

## FONDAMENTI III° MODULO

### SISTEMA MOTORIO

Il Sistema Motorio, per funzionare, necessita del feedback sensoriale (somatosensoriale, visivo, propriocettivo, muscolare-tendineo, vestibolare (che permette di rilevare posizione della testa rispetto al collo e come si sta muovendo rispetto al collo)).

- Il SM è organizzato in maniera gerarchica: i motoneuroni sono la Via Finale Comune, ovvero l'uscita di qualunque processo e comando voglia provocare un movimento. I motoneuroni proiettano ai muscoli, ne determinano la contrazione e a seconda di quanti e quali sono, è possibile avere un movimento molto semplice, complesso, di forza o di pressione.

- **Piano Motorio:** sequenza di movimenti -> vengono trasferiti alla corteccia motoria primaria -> questa invia i comandi al Midollo Spinale per eseguire quei determinati movimenti finalizzati a quel piano. I movimenti, anche i più semplici, vengono pianificati, sono soggetti ad un costante controllo centrale, subiscono una serie di aggiustamenti in corso e sono soggetti ad apprendimento.

- **Giunzione neuromuscolare:** sinapsi tra motoneurone e muscolo; NT acetilcolina; Sinapsi complessa-> un singolo assone deve far contrarre più fibre muscolari contemporaneamente.

- L'attività dei motoneuroni è controllata a diversi livelli:

1. **MS:** riflessi spinali (controllati da neuroni, i cui corpi cellulari si trovano nei nuclei del tronco dell'encefalo o nella corteccia motoria primaria)

- Muscoli assiali (del tronco), distali (es. Mani o piedi) e prossimali

A questo livello, ricevono ingresso sinaptico dai Neuroni Sensoriali, questo emette delle collaterali (che si trovano nel MS). Questi fanno parte dei Circuiti Riflessi -> mediano azioni motorie stereotipate, è un circuito semplice che media reazioni rapide ma poco differenziate.

2. **Tronco dell'Encefalo:** invia proiezioni al MS stesso. I neuroni del tronco dell'encefalo proiettano al MS, dando origine a due vie di proiezione con significato funzionale diverso:

- Vie Laterali: proiettano ai motoneuroni che innervano i muscoli distali
- Via Mediali: proiettano ai motoneuroni che innervano i muscoli assiali

3. Il tronco dell'encefalo è controllato dalla Corteccia Motoria Primaria (che invia fibre o direttamente ai motoneuroni o ai nuclei del tronco dell'encefalo) e da altre aree corticali che, a loro volta, controllano la corteccia motoria primaria stessa.

- La corteccia motoria può controllare l'attività dei circuiti spinali sia direttamente, con una proiezione cortico-spinale (i neuroni della CM inviano il loro assone fino al MS, l'assone forma una sinapsi sui motoneuroni o sugli interneuroni spinali -> controllo diretto) o può controllare il secondo livello, ovvero il tronco dell'encefalo, attraverso una via cortico-troncoencefalica (successivamente il tronco proietterà al MS-> controllo indiretto).

4. **Cervelletto:** non ha accesso diretto al MS. Il suo controllo sul MS si esercita attraverso proiezioni al Talamo attraverso i Nuclei Talamici. Sarà, poi, il talamo ad inviare proiezioni al tronco dell'encefalo o alla corteccia motoria. Esso riceve informazioni direttamente alla periferia, in quanto una delle sue funzioni è quella di controllare online che l'esecuzione di un piano motorio corrisponda al progetto iniziale, altrimenti lo corregge.

5. **Nuclei della Base:** controllano ampiezza e forma del movimento. Non proiettano direttamente nè al tronco dell'encefalo nè al MS, ma ricevono e proiettano alle aree corticali. Partecipano al controllo motorio attraverso interazioni, principalmente, con la CM ma ricevono anche da altre strutture corticali (per es. strutture visive).

- La CM ha una composizione gerarchica:

- Corteccia Motoria Primaria (M1): organizza i movimenti semplici.

- Cortecce Premotorie: organizza movimenti più complessi. Può proiettare direttamente al tronco dell'encefalo, al MS o direttamente alla CM. Sarà, quindi, quest'ultima che proietterà al tronco dell'encefalo o al MS.

- Corteccia Supplementare Motoria (ASM): "collezione" di aree motorie che interviene, per esempio, nei comportamenti bilaterali (coordinare due aree insieme). Proietta solo alle aree corticali, non ha una via d'accesso diretta alla periferia.

#### Riflessi Spinali

- **Unità Motrice:** insieme di un motoneurone e di tutti i suoi bersagli (le fibre muscolari). Queste possono avere dimensioni diverse ma ciò che le differenzia sono la quantità di forza sviluppata (maggiore con l'aumentare delle fibre muscolari innervate) e la velocità.

- I motoneuroni hanno un primissimo livello di controllo a Feedback Negativo: *Nel Corno Ventrare del MS si ha il corpo cellulare del motoneurone-> l'assone uscirà dal MS ed andrà ad innervare le fibre-> una Collaterale dell'assone rimane nel MS e contatta un Interneurone Inibitorio. Questa sinapsi è eccitatoria, quindi l'attività del*

MN determina un aumento dell'attività di questo interneurone inibitorio, il quale farà sinapsi sullo stesso MN da cui riceve l'ingresso sinaptico. -> Questo circuito tiene sotto controllo l'attività del MN, impedendo che questa raggiunga livelli eccessivi. Più il MN è attivo, più cresce l'inibizione che il MN riceve.

- Motoneuroni Alfa: hanno grande diametro e innervano un numero variabile di fibre muscolari striate.
- Motoneuroni Gamma: più piccoli; contraggono le fibre interne dei fusi intrafusali per renderle più simili, a livello di allungamento, a quelle extrafusali. Questo rende più efficiente la contrazione poiché viene "comunicato" il livello di tensione del muscolo.
  - Entrambi proiettano ai muscoli ma con funzioni diverse:
    - I MN con corpo cellulare nella parte Mediale del corno ventrale proiettano ai muscoli Assiali
    - I MN con corpo cellulare nella parte Intermedia del CV proiettano ai muscoli Prossimali
    - I MN con corpo cellulare nella parte Laterale del CV proiettano alla Muscolatura Distale
- Per qualsiasi tipo di movimento abbiamo:
  - Muscoli Sinergici: se concorrono alla stessa funzione
  - Muscoli Antagonisti: se producono effetti opposti
  - Muscoli Flessori: producono una flessione in seguito ad una contrazione
  - Muscoli Estensori: producono un'estensione in seguito ad una contrazione
- Pool Motoneuronale: insieme di MN che proiettano allo stesso muscolo, dando origine ad un nervo. Ogni Pool contiene numerosi MN che sono posti in colonne nel CV. All'interno del pool, i MN che proiettano ai flessori tendono ad accumulare le loro fibre più dorsalmente, mentre quelli che proiettano agli estensori tendono ad accumularle più ventralmente nel nervo spinale, che esce da ciascuna Radice Ventrale.

**Propriocettori Muscolari:** gruppo di cellule con funzione sensoriale: ci consentono di percepire il corpo, la sua posizione nello spazio e forniscono un ingresso ai Circuiti Spinali (primo livello di controllo dell'attività dei MN).

Esistono due tipi di propriocettori muscolari:

1. **Propriocettori dei Fusi Neuromuscolari:** questi recettori somatosensoriali, con corpo cellulare nei Gangli delle Radici Dorsali, innervano il muscolo con il terminale periferico ed, in particolare, innervano il Fuso Neuromuscolare, una struttura specializzata presente nei muscoli (quindi l'assone NON innerva le fibre, ma questo fuso). Queste vengono contratte dai MN gamma. Il fuso neuromuscolare è composto da fibre muscolari modificate:

- *Fibre Muscolari Extrafusali:* innervate da MN alfa che, quando scaricano, si contraggono ed esercitano una tensione sul tendine che, a sua volta, fa tirare il muscolo sul tendine e si genererà, per esempio, movimento. Queste fibre si agganciano al tendine e con la loro contrazione esercitano una forza sul tendine stesso. Se il muscolo è connesso ad un tendine articolare, questo corrisponde ad un movimento rispetto all'articolazione. Se è un muscolo posturale, può corrispondere ad un tono di muscoli dorsali più elevato senza la presenza di un movimento particolarmente evidente.

- *Fibre Muscolari Intrafusali:* fibre corte che costituiscono i FNM e NON sono agganciate al tendine. Sono innervate dai MN gamma e dalle CDG che permettono le contrazioni interne delle fibre per renderle più simili, a livello di allungamento, a quelle extrafusali. Questo serve per rendere più efficiente la contrazione, comunicando il livello di tensione del muscolo. La parte contrattile di queste fibre è spostata ai poli, la parte centrale non è contrattile. Questo permette l'allungamento della parte centrale perché viene stirata da entrambi i poli. Intorno alla parte centrale si avvolge la terminazione dei neuroni propriocettivi, quindi anche questa spirale viene allungata e si deforma. I neuroni propriocettivi sono meccanorecettori, hanno CI a controllo meccanico-> la deformazione data dall'allungamento causa la depolarizzazione dei propriocettori. Questa depolarizzazione, se di ampiezza sufficiente, una volta giunta al primo nodo di Ranvier innesca il PdA che viaggia lungo l'assone periferico, arriva ai GDRD ed entra nel MS.

