi catalizza la trasformazione in dopamina
- La dopamina a livello periferico non ha effetti terapeutici è causa effetti collaterali
- Si somministrano inibitori della decarbossilasi (carbidopa e benserazide), in modo che maggior quantità di L-DOPA giunga nel SNC
- Nel SNC, la L-DOPA viene captata dalle terminazioni dopaminergiche dove penetra nei neuroni e viene trasformata in dopamina dalla dopa decarbossilasi
- L'incremento graduale della somministrazione orale di L-DOPA produce benefici significativi per trattamenti fino ai 5 anni di durata
- Wearing off: diminuzione dell'attività della L-DOPA dovuta alla progressiva distruzione dei neuroni dopaminergici
- Periodo on-off: fluttuazione dell'attività della L-DOPA causata da diversi fattori
 - variazione dell'assorbimento intestinale di L-DOPA
 - bassa emivita del farmaco (1-2 ore)
 - variazione della dinamica recettoriale della dopamina
- Effetti collaterali: nausea, vomito, inappetenza, anoressia, ipotensione ortostatica, aritmie, turbe psichiche e discinesie

661

Parkinson: Neurochirurgia

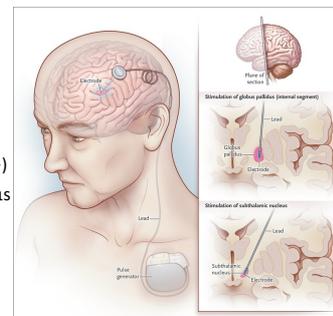
- Lesione del nucleo subtalamico o del segmento interno del pallido
- Riducono la sintomatologia attraverso la normalizzazione o la cancellazione dei segnali efferenti inibitori dai GB



662

Deep Brain Stimulation

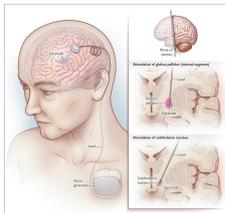
- Target: Nucleo talamico ventrale intermedio (VIM), Gpi o STN
- Freq. Stimolazione: 130Hz (variabile)
- Stimolazione: monopolare catodica (+)
- Larghezza impulso: 60 μs (variabile)
- Ampiezza: variabile



663

Deep Brain Stimulation: meccanismi di azione

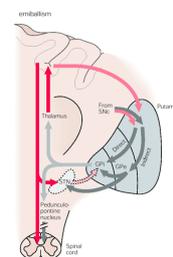
- Ipotesi inibitoria Vs. Ipotesi eccitatoria
- Inibizione o eccitazione di una struttura dipende dalla quantità, calibro e natura inibitoria/eccitatoria dei terminali assonici
- Ipotesi dell'interruzione della trasmissione neuronale
 - Normalizzazione del firing rate
 - Eliminazione dei burst patologici di attività nei circuiti corticali-GdB-talamo-corticali
 - Normalizzazione dell'attività oscillatoria in banda beta (low beta power increase)



664

Ballismo

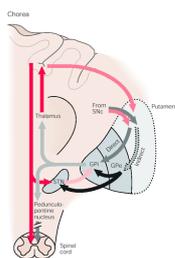
- Lesione (ictus) localizzata nel nucleo subtalamico risulta in movimenti involontari, violenti, degli arti controlaterali
- L'output del pallido interno è ridotto nell'emiballismo
- La lesione sperimentale riduce la scarica tonica dei neuroni del pallido interno
- La disinibizione del talamo provoca risposte esagerate agli input e movimenti involontari



665

Huntington

- Origine genetica → mutazione di una proteina, l'huntingtina, che determina morte cellulare nel GdB
- Caratterizzato da una diffusa perdita di neuroni, ad iniziare dallo striato
- Preferenzialmente i neuroni da cui origina la via indiretta
- Riduzione dell'inibizione dei neuroni del segmento esterno del pallido
- La scarica eccessiva di questi neuroni inattiva funzionalmente il nucleo subtalamico
- L'effetto è una riduzione dell'output dei GB



666

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio

14

667

Apprendimento e memoria

668

Fattori genetici e ambientali

- Il comportamento dipende dall'interazione di fattori genetici e ambientali
- Come fa l'ambiente ad influenzare il comportamento in modo duraturo?
- L'apprendimento è il meccanismo attraverso il quale noi acquisiamo la conoscenza del mondo che ci circonda
- La memoria è il processo attraverso il quale le nostre conoscenze vengono codificate, conservate ed utilizzate

669

Problemi

- Quali sono le forme principali di apprendimento?
- Quali sono le informazioni ambientali che si apprendono più facilmente?
- I diversi tipi di apprendimento generano diversi processi mnestici?
- In che modo le tracce mnestiche vengono conservate e recuperate?

670

Neurologia classica

- In seguito agli studi di Broca sulla localizzazione delle funzioni linguistiche ci si chiese se anche le funzioni mnestiche fossero localizzabili in aree cerebrali specifiche
- Fino alla metà del XX secolo era convinzione diffusa era che la memoria non fosse una funzione indipendente rispetto alla percezione, azione, linguaggio, etc

671

Lashley

- Condusse numerosi esperimenti sui ratti
- Tipicamente lasciava il ratto esplorare ed imparare la struttura di un labirinto
- In seguito produceva lesioni in diverse parti del cervello
- Osservò che lesioni piccole non riducevano la performance
- Mentre lesioni ampie riducevano la performance indipendentemente dalla localizzazione

672

Penfield

- Stimolazione del lobo temporale produceva quella che chiamò una risposta di esperienze, ovvero induceva la riattivazione di un ricordo di una esperienza passata

673

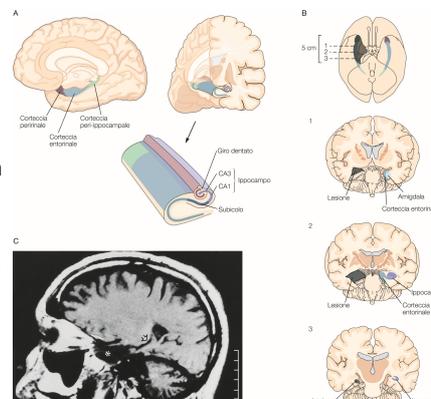
Paziente HM

- Paziente a cui venne asportato l'ippocampo bilaterale, amigdala e parte dei lobi temporali adiacenti
- Presentò un caso molto interessante di amnesia
- La memoria a breve termine era intatta, nell'ordine dei secondi e minuti
- La memoria a lungo termine del passato prima dell'operazione era molto ben conservata
- Normale padronanza del linguaggio
- Il suo quoziente intellettivo non era cambiato

674

Paziente HM

- HM era incapace di trasferire nuove tracce mnestiche dalla memoria a breve termine alla memoria a lungo termine



675

Paziente HM

- HM non era più in grado di fissare ogni tipo di apprendimento?
- In realtà HM era in grado di apprendere compiti motori alla stessa velocità di un soggetto sano
- Ad esempio, imparare a disegnare guardando la propria mano allo specchio

Numero di errori per ogni prova

1° giorno 2° giorno 3° giorno

Prove fatte ogni giorno

676

Larry Squire

- Studiò la capacità di apprendimento implicito in HM
- Intatta capacità di apprendimento riflessivo
- Abitudine, sensibilizzazione, condizionamento classico, operante erano intatte
- Intatta anche la performance in prove di memoria innescata

Media delle risposte esatte (in percentuale)

Ricordo libero Dopo innescato

Controlli Amnesici

677

Mishkin e Squire

- La lesione di HM riprodotta nella scimmia portò ad un deficit analogo nella memoria esplicita
- Lesione dell'amigdala non aveva effetto sulla memoria
 - Oggi sappiamo che lesione dell'amigdala produce deficit di memorie a contenuto emotivo
- Lesione dell'ippocampo e delle cortecce associative ad esso associate (peririnale e paraippocampica) producevano deficit chiari

678

Memoria di lavoro

- Sia la codifica iniziale che il recupero finale delle memorie esplicite sono mediate da una particolare tipo di memoria operativa o di lavoro
- La memoria di lavoro si avvale di un sistema attenzionale (o esecutivo centrale), localizzato nella corteccia prefrontale, a capacità limitata
- Questo meccanismo regola il flusso informativo tra memoria a lungo termine e specifici sistemi di elaborazione temporanea dell'informazione

679

WM- corteccia prefrontale

A

Completione Ritardo Confronto

Corrispondenza
Oggetto non corrispondente
Localizzazione non corrispondente

B

Completione Ritardo

Intensità neurale

Tempo (ms)

