

Fisiologia Speciale

Prof. D'Ausilio
13

1

SNA

2

SNA ed ipotalamo

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

3

SNA

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

4

Cannon

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

5

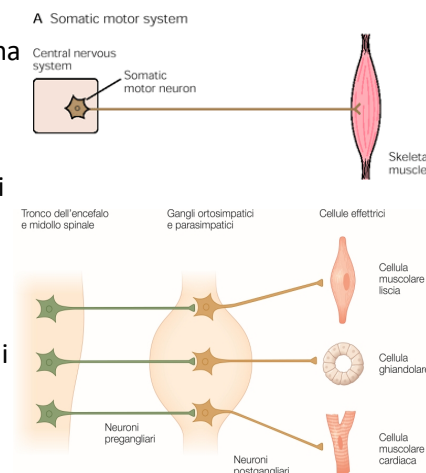
Ortosimpatico e parasimpatico

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

6

Motoneuroni del SNA

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



7

Innervazione tessuti bersaglio

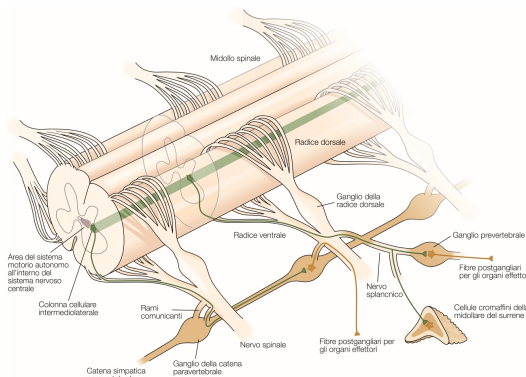
- L'innervazione dei tessuti bersaglio è diversa dalla giunzione neuromuscolare
- Non esistono regioni postsinaptiche specializzate
- La trasmissione sinaptica avviene a livello di numerosi siti lungo i rami terminali degli assoni
- I neuroni del SNA esercitano un controllo diffuso sui tessuti bersaglio,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

8

Efferenze ortosimpatiche

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

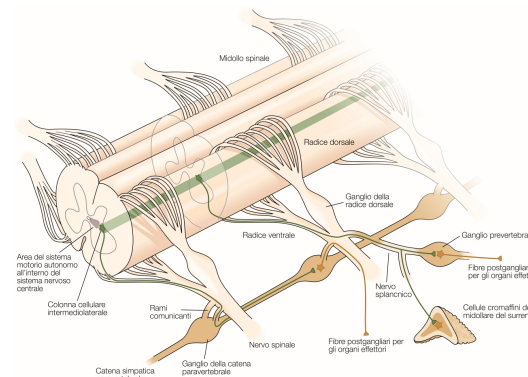
Gli assoni lasciano il midollo dalle radici ventrali decorrono inizialmente nei nervi spinali si separano proiettando ai gangli della catena simpatica



9

Efferenze ortosimpatiche

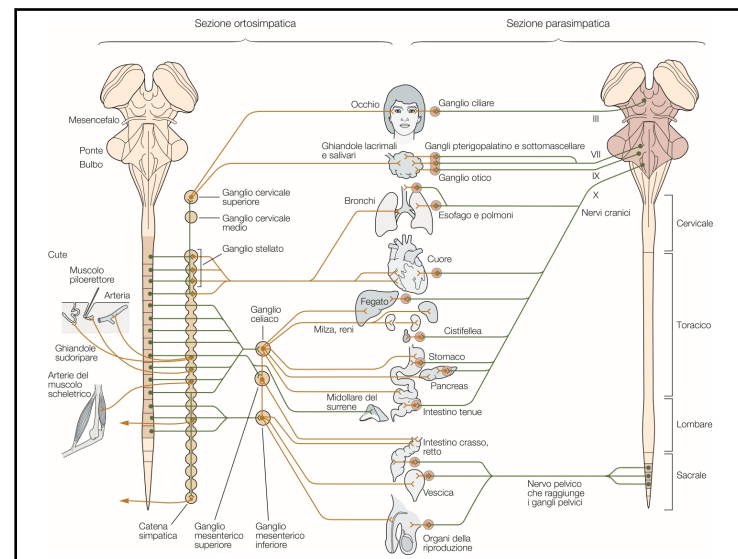
- Gli assoni sono mielinizzati di piccolo diametro, e prendono contatto con numerosi neuroni postgangliari (rapporto 1:10)
- Gli assoni postgangliari sono amielinici



