



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



Dipartimento di
Scienze della vita



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Corso di FISILOGIA UMANA

a.a. 2025-26

NEUROFISIOLOGIA 2

Sistema Motorio III

Gangli della Base e Cervelletto

Lorenzo Cingolani
lcingolani@units.it

PROGRAMMA DETTAGLIATO

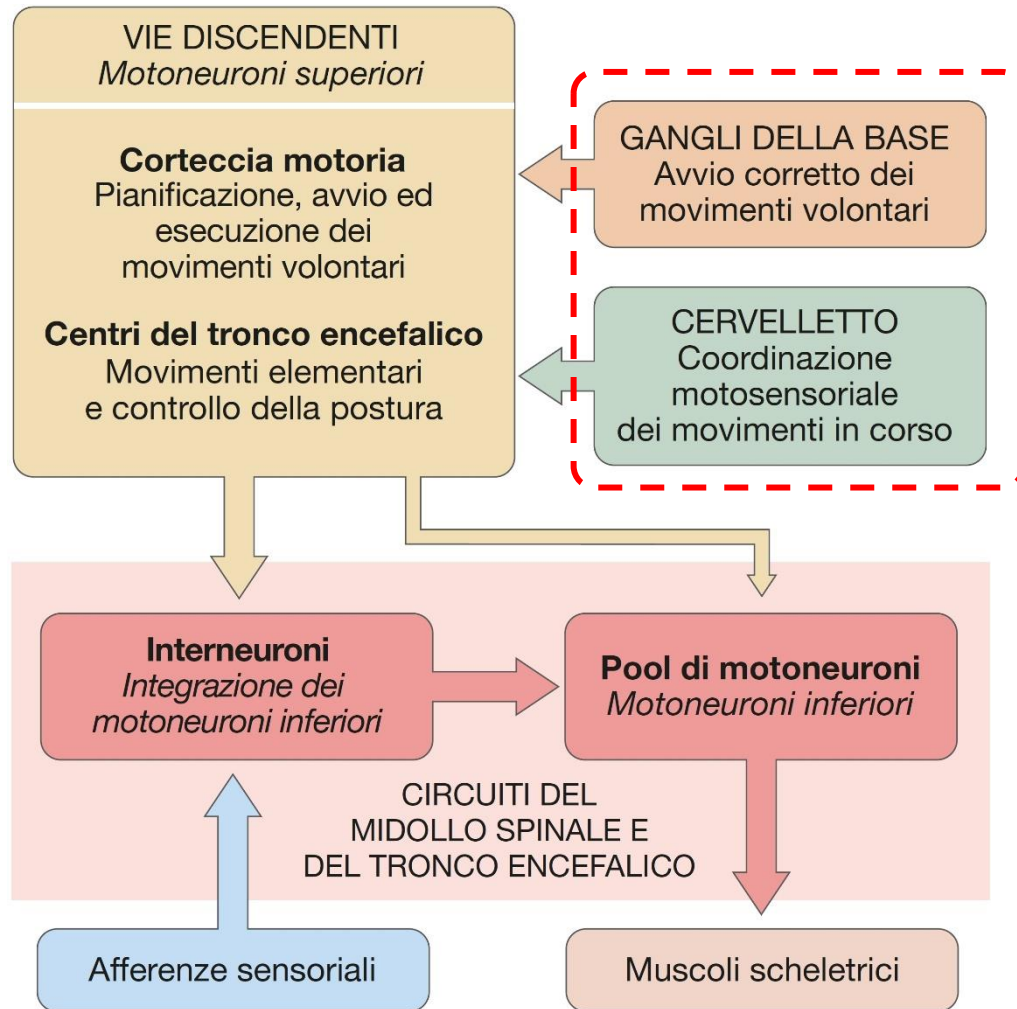
GANGLI DELLA BASE

- **Circuiti del caudato e del putamen**
- **Via diretta e indiretta**
- **Disordini ipocinetici e ipercinetici**
- **Circuiti motori e non motori dei gangli della base**

CERVELLETTA

- **Vie neurali afferenti:** Vie da aree del SNC e vie dalla periferia
- **Vie neurali efferenti**
- **Circuiti funzionali interni al cervelletto**
- **Controllo motorio:** Vestibolo-cerebello; Spino-cerebello; Cerebro-cerebello
- **Patologie cerebellari**

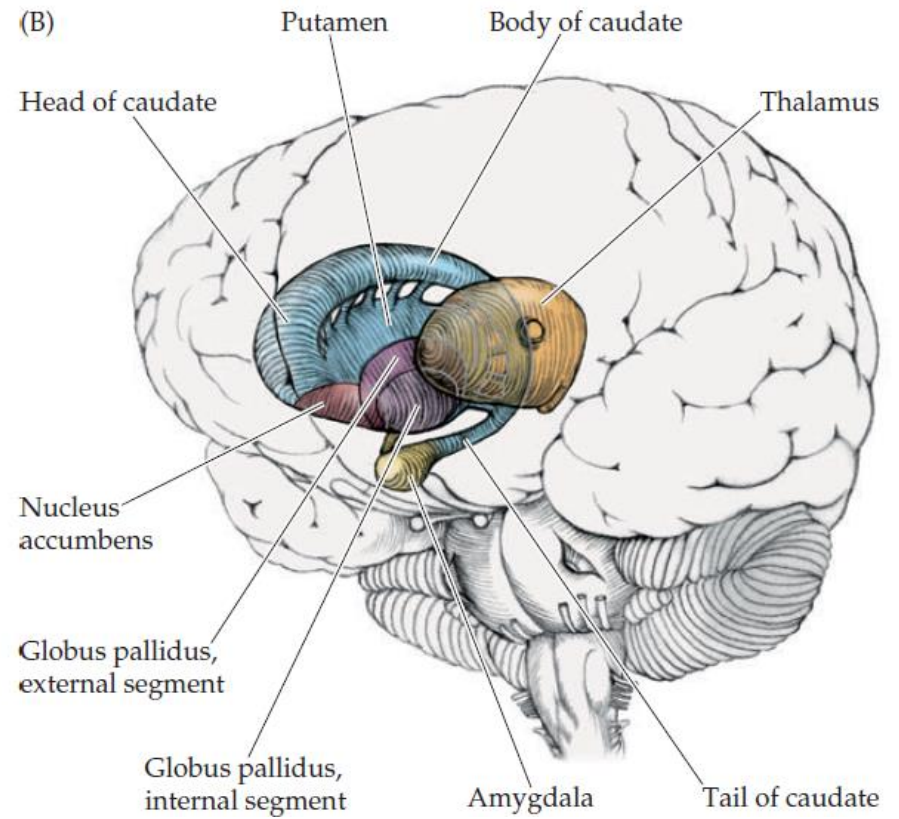
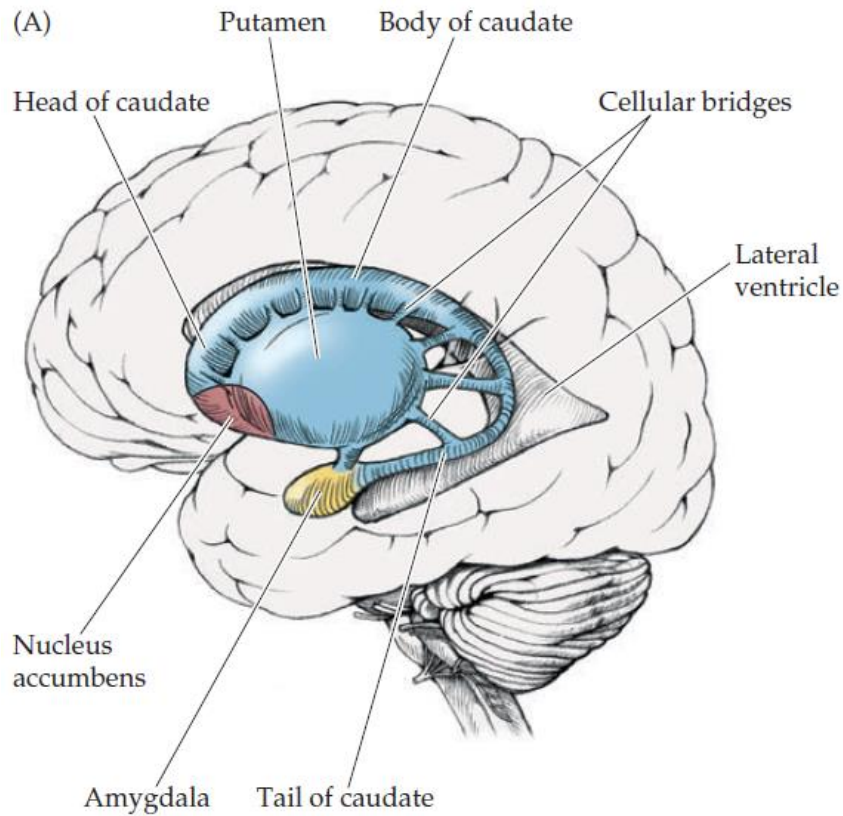
Organizzazione del sistema motorio



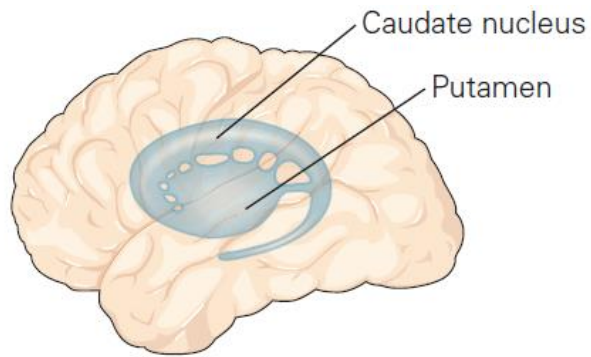
Il controllo del movimento avviene attraverso quattro vie principali:

- **Midollo spinale e circuiti del tronco encefalico**
Comprende i **motoneuroni inferiori** e interneuroni dei circuiti locali.
Questo sistema può generare movimenti riflessi in risposta a stimoli sensoriali, anche in assenza di controllo centrale.
- **Sistemi discendenti**
Comprendono i **motoneuroni superiori** nella **corteccia motoria, premotoria** e in **specifici nuclei del tronco encefalico**.
Proiettano soprattutto sugli interneuroni, solo in minima parte sui MN inferiori.
- **Gangli della base**
Inibiscono i MN superiori per impedire movimenti indesiderati e preparano i circuiti all'inizio dei movimenti voluti.
- **Cervelletto**
Corregge gli errori di movimento, confrontando i movimenti pianificati con quelli effettivamente eseguiti.

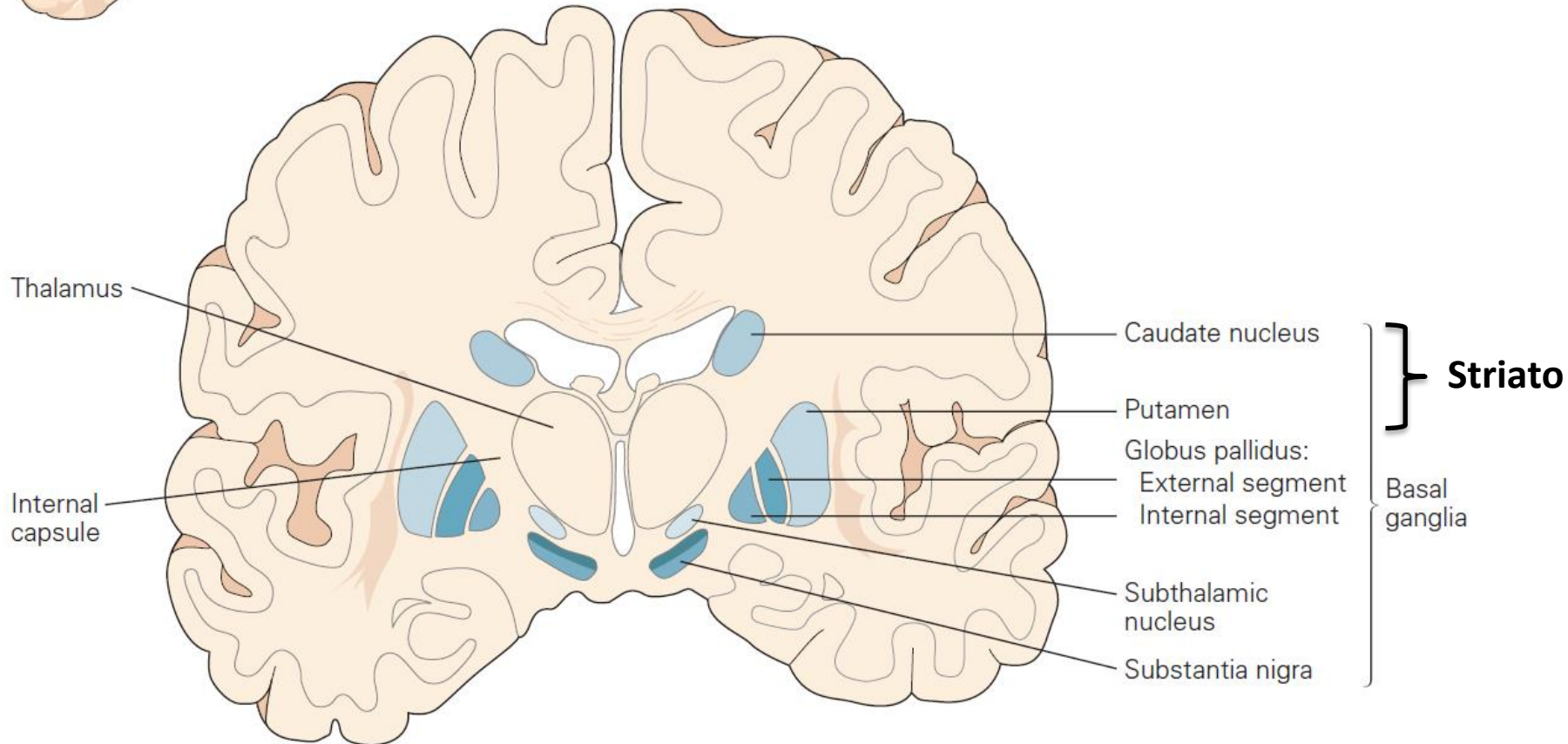
I gangli della base



I gangli della base

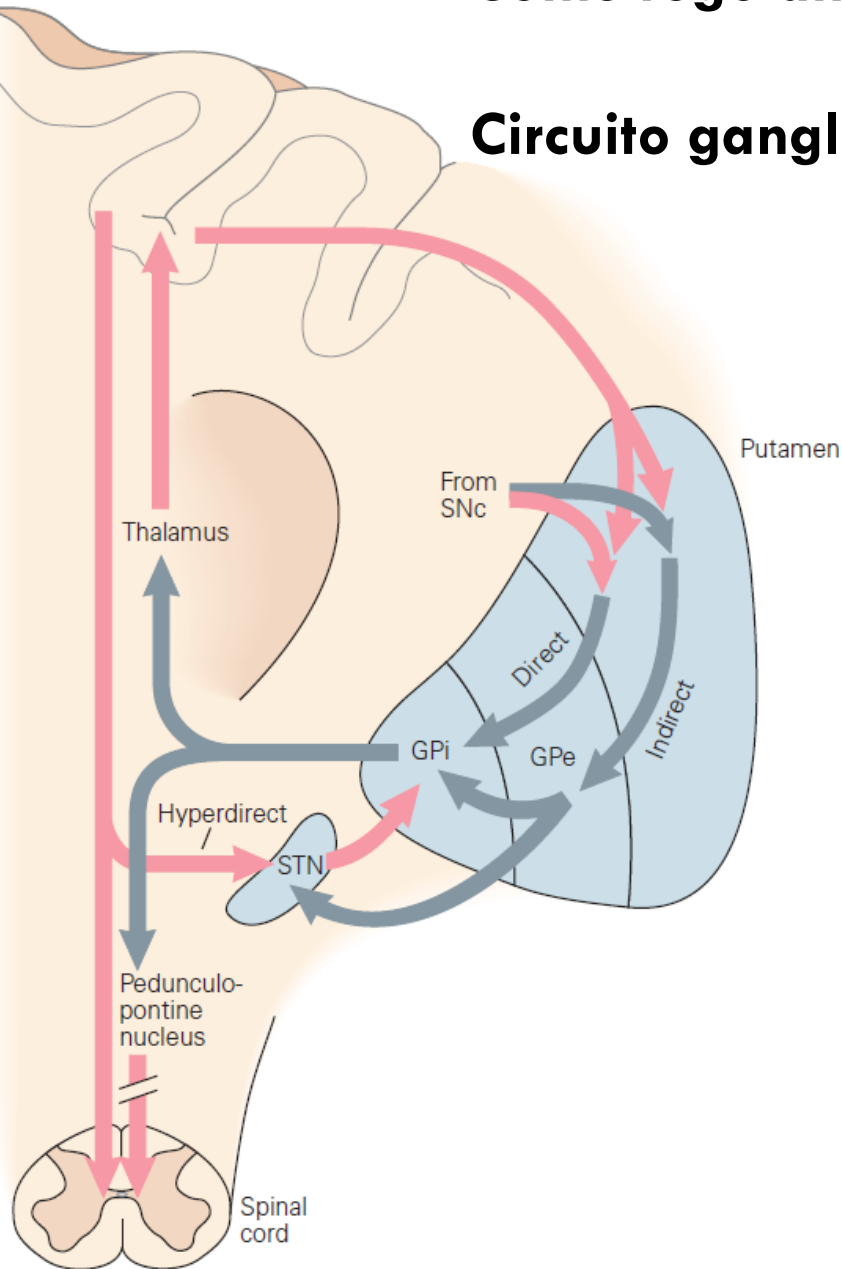


Striato e globo pallido:	telencefalo
Nucleo subtalamico:	diencefalo
Substantia nigra:	mesencefalo



Come regolano il movimento i gangli della base ?

Circuito gangli della base-talamo-corticale



➤ Flusso delle informazioni:

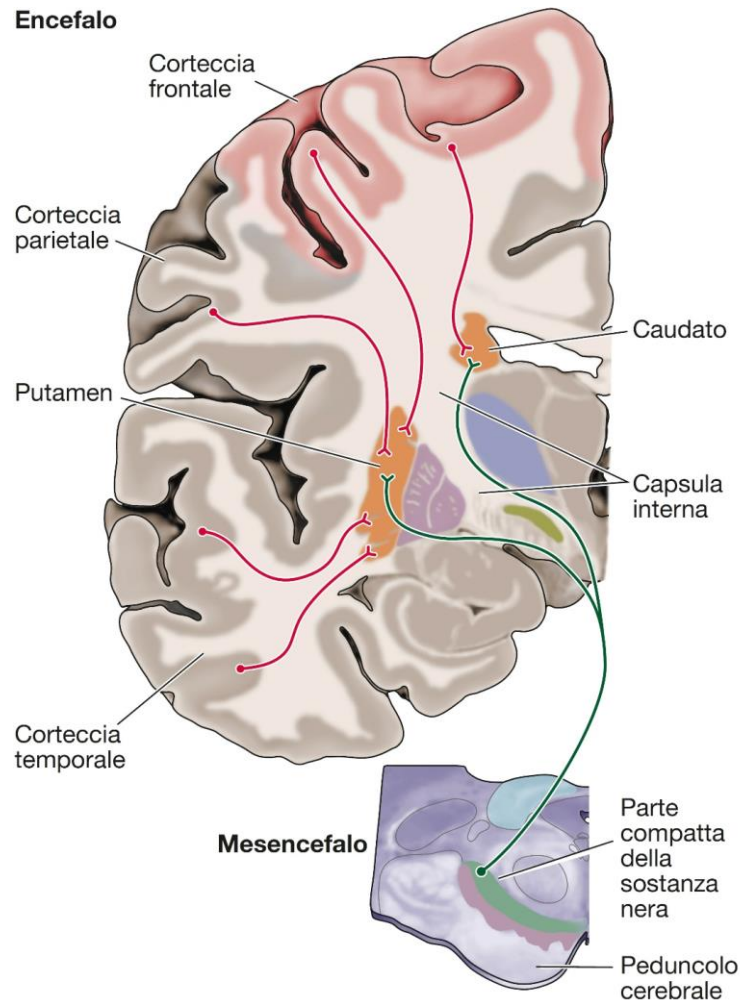
La corteccia invia proiezioni eccitatorie (glutamatergiche; in rosso) allo **striato** e al **nucleo subtalamico**.

➤ Output dei gangli della base:

Le proiezioni efferenti inibitorie (GABAergiche, in grigio) raggiungono diversi **nuclei talamici** e il nucleo peduncolopontino.

➤ Il bilanciamento tra **via diretta** e **indiretta** regola l'attività talamocorticale e quindi il controllo del movimento.

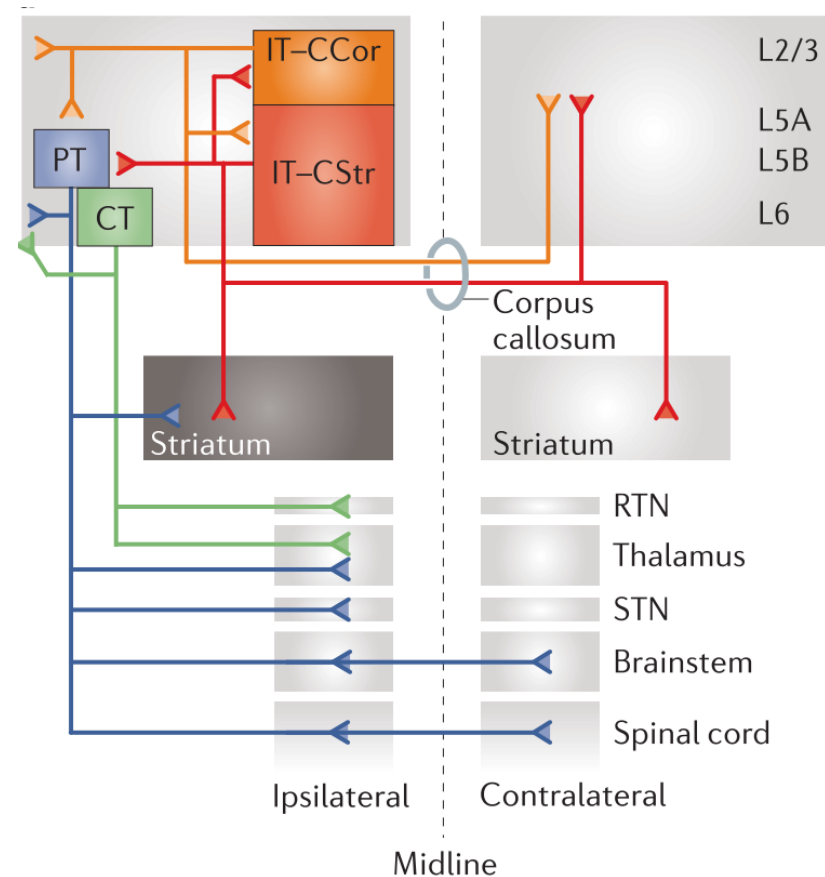
Via corticostriatale



- Lo striato riceve anche inputs **dopaminergici** dalla **substantia nigra pars compacta**

- Quasi **tutte le regioni della corteccia cerebrale** proiettano direttamente allo **striato** (caudato e putamen)
- La corteccia è la **principale fonte di input** (eccitatori = **glutamatergici**) allo striato
- Queste proiezioni costituiscono la **via corticostriatale**, che decorre nella sostanza bianca sottocorticale
- Le proiezioni corticali a caudato e putamen sono organizzate in **circuiti paralleli** e mappate **topograficamente**
- Il **caudato** riceve inputs da:
 - **Cortecce associative multimodali**
 - **Aree motorie frontali** per il controllo dei movimenti oculari
- Il **putamen** riceve inputs da:
 - **Corteccia somatosensoriale** primaria e secondaria (parietale)
 - **Corteccia motoria** primaria e premotoria (frontale)
 - **Aree visive extrastriate** (occipitale e temporale)
 - **Aree uditive associative** (temporale)

Via corticostriatale

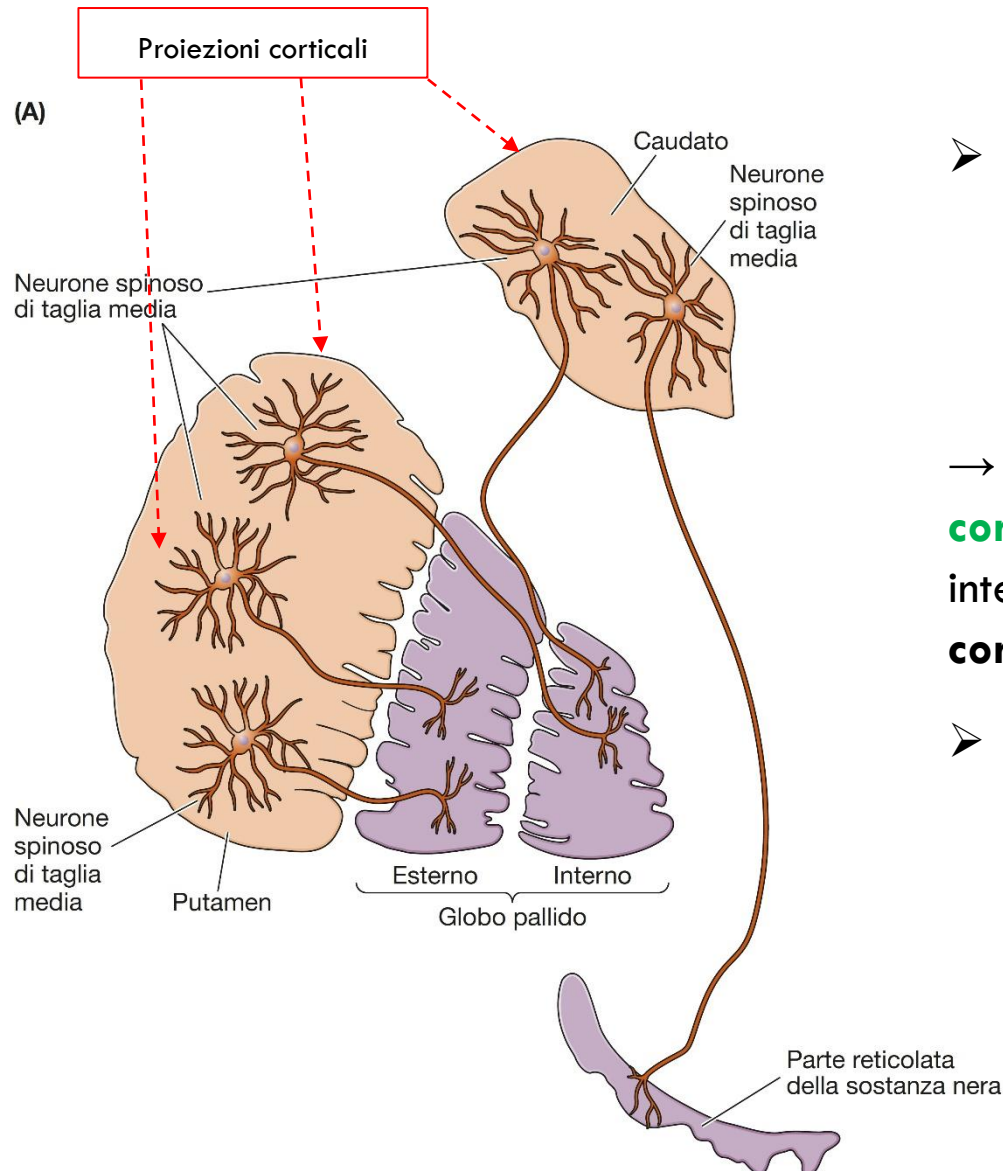


➤ Assoni collaterali

- delle vie **corticocorticali** (intratelencephalic **(IT) neurons del layer V, in rosso**)
- delle vie **corticotalamici** e **corticospinali** (**pyramidal tract (PT) neurons del layer V, in blue**)

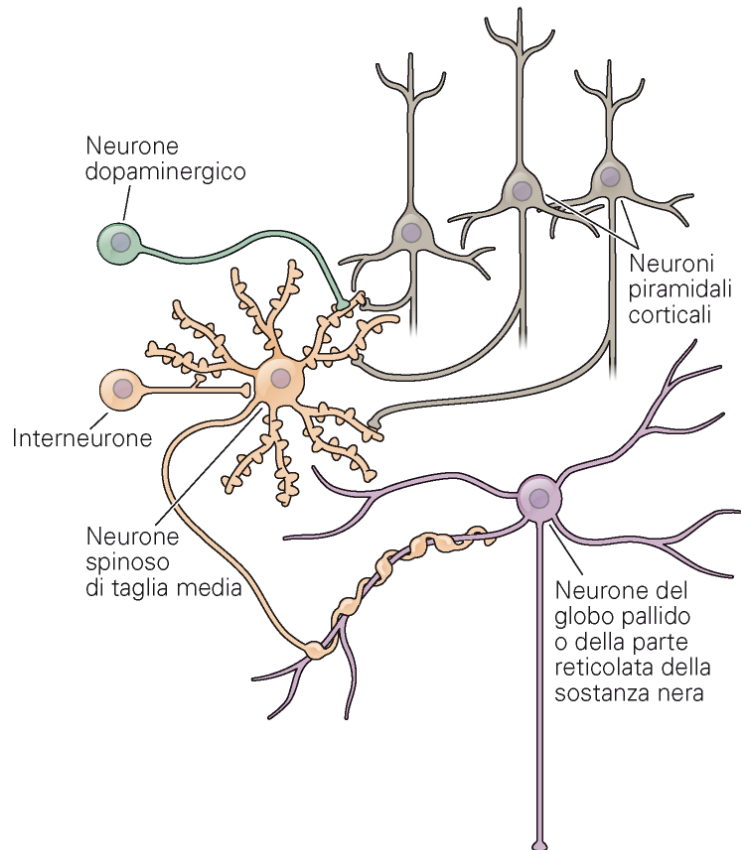
formano sinapsi **eccitatorie glutammatergiche** sulle **spine dendritiche** dei **neuroni spinosi medi (MSNs)** dello striato (caudate e putamen).

Neuroni spinosi medi (Medium Spiny Neurons, MSNs)



- Ogni assone corticale:
 - stabilisce **pochissimi contatti** con una singola MSN
 - ma contatta **un numero molto elevato di MSNs**
- Questa **divergenza delle proiezioni corticostriatali** consente a un singolo MSN di integrare l'influenza di **migliaia di neuroni corticali**
- I MSNs sono neuroni **GABAergici inibitori** che proiettano su neuroni del **globo pallido e substantia nigra pars reticulata**.