Oggetti corrispondenti al campione
Oggetti non corrispondenti al campione

● Oggetto
○ Localizzazione
▲ Oggetto e localizzazione

Solco principale Solco arcuato

680

Tipi di memoria a lungo termine

```

    graph TD
      A[Due forme di memoria a lungo termine] --> B[Implicita (non dichiarativa)]
      A --> C[Esplicita (dichiarativa)]
      B --> D[Innesco]
      B --> E[Memoria procedurale (abilità e abitudini)]
      B --> F[Apprendimento associativo: condizionamento classico e operante]
      B --> G[Apprendimento non associativo: abitudine e sensibilizzazione]
      C --> H[Fatti (memoria semantica)]
      C --> I[Eventi (memoria episodica)]
    
```

681

MLT: esplicita ed implicita

- Memoria esplicita (o dichiarativa) consiste nella memoria di fatti relativi a cose, persone e luoghi
 - Queste informazioni vengono richiamate tramite sforzi deliberati e coscienti
 - È duttile e richiede la capacità di associare numerosi e diversi elementi informativi
- Memoria implicita (o non dichiarativa) riguarda le modalità di esecuzione di atti richiamati in modo automatico
 - È generalmente connessa con l'addestramento all'esecuzione di compiti percettivi o motori
 - È rigida ed è connessa alle condizioni originali nelle quali è avvenuto l'apprendimento

682

Processi della memoria esplicita

- Codifica: processo mediante il quale concentriamo l'attenzione su informazioni nuove e le analizziamo
- Consolidamento: processo che modifica le informazioni acquisite in modo da renderle stabili e di lunga durata
- Conservazione: meccanismi attraverso i quali le memorie vengono mantenute nel tempo
- Recupero: processi che permettono di richiamare le informazioni dalla memoria attraverso un processo di ricostruzione

683

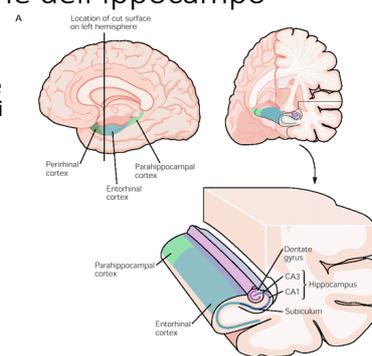
Modello di memoria

- Le informazioni vengono inizialmente elaborate da cortecce associative polimodali (prefrontale, limbica, parieto-temporo-occipitale) che sintetizzano le informazioni di natura visiva, uditiva, somatica, etc
- Da queste aree poi le informazioni vengono trasferite in serie verso strutture responsabili del mantenimento a lungo termine

684

Organizzazione anatomica della formazione dell'ippocampo

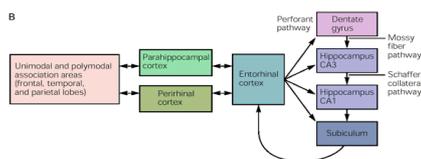
- Strutture interessate dai processi mnestici sulla superficie mediale e ventrale del lobo temporale



685

Vie di ingresso e di uscita della formazione dell'ippocampo

- Cortecce paraippocampica e peririnale, da qui alla entorinale, poi al giro dentato, all'ippocampo, al subiculum, ed infine di nuovo alla entorinale
- Dalla entorinale le informazioni sono ritrasmesse alla corteccia paraippocampica e peririnale ed infine nuovamente al neocortex



686

Corteccia entorinale

- Svolge una duplice funzione, facendo convergere l'input e l'output all'ippocampo
- La lesione della corteccia entorinale provoca gravi alterazione della memoria in tutte le modalità sensoriali
- Le prime alterazioni osservabili nel morbo di Alzheimer coinvolgono proprio la corteccia entorinale

687

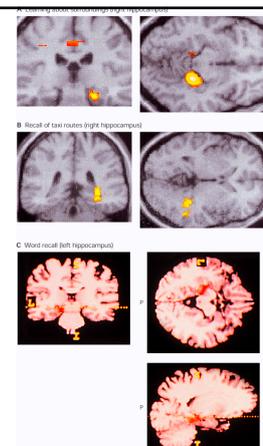
Ippocampo

- Osservazioni sia cliniche che su animali hanno mostrato che la lesione selettiva ad ognuna delle sotto-componenti del circuito determina deficit di memoria esplicita
- Ogni area possiede una forma di specializzazione e ad esempio
 - Lesione dell'ippocampo di destra produce problemi relativi all'orientamento nello spazio
 - Lesione dell'ippocampo di sinistra produce problemi nella memoria verbale

688

Ippocampo di sinistra e destra

- Attivazioni cerebrali nell'ippocampo di destra durante la scansione visiva ed apprendimento di relazioni spaziali
- Richiamo dalla memoria di percorsi urbani nei tassisti di Londra
- Richiamo di parole da memoria, relativamente ad una lista precedentemente appresa



689

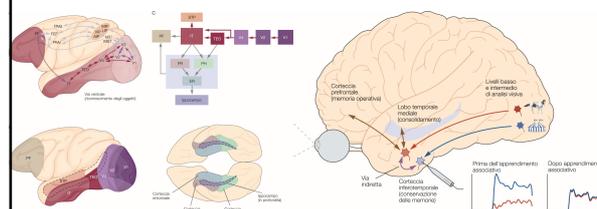
Ruolo dell'ippocampo

- L'ippocampo è una sede transitoria delle tracce di memoria a lungo termine
- La conservazione definitiva è localizzata nelle aree delle corteccie associative polimodali che hanno proceduto all'analisi iniziale delle informazioni
- L'ippocampo trasferisce lentamente tutte le informazioni ai sistemi corticali, in modo da includere i nuovi elementi senza interferire con le memorie già acquisite

690

Memoria Esplicita

- Dipende dall'interazione tra le strutture temporali mediali e le corteccie associative



691

Endel Tulving

- La memoria esplicita è ulteriormente suddivisa in memoria episodica e semantica
- Episodica: riguarda eventi ed esperienze personali
- Semantica: riguarda la conoscenza di fatti e nozioni

692

Memoria semantica

- Memoria di cose, fatti e concetti, nonché delle parole e del loro significato
- Prendiamo ad esempio l'immagine di un elefante. Questa immagine ci permetterà di accedere a tutta una serie di informazioni ad esso associate
- Tutte le informazioni che possiamo ricordare sono conservate separatamente, in sedi anatomiche distinte
- Lesioni selettive di talune aree corticali possono cancellare conoscenze specifiche e condurre alla frammentazione della cognizione

693

Agnosie

- Agnosia associativa (lesione della corteccia parietale posteriore):** dissociazione fra il riconoscimento dell'oggetto e la sua conoscenza - intatta la capacità di riconoscerli
 - Ad esempio scegliendo una figura che li rappresenta o disegnandoli
- Agnosia appercettiva (lesione temporo-occipitale):** rende incapaci di riconoscerli visivamente - intatta conoscenza semantica

	Model drawing	Patient's drawing	Verbal identification of object
A Associative agnosia			—
			—
			—
B Apperceptive agnosia			"Circle"
			"Square"
			"Diamond"
			"Three"
			"Four"

694

Agnosie per esseri animati ed inanimati

- Lesioni cerebrali possono selettivamente impedire il richiamo di informazioni relative ad oggetti animati ed inanimati
- La denominazione di animali attiva selettivamente il lobo temporale medio sinistro, una regione coinvolta nell'elaborazione visiva
- La denominazione di attrezzi attiva selettivamente le aree premotorie, regione coinvolta nell'organizzazione del movimento della mano

695

Memoria Semantica

- La conoscenza semantica è immagazinata in modo diffuso ed il suo richiamo dipende dalla corteccia prefrontale

Corteccia prefrontale inferiore sinistra

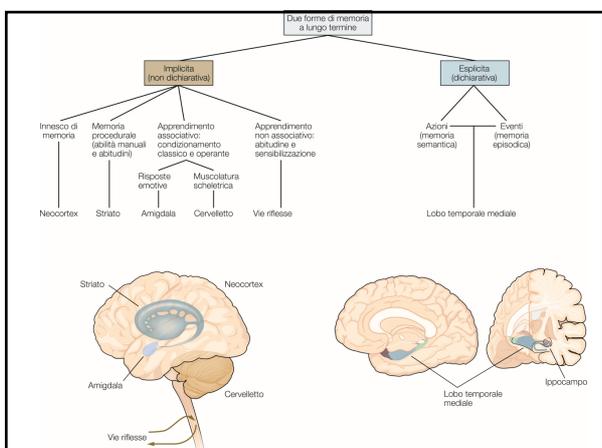
Tempo (s)	Parole ricordate	Parole dimenticate
0	0	0
4	~3.5	~1.5
8	~1.5	~0.5
12	~0.5	~0.2

696

Memoria Esplicita Vs. Memoria implicita

- La M.E. dipende dall'interazione tra le strutture temporali mediali e le cortecce associative e da processi attivi di richiamo mediati dalla corteccia prefrontale
- La M.I. non dipende direttamente da processi consci
- È una memoria che si instaura a poco a poco, in seguito alla ripetizione di un compito, e quindi sotto forma di prestazioni via via migliori
- Esempi di memoria implicita sono le abilità motorie, percettive o l'apprendimento di certi tipi di procedure o regole