10

Efferenze parasimpatiche

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



11

12

Sistema nervoso enterico

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

13

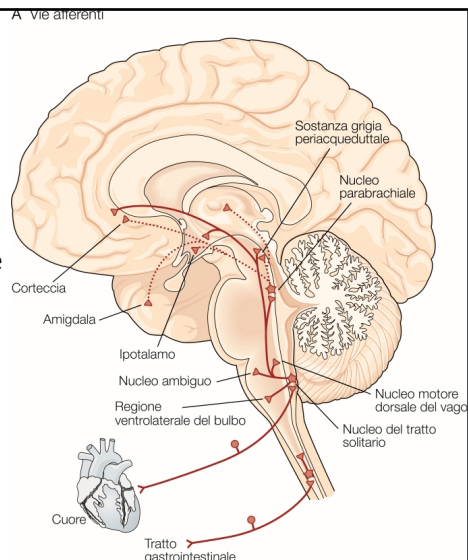
Neurotrasmettitori e recettori

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

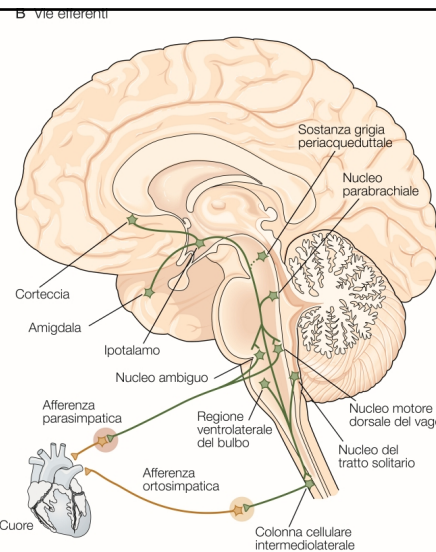
14

Afferenze al SNC

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



15



Efferenze dal SNC

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

16

Ipotalamo

17

Ipotalamo

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

18

Ipotalamo

- *Regola la pressione arteriosa e la composizione elettrolitica dell'organismo* - > mediante il controllo dell'assunzione di liquidi, mantenimento osmolalità del sangue e il tono vasomotore
- *Regola la temperatura corporea* - > attraverso la termogenesi metabolica o la ricerca di ambienti più caldi o freddi
- *Controlla il metabolismo energetico* - > regolando l'assunzione di cibo e la digestione
- *Regola l'attività riproduttiva* - > attraverso il controllo ormonale dell'accoppiamento, della gravidanza e dell'allattamento
- *Controlla le risposte di emergenza allo stress* - > regolando il flusso di sangue ai muscoli, la secrezione di ormoni da parte della midollare del surrene

19

Tre meccanismi

- L'ipotalamo ha accesso a informazioni sensitive provenienti da tutto il corpo
- Confronta le informazioni sensitive con i valori di riferimento
- Rileva le deviazioni dal valore di riferimento ed induce la modificazione di una serie di risposte viscerali, endocrine e comportamentali per ristabilire l'omeostasi

20

Neuroni parvicellulari

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

The diagram illustrates the anatomical and functional connection between the hypothalamus and the pituitary gland. It shows the infundibular stalk (peduncolo ipofisario) with the median eminence (eminenza mediana) at the base of the hypothalamus. The superior infundibular artery (arteria ipofisaria superiore) and the inferior infundibular artery (arteria ipofisaria inferiore) are shown. The long portal vessels (vasi portali lunghi) connect the hypothalamus to the anterior pituitary (adenohypophysis), while the short portal vessels (vasi portali brevi) connect to the posterior pituitary (neurohypophysis).