Neuroni spinosi medi (Medium Spiny Neurons, MSNs)

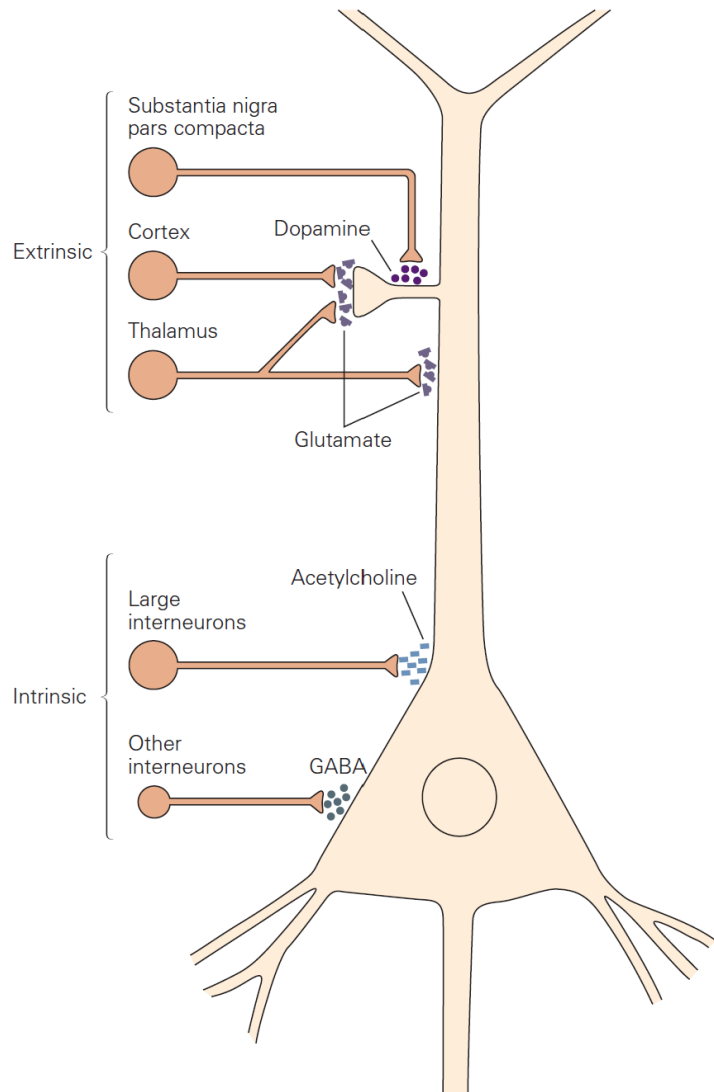


➤ Ogni MSN:

- contatta **debolmente molti neuroni pallidali**
- ma termina **densamente su pochi neuroni specifici**

→ Questa **convergenza** permette di selezionare programmi motori intenzionali a discapito di altri

Neuroni spinosi medi (Medium Spiny Neurons, MSNs)



I MSNs ricevono input da diverse fonti oltre alla corteccia:

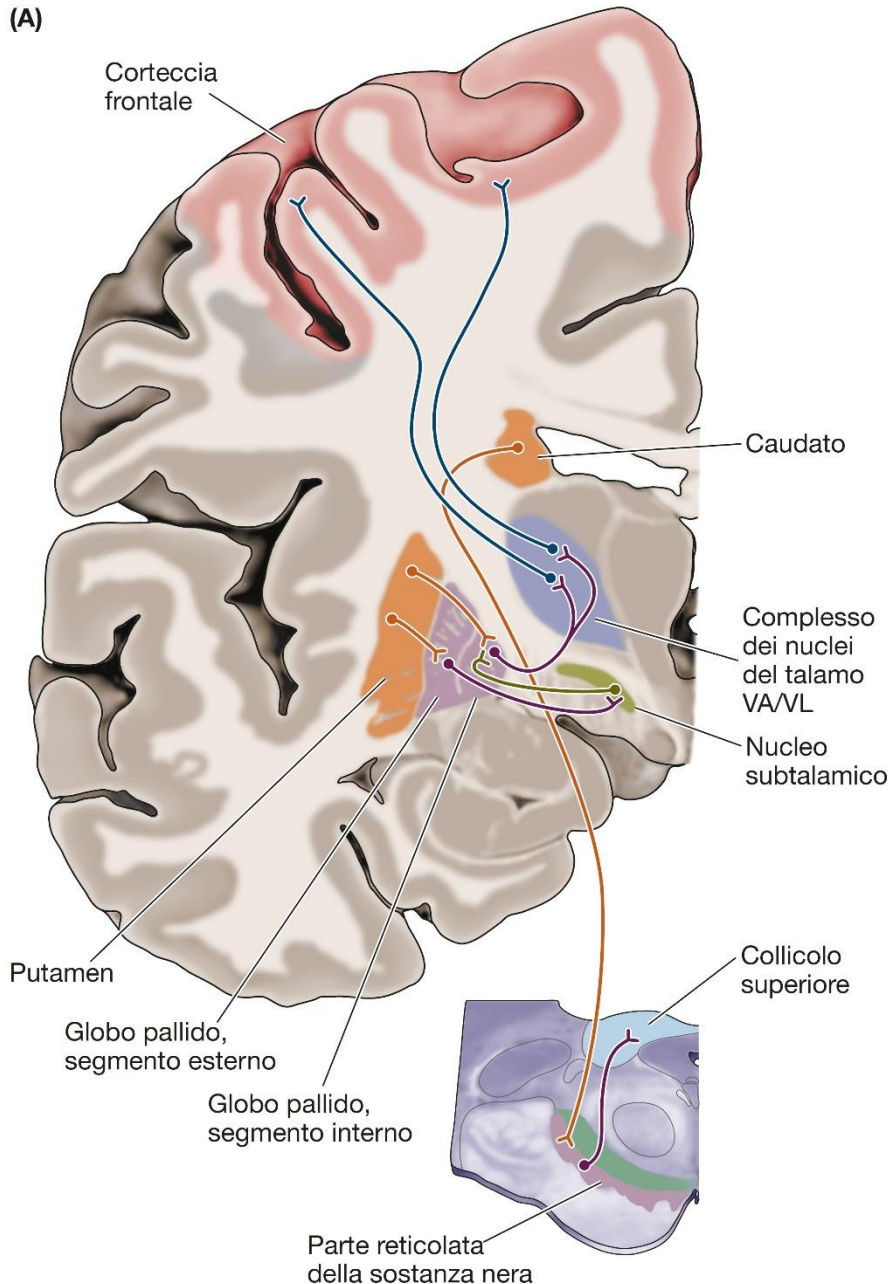
- Sinapsi dopaminergiche alla **base delle spine dalla substantia nigra pars compacta**
→ Funzione: **modulazione selettiva degli input corticali**
- **Input glutamatergici dal talamo su spine dendritiche e dendriti**
- **Input colinergici e GABAergici da interneuroni dello striato**
→ Queste sinapsi prossimali possono **modulare l'efficacia** degli input corticali distali in maniera più globale.

Proprietà elettrofisiologiche intrinseche dei MSNs

- Presenza di **canali K^+ inward-rectifier** (aperti a potenziale di riposo e si chiudono con depolarizzazione)
→ I MSNs non sono spontaneamente attivi ma devono ricevere **molte afferenze eccitatorie simultanee** per generare potenziali d'azione.

Vie di output dei gangli della base

(A)



➤ Le principali vie efferenti sono **GABAergiche** **inibitorie** e si originano da:

- **Globo pallido**
- **Sostanza nera pars reticulata (SNr)**

consentono ai gangli della base di influenzare i **motoneuroni superiori**:

- della **corteccia motoria**
- del **tronco encefalico**

➤ **Via pallido-talamo-corticale**

- Origina principalmente dal **globo pallido segmento interno (GPI)**
- Raggiunge i nuclei talamici **ventrale anteriore (VA)** e **ventrale laterale (VL)**, che proiettano alle aree motorie della corteccia frontale

→ Costituisce un **grande circuito ad anello**:

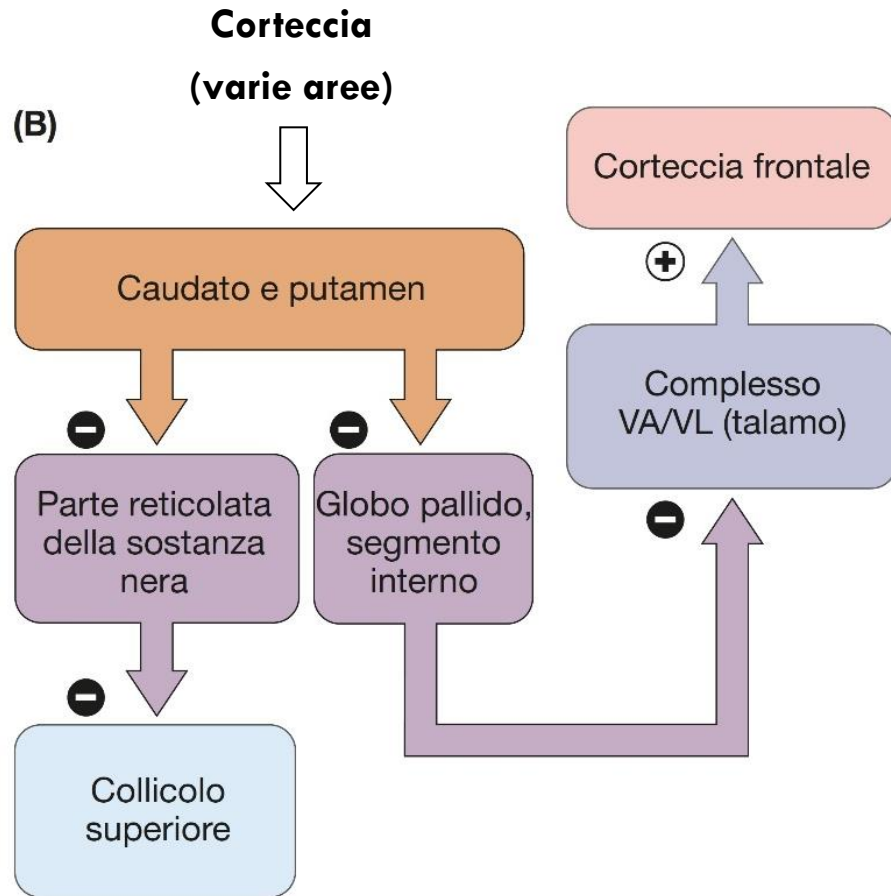
Corteccia → Gangli della base → Talamo → Corteccia motoria

➤ **Via nigro-mesencefalica**

- Origina dalla **SNr**
- Proietta direttamente al **Collicolo superiore**

→ **Controlla movimenti di testa e occhi senza un relais talamico**

Vie di output dei gangli della base



➤ Le principali vie efferenti sono **GABAergiche inibitorie** e si originano da:

- **Globo pallido**
- **Sostanza nera pars reticulata (SNr)**

consentono ai gangli della base di influenzare i **motoneuroni superiori**:

- della **corteccia motoria**
- del **tronco encefalico**

➤ **Via pallido-talamo-corticale**

- Origina principalmente dal **globo pallido segmento interno (GPI)**
- Raggiunge i nuclei talamici **ventrale anteriore (VA)** e **ventrale laterale (VL)**, che proiettano alle aree motorie della corteccia frontale

→ Costituisce un **grande circuito ad anello**:

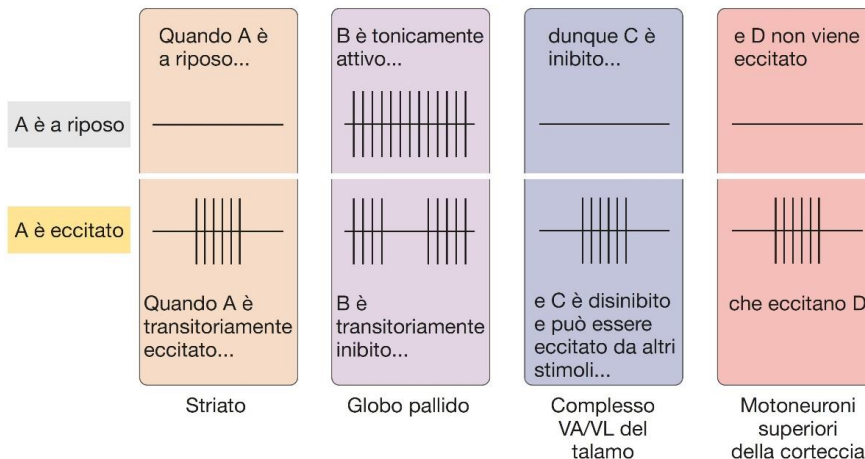
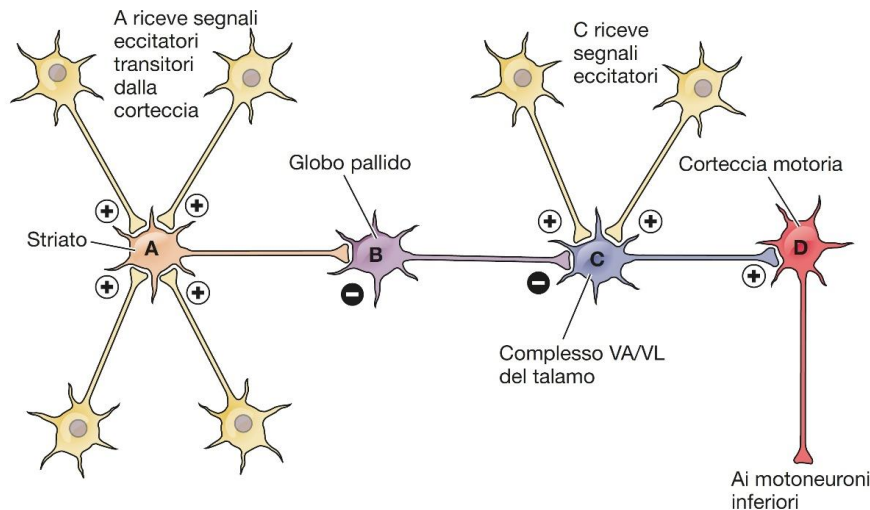
Corteccia → Gangli della base → Talamo → Corteccia motoria

➤ **Via nigro-mesencefalica**

- Origina dalla **SNr**
- Proietta direttamente al **Collicolo superiore**

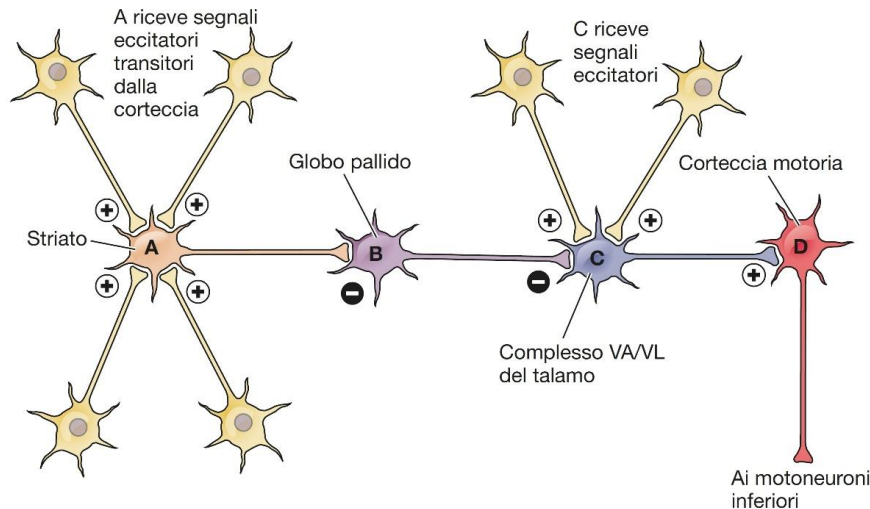
→ Controlla movimenti di testa e occhi senza un **relais talamico**

Output dei gangli della base: inibizione tonica e disinibizione



- A differenza dei MSNs, i neuroni GABAergici inibitori di GPi e SNr
 - hanno **elevata attività spontanea**
 - esercitano **inibizione tonica** su:
 - nuclei talamici (VA, VL)
 - collicolo superiore
- Funzione: **prevenire movimenti indesiderati**
- **Meccanismo di 'gate' fisiologico:**
Input eccitatori corticali → attivano le MSNs → le MSNs inibiscono GPi/SNr
→ Effetto netto: disinibizione del talamo
→ **inizio movimento volontario**
- I gangli della base non generano direttamente il movimento, ma lo permettono attraverso un meccanismo di **disinibizione selettiva**.

Attività delle MSN e selezione del movimento



➤ **Scarica anticipatoria:** i **MSNs** aumentano la frequenza di scarica **prima dell'inizio del movimento** (anche **diversi secondi prima**)

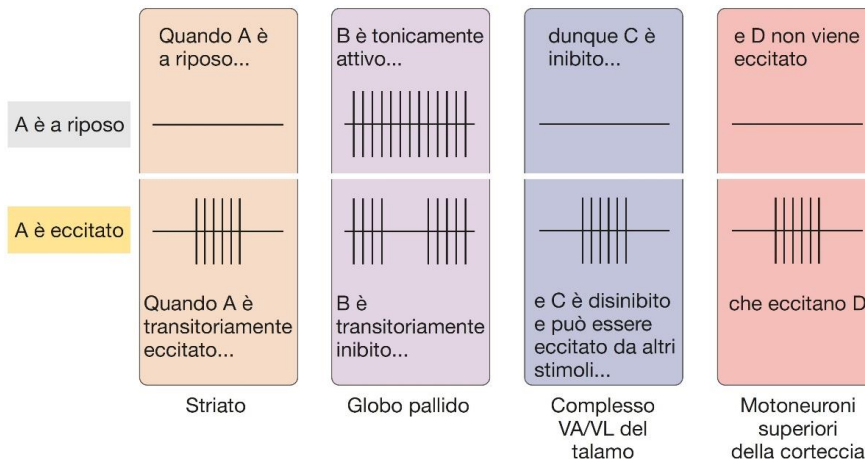
➤ **Putamen** → attivazione prima di movimenti di:

- arti
- tronco

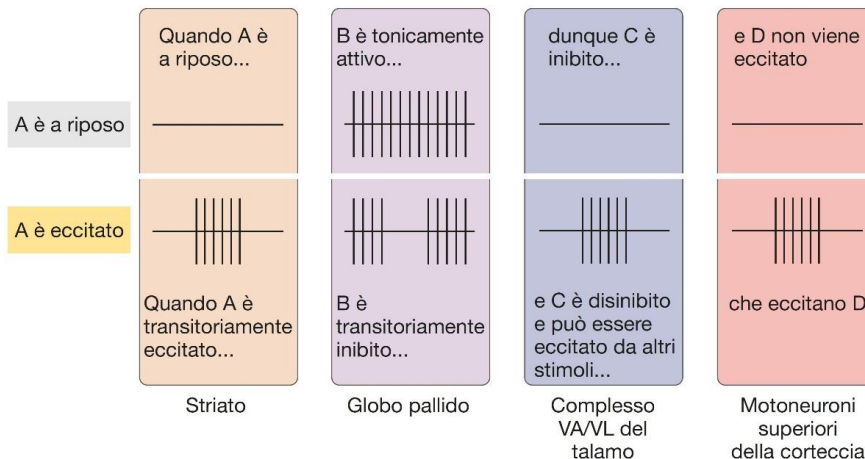
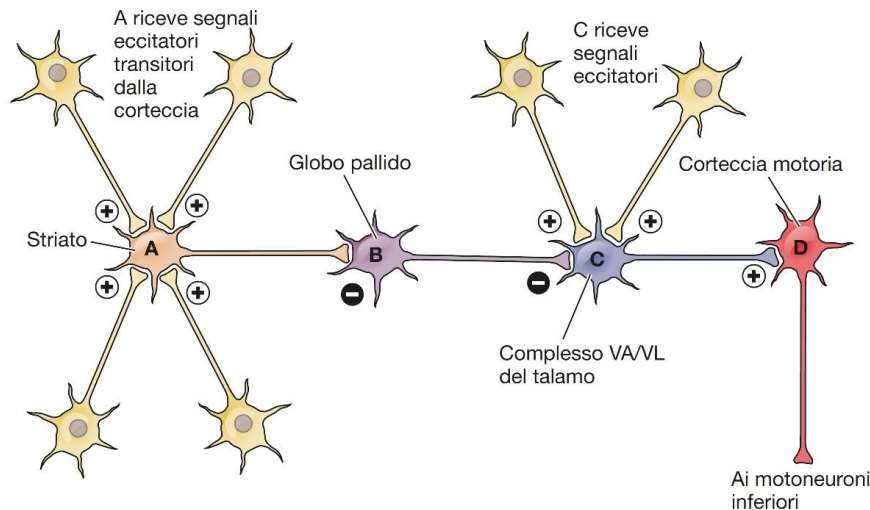
➤ **Caudato** → attivazione prima di:

- movimenti oculari

→ I **MSNs** partecipano alla **selezione del movimento**

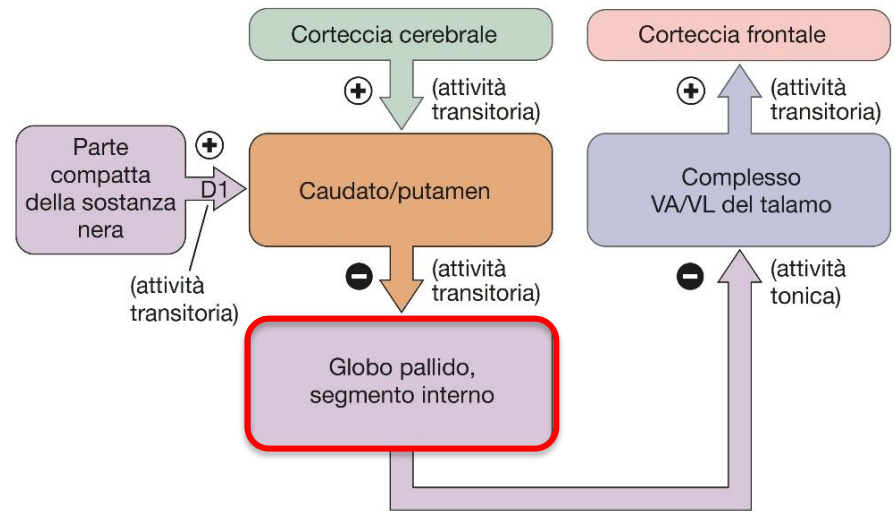
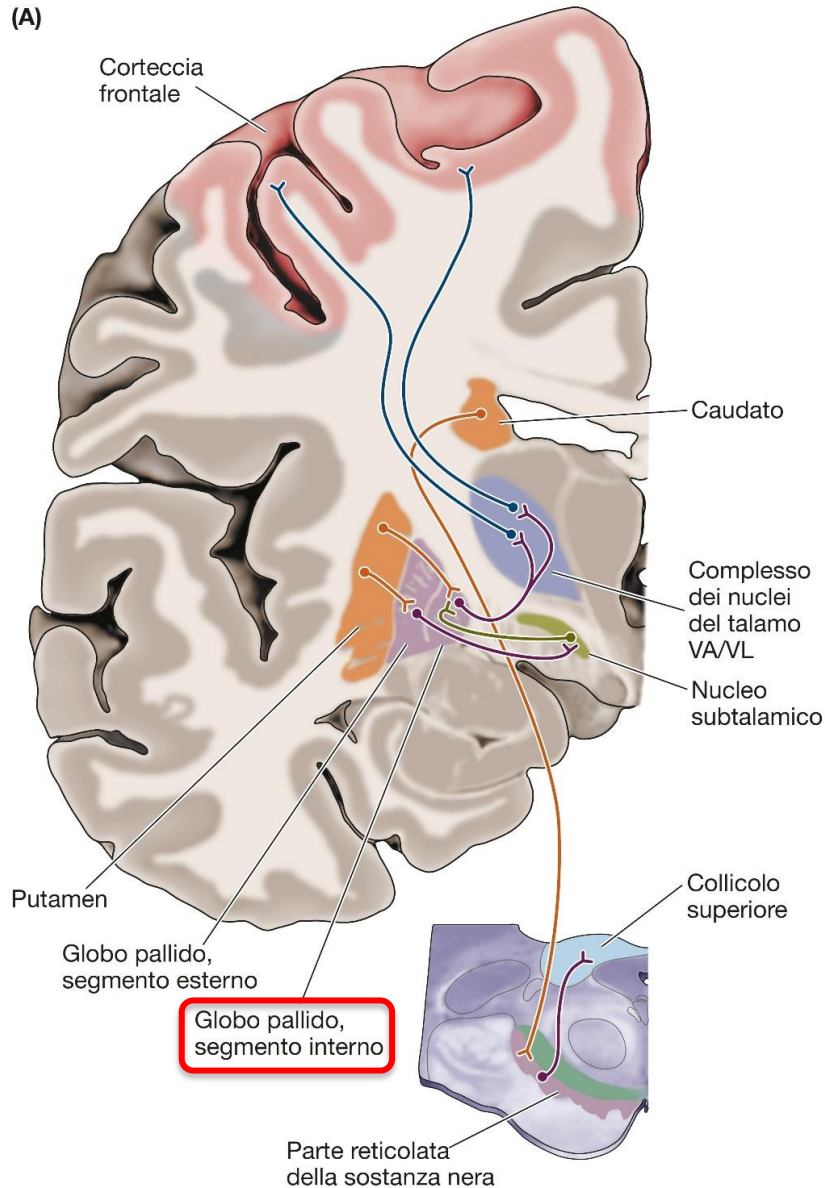


Attività delle MSN e selezione del movimento

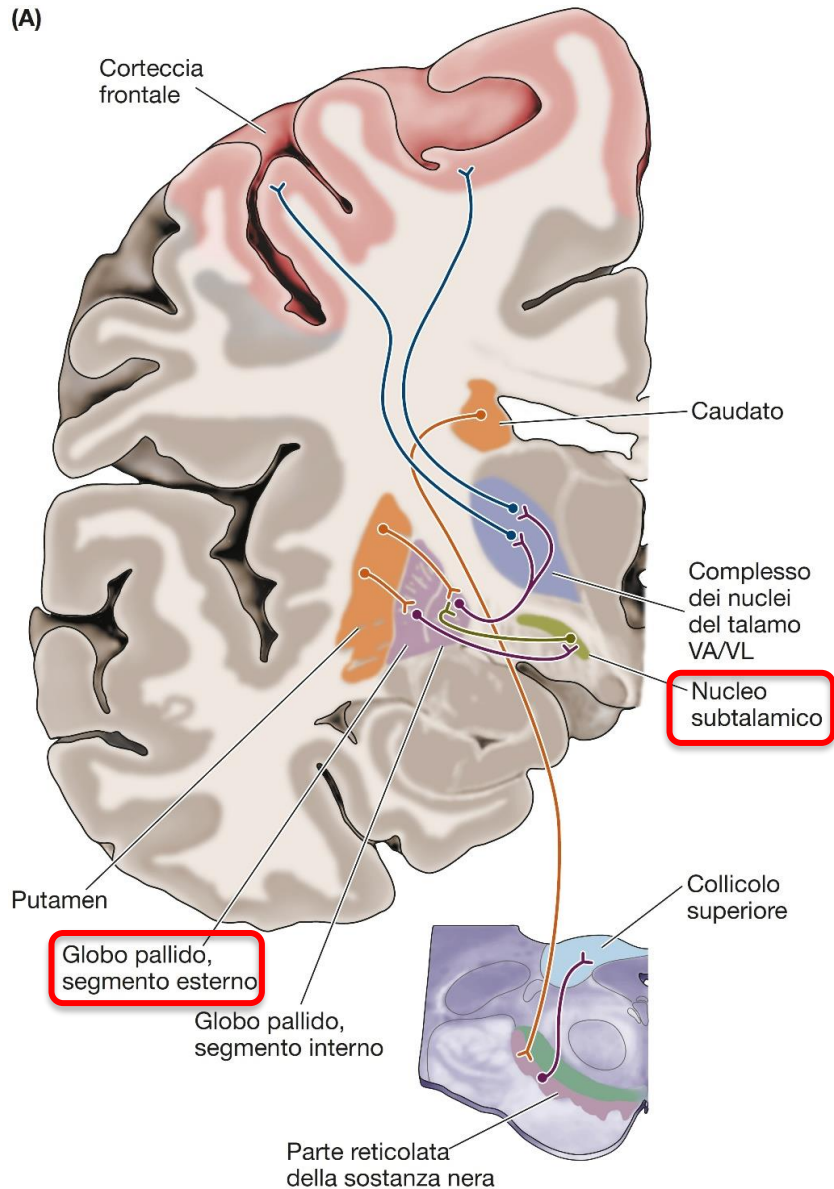


- La scarica di alcuni MSNs correla con:
 - la **posizione spaziale della meta**
 - più che con la posizione iniziale dell'arto
- Sembrano quindi codificare:
 - la **decisione di muoversi verso un obiettivo**
 - più che i parametri cinematici (direzione/ampiezza)
- Inoltre i MSNs aumentano la scarica anche:
 - alla **terminazione di una sequenza motoria** (che coincide con l'avvio di un nuovo programma motorio il ripristino della postura stabile)
- I gangli della base sono perciò coinvolti in:
 - **Selezione dei piani d'azione**
 - **Transizione tra programmi motori**
 - **Stabilizzazione di pattern motori abituali**

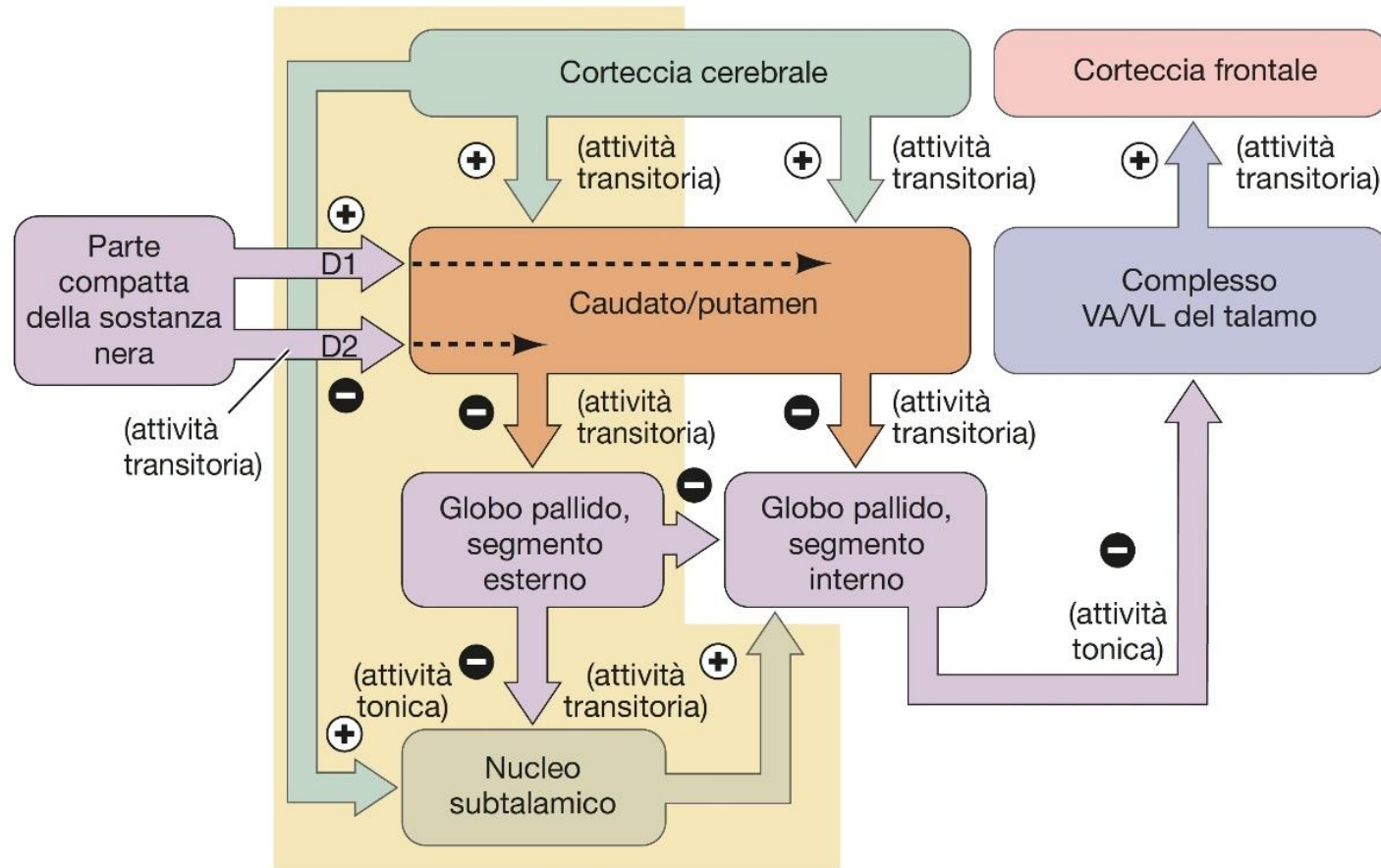
Gangli della base – via diretta



Gangli della base – via indiretta

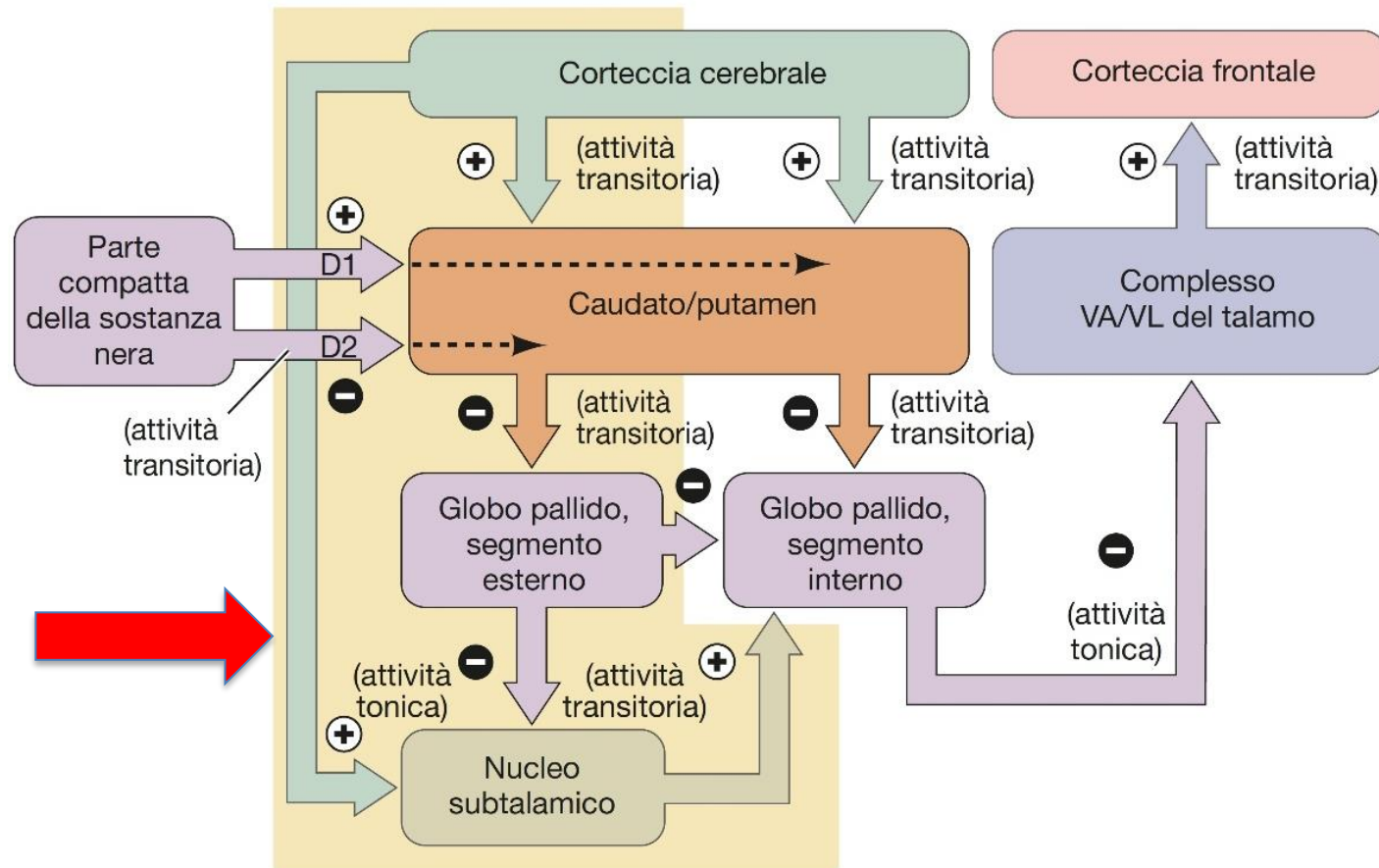


Gangli della base – via indiretta



1. **Striato** (una diversa popolazione di MSNs) → inibisce **GPe**
 2. **GPe** (normalmente inibisce STN) → ↓ inibizione sul **STN** (disinibizione)
 3. **STN** → eccita **GPi** e **SNr** (i neuroni del STN sono eccitatori; rilasciano glutammato)
 4. **GPi/SNr** (nuclei di output) → ↑ inibizione tonica sul **talamo**
 5. **Talamo** → ↓ attivazione della corteccia motoria
- **Riduzione/cessazione del movimento (antagonizza la via diretta)**