697



698

Memoria implicita non associativa e associativa

- Nella memoria non associativa, il soggetto apprende quali sono le proprietà di un singolo stimolo
- Nella memoria associativa, è fondamentale l'apprendimento di una relazione che intercorre tra due stimoli o tra uno stimolo ed un comportamento

699

Memorie non associative

- **Abitudine**: consiste nella riduzione della risposta a uno stimolo non nocivo presentato ripetutamente
- **Sensibilizzazione**: consiste nell'aumento della risposta verso una grande varietà di stimoli, quando questi sono preceduti da stimoli intensi
- Per entrambi i fenomeni:
 - Stretta contingenza temporale non è centrale
 - Non è necessaria associazione fra di essi

700

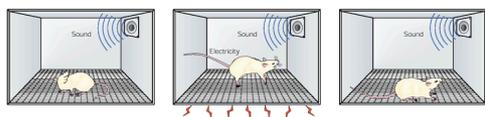
Apprendimento associativo

- **Condizionamento classico**: comporta l'apprendimento dei rapporti che intercorrono fra due stimoli
- **Condizionamento operante**: comporta l'apprendimento della relazione esistente fra un comportamento del soggetto e le conseguenze che ne derivano

701

Condizionamento classico

- Consiste nell'accoppiamento tra due stimoli
 - Lo stimolo condizionato (SC; come una luce o un suono) non è da solo in grado di produrre una risposta
 - Lo stimolo incondizionato (SI; cibo o uno shock) invece determina sempre una risposta innata
- Quando uno SC è accoppiato ad uno SI, il primo inizia ad evocare una risposta condizionata anche in assenza di SI



702

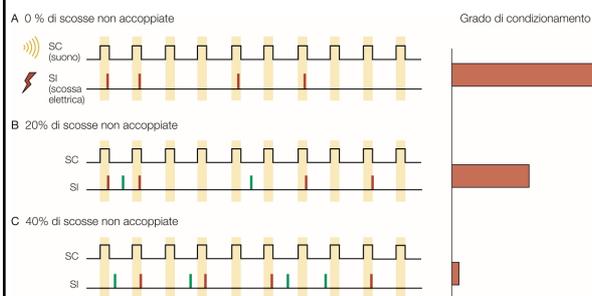
Condizionamento classico

- Lo SC diventa quindi uno stimolo anticipatorio
- Il condizionamento classico può essere appetitivo (cibo, bevande) o aversivo (ad es. scossa elettrica)
- La relazione tra SC e risposta, in assenza di SI, è soggetta ad estinzione
- Il condizionamento classico è ampiamente diffuso in natura e serve a mettere in relazione eventi che si verificano nell'ambiente tramite il loro nesso di causa-effetto

703

Condizionamento classico

- L'entità del condizionamento non dipende dal numero di volte che SC e SI sono associati, ma dal loro grado di correlazione



704

Condizionamento operante

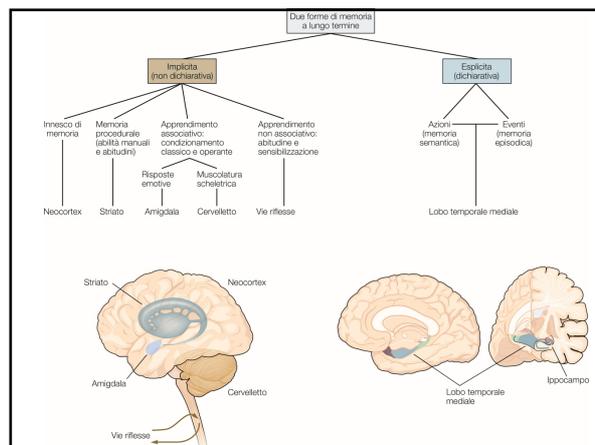
- Studiato da Skinner, è l'evoluzione dell'apprendimento per prove ed errori (Thorndike)
- L'animale ottiene una ricompensa ogni qualvolta produce il comportamento richiesto
- Il comportamento può essere sia innato che casuale
- Ogni qualvolta questo comportamento è prodotto, uno stimolo determinerà l'aumento/diminuzione della sua frequenza

705

Condizionamento operante

- Il condizionamento operante può avvenire tramite rinforzo, per aumentare la frequenza di un comportamento o tramite una punizione per ridurne la sua frequenza
- La contiguità temporale tra comportamento e rinforzo (o punizione) è essenziale nello stabilire associazione

706



707

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio
15

708

Meccanismi cellulari dell'apprendimento e della memoria

709

Efficacia sinaptica

- La conservazione a breve termine delle tracce della memoria implicita relativa a forme semplici di apprendimento dipende da modificazioni di efficacia sinaptica delle vie che mediano questi comportamenti

710

Abitudine

- È la forma più semplice di apprendimento, in cui l'animale apprende le proprietà di uno stimolo nuovo che si rivela innocuo
- Davanti ad uno stimolo nuovo, l'animale risponde con riflessi di orientamento
- Se esso si rivela non dannoso e nemmeno utile, impara ad ignorarlo
- Sherrington suggerì si trattasse di una riduzione dell'efficacia sinaptica delle vie attraverso le quali i motoneuroni venivano ripetutamente attivati
- Spencer e Thompson, nel riflesso spinale monosinaptico osservarono riduzione dell'efficacia sinaptica tra interneuroni e motoneuroni, ma non tra neuroni sensitivi ed interneuroni

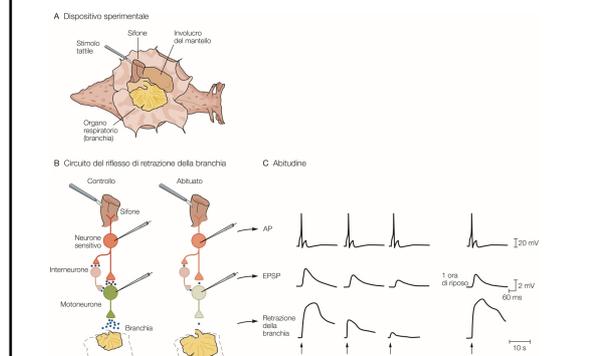
711

Aplysia californica

- Il riflesso difensivo di retrazione della branchia in seguito a stimolazione del sifone è il modello con cui sono stati studiati i meccanismi di abitudine
- La stimolazione ripetuta del sifone produce depressione della trasmissione sinaptica fra i neuroni sensitivi e i motoneuroni
- La depressione dell'efficacia sinaptica dipende dalla diminuzione del numero di vescicole di neurotrasmettitore liberate

712

Abitudine



713

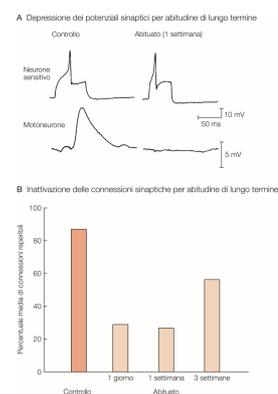
Memoria a breve termine

- Le modificazioni sinaptiche responsabili dell'abitudine costituiscono i meccanismi di base della memoria a breve termine
- In questo modo le modifiche hanno luogo a diversi livelli del circuito riflesso coinvolto, rendendo la memoria fondamentalmente distribuita
- Il tempo durante il quale le tracce mnestiche possono vengono conservate dipende dalla persistenza delle modificazioni che si instaurano a livello delle sinapsi

714

Consolidamento dell'abitudine

- 1 sessione di 10 stimolazioni - > memoria a breve termine di alcuni minuti
- 4 sedute anche in giorni diversi -> 3 settimane
- Le connessioni dei neuroni sensitivi con i motoneuroni può scendere dal 90 al 30%



715

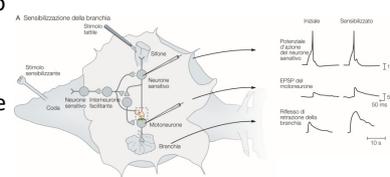
Sensibilizzazione

- In presenza di uno stimolo nocivo l'animale impara a rispondere vigorosamente anche ad altri stimoli anche se innocui
- La sensibilizzazione è più complessa dell'abitudine poiché in questo caso uno stimolo applicato ad una via nervosa diviene capace di determinare modificazioni dell'efficacia dei riflessi in altre vie nervose
- Come l'abitudine, anche la sensibilizzazione può avvenire a breve o lungo termine
- L'abitudine è un processo omosinaptico, ovvero la riduzione della forza sinaptica della stessa via riflessa
- La sensibilizzazione è un processo eterosinaptico, ovvero l'aumento della forza di un altro riflesso tramite interneuroni modulatori

