

Lezione 12

Sostanza reticolare. Sonno. Riflessi viscerali. Cervelletto (conformazione esterna, suddivisione funzionale, struttura e connessioni). Lesioni Cerebellari.

LA SOSTANZA RETICOLARE

Possiamo suddividere il **SN** in 3 sistemi:

- Sistema viscerale e del movimento automatico (caratteristico dei rettili);
- Sistema limbico (caratteristico degli animali macrosomatici), relativo all'istinto ed alle emozioni;
- Sistema raziocinante (caratteristico dell'Uomo), che esercita un controllo sugli altri due.

La sostanza reticolare, il più interno dei sistemi nervosi e filogeneticamente il più antico, è formata da una serie di neuroni correlati alle funzioni viscerali e del movimento; è responsabile dello stato di coscienza ed anche del ritmo di veglia e di sonno. I neuroni che costituiscono la sostanza reticolare possono essere definiti, dal punto di vista istologico, **isodendritici**: hanno cioè folti dendriti di lunghezza più o meno uguale.

Nella sostanza reticolare possiamo individuare 3 zone:

- La zona mediana centrale, immersa nelle fibre che si incrociano, "**rafe**" (dal greco "cucitura"). Essa è costituita da alcuni nuclei principali: il "**magnus rafe nucleus**", che si trova nella parte bulbare del tronco encefalico; altri importanti nuclei sono quelli situati nella parte più alta del ponte e il nucleo situato attorno al **grigio** dell'acquedotto del Silvio, "**grigio periacquaduttale**". Quest'ultimo nucleo, regolato dai neuroni inibitori tenuti sotto controllo dall'ipotalamo, costituisce un centro regolatore per il magnus rafe nucleus e per i nuclei del ponte. Da ognuno di questi nuclei partono delle fibre ascendenti che vanno all'encefalo, altre discendenti dirette al midollo spinale. Queste fibre, sia ascendenti che discendenti, contengono **serotonina** (la cui carenza è responsabile della **depressione**, malattia attualmente molto diffusa), che regola il passaggio del dolore e si portano a tutte le aree della corteccia cerebrale. I neuriti di questa via vanno agli interneuroni della sostanza gelatinosa del Rolando.
- La zona paramediana (o mediale). È una zona a funzione motrice, intercalata lungo il sistema delle vie extrapiramidali, costituita da cellule isodendritiche molto grosse. Dai nuclei della zona mediale del ponte partono i fasci reticolo-spinali anteriori, che agiscono sui muscoli estensori; dai nuclei posti nel midollo

allungato partono i fasci reticolo-spinali laterali, che agiscono sui muscoli flessori.

- La zona laterale. È una zona sensitiva formata da cellule isodendritiche molto piccole, contenenti **acetilcolina**, in rapporto anche con la funzione del risveglio. Riceve impulsi da tutti i sistemi sensitivi, compresi quelli della sensibilità speciale. Gli impulsi si recano ai nuclei intralaminari del talamo e da qui raggiungono i centri di regolazione limbica della corteccia.

Nella sostanza reticolare, a livello del ponte e del bulbo, vi sono anche i **centri di regolazione viscerale**, estremamente importanti, disseminati intorno ai nuclei somatici del tronco encefalico. Questi nuclei vanno a costituire i "**nuclei del centro vitale del Flourens**"; per la sopravvivenza è necessaria la perfetta funzionalità di questi nuclei, che sovrintendono, per esempio, alle funzioni respiratorie. Si può sopravvivere in stato di incoscienza, come nel caso del "**coma depassè**", in cui vi è la perdita completa anche delle funzioni vegetative, solo se questi nuclei persistono; la sopravvivenza è però affidata a tecniche di respirazione artificiale.

IL SONNO

Il sonno eterodosso venne studiato e anche descritto per la prima volta negli anni '50. È una condizione periodica di sospensione, più o meno completa della coscienza, che permette il ripristino dell'efficienza fisica e, nell'uomo, anche di quella psichica. Questo fenomeno è controllato dai nuclei del rafe, che contengono **serotonina**, dai nuclei del "locus coeruleus", che contengono **noradrenalina** e dai nuclei del ponte, che contengono **acetilcolina**. Il sonno dura in media 7-8 ore ed è costituito da diversi cicli (5-6), suddivisi in 4 fasi (in totale 80-90 minuti) di sonno ortodosso e di una (15-20 minuti) di sonno eterodosso (REM).