- I neuroni propriocettivi aumentano la loro frequenza di scarica quando il FNM si allunga e questo può accadere in due modi:
  - L'intero muscolo si allunga quando viene contratto il muscolo antagonista. Questo perché l'arto o la postura assiale sono comandati dagli antagonisti. Gli estensori si allungano quando sono in attività i flessori e viceversa.
  - Si allungano le fibre intrafusali con un comando inviato dai MN gamma. Se questi sono attivi, si allungano le fibre intrafusali e ciò comporta un aumento dell'attività dei neuroni propriocettivi.
- I neuroni propriocettivi sono attivi quando i FNM sono allungati e sono inattivi quando i FNM sono afflosciati (quando il muscolo si contrae e si accorcia).
- I FNM sono posti in parallelo al muscolo.

- I propriocettori segnalano la lunghezza del fuso, che generalmente corrisponde alla lunghezza del muscolo. La loro attività è, dunque, segnalare la lunghezza del muscolo. Inoltre, hanno la velocità di conduzione più elevata del SN, insieme ai MN-> per questo chiamati Fibra 1A.
- 2. **Propriocettori Tendinei del Golgi:** terminale periferico del corpo cellulare nei GDRD che innervano il tendine. Il loro assone si "sfilaccia" e le terminazioni nervose si arrotolano in mezzo alle Fibre del Collagene del Tendine. Quando questo viene tirato, le sue fibre si schiacciano e, a loro volta, schiacciano le terminazioni nervose. Essendo meccanorecettori, vengono depolarizzati (CI a controllo meccanico)-> se la depolarizzazione è sufficiente, al primo nodo di Ranvier si innesca il PdA e l'informazione viene inviata al MS. Gli assoni di questi propriocettori sono più piccoli e trasmettono più lentamente-> chiamati Fibra 1B.

- L'attività di questi propriocettori è determinata dall'applicazione di una tensione al tendine. Quando il muscolo si contrae, tira sul tendine-> sono recettori di tensione, a livello del tendine, quindi segnalatori di forza contrattile. Se la tensione è eccessiva, producono il rilasciamento del muscolo.

**Circuito di un Riflesso Spinale:** è il circuito più semplice di controllo sull'attività dei MN. I neuroni afferenti sono Neuroni Sensoriali. Non è la corteccia che invia il comando per generare un riflesso. Come avviene un riflesso: *Neurone sensoriale (via afferente) riceve la stimolazione da un recettore sensoriale, questo comunica tramite neuroni situati nei corpi cellulari dei GDRD ed invia l'informazione al MS. A questo punto, si possono avere una sinapsi (Monosinapsi-> direttamente su neurone motorio) o più sinapsi (Polisinaptico-> sinapsi su interneurone e successivamente sinapsi su MN). Infine, il MN fa contrarre il muscolo.*

- Questi riflessi non permettono una elaborazione cosciente.

- **Riflesso da Stiramento:** ha la funzione di mantenere il muscolo ad una certa lunghezza. Come funziona: *il muscolo si allunga, i propriocettori dei FNM segnalano l'allungamento aumentando la loro frequenza di scarica. Vengono eccitati monosinapticamente i MN dello stesso muscolo, il quale si contrae. Successivamente, attraverso interneuroni inibitori (chiamato 1A), vengono inibiti i MN del muscolo antagonista. Questo si rilassa e permette la contrazione del bicipite o del quadricipite.* Due tipi di riflesso da stiramento:

1. **Riflesso Patellare:** riguarda il quadricipite (tendine del quadricipite chiamato Tendine Patellare). Come funziona: *il quadricipite viene tirato, la Fibra 1A dei neuroni propriocettivi eccita i MN alfa del quadricipite e dunque si contrae.*

2. **Riflesso del bicipite del braccio:** quando viene allungato il bicipite, questo, in via riflessa, si contrae. Quindi, quando viene allungato il braccio, non solo viene contratto il tricipite branchiale ma viene impedito al bicipite di lavorare. Nel momento in cui viene mandata in esecuzione l'estensione del braccio, il bicipite deve essere moribondo e rilassato e non deve dare origine al riflesso spinale.

- Questo accade perché si ha un interneurone che inibisce il tricipite, però si parla ugualmente di riflesso monosinaptico.
- **Muscoli Sinergici:** si possono contrarre insieme per ottenere movimento oppure è necessario che se ne contraggano alcuni e se ne allunghino altri.

- I MN gamma hanno due ruoli fondamentali:

- Impedire che sparisca l'informazione propriocettiva quando un muscolo si accorcia, quindi fanno allungare i fusi nel frattempo che il muscolo, in cui questi fusi sono inseriti, si accorcia poiché si contrae.
- Danno un comando tonico al riflesso da stiramento. Mantengono tonico il muscolo senza dover impegnare l'attività dei MN alfa con un comando discendente diretto. Per esempio, se devo stare in piedi, non è necessario l'utilizzo di NT per attivare i MN alfa con un comando discendente dalla corteccia. Il comando discendente viene mandato ai MN gamma, i quali si attivano, fanno allungare le fibre intrafusali che fanno partire il riflesso da stiramento. Quindi i MN alfa sono attivati dai propriocettori muscolari, non dalla via corticale discendente.

**Riflesso Protettivo del Golgi:** consiste nel fatto che l'applicazione di una forte tensione a un tendine, una forte contrazione muscolare, determina il rilasciamento del muscolo in questione. Il riflesso è principalmente protettivo (impedisce il danneggiamento del muscolo), anche se per la muscolatura distale ci può essere un ruolo nel controllo della presa di precisione (forza calibrata). È un riflesso polisinaptico. Come funziona: *branca afferente, neuroni sensoriali (recettori tendinei del Golgi), i quali sono eccitati dalla tensione muscolare perché le loro fibre si collocano nel termine e quindi quando il muscolo tira, il tendine schiaccia le fibre che sono meccanorecettori. A livello del midollo spinale i recettori tendinei del Golgi vanno a eccitare, attraverso l'interneurone, il motoneurone del muscolo antagonista, mentre vanno ad inibire (interneuroni chiamati 1B) i motoneuroni del muscolo omonimo e dei muscoli agonisti. Come risultato il muscolo e i suoi agonisti si rilassano e la contrazione degli antagonisti facilita l'apertura dell'articolazione.*

**Riflesso di Retrazione:** riflesso protettivo e Flessorio (allontana l'arto da una situazione nociva o di pericolo). Questo riflesso della gamba, si associa ad un comando dell'altra gamba che deve reggere il peso ed impedire la

caduta. Per cui, più si ha attivazione di muscoli estensori, più si ha inibizione dei flessori dell'arto contro laterale. Come funziona: *branca afferente costituita da nocicettori e branca efferente costituita da MN che innervano i muscoli flessori. Il nocicettore attiva i flessori e inibisce gli estensori dell'arto ipsilaterale, attraverso interneuroni che attraversano la linea mediana e altri interneuroni situati nell'altro corno ventrale, inibisce i flessori ed eccita gli estensori dell'arto contro laterale.* Più semplice: interneurone eccitatorio -> contrazione muscolo -> interneurone inibitorio -> inibisce muscolo antagonista.

**Riflessi Ritmici:** Rari nell'uomo, più comuni nei quadrupedi. I movimenti sono ritmici, ovvero spazati l'uno dall'altro. Come funziona (per es. Prurito nel gatto): *branca afferente è un neurone sensoriale. L'animale utilizza una sola zampa posteriore per grattarsi mettendo in contatto neuroni a distanza nel MS. Le altre zampe si estendono per reggere il peso.*

- I riflessi possono essere modulati da vie discendenti che provengono dal tronco dell'encefalo o dalla corteccia. Questi controlli possono servire a potenziare o inibire un segnale o ad integrare riflessi in un piano motorio. I tre esempi di funzione motoria: postura, locomozione e movimenti volontari complessi.

- **Postura:** una certa posizione del corpo, sia a riposo sia in movimento, che può essere volontaria o situazionale. Il tono posturale serve a mantenere un assetto corporeo contro la forza di gravità, che tenderebbe a far flettere tutte le articolazioni che sono antigravitari. Il tono posturale è mantenuto principalmente da muscoli assiali (del collo, tronco ecc.) e prossimali (quadricipite, bicipite ecc.). La conservazione della postura è un processo attivo ma automatico, è dunque un comando attivo che si serve dei riflessi e risiede sostanzialmente nei circuiti spinali. I riflessi utilizzati sono riflessi da stiramento dei muscoli estensori antigravitari. Come funziona: *il comando viene mandato ai MN gamma, che fanno stirare i FNM e attraverso il riflesso da stiramento riesce a mantenere tonico e contratto il muscolo.*

- Il primo ingresso utilizzato per stabilizzare il tono posturale è propriocettivo (riflesso da stiramento; più rapido, utilizzato in situazioni di pericolo (per es. mantenere l'equilibrio quando lo si perde)), gli altri sono visivi e vestibolari.
- Le vie cruciali per il controllo del tono posturale sono quelle che partono dal tronco dell'encefalo-> Le **Vie Mediali del Tronco dell'Encefalo**. Queste sono costituite da neuroni che si trovano nel tronco dell'encefalo in posizione mediale e sono raggruppabili in due vie discendenti:

- **Nuclei Vestibolari:** trasportano informazioni vestibolari, avvertendo l'inclinazione dell'asse corporeo rispetto all'asse di gravità. Proiettano ai MN alfa e gamma dei muscoli assiali e prossimali attraverso la Via Vestibolo Spinale (sotto il controllo del Cervelletto) e le Vie Reticolo Spinali (queste convogliano anche le informazioni visive e corticali).

- **Locomozione:** attività motorie ritmiche, con la caratteristica di essere generalmente volontarie in partenza e al termine e riflesse, ovvero gestite automaticamente dai riflessi spinali, per il resto della durata. La Corteccia Motoria è responsabile del comando di "via" e di "stop" ("accendendo" l'attività dei Nucleo Mesencefalico), i circuiti spinali si attivano e generano loro la ritmicità della locomozione. Online si ha una modulazione del movimento-> Il sistema di modulazione è controllato supraspina dalla corteccia e dai neuroni con sede nel tronco dell'encefalo e vengono utilizzati feedback sensoriali.
  - Visual Guidance: controllo visivo effettuato direttamente dalla corteccia motoria sui circuiti spinali per evitare ostacoli, traiettorie ecc.

**Movimento Volontario:** tutti i movimenti volontari richiedono l'intervento della corteccia e delle vie cortico-spinali. Queste vie sono composte da fasci di fibre che partono dalla CM e vanno: direttamente sui MN o indirettamente, prima alle stazioni del tronco dell'encefalo, poi ai MN. In più, i movimenti volontari, hanno alcune caratteristiche:

- *Presenza di un Piano Motorio più ampio -> Elaborazione interna del movimento -> Avvio al movimento -> aggiustamento della postura online per mantenere l'equilibrio (Feed Forward (per anticipare un disturbo della postura) o Feedback Control (aggiustamento della postura successivo ad un disturbo)).*

Le aree motorie si trovano tutte nei Lobi Frontali.

- La CM corrisponde all'area 4 di Brodman e si trova davanti al Solco Centrale, quindi nel Giro Precentrale.-> è responsabile dell'avvio dei movimenti fini.
- La Corteccia Promotora si trova anteriormente alla CMP, nell'area 6.-> questa si occupa del piano motorio, ovvero programma una sequenza di movimenti.
- La Corteccia Supplementare Motoria si trova dorsalmente e medialmente nei lobi frontali.-> contiene una rappresentazione mentale del movimento, non per l'esecuzione effettiva ma per la sua gestione. Questo permette di affinare i movimenti successivi.

Oltre a queste 3 macroaree, abbiamo le:

- Aree Associative Motorie sono anteriori nel lobo frontale.
- Tutte e tre le macroaree sono organizzate in modo somatotopico: i muscoli vicini sono comandati da neuroni vicini nella CM. In più, vi sono un numero maggiore di neuroni dedicati a quei

muscoli che necessitano di più innervazioni (per es. Muscoli facciali).

- La mappa somatotopica mostra delle distorsioni in funzione della finezza e della complessità dei movimenti periferici. Inoltre, vi sono delle sovrapposizioni parziali, ovvero i neuroni della CMP (o M1), possono proiettare allo stesso pool motoneuronale pur essendo in siti corticali diversi.
  - Laddove ho gruppi muscolari costituiti da piccole unità motrici (per es. Muscolatura delle dita), avrò tanti MN da dover comandare e quindi è necessario un numero maggiore di cellule corticali e viceversa.
  - Neuroni Piramidali di Proiezione: neuroni che proiettano al MS. Il loro corpo cellulare è situato nello strato 5 della CMP e nella corteccia premotoria. I loro assoni decorrono dalla CM sino al tronco dell'encefalo dove, al livello del bulbo, crociano (circa l'80% di essi).
    - **Via Cortico Spinale Piramidale:** composta dagli assoni dei neuroni piramidali di proiezione che proiettano direttamente ai MN del MS.
    - Gli assoni termineranno nella parte laterale del corno ventrale, sui corpi cellulari dei MN. Questi proietteranno alla muscolatura distale.
    - **Sistemi Extrapiramidali:** partono dalla CMP ma hanno delle sinapsi nel tronco dell'encefalo (alcune crociate, altre dirette).
    - Quindi, la corteccia motoria controlla direttamente: muscolatura distale, attraverso la via piramidale; muscolatura prossimale e assiale, attraverso la via cortico spinale mediale; controlla i MN spinali passando dai circuiti del tronco dell'encefalo.
    - I neuroni della CM, con la loro attività, codificano per quale MN verrà attivato (questo perché proiettano a MN specifici a causa della mappa somatotopica); con la loro frequenza di scarica codificano per la forza di contrazione (per ogni neurone motorio corticale, la frequenza di scarica, codifica per l'attività dei MN spinali e quindi per la forza della contrazione dei muscoli interessati). Inoltre, codificano la direzione di movimento attraverso un Codice di Popolazione (popolazione di neuroni).

La CM è organizzata in Colonne di Movimento: questa è formata da neuroni che proiettano alla via piramidale per la muscolatura distale (serie di neuroni centrali); neuroni che proiettano alla via piramidale e vanno sulla muscolatura distale e prossimale (posti intorno a quelli centrali); neuroni che proiettano alla muscolatura prossimale (intorno agli altri).

- Se viene stimolata una colonna, si stimolano più muscoli. Le cellule della stessa colonna, influenzano i muscoli sinergici.
- **Campo Proiettivo:** insieme di MN attivati e quindi dei muscoli. Un singolo neurone è in grado di attivare un numero limitato di MN, i quali attiveranno un numero limitato di fibre muscolari.
- Memoria Motoria: memoria del movimento da eseguire per ottenere la ricompensa.

Il sistema motorio è un sistema organizzato (pianifica), di memoria (manitene in memoria sequenze, anche complesse, che abbiamo imparato) e cognitivo (è possibile rappresentare mentalmente il movimento).

- **Neuroni Specchio:** neuroni corticali, sensoriali e motori, che si trovano nella corteccia premotoria. La loro attivazione è la rappresentazione di un atto motorio. Questo ci consente di imparare per imitazione, ma soprattutto di dare un senso alle azioni degli altri. Questi sono uno dei componenti della Mentalizzazione che operiamo nella Teoria della Mente: ovvero quando attribuiamo ad un'altra persona un'intenzione. Questo lo facciamo anche in base a ciò che posso vedere del suo movimento per confrontarlo con il mio repertorio. Questi neuroni sono attivi anche durante stati di empatia.

## CERVELLETTO

Il cervelletto è situato caudalmente; si trova sotto gli emisferi cerebrali, dorsalmente al ponte; è ricchissimo di neuroni. I suoi ruoli principali sono:

- controllo online dell'esecuzione di un movimento, quindi la verifica che il piano motorio sia eseguito correttamente. E' in grado di valutare la differenza tra intenzione e azione motoria perché riceve copia del comando motorio inviato ai MN spinali, confrontandolo attraverso le afferenze dei propriocettori e le afferenze visive. Questo porta alla modifica del piano motorio, quindi all'apprendimento (modifica del piano motorio).
  - Il movimento viene corretto poiché non proietta direttamente al MS, ma proietta al tronco dell'encefalo e alla CM, ovvero ai due livelli di controllo dei circuiti spinali.
  - Il piano motorio viene modificato con proiezioni alla CM e premotoria.
- Programmazione del movimento: coopera alla definizione del piano motorio.
- Lesioni al cervelletto: non provocano paralisi né alterazione delle soglie sensoriali né debolezza nella contrazione muscolare.

- Lesioni cerebellari: provocano perdita del movimento spaziale, temporale (mancata temporizzazione dei muscoli agonisti e antagonisti), compromissione dell'equilibrio, dell'apprendimento motorio e di alcune funzioni cognitive (associazione di parole, per esempio).
- La parte esterna del cervelletto è sostanza grigia e la parte interna è sostanza bianca. Questa contiene tre coppie di nuclei profondi: Fastigio (più assiale), Interposito e Dentato.
- Può essere suddiviso anatomicamente in:
  - *Spinocerebello* (è il lobo anteriore e parte del verme (struttura centrale)): riceve l'informazione dai propriocettori spinali, visivi ed acustici e controlla l'esecuzione del movimento volontario fine (controllo online del movimento). Proietta tramite il nucleo profondo del fastigio ai sistemi mediali del tronco dell'encefalo (controlla i sistemi mediali del tronco dell'encefalo) e tramite il nucleo interposito (controlla i sistemi laterali del tronco dell'encefalo).
  - *Vestibolocerebello* (corrisponde al Lobulo Flocculo Nodulare): riceve informazioni dall'apparato vestibolare e ha funzioni di controllo dell'equilibrio e della postura. Proietta direttamente ai nuclei vestibolari e quindi ai sistemi di mediali del tronco dell'encefalo.
  - *Cerebrocerebello* (regioni laterali degli emisferi): riceve informazioni dalla CM e svolge funzioni di controllo e modifica dei piani motori. Proiettano, tramite il nucleo dentato al talamo e tramite esso alla CM e alla corteccia premotoria.
    - I nuclei profondi sono tonicamente attivi: inviano continuamente output.
    - Lesioni al fastigio compromettono l'equilibrio e la postura; lesioni all'interposto e al dentato contribuiscono ai danni al movimento volontario, sia nell'esecuzione (interposito) sia nell'apprendimento e nella pianificazione (dentato).
- Il cervelletto non proietta direttamente ai MN spinali: tutte le proiezioni del cervelletto sono dirette al tronco dell'encefalo.
- Il cervelletto è composto da:
  - Cellule dei Granuli: originano le fibre parallele che corrono lungo la parte esterna della corteccia cerebellare.
  - Cellule del Purkinje: enorme albero dendritico; con il loro assone formano l'uscita dalla corteccia cerebellare. Esse inibiscono i nuclei profondi in base al movimento compiuto (per la parte spino e cerebrocerebellare; la parte vestibolocerebellare proietta direttamente nei nuclei del tronco dell'encefalo, inibendolo). Ricevono input deboli dalle fibre parallele ed un input forte dalle fibre rampicanti.
  - Interneuroni locali: cellule stellate, a canestro, del Golgi. Tutte queste, esercitano un'azione inibitoria.
- Le informazioni entrano nel cervelletto tramite le Fibre Muschiate (provengono dai nuclei del ponte; gli assoni entrano nel cervelletto e fanno sinapsi sulle cellule dei granuli, le quali, tramite le fibre parallele, eccitano le cellule del Purkinje) e Fibre Rampicanti (provengono dai Nuclei Olivari Inferiori; entrano direttamente nella corteccia cerebellare e fanno sinapsi eccitatoria sulle cellule del Purkinje).

**Apprendimento Motorio:** Corteccia cerebellare laterale proietta al nucleo dentato, questo proietta al talamo (aree 4 e 6) che proiettano al tronco dell'encefalo ed al midollo spinale. Al nucleo rosso proietta all'oliva inferiore, che proietta alla corteccia cerebellare tramite le fibre rampicanti-> Loop

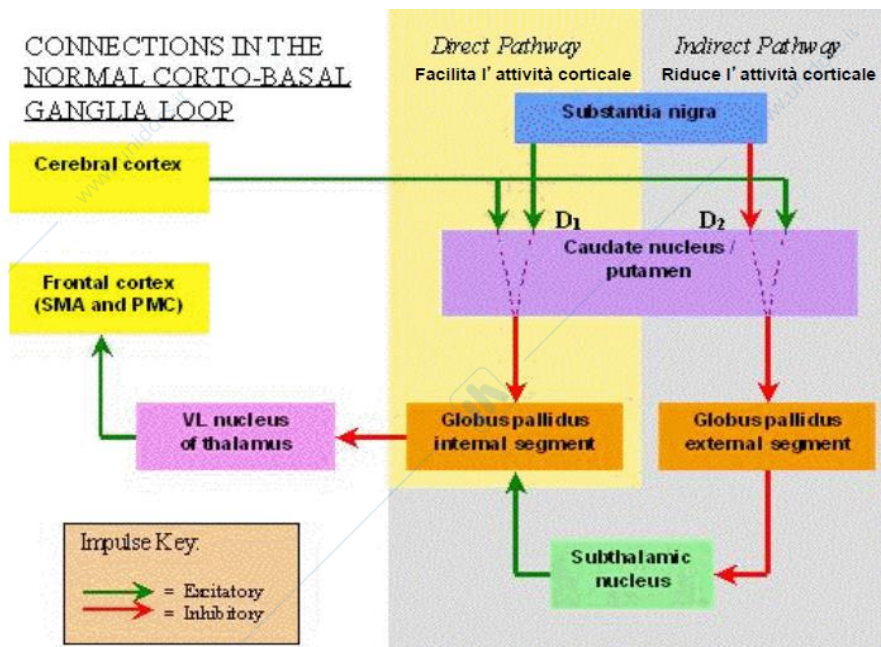
- Modificazione di un piano motorio: *piano motorio->copia al cervelletto-> controllo dell'esecuzione e del risultato -> segnale forte di errore portato dalle fibre rampicanti-> sinapsi tra fibre parallele e cellule del Purkinje-> depressione a lungo termine (diminuzione attività postsinaptica)-> attivazione di un nuovo circuito di una cellula vicina, fino alla completa riuscita del movimento.*

**Nuclei della Base:** strutture telencefaliche sottocorticali. Non hanno accesso diretto alle informazioni provenienti dal MS e non proiettano, nemmeno, direttamente al MS. Proiettano al talamo e tramite di esso alla corteccia cerebrale, dalla quale ricevono le informazioni insieme a quelle provenienti dal tronco dell'encefalo-> Loop.

- Lesioni a questi nuclei causano tremori a riposo, Morbo di Parkinson, Corea di Huntington, disturbi a carico della memoria implicita e degli atti motori abitudinari.
- I nuclei della base sono formati da: sostanza nigra, amigdala, nucleo accumbens, globo pallido, e dal Corpo Striato (composto da nucleo caudato e putamen).
- Gli ingressi arrivano tutti allo striato e le uscite escono dal globo pallido che proietterà al talamo.
- Circuito del Nuclei della Base: *Corteccia->eccitazione glutammatergica->stimolazione dei nuclei subtalami e del globo pallido->controllo del movimento modulando l'inibizione verso il talamo\*->uscita inibitoria->eccitazione talamica->corteccia più o meno inibita.*

\*Modulazione che dipende dalla sostanza nigra e dai nuclei subtalami. La sostanza nigra produce dopamina e può eccitare o inibire i nuclei della base, eccitati dai nuclei subtalami. Questo circuito modulatore permette di perfezionare il piano motorio. (vedi schema in basso).

**CONNECTIONS IN THE NORMAL CORTICO-BASAL GANGLIA LOOP**



D1 e D2 recettori sinaptici per la dopamina.

Se su D2 ho più eccitazione, avrò un'inibizione del caudato, che causa un'inibizione del globo pallido che inibirà il nucleo subtalamico e viceversa.

Il circuito diretto promuove un'attivazione del talamo e quindi della corteccia, il circuito indiretto un'inibizione.

Morbo di Parkinson: causato dalla sostanza nigra che degenera (prevale l'inibizione-> la corteccia eccita ma viene inibita dal talamo (causa il tremore ed altre sintomatologie)).

**AREE CORTICALI ASSOCIATIVE**

Il segnale informativo viene recepito dalle aree sensoriali primarie per giungere, con un processo a tappe che coinvolge le aree associative polimodali (ritenute il substrato anatomico delle funzioni superiori, particolarmente sviluppate nei primati e nell'uomo), fino alle aree motorie.

- Attualmente, si pensa che le funzioni cerebrali superiori emergano dall'integrazione di informazioni che provengono da numerose strutture corticali che possono risiedere in entrambi gli emisferi e che tale integrazione venga svolta dalle aree associative. Le funzioni cerebrali superiori (per esempio, poter distinguere, in una sequenza di suoni, parole e frasi di significato compiuto, collegarle a concetti già noti, utilizzare per formulare nuove idee ecc.) sono altamente interconnesse e interrelate, in particolare le associazioni fra la corteccia parietale e la corteccia prefrontale, sembrerebbero le principali responsabili delle funzioni superiori più vicine a quella che definiamo intelligenza. Non è presente, nella nostra percezione, solo l'integrazione di aspetti diversi all'interno di una stessa modalità (forma, colore, posizione per il viso ecc), ma sono presenti integrazioni intermodali.

Functional designation	Lobe	Specific location
<b>Primary sensory cortex</b>		
Somatosensory	Parietal	Postcentral gyrus
Visual	Occipital	Banks of calcarine fissure
Auditory	Temporal	Heschl's gyrus
<b>Unimodal sensory association areas</b>		
Somatosensory	Parietal	Posterior parietal
Visual	Occipitotemporal	Inferolateral surface of occipital and temporal lobes
Auditory	Temporal	Superior temporal gyrus
<b>Multimodal sensory association areas</b>		
Posterior multimodal sensory integration (including visuospatial localization, language, attention)	Parietotemporal	Junction between lobes
Anterior multimodal motor integration (including motor planning, language production, judgment)	Frontal	Prefrontal cortex, rostral to premotor areas on dorsal and lateral surfaces
Limbic (emotion, memory)	Temporal, parietal, frontal	Cingulate gyrus, hippocampal formation, parahippocampal gyrus, amygdala
<b>Motor association cortex</b>		
Premotor (motor preparation and programs)	Frontal	Rostral to primary motor cortex
<b>Primary motor cortex</b>		
Motor cortex (movement of a joint along a vector)	Frontal	Precentral gyrus

Funzioni principali delle aree della Corteccia Cerebrale.

- **Aree Associative Unimodali:** aree che integrano informazioni all'interno di una singola modalità. Le aree sensoriali primarie (ad esempio, visiva primaria, acustica primaria, somatosensoriale primaria) proiettano ad aree sensoriali adiacenti all'interno della stessa modalità. Queste proiettano alle Aree Associate Polimodali.
- **Aree Associative Polimodali:** integrano informazioni da più di una modalità (per es. aree associative polimodali temporooccipito-parietali integrano informazioni acustiche, visive e somatosensoriali). Queste proiettano alle Aree Motorie Associate Polimodali.

- **Aree Motorie Associative Polimodali** (situate anteriormente nei lobi frontali): pianificano una appropriata uscita comportamentale ed elaborano i programmi per i movimenti da eseguire. Questi programmi sono inviati alle aree motorie, la premotoria e la motoria primaria, che inviano i segnali ai motoneuroni per l'attuazione dell'uscita.
- Tre principi che governano la funzione delle aree associative:
  1. L'informazione è elaborata dalla periferia alle aree unimodali alle aree associative multimodali della parte posteriore degli emisferi: le corteccie posteriori parietali e temporali
  2. Le informazioni delle diverse modalità convergono su aree di corteccia che integrano un evento polisensoriale.
  3. Le aree associative posteriori sono largamente interconnesse con le aree associative frontali responsabili per la pianificazione del movimento. Le aree anteriori convertono i piani per il comportamento futuro in risposte motorie (es. soddisfare la fame con il cibo).