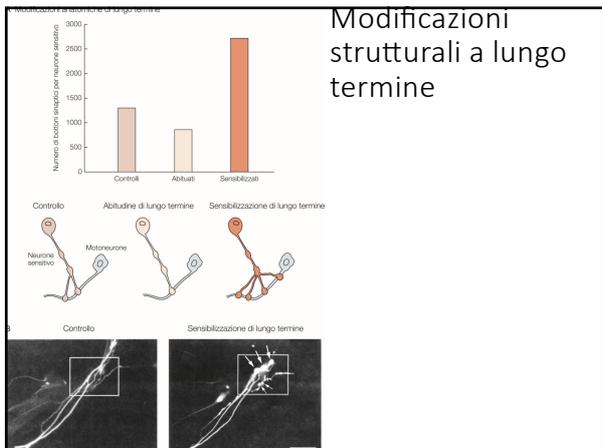
716

Meccanismo della sensibilizzazione

- Gli stimoli nocivi sulla coda attivano i neuroni sensitivi che eccitano gruppi di neuroni facilitatori, che prendono contatto con i neuroni sensitivi che innervano il sifone
- Attraverso sinapsi asso-asoniche, ciò determina una esaltazione della liberazione di neurotrasmettitore da parte dei neuroni sensitivi del sifone



717

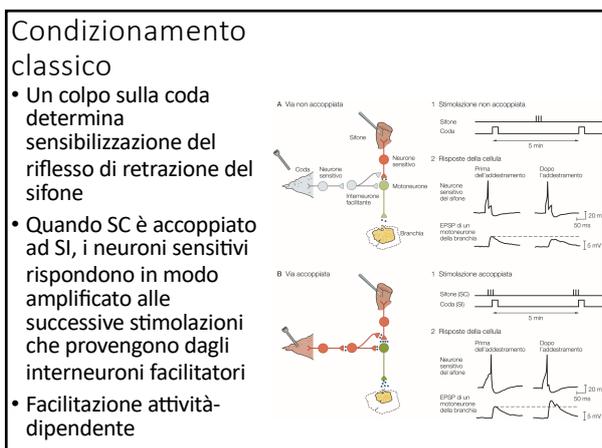


718

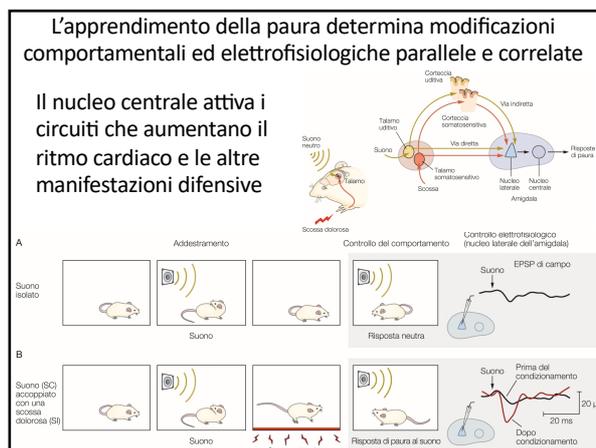
Condizionamento classico

- Uno SC può produrre una risposta se accoppiato ad uno SI
- Nell'aplysia il riflesso di retrazione della branchia può venir evocato dalla stimolazione del sifone (SC)
- Un colpo sulla coda può divenire uno SI
- La successione temporale di SC e SI è fondamentale e deve essere tenuto sotto i 500ms

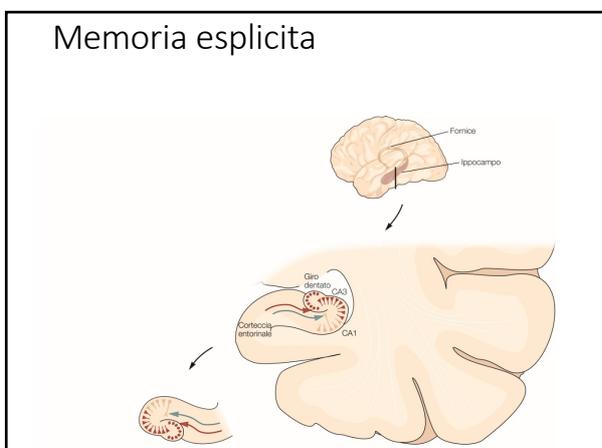
719



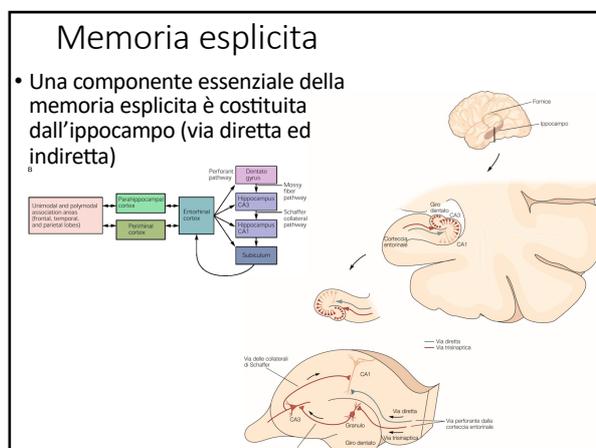
720



721



722



723

Ippocampo

- **Via perforante:** dalla corteccia entorinale alle cellule granulari del giro dentato
- **Via delle fibre muscoidi:** assoni delle cellule granulari che raggiungono le cellule piramidali della regione CA3
- **Via delle collaterali di Schaffer:** collaterali eccitatorie delle cellule piramidali della regione CA3 che terminano sulle piramidali della CA1

724

Potenziamento a lungo termine

- Nel 73 (Bliss e Lomø) scoprirono che il primo segmento della via tri-sinaptica (via perforante) era molto sensibile allo stato di attivazione precedente
- Un breve treno di impulsi ad alta frequenza generava potenziamento a lungo termine (LTP), ovvero un incremento relativamente lungo dell'ampiezza dei EPSP nei granuli del giro dentato

725

Rilascio di neurotrasmettitore

- In seguito a LTP la liberazione di neurotrasmettitore aumenta
- Diminuisce anche il numero di risposte mancate di ritrasmissione tra cellula presinaptica e postsinaptica

726

Modello di induzione di LTP

- Attivazione di sinapsi silenti nel corso del potenziamento a lungo termine

727

LTP

- Il meccanismo dell'LTP nelle tre vie è diverso
- APV: antagonista NMDA
- Nitrendipina: blocca canali L
- H-89: inibitore PKA

728

LTP Associativo e non associativo

- LTP nella via delle fibre muscoidi è non associativo:
 - L'attività nella cellula post-sinaptica non è essenziale nella genesi dell'LTP (AMPA)
- LTP nella via delle collaterali di Schaffer è associativo
 - Richiede l'attivazione dei recettori NMDA nella cellula post-sinaptica, e quindi l'avvio di una complessa cascata di segnalazione post-sinaptica

729

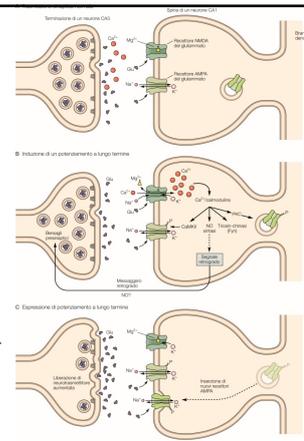
LTP associativo

- Nel fenomeno del potenziamento a lungo termine di tipo associativo è necessario che entrino in attività sia la cellula presinaptica che quella postsinaptica
- Questa è una dimostrazione diretta del principio di Hebb, postulato nel 1949:
- Quando l'assone della cellula A eccita la cellula B e prende parte attiva, in maniera ripetuta o persistente a determinarne la scarica, in una di queste due cellule o in entrambe si sviluppano processi di crescita o modificazioni metaboliche tali che l'efficienza con cui A eccita B aumenta"

730

Modello induzione LTP associativo

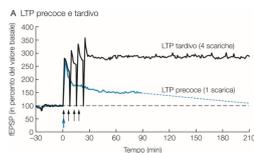
- AMPA attivo – NMDA bloccato da Mg^{2+}
- Ampio EPSP – attivazione NMDA – ingresso Ca^{2+}
- Attivazione chinasi calcio-dipendenti
 - Fosforilazione AMPA – aumento correnti ioniche
 - Inserzione nuovi AMPA
 - Invo messaggeri retrogradi – attivazione protein-chinasi – aumento liberazione neurotrasmettore



731

Fasi dell'LTP

- L'LTP precoce è indotto da un singolo tetano di 1 sec (100Hz) -> (>EPSP 1-2Hr)
- L'LTP tardivo è indotto da 4 tetani con intervalli di 10 min (>EPSP 8Hr)



732

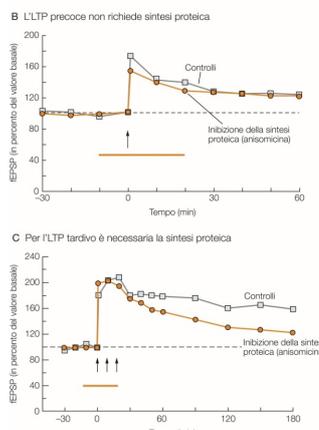
LTP precoce e tardivo

- LTP precoce dura da 1 a 3 ore e non richiede sintesi di nuove proteine
- LTP tardivo dura anche oltre le 24 ore richiede la sintesi di nuove proteine