Gangli della base – via iperdiretta



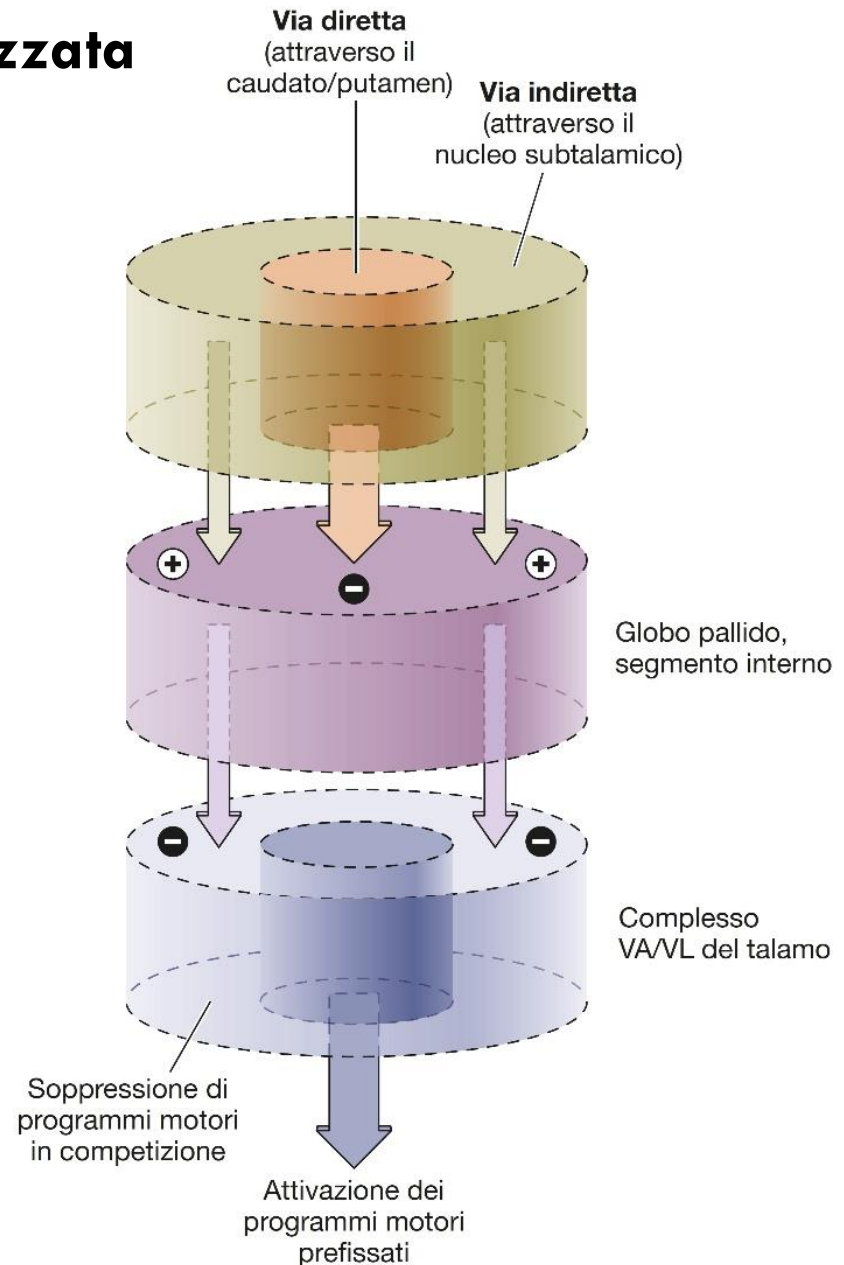
Corteccia → STN → GPi/SNr

- Attivazione rapida del STN
- Potenzia l'inibizione talamica
- Meccanismo di **'freno immediato'**

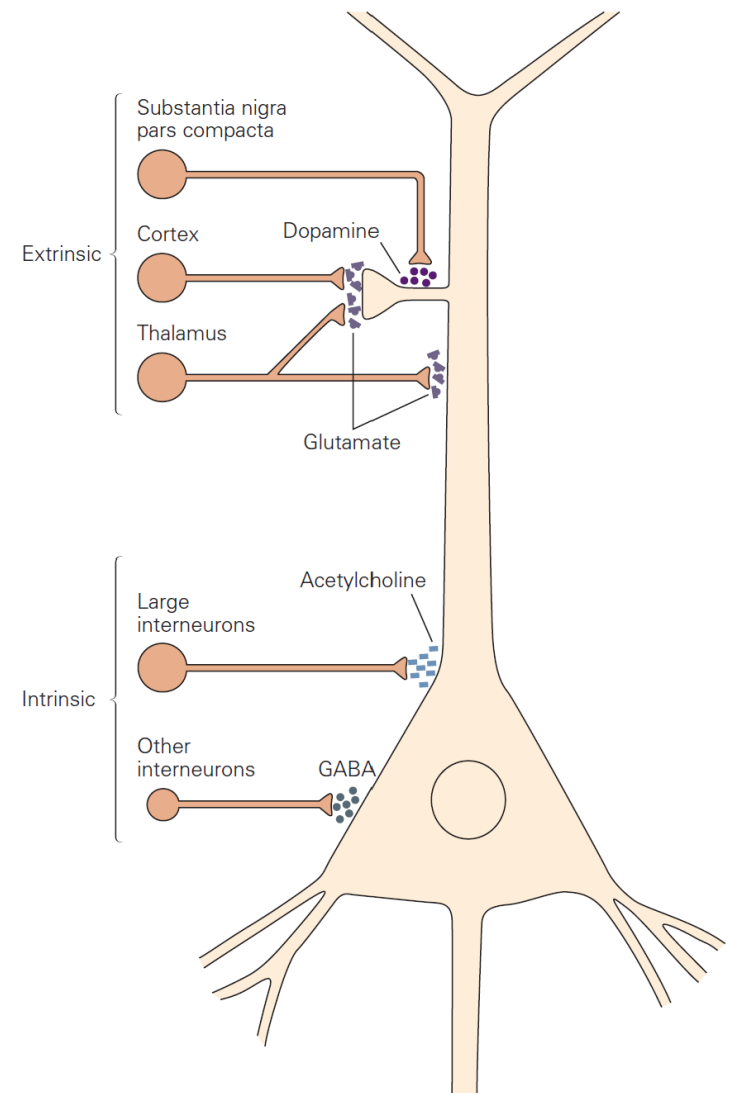
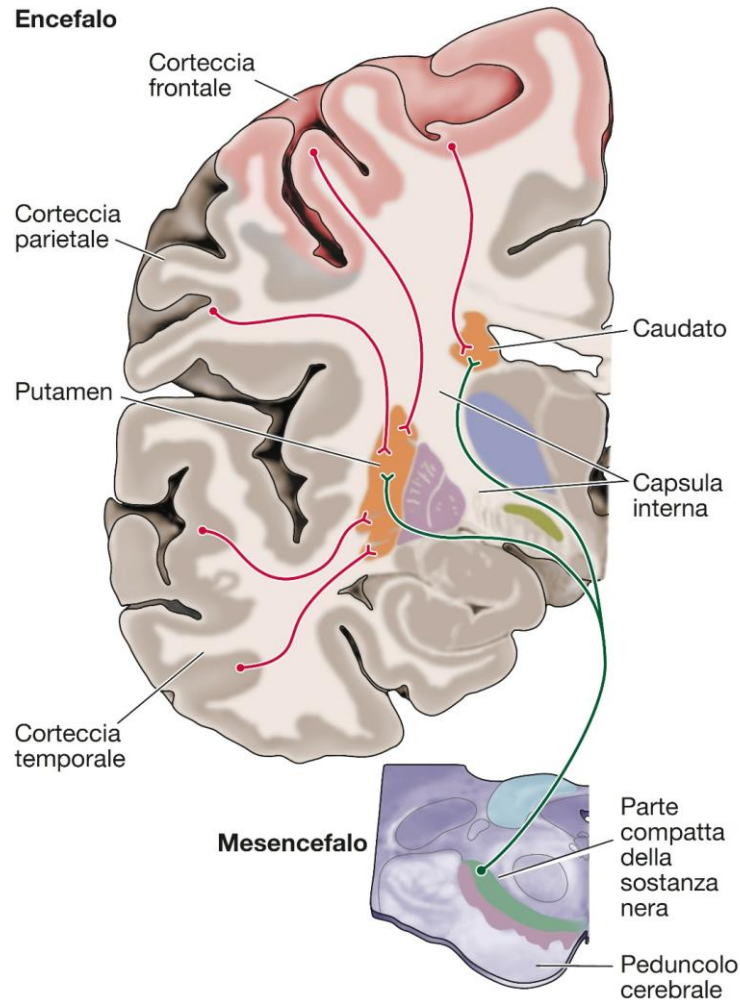
→ **Riduzione/cessazione del movimento (antagonizza la via diretta)**

Gangli della base – selezione focalizzata

- **Via diretta (effetto focale)**
Proiezioni striatali molto **dense su singoli neuroni GPi**
Inibizione mirata di una specifica unità funzionale
↓ inibizione sul talamo
→ **Facilitazione del movimento selezionato**
- **Via indiretta (effetto diffuso)**
Il STN proietta in maniera **ampia e diffusa nel GPi**
↑ inibizione talamica nelle unità circostanti
→ **Soppressione dei movimenti competitori**
- **Significato funzionale**
Quando arriva un segnale corticale:
 - Attivazione dei circuiti talamo-corticali specifici
 - Inibizione dei programmi motori alternativi o recenti→ **Selezione precisa e pulita dell'azione**

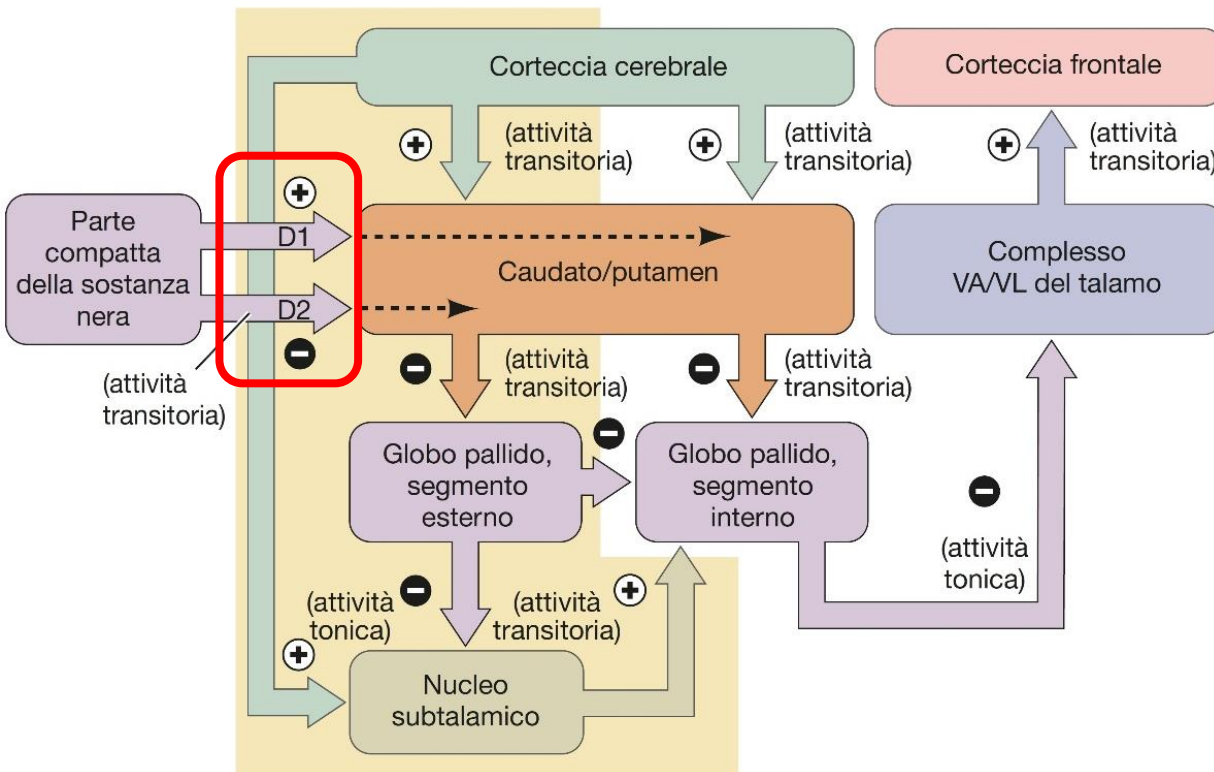


Gangli della base: circuito nigro-striatale



- Lo striato riceve anche inputs **dopaminergici** dalla **substantia nigra pars compacta**

Gangli della base: circuito nigro-striatale



Effetto finale della dopamina

→ **Riduzione dell'output inibitorio dei gangli della base**

→ Maggiore attivazione:

Talamo → Corteccia frontale

Collicolo superiore → Circuiti motori troncoencefalici

→ **La dopamina facilita l'inizio del movimento**

➤ Circuito di modulazione reciproca

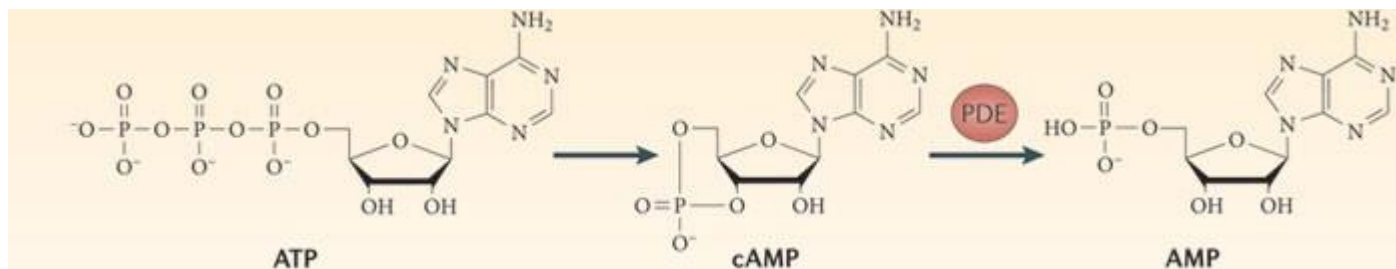
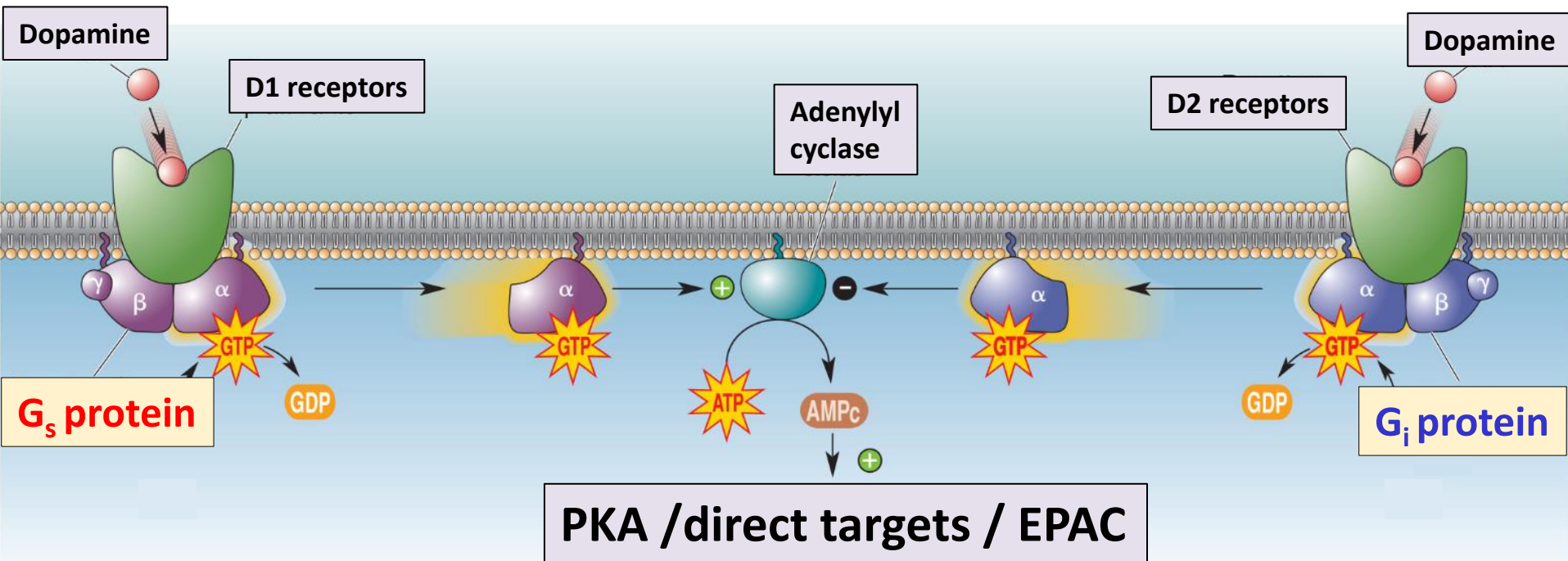
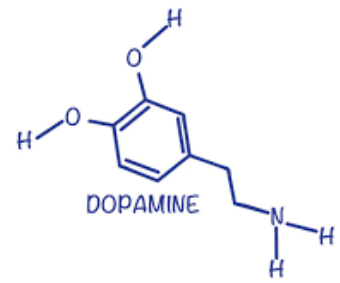
MSNs → proiettano alla SNc

SNc → invia proiezioni dopaminergiche diffuse allo striato

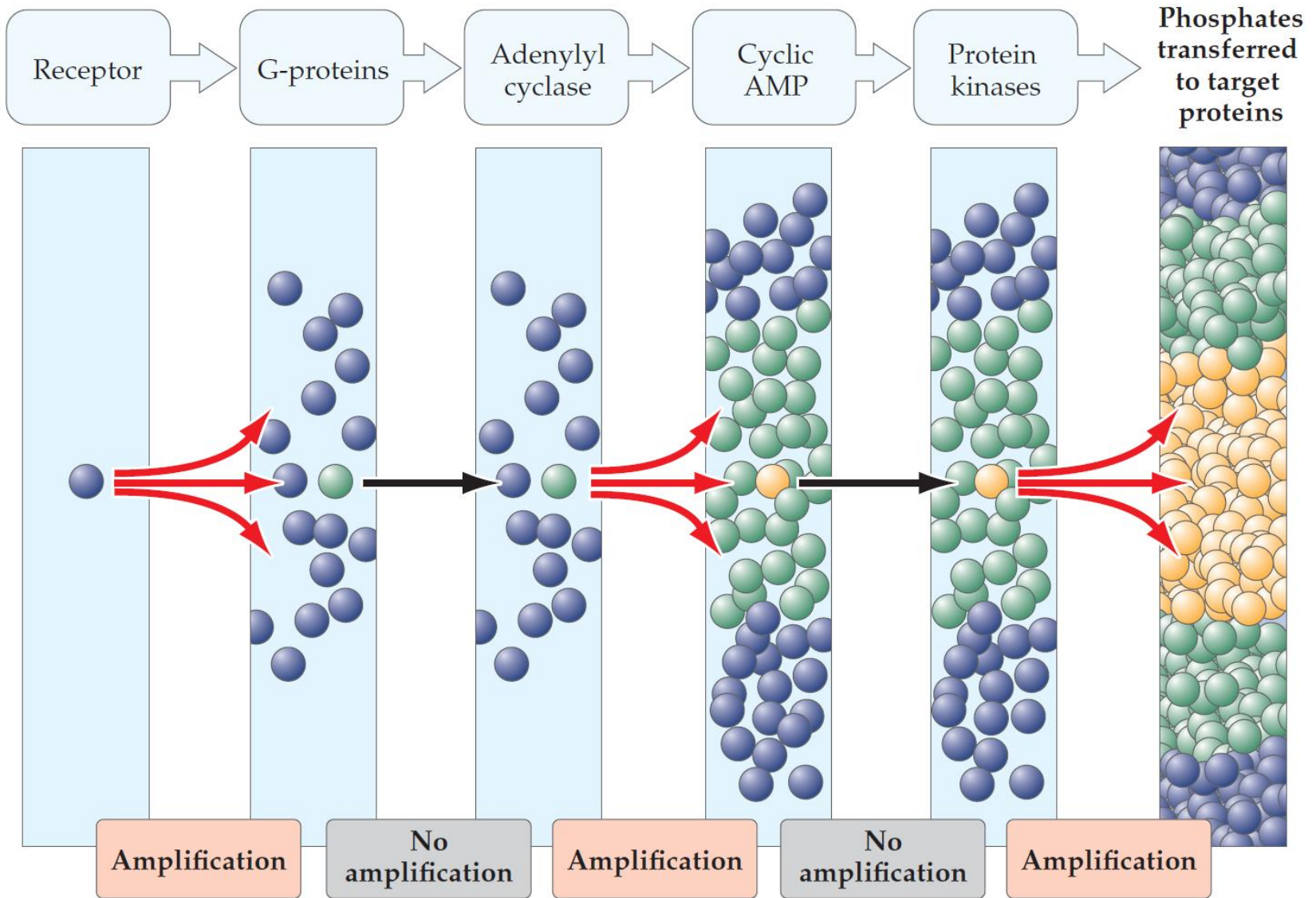
➤ L'effetto della dopamina dipende dal tipo di recettore postsinaptico.

- **Recettori D1**: accoppiati a proteine G (Gs) che **aumentano cAMP**
- Effetto eccitatorio
- Prevalenti nella **via diretta**
- **Recettori D2**: accoppiati a proteine G (Gi) che **riducono cAMP**
- Effetto inibitorio
- Prevalenti nella **via indiretta**

D1 and D2 metabotropic dopamine receptors



Why cAMP promotes neuronal excitability?



Why cAMP promotes neuronal excitability?

1. **cAMP** → **activates PKA**, which phosphorylates multiple ion channels and synaptic proteins.

Major excitability effects:

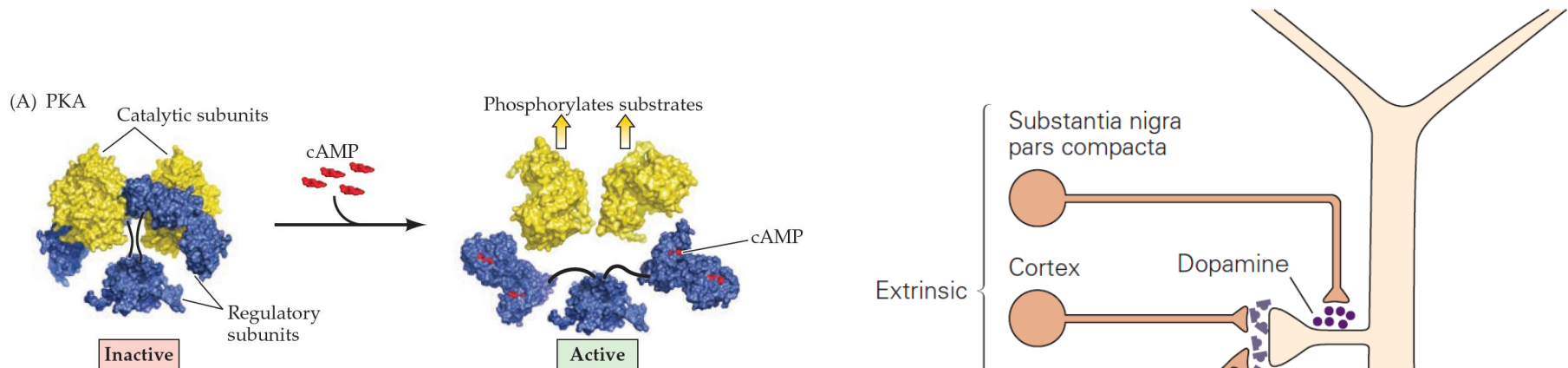
↑ **Voltage-gated Ca^{2+} channels (L-type, N-type)** → increased Ca^{2+} influx

↑ **Na^+ channel activity** → enhanced action potential firing

↓ **Ca^{2+} -activated K^+ channel** → enhanced action potential firing

↑ **AMPA receptor phosphorylation (GluA1)** → stronger excitatory synaptic transmission

Net effect: increased firing probability and synaptic strength.



Why cAMP promotes neuronal excitability?

2. cAMP directly binds HCN channels, shifting the activation curve to more positive voltages

→ Enhances I_h current

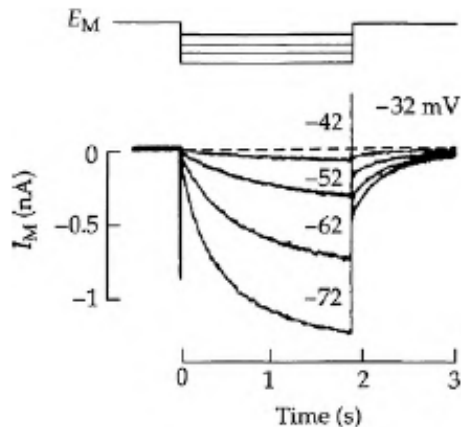
Consequences:

Membrane depolarization

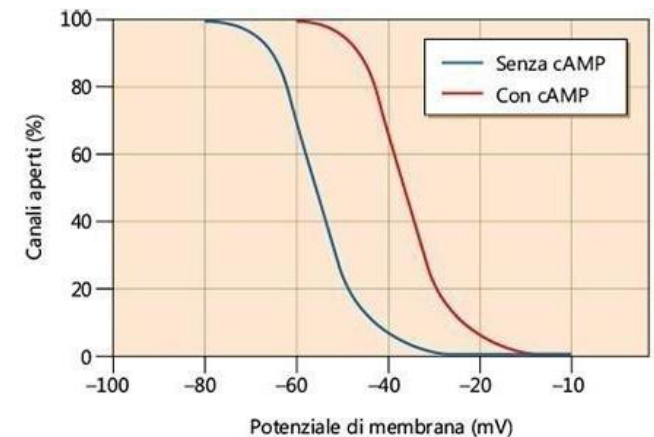
Increased pacemaker activity

Net effect: neurons reach action potential threshold more easily.

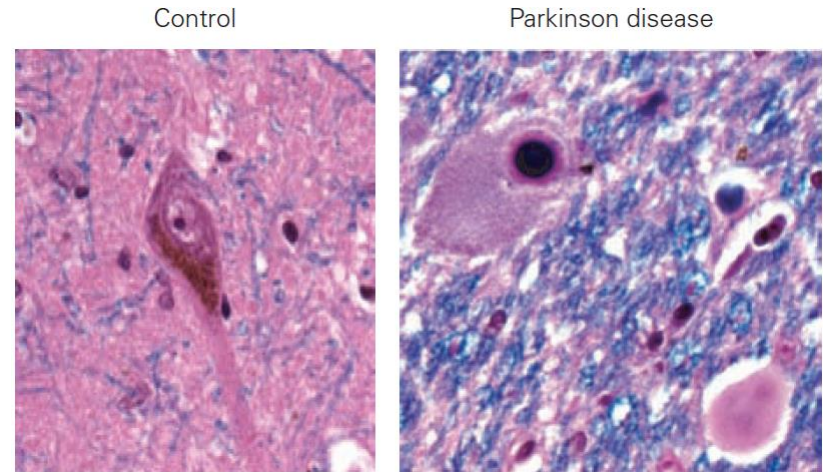
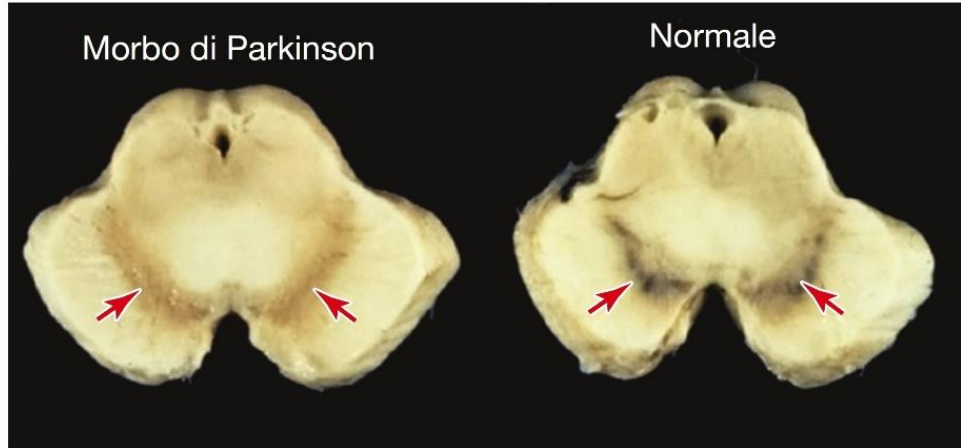
(A) I_h IN VOLTAGE CLAMP



5.15 I_h and Cardiac Pacemaking A cell isolated from the pacemaker region (sinoatrial node) of the rabbit heart is studied by the whole-cell method. $T = 35^\circ\text{C}$. (A) Voltage steps negative from -32 mV elicit a slowly activating inward current that deactivates slowly on return to -32 mV. (B) Current-clamp recording. The slowly depolarizing voltage trajectory of the pacemaker potential (between action potentials) lingers in the voltage range where I_h can become activated. [From DiFrancesco et al. 1986.]



