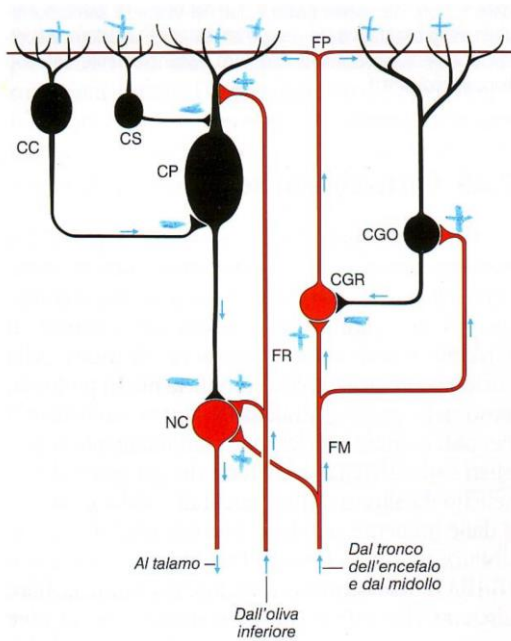
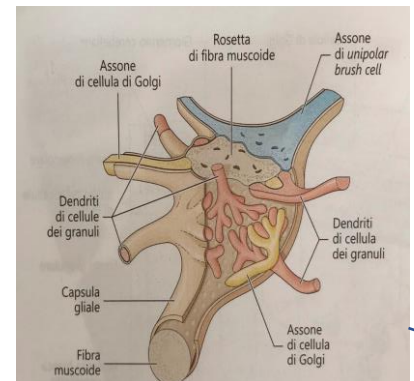


Sbodinatori: Amedeo Rogato, Alessia Iannucci

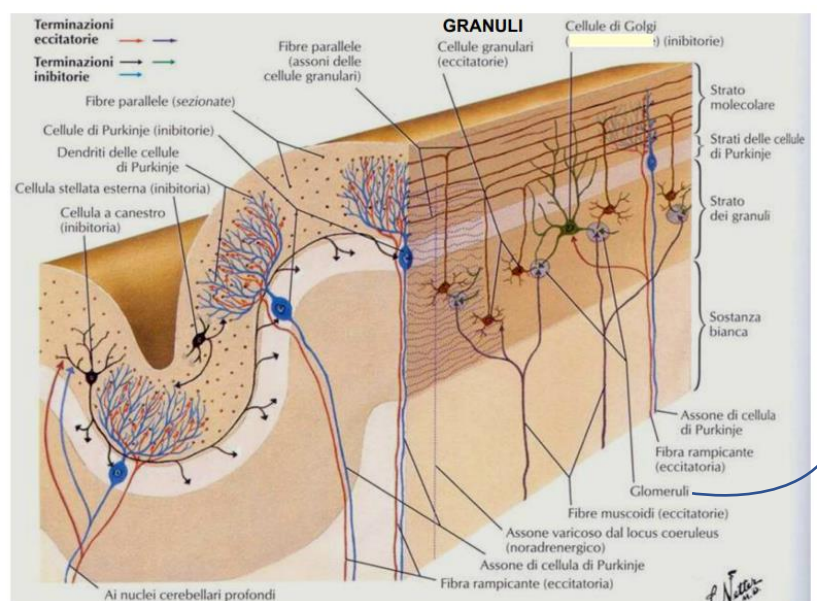


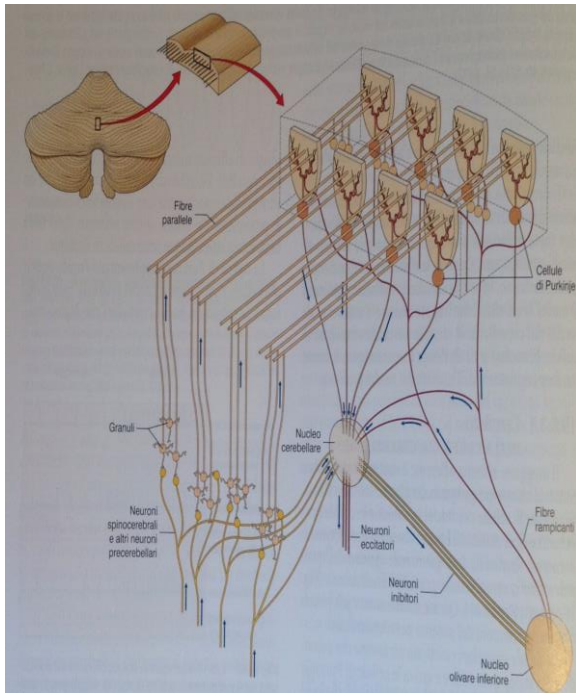
Quando viene acquisito un movimento lavorano solo le muscoidi!