733

LTP e sintesi proteica

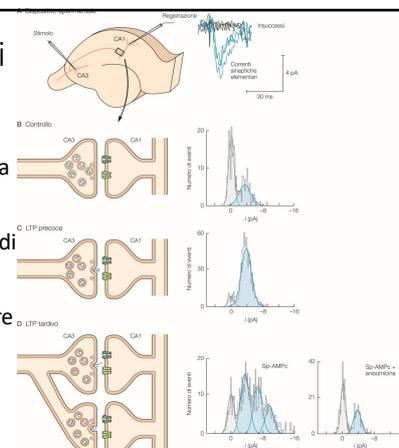
- LTP precoce non è bloccato dall'anisomicina (inibitore della sintesi proteica)
- LTP tardivo è bloccato dall'anisomicina



734

LTP e sintesi proteica

- La sintesi di proteine comporta la formazioni di nuove strutture sinaptiche capaci di aumentare la liberazione di neurotrasmettore



735

Sintesi proteica e memoria

- Il potenziamento a lungo termine precoce costituisce un cambiamento funzionale, e quindi della probabilità di rilascio di neurotrasmettitore
- Al contrario, il potenziamento a lungo termine tardivo richiede vere e proprie modificazioni strutturali e alla base della formazione di nuove memorie durature

736

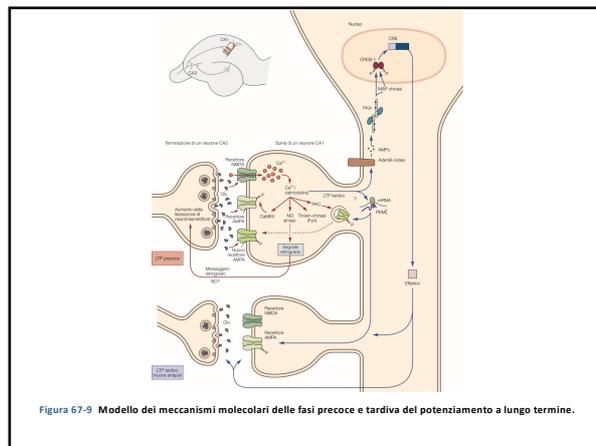
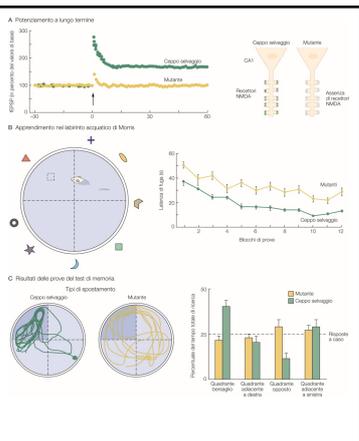


Figura 67-9 Modello dei meccanismi molecolari delle fasi precoce e tardiva del potenziamento a lungo termine.

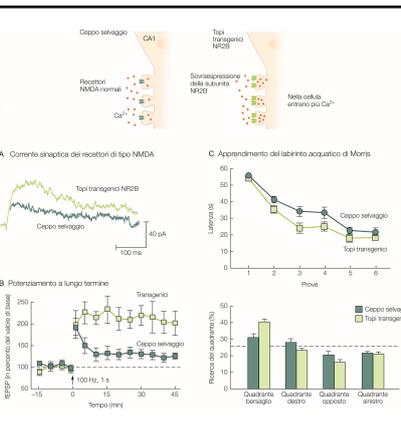
737

Il potenziamento di lungo termine e l'apprendimento e la memoria spaziale sono alterati nei topi che mancano del recettore NMDA nella regione CA1 dell'ippocampo

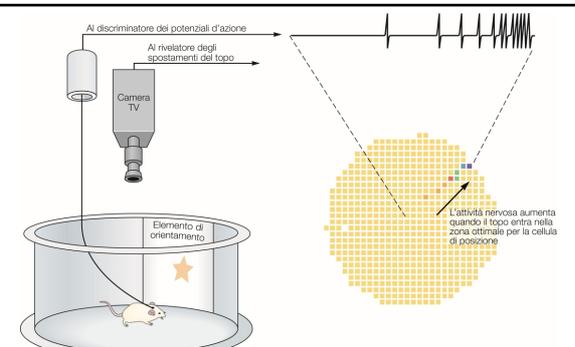


738

L'apprendimento e la memoria sono aumentati nei topi che presentano una sovraespressione della subunità NR2B del recettore NMDA per il glutammato

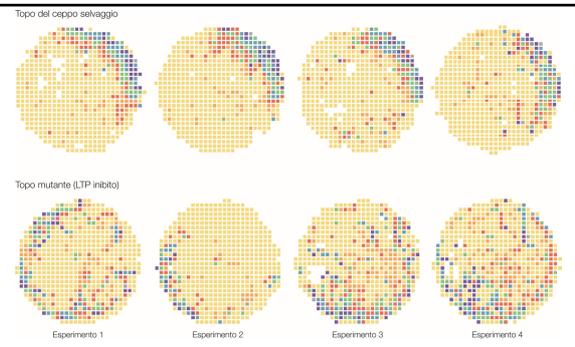


739



Il tipo di scarica delle cellule piramidali dell'ippocampo crea una rappresentazione interna della posizione dell'animale rispetto all'ambiente circostante

740



Un'alterazione del potenziamento a lungo termine modifica la stabilità della formazione dei campi di posizione nelle cellule dell'ippocampo

741

Neurobiologia

Prof. D'Ausilio
16

742

SNA

743

SNA ed ipotalamo

- Quando siamo spaventati, la frequenza cardiaca aumenta, il respiro diventa rapido, la bocca diventa secca, i muscoli si mettono in tensione, il palmo delle mani diventa umido
- Queste modificazioni sono mediate dal SNA
- Il SNC agisce sul SNA per il tramite dell'ipotalamo
- L'ipotalamo coordina le risposte comportamentali in modo da assicurare il mantenimento dell'omeostasi

744

SNA

- Il SNA è un sistema sensitivo e motorio viscerale in larga misura involontario
- Tutti i riflessi viscerali sono mediati da circuiti locali del tronco dell'encefalo e del midollo spinale
- Nel SNA si distinguono 3 sezioni:
 - Le sezioni ortosimpatica e parasimpatica innervano il muscolo cardiaco, la muscolatura liscia ed i tessuti ghiandolari, in stretta relazione con il SNC
 - La sezione enterica, è situato in larga misura a livello enterico e possiede connessioni molto modeste con il resto del SNC

745

Cannon

- Ipotizzò che la sezione ortosimpatica e parasimpatica svolgesse funzioni opposte
- Il parasimpatico responsabile del riposo e dell'assimilazione, in quanto mantiene in condizioni basali normali la frequenza cardiaca, attività respiratoria e metabolica
- L'ortosimpatico controlla le reazioni in situazioni di emergenza, di lotta e di fuga
- Animali privati del sistema ortosimpatico sopravvivono a patto che siano messi al coperto, riscaldati e non siano sottoposti a stimoli stressanti ed emozionali

746

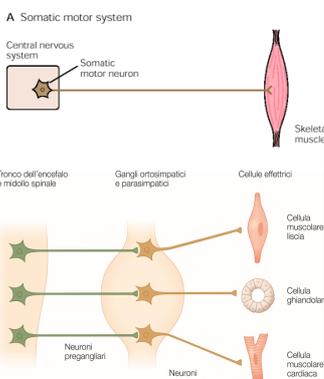
Ortosimpatico e parasimpatico

- Le relazioni tra ortosimpatico e parasimpatico sono però assai complesse
- Entrambi sono tonicamente attivi, in situazioni sia normali che di emergenza
- Le due sezioni esercitano spesso effetti opposti sugli organi innervati

747

Motoneuroni del SNA

- I motoneuroni del sistema motorio somatico fanno parte del SNC, e sono situati nel midollo
- I motoneuroni del SNA si trovano nei gangli del sistema autonomo (neuroni postgangliari)
- Questi sono attivati da neuroni del SNC (neuroni pregangliari) i cui corpi sono nel midollo o nel tronco



748

Innervazione tessuti bersaglio

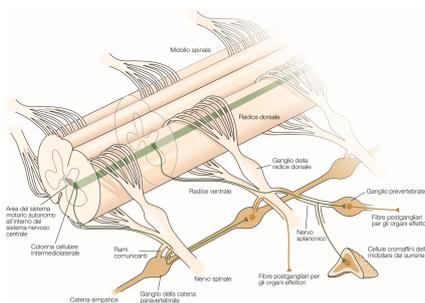
- L'innervazione dei tessuti bersaglio è diversa dalla giunzione neuromuscolare
- Non esistono regioni postsinaptiche specializzate
- La trasmissione sinaptica avviene a livello di numerosi siti lungo i rami terminali degli assoni
- I neuroni del SNA esercitano un controllo diffuso sui tessuti bersaglio, per cui un numero basso di fibre regola lo stato funzionale di ampie masse di tessuto muscolare liscio o ghiandolare