Disordini ipocinetici: Morbo di Parkinson



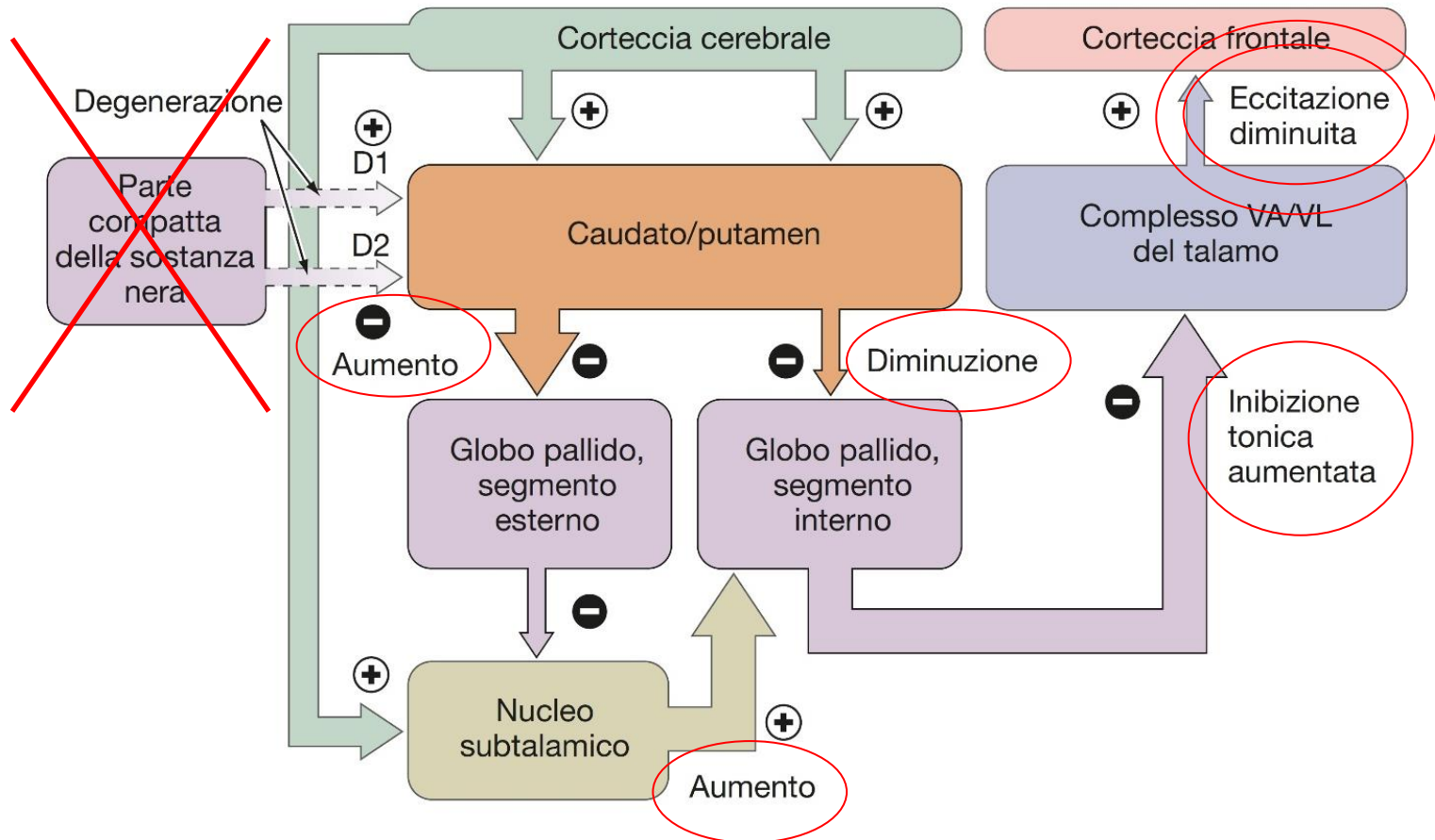
- Seconda malattia neurodegenerativa più frequente dopo la **Malattia di Alzheimer**
- Descritta da **James Parkinson** nel 1817
- Esordio tipico: 50–70 anni
- Decorso lento e progressivo (10–20 anni)
- Degenerazione selettiva della **Substantia nigra pars compacta**
- **Aspetti genetici**
 - Maggior parte dei casi: **sporadici**
 - < 10%: forme familiari monogeniche (**α -sinucleina**, Parkin, DJ-1)

Quadro clinico principale

- Tremore a riposo
- Bradicinesia (allentamento movimenti volontari)
- Rigidità di arti e collo
- Ridotta mimica facciale
- Andatura: piccoli passi, postura flessa, ridotto oscillamento delle braccia
- In alcuni casi: deterioramento cognitivo

Disordini ipocinetici: Morbo di Parkinson

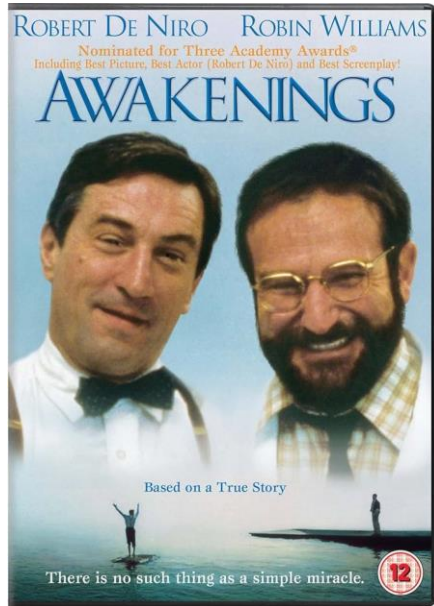
(B) Morbo di Parkinson (malattia ipocinetica)



Effetti della dopamina opposti ma sinergici sulla via diretta e indiretta → **Riduzione dell'output inibitorio dei gangli della base** → **Maggiore attivazione talamica della corteccia motoria**

Quando i livelli di dopamina sono ridotti (Malattia di Parkinson) → **Output inibitorio eccessivo dei gangli della base** → **Ridotta attivazione talamica della corteccia motoria**

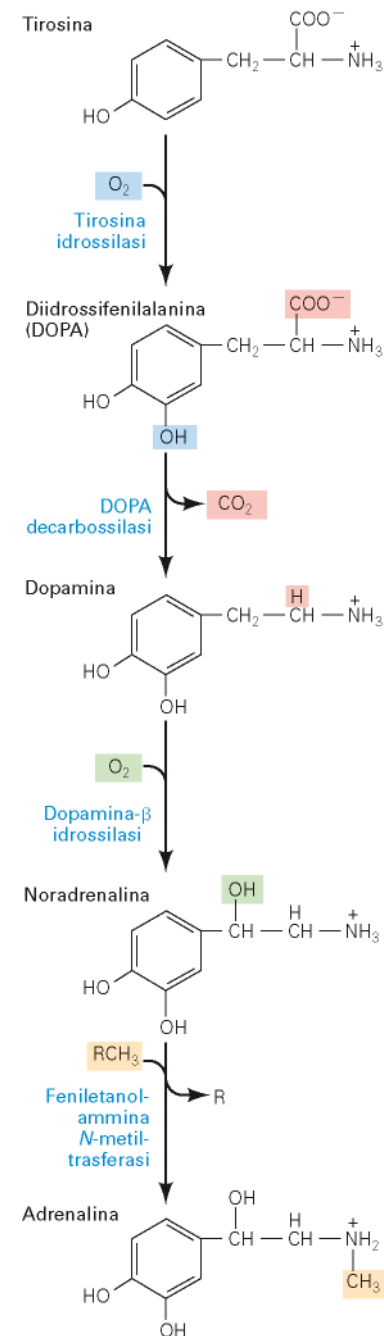
Morbo di Parkinson: approcci farmacologici



➤ La dopamina **non attraversa la barriera emato-encefalica**, quindi si somministra **L-DOPA (levodopa)**, che attraversa la barriera ed è convertita in dopamina nel cervello

➤ Effetti clinici

- Migliora soprattutto **bradicinesia e rigidità**
- Effetto marcato nelle fasi iniziali
- È la terapia sintomatica più efficace



Morbo di Parkinson: altri approcci terapeutici

- **Farmacologici:** Trattamento con **inibitori delle monoaminossidasi**, che degradano la dopamina rilasciata alla sinapsi
→ Prolungano effetto dopaminergico

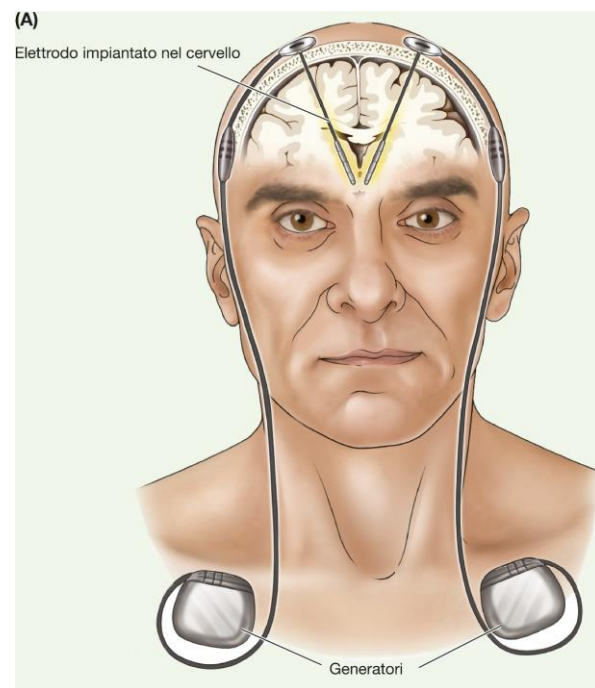
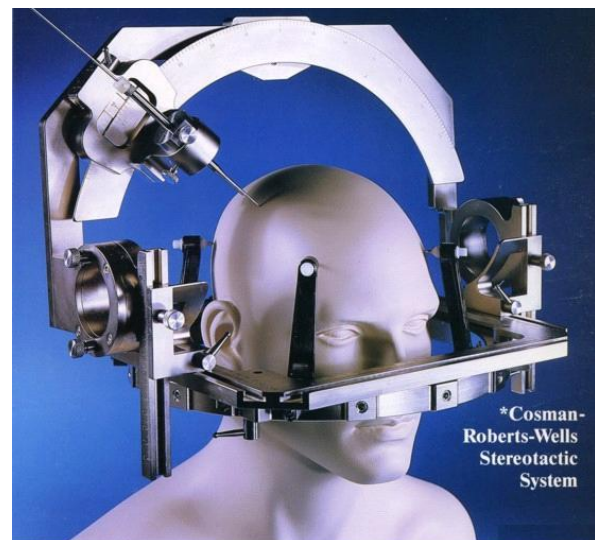
Utili nelle fasi iniziali o in associazione con L-DOPA

- **Cellulari:** Trapianto di **cellule dopaminergiche fetali** per ottenere rilascio continuo e fisiologico di dopamina

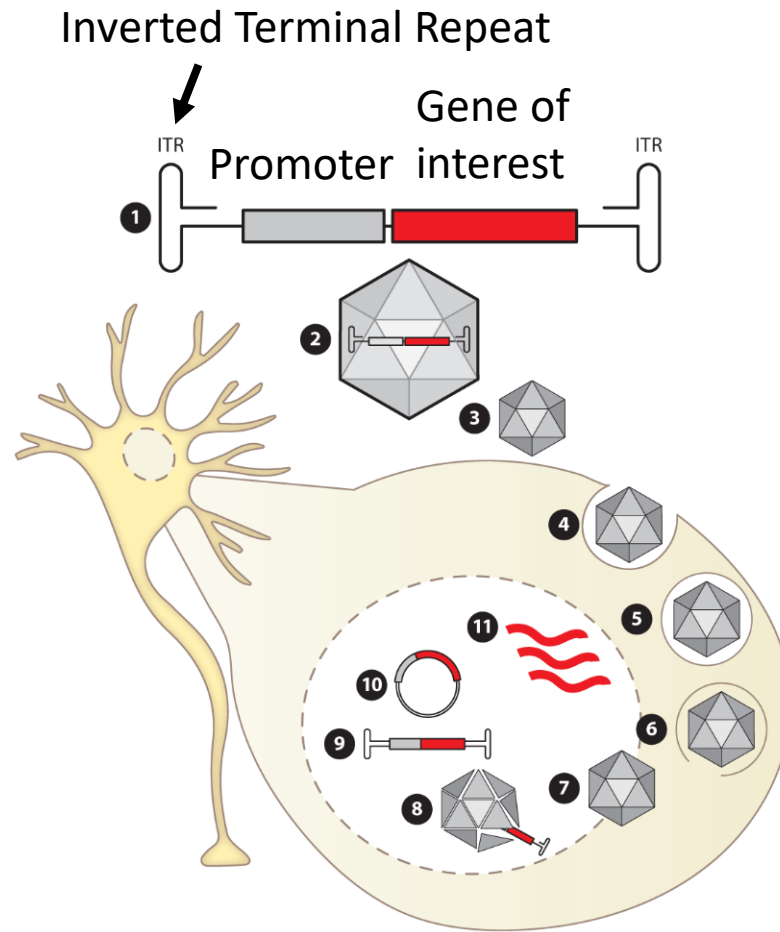
Variabilità nei risultati clinici, necessità di ottimizzazione

- **Deep brain stimulation** (stimolazione elettrica cronica di strutture profonde del cervello)

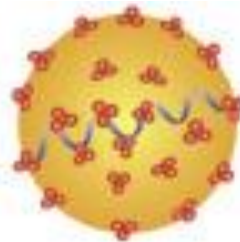
- Provoca miglioramenti apprezzabili dei sintomi motori, ma i meccanismi della sua efficacia non sono completamente compresi (può attivare neuroni locali eccitatori ed inibitori, fibre afferenti ed efferenti...).
- Target principali:
 - **Globo pallido interno (GPi)**
 - **Nucleo subtalamico (STN)**
- Procedura
 - Generatore sottocutaneo (vicino alla clavicola)
 - Elettrodi bilaterali impiantati con chirurgia stereotassica



Viruses as a tool for gene therapy



Lentiviruses vs. recombinant adeno-associated viruses (rAAVs)



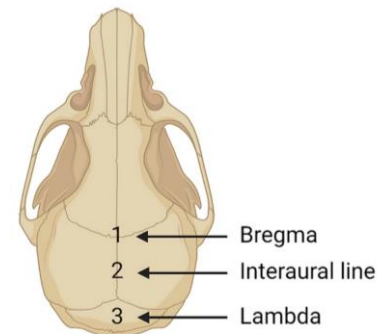
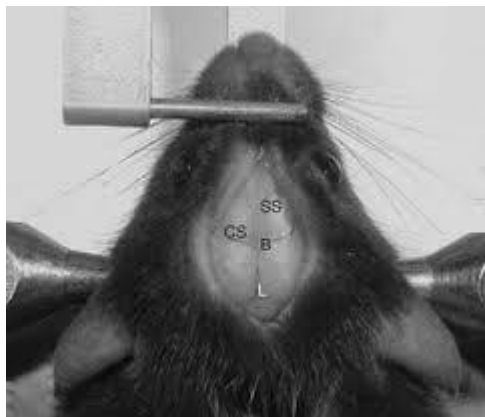
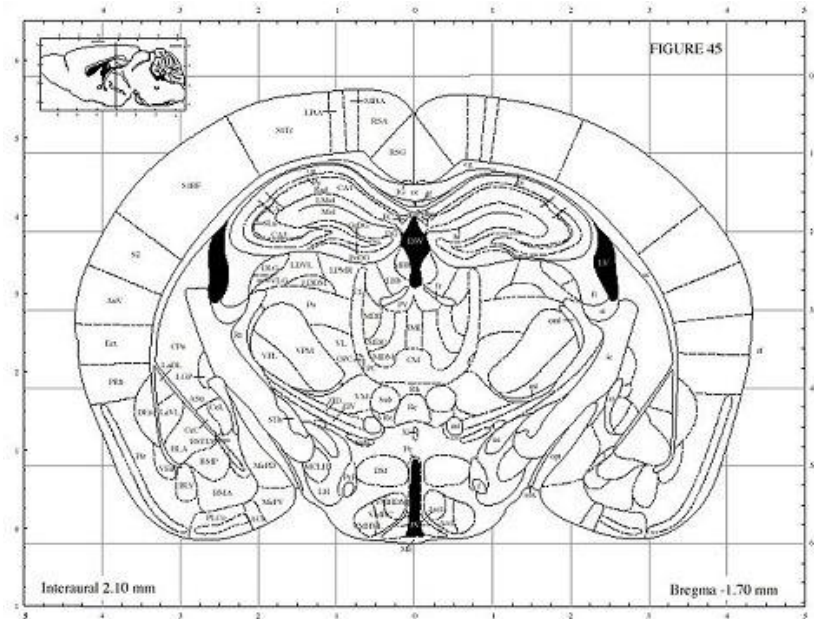
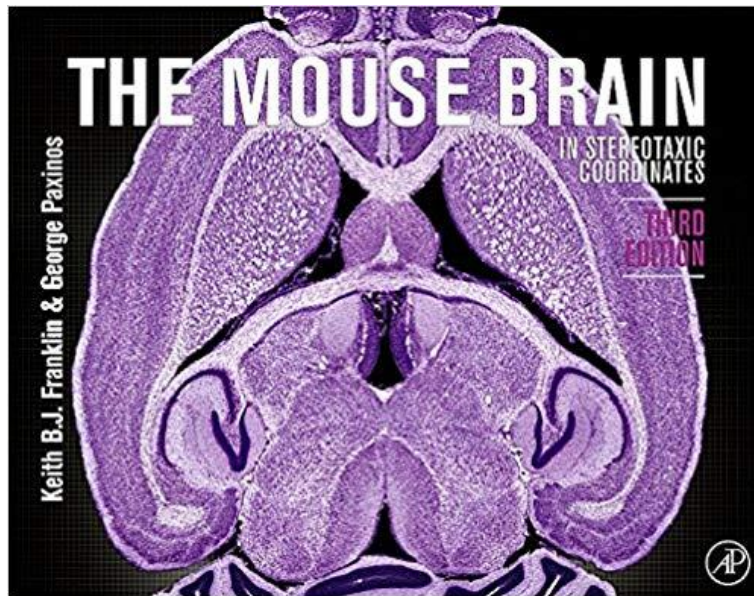
Lentivirus



AAV

➡	Diameter	90 nm	25 nm
	Genome	ssRNA	ssDNA
➡	Packaging Capacity	~8kb	~5kb
➡	Tropism	Broad	Broad/Distinct [†]
	Peak Expression	4-6 Days	2-4 Weeks
➡	Expression Duration	Long-Term	Long-Term
➡	Immune Response	Moderate	Mild

Stereotaxic surgery



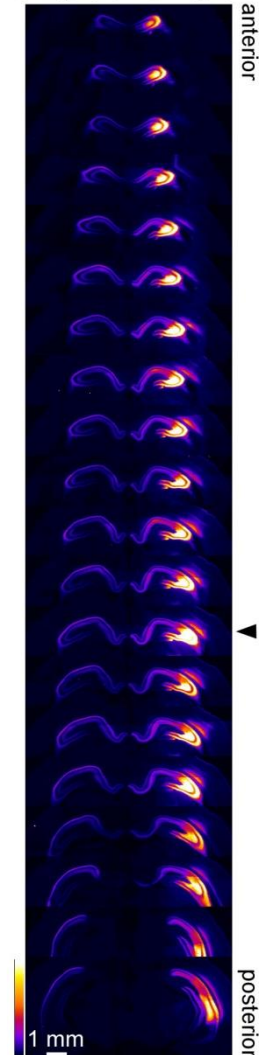
Stereotaxic surgery



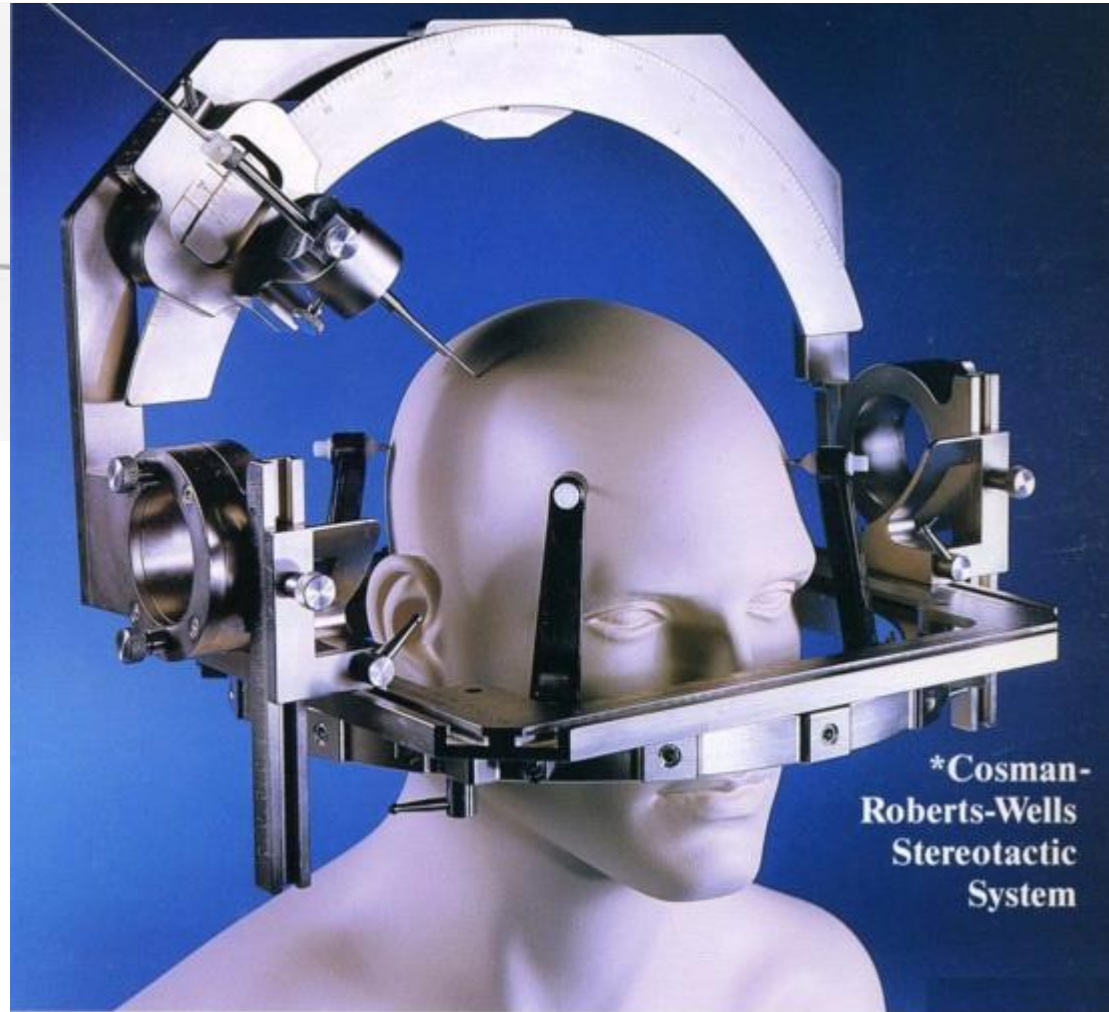
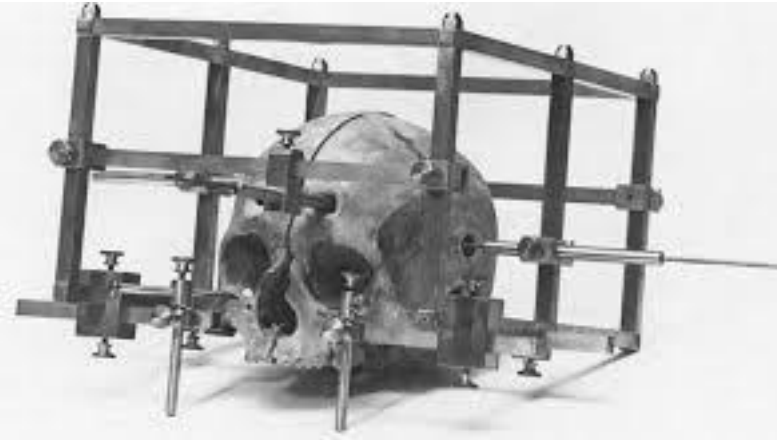
Stereotaxic apparatus



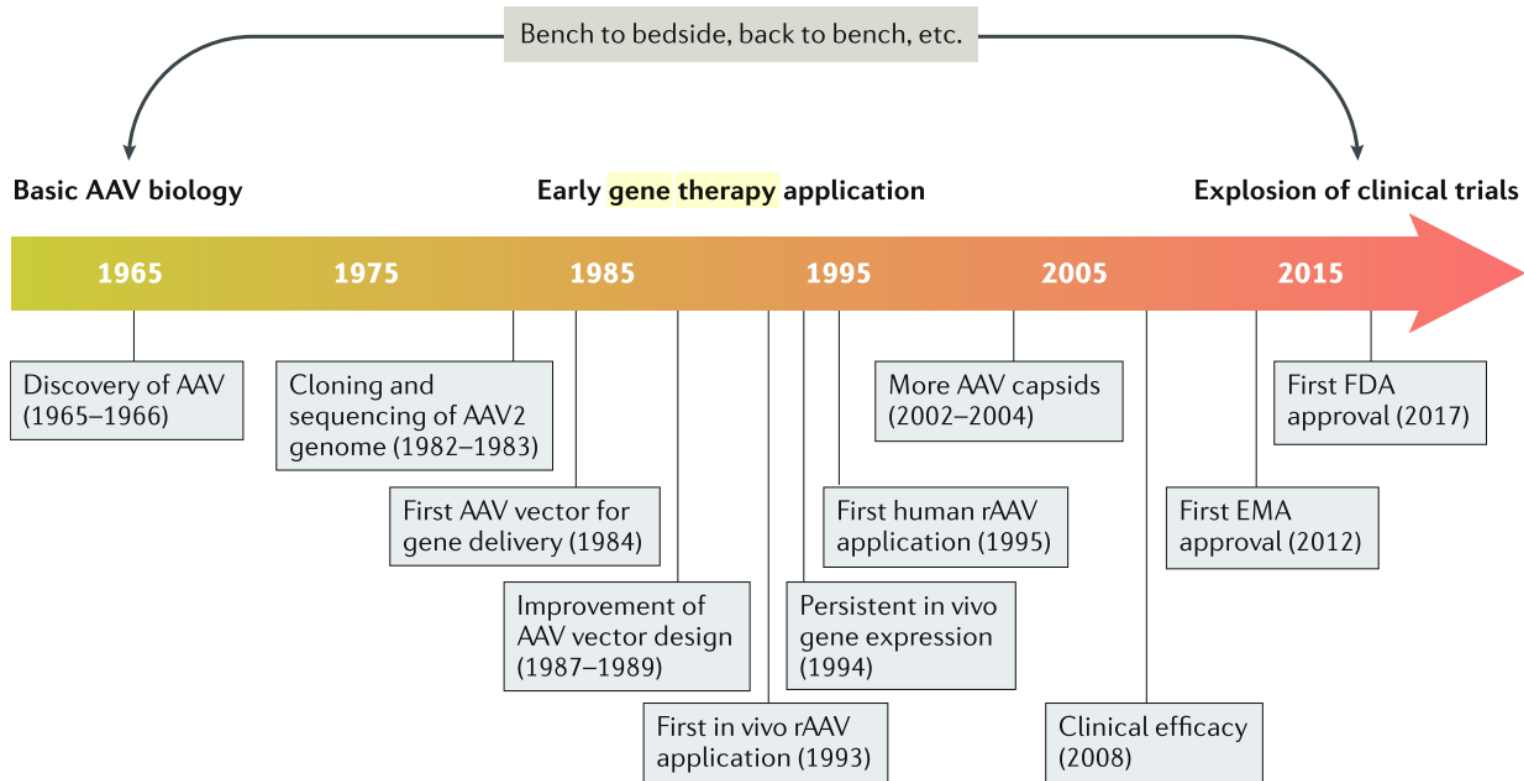
Contralateral hemisphere Injected hemisphere



Stereotaxic surgery in humans



rAAV vectors as a platform for gene therapy delivery



The first rAAV gene therapy product -alipogene tiparvovec- was approved by the **European Medicines Agency (EMA)** to treat lipoprotein lipase deficiency in **2012**.

The first rAAV gene therapy product licensed in the United States (by **FDA**) -voretigene neparvovec-rzyl- followed 5 years later to treat RPE65-mediated inherited retinal dystrophy.

Currently, there are more than 300 clinical trials (completed and ongoing) using rAAVs.

More than a third are in neurological disorders, including monogenic diseases and those with multigenic complex aetiology.

Table 2 | Ongoing AAV gene therapy clinical trials for neurological disorders

Disease	Sponsor/drug name	Serotype	Transgene	Route of administration	Dose	Phase	Identifier
Parkinson disease	Voyager Therapeutics/VY-AAADC01	AAV2	AADC	Intrapataminal	• 7.5×10^{11} vg • 1.5×10^{12} vg • 4.5×10^{12} vg	I	NCT01973543
Parkinson disease	Voyager Therapeutics/VY-AAADC01	AAV2	AADC	Intrapataminal	9.4×10^{12} vg	I	NCT03065192
Parkinson disease	Jichi Medical University/AAV-hAADC-2	AAV2	AADC	Intrapataminal	• 3×10^{11} vg • 9×10^{11} vg	I/II	NCT02418598
Parkinson disease	UCSF and NINDS/AAV2-GDNF	AAV2	GDNF	Intrapataminal	• 3×10^{11} vg • 9×10^{11} vg • 4×10^{12} vg	I	NCT01621581
AADC deficiency	National Taiwan University Hospital/AAV2-hAADC	AAV2	AADC	Intrapataminal	2.371×10^{11} vg	II	NCT02926066
AADC deficiency	National Taiwan University Hospital/AAV2-hAADC	AAV2	AADC	Intrapataminal	1.8×10^{11} vg	I/II	NCT01395641
AADC deficiency	Krystof Bankiewicz UCSF/AAV2-hAADC	AAV2	AADC	Within the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area	1.3×10^{11} vg	I	NCT02852213
SMA	AveXis/AVXS-101	AAV9	SMN	Intravenous	1.1×10^{14} vg/kg	III	NCT03505099
Type I SMA	AveXis/AVXS-101	AAV9	SMN	Intravenous	Undisclosed	III	NCT03306277
Type I SMA	AveXis/AVXS-101	AAV9	SMN	Intravenous	Undisclosed	III	NCT03461289
Type II SMA	AveXis/AVXS-101	AAV9	SMN	Intrathecal	• 6.0×10^{13} vg • 1.2×10^{14} vg	I	NCT03381729
MPS IIIA	Abeona/scAAV9.U1a.hSGSH	AAV9	SGSH	Intravenous	• 5×10^{12} vg/kg • 1×10^{13} vg/kg • 3×10^{13} vg/kg	I/II	NCT02716246
MPS IIIB	Abeona/rAAV9.CMV.hNAGLU	AAV9	NAGLU	Intravenous	• 2×10^{13} vg/kg • 5×10^{13} vg/kg	I/II	NCT03315182
MPS II	Sangamo/SB-913	AAV6	IDS	Intravenous	• 5×10^{12} vg/kg • 1×10^{13} vg/kg • 5×10^{13} vg/kg	I	NCT03041324
MPS I	Sangamo/SB-318	AAV6	IDUA	Intravenous	• 5×10^{12} vg/kg • 1×10^{13} vg/kg • 5×10^{13} vg/kg	I	NCT02702115
Batten disease	Weill Cornell/AAVrh.10CUhCLN2	AAVrh10	CLN2 (also known as TPP1)	Intracranial	• 9×10^{11} vg • 2.85×10^{11} vg	I	NCT01161576
Batten disease	Weill Cornell/AAVrh.10CUCLN2	AAVrh10	CLN2	Intracranial	• 9×10^{11} vg • 2.85×10^{11} vg	I/II	NCT01414985
Batten disease	Nationwide Children's Hospital/scAVV9.CB.CLN6	AAV9	CLN6	Intrathecal	1.5×10^{13} vg	I/II	NCT02725580
Giant axonal neuropathy	NINDS/scAAV9.JeT-GAN	AAV9	GAN	Intrathecal	3.5×10^{13} vg	I	NCT02362438
Metachromatic leukodystrophy	INSERM/AAVrh.10cuARSA	AAVrh10	ARSA	Intracranial	• 1×10^{12} vg • 4×10^{12} vg	I/II	NCT01801709

AADC, aromatic-L-amino-acid decarboxylase; AAV, adeno-associated viral; MPS, mucopolysaccharidosis; NINDS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke; UCSF, University of California–San Francisco.