- **I fase**: è quella dell'addormentamento, dura circa 10 minuti ed è presente solo nel primo ciclo.
- **II fase**: è la fase del sonno normale o "ortodosso", in cui i fenomeni reattivi si indeboliscono, il soggetto diventa inconscio e le funzioni sensoriali sono attenuate (nell'elettroencefalogramma compaiono onde lente).
- **III e IV fase**: del sonno profondo, in cui si hanno fenomeni di **sonnambulismo**. In queste fasi si ha un rilassamento muscolare associato ad un respiro regolare (nell'elettroencefalogramma compaiono onde lunghe e morbide a fuso).
- **Fase "REM"** (dall'inglese "Rapid Eyes Movement") o sonno eterodosso. Si hanno veloci movimenti sottopalpebrali degli occhi, una perdita completa del tono muscolare, un aumento della pressione arteriosa (se si verifica la morte di un soggetto anziano durante il sonno, avviene proprio in questa fase) e

fenomeni di erezione. Questa fase, in cui si sogna, ha una durata media 10-15 minuti; nei bambini e negli animali carnivori è più lunga, negli individui stressati (specie per una attività intellettuale) la sua durata è limitata fortemente e negli animali erbivori è minima (pochi secondi). Questa fase è inoltre molto importante per l'immagazzinamento dei ricordi, grazie all'azione dell'ippocampo. Dal sonno REM si passa poi, di nuovo, al sonno ortodosso (II fase).

- Vi è infine, un'ultima breve fase, quella che precede il risveglio, in cui i sogni vengono cancellati.

Durante il sonno, negli animali sono attivi i nuclei noradrenergici e serotoninergici, nell'uomo invece l'attività di tali nuclei cessa completamente prima del sonno, mentre diventano attivi i nuclei contenenti acetilcolina. Durante il sonno dalla serotonina, che va incontro a metabolismo, vengono prodotte delle sostanze **ipnogene**.

RIFLESSI VISCERALI

La regolazione dell'attività cardiaca e della pressione arteriosa

Per **riflesso del seno carotideo** si intende un rallentamento della frequenza cardiaca, vasodilatazione e caduta della pressione sanguigna, legata a stimolazione vagale per l'aumento della pressione arteriosa all'interno del seno carotideo; al contrario una caduta della pressione nel seno carotideo può causare un aumento della frequenza cardiaca, vasocostrizione ed un incremento riflesso della pressione sanguigna mediato dal sistema simpatico. Il seno carotideo presenta terminazioni nervose che, se stimolate, mandano impulsi al ganglio viscerale del nervo glosso-faringeo (ganglio petroso), quindi al nucleo del fascicolo solitario ed infine si scaricano nel nucleo motore dorsale del vago (che regola l'attività cardiaca). Nello stesso tempo però vengono repressi, attraverso degli inibitori, i **centri ortosimpatici**. Dai nuclei che regolano l'attività dell'ortosimpatico partono fibre che terminano nel midollo spinale, da cui partono le fibre comunicanti bianche, la quali giungono ai gangli laterovertebrali. Da qui partono le fibre postgangliari che vanno ai vasi periferici e ne riducono lo stato tonico di contrazione: si ha in questo modo vasodilatazione, con diminuzione della resistenza arteriosa periferica.

La regolazione del dolore

Il meccanismo di regolazione del dolore è mediato dalla sostanza reticolare. Il dolore è modulato in diversi modi ed a diversi livelli, attraverso meccanismi di *gating* (dall'inglese gate=cancello): ci sono "**cancelli**" del dolore che si aprono e si chiudono; un cancello importante si trova nella sostanza gelatinosa. Le fibre che entrano nel corno posteriore del midollo spinale e formano il **fascicolo gracile** ed il **fascicolo cuneato**, danno dei rami collaterali che prendono contatto con un interneurone. Da questo interneurone, parte un collaterale che va sulla terminazione della fibra e che trasporta la sensibilità dolorifica verso

la cellula del nucleo proprio; un altro collaterale invece va direttamente sulla cellula del nucleo proprio. Quando gli impulsi passano nel fascicolo gracile o cuneato, i collaterali di queste fibre, agendo sull'interneurone, bloccano la possibilità della fibra del dolore di eccitare il nucleo del corno posteriore del midollo spinale (od il nucleo della radice discendente del trigemino). Quindi la sensibilità dolorifica non può più passare, in quanto gli impulsi delle vie ascendenti impediscono che la fibra del dolore ecciti la fibra del nucleo proprio o quello della radice discendente del V. Questo tipo di "cancello" è usato dai fisioterapisti: quando eseguono la stimolazione transcutanea, ponendo degli elettrodi ai lati della colonna vertebrale, essi stimolano le fibre della **sensibilità tattile epicritica**, in modo tale che venga bloccato il passaggio della sensibilità dolorifica al livello del nucleo. Nella medicina alternativa vi sono altri metodi per la regolazione del dolore, come nell'agopuntura, che utilizzano meccanismi simili.

Un altro meccanismo di regolazione del dolore riguarda fibre discendenti serotoninergiche, che provengono dai nuclei del rafe e bloccano in modo presinaptico le sinapsi della fibra dolorifica verso la cellula nucleare. Altre fibre che bloccano il dolore sono quelle noradrenergiche provenienti dal locus coeruleus del ponte che, in situazione di stress, bloccano temporaneamente il neurone del nucleo proprio del midollo spinale

Vi sono altri meccanismi di **gate** anche a livello dell'ipotalamo: dall'ipotalamo partono delle fibre che mettono sotto controllo i **neuroni encefalinergici**, i quali inibiscono l'attività del nucleo che si trova attorno all'acquedotto del Silvio. Questo **nucleo periacquaduttale** stimola il **magnus rafe nucleus**, permettendo al meccanismo del "cancello" di manifestarsi nella sua interezza.

IL CERVELLETTO

Conformazione esterna del cervelletto

Il cervelletto è un organo impari e simmetrico, che costituisce la parte dorsale del tronco encefalico ed occupa la fossa cranica posteriore; è situato posteriormente al midollo allungato e al ponte ed è delimitato ventralmente dal IV ventricolo. È collegato al tronco encefalico da 3 paia di peduncoli: i **peduncoli cerebellari inferiori**, che si dirigono alla faccia posteriore del bulbo, i **peduncoli cerebellari medi** che si dirigono al ponte, i **peduncoli cerebellari superiori** che vanno verso il tetto del mesencefalo. Dal punto di vista macroscopico il cervelletto può essere paragonato ad una **farfalla**, sono infatti distinguibili una parte centrale ed allungata, detta **verme** e 2 parti laterali molto più sviluppate, chiamate **emisferi cerebellari** (che corrispondono alle ali dell'ipotetica farfalla); sono inoltre presenti in avanti 2 piccole formazioni, una per lato, denominate **flocculi**. Nel cervelletto possiamo distinguere: una parte inferiore, caratterizzata dalla presenza di una profonda fessura lungo la linea sagittale, la **vallecula del Reil**, una parte superiore, dove si individua un rilievo

mediano detto **verme superiore** ed una parte laterale, costituita dall'estensione dei 2 **emisferi cerebellari**. Ricordiamo inoltre le **tonsille cerebellari**, poste infero-medialmente; in caso di tumore della fossa cranica posteriore, le tonsille possono essere spinte contro il bulbo verso il forame occipitale, causando gravi problemi. La superficie del cervelletto è percorsa trasversalmente dai **solchi cerebellari**, che possono avere diverse profondità: i solchi meno profondi separano tra di loro le **lamelle cerebellari**, quelli profondi circoscrivono gruppi di lamelle (**lamine**) e quelli più profondi delimitano i **lobuli** del cervelletto. Il più profondo tra i solchi cerebellari è detto **grande solco circonfrenziale** che divide, fra l'altro, il verme superiore dal verme inferiore. Un altro importante solco è il **solco primario o anteriore**, così chiamato perché è il primo solco che compare durante lo sviluppo del cervelletto.

Ripartizione funzionale del cervelletto

Nel cervelletto possiamo distinguere 3 zone funzionalmente differenti fra loro:

- ❖ Il **paleocerebello** o **spinocerebello** o **somato cerebello**, è la parte del cervelletto che si estende davanti alla **fessura prima** (o **solco primario**) e si prolunga in una zona cospicua del verme; è quella porzione filogeneticamente antica che si connette al midollo spinale. Il paleocerebello è il centro regolatore del tono muscolare e della postura.
- ❖ Il **vestibolocerebello** o **archicerebello** è la porzione più antica del cervelletto ed è costituito dal **nodulo** (estremità anteriore del verme inferiore) e dai **floculi**. È connesso con i nuclei vestibolari, a loro volta in rapporto con i recettori del senso statico e dinamico dell'orecchio interno (equilibrio).
- ❖ Il **neocerebello** o **corticocerebello** o **cervelletto medio**, è costituito da gran parte dei lobi laterali e da una piccola parte del verme. È connesso alla corteccia cerebrale attraverso la via cortico-ponto-cerebellare. È il centro regolatore dei movimenti volontari e automatici.

Costituzione interna del cervelletto

Internamente il cervelletto è costituito da 2 zone: **la corteccia (sostanza grigia)** e la **sostanza bianca**, all'interno della quale troviamo alcune formazioni di sostanza grigia che costituiscono i **nuclei** del cervelletto. La corteccia cerebellare è divisa in 3 strati: **strato centrale**, **strato molecolare** e **strato dei granuli**. Lo strato centrale è formato principalmente dalle **cellule del Purkinje**, infatti i pirenofori di queste cellule sono allineati a costituire una regolare fila a metà circa della corteccia, in superficie ai pirenofori di queste cellule si estende lo strato molecolare, mentre in profondità si trova lo strato dei granuli.

Le cellule di Purkinje dello strato centrale hanno un pirenoforo molto grande (40 μ), da

cui si dipartono alcuni dendriti che salgono verso lo strato molecolare più esterno, con fitte ramificazioni di tipo spinoso, paragonabili al cespuglio di un rovo disposto secondo l'asse frontale della lamella; queste cellule emettono anche un lungo neurite mielinico che fa capo ai nuclei del cervelletto stesso ed utilizza come mediatore chimico il **GABA** (acido gamma-amino-butyrico, con funzioni inibitorie). I dendriti di queste cellule sono orientati sempre parallelamente alla sezione frontale, perciò, se osserviamo la lamella nella sezione longitudinale, vediamo solo i corpi delle cellule del Purkinje e l'origine del neurite, mentre non si vedono le diramazioni laterali dei dendriti.

Lo strato granulare più interno è costituito da cellule piccolissime (3-4 μ) chiamate **granuli**. Dai pirenofori di queste cellule partono dei dendriti ramificati a "**zampa di insetto**" e un neurite amielinico che raggiunge lo strato molecolare, dove si divide a T, dando luogo a **fibre parallele**. La funzione di queste fibre parallele all'asse longitudinale della lamella, è quella di connettere diverse cellule del Purkinje, amplificando gli stimoli eccitatori che arrivano a queste cellule. Ai granuli giungono le **fibre muschiose**, che sono fibre afferenti provenienti da tutte le aree non olivari del tronco encefalico. Tali fibre hanno numerose terminazioni che prendono contatto coi dendriti dei granuli, formando una sinapsi (denominata **glomerulo cerebellare**). Dai granuli, come si è detto, si originano i neuriti che formano le fibre parallele all'asse longitudinale della lamella (è la stessa configurazione dei fili dei pali del telegrafo), che fanno sinapsi sui dendriti delle cellule di Purkinje utilizzando come mediatore chimico il **glutammato**. Le fibre muschiose, attraverso varie ramificazioni, possono raggiungere un'enorme distribuzione dello stimolo, che può arrivare anche a 20.000 cellule del Purkinje per volta.

Lo strato molecolare o strato esterno è costituito da 2 tipi di cellule: le **cellule stellate**, poste nella parte più superficiale dello strato molecolare ed il cui neurite si ramifica in rapporto con i dendriti delle cellule del Purkinje e le **cellule dei canestri** (o **stellate interne**) che occupano la parte più profonda dello strato molecolare, caratterizzate da un lungo assone che decorre parallelamente all'asse frontale della lamella. Al livello della sinapsi tra granulo e terminazione della cellula muschiosa (glomerulo cerebellare) vi è la **cellula di Golgi**. Le cellule stellate, quelle dei canestri e le cellule di Golgi sono di **tipo inibitorio** e fanno in modo che l'impulso passi solo quando è molto intenso. Bisogna inoltre ricordare le **fibre rampicanti**, che sono tra le principali fibre afferenti del cervelletto. Queste fibre, **eccitatorie**, sono in rapporto 1:1 con le cellule del Purkinje ed arrivano al cervelletto dall'oliva. La differenza sostanziale tra le fibre rampicanti e quelle muschiose è che lo stimolo delle prime è meno diffuso, ma più intenso rispetto allo stimolo delle altre. Le uniche efferenze che arrivano ai nuclei della sostanza bianca del cervelletto, partono dalle cellule del Purkinje, dove arrivano e vengono rielaborati gli impulsi che provengono da tutte le altre cellule della corteccia.

Il mediatore chimico (eccitatorio) delle fibre muscose e fibre parallele è il **glutammato**, quello (eccitatorio) delle fibre rampicanti è l'**aspartato**. Le cellule stellate, le cellule dei canestri, le cellule di Golgi e le cellule di Purkinje hanno invece come mediatore chimico (inibitorio) il **GABA**. Alla corteccia cerebellare giungono, infine, molte fibre **aminergiche** dalla sostanza reticolare del tronco encefalico.

Corpo midollare del cervelletto

I sistemi delle fibre afferenti del cervelletto formano il **corpo midollare** (detto anche "*albero della vita*") del cervelletto, posto nella parte centrale; queste fibre, destinate alla corteccia, vi giungono attraverso i peduncoli cerebellari. Per quanto riguarda le fibre efferenti, vanno ricordate le fibre che dalla corteccia arrivano ai nuclei del cervelletto e le fibre che originano dai nuclei e che escono dal cervelletto attraverso i peduncoli del cervelletto. Infine troviamo le **fibre arcuate** e le **fibre a ghirlanda**, che svolgono funzioni di associazione intracerebellare.

Nuclei del cervelletto

Sono situati nel corpo midollare del cervelletto e, procedendo dalla zona mediana verso quella laterale, sono quattro: il **nucleo del tetto**, dell'archicerebello, il **nucleo globoso** ed il **nucleo emboliforme**, del paleocerebello ed il **nucleo dentato** (o **oliva cerebellare**), del neocerebello, a parte la sua porzione mediale che appartiene al paleocerebello. I nuclei del cervelletto sono intercalati lungo le vie afferenti del cervelletto stesso, infatti ricevono le **fibre cortico-nucleari** (neuriti inibitori delle cellule del Purkinje) e da qui nascono poi fasci di fibre nervose che, percorrendo i peduncoli cerebellari, escono dal cervelletto.

LESIONI CEREBELLARI

Medullo blastoma: tumore cerebellare che colpisce l'archicerebello; ha sede nel verme cerebellare e nel pavimento del IV ventricolo, colpisce di regola bambini e adolescenti ed ha un rapido accrescimento, potendo disseminarsi nel liquor. Può essere curato con la radioterapia. Crea disturbi gravissimi all'equilibrio perché vengono colpiti i fasci vestibolari. È impossibile stare in piedi per atassia dei muscoli della colonna vertebrale.

Atassia cerebellare: (dal greco "atassia"=disordine) lesione del neocerebello caratterizzata da molti sintomi tipici del disordine del movimento. Si riscontrano nel paziente disturbi del tono muscolare ed un forte tremore, detto intenzionale perché, diversamente da quello **del Parkinson**, aumenta col movimento. Si ha anche **dismetria cerebellare** (quando al paziente viene chiesto di toccarsi il naso, non ci riesce perché è incapace di coordinare i movimenti). È inoltre impossibile compiere movimenti rapidi di prono-supinazione dell'avambraccio e della mano (**adiadococinèsi**) e si parla in modo esplosivo (a scatti).

Etilismo acuto: è una lesione temporanea al somatocerebello, il paziente presenta difficoltà nel parlare e nel camminare, infatti barcolla.

Nistagmo cerebellare: è un'oscillazione coniugata involontaria dei 2 bulbi oculari, più o meno rapida, in senso orizzontale, verticale o rotatorio, composto da una deviazione lenta degli occhi in una data direzione alla quale fa seguito immediatamente una reazione spasmodica, cioè un brusco movimento, di ritorno in senso inverso. A differenza del **nistagmo** definito regolare, dovuto a lesioni dell'apparato vestibolare e dei nervi oculomotori, quello cerebellare è definito irregolare, perché è un disturbo continuo.

I disturbi cerebellari sono in genere dovuti a lesioni della corteccia cerebellare, con la conseguente mancanza dell'azione regolatrice delle cellule di Purkinje sui nuclei centrali. Col tempo diminuiscono, probabilmente per l'azione vicariante dell'oliva bulbare. I disturbi cerebellari si evidenziano con un esame clinico detto **posturografia**.