749

Efferenze ortosimpatiche

I neuroni pregangliari formano una colonna cellulare dal primo segmento toracico ai segmenti lombari

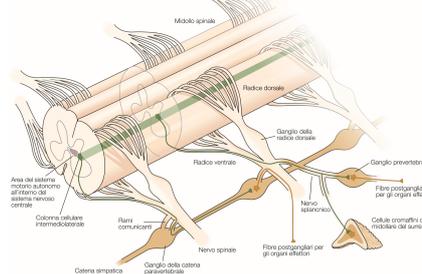
Gli assoni lasciano il midollo dalle radici ventrali decorrono inizialmente nei nervi spinali si separano proiettando ai gangli della catena simpatica



750

Efferenze ortosimpatiche

- Gli assoni sono mielinizzati di piccolo diametro, e prendono contatto con numerosi neuroni postgangliari (rapporto 1:10)
- Gli assoni postgangliari sono amielinici

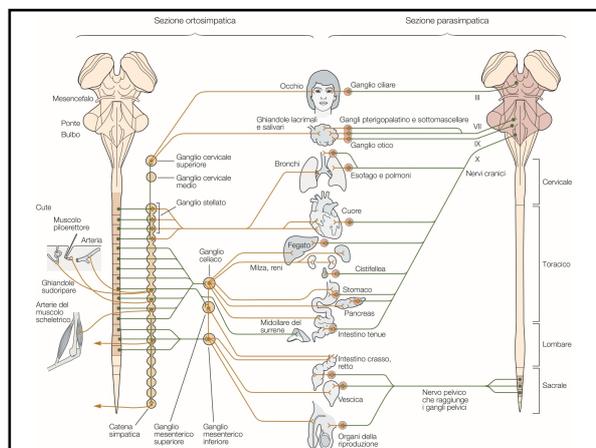


751

Efferenze parasimpatiche

- I neuroni pregangliari del parasimpatico sono situati in nuclei del tronco e nei segmenti spinali sacrali
- Gli assoni di queste cellule sono molto lunghi dal momento che i gangli parasimpatici sono situati in prossimità o all'interno degli organi bersaglio
- L'innervazione parasimpatica è più circoscritta ed è caratterizzata da meno divergenza (1:3)

752



753

Sistema nervoso enterico

- Controlla in tratto gastrointestinale, pancreas e la cistifella
- Attraverso motoneuroni, interneuroni e neuroni sensitivi, controlla la muscolatura liscia dell'intestino, dei vasi sanguigni e l'attività secretoria della mucosa
- Nel tratto gastrointestinale sono presenti 2 plessi contenenti fibre e corpi cellulari (plesso mienterico e sottomucoso)
- Questo sistema è relativamente indipendente dal SNC, anche se riceve fibre ortosimpatiche e parasimpatiche

754

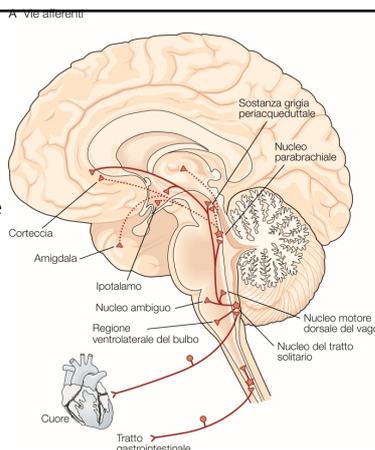
Neurotrasmettitori e recettori

- **Simpatico**
 - Pre-gangliare: ACh
 - Recettori: nicotinici e muscarinici
 - Post-gangliare: Noradrenalina
 - Recettori metabotropici adrenergici (α , β)
- **Parasimpatico**
 - Pre-gangliare: ACh
 - Recettori: nicotinici e muscarinici
 - Post-gangliare: ACh
 - Recettori metabotropici muscarinici (M1-M5)

755

Afferenze al SNC

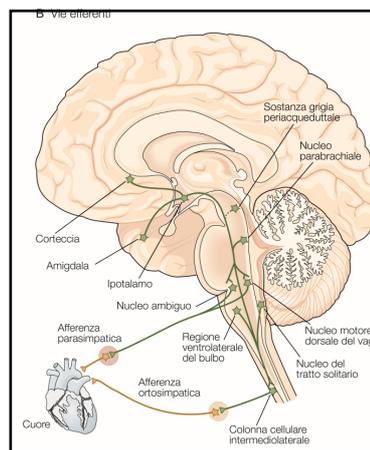
- Le afferenze raggiungono il cervello attraverso il nucleo del tratto solitario
- Da qui vengono inviate al bulbo (per la coordinazione dei riflessi viscerali e respiratori) e al proencefalo
- Indirettamente, dal nucleo parabrachiale, raggiungono ipotalamo, amigdala e corteccia



756

Efferenze dal SNC

- Le proiezioni dirette prendono origine dall'ipotalamo, dal nucleo parabrachiale, dal nucleo del tratto solitario e dal bulbo
- Indirettamente anche dall'amigdala e dalla corteccia cerebrale



757

Ipotalamo

Ipotalamo

- Ha un ruolo molto importante nella regolazione del SNA
- Coordina le funzioni del SNA e del sistema endocrino con il comportamento

758

759

Neuroni parvicellulari

- Le vene del circolo portale che drenano sangue dall'ipotalamo all'ipofisi anteriore contengono sostanze che ne controllano i processi secretivi
- Questi ormoni sono immessi da neuroni peptidergici ipotalamici ed hanno azione facilitante o inibente la liberazione di altri ormoni

The diagram illustrates the anatomical and functional link between the hypothalamus and the pituitary gland. It shows the infundibular stalk (peduncolo ipofisario) with the median eminence (eminenza mediana) at the base of the hypothalamus. The anterior pituitary (adenohypophysis) is connected via the long portal vessels (vasi portali lunghi) and the superior hypophysial artery (arteria ipofisaria superiore). The posterior pituitary (neurohypophysis) is connected via the short portal vessels (vasi portali brevi) and the inferior hypophysial artery (arteria ipofisaria inferiore).

766

Emozioni

767

The flowchart shows the pathway from external emotional stimuli (e.g., eyes, ears, hands) through sensory systems to the hypothalamus and brainstem. From there, it branches into somatic motor nerves leading to skeletal muscles (causing immobilization) and autonomic nervous system nerves leading to cardiac/smooth muscle activity (increasing blood pressure) and endocrine glands (releasing stress hormones into the bloodstream).

Controllo neurale delle risposte emozionali a stimoli esterni

768

Emozioni e sentimenti

- Negli stati emozionali si distinguono 2 componenti, una in relazione alla sensazione fisica e l'altra come sentimento cosciente
- I sentimenti consci sono mediati dalla corteccia cerebrale e dalla corteccia del cingolo
- Le risposte periferiche, viscerali, endocrine e scheletriche sono mediate da strutture sottocorticali come l'amigdala, l'ipotalamo e il tronco dell'encefalo

The diagram depicts the neural circuitry of emotion. It starts with a stimulus entering the subcortical processing stage. This stage involves filtering and evaluation, which then feeds into the neocortical processing stage. The neocortical stage also provides feedback to the subcortical stage. The output of the neocortical stage goes to the effector level, which includes skeletomotor and autonomic control systems, ultimately leading to the periphery.

769

4 problemi

- In che modo gli stimoli acquistano significato emozionale, e qual è il ruolo dei processi cognitivi consci e quelli automatici inconsci in questi meccanismi?
- In che modo sono prodotte le risposte viscerali e scheletriche, una volta che lo stimolo ha acquisito significato emozionale?
- Quali sono i circuiti cerebrali responsabili?
- In che modo gli stati emozionali somatici ed i sentimenti coscienti interagiscono?

770

Componenti periferiche delle emozioni

- Gli aspetti periferici, scheletrici e viscerali delle emozioni svolgono un ruolo di preparazione e di comunicazione
- La funzione preparatoria comprende uno stato di vigilanza generale che prepara l'organismo nel suo insieme all'azione e uno stato di vigilanza specifico che prepara ad un particolare comportamento
- La funzione comunicativa e sociale consiste nell'informare i conspecifici rispetto ai propri stati emozionali

771

Teorie delle emozioni

- Fino alla fine del XIX secolo: uno stimolo prima viene riconosciuto, poi elaborato consciamente per il suo contenuto emozionale dalla corteccia cerebrale e poi attraverso segnali efferenti, esso può influenzare le strutture periferiche
- L'evento emozionale conscio dà quindi avvio alle risposte riflesse del SNA

772

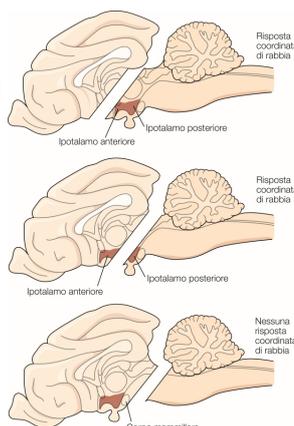
James-lange

- Le emozioni sono risposte cognitive ad informazioni provenienti dalla periferia
- Pazienti con sezione traumatica del del midollo spinale e che non ricevono afferenze dal SNA sono caratterizzati da una riduzione dell'intensità delle emozioni
- *Però le emozioni possono persistere anche in assenza delle variazioni neurofisiologiche associate
- *Cannon osservò che:
 - Stimolazioni intense evocano una reazione di lotta o fuga, indipendentemente dalla natura dello stimolo
 - Le risposte fisiologiche sono troppo indifferenziate per poter trasmettere alla corteccia informazioni specifiche sulla natura degli eventi emozionali

773

Cannon-Bard

- Fenomeno della falsa rabbia nel gatto decerebrato
- Evocata da stimoli anche lievi (ad es. tattili), per tutta la durata della stimolazione, generando comportamenti aggressivi non finalizzati
- Questa risposta scompare con l'ablazione dell'ipotalamo
- Ruolo essenziale dell'ipotalamo nel mediare tra le emozioni e la manifestazione periferica



774

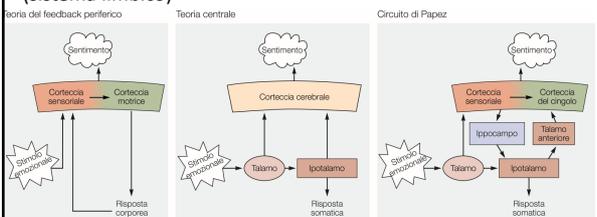
Shachter / Damasio

- S.: I sentimenti sono la traduzione cognitiva di segnali periferici ambigui, coerentemente con le attese dell'individuo e il contesto sociale in cui si trova
- D.: l'esperienza conscia delle emozioni rappresentano essenzialmente una storia che il cervello crea per darsi ragione delle proprie reazioni organiche
 - Le risposte del SNA non sembrano oggi così stereotipate come Cannon ritenne ad inizio XX secolo

775

Componenti centrali e periferiche

- Due componenti, una periferica (viscerale) ed una centrale (di valutazione)
- La componente periferica dipende dall'ipotalamo
- Nella componente centrale, sia inconscia che conscia, un ruolo importante è giocato dalla corteccia del cingolo e prefrontale (sistema limbico)



776

Ipotalamo

- Coordina l'espressione periferica delle emozioni
- Modula i circuiti riflessi viscerali
- Integra afferenze diverse in modo da permettere all'organismo di dare risposte vegetative e somatiche ben organizzate, coerenti ed appropriate

777

Sistema limbico

- Il lobo limbico è costituito da una serie di formazioni corticali filogeneticamente primitive disposte ad anello intorno al tronco dell'encefalo
- Comprende il giro del cingolo, il giro paraippocampico e la formazione dell'ippocampo (giro dentato e subiculum)

778

Sistema limbico

- Gli stimoli che hanno un significato emozionale vengono ritrasmessi anche alla corteccia cerebrale
 - Direttamente dagli organi periferici
 - Indirettamente dall'ipotalamo e dall'amigdala
- Papez nel 1937 ipotizzò il coinvolgimento del lobo limbico

779

Circuito di Papez

- L'ippocampo riceve informazioni dal cingolo e le invia ai corpi mammillari dell'ipotalamo attraverso il fornice
- L'ipotalamo trasmette tramite il tratto mammillo-talamico, prima al talamo e poi nuovamente al cingolo

780

Lesioni

- Pazienti infettati dal virus della rabbia, che colpisce selettivamente l'ippocampo, presentano gravi alterazioni dello stato emozionale, con accessi di terrore e rabbia
- Klüver e Bucy, dimostrarono che l'ablazione bilaterale del lobo temporale (compresa l'amigdala e l'ippocampo) provoca alterazioni del comportamento emozionale
- Oggi sappiamo che ippocampo e corpi mammillari sono coinvolti nella memoria e non nelle emozioni
- Un ruolo centrale è dato all'amigdala

781

Amigdala

- Stimolazione dell'amigdala nell'uomo provoca senso di paura e apprensione
- Lesione dell'amigdala rende gli animali mansueti
- La malattia di Urbach-Wiethe è una forma patologica degenerativa nella quale si ha deposizione di calcio nell'amigdala
 - I pazienti non riescono ad usare le informazioni sensoriali necessarie a riconoscere la paura dalle espressioni facciali
 - La loro capacità di discriminazione e riconoscimento di volti è intatta

782

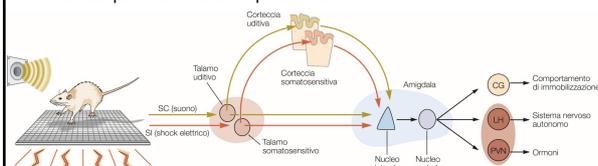
Apprendimento risposte emozionali

- L'amigdala media le risposte emozionali sia innate che apprese
- Le risposte apprese sono state studiate tramite condizionamento classico della paura

783

Via diretta ed indiretta

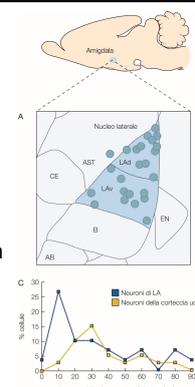
- Le informazioni sensoriali associate alla paura possono raggiungere l'amigdala attraverso le proiezioni corticali o più velocemente per il tramite del talamo
- La via talamica è più veloce
- Lesione dell'amigdala abolisce le risposte apprese di paura
 - CG: sostanza grigia periacqueduttale; LH: ipotalamo laterale; PVN: nucleo paraventricolare ipotalamo



784

Amigdala laterale

- Le risposte sono potenziate dal condizionamento della paura
- Dopo il condizionamento i neuroni dell'amigdala laterale scaricano dopo latenze più brevi rispetto a quelli della corteccia uditiva



785

Ruolo funzionale dell'amigdala

- L'amigdala è probabilmente implicata sia nella risposta a stimoli che destano piacere sia a quelli che incutono paura
- Uno stimolo neutro può essere associato anche ad uno stimolo di rinforzo positivo (cibo)
- La lesione dell'amigdala annulla queste associazioni ed annulla anche il condizionamento al contesto
- Il condizionamento al contesto, consiste nel fenomeno per cui un animale aumenterà i contatti con gli ambienti nei quali in precedenza aveva incontrato stimoli positivi

786

Ruolo funzionale dell'amigdala

- L'amigdala media sia le manifestazioni di carattere vegetativo che accompagnano le emozioni sia la percezione cosciente delle emozioni stesse
- L'amigdala ha infatti 2 ordini di proiezioni a partire dal nucleo centrale:
 - Connessione con l'ipotalamo e il SNA, tramite la stria terminale,
 - Proiezioni al cingolo e alle cortecce prefrontali, attraverso la via amigdalofuga ventrale
- Stimolazione del nucleo centrale produce risposte del SNA (aumento frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza del respiro), mentre la sua lesione le blocca

787

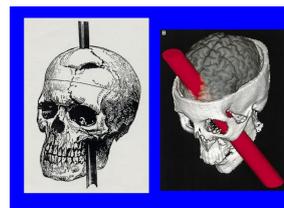
Corteccia frontale, del cingolo e paraippocampica

- Stimolazione della corteccia orbitofrontale provoca risposte del SNA
- Lesione di quest'area nei primati riduce l'aggressività, le risposte emozionali
- Moniz eseguì le prime lobotomie prefrontali nell'uomo nel trattamento delle malattie mentali gravi (sezione delle connessioni associative-limbiche)
- La corteccia frontale è coinvolta nel controllo cognitivo delle risposte emozioni

788

Lesione frontale

- Phineas Gage (1848) sopravvisse ad una lesione frontale
- Cambiamento di personalità, non era in grado di fare piani per il futuro, rispettare le convenzioni sociali



789

Motivazione ed assuefazione

790

Motivazione

- La motivazione è un termine generico che comprende vari fattori neuronali e fisiologici che avviano, sostengono e guidano il comportamento
- Lo studio biologico della motivazione si è limitato, fino a tempi recenti, all'analisi di motivazioni fisiologiche od omeostatiche semplici dette anche stati impulsivi
- Fra questi, il risultato di processi omeostatici correlati con la fame, la sete e la regolazione della temperatura
- Gli stati impulsivi sono caratterizzati da uno stato di tensione e disagio, seguiti da sollievo quando i bisogni vengono soddisfatti

791

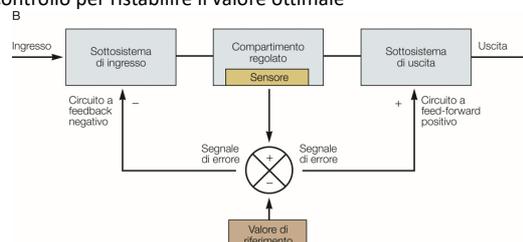
Stati impulsivi

- Gli stati impulsivi svolgono 3 funzioni:
 - Dirigono il comportamento verso un obiettivo o lontano da esso
 - Organizzano il comportamento in sequenze coerenti verso uno scopo
 - Aumentano lo stato di allerta

792

Logica del servomeccanismo

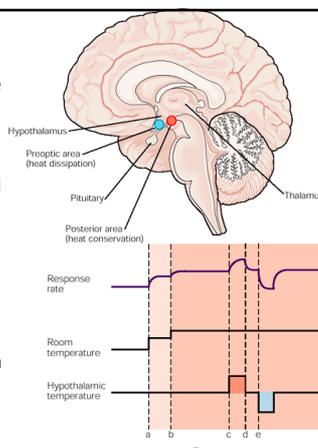
- Gli stati impulsivi sono casi particolari di stati motivazionali semplici che seguono una logica analoga a quella dei sistemi servocontrollati
- I servomeccanismi mantengono una variabile da controllare entro una certa gamma di valori
- La misurazione di uno stato, e il calcolo dell'errore rispetto al valore di riferimento, può attivare una serie di meccanismi di controllo per ristabilire il valore ottimale



793

Termoregolazione

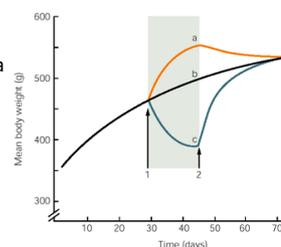
- La termoregolazione dipende da termocettori periferici situati in tutto il corpo e termocettori centrali nell'ipotalamo, che misurano la temperatura del sangue ed integrano tutte queste informazioni
- L'ipotalamo anteriore media l'abbassamento della temperatura
 - La sua stimolazione induce vasodilatazione cutanea
- L'ipotalamo posteriore media l'aumento della temperatura
 - La sua stimolazione da luogo a comportamenti opposti



794

Comportamento nutritivo

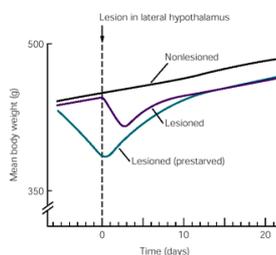
- Anche il peso corporeo va incontro a meccanismi analoghi di regolazione
- Il valore di riferimento però varia nel tempo in funzione di molti fattori
- L'assunzione di cibo è sotto il controllo dell'ipotalamo
 - La lesione della regione ventromediale (centro della sazietà) produce iperfagia e grave obesità
 - La lesione della regione laterale (centro della fame) provoca grave afagia, fino alla morte
 - La stimolazione di questi centri ha effetti opposti



795

Comportamento nutritivo

- Attualmente questo modello è sorpassato da modelli più complessi in cui molte aree lavorano di concerto
- Si ritiene che le lesioni dell'ipotalamo:
 - Alterino le informazioni sensitive
 - Modifichino i valori di riferimento
 - Interferiscano con il livello di vigilanza comportamentale



796

Assunzione di liquidi

- L'assunzione di liquidi viene controllata da 2 variabili fisiologiche
 - Osmolalità tissutale (misura del numero di particelle disciolte in un fluido)
 - Volume di liquido intravascolare
- L'ipotalamo integra i segnali di natura ormonale ed osmotica concernenti il volume del liquido intracellulare ed extracellulare

797

Regolazione comportamenti motivati

- Nella regolazione dei comportamenti motivati sono importanti fattori che non sono in rapporto con i bisogni tissutali:
 - Le esigenze ecologiche particolari dell'organismo. Ad esempio dettagli quali la velocità nell'assumere cibo sono stati selezionati evolutivamente rispetto all'analisi dei costi/benefici
 - I meccanismi anticipatori. Ad esempio i cicli circadiani attivano o disattivano alcune risposte fisiologiche prima che si stabilisca un deficit
- **Ruolo della ricompensa**

798

I circuiti della ricompensa

- Le comuni ricompense sono efficaci in presenza di un particolare stato impulsivo
 - Cibo in presenza di fame
- La stimolazione elettrica di alcune aree cerebrali, appartenenti al circuito della ricompensa, può agire da rinforzo del comportamento
- La stimolazione elettrica è efficace indipendentemente dallo stato impulsivo, ed attiva i sistemi neurali normalmente attivati da stimoli di rinforzo

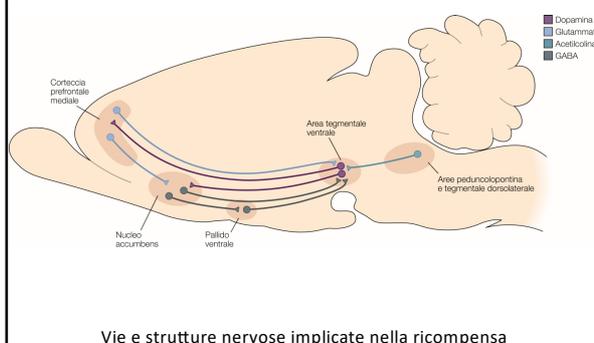
799

Sistemi dopaminergici nel rinforzo

- I neuroni dopaminergici sono presenti in due sole aree cerebrali
 - Substantia nigra, da cui parte la via nigrostriatale
 - Area tegmentale ventrale, da cui partono le proiezioni mesocortico-limbiche
- L'area tegmentale ventrale da origine ai circuiti coinvolti nella ricompensa
- Questi neuroni inviano i loro assoni al nucleo accumbens, allo striato ed alla corteccia frontale, tutte aree implicate nella motivazione

800

Circuito della ricompensa nel ratto



801

Circuito della ricompensa nel ratto

- L'autostimolazione intracranica può agire direttamente sulle fibre mieliniche discendenti (dall'accumbens alla tegmentale ventrale)

802

Attività neuroni dopaminergici

- La scarica dei neuroni dopaminergici aumenta alla presentazione di uno stimolo appetitivo
- Stimoli aversivi o neutri non determinano l'aumento della frequenza di scarica
- In seguito all'accoppiamento tra uno stimolo neutro ed uno appetitivo, la sola presentazione del primo determina la scarica dei neuroni dopaminergici
- Questi neuroni codificano quindi anche le aspettative relative alle ricompense

803

Tossicodipendenze

- Le sostanze che producono tossicodipendenze agiscono come rinforzi positivi
- La capacità di una sostanza di agire come rinforzo positivo di un comportamento negli animali da esperimento è altamente correlata con la potenzialità di indurre una tossicomania nell'uomo
- Le sostanze psicoattive aumentano la liberazione di dopamina a livello delle terminazioni assionali dei neuroni dell'area tegmentale ventrale
- Amfetamina e cocaina aumentano i livelli di dopamina nel nucleo accumbens prolungando il tempo di permanenza della dopamina nella fessura sinaptica

804

Cocaina

- Dopo il trattamento con cocaina gli animali si autostimolavano a frequenze che normalmente sarebbero inefficaci
- Questa sostanza sembra potenziare l'effetto della stimolazione cerebrale

805

Glutammato e dopamina

- La dopamina e il glutammato interagiscono a livello dei neuroni spinosi intermedi del nucleo accumbens
- Neuroni glutammatergici trasmettono info sensorimotorie dalla corteccia cerebrale
- Neuroni dopaminergici trasmettono info legate al rinforzo, dall'area tegmentale ventrale

806

Effetti della dopamina sul comportamento

- Se la ricompensa è superiore alle aspettative o presentata in un momento inatteso la risposta aumenta
- Il rilascio di dopamina non è di per se un segnale di piacere, ma è un segnale di «errore di previsione»
- Se nell'ambiente non vi è cambiamento, non vi è niente da apprendere e quindi non è necessario cambiare il comportamento
- Le sostanze da dipendenza aumentano il rilascio di dopamina generando un segnale di «ricompensa» che farà aumentare la ricerca di quella sostanza

807

Meccanismi delle tossicodipendenze

- Il nucleo accumbens, bersaglio dell'azione delle sostanze responsabili delle tossicomanie, stabilisce connessioni intense con il sistema limbico e l'ipotalamo
- Non tutte le sostanze che inducono dipendenza coinvolgono il sistema dopaminergico (oppioidi, alcool, benzodiazepine)
- Oltre al rinforzo positivo, nelle tossicodipendenze sono presenti altre due caratteristiche
 - Assuefazione: progressivo adattamento al dosaggio che provoca euforia
 - Dipendenza: conseguenze viscerali negative della cessazione dell'assunzione della droga

808