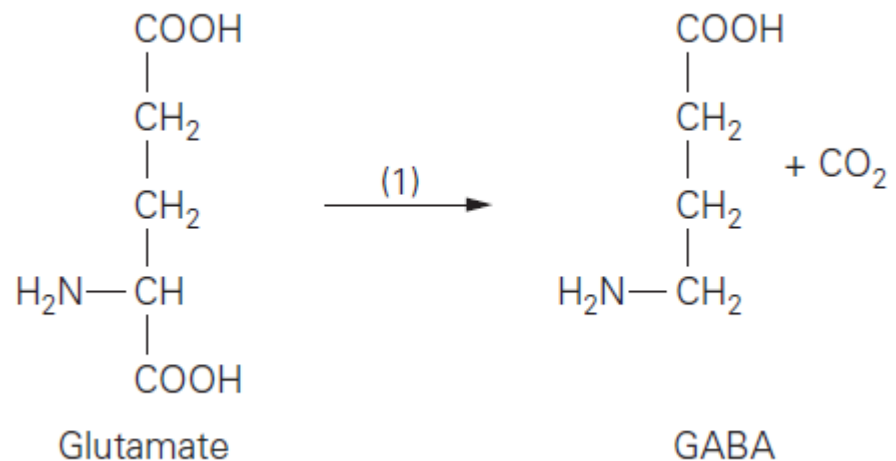
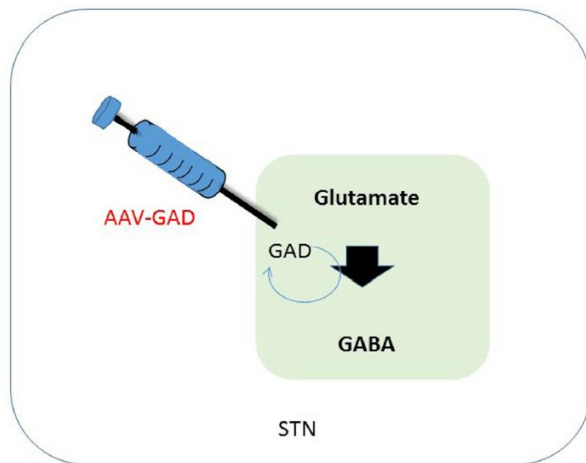
rAAV vectors as a platform for gene therapy delivery - Parkinson

Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne *GAD* gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial

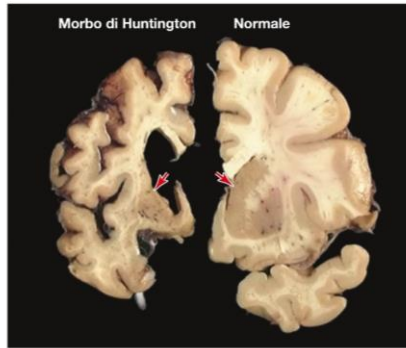
Michael G Kaplitt, Andrew Feigin, Chengke Tang, Helen L Fitzsimons, Paul Mattis, Patricia A Lawlor, Ross J Bland, Deborah Young, Kristin Strybing, David Eidelberg, Matthew J During

Summary

Background Dopaminergic neuronal loss in Parkinson's disease leads to changes in the circuitry of the basal ganglia, such as decreased inhibitory GABAergic input to the subthalamic nucleus. We aimed to measure the safety, tolerability, and potential efficacy of transfer of glutamic acid decarboxylase (*GAD*) gene with adeno-associated virus (AAV) into the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Lancet* 2007; 369: 2097-105

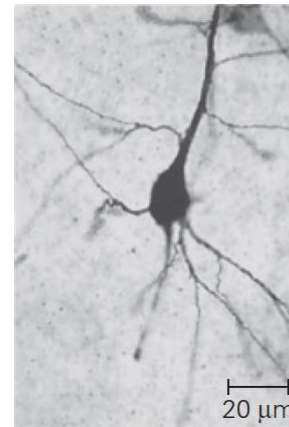


Disordini ipercinetici: Malattia di Huntington

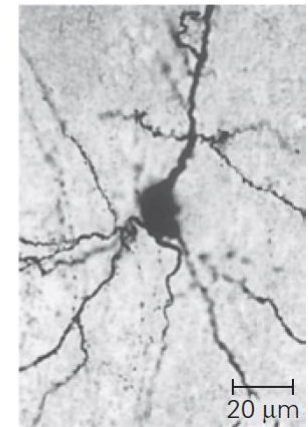


- Malattia neurodegenerativa **autosomica dominante**, progressiva.
- Descritta nel 1872 da **George Huntington**
- Esordio: 30-50 anni
- Decorso progressivo → morte in 10–20 anni
- Atrofia marcata di **Caudato e Putamen** (perdita selettiva precoce dei **NSMs**)
- Degenerazione corticale fronto-temporale

Control



Huntington disease

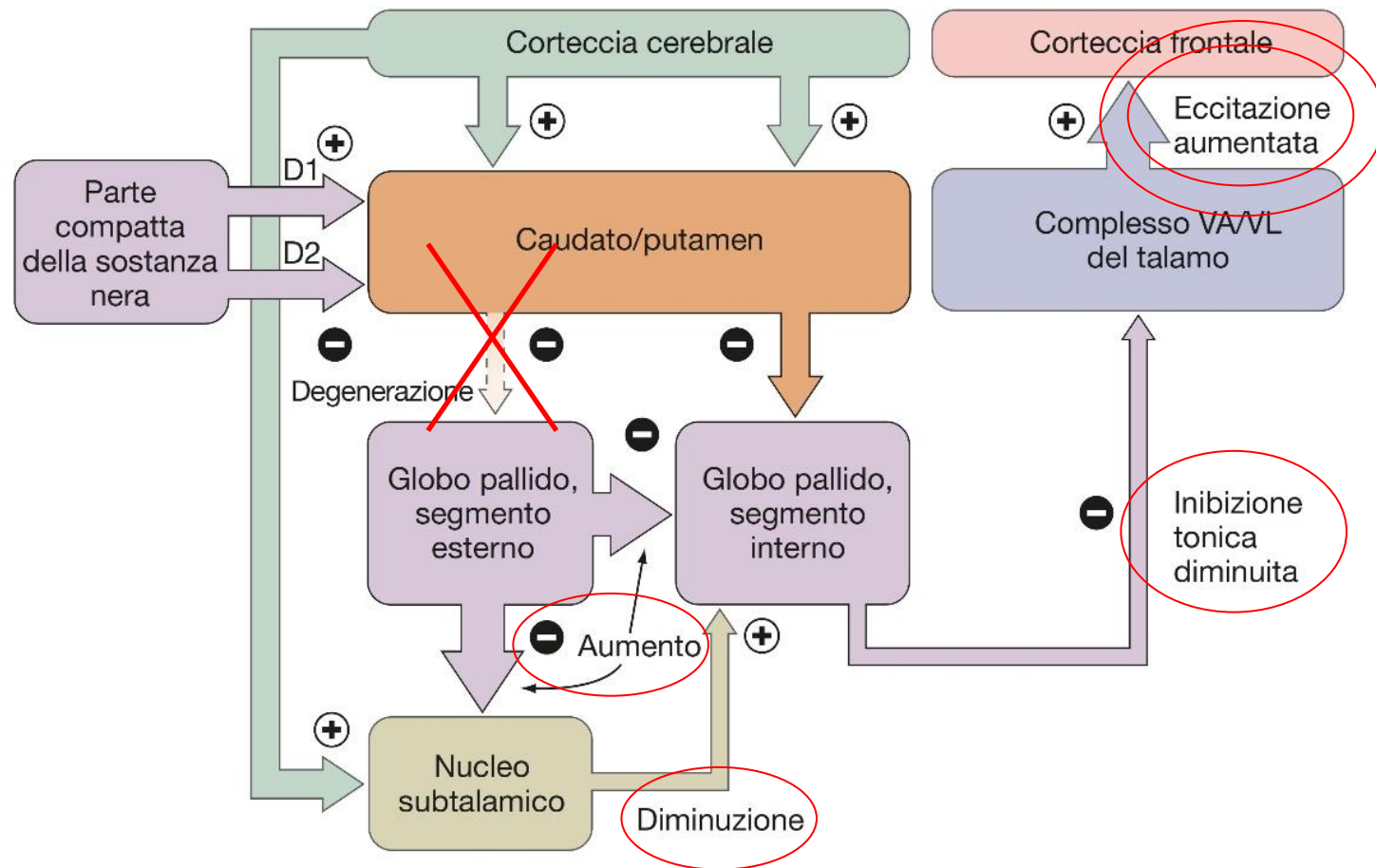


Manifestazioni principali

- **Psichiatriche**
 - Depressione
 - Irritabilità
 - Impulsività, alterazioni della personalità
- **Cognitive**
 - Deficit di attenzione e memoria
 - Progressivo deterioramento cognitivo
- **Motorie**
 - Movimenti coreici ('a danza')
 - Rapidi, bruschi, afinalistici
 - No atassia o deficit sensitivi

Disordini ipercinetici: Malattia di Huntington

(B) Morbo di Huntington (malattia ipercinetica)



Degenerazione precoce dei MSNs della via indiretta, che proiettano al GPe

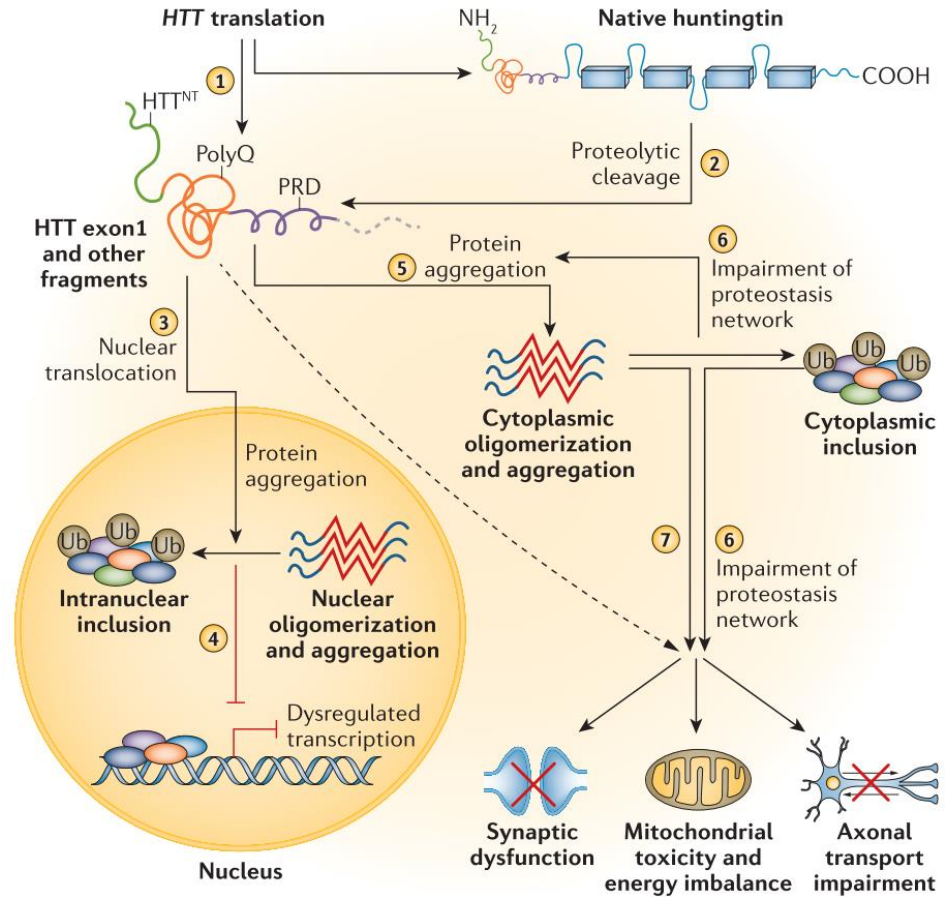
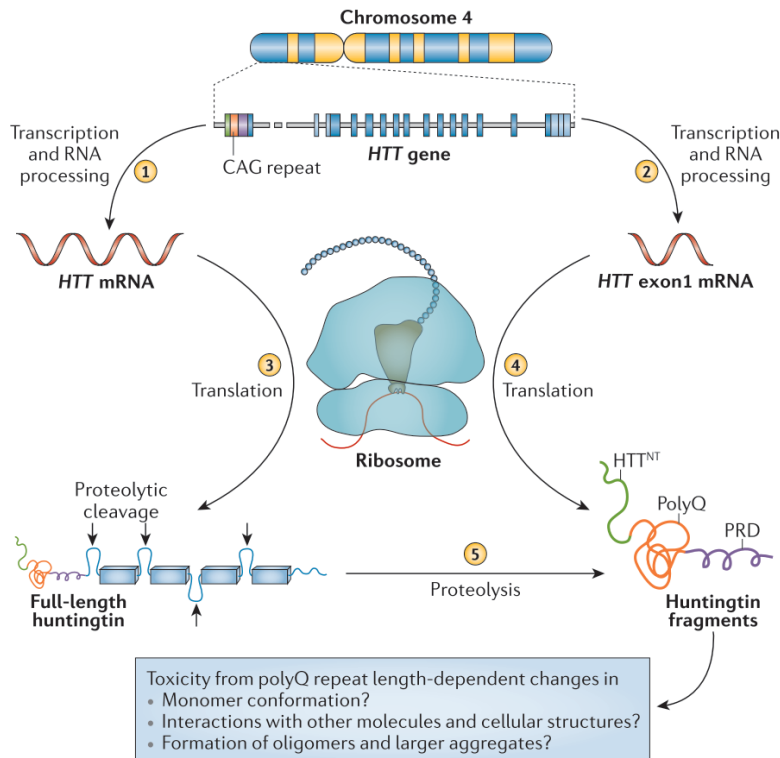
Inibizione del GPe ↓ → attività del GPe ↑ → attività del **STN** ↓ → eccitazione del **GPi** ↓ → output inibitorio dei gangli della base ↓ → attivazione eccessiva dei motoneuroni superiori

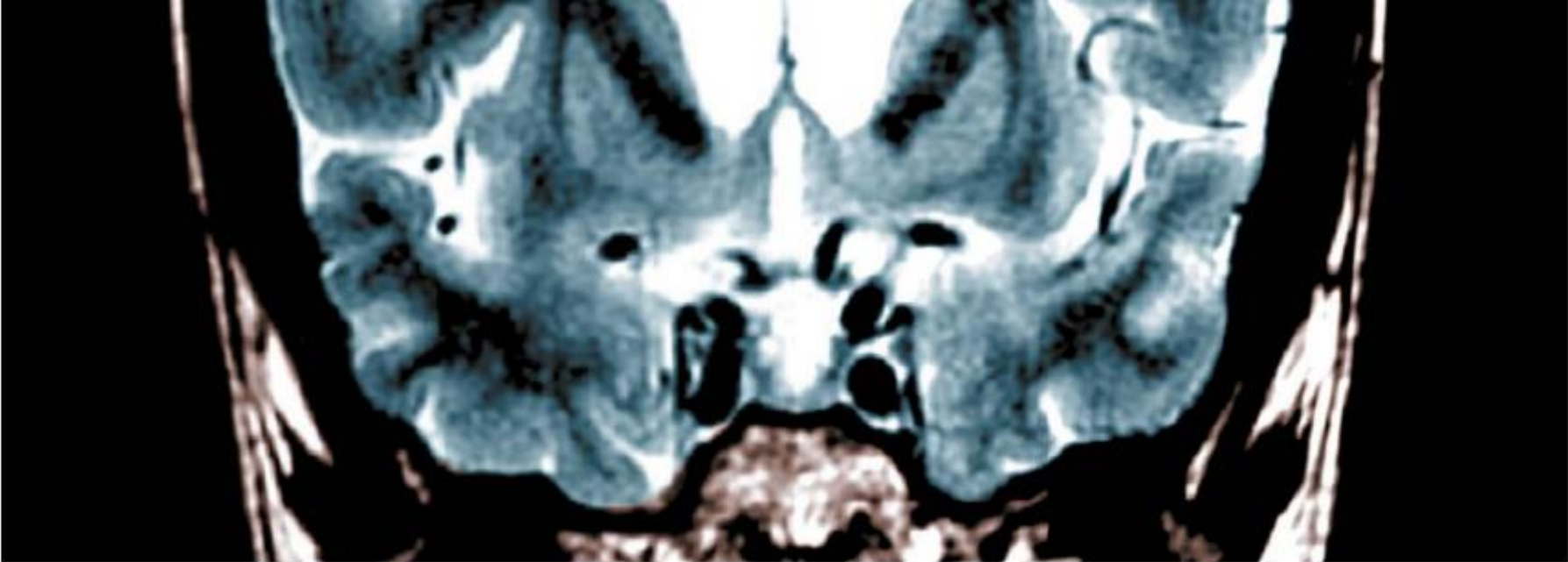
Risultato: ipercinesia coreica e movimenti balistici

Disordini ipercinetici: Malattia di Huntington

➤ Base genetica

- Gene: **Huntingtin (HTT; cromosoma 4)**
- Mutazione: espansione ripetizioni CAG (normale: 15–34; malattia: ≥ 42)
 - Espansione di poliglutamine
 - Alterazione del folding proteico
 - Disfunzione e morte neuronale



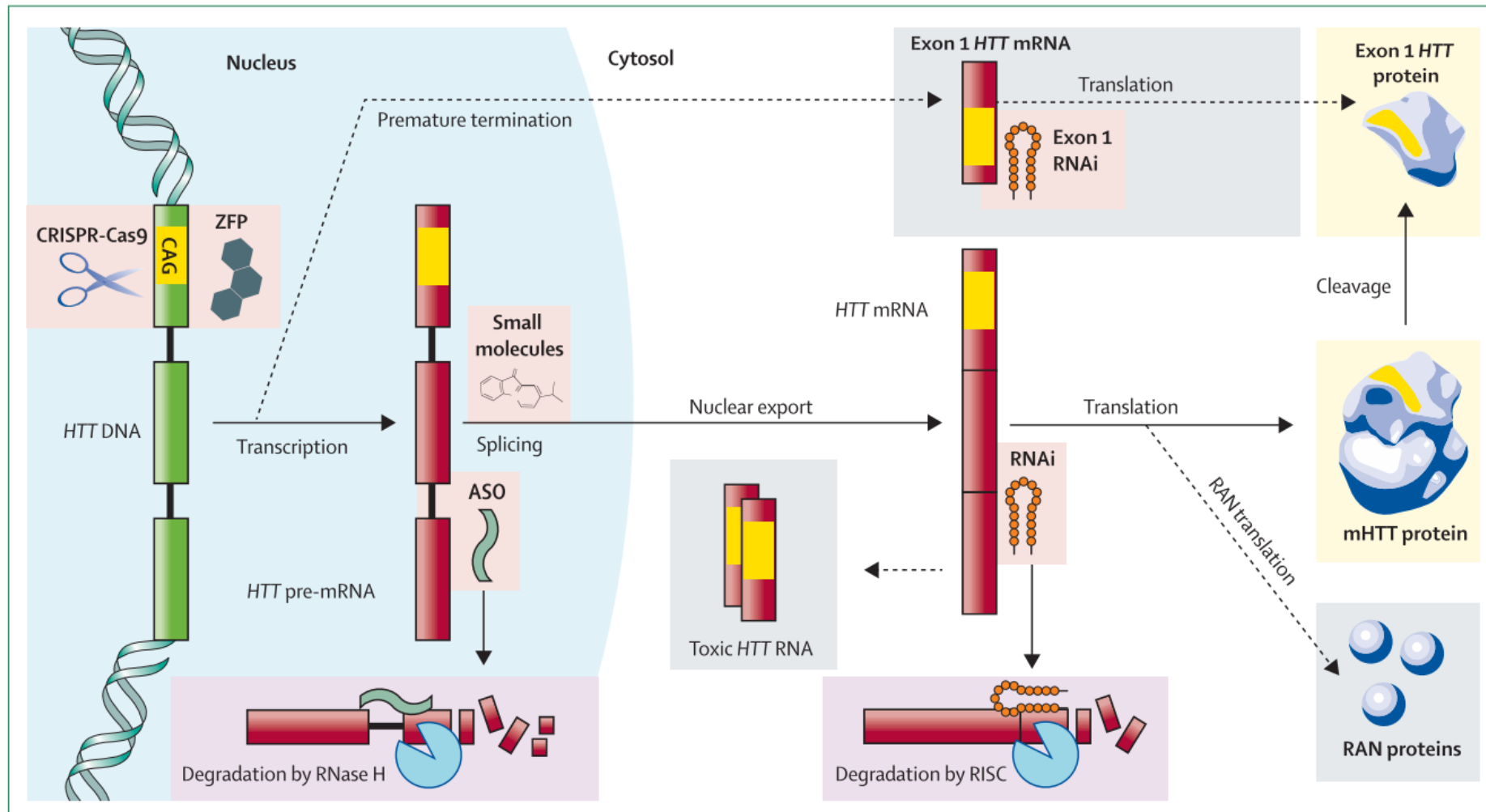


Huntington's disease causes a loss of brain volume owing to a mutant protein that kills neurons.

HUNTINGTON'S DISEASE TREATED FOR FIRST TIME USING GENE THERAPY

Preliminary results from a small trial offer evidence that the brain disease's progression can be slowed.

Malattia di Huntington: Gene therapy



Malattia di Huntington: Gene therapy



Disordini ipercinetici: Emiballismo e STN

➤ Caratteristiche cliniche

- Movimenti involontari, violenti, ampi
- Tipo “balistico”
- Coinvolgono tipicamente un lato del corpo (emisoma)

➤ Come nella Malattia di Huntington, uno squilibrio tra via diretta e indiretta altera il controllo fine del movimento.

➤ Ruolo chiave del **Nucleo subtalamico (STN)**, che fornisce input eccitatori a **GPI** e **SNr**

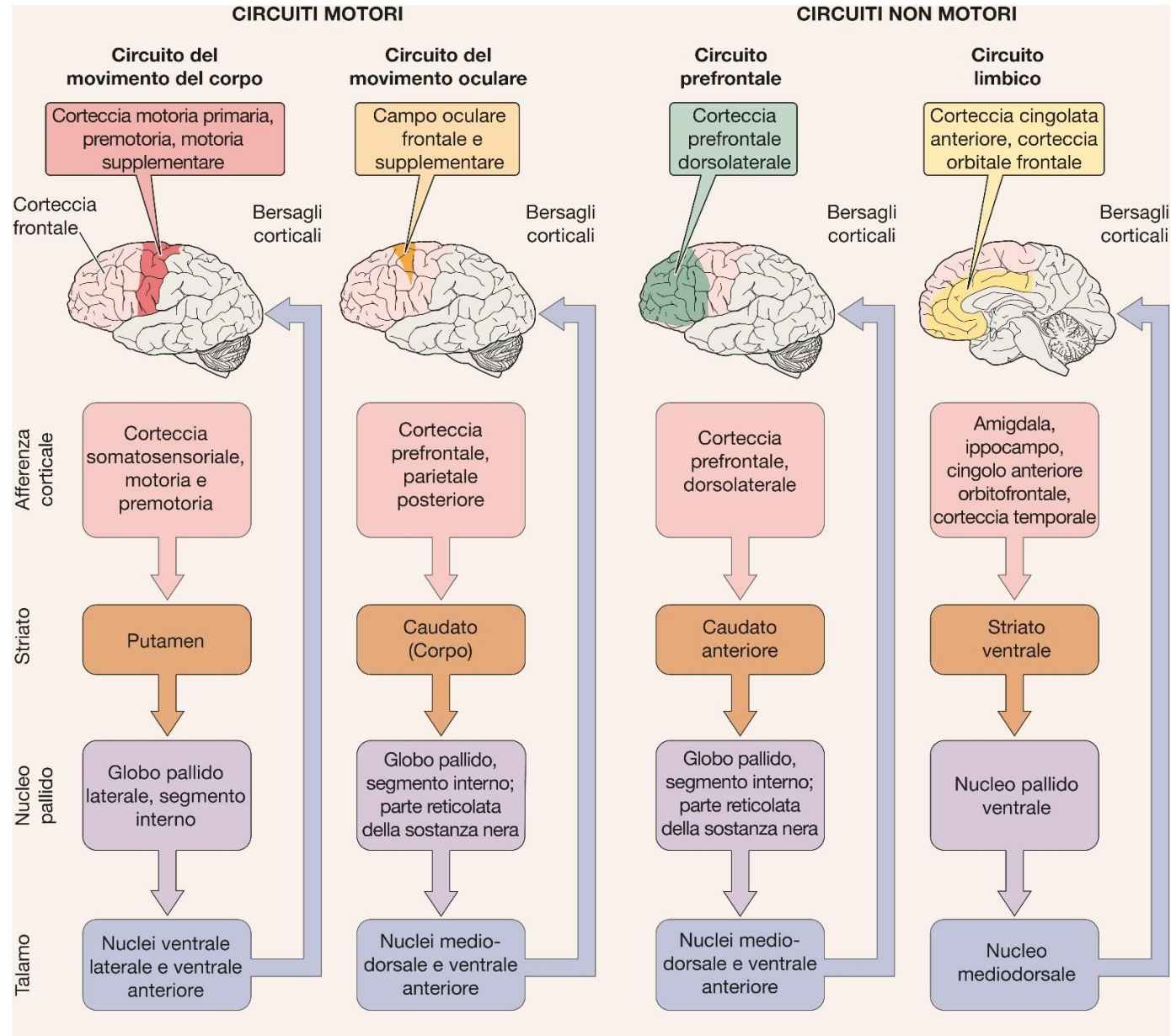
➤ Quando il STN è danneggiato

- ↓ eccitazione del GPI e SNr
- ↓ output inibitorio dei gangli della base
- ↓ inibizione tonica sul talamo
- ↑ attivazione dei motoneuroni superiori

Ridotta ‘governance’ dei gangli della base sui circuiti talamo-corticali

Funzioni non motorie dei gangli della base

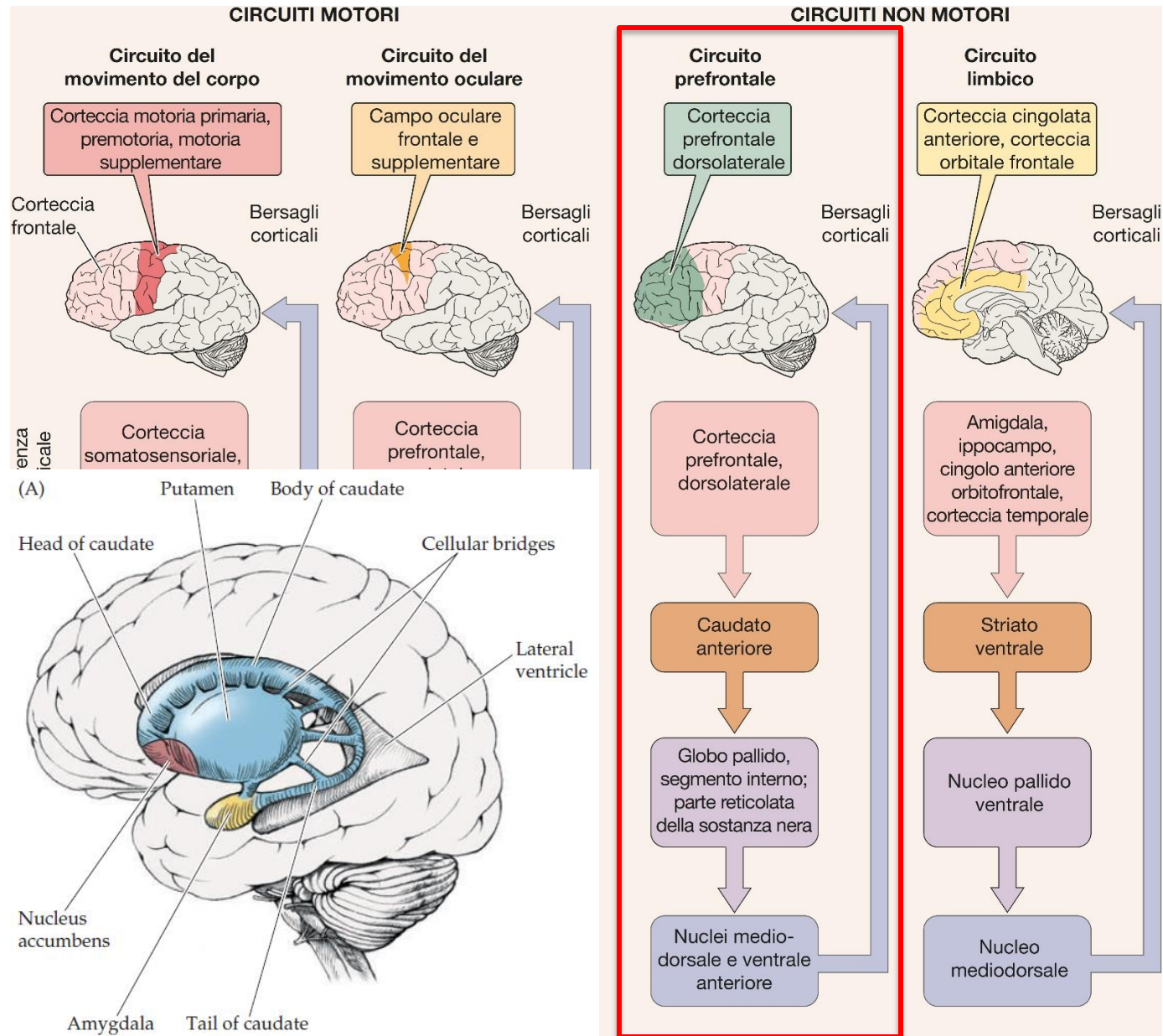
I gangli della base non regolano solo il movimento. Esistono **circuiti cortico-striato-talamo-corticali paralleli**, organizzati come i loop motori, ma con funzioni cognitive ed emotive.