25

Emozioni

26

The flowchart details the neural pathway for emotional responses. It starts with external stimuli (Stimoli emozionali) entering through sensory systems (Sistemi sensoriali). These signals are processed by systems that elaborate emotions (Sistemi che elaborano le emozioni) in the hypothalamus and brainstem (Ipotalamo e tronco dell'encefalo). The signal then travels through the spinal cord and autonomic ganglia (Midollo spinale e gangli del sistema autonomo) to effector cells (Cellule effettrici). The resulting responses (Risposte emozionali) include skeletal muscle activity (Muscolo scheletrico) leading to behavior (Comportamento), smooth muscle activity (Muscolatura liscia o cardiaca) affecting the autonomic system (Attività del sistema autonomo), and endocrine gland activity (Ghiandola endocrina) leading to hormone release (Rilascio di ormoni).

Controllo neurale delle risposte emozionali a stimoli esterni

27

Emozioni e sentimenti

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

The flowchart illustrates the neural model of emotion. It shows a stimulus entering a system with 'Filtering and evaluation' and 'Effector level' components. The stimulus is processed by 'Neocortical processing' and 'Subneocortical processing'. The output of this processing goes to 'Skeletomotor and autonomic control systems', which then leads to the 'Periphery'.

28

4 problemi

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

29

Componenti periferiche delle emozioni

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

30

Teorie delle emozioni

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

31

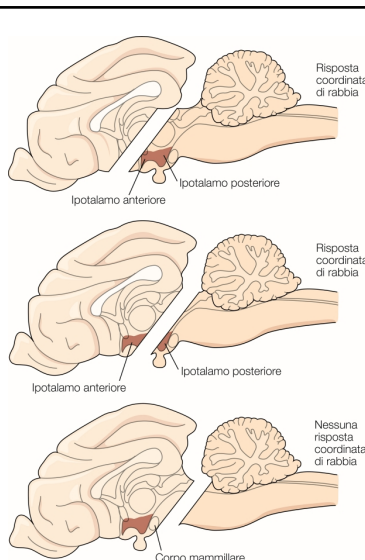
James-lange

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

32

Cannon-Bard

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



33

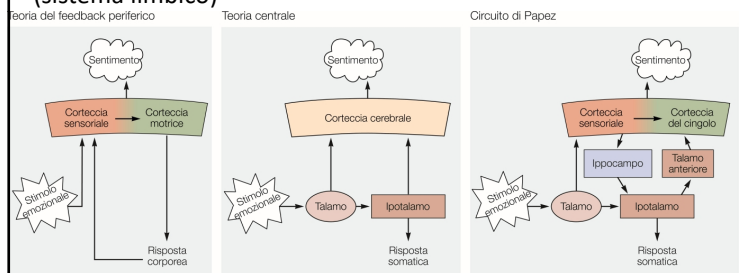
Shachter / Damasio

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

34

Componenti centrali e periferiche

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



35

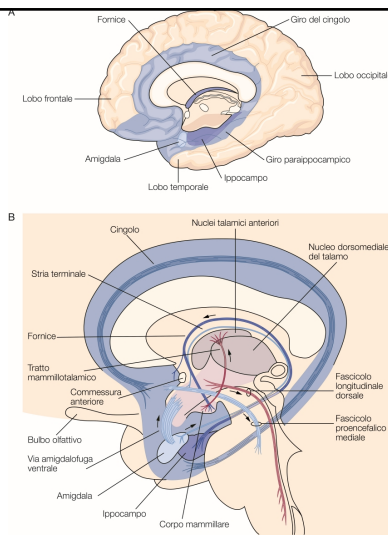
Ipotalamo

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

36

Sistema limbico

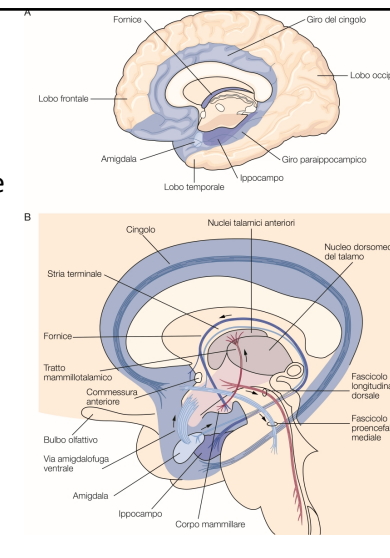
- Il lobo limbico è costituito da una serie di formazioni corticali filogeneticamente primitive disposte ad anello intorno al tronco dell'encefalo
- Comprende il giro del cingolo, il giro paraippocampico e la formazione dell'ippocampo (giro dentato e subiculum)



37

Sistema limbico

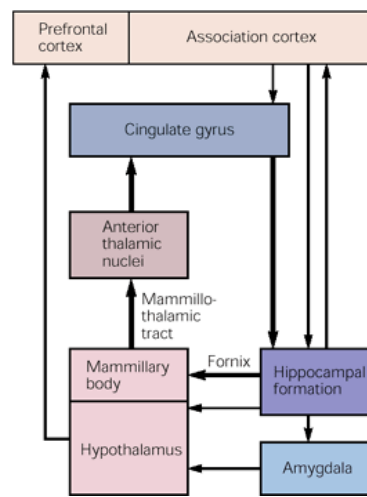
- Gli stimoli che hanno un significato emozionale vengono ritrasmessi anche alla corteccia cerebrale
 - Direttamente dagli organi periferici
 - Indirettamente dall'ipotalamo e dall'amigdala
- Papez nel 1937 ipotizzò il coinvolgimento del lobo limbico



38

Circuito di Papez

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



39

Lesioni

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

40

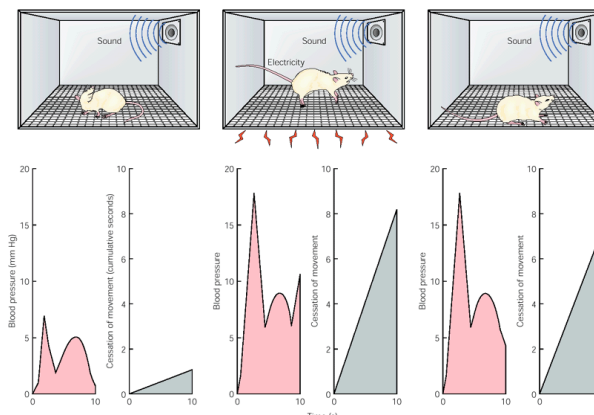
Amigdala

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

41

Apprendimento risposte emozionali

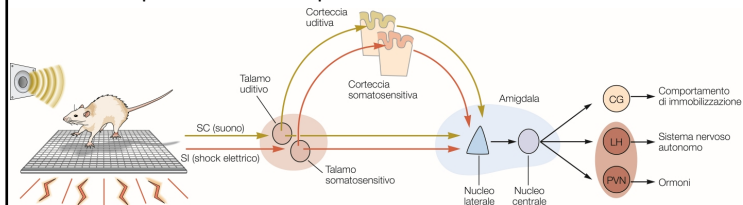
- L'amigdala media le risposte emozionali sia innate che apprese
- Le risposte apprese sono state studiate tramite condizionamento classico della paura



42

Via diretta ed indiretta

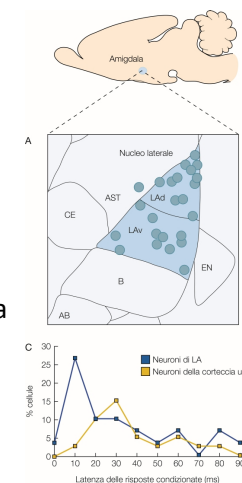
- Le informazioni sensoriali associate alla paura possono raggiungere l'amigdala attraverso le proiezioni corticali o più velocemente per il tramite del talamo
- La via talamica è più veloce
- Lesione dell'amigdala abolisce le risposte apprese di paura
 - CG: sostanza grigia periacqueduttale; LH: ipotalamo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



43

Amigdala laterale

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



44

Ruolo funzionale dell'amigdala

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

45

Ruolo funzionale dell'amigdala

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

46

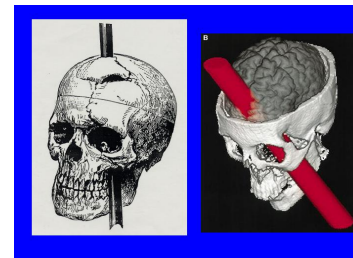
Corteccia frontale, del cingolo e paraippocampica

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

47

Lesione frontale

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



48

Motivazione ed assuefazione

49

Motivazione

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

50

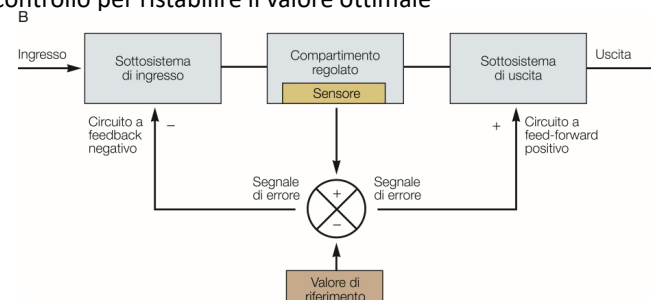
Stati impulsivi

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

51

Logica del servomeccanismo

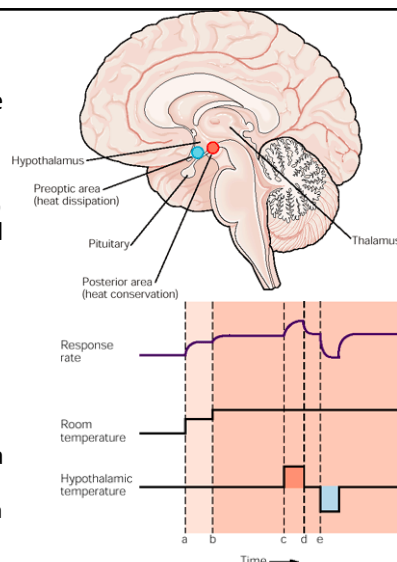
- Gli stati impulsivi sono casi particolari di stati motivazionali semplici che seguono una logica analoga a quella dei sistemi servocontrollati
- I servomeccanismi mantengono una variabile da controllare entro una certa gamma di valori
- La misurazione di uno stato, e il calcolo dell'errore rispetto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



52

Termoregolazione

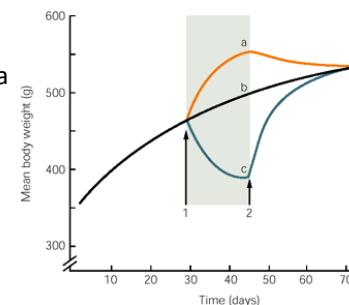
- La termoregolazione dipende da termocettori periferici situati in tutto il corpo e termocettori centrali nell'ipotalamo, che misurano la temperatura del sangue ed integrano tutte queste informazioni
- L'ipotalamo anteriore media l'abbassamento della temperatura
 - La sua stimolazione induce vasodilatazione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



53

Comportamento nutritivo

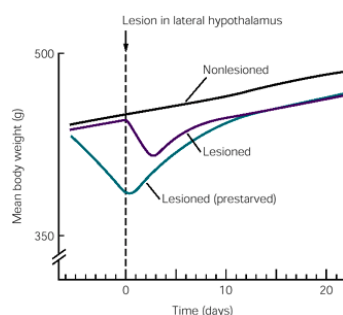
- Anche il peso corporeo va incontro a meccanismi analoghi di regolazione
- Il valore di riferimento però varia nel tempo in funzione di molti fattori
- L'assunzione di cibo è sotto il controllo dell'ipotalamo
 - La lesione della regione ventromediale (centro della sazietà) produce iperfagia e grave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



54

Comportamento nutritivo

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



55

Assunzione di liquidi

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

56

Regolazione comportamenti motivati

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

57

I circuiti della ricompensa

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

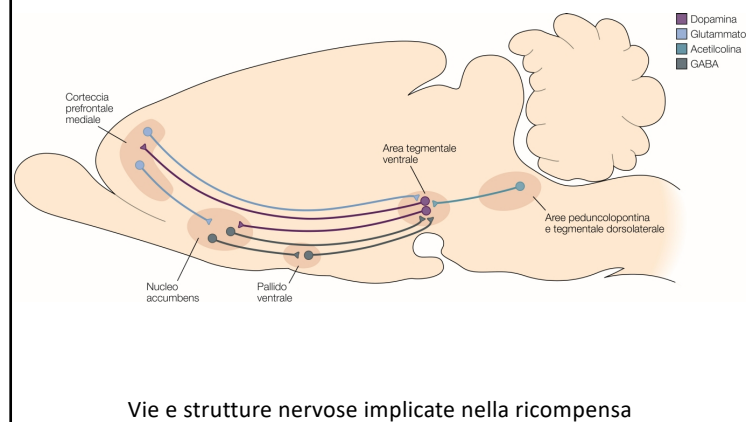
58

Sistemi dopaminergici nel rinforzo

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

59

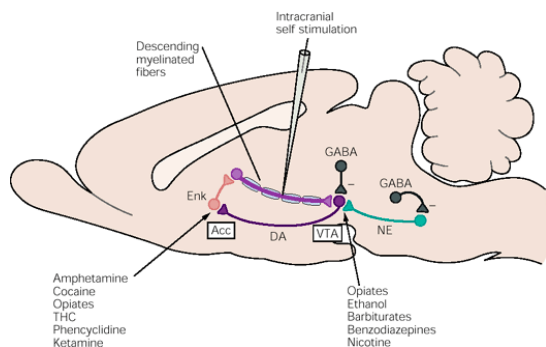
Circuito della ricompensa nel ratto



60

Circuito della ricompensa nel ratto

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



61

Attività neuroni dopaminergici

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

62

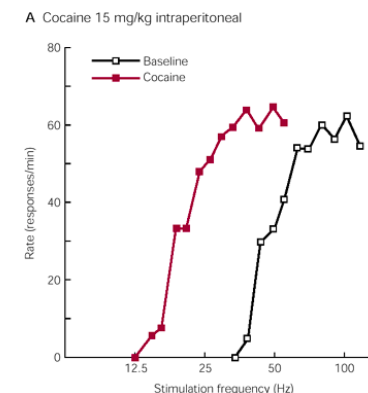
Tossicodipendenze

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

63

Cocaina

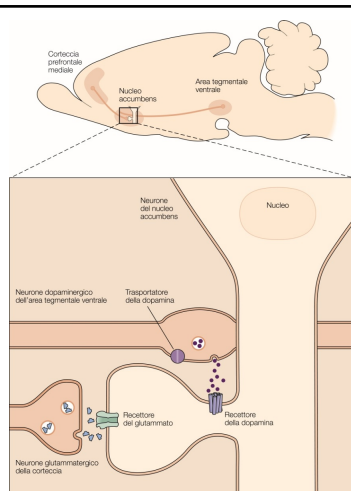
- Dopo il trattamento con cocaina gli animali si autostimolavano a frequenze che normalmente sarebbero inefficaci
- Questa sostanza sembra potenziare l'effetto della stimolazione cerebrale



64

Glutammato e dopamina

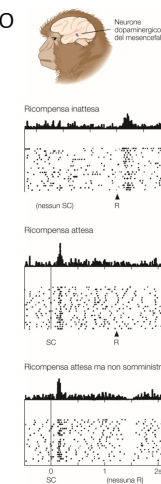
- La dopamina e il glutammato interagiscono a livello dei neuroni spinosi intermedi del nucleo accumbens
- Neuroni glutamatergici trasmettono info sensorimotorie dalla corteccia cerebrale
- Neuroni dopaminergici trasmettono info legate al rinforzo, dall'area tegmentale ventrale



65

Effetti della dopamina sul comportamento

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



66

Meccanismi delle tossicodipendenze

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

67