Domanda d'esame: Da che cosa è costituito il glomerulo cerebellare?



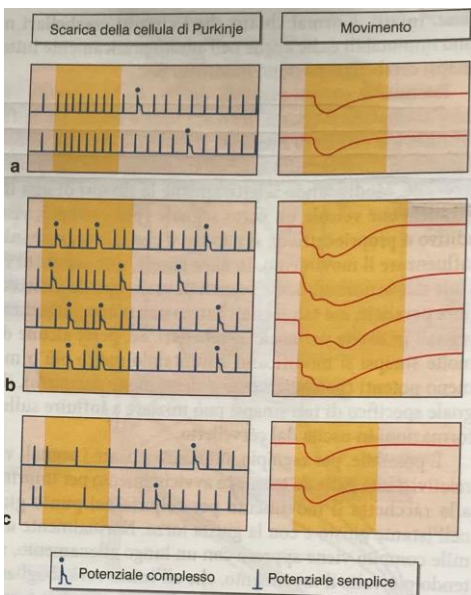
RICORDA CHE: Il funzionamento del sistema nervoso non è un meccanismo “tutto o nulla”, ma una **modulazione continua**: nel movimento diventa tutta una questione di vittoria nella modulazione, tra sì e no, tra + e -: chi è più forte mi causa o mi corregge il movimento.





MODELLO INTERNO

Il cervelletto costruisce un modello interno, a partire da circuiti nervosi precostruiti, di movimenti anticipatori *Feedforward*. Il modello interno è dunque basato su errori e prove, suddiviso tal modello in **microzone funzionali del cervelletto**, le quali operano con le stesse funzionalità input ed output e sono monotone. Per creare un potenziale d'azione ho bisogno di tante sinapsi tra fibre parallele e diramazioni del Purkinje. (Concetto di Filippo Tempia)



SPIKE SEMPLICE E SPIKE COMPLESSO

Lo spike semplice è attuato dalle fibre muscoidi e dura poco, molto debole dunque. Riguarda movimenti acquisiti da tempo, ma quando vi è un problema subentra lo spike complesso.

Lo spike complesso è invece attuato dalle fibre rampicanti e dura molto di più rispetto al semplice. Blocca la trasmissione del segnale.

Qual è la differenza tra i due spike? Se sono presenti insieme, vince lo spike complesso che blocca l'intero spike, poiché il movimento è sbagliato e va corretto!

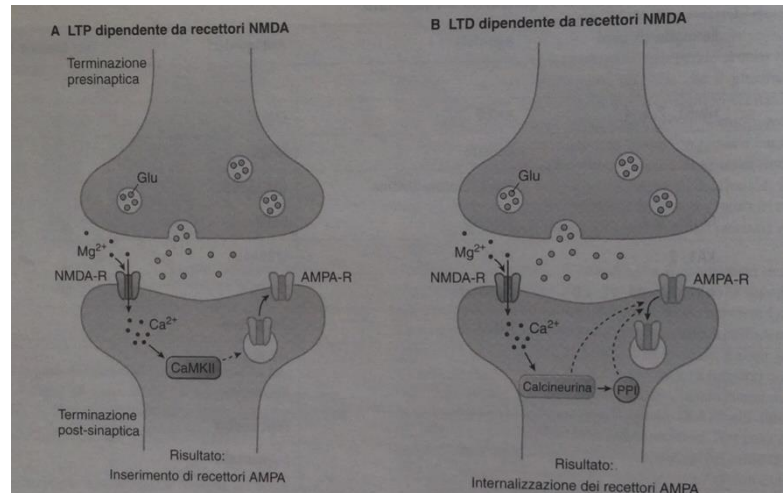
IL MECCANISMO DELLA MEMORIA

Ci troviamo nell'**ippocampo**. Abbiamo due tipi di potenziale: **LTP** (long term potentiation) e **LTD** (long term depression), rappresentati rispettivamente dalle fibre muscoidi e rampicanti, che mi daranno potenziamento e inibizione/depressione del potenziale.

Una sinapsi, che è alla base di circuiti di memoria/movimento, viene **potenziata** a partire dal legame tra il **glutammato** rilasciato e i suoi due recettori fondamentali a canale ionico:

1. **NMDA-Receptor**: lega il glutammato e permette una leggera depolarizzazione facendo entrare piccole quantità di calcio. Viene tamponato (bloccato) da ioni magnesio. *Il calcio entrato si lega all'enzima CaMKII che trasporta i recettori AMPA sulla membrana.* Per essere chiuso questo canale necessita di una depolarizzazione più forte.

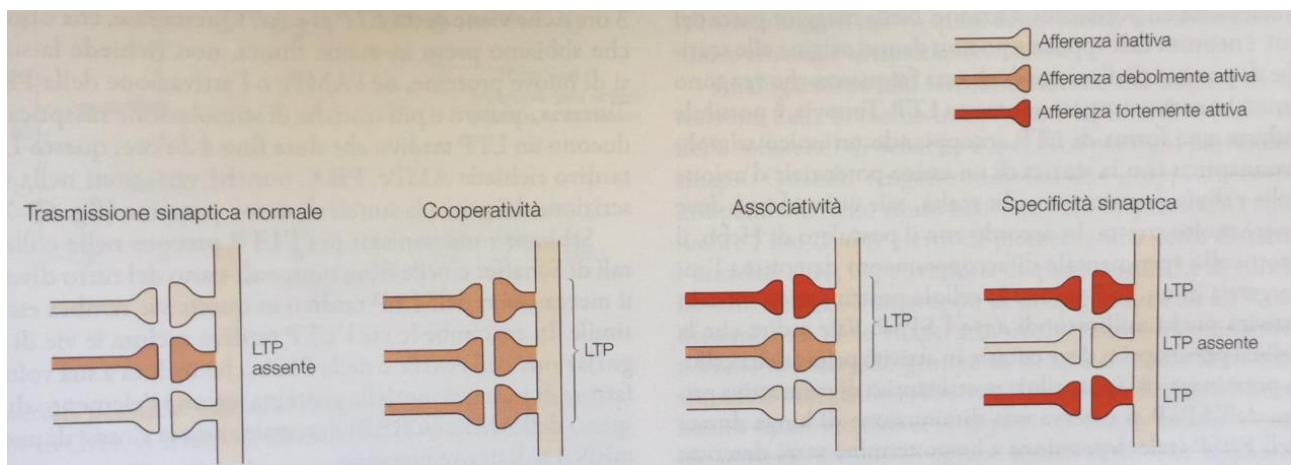
2. **AMPA-Receptor:** legano il glutammato, aumentano la depolarizzazione e rinforzano la sinapsi. L'intero meccanismo che coinvolge entrambi i recettori si può considerare a feedback positivo: tramite la CaMKII i recettori NMDA-R aumentano il numero di recettori AMPA-R e di conseguenza la depolarizzazione.



Nel caso di una fibra muscolare abbiamo questo meccanismo, mentre nel caso di una rampicante abbiamo un meccanismo **inibitore**. In questa situazione il calcio si lega alla **calcineurina** che invece permette l'internalizzazione del recettore AMPA, impedendo la depolarizzazione e dunque la creazione di un potenziale d'azione.

IL SE' SINAPTICO

Partiamo da questo concetto: **i neuroni che sparano insieme si legano insieme**, ossia se due neuroni attuano contemporaneamente sinapsi (oscillano e generano potenziale d'azione), essi si legano e mi causano la memoria. (- **Donald Hebb**)



Quindi il potenziamento a lungo termine dei neuroni dell'ippocampo presenta caratteristiche di **cooperatività**, di **associatività** e di **specificità sinaptica**.

Inoltre avremo più afferenze, che in base al legame tra più neuroni e allo stato di attività mi genereranno LTP, saranno classificate in: **inattive, debolmente attive e fortemente attive**.

Abbiamo due tipi di LTP:

1. **Early LTP:** (precoco) mi costruisce una prima sinapsi, ma se gemma, ossia se continuo con il mio neurone, mi genera Late LTP.
2. **Late LTP:** (tardivo) ulteriore spina, seconda sinapsi che sfrutta una sintesi proteica prima assente.

Dunque le memorie più forti oltre che regolare le mie sinapsi, ne generano delle nuove.

Esempio: un trauma che subisco e ricordo per tutta la vita si genera in questo modo, dalla gemmazione di sinapsi di memorie forti.

Argomenti: nuclei della base, via diretta che facilita il movimento, via indiretta che inibisce il movimento, Parkinson e Corea di Huntington

I nuclei della base

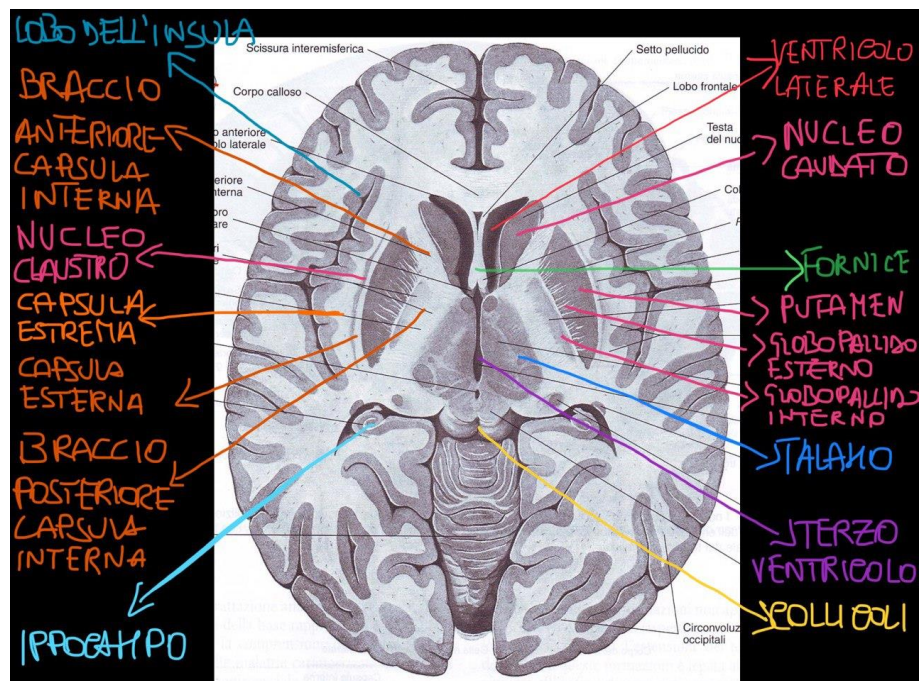
I nuclei della base sono delle masse nervose, con forme e nomi diversi, attorno alle quali passano le fibre bianche mieliniche (assoni di neuroni). Quest'ultime, costituiscono il **sistema delle capsule**, che sono: capsula interna, capsula esterna e capsula estrema. Le capsule, dunque, sono bianche, sono vie, non sono nuclei.

Il **lenticolare**, il **talamo**, il **caudato** e il **claustr**, invece, sono **nuclei** e sono grigi.

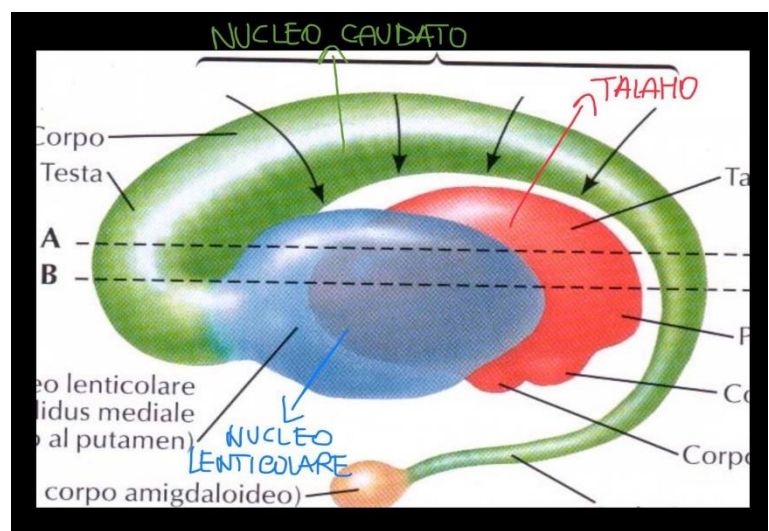
Questa è una sezione trasversale.

Il nucleo lenticolare si divide dall'esterno verso l'interno in: **putamen**, **globo pallido esterno** e **globo pallido interno**.

Nel braccio posteriore della capsula interna passa il **fascio cortico-spinale della motricità**.

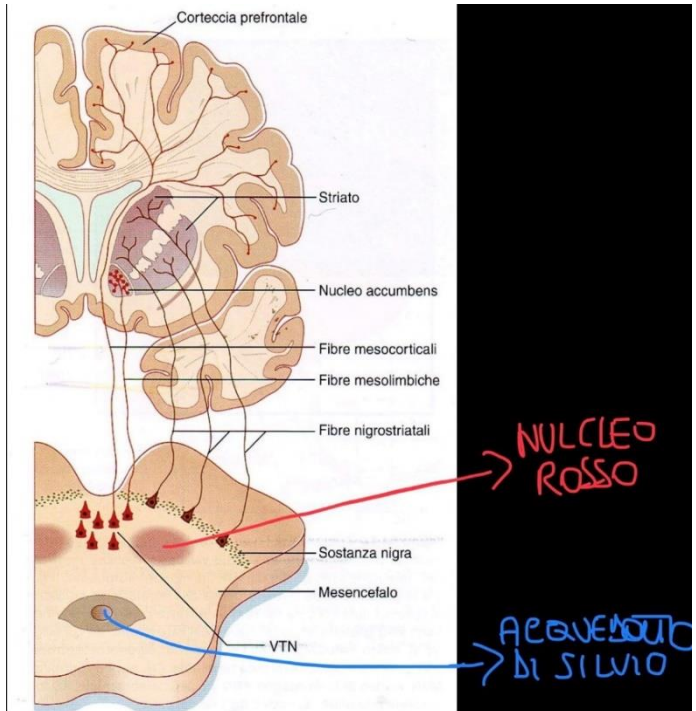


Il putamen, che è una parte del nucleo lenticolare, si unisce al caudato e insieme formano il **nucleo striato**.



Nel **mesencefalo** si trovano: l'acquedotto di Silvio, il nucleo rosso (parvo e magno) e la sostanza nigra. Le fibre che si vedono si chiamano **fibre nigrostriatali** e vanno dal mesencefalo ai nuclei della base.

Quando si parla di nuclei della base, si fa riferimento ai nuclei del cervello. La **sostanza grigia (nigra)**, che si trova nel **mesencefalo**, è collegata ad un nucleo del cervello (**nucleo striato**) attraverso le fibre nigrostriatali. Dunque, la sostanza grigia (nigra), pur non essendo nel cervello, viene considerata dal punto di vista funzionale come un **nucleo della base** perché è collegata, attraverso le fibre nigrostriatali, allo striato.



La **via nigro-striatale** produce **dopamina**. Nel **Parkinson** non funziona, si dice quindi che c'è una diminuzione della via nigro-striatale dopaminergica.

I nuclei della base possono portare a due patologie completamente diverse: la **corea di Huntington** e il **Parkinson**.

- **Corea di Huntington**: corea vuol dire danza. Le persone si muovono non intenzionalmente, non sanno frenare i loro movimenti.

was people's perception that afflicted patients were witches, creating the environment for their cruel and unfair treatment, torture, and sometimes execution.

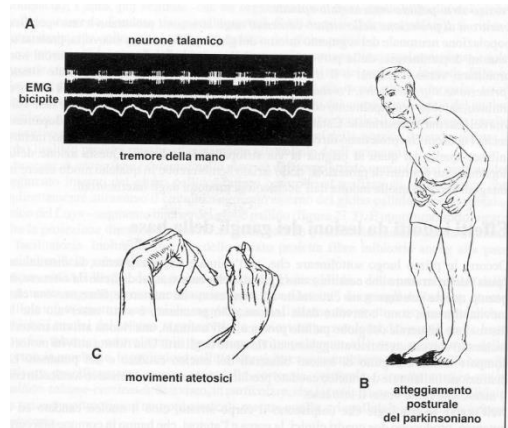


FIGURE 21.13 These diagrams show manifestations of Huntington's chorea. Observe the bizarre posture and uncoordinated movements of the upper and lower extremities. Affected individuals are disoriented but alert, exhibiting speech disorder and disorientation.



FIGURE 21.14 This drawing depicts an individual with atetosis affecting all muscles of the limbs, neck, and face. Note the flexion in the upper extremities and extension of the lower extremities.

- Il **Parkinson** determina: paralisi (deficit di forza), deficit di coordinamento (cervelletto), deficit di velocità (nuclei della base), lentezza dei movimenti e amimia del volto. Questi deficit interessano i parkinsoniani scompensati, cioè quelli senza terapia; con la terapia migliorano, anche se dopo un po' di anni potrebbe non funzionare più. Il parkinsoniano deambula lentamente.



Concetto del + e del –

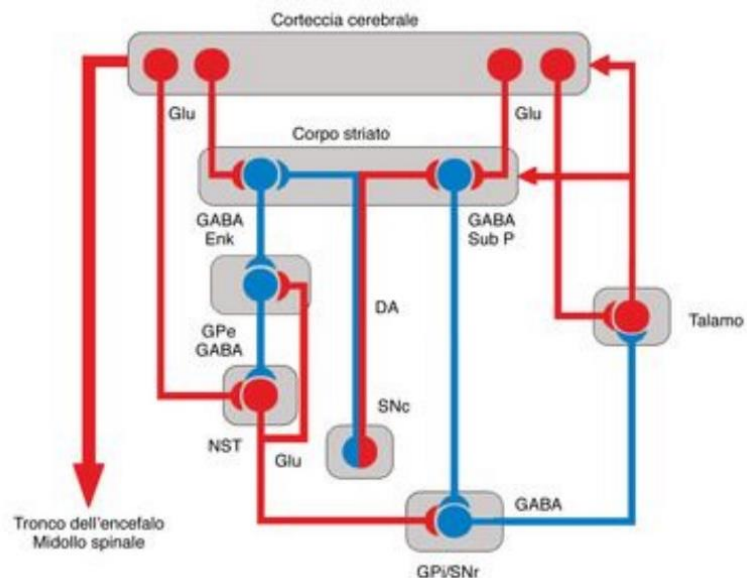
Il + e il – sono tutti relativi.

Questo è un circuito costituito da: corteccia cerebrale, corpo striato e sostanza nigra (SN) del mesencefalo, che è collegata allo striato.

Il colore **rosso** sta per **eccitatore**, mentre il colore **blu** sta per **inibitore**.

La via che va dallo striato all'uscita dal circuito è una **via diretta**.

L'**uscita** dal circuito (**GPI/SNr**) è rappresentata dal globo pallido interno e dalla sostanza nigra reticolare (SNr)



La **sostanza nigra** si divide in: sostanza nigra **compatta** e sostanza nigra **reticolare**. La sostanza nigra compatta corrisponde all'**ingresso** nel circuito, mentre la sostanza nigra reticolare (insieme al globo pallido interno) corrisponde all'**uscita** dal circuito. Quando si va dalla sostanza nigra allo striato si parte dalla sostanza nigra compatta (ingresso). Invece, quando si va dallo striato alla sostanza nigra, si esce dal circuito passando per la sostanza nigra reticolare e il globo pallido interno (uscita).

Questo è un dialogo tra il **cervello**, il **corpo striato** e il **talamo**.

Come si arriva al talamo?

Si arriva al talamo passando dalla porta di **uscita** rappresentata dalla **sostanza nigra reticolare** e dal **globo pallido interno**. Poi dal talamo si va al cervello.

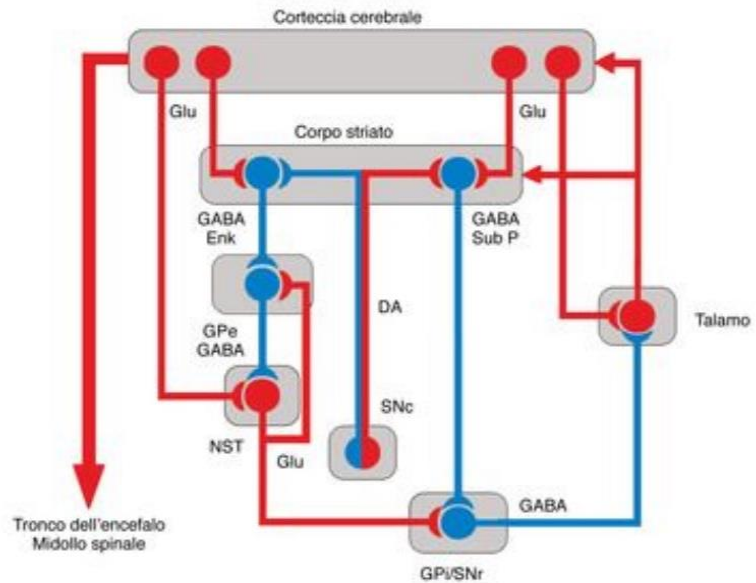
Questo circuito parte dal cervello, prosegue nello striato, passa dalla porta di **uscita**, arriva al talamo e rientra poi nel cervello. È un **riverberante**, come quasi tutti i circuiti.

Circuito che comporta assenza di movimento (via blu)

GABA è un **inibitore**.

Che si fa per inibire il movimento?

Si esce dal circuito passando per **GPi/SNr** e con il **GABA** si va ad inibire il talamo. Una volta inibito, il talamo non può eccitare la corteccia cerebrale. Tutto ciò comporta **assenza di movimento**. Il + e il – sono tutti relativi e ciò lo si può notare in questo circuito in cui si va ad inibire, con il **GABA**, un eccitatore, cioè il **talamo**.

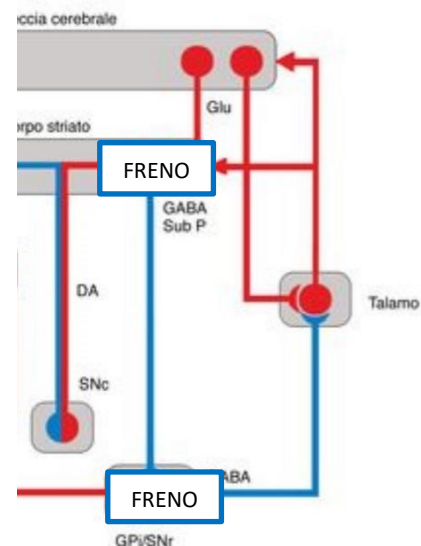


Ogni movimento vede l'attivazione di alcuni muscoli e l'inibizione di altri. Per cui si hanno: una via diretta (che permette il movimento) e una via indiretta (inibitrice del movimento). Si hanno un acceleratore e un freno.

Via diretta facilitatrice del movimento

Per rimuovere il freno che inibisce il talamo, si aggiunge un altro freno nel **corpo striato (GABA Sub P)**. Quest'ultimo inibisce l'altro freno del **GPi/SNr (GABA)** e il talamo torna ad eccitare la corteccia cerebrale. Questo è il meccanismo di **disinibizione**, che permette il movimento.

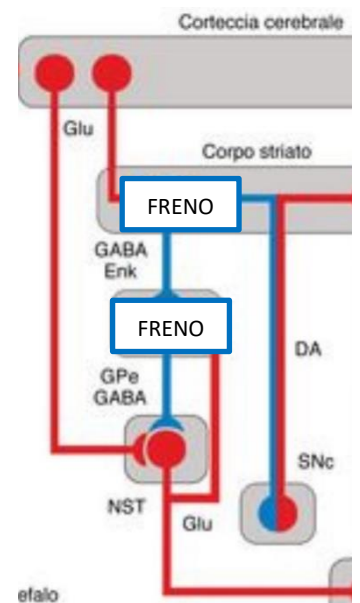
La corteccia cerebrale, attraverso il glutammato, eccita il freno **GABA Sub P** in modo che questo vada ad inibire l'altro freno (**GABA**). Se il freno **GABA Sub P** non viene eccitato dalla corteccia cerebrale, non funziona. Questa via si chiama **via diretta facilitatrice del movimento**, facilitatrice perché leva l'inibizione al talamo. Con la corteccia ci si muove ed essa è eccitata dal talamo. Tuttavia, se questo viene inibito, la corteccia non viene eccitata e di conseguenza non ci si muove.



Via indiretta che inibisce il movimento

Nella via indiretta che inibisce il movimento si passa dallo striato, dal globo pallido esterno e poi si arriva al nucleo subtalamico di Luys.

Il **nucleo subtalamico di Luys (NST)** è nucleo della base. Esso non è un freno, tuttavia è un **inibitore** del movimento perché quando è eccitato, eccita un freno e, dunque, il talamo non funziona. Il nucleo subtalamico di Luys viene eccitato con il meccanismo di **disinibizione**: un freno (**GABA/enk del corpo striato**) va ad inibire un altro freno (**GABA del globo pallido esterno GPe**), cioè quello che andrebbe ad inibire Luys.



La dopamina (DA) nasce dalla sostanza nigra compatta e nel **Parkinson** è deficitaria. Si ha un deficit di dopamina a livello dello striato.

Che cosa fa la dopamina a livello dello striato?

La dopamina (DA), come la corteccia, nella **via diretta del movimento** è eccitatrice, mentre nella **via indiretta inibitrice del movimento** è inibitrice.

Come fa la dopamina ad eccitare in una via e ad inibire nell'altra?

Avviene una modulazione da parte di **recettori**. Nella **via diretta** agisce il recettore **D1**, mentre nella **via indiretta** agisce il recettore **D2**.

I recettori **D1** eccitano e i recettori **D2** inibiscono.

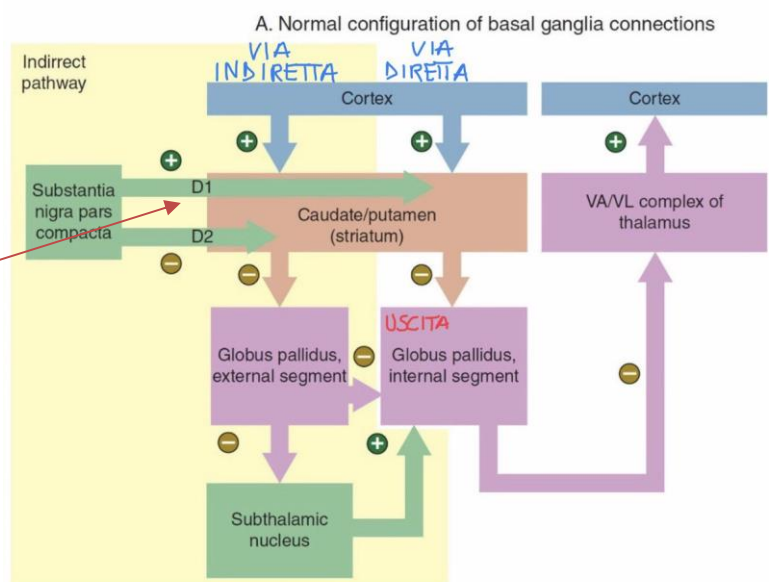
La **via diretta che facilita il movimento** è stimolata dalla corteccia e dalla dopamina. In questa via ci sono due **eccitatori**.

Nella **via indiretta che inibisce il movimento** la corteccia stimola l'inibizione del movimento, mentre la dopamina compie l'azione opposta, cioè facilita il movimento. In questa via ci sono un eccitatore e un inibitore. Tra i due vince l'**eccitatore** (la **corteccia**) perché è più potente del meccanismo di **disinibizione**. Dunque, questa via inibisce il movimento.

La **dopamina**, con le stesse **fibre nigrostriatali** che la producono, va in tutte e due le vie, sia nella **via diretta che facilita il movimento**, sia nella **via indiretta che inibisce il movimento**.

- La **via nigrostriatale**, che origina dalla parte compatta della sostanza grigia, determina una facilitazione del movimento nella **via diretta**
- Nella **via indiretta**, invece, la **via nigrostriatale**, determinerebbe una facilitazione del movimento, poiché però la dopamina è perdente rispetto alla corteccia quest'ultima va ad eccitare un freno gabaergico del corpo striato che permette l'inibizione il movimento.

Questa immagine riporta in maniera un po' più complicata il circuito già trattato. Nella **via diretta del movimento** la corteccia eccita (+) un freno, il quale va a inibire (-) un altro freno: **due freni consecutivi preceduti da un attivatore implicano attivazione**. Il recettore **D1**, come la corteccia, va ad eccitare il freno. Nella **via indiretta che inibisce il movimento** la corteccia eccita (+)



un freno che va a inibire (-) un altro freno, ma allo stesso tempo, il recettore **D2** inibisce (-) il freno. Ciò nonostante, **vince la corteccia** e il movimento viene inibito.

Parkinson e Huntington

Nel Parkinson si ha lentezza dei movimenti, dunque vince il freno in quanto la **dopamina** non è più prodotta (le vie **D1** e **D2** sono degenerate). La dopamina è un neurotrasmettitore essenziale per l'attività motoria. Essa, infatti, permette che i movimenti possano esplicarsi in maniera veloce ed armonica. Il parkinsoniano non ha un deficit di movimento, infatti si muove, ma molto lentamente perché la via dopaminergica (**D1 e D2 della SNc**) è degenerata. Dunque, il Parkinson è un **deficit dopaminergico**.

La **Corea di Huntington** è una malattia caratterizzata da movimenti involontari, bruschi e quasi a scatto, che possono verificarsi negli arti, nel viso e nel tronco (corea = danza)

Questo è il **nucleo striato**, dato dall'unione del putamen con il nucleo caudato.

La **Corea di Huntington** è un **deficit** che risale al **nucleo caudato** dove avviene la distruzione dei neuroni **GABAergici** e **encefalinerfici**