Circuito prefrontale

- Origine: corteccia prefrontale dorsolaterale
- Coinvolge caudato anteriore
- Regola:
 - Pianificazione
 - Memoria di lavoro
 - Attenzione
 - Controllo esecutivo

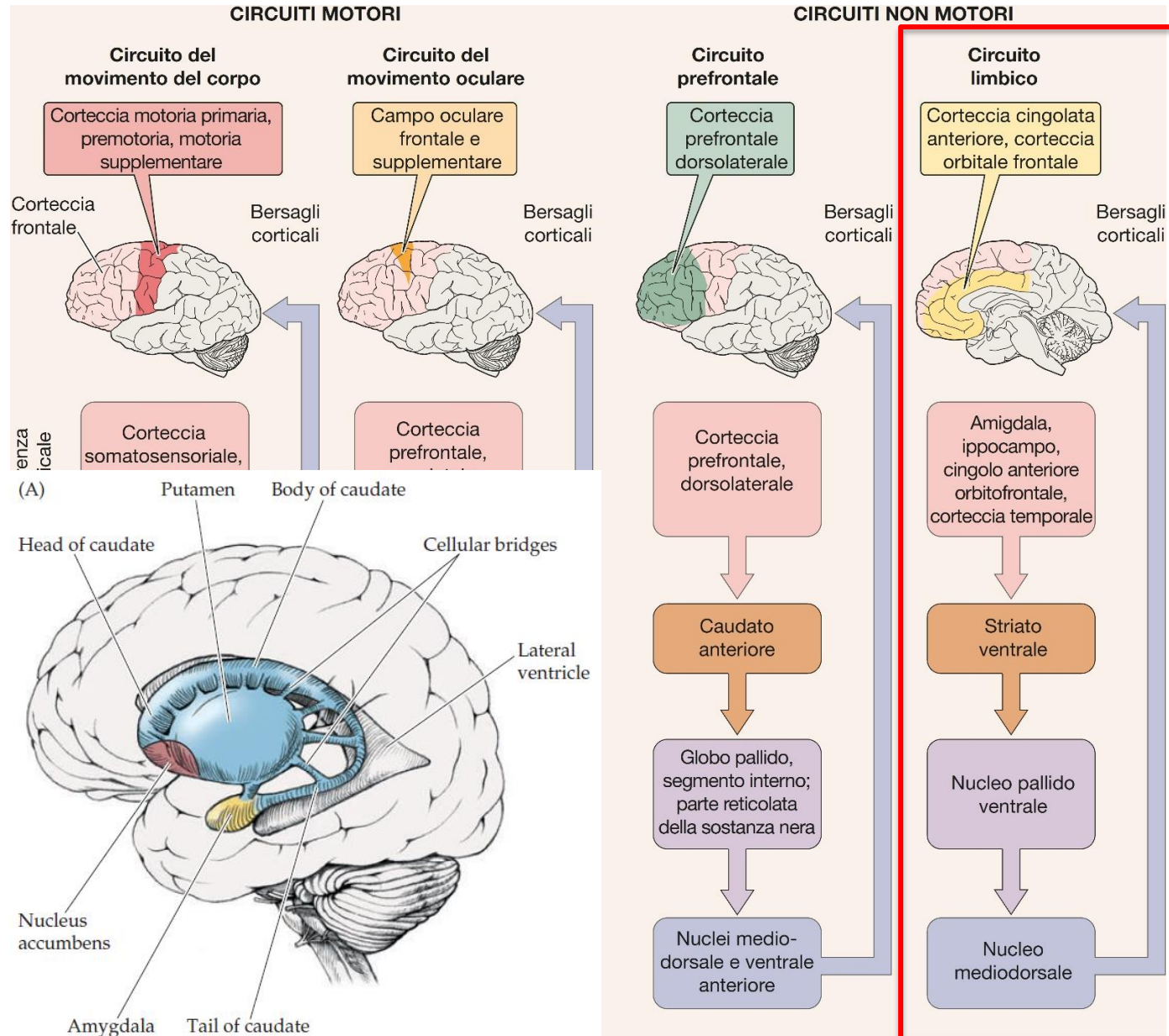
→ **Selezione dei programmi cognitivi**



Circuito limbico

- Origine: corteccia orbitomediale, amigdala, ippocampo
- Coinvolge striato ventrale (**nucleo accumbens**)
- Regola:
 - Emozioni
 - Motivazione
 - Ricompensa
 - Transizioni tra stati affettivi

→ **Selezione dei programmi emotivi**



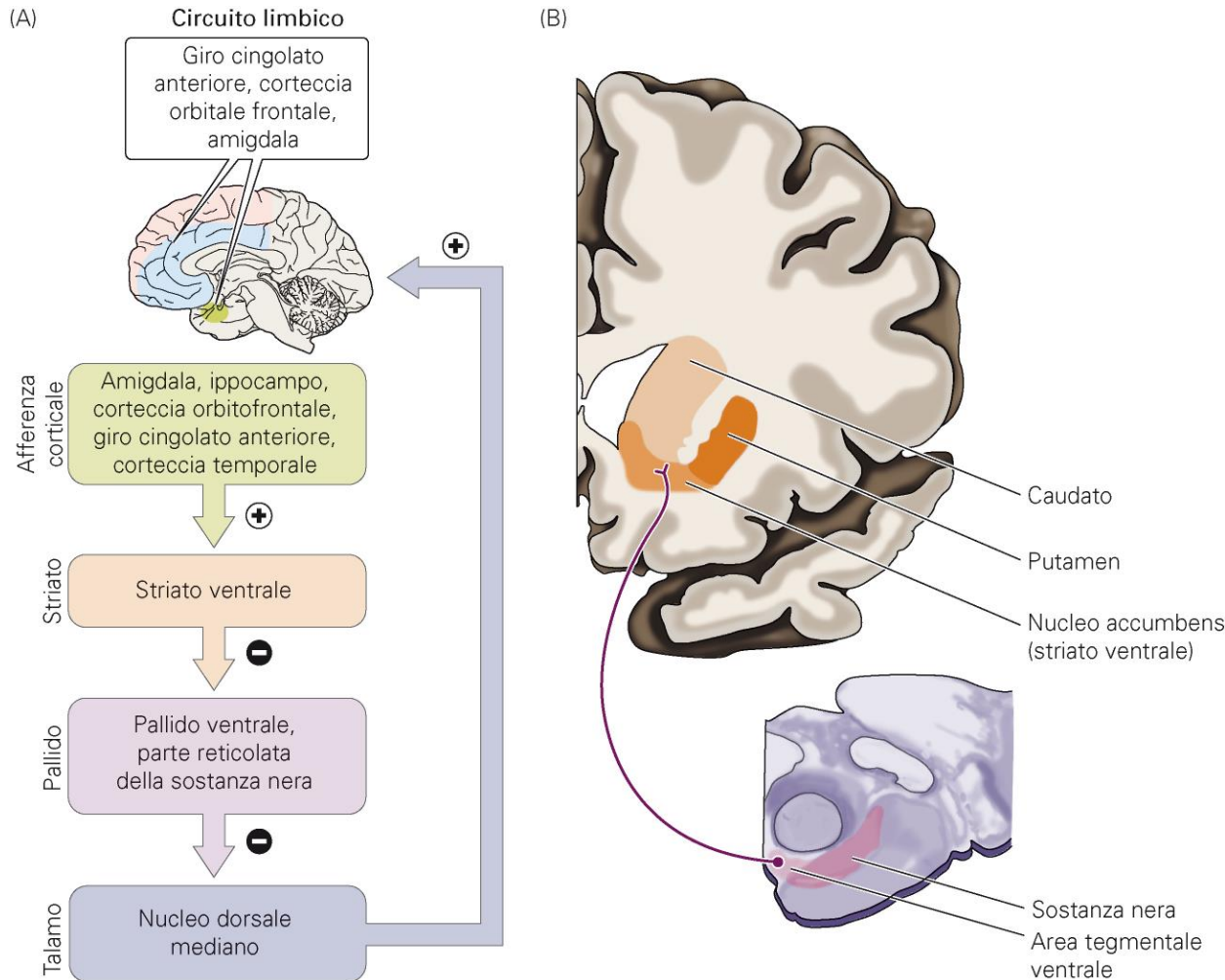
Funzioni non motorie dei gangli della base

- I gangli della base non sono solo 'strutture motorie', ma sistemi di **selezione e controllo di programmi motori, cognitivi ed emotivi**.
- La stessa logica centro–periferia che regola il movimento regola anche pensiero, motivazione e comportamento.

Implicazioni cliniche:

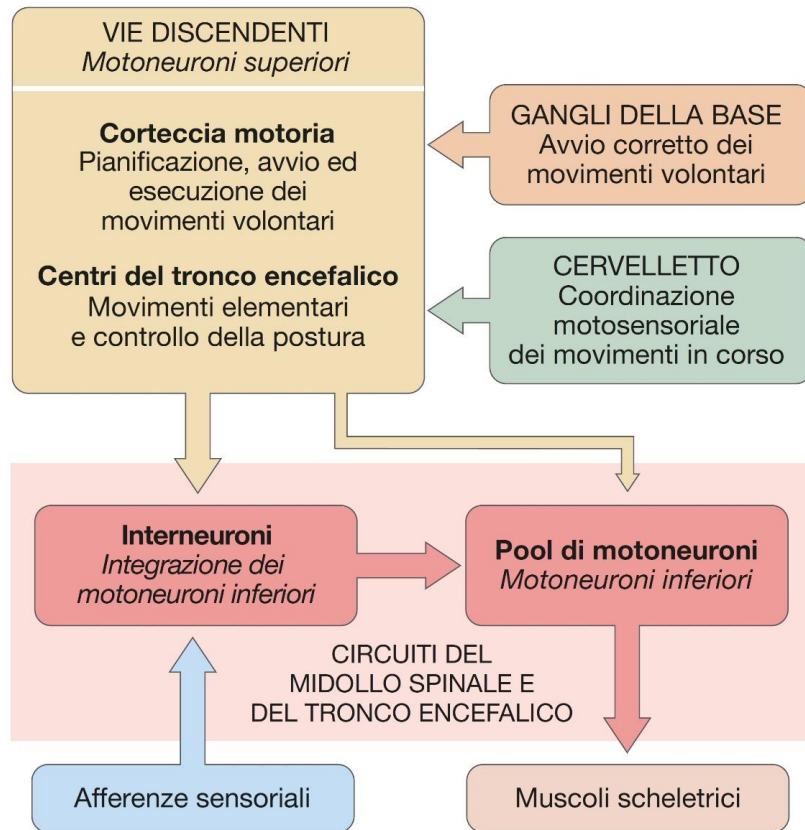
- Disturbi associati ai loop non motori possono contribuire a **declino cognitivo e alterazioni emotive nei morbi di Parkinson e Huntington** (che non sono solo disturbi motori)
- Disturbi neuropsichiatrici che coinvolgono i gangli della base
 - **Sindrome di Tourette**
Tic motori e vocali
Disinibizione comportamentale
 - **Disturbo ossessivo-compulsivo**
Circuiti limbici disfunzionali
 - **Schizofrenia**
Alterazioni loop limbico e prefrontale
Coinvolgimento dopaminergico striatale
 - **Depressione e ansia cronica**

Funzioni non motorie dei gangli della base: Dipendenza (addiction)



- Coinvolge il loop limbico dei gangli della base, in particolare il **Nucleo accumbens (NAc)**.
- Le droghe d'abuso aumentano la dopamina proveniente dall'**Area tegmentale ventrale** (anziché dal SNc), alterando la selezione dei comportamenti motivati.
- La plasticità maladattativa nel NAc trasforma un comportamento volontario in ricerca compulsiva della sostanza.

Integrazione del sistema motorio



Cervelletto: contribuisce al controllo del movimento a tutti i livelli. Coadiuvava il controllo dei riflessi spinali, della postura (tronco encefalico) e la programmazione / esecuzione dei movimenti volontari (ctx motoria).

Midollo spinale: circuiti integrati per i movimenti riflessi e *central pattern generators*. Funzionano in autonomia ma sono anche sotto controllo dei centri superiori.

Tronco encefalico: controlla la muscolatura assiale per aggiustamenti posturali, controlla il tono muscolare in risposta a input vestibolari per il controllo dell'equilibrio.

Corteccia motoria: impartisce comandi motori ai MN inferiori, controlla parzialmente i riflessi spinali. (I movimenti iniziati dalla corteccia possono essere appresi, al contrario di quelli intrinseci al midollo, che sono stereotipati.)

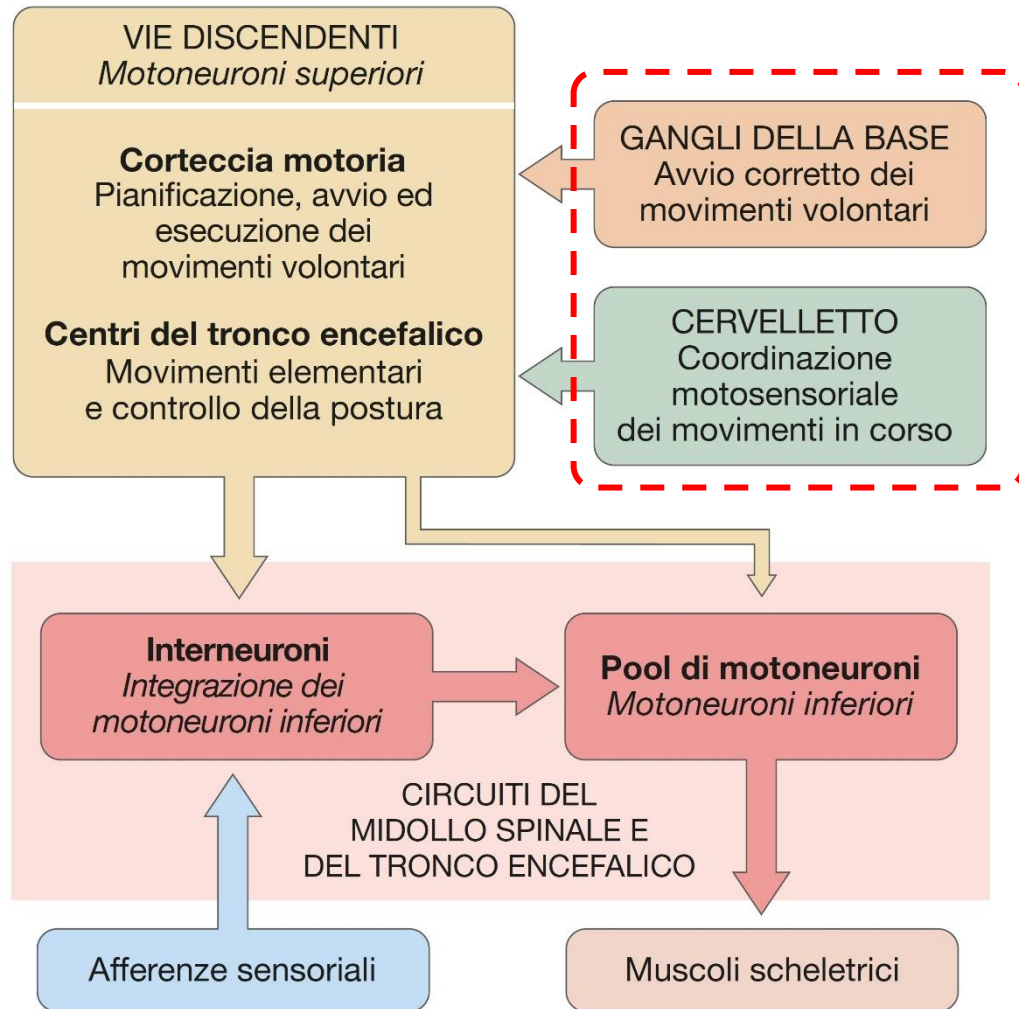
Gangli della base: coadiuvano la corteccia nell'esecuzione (subconscia) di movimenti appresi e nella programmazione di movimenti complessi volti a raggiungere un preciso obiettivo.

Riassumendo



- I gangli della base regolano l'esecuzione automatica dei programmi motori appresi e di programmi motori volti al raggiungimento di un obiettivo
- La via diretta controlla l'inizio / fine dei movimenti voluti
- La via indiretta sopprime i movimenti non voluti
- Disordini ipocinetici (Parkinson) e ipercinetici (Huntington) sono causati dalla degenerazione di nuclei specifici all'interno dei gangli della base
- I gangli della base sono al centro anche di cognitivi ed emozionali

Organizzazione del sistema motorio

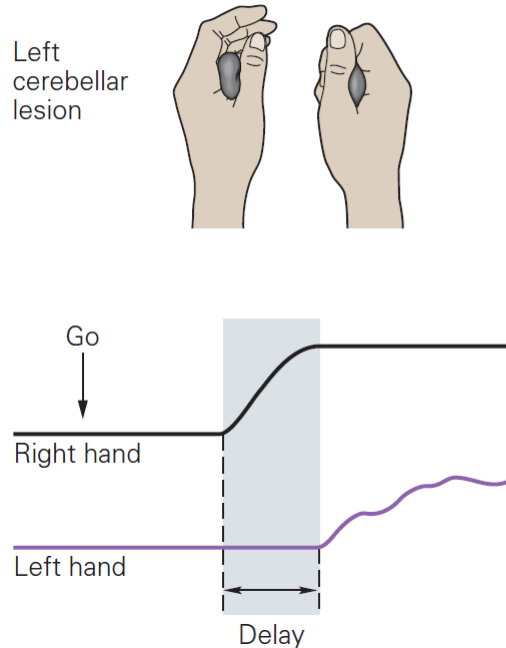


Il controllo del movimento avviene attraverso quattro vie principali:

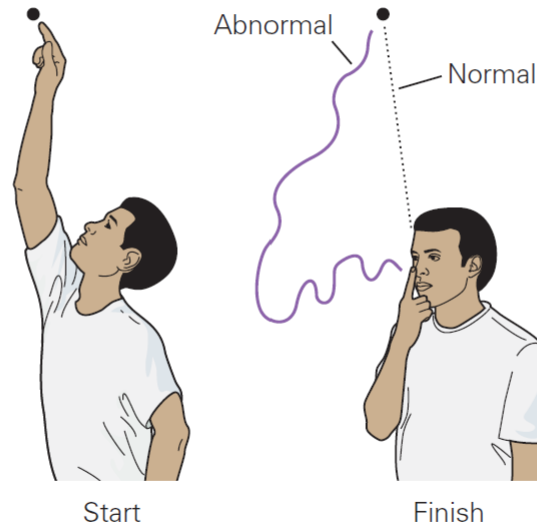
- **Midollo spinale e circuiti del tronco encefalico**
Comprende i **motoneuroni inferiori** e interneuroni dei circuiti locali.
Questo sistema può generare movimenti riflessi in risposta a stimoli sensoriali, anche in assenza di controllo centrale.
- **Sistemi discendenti**
Comprendono i **motoneuroni superiori** nella **corteccia motoria, premotoria** e in **specifici nuclei del tronco encefalico**.
Proiettano soprattutto sugli interneuroni, solo in minima parte sui MN inferiori.
- **Gangli della base**
Inibiscono i MN superiori per impedire movimenti indesiderati e preparano i circuiti all'inizio dei movimenti voluti.
- **Cervelletto**
Corregge gli errori di movimento, confrontando i movimenti pianificati con quelli effettivamente eseguiti.

Il cervelletto

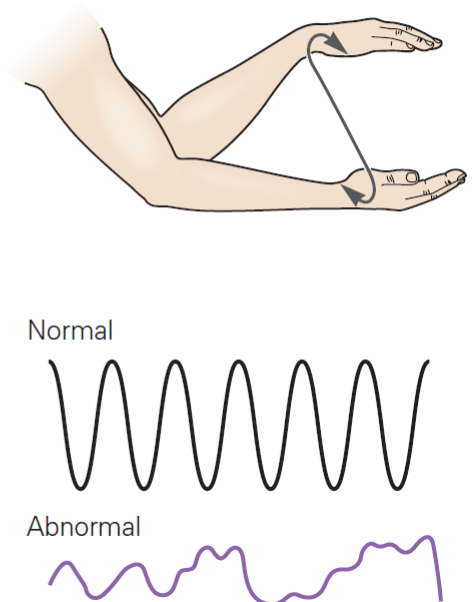
A Delayed movement



B Range of movement errors

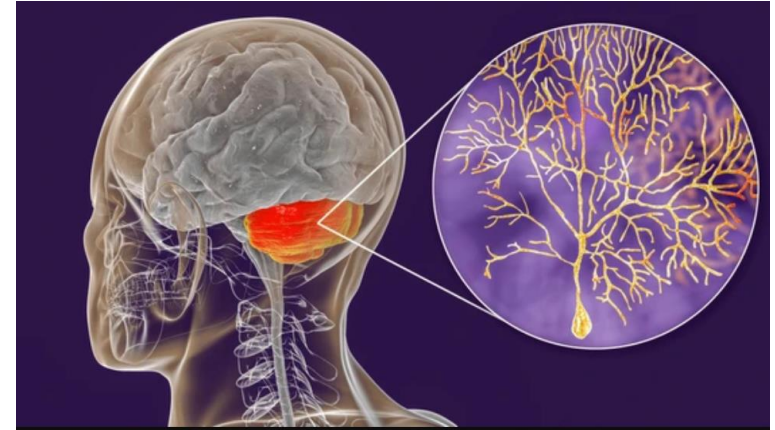
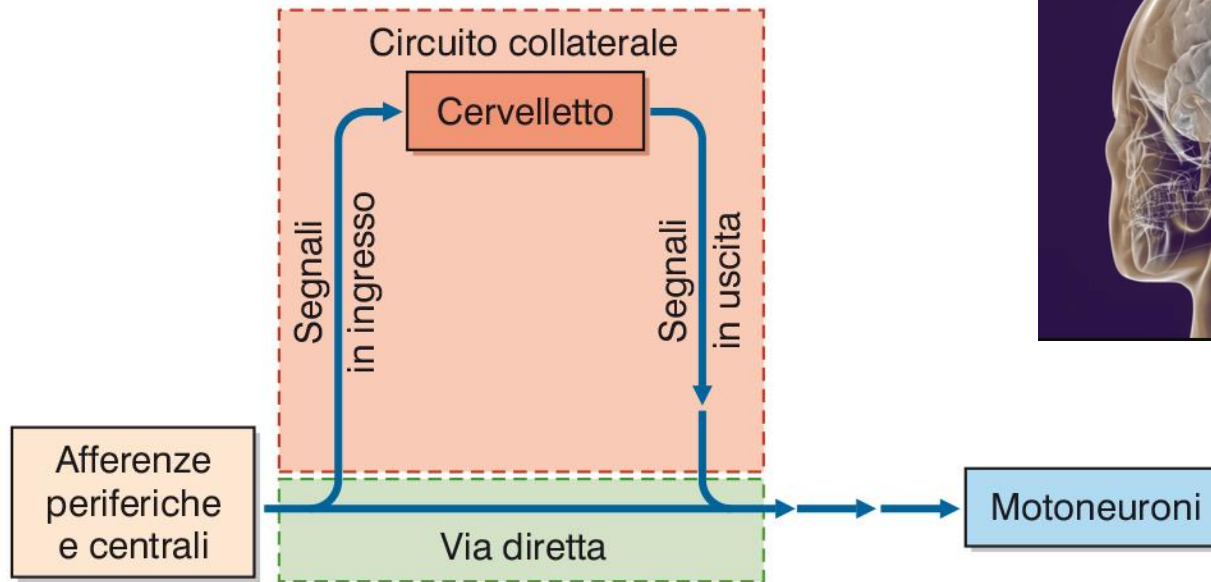


C Patterned movement errors



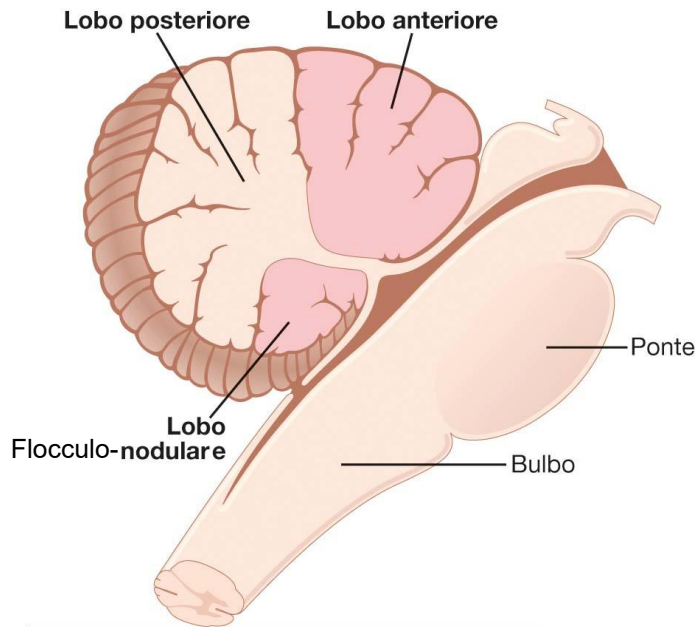
- Storicamente considerato un'area **“silente”** dell'encefalo: la stimolazione elettrica del cervelletto **non produce sensazioni coscienti e raramente induce movimenti**.
- **La rimozione o lesione del cervelletto** non causa paralisi muscolare, ma provoca **grave incoordinazione motoria (atassia)** durante attività come camminare, scrivere, suonare uno strumento, parlare

Il cervelletto



- Il cervelletto riceve continuamente:
 - **informazioni sui movimenti pianificati** dalle aree motorie corticali
 - **feedback sensoriale** dalla periferia
- Funzione principale:
 - **confrontare il movimento pianificato con quello eseguito** e generare **correzioni automatiche e inconsce**.
- Possiede una forte **capacità di apprendimento motorio**, basata sulla **plasticità dei circuiti cerebellari**

Organizzazione del cervelletto

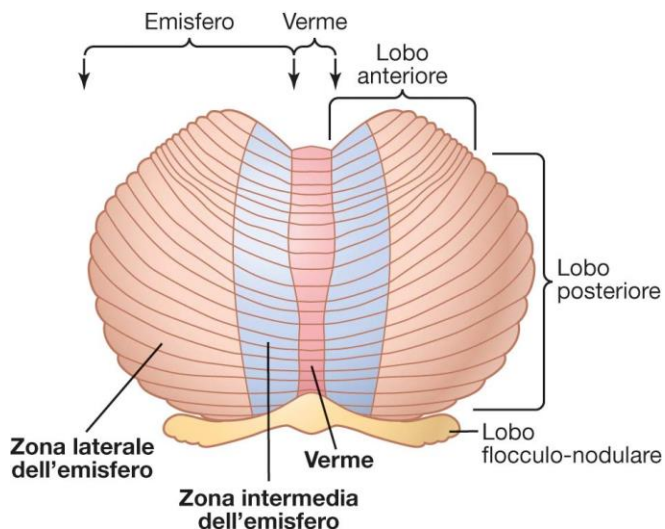


➤ Anatomica:

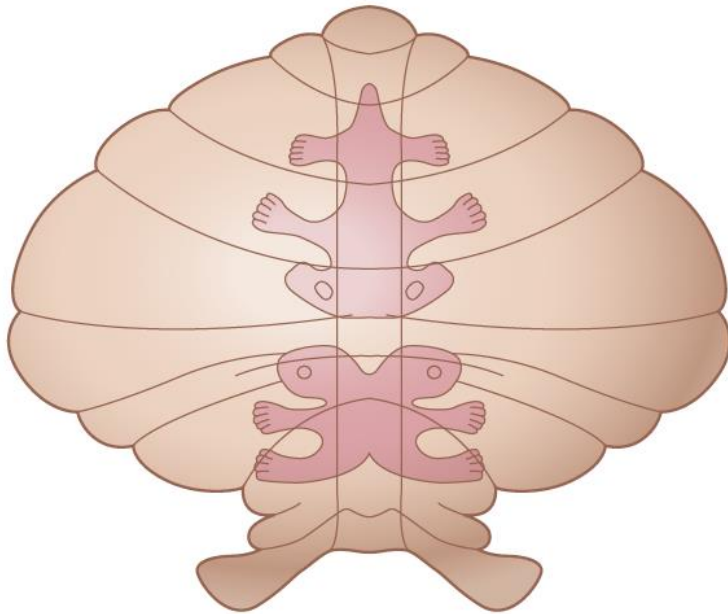
- **Lobo anteriore**
- **Lobo posteriore**
- **Lobo flocculo-nodulare**
filogeneticamente più antico, coinvolto nel controllo **vestibolare ed equilibrio**

➤ Funzionale (organizzazione medio-laterale)

- **Verme:** controllo dei **muscoli assiali** (postura, tronco, collo)
- **Zona intermedia degli emisferi:** controllo dei **movimenti degli arti**
- **Zona laterale degli emisferi:** **pianificazione e coordinazione** dei movimenti complessi (compreso il linguaggio)

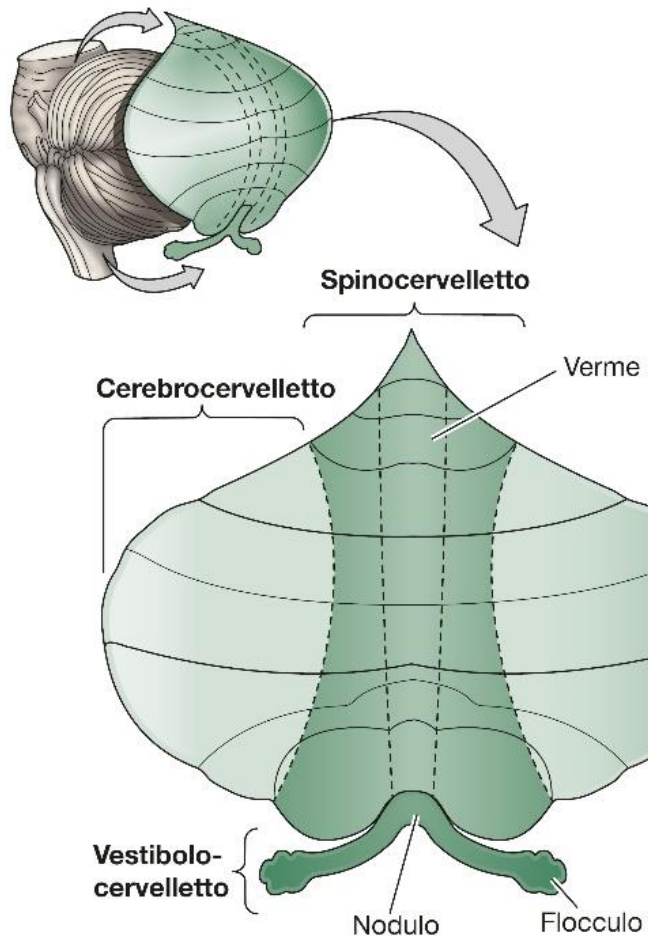


Mappe topografiche nello spino-cervelletto



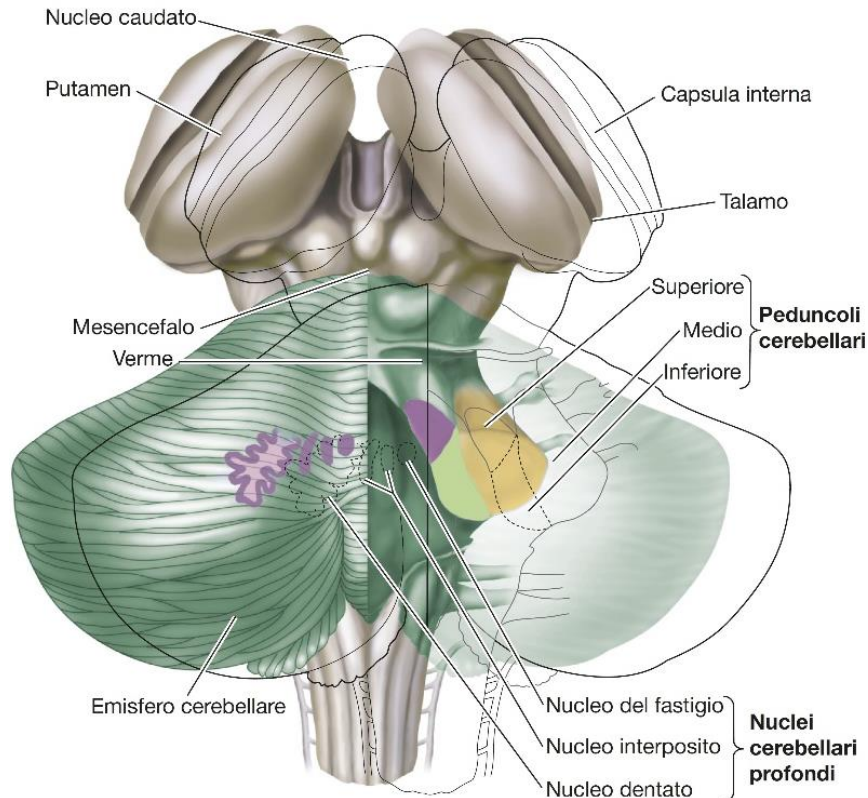
- **Verme:** rappresentazione dei **muscoli assiali**
- **Zona intermedia degli emisferi (paravermis):** rappresentazione di **arti distali e volto**
- Esistono **più mappe somatotopiche** nel cervelletto (almeno due principali).
- Zone laterali degli emisferi non presentano una chiara organizzazione somatotopica

Organizzazione del cervelletlo



- **Cerebrocervelletto** (zona laterale degli emisferi): input, attraverso i nuclei pontini, soprattutto da:
 - corteccia motoria
 - corteccia premotoria
 - corteccia somatosensoriale
- **Spino-cervelletto** (verme e zona intermedia degli emisferi): input da midollo spinale (vie spinocerebellari).
- **Vestibolo-cervelletto** (lobo flocculo-nodulare): Input da apparato vestibolare e nuclei vestibolari.

Nuclei profondi del cervelletto e peduncoli cerebellari



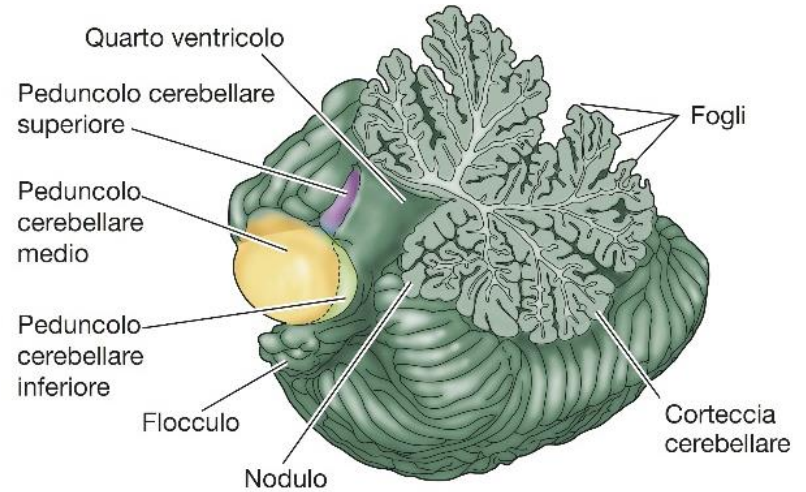
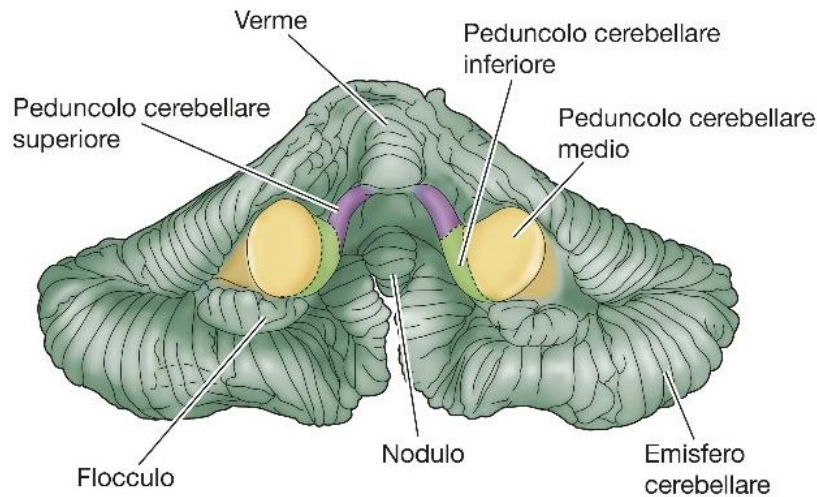
➤ Nuclei profondi del cervelletto:

- **Fastigio**
- **Interposti (globoso + emboliforme)**
- **Dentato**

➤ Le connessioni da / per il cervelletto avvengono tramite tre peduncoli cerebellari:

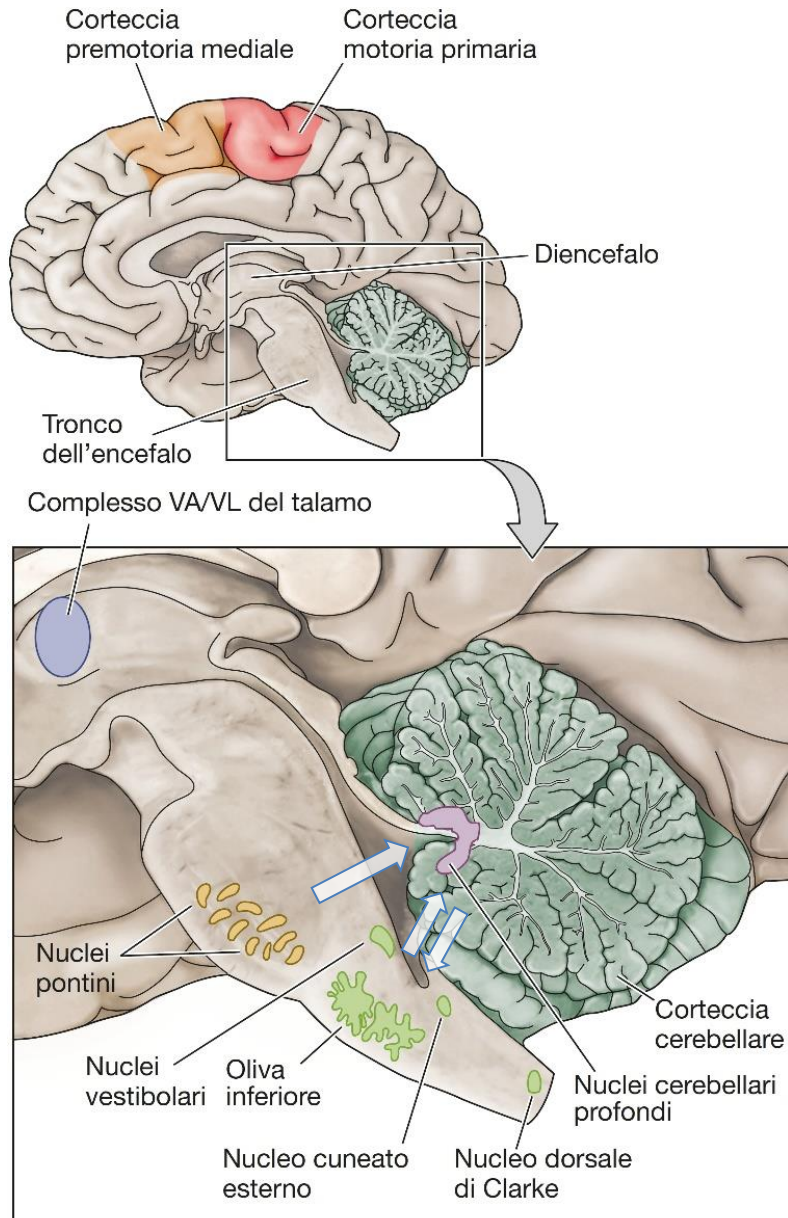
- **peduncolo superiore**, principalmente efferente
 - **nuclei profondi** → **talamo** → **corteccia motoria**
 - **nuclei profondi** → **nucleo rosso**
- **peduncolo medio**, quasi esclusivamente afferente, formato da fibre provenienti dai **nuclei pontini controlaterali**
- **peduncolo inferiore** misto (afferente/efferente), riceve assoni dai nuclei vestibolari, midollo spinale, tronco encefalico; invia assoni a nuclei vestibolari e formazione reticolare

Nuclei profondi del cervelletto e peduncoli cerebellari



Cerebellar cortex	Deep cerebellar nuclei	Cerebellar peduncles
Cerebrocerebellum	Dentate nucleus	Superior and middle peduncle
Spinocerebellum	Interposed nuclei	Inferior peduncle
Vestibulocerebellum	Fastigial nucleus	Inferior peduncle

Principali nuclei del tronco encefalico connessi al cervelletto



➤ Nuclei pontini

- proiettano al cervelletto attraverso il **peduncolo cerebellare medio**
- trasmettono informazioni provenienti dalla **corteccia cerebrale**

➤ Nuclei vestibolari

- connessi con il **vestibolo-cervelletto**
- fibre principalmente tramite il **peduncolo cerebellare inferiore**

➤ Nucleo olivare inferiore

- origine delle **fibre rampicanti (climbing fibers)**
- entrano nel cervelletto tramite il **peduncolo cerebellare inferiore**

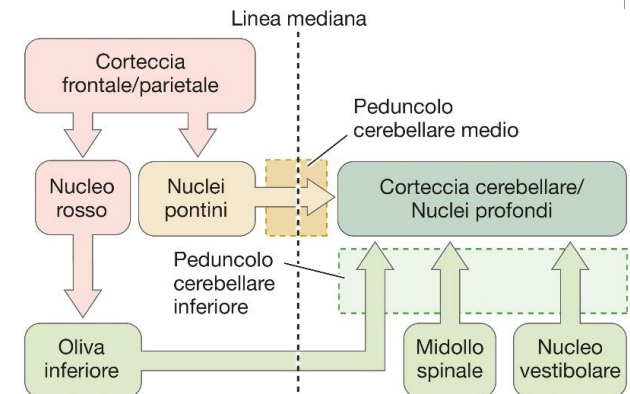
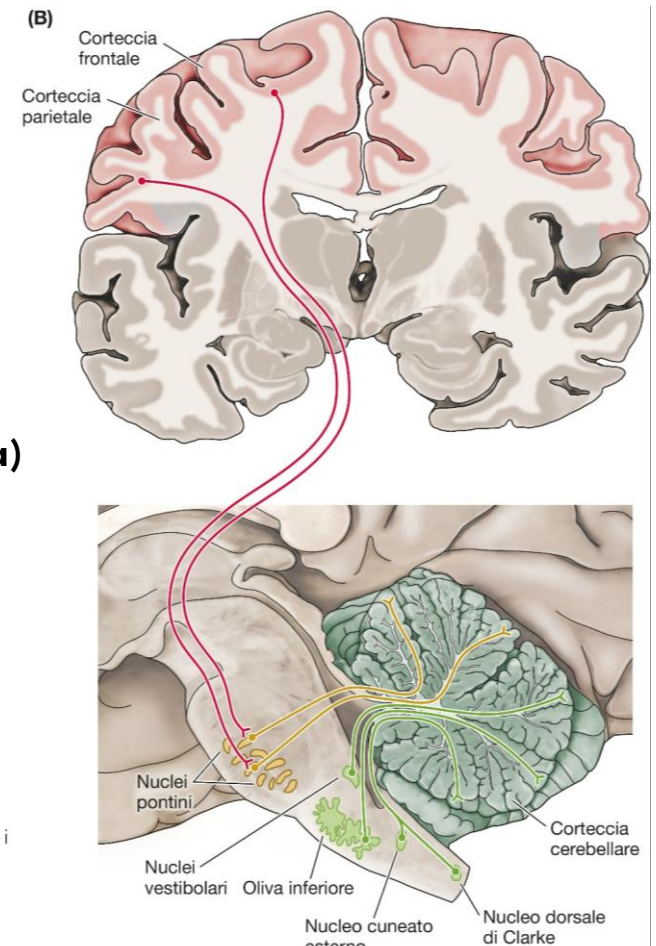
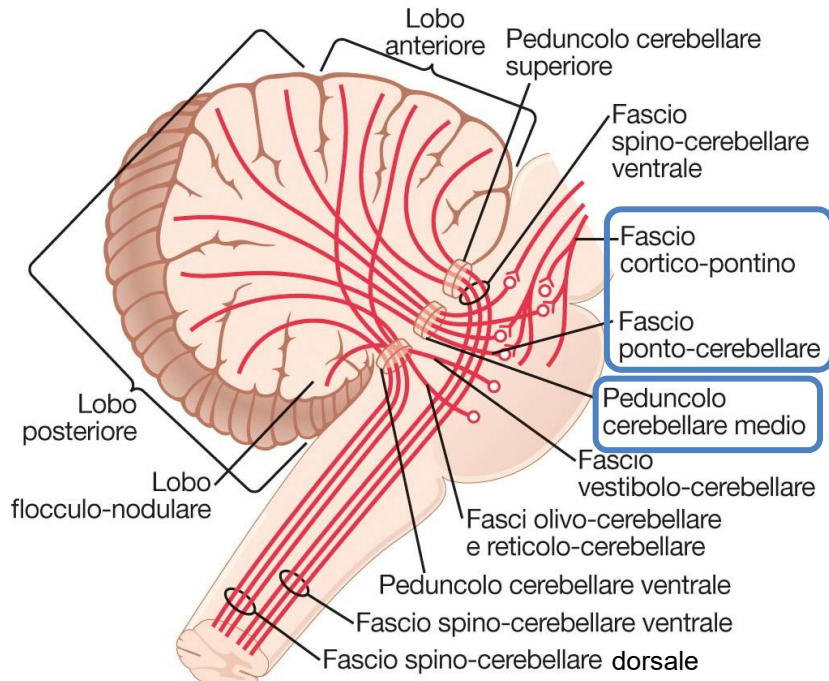
Proiezioni al cervelletlo

1. Tratto cortico-ponto-cerebellare

Origina nella corteccia cerebrale (aree motorie, premotorie, somatosensoriali e associative)

- **Fibre cortico-pontine** → **nuclei pontini**
- **Fibre ponto-cerebellari** (**peduncolo cerebellare medio; decussa**)
- **emisferi cerebellari laterali controlaterali**

Le fibre pontocerebellari rappresentano il più grande sistema afferente del cervelletlo (20 milioni di assoni per peduncolo).



Proiezioni al cervelletlo

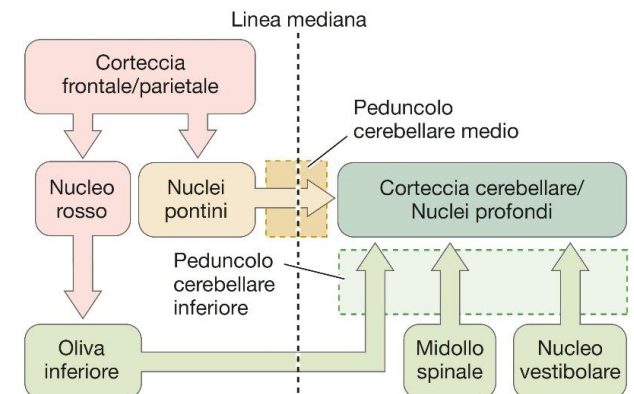
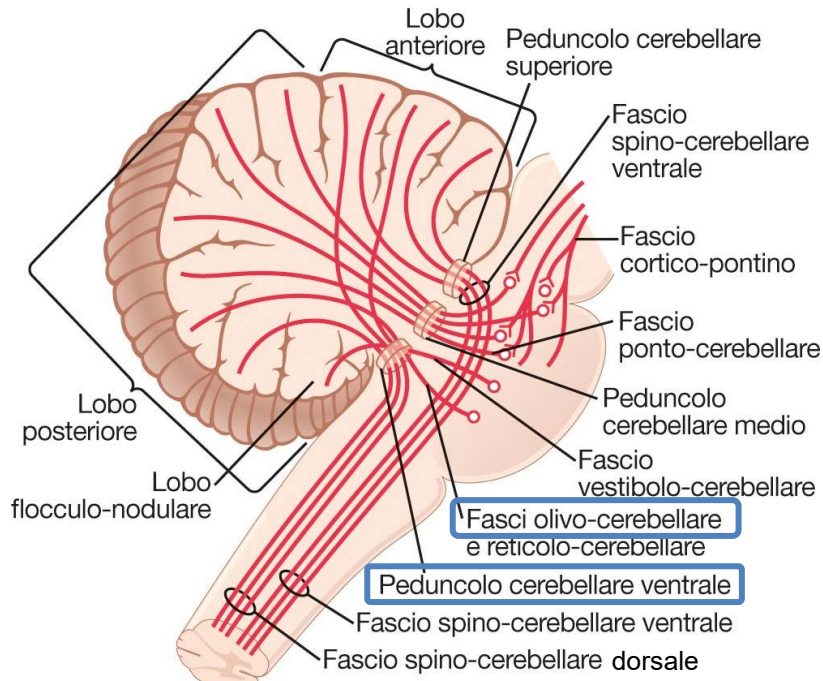
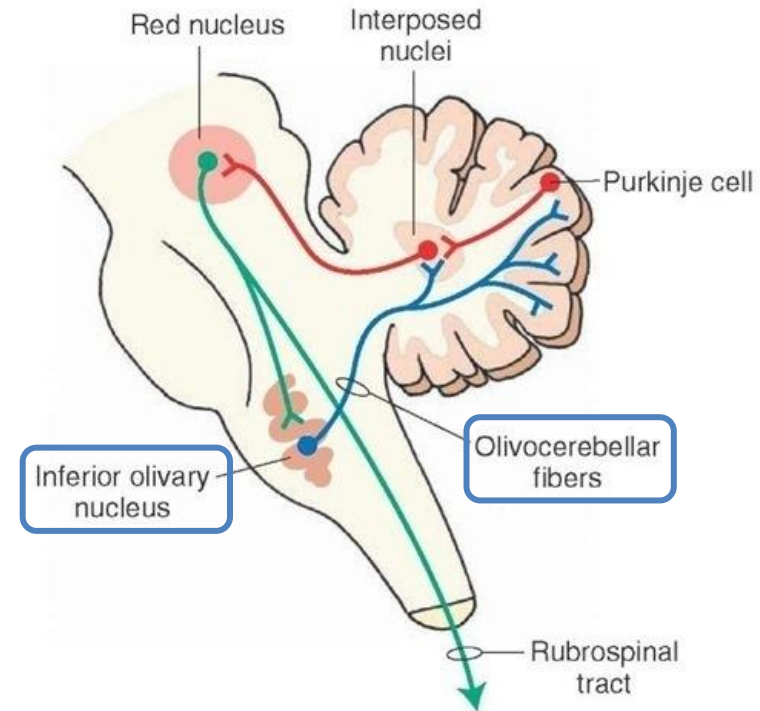
2. Tratto olivo-cerebellare

Input al nucleo olivare inferiore da corteccia (attraverso il nucleo rosso), formazione reticolare e midollo spinale

→ **Fibre olivo-cerebellari (climbing fibers)** entrano nel cervelletto tramite il **peduncolo cerebellare inferiore**

→ proiettano diffusamente alla **corteccia cerebellare**

*Sistema fondamentale per **apprendimento motorio e plasticità dei circuiti cerebellari**.*



Proiezioni al cervelletlo

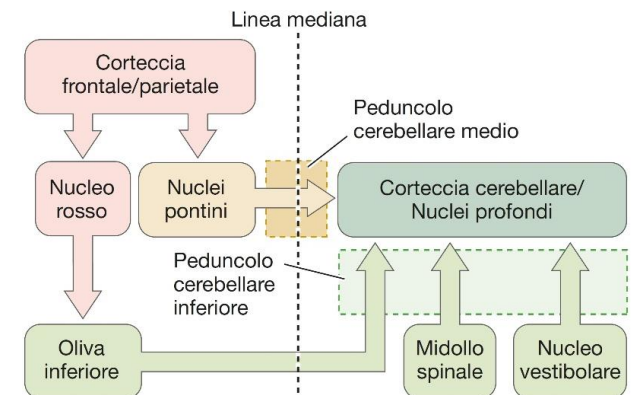
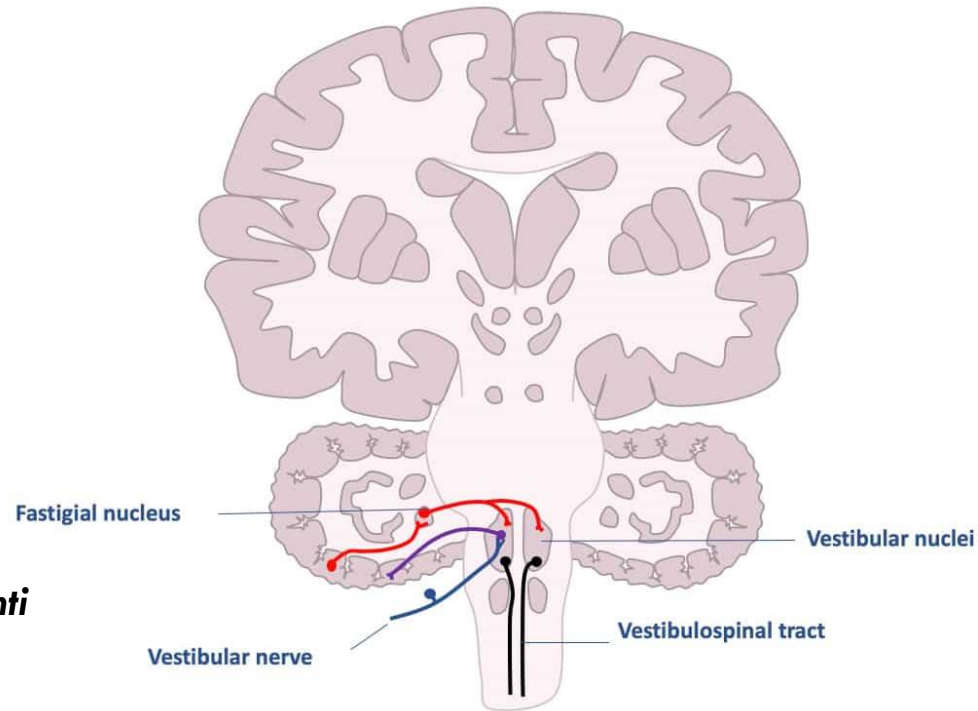
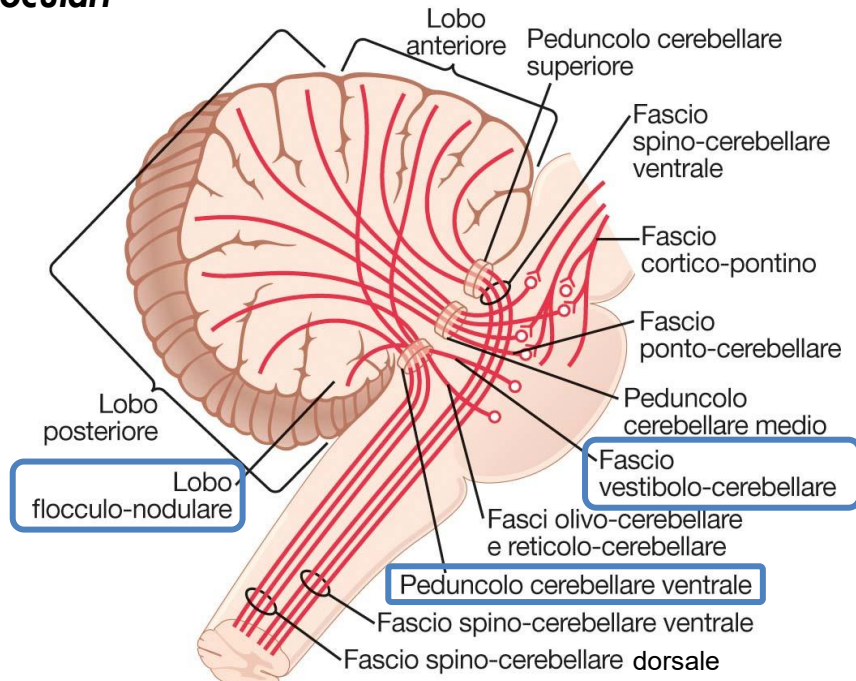
3. Tratto vestibolo-cerebellare

Origina da **apparato vestibolare** e **nuclei vestibolari**

→ Entra nel cervelletlo tramite **peduncolo cerebellare inferiore**

→ Proietta a **lobo flocculo-nodulare**, **verme** e **nucleo del fastigio** (ipsilaterale)

Coinvolto nel controllo di **equilibrio** e **movimenti oculari**



Proiezioni al cervelletlo

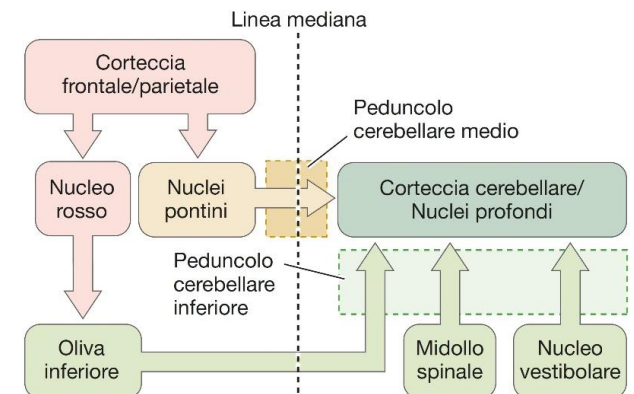
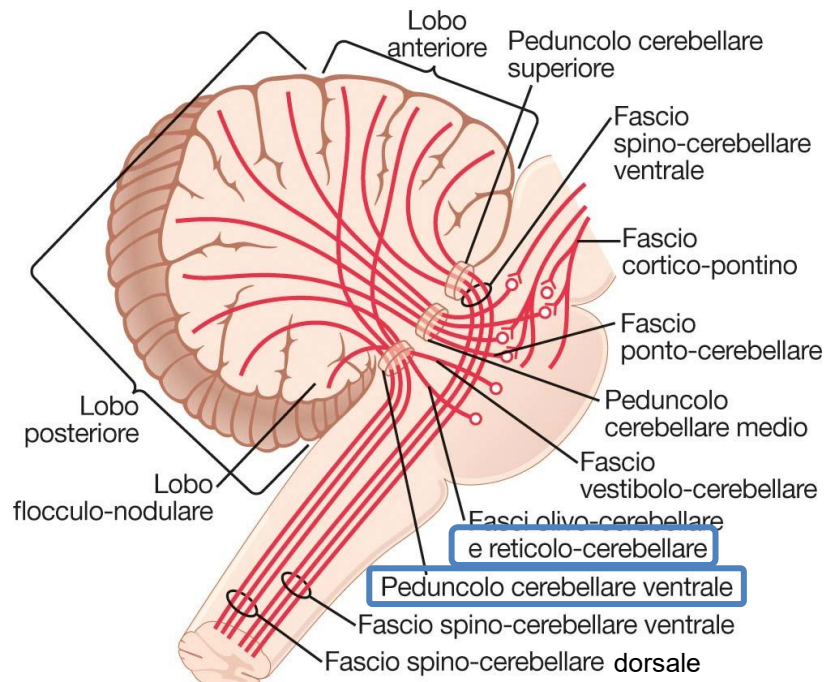
4. Tratto reticolo-cerebellare

Origina nella **formazione reticolare del tronco encefalico** (che integra input da midollo spinale e centri superiori)

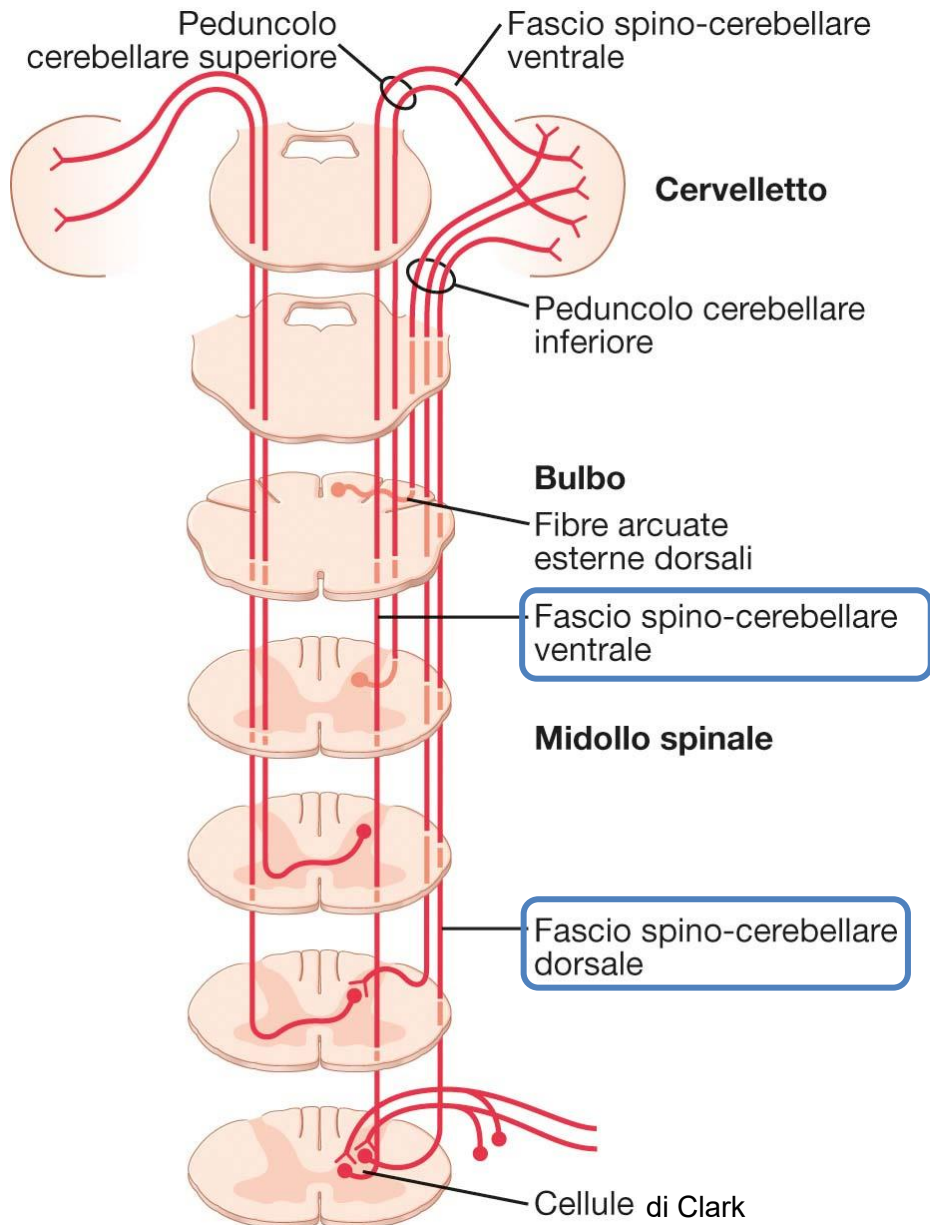
→ Entra nel cervelletlo tramite **peduncolo cerebellare inferiore**

→ Proietta principalmente allo **spino-cervelletto**
(**verme e zona intermedia**)

Coinvolto nel controllo della postura e del tono muscolare



Proiezioni al cervelletlo



5. Vie afferenti dalla periferia

➤ Fascio spinocerebellare dorsale

- origine: **nucleo dorsale di Clarke**
- trasporta **propriocezione inconscia** (fusi neuromuscolari, organi tendinei del Golgi, recettori cutanei) → **posizione del corpo**
- entra tramite **peduncolo cerebellare inferiore**
- proietta **ipsilateralmente a verme e zona intermedia** (Dorsale = Diretto)

➤ Fascio spinocerebellare ventrale

- origine: **interneuroni spinali**
- trasporta informazioni sull'**attività dei circuiti spinali** → **cosa sta facendo il midollo**
- entra tramite **peduncolo cerebellare superiore**
- proietta **ipsilateralmente a verme e paraverme**
- doppia decussazione (interneuroni e peduncolo) → effetto finale **ipsilaterale** (Ventrale = Va e torna)

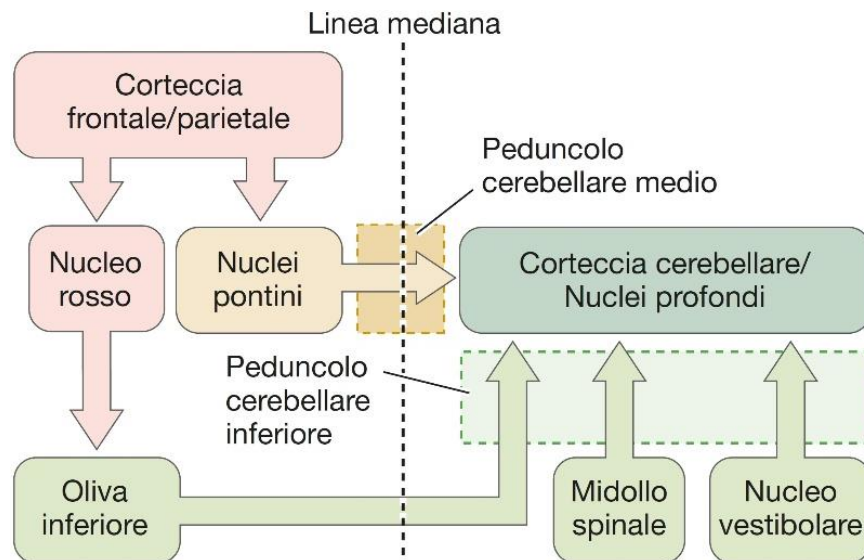
*Fibre entrambe a **conduzione rapida** per il controllo fine del movimento.*

Proiezioni al cervelletto

Il cervelletto confronta:

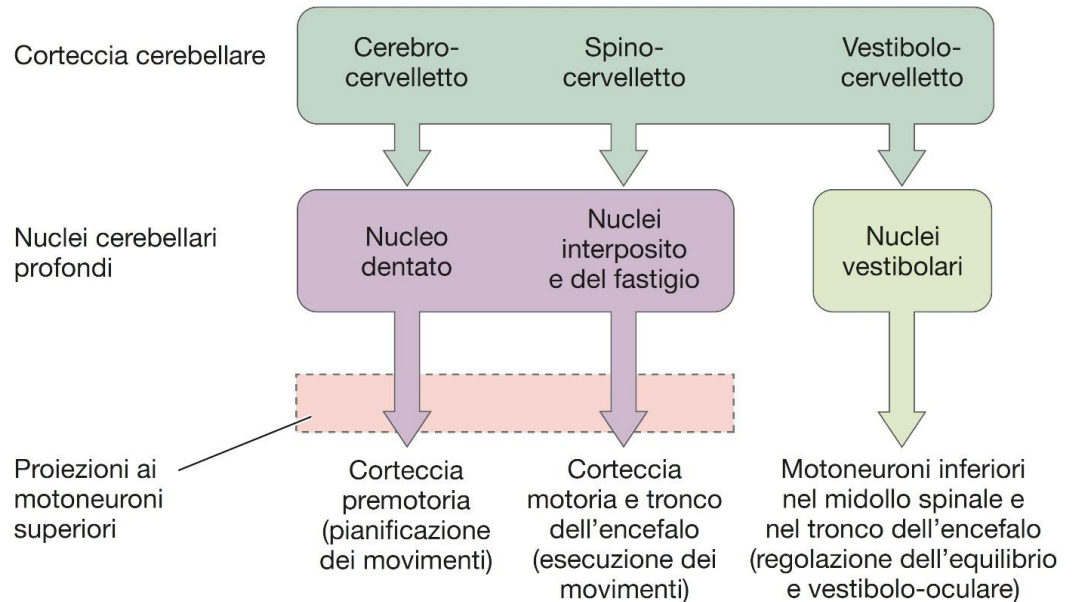
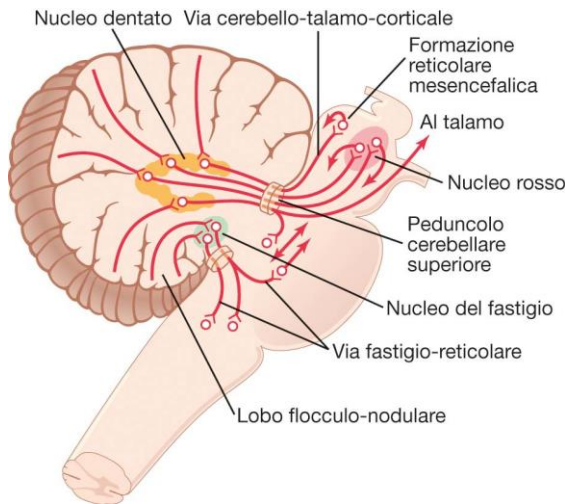
- **movimento pianificato** (corteccia)
- **movimento eseguito** (periferia)
- **errore motorio** (oliva inferiore)

e genera **correzioni motorie rapide**.



Proiezioni dal cervelletlo

- I **neuroni efferenti della corteccia cerebellare** proiettano ai **nuclei cerebellari profondi** e al **complesso vestibolare**.
- Queste strutture inviano poi proiezioni ai **neuroni motori superiori del tronco encefalico** e ai **nuclei talamici** che innervano i neuroni motori della **corteccia motoria**.



Vie cerebrocerebellari

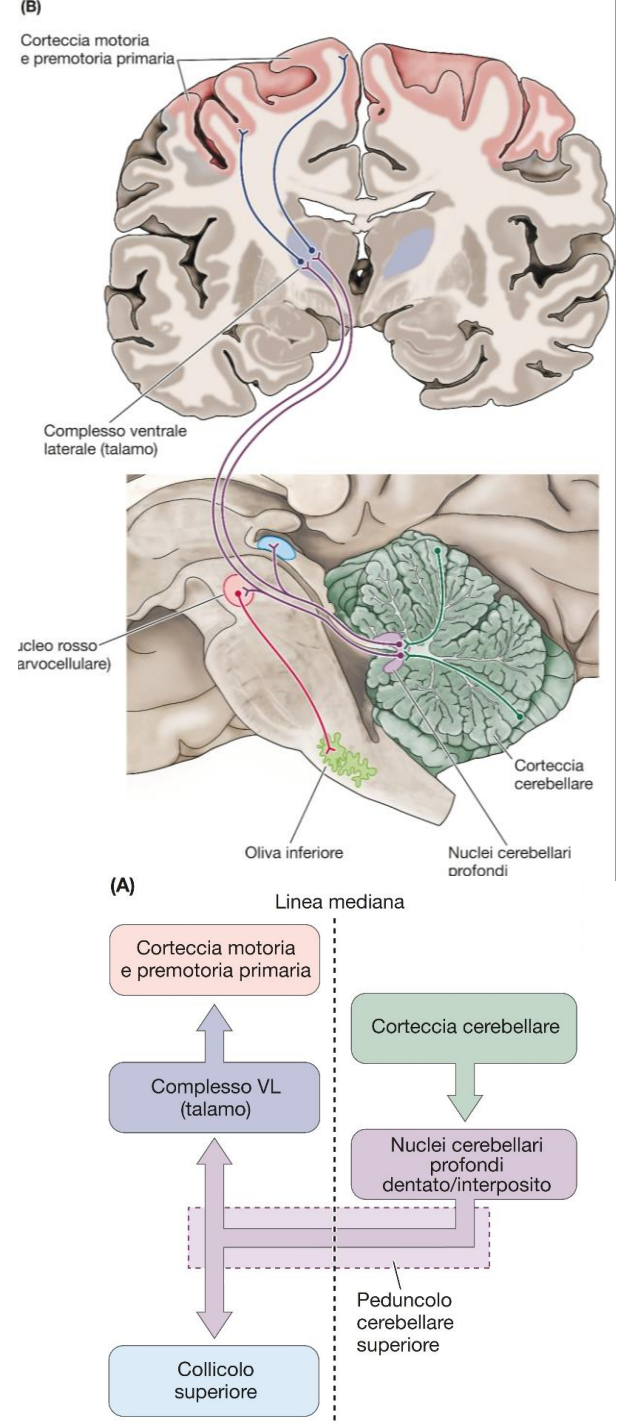
Nuclei interposti e dentato

- **decussazione** nel peduncolo cerebellare superiore
- **talamo (VL)**
- **corteccia premotoria e motoria associativa**
- **pianificazione e inizio del movimento**

Conseguenza: ogni emisfero cerebellare controlla il lato ipsilaterale del corpo.

Collaterali delle vie cerebrocerebellari:

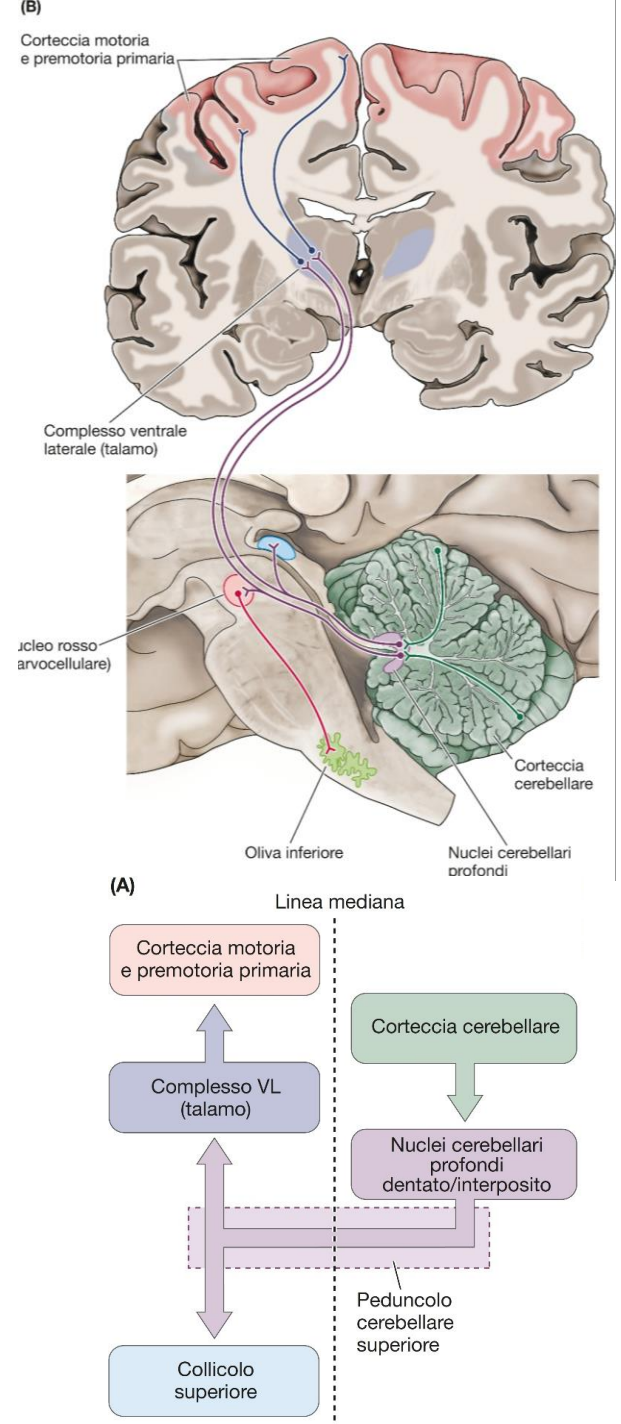
- **collicolo superiore** → controllo dei **movimenti oculari**
- **nucleo rosso** → **nucleo olivare inferiore** → **cervelletto**
(circuito di feedback fondamentale per **apprendimento motorio**)



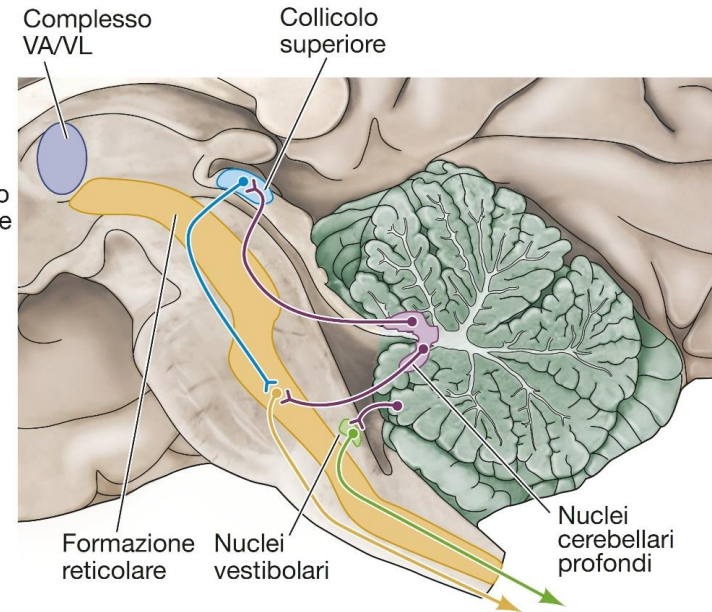
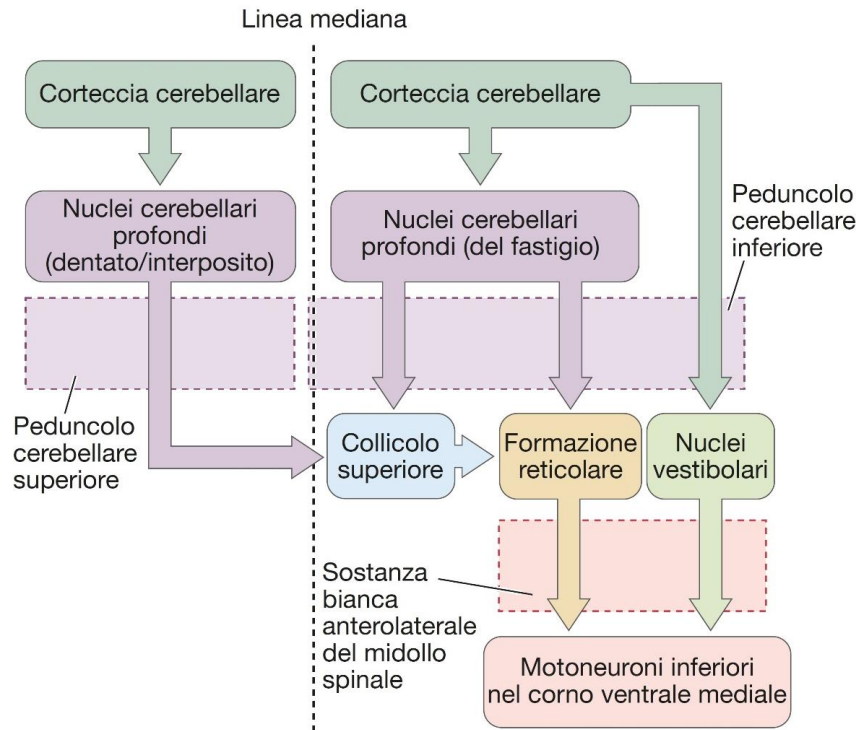
Loop cerebello-corticali

- **Loop “aperti” (open loops)**
input da diverse aree corticali → output verso aree motorie/premotorie
- **Loop “chiusi” (closed loops)**
corteccia → nuclei pontini → cervelletto → talamo → stessa area corticale
 - permettono al cervelletto di **modulare i propri input**
 - coinvolgono anche **aree non motorie** (es. **corteccia prefrontale**)
 - contribuiscono al coordinamento di **processi cognitivi** (es. problem solving)

Il cervelletto non modula solo il movimento, ma anche funzioni cognitive, attraverso circuiti cerebello-talamo-corticali paralleli.



Vie spinocerebellari



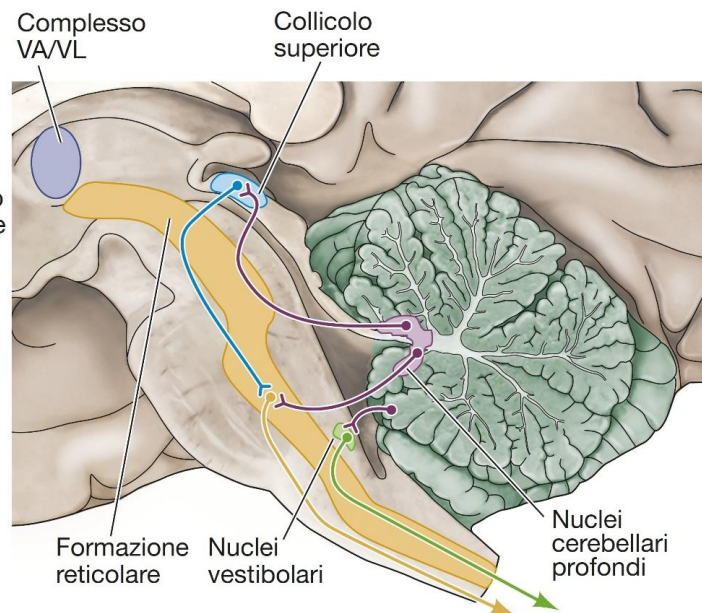
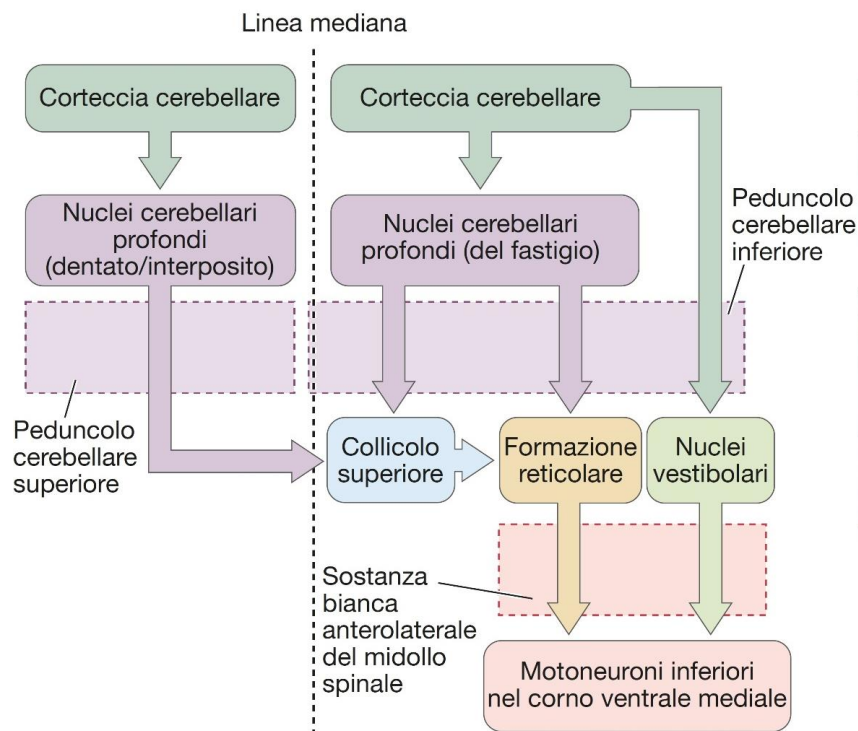
Spinocerebello → esecuzione del movimento

Organizzazione **somatotopica** che riflette quella dei circuiti motori spinali.

Vermis → nucleo del fastigio → peduncolo inferiore → formazione reticolare e nuclei vestibolari → tratti discendenti mediali che **controllano muscoli assiali e prossimali degli arti**

Regione paravermiana → nuclei interposti → peduncolo cerebellare superiore → talamo (VL) → corteccia motoria → **controllo dei movimenti volontari degli arti**

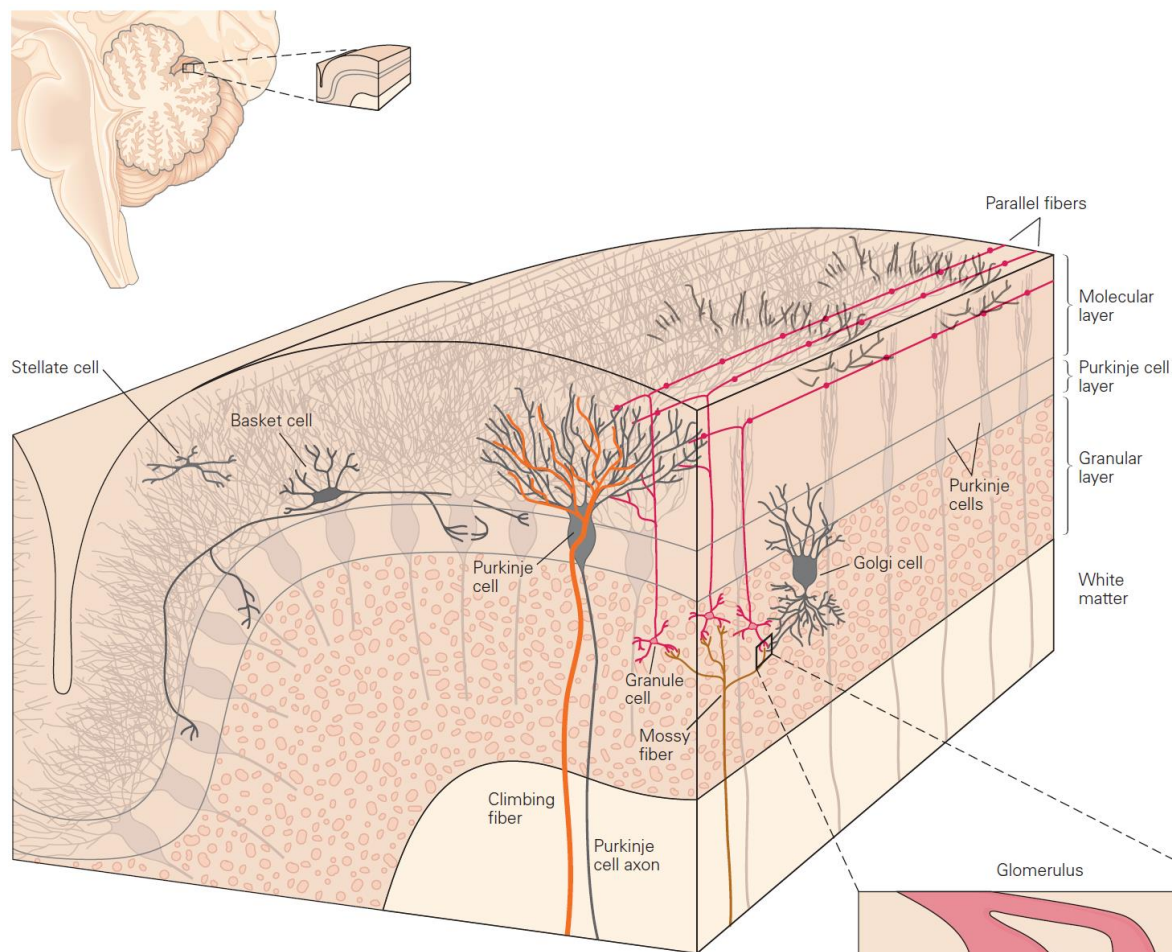
Vie vestibolocerebellari



Vestibolocerebello → peduncolo cerebellare inferiore → nuclei vestibolari

Controllo di occhi, testa e collo per **stabilizzazione dello sguardo durante i movimenti della testa**

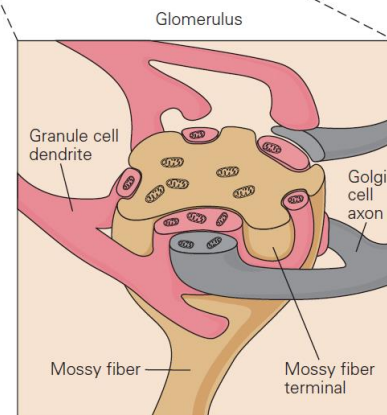
I circuiti intrinseci del cervelletto



Struttura della corteccia cerebellare

- strato molecolare
- strato delle cellule del Purkinje
- strato dei granuli

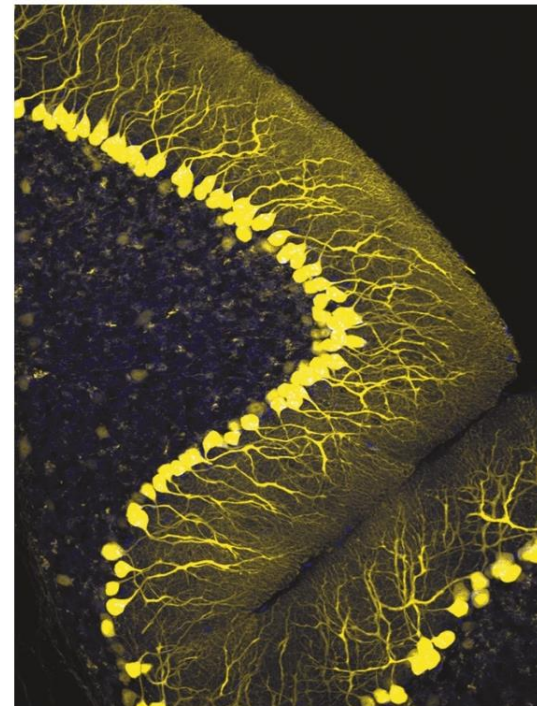
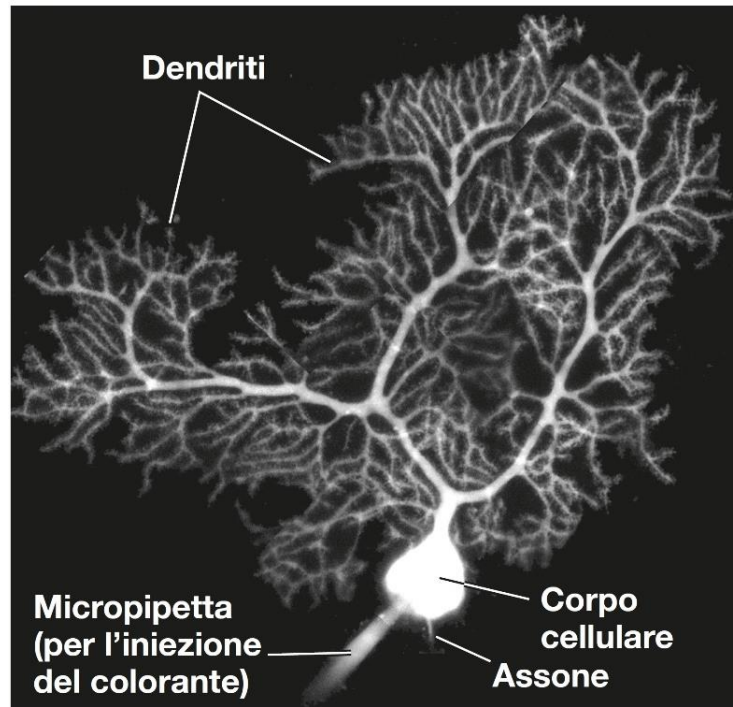
Sotto la corteccia: **nuclei profondi**
(fastigio, interposti, dentato)



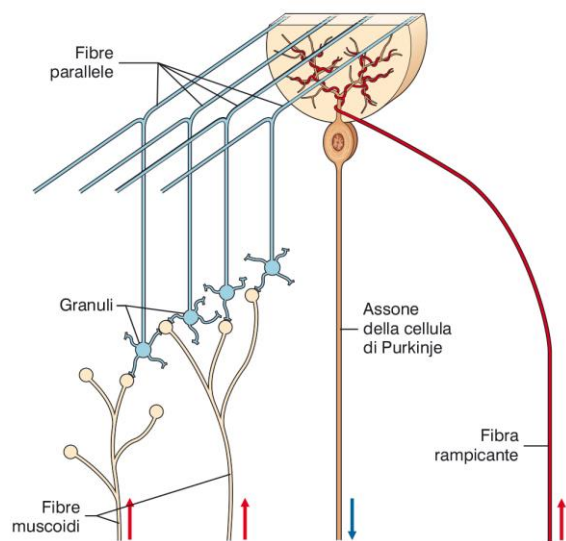
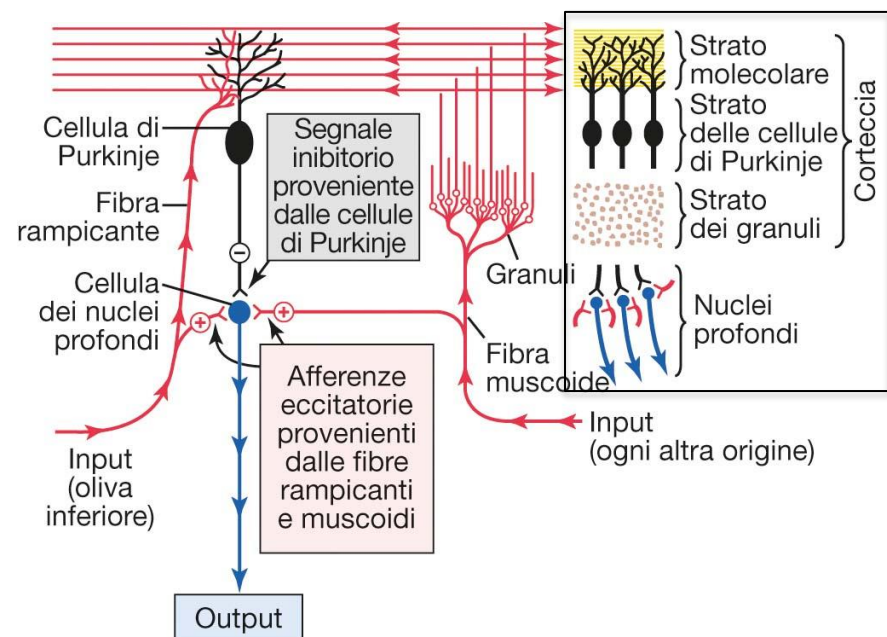
La cellula di Purkinje

Output della corteccia cerebellare:

Cellula di **Purkinje** (inibitoria; GABAergica) → **neuroni dei nuclei cerebellari profondi**
→ i **nuclei profondi costituiscono l'output del cervelletto**



I circuiti intrinseci del cervelletlo



Le cellule dei nuclei profondi ricevono:

1. Inibizione dalle cellule del Purkinje

2. Eccitazione

- dalle **fibre rampicanti (climbing fibers)**
- dalle **fibre muscoidi (mossy fibers)**

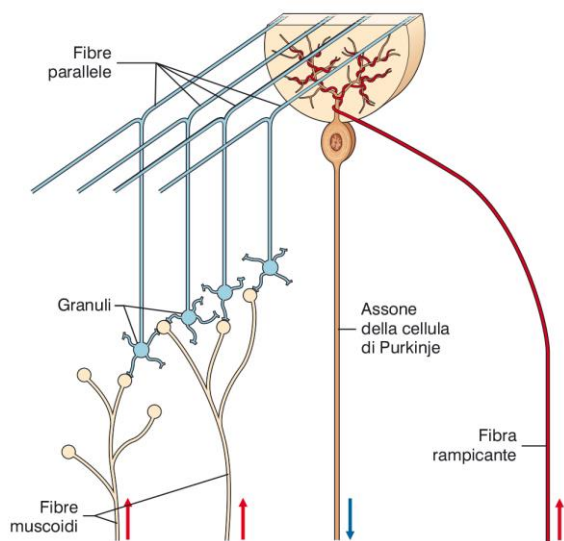
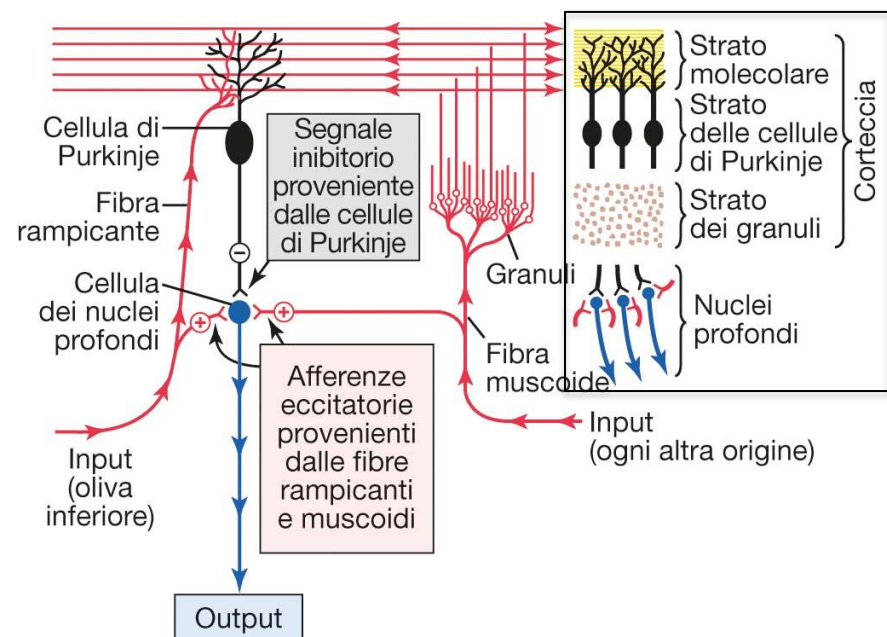
➤ **Fibre rampicanti (climbing fibers)**

- Origine: **nucleo olivare inferiore**
- collaterali → **nuclei profondi**
- sinapsi potenti sull'albero dendritico delle **cellule di Purkinje da un'unