

## IPTALAMO OMEOSTASI E COMPORTAMENTO MOTIVATO

Il corpo può essere visto come un ambiente chiuso e regolato in modo da fornire alle cellule le condizioni ottimali per vivere e crescere. OMEOSTASI: Variabili come la temperatura, il livello dei liquidi, la salinità, l'ossigenazione, l'energia disponibile sono controllate e mantenute costanti attraverso meccanismi fisiologici e comportamentali.

Alterazioni dell'ambiente possono avere un effetto sulla MOTIVAZIONE: processo psicologico che induce o sostiene un particolare comportamento. La discrepanza tra lo stato interno in un determinato momento e lo stato programmato produce una spinta verso un comportamento che ripristina lo stato di equilibrio.

IPTALAMO: svolge un ruolo fondamentale nella motivazione (processo psicologico) di diverse funzioni che permettono all'ipotalamo di presiedere al mantenimento dell'omeostasi:

- secrezione endocrina dell'ipofisi anteriore e posteriore \*
- secrezione endocrina dell'ipofisi anteriore e posteriore \*
- assunzione di liquidi e di cibo
- componente vegetativa degli stati emotivi e del comportamento sessuale e riproduttivo
- risposta da stress

\* Tramite i suoi effetti sul SNA (auton.) e sul sistema neuroendocrino l'ipotalamo controlla anche il sistema immunitario

Dove si trova l'ipotalamo? alla base del cervello, nel DIENCEFALO (talamo + ipotalamo). L'ipotalamo si trova sotto al talamo, lungo le pareti del terzo ventricolo\*\*. Il peduncolo lo connette all'IPOFISI. L'ipotalamo è in connessione con quasi tutto il cervello e soprattutto con il sistema limbico. Aree del sistema limbico: Ippocampo, amigdala, corteccia cingolata, area del setto, fornice, corpi mammillari. \*\* I ventricoli cerebrali sono le 4 particolari cavità comunicanti del cervello adibite alla produzione del liquido cefalorachidiano e al suo trasporto all'interno dell'encefalo e del midollo spinale.

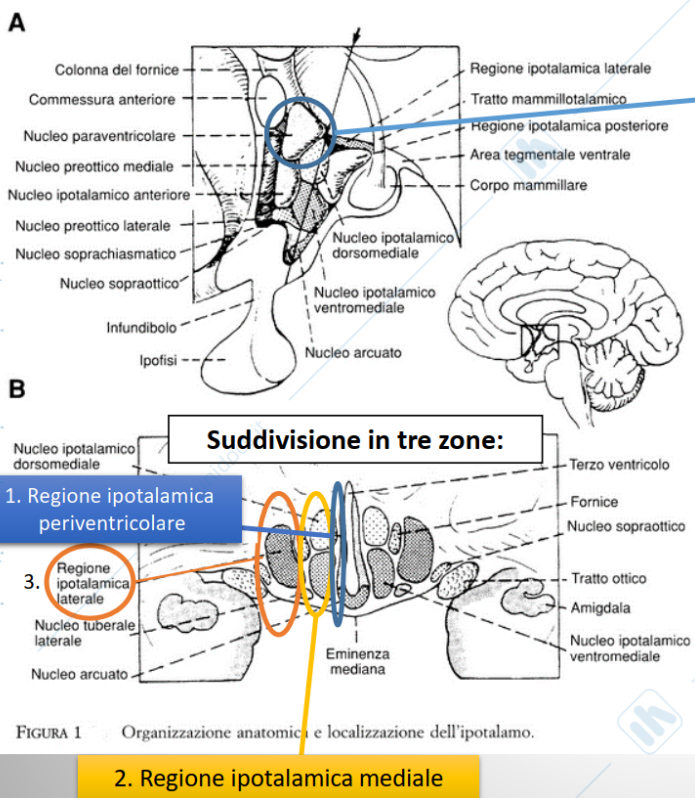


FIGURA 1 Organizzazione anatomica e localizzazione dell'ipotalamo.

IL NUCLEO PARAVENTRICOLARE (PVN) si trova adiacente al terzo ventricolo cerebrale. Questa formazione giace all'interno della zona ipotalamica periventricolare. Molti neuroni del PVN controllano varie funzioni: dell'ipofisi anteriore (adenoipofisi), della ghiandola pituitaria posteriore (neuroipofisi). Altri neuroni ancora regolano direttamente il comportamento alimentare, il sonno e altre funzioni autonome nel tronco cerebrale e nel midollo spinale.

Nel PVN sono presenti cellule *neurosecretorie parvocellulari* (neuroni parvocellulari->localizzazione diffusa) che proiettano all'eminenza mediana (base 3° ventricolo e in comunicazione stretta con l'ipofisi) e, tramite il sistema portale ipofisario, controllano la secrezione endocrina dell'adenoipofisi, attraverso la circolazione ipotalamo-ipofisaria.

Il PVN contiene cellule *neurosecretorie magnocellulari* (neuroni magnocellulari->ipotalamo anteriore) i cui assoni si estendono fino alla ghiandola pituitaria posteriore.

SISTEMA NEUROENDOCRINO:

interazione IPTALAMO-IPOFISI-GHIANDOLE ENDOCRINE. Ipotalamo produce ormoni che controlla l'ipofisi che a sua volta produce ormoni che agiscono sulle ghiandole. Le CELLULE NEUROENDOCRINE hanno caratteri tipici dei neuroni, ma producono e secernono ormoni. Si trovano isolati o in aggregati e l'insieme delle cellule neuroendocrine forma il sistema neuroendocrino diffuso.

### SECREZIONE ORMONALE ADENOIPOFISI:

La secrezione ormonale dell'adenoipofisi è sotto il controllo dell'HP (zona periventricolare). → Neuroni neurosecretori parvocellulari). Neuroni ipotalamici localizzati attorno alle pareti del III° ventricolo (letto capillare). Liberazione di ormoni ipofisiotropi che tramite il sistema portale ipofisario agiscono sulle cellule dell'adenoipofisi, stimolandole in maniera specifica a produrre i rispettivi ormoni. I neuroni neurosecretori parvocellulari non inviano i loro assoni sino all'interno del lobo anteriore. La comunicazione con l'adenoipofisi avviene attraverso il flusso sanguigno (circolazione portale ipotalamo-ipofisaria). zona periventricolare-> neuroni neurosecretori parvocellulari-> adenoipofisi

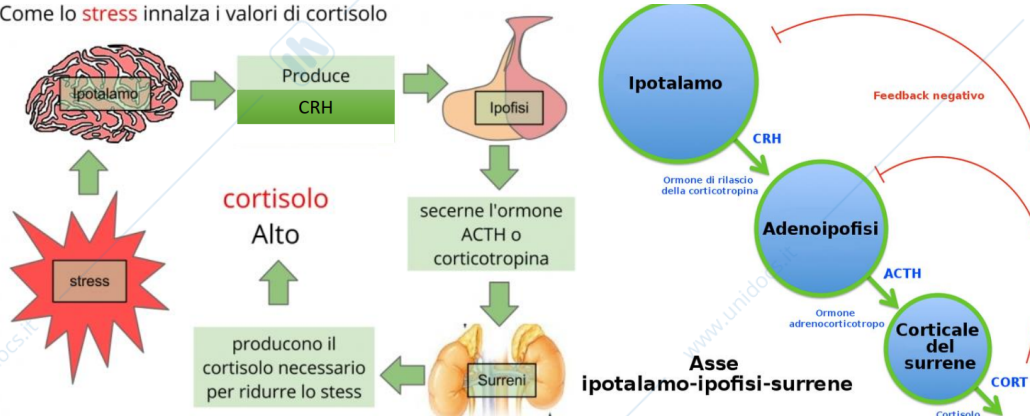
Ormone	Bersaglio	Effetti
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	Gonadi	Ovulazione, spermatogenesi
Ormone luteizzante (LH)	Gonadi	Maturazione ovarica e spermatica
Ormone tiroideo-stimolante (TSH) o tireotropina	Tiroide	Secrezione di tiroxina (aumenta la velocità metabolica)
Ormone adrenocorticotropo (ACTH) o corticotropina	Corteccia surrenale	Secrezione di cortisolo (mobilita l'energia immagazzinata; inibisce il sistema immunitario)
Ormone della crescita (GH)	Tutte le cellule	Stimola la sintesi proteica
Prolattina	Ghiandole mammarie	Crescita e secrezione di latte

**CONTROLLO IPOTALAMICO DELL'IPOFISI ANTERIORE E REGOLAZIONE DELLA GHIANDOLA SURRENALE:**

La zona periferica della ghiandola surrenale, denominata corticale, produce cortisolo, un ormone steroideo che quando viene rilasciato nel flusso sanguigno agisce sul corpo mobilitando le riserve energetiche, e controllando il sistema immunitario. Orchestra inoltre la risposta da stress. (la ghiandola surrenale è composta da una zona periferica detta corticale e una zona centrale, la midollare).

**THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS:** the HPA regulates the secretion of cortisol from the adrenal gland in response to stress. CRH is the chemical messenger between the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the anterior pituitary gland. ACTH released by the pituitary gland travels in the bloodstream to the adrenal gland lying atop the kidney, where it stimulates cortisol release. Cortisol contributes to the body's psychological response to stress, the fight-or-flight responses. I neuroni neurosecretori parvocellulari controllano la corticale del surrene attraverso l'ormone rilasciante la corticotropina (CRH). Il CRH stimola la liberazione della corticotropina o ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte dell'ipofisi anteriore. Attraverso la circolazione generale l'ACTH stimola il rilascio di cortisolo, che contribuisce alla risposta fisiologica allo stress.

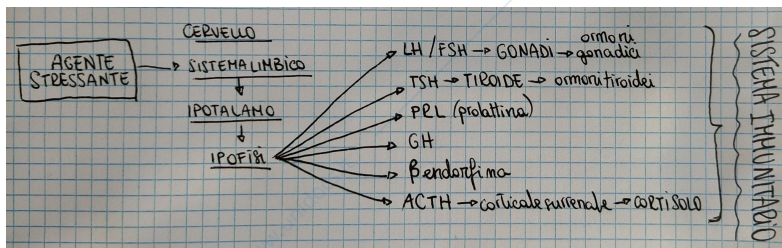
Come lo stress innalza i valori di cortisolo



Fight or flight: la risposta dell'organismo allo stress è data dall'aumento del metabolismo per reagire ad esso: a livello dei muscoli, vasi sanguigni, cuore, polmoni. Se lo stress ha una breve durata, gli effetti sul s. immunitario possono essere deboli o del tutto assenti. Se lo stress è prolungato nel tempo, l'aumentato metabolismo e l'aumentata sintesi proteica, va a discapito della sintesi delle proteine del S. immunitario (ad es. degli anticorpi).

Sistemi vulnerabili allo stress: immunitario\*, endocrino, respiratorio, app. digerente, app. cardio-vascolare.

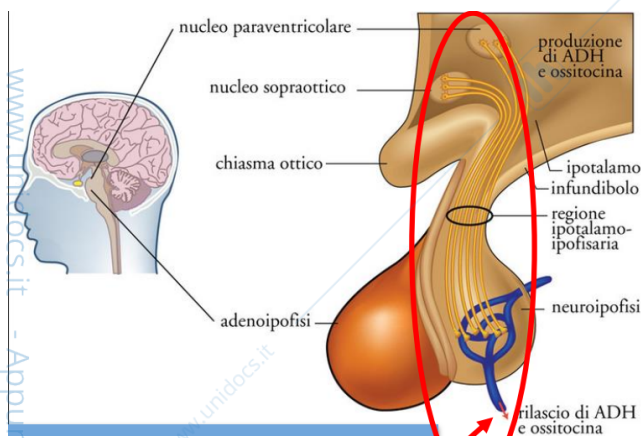
\*tramite i suoi effetti sul sistema nervoso endocrino infatti l'ipotalamo controlla anche il sistema immunitario, avendo il cortisolo un'azione inibitoria sul sistema immunitario. => Cambiamenti nella funzionalità del sistema immunitario sono stati ipotizzati con una riduzione della capacità di difesa contro le malattie infettive.



Come avviene il riconoscimento da parte dell'organismo della presenza di una cellula (batterio) o una di una molecola (virus) estranea? I batteri e i virus contengono molecole con una struttura chimica specifica denominate **antigeni**. Gli antigeni vengono riconosciuti dall'organismo come estranei. Quando dei batteri e i virus entrano per la prima volta nell'organismo si ha la risposta immunitaria. I linfociti T ed i linfociti B, ossia i globuli bianchi, dopo essere venuti a contatto con l'antigene estraneo danno

rispettivamente origine ai macrofagi e alle plasmacellule. I macrofagi fagocitano e distruggono i batteri. Le plasmacellule producono anticorpi (immunoglobuline) che annullano l'antigene estraneo. Alcuni linfociti B, dopo essere venuti a contatto con l'antigene, si trasformano in linfociti B sensibilizzati, dotati di una memoria immunitaria. Se gli stessi batteri entrano nell'organismo una seconda volta, la R immunitaria sarà maggiore e più efficace poiché i linfociti B sensibilizzati saranno già pronti a produrre anticorpi (su qs. principio si basano i vaccini).

Osservazione clinica/ sperimentale: Diminuzione dei linfociti T e B in donne il cui marito era morto negli ultimi sei mesi ed in studenti di medicina che dovevano sostenere un esame particolarmente difficile.



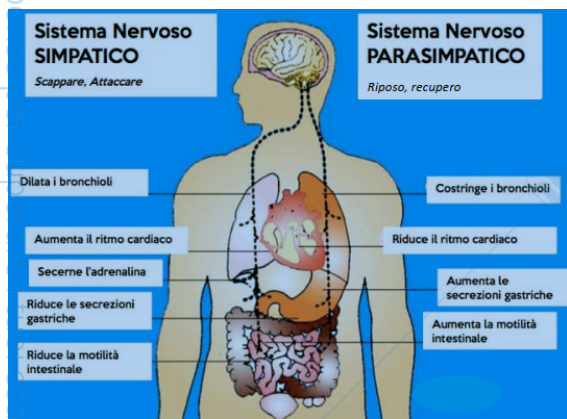
### CONTROLLO IPOTALAMICO DELL'IPOFISI POSTERIORE:

L'ipotalamo interviene nel controllo neuroendocrino liberando dall'ipofisi posteriore ormoni nel circolo sistemico. I neuroni neurosecretori magnocellulari inviano i loro assoni sino al peduncolo ipofisario.

L'OSSITOCINA ha due funzioni: agisce sulle cellule mioepiteliali delle ghiandole mammarie determinando l'eiezione del latte durante l'allattamento (1). Questo è un tipico riflesso neuroendocrino le cui vie afferenti sono attivate dalla stimolazione del capezzolo (*feedback positivo*). L'ossitocina causa anche la contrazione della muscolatura uterina (2) (al termine della gravidanza → aumenta durante la fase del travaglio).

L'ORMONE ANTIDIURETICO (ADH) o vasopressina riduce la diuresi agendo a livello del rene. Provoca il riassorbimento di acqua dal rene e l'aumento della pressione arteriosa. Una condizione che determina l'aumentata secrezione di ADH è rappresentata ad esempio da un'emorragia.

**La neuroipofisi non è una vera e propria ghiandola endocrina perché le cellule che sintetizzano e producono gli ormoni si trovano nell'ipotalamo. L'ipofisi posteriore rappresenta solo la zona in cui tali ormoni vengono riversati nel sangue.**



La zona paraventricolare dell'ipotalamo oltre a controllare la composizione del fluido ormonale per via sistemica, controlla anche il sistema nervoso autonomo (SNA). Le funzioni dell'HP vengono divise in nervose ed endocrine:

- nervose: controllo dell'HP degli organi interni attraverso il SNA
- endocrine: HP viene considerato una ghiandola endocrina che secreta ormoni

Le funzioni autonome sono di solito eseguite automaticamente, senza l'intervento del controllo cosciente e volontario. Tali funzioni sono altamente coordinate. Il SNA innesca molteplici risposte fisiologiche. (sn simpatico, situazione di pericolo attacco fuga paura, e parasimpatico)

### RUOLO DELL'IPOTALAMO NEI PROCESSI DI TERMOREGOLAZIONE: CENTRO TERMOREGOLATORE

L'ipotalamo presiede alla termoregolazione attivando e coordinando le risposte omeostatiche appropriate del sistema endocrino, muscolo-scheletrico e nervoso autonomo. L'insieme dei processi che permette il mantenimento di una T corporea costante è detto TERMOREGOLAZIONE. La termoregolazione è un processo essenziale per la vita perché la velocità di tutte le reazioni chimiche dipende dalla T cui avvengono. Minori le variazioni di T corporea, maggiori le possibilità che tutte le reazioni chimiche avvengano in modo regolare e coordinato. Gli animali omeotermi sono in grado di mantenere costante la propria temperatura corporea che, entro determinati limiti, risulta indipendente da quella dell'ambiente fisico circostante. Maggiore capacità di fronteggiare variazioni della temperatura ambientale.

**RUOLO DELL'IPOTALAMO:** A livello dell'HP viene operata un'integrazione delle informazioni di origine periferica e centrale concernenti la temperatura. Le informazioni derivano da due fonti:

- termocettori periferici, localizzati in tutto il corpo (cute, midollo, visceri) mandano le loro afferenze all'HP
- termocettori centrali (vedi dopo) disposti nell'ipotalamo, rilevano cambiamenti in base alla temperatura del sangue

Gli elementi fondamentali del sistema termoregolatore sono: i termocettori che si possono trovare sulla superficie della pelle, all'interno del corpo o nell'ipotalamo stesso. Abbiamo una serie di meccanismi deputati al mantenimento dell'omeostasi: sono risposte del sistema nervoso autonomo, risposte endocrine o muscolo-scheletriche. La produzione di calore dipende da processi metabolici che sono sotto stretto controllo da parte del sistema endocrino (es tiroide). I tipi di risposte, a seconda delle categorie, possono essere:

- effettori muscolo scheletrici: brivido, comportamenti, risposte automatiche
- sna: vasocostrizione/dilatazione, traspirazione, respirazione
- endocrini => metabolici: stimolazione del tessuto adiposo bruno e secrezione dell'ormone tiroideo

Quando l'HP avverte una differenza tra la temperatura corporea e il valore di riferimento ottimale ( $37^{\circ}$ ), innesca le risposte omeostatiche opportune per riportare la temperatura corporea al suo valore di riferimento=> *omeotermia*

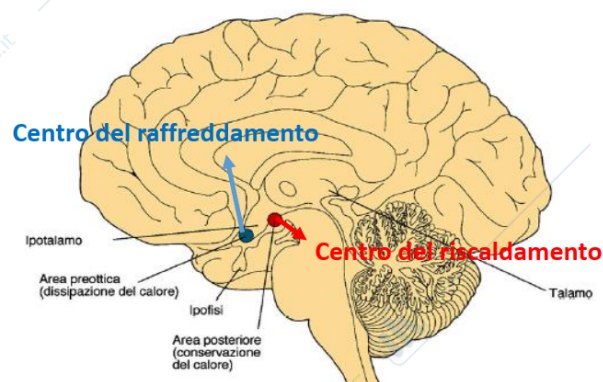
Due sono le risposte omeostatiche possibili:

- **TERMOGENESI:** Insieme dei meccanismi corporei che provvedono alla produzione di calore. L'energia necessaria proviene da reazioni di ossidazione dei principi nutritivi introdotti attraverso l'alimentazione (carboidrati, proteine, lipidi).
- **TERMODISPERSIONE:** Insieme di meccanismi che provvedono alla dissipazione del calore dalla zona di produzione a quella di dispersione. Avviene attraverso la cute che è a contatto con l'ambiente esterno.

Se fa caldo si diminuisce la termogenesi e aumenta la termodispersione e viceversa.

Un insieme di evidenze sperimentali ha messo in luce l'esistenza di due centri termoregolatori ipotalamici, uno di raffreddamento (termodispersione), stimolato con l'aumento di temperatura, e uno di riscaldamento (termogenesi) stimolato dalla riduzione della temperatura. Questo è un esempio di **RIDONDANZA OMEOSTATICA**: due differenti sistemi regolano la stessa variabile.

- **centro termodispersione: ipotalamo anteriore.** Se stimolato elettricamente induce vasodilatazione, ansito, sudorazione e soppressione del brivido. Le lesioni dell'ipotalamo anteriore determinano ipertermia cronica eliminando le principali risposte deputate a dissipare calore.
- **centro di termogenesi: ipotalamo posteriore.** Se stimolato si presentano vasocostrizione, brividi, aumento del metabolismo (aumento rilascio ormone tiroideo TSH poi tiroxina, aumento metabolismo nei depositi di grasso bruno\*). Le lesioni all'ipotalamo posteriore presentano effetti modesti a temperatura ambiente ( $22^{\circ}$ ), ma se esposto al freddo si va rapidamente incontro ad ipotermia.



**L'ipotalamo anteriore è anche POA, area preottica.**

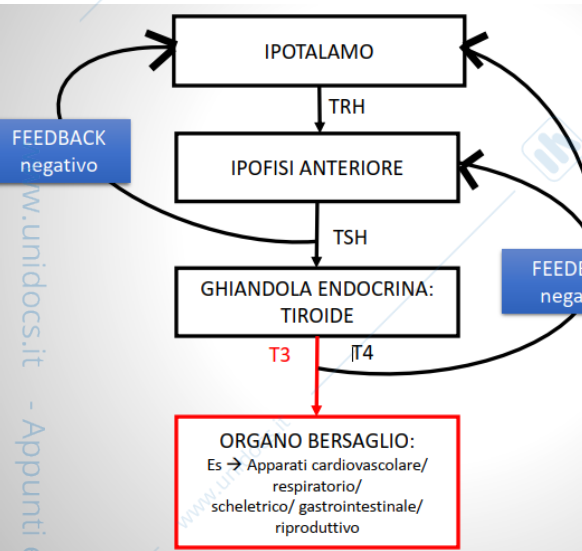
\* il grasso bruno appare scuro per l'elevata vascolarizzazione e la presenza massiccia di mitocondri. Ha come unica funzione di produrre calore. Negli adulti troviamo solo depositi di tessuto adiposo misto, bianco-bruno. Ridotta presenza di adipociti bruni nell'adulto sembra essere uno dei meccanismi che portano all'obesità. Adipociti bianchi accumulano lipidi, i bruni li bruciano.

#### **termocettori centrali: neuroni sensibili al freddo e neuroni sensibili al caldo**

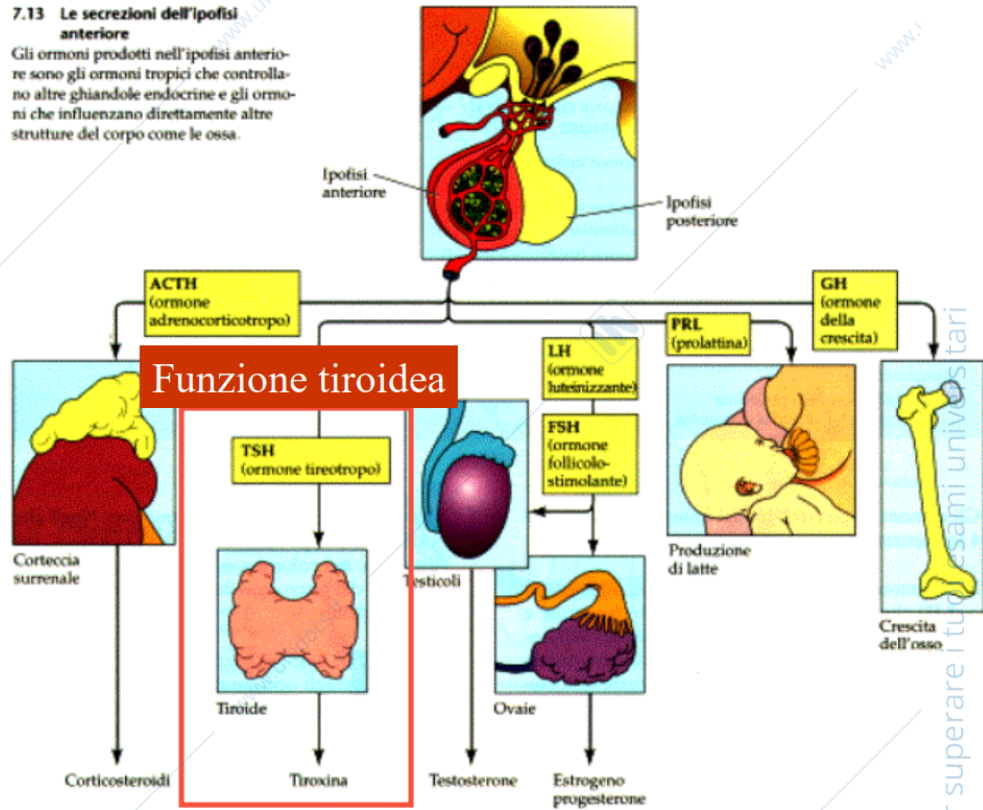
Trasducono piccoli cambiamenti di T del sangue in cambiamenti della loro frequenza di scarica. Inoltre rispondono a cambiamenti di variazione della temperatura corporea.

- **neuroni sensibili al caldo:** aumentano la loro frequenza di scarica quando l'ipotalamo viene riscaldato, vengono eccitati dal riscaldamento della cute o del midollo spinale e vengono inibiti dal loro raffreddamento. Essi avviano delle risposte endocrine, inducono vasodilatazione e produzione di sudore che consentono la dispersione del calore attraverso la cute. Inoltre, inviano informazioni alla corteccia cerebrale per l'elaborazione cosciente dell'esperienza termica e un'adeguata risposta comportamentale.
- **neuroni sensibili al freddo:** rispondono al raffreddamento localizzato dell'ipotalamo e attivano il centro del riscaldamento dell'ipotalamo posteriore. L'ipotalamo posteriore invia segnali alla corteccia, per rendere cosciente l'esperienza e attivare una risposta comportamentale adeguata, inoltre avvia risposte metaboliche finalizzate ad incrementare il calore. Queste reazioni comportano liberazione di tiroxina e adrenalina, che aumentano il metabolismo tessutale, e reazioni termogeniche, come brivido, attività tonica dei muscoli e varie attività muscolari che favoriscono la termogenesi.

**schema generale del sistema ormonale ipotalamo-ipofisi-ghiandola endocrina: (sotto)**



**7.13 Le secrezioni dell'ipofisi anteriore**  
Gli ormoni prodotti nell'ipofisi anteriore sono gli ormoniotropici che controllano altre ghiandole endocrine e gli ormoni che influenzano direttamente altre strutture del corpo come le ossa.



(spiegazione sotto)

**FEEDBACK:** Se vi è un'eccessiva produzione di ormoni tiroidei, questi vanno a inibire la liberazione di TRH o TSH con una conseguente ridotta stimolazione ipofisaria della tiroide. Al contrario se la tiroide produce pochi ormoni tiroidei il feedback negativo avviene in misura minore e l'ipofisi libera quindi maggiori quantità di TSH. Il risultato sarà una maggiore stimolazione ipofisaria della tiroide.

**ORMONI TIROIDEI:** Nello schema il **T3** è la **triiodotironina** e il **T4** è la **tiroxina**. Per la produzione di ormoni tiroidei è necessario lo **iodio**. Esso viene captato dalla tiroide che lo utilizza per la sintesi del T3 e T4. Se lo iodio è carente a livello ambientale si sviluppa una ridotta funzionalità tiroidea. Solo il T3 è attivo a livello degli organi bersaglio, come illustrato nella slide precedente nel riquadro in basso. La maggior parte del T4 viene trasformato in T3 nel circolo sanguigno. Degli ormoni tiroidei l'azione sul metabolismo è di primaria importanza. Una delle loro funzioni principali infatti è quella di aumentare il metabolismo. I pazienti con elevata produzione di ormoni tiroidei (*ipertiroidismo*) soffrono il caldo mentre coloro che hanno una scarsa produzione di ormoni tiroidei (*ipotiroidismo*) soffrono il freddo. Un'altra funzione di questi ormoni è la stimolazione della sintesi proteica e dell'accrescimento corporeo. A livello del SN, promuovono il normale sviluppo del cervello e delle funzioni cognitive.