- **Area Associativa Posteriore** (area occipito-temporo-parietale) al confine tra i lobi occipitale, temporale e parietale: integra informazioni provenienti da modalità diverse ed è implicata nell'attenzione, nel linguaggio, nell'orientamento spaziale, nel riconoscimento del sé e dell'ambiente e partecipa all'organizzazione di movimenti complessi;

- **Area Associativa Anteriore** (corteccia prefrontale): è associata con le funzioni esecutive del comportamento, quali la risoluzione di problemi, la pianificazione di una strategia di azione che conduce allo scopo prefisso, il monitoraggio delle prestazioni, la capacità di cambiare strategia nel momento in cui le circostanze lo richiedono, la valutazione delle conseguenze delle proprie ed altrui azioni, il pensiero astratto, la memoria di lavoro;

- **Area Associativa Limbica**: situata lungo le facce mediali degli emisferi cerebrali, è implicata nella formazione della memoria dichiarativa a lungo termine e nel comportamento emotivo.

- Le funzioni delle aree associative sono state dedotte principalmente dalla osservazione di pazienti con lesioni corticali selettive e, più recentemente, anche dall'utilizzo di tecniche di neuroimmagine, che consentono di visualizzare l'attività cerebrale in soggetti mentre eseguono compiti cognitivi.

- Molte ricerche hanno mostrato che durante lo svolgimento di compiti che coinvolgono le funzioni cerebrali superiori è evidente la presenza di una rete di aree associative attive. Le funzioni cerebrali superiori più complesse potrebbero quindi emergere dalla coordinazione delle attività delle diverse aree associative. È stato proposto che la sincronizzazione delle oscillazioni dell'attività neuronale tra queste aree sia un modo per coordinare tali reti neurali distribuite.

- L'alterazione delle oscillazioni locali (nelle singole aree) o della sincronizzazione delle oscillazioni locali tra aree diverse, viene ritenuta una possibile causa di disturbi delle funzioni cerebrali superiori, quali si possono riscontrare (per es. nella schizofrenia).

- I test di risposta ritardata (memoria di lavoro) richiedono la corteccia prefrontale intatta e una funzionale innervazione dopaminergica. La corteccia prefrontale costituisce l'esecutivo centrale. I neuroni intorno al solco principale della corteccia prefrontale rimangono attivi durante l'esecuzione di un compito di memoria di lavoro ed hanno una mappa del campo visivo controlaterale da usare proprio per questo tipo di memoria.

- La **Corteccia Prefrontale** sembra reclutata per lo svolgimento di compiti di riconoscimento visivo complessi, quali il riconoscimento di oggetti visti da una prospettiva inusuale; il reclutamento delle aree prefrontali, in aggiunta a quello delle aree associative posteriori, consentirebbe processi di rotazione mentale, che permettono il riconoscimento dell'oggetto in base all'esperienza di esso fatta sotto una prospettiva canonica. La CPF ha anche un ruolo nel recupero delle tracce di memoria dichiarativa formatesi da lungo tempo. Danni al settore ventromediale della corteccia prefrontale sconvolgono il comportamento sociale. Individui ben inseriti nella società diventano incapaci di osservare le regole sociali e di decidere in maniera per loro vantaggiosa. Mantengono prestazioni normali in compiti di memoria di linguaggio e di attenzione e possono far bene in compiti frontali che richiedono flessibilità di strategia. -> Paziente HM.

- La **Corteccia Frontale Mediale** sembra particolarmente responsabile della flessibilità del comportamento e del controllo cognitivo su di esso. La corteccia frontale mediale sembrerebbe quindi implicata nell'attività di monitoraggio di comportamenti in contesti in cui si anticipa la presenza di una ricompensa, mentre la CPF laterale sembrerebbe implicata nell'implementazione delle correzioni alle strategie comportamentali.

- **Corteccia Parietale Posteriore**: Pazienti con lesioni in questa corteccia a destra mostrano una incapacità a percepire, esplorare e agire nello spazio controlaterale alla sede della lesione cerebrale, pur in condizione di normalità dei canali sensoriali. Quindi, l'attività delle corteccie sensoriali primarie non è sufficiente per la percezione cosciente se manca l'attività della CPP. Lesioni a Dx provocano la negligenza della consapevolezza degli aspetti spaziali provenienti dal lato sinistro del corpo e del mondo esterno. La perdita coinvolge anche la memoria dello spazio extrapersonale secondo un sistema di riferimento centrato sul corpo come dimostrato dai pazienti nel test del Duomo di Milano. Studi effettuati registrando l'attività di singoli neuroni nella CPP della scimmia hanno suggerito che essa sia implicata nei meccanismi di attenzione selettiva: la risposta a uno stesso stimolo è molto maggiore

quando l'animale presta ad esso attenzione in quanto esso è il bersaglio di un futuro movimento, sia effettuato con gli occhi che con la mano. La CPP destra è stata implicata nella cognizione numerica, parte delle capacità cognitive matematiche. La CPP sembrerebbe essere la sede della linea mentale dei numeri, ossia della visualizzazione della successione dei numeri lungo una linea (numeri più piccoli a sinistra e quelli più grandi a destra). Il coinvolgimento dell'area associativa posteriore di sinistra nel linguaggio è legato alla presenza in tale area del giro angolare, dell'area di Wernicke e di altre aree perisilviane coinvolte nella comprensione della parola letta (visivamente o tattilmente, in Braille) o udita.

- **Corteccia Parietale Inferiore:** gioca un ruolo nella memoria di lavoro; in particolare, la CPI sinistra sembra essere il substrato neurale del magazzino fonologico per la memoria di lavoro verbale. Il corrispondente del magazzino per la memoria di lavoro non verbale (il taccuino visuospatiale) sembrerebbe essere situato nella CPI destra.

- **Sistema Limbico:** costituito da diverse strutture localizzate ventralmente e medialmente nel lobo temporale e nel lobo frontale e da strutture sottocorticali. Le principali sono l'amigdala e l'ippocampo. Lesioni al lobo temporale causano docilità, scarse reazioni emotive, disibinizione sessuale, scarse capacità di riconoscere gli oggetti, amnesia anterograda e retrograda graduale.

## PLASTICITA' SINAPTICA

Il nostro cervello ha la proprietà di poter cambiare in risposta all'esperienza. Questo porta alle differenze nelle capacità e nelle caratteristiche individuali. Un fattore cruciale che determina queste differenze è l'esperienza individuale.

Il nostro comportamento, la "realtà" che percepiamo, dipende quindi da come si sono formati i diversi circuiti nervosi durante lo sviluppo e da come si modificano, in risposta all'esperienza, durante tutto l'arco della vita.

- **Plasticità Neurale:** modificazione dei circuiti nervosi in base all'esperienza. Questa è presente in tutto il SNC, in particolare a livello della corteccia cerebrale. Senza di essa il nostro cervello non si sarebbe sviluppato in maniera normale, il nostro comportamento sarebbe stereotipato ed immutabile dall'esperienza e saremmo esseri umani privi della memoria del passato.

Ciò che cambia in un circuito nervoso quando l'esperienza lo modifica è l'efficacia delle connessioni sinaptiche, che si modifica, in risposta ai cambiamenti nell'attività elettrica che l'esperienza induce nel circuito. E' importante dire che non tutti i cambiamenti di attività elettrica in un circuito inducono fenomeni di plasticità.

- L'esperienza, tramite fenomeni di plasticità sinaptica, ha causato un cambiamento in uno specifico circuito cerebrale e questa è la ragione per cui l'esperienza ha cambiato il comportamento del soggetto. Questo cambiamento cerebrale rimane per molti mesi, così come per molti mesi rimarrà la risposta di paura al suono (condizionamento alla paura). Adesso siamo abbastanza sicuri che quando apprendiamo e ricordiamo qualcosa, questo avviene perché c'è stato un cambiamento a lungo termine dell'efficacia sinaptica in un'area cerebrale che fa parte del sistema di aree cerebrali alla base di quel tipo di memoria.

- **Meccanismo Hebbiano di Plasticità:** rafforzamento delle sinapsi, in cui il neurone presinaptico ha ripetutamente successo nell'attivare il suo bersaglio postsinaptico. Ovvero, se un neurone presinaptico A attiva ripetutamente il neurone postsinaptico B, la connessione sinaptica si rafforza (o si indebolisce se fallisce ripetutamente).
- **Potenzialmento a Lungo Termine (LTP):** compare in tutti i fenomeni di apprendimento, dove c'è da rafforzare delle sinapsi e creare dei circuiti.
  - Il neurone presinaptico A scarica PdA ad alta frequenza, quindi è molto comunicante-> questa prolunga la risposta del neurone postsinaptico B, facendo cambiare il potenziale di membrana (depolarizzazione prolungata) anche quando il neurone A smette di comunicare. Se invece di una sola scarica, ve ne sono di più, la depolarizzazione del neurone B aumenta e rimane più a lungo. Questo fenomeno può avvenire anche per scariche a basse frequenze, solo se si depolarizza artificialmente il neurone B.
  - LTP ha diverse caratteristiche:

1. Specificità per la via attivata: depolarizzazione che avviene nei postsinaptici che hanno subito il contatto con i presinaptici che scaricano ad alte frequenze.

2. Associatività: se una via è debolmente attiva, in modo però sincrono con una via fortemente attiva, si realizza LTP in quanto si realizza una coincidenza temporale tra il suo stato di attivazione e una forte attivazione postsinaptica.

3. Cooperatività: attivazione simultanea di fibre presinaptiche sul neurone postsinaptico che genera LTP.

- **Passi necessari per l'induzione ed il consolidamento di modifiche a lungo termine dell'efficacia sinaptica:**

1. **Accoppiamento:** necessaria un'attività sincrona (correlazione) tra neurone pre e post

*sinaptico. Questa correlazione è data da recettori NMDA per il glutammato, che essendo canali ionici, per aprirsi e far entrare il calcio necessitano di due condizioni: la presenza del glutammato nella fessura sinaptica e la depolarizzazione della membrana del neurone postsinaptico (poiché a condizioni normali è bloccato dal magnesio). Questo canale è accoppiato ad un altro canale ionico chiamato AMPA, che è sensibile solo al glutammato.*

*A questo punto, l'NMDA non reagisce al glutammato perché è bloccato, quindi l'AMPA, quando si lega al glutammato, si apre e lascia entrare il sodio che depolarizza la membrana del neurone postsinaptico. Quando questa depolarizzazione, raggiunge un certo livello, sblocca l'NMDA vicina che causa un'entrata massiccia di cationi (ioni positivi) che causano, a loro volta, un'ulteriore depolarizzazione. -> è per questo ingresso massiccio che la depolarizzazione si mantiene nel tempo.*

- Anche la circuiteria inibitoria svolge un ruolo importante, perché regola l'attività dei recettori NMDA ed è quindi necessaria per far in modo che il recettore svolga la sua funzione in modo preciso.

2. **Consolidamento:** *entra del calcio che si lega ad una proteina chiamata Calmodulina. Questo legame promuove l'attivazione di reazioni enzimatiche che attiveranno altre proteine (proteina chinasi, tirosina chinasi, calcio-calmodulina chinasi). L'aumento della concentrazione di calcio attiva la proteina chinasi e altre proteine che fosforilizzano le proteine già presenti nel citoplasma. Queste vanno a trascrivere dei geni per i recettori, ovvero altre proteine. -> Questo aumenta il numero dei recettori nelle sinapsi che causa il rafforzamento della stessa (ulteriore aumento della depolarizzazione di membrana) e fa in modo che i siti intorno alla postsinaptica si rendano predisposti ad accogliere nuove ramificazioni del terminale presinaptico.*

- Fino a questo passo si hanno modificazioni sinaptiche locali e per questo più rapide.

3. **Trascrizione dei Geni:** *sintesi locale, alla sinapsi attivata, di nuove molecole a partire da mRNA già esistenti. Queste sintesi determinano ulteriori cambiamenti funzionali locali, ad esempio a carico dei recettori sinaptici, ed i primi, rapidi cambiamenti morfologici, a carico dei contatti sinaptici, ed in particolare delle spine dendritiche.*

- L'mRNA può anche essere creato (vedi passo 4).

4. *In questo passo si ha una massiccia trascrizione di DNA e proteine presenti. Molto importante è l'ambiente, perché può favorire o sfavorire, mediante dei processi biochimici, la trascrizione -> per esempio:*

- *Acetilazione degli Istoni -> processo favorevole alla trascrizione, che consiste nello "srotolamento" del DNA e lo rende quindi più accessibile ma anche più vulnerabile.*

- *Metilazione: processo sfavorevole alla trascrizione, che consiste nell' "impacchettamento" del DNA che lo rende meno accessibile.*

- Spesso la trascrizione è mediata da secondi messaggeri che si attivano, entrano nel nucleo, si legano al DNA e fanno partire la trascrizione.

- L'accoppiamento attività neuronale – espressione genica è presente anche per la trasmissione sinaptica diretta ed è mediato dal Calcio il quale può entrare nel neurone o attraverso i recettori per il glutammato di tipo NMDA oppure attraverso dei canali per il calcio voltaggio-dipendenti che si aprono quando il recettore non-NMDA depolarizza il neurone. Il calcio lega diversi enzimi intracellulari (proteine chinasi) che a loro volta possono traslocare al nucleo e modulare l'azione dei complessi proteici che determinano se un gene viene trascritto o meno.

- Tutto questo porta alla nascita di nuove sinapsi (connessioni) ed è alla base dell'apprendimento.

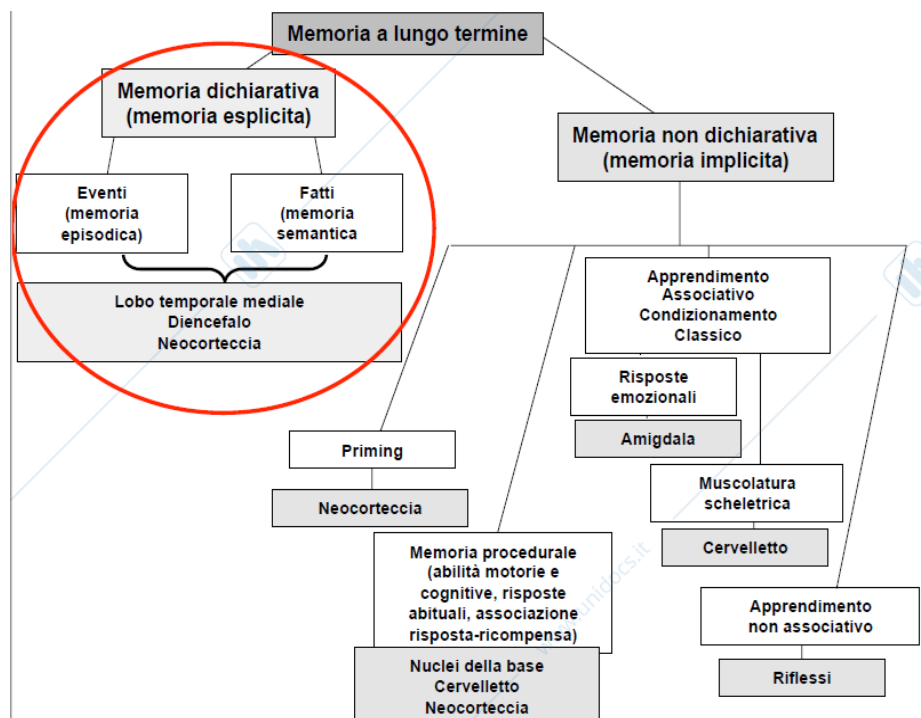
## SISTEMI DI MEMORIA

**Memoria:** il risultato di un processo di apprendimento, con cui si acquisiscono nuove informazioni. Le tracce di memoria, una volta acquisite, vanno incontro ad un processo di consolidamento, che genera progressivamente una traccia più stabile e robusta; tali tracce vengono immagazzinate in maniera più o meno duratura e possono essere poi recuperate, per un loro successivo utilizzo.

- **Memoria a Lungo Termine (MLT):** tracce di memorie, recuperabili a distanza di anni dal loro immagazzinamento.

- **Memoria di Lavoro:** processi associati al mantenimento dell'informazione per tempi che vanno da qualche secondo a qualche minuto e che serve a trattenere in memoria informazioni e ad eseguire su di esse operazioni mentali.

- I sistemi della memoria sono multipli e dissociabili: insieme di processi portati avanti in aree cerebrali specifiche che permettono di immagazzinare o richiamare uno specifico tipo di informazione mnemonica. Il suo operare può essere dissociato da quello di un diverso sistema sulla base di evidenze neuropsicologiche concordanti (per es. Lesioni selettive).



- Le differenti strutture del lobo temporale mediale non hanno ruoli equivalenti. Ad esempio, anche se l'ippocampo svolge un ruolo predominante nel riconoscimento visivo, sembra essere svolto dalle aree

strutture del lobo temporale mediale non hanno ruoli equivalenti. Ad l'ippocampo svolge un riconoscimento visivo ruolo predominante svolto dalle aree

corticali circostanti ed in particolare dalla corteccia peririnale. L'ippocampo (lobo temporale mediale) svolge il ruolo dominante nell'acquisizione delle relazioni spaziali fra oggetti in un ambiente e nella formazione di una mappa spaziale (per es. Il percorso da far per raggiungere un luogo).

- Ippocampo dx: responsabile relazioni spaziali tra gli oggetti e navigazione spaziale.
- Ippocampo sx: responsabile memoria verbale a lungo termine.
- Flusse delle informazioni fra la neocorteccia e la formazione ippocampale: *aree associative uni e polimodali* -> corteccia peririnale e paraippocampale -> corteccia entorinale <--> ippocampo
- La corteccia entorinale è sia il principale ingresso che la principale via d'uscita.

- **Circuito trisinaptico dell'ippocampo:** *le informazioni della corteccia entorinale entrano dalla via perforante -> queste formano sinapsi eccitatorie sulle cellule dei granuli del giro dentato (in questo luogo avviene la Neurogenesi) -> parte la via delle fibre muscoidi che fanno sinapsi eccitatorie su CA3 -> queste cellule piramidali proiettano a quelle di CA1 attraverso le Collaterali di Shaffer che formano sinapsi eccitatorie -> queste riproiettano alla corteccia entorinale.*

Amnesia Retrograda: dimenticare ciò che è accaduto prima del danno

Amnesia Anterograda: dimenticare ciò che è accaduto dopo il danno

- In base alle zone cerebrali colpite, si può avere più o meno amnesia.

"Place Cells": campi di posizione formati da cellule specializzate dell'ippocampo, che corrispondono a precise locazioni dell'individuo nello spazio e permettono la memorizzazione di una mappa spaziale.

- Per formare una traccia di memoria sono necessari LTP e LTD (depressione a lungo termine causata da basse frequenze sul postsinaptico (meno potenziale di membrana e diminuzione della risposta duratura)).

- Relazione di tipo Causale: plasticità sinaptica produce apprendimento, se è assente non c'è alcun apprendimento (per es. l'apprendimento spaziale induce cambiamenti dell'efficacia sinaptica nell'ippocampo; la saturazione della plasticità sinaptica nell'ippocampo dovrebbe occludere nuovi apprendimenti).
- Relazione di tipo Correlativo: si osservano entrambi gli eventi insieme, senza poter distinguere i due o più eventi che producono un qualcosa (per es. manipolazioni farmacologiche o genetiche che interferiscono con l'induzione o il mantenimento di LTP danneggiano le prestazioni in compiti di memoria spaziale e impediscono la formazione dei campi di posizione delle cellule ippocampali -> esperimenti in cui è stato geneticamente disattivato il recettore NMDA dimostrano che non vi è apprendimento spaziale).

- Il sito finale delle tracce di memoria a lungo termine di tipo dichiarativo non è l'ippocampo ma la neocorteccia. Il trasferimento di informazione dall'ippocampo alla corteccia è progressivo, e le memorie

dichiarative diventano "indipendenti" dall'ippocampo solo dopo molti mesi o anni. Queste memorie sono meno dettagliate a causa del numero limitato di neuroni.

- Anche per la memoria semantica ed episodica abbiamo zone differenti nel cervello.
- L'acquisizione di abilità motorie e percettive, l'acquisizione di regole e procedure, e il condizionamento sono tutte forme di memoria non dichiarativa.
  - **Condizionamento alla Paura:** stimolo che viene associato ad una stimolazione dolorosa o paurosa. Nell'amigdala si ha LPT che permane per lungo tempo. Come avviene: l'amigdala riceve input dal sistema uditivo direttamente dal talamo, senza passare dalla corteccia, per evitare il ritardo nella risposta. Non è possibile eseguire questo condizionamento se l'amigdala è lesionata o assente.
- **Riconsolidamento:** Per le memorie relative a eventi spiacevoli e che inducono reazioni di paura, se la traccia di memoria, una volta consolidata, viene riattivata (ad esempio, il soggetto è posto di nuovo nel contesto in cui ha subito l'esperienza spiacevole) la traccia ritorna labile e richiede altri fattori, diversi da quelli necessari per il consolidamento iniziale, per mantenersi accessibile ad un ulteriore richiamo.
- **Differenze funzionali MLT e MBT:** la MBT arriva al punto di saturazione, la MLT è virtualmente infinita. I modi di codifica dei ricordi, nella MBT, è tale che vengano utilizzate delle caratteristiche che sono vicine alle caratteristiche dello stimolo (si ricordano meglio stimoli differenti che simili).

## EMOZIONI E OMEOSTASI

Quando proviamo un'emozione, positiva o negativa, sperimentiamo una serie di cambiamenti corporei. C'è una manifestazione fisica, fisiologica di un'emozione così come c'è la componente esplicita, dichiarativa del movimento emozionale (paura).

Le aree corticali associative del sistema limbico e l'amigdala orchestrano sia la componente cosciente dell'emozione che la componente corporea. L'ipotalamo è una componente cruciale della risposta corporea ma ha solo un ruolo indiretto nelle emozioni.

- La componente corporea si incentra sull'ipotalamo e sul suo ruolo nel mantenimento dell'omeostasi: mantenimento, a livello stabile, dei parametri dell'organismo per la sopravvivenza. Per far ciò, è necessario che vi siano una serie di Circuiti di Regolazione, la maggior parte dei quali funziona con il principio di Feedback Negativo.-> se c'è una variazione nella variabile controllata, la reazione del sistema è quella di riportare questa variabile entro i Livelli di Riferimento (per es. Temperatura corporea-> livello riferimento: 37°-> oltre ai termorecettori, il SN si basa anche su recettori centrali per la misurazione della temperatura).
  - Se la temperatura scende: *vasocostrizione periferica (meno apporto di sangue alle estremità, limitando la dispersione di calore); variazione nella Termogenesi (per es. Brividi, contrazioni muscolari automatiche per la produzione di calore); aumento del metabolismo (principio cardine per l'aumento di temperatura; aumento secrezioni ormoni tiroidei, ovvero un'accelerazione delle reazioni chimiche)*
  - Se la temperatura sale: *vasodilatazione periferica; sudorazione; accelerazione battito e respirazione.*
    - Oltre a questi, mettiamo in atto comportamenti per il mantenimento dell'omeostasi (per es. Vestirsi se è freddo).

### - **Regolazione Omeostatica dell'ipotalamo in 3 modalità:**

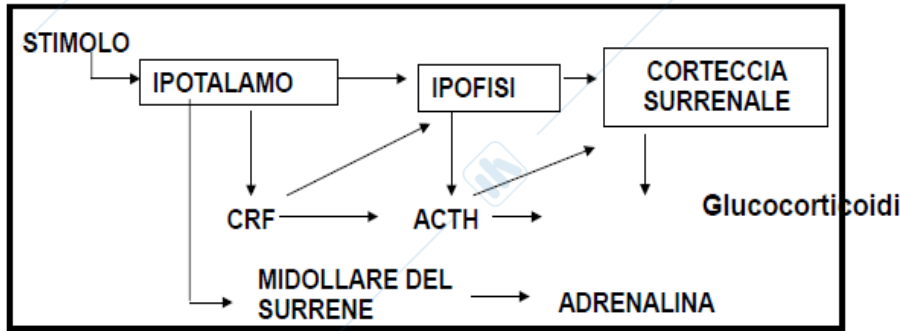
1. Percezione cosciente caldo/freddo
2. Cascata di ormoni (secrezione): l'ipotalamo, essendo situato sopra l'ipofisi, ha dei neuroni che secernano gli ormoni nel circolo sanguigno con target specifici per l'ipofisi (nello specifico, Adenoipofisi o direttamente alla Neuroipofisi). Qui, sono presenti altre cellule endocrine che secernano gli ormoni con target: o altre cellule endocrine o direttamente i tessuti (per es. Ormone della crescita-> target: ossa).
3. Controllo del SN autonomo: l'ipotalamo prende input da amigdala, dai visceri e dal sistema delle emozioni.

Output:

- Segnali Nervosi: diretti al tronco dell'encefalo, il quale attraverso i nuclei pregangliari nel SN autonomo, attiva il SN simpatico (attivato in caso di eventi disturbanti l'omeostasi; mediatore: adrenalina) e parasimpatico (attivo per il mantenimento dell'omeostasi; mediatore: acetilcolina).
- Segnali Ormonali: diretti all'ipofisi.
  - L'ipotalamo riceve le informazioni da vari afferenti: tratto dei nuclei solitari (visceri), sistema uditivo, olfattivo, visivo, somatosensoriale e limbico (corteccia sensoriale viscerale e corteccia motoria limbica).
- Stress: condizione alla quale dobbiamo reagire mediante risposte fisiologiche.
  - Sistema dello Stress: per funzionare in maniera corretta ci deve essere una risposta all'evento stressogeno

che, una volta terminato, inibisce la risposta. Se ciò non accade e lo stress è prolungato, si possono verificare casi di depressione. In più, il rilascio di poco cortisolo (poco stress), favorisce la risposta immunitaria. Quando ce ne è molto, il cortisolo inibisce il sistema immunitario e quando la sua presenza è massiccia, si ha una risposta più debole alla presenza di tumori e alle cure ad essi riferite.

- Troppo cortisolo all'ippocampo porta la memoria dichiarativa a non funzionare più. Una quantità minore ci permette di ricordare l'evento stressogeno.



L'aumento del cortisolo nel sangue permette il silenziamento di questo circuito perché va a legarsi con l'ipofisi, l'ippocampo e l'ipotalamo. L'ipotalamo non secernerà più CRH (corticotropina) e l'ipofisi non secernerà ACTH-> silenziamento del sistema.

### - Comportamento Alimentare: come viene regolato il mantenimento del peso dall'ipotalamo:

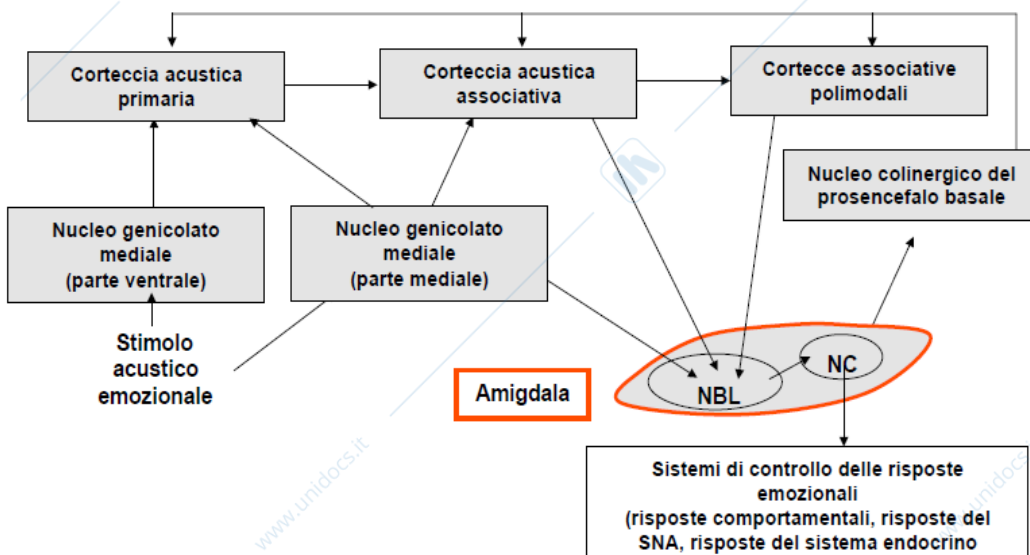
- Azione Anoressizzante (se sazietà): Segnali Circolanti (Leptina, Insulina e Colecitochinina)-> Nucleo Arcuato (ipotalamo)-> eccitazione Nucleo Paraventricolare (regola la sensazione di sazietà)-> incremento del metabolismo attraverso la tiroide; inibizione Ipotalamo Laterale (promuove il comportamento alimentare)-> minore assunzione di cibo
- Azione Oressizzante (non sazietà): Segnali Circolanti (Leptina, Insulina e Colecitochinina)-> Nucleo Arcuato (ipotalamo)-> inibizione Nucleo Paraventricolare (regola la sensazione di sazietà)-> diminuzione del metabolismo attraverso la tiroide; eccitazione Ipotalamo Laterale (promuove il comportamento alimentare)-> maggiore assunzione di cibo

L'ipotalamo, in entrambe le azioni, è influenzato dalla corteccia prefrontale, dall'amigdala e dal nucleo accumbens per la parte cosciente (per es. Non mangiare perché si segue una dieta).

### Psicobiologia delle Emozioni

Le emozioni sono probabilmente il risultato di una interazione dinamica, per la quale è cruciale l'amigdala, fra fattori periferici, mediati dall'ipotalamo, e fattori centrali, mediati dalla corteccia cerebrale.

- l'ipotalamo è il centro che assicura la coordinazione delle componenti corporee di uno stato emozionale.
- L'amigdala svolge un ruolo cruciale nelle emozioni facendo da tramite fra le aree corticali e l'ipotalamo.
- La prova che il sistema limbico è coinvolto nelle emozioni è data dalla Sindrome di Kluver-Bucy, che colpisce diverse aree dell'amigdala (aree inferotemporali-> scarse capacità di riconoscere gli oggetti; amigdala-> scarse reazioni emotive; ippocampo-> memoria esplicita). Convergenza Intermodale: l'attivazione dell'amigdala sembra importante anche per la convergenza di stimoli emozionali appartenenti a modalità diverse, come accade quando ascoltiamo e vediamo una persona arrabbiata: la rabbia è convogliata sia dal tono di voce che dall'espressione facciale.



Schema della vie coinvolte nell'elaborazione di uno stimolo sensoriale (visivo, acustico ecc.)

- **Via Veloce:** è quella che dal nucleo genicolato mediale proietta direttamente all'amigdala, in particolare al nucleo basolaterale (NBL) che riceve informazioni sensoriali per una risposta più veloce. Il NBL valuta gli

stimoli e invia l'informazione al nucleo centrale (NC) che invia, a sua volta, all'ipotalamo per l'attivazione delle risposte automatiche alla paura (attivazione del sistema simpatico e parasimpatico). Dal NC, tramite il nucleo prosencefalo basale, va alla corteccia per la consapevolezza dello stato emotivo di paura e per poterlo associare all'emozione.

- Questa via veloce ci permette di rispondere con reazioni somatiche, senza la consapevolezza di quale stimolo pauroso si tratti (per es. Esperimento delle fotografie veloci).
- Lesioni dell'amigdala impediscono l'instaurarsi del condizionamento da paura. Questo significa che soggetti con lesioni dell'amigdala non imparano a reagire in maniera appropriata ad uno stimolo la cui apparizione dovrebbe invece avere valore predittivo per l'accadere di un evento negativo. L'apprendimento del condizionamento da paura coinvolge quindi cambiamenti duraturi dell'efficacia sinaptica di tipo potenziamento a lungo termine (LTP) nel nucleo basolaterale.
- In sintesi, l'amigdala è in grado di mediare la componente corporea delle emozioni tramite proiezioni del nucleo centrale, media le reazioni corporee (parte inconscia dello stato emozionale) attraverso le sue proiezioni all'ipotalamo e al tronco dell'encefalo ed è importante per l'esperienza cosciente delle emozioni con le sue proiezioni alle aree associative (in particolare, corteccia cingolata anteriore e corteccia orbitofrontale).
  - L'amigdala ha 2 uscite che partono dal nucleo centrale dell'amigdala:
    1. *Stria Terminale*: preferenzialmente arriva all'ipotalamo, responsabile delle reazioni sistemiche ormonali.
    2. *Via Amigdalofugale Ventratale*: si connette alla corteccia orbitofrontale e del cingolo; responsabile della percezione conscia dell'emozione.

## SISTEMA DELLA RICOMPENSA ENDOGENA

Motivazione: stato interno dell'individuo che attiva, dirige e mantiene nel tempo il suo comportamento verso una meta.

- Motivazioni Innate (Fisiologiche): per soddisfare i bisogni di base (mangiare, bere, riprodursi ecc.). L'ipotalamo svolge un ruolo principale per il mantenimento dell'omeostasi.
- Motivazioni Acquisite: ci permettono di preferire e conseguire delle mete. Questo ruolo è svolto dalla corteccia, in particolare la corteccia orbitofrontale e cingolata.
  - I due tipi di motivazione interagiscono, sia positivamente sia negativamente, tra loro.
  - La corteccia prefrontale si configura come elemento cruciale del comportamento motivato, e infatti lesioni di questa struttura danneggiano la motivazione: il comportamento diventa privo di scopo, caotico, i soggetti possono apparire apatici e incapaci di attribuire valore a cose, persone, eventi. Nell'uomo, la sua maturazione (e quella delle funzioni da essa dipendenti, inclusa la capacità di controllo sugli stati motivazionali), si completa soltanto intorno ai 18 anni.

**Sistema della Ricompensa Endogena:** sistema che fa sì che il soggetto si senta appagato/ricompensato. La sua attivazione corrisponde alla sensazione del raggiungimento di un obiettivo, soddisfazione, benessere, appagamento ecc. Il NT coinvolto è la Dopamina.

- **Circuito Dopaminergico:** *Area Tegmentale Ventratale* -> *Nucleo Accumbens* (fa parte dei nuclei della base) -> *Corteccia*.
  - Come funziona: *Stimolazione* -> *Attivazione neurone presinaptico* -> *rilascio Dopamina* -> *legame con i recettori del postsinaptico* -> *idralizzazione da parte di enzimi o ricaptazione nel neurone presinaptico*.
  - La maggior parte delle droghe, tranne l'alcool, agiscono su questa sinapsi del Nucleo Accumbens.
  - Questo circuito si attiva solo con la dopamina e se questa viene iniettata direttamente in VTA o nel Nucleo Accumbens (per es. Esperimento del topo che si autosomministra dopamina).
  - Questo circuito è alla base della motivazione.
- **Circuito Mesocortico Striale:** *Sostanza Nigra* -> *Nuclei della Base*
  - Circuito responsabile della creazione dei comportamenti abitudinari ed è coinvolto nel Parkinson.
  - Ricompensa Endogena: Dopamina
  - Ricompensa Esogena: ricompense naturali quali cibo, bevande, ecc. -> vanno ad interagire con il circuito dopaminergico.
    - Risposta Anticipatoria: risposta allo stimolo associato alla ricompensa.
      - L'esperienza è in grado di modificare il circuito: Stimoli associati a una ricompensa naturale, come il cibo, in protocolli di condizionamento operante acquisiscono le stesse proprietà di stimolare il rilascio di dopamina. È come se la motivazione a procurarsi la ricompensa esogena, il cibo, si trasferisse allo stimolo, che acquista quindi valore in grado di motivare il soggetto.

## Sostanze Stupefacenti

L'assunzione di stupefacenti, nella definizione medico-clinica, è un fenomeno di rinforzo negativo perché si cerca di contrastare i sintomi dell'astinenza.

Per la psicobiologia è un rinforzo positivo perché l'uso di sostanze provoca piacere.

- Tutte le sostanze di abuso provocano un'attivazione anomala del sistema dopaminergico. L'abuso è caratterizzato da una modificazione dei circuiti della memoria implicita. Lo stimolo ha modificato il circuito della ricompensa endogena, determinando un cambiamento delle abitudini.
- Tolleranza: si verifica perché il neurone postsinaptico, difendendosi dall'eccesso di dopamina, riduce il numero di recettori. Quindi sarà necessaria una quantità di sostanza maggiore per ottenere l'effetto.
- L'organismo reagisce alla presenza della sostanza rendendola un bisogno primario, la incorpora nei suoi meccanismi omeostatici (si sposta il punto di omeostasi). Se la sostanza viene sottratta vi è uno scompenso (sindrome di astinenza) e una modificazione del comportamento (la motivazione del soggetto diviene quella di procurarsi la sostanza ("addiction"))-> Questo è dovuto a cambiamenti plastici dei circuiti corticostriatali e nei circuiti del nucleo tegmentato ventrale, quindi sia striato dorsale che ventrale.
- Cocaina: si lega ai recettori della dopamina nella membrana presinaptica-> questo legame impedisce che sia la dopamina a legarsi e quindi rimane più tempo nella fessura sinaptica. Questo comporta un aumento di dopamina e di conseguenza un rinforzo.
  - La cocaina è un'agonista della dopamina.
- Anfetamina e Metanfetamina: oltre ad agire sulla ricaptazione, agiscono sugli enzimi che idrolizzano la dopamina.
- Eroina e Morfina: si legano ai recettori degli oppiacei endogeni che si trovano sia nei circuiti della ricompensa ed in altre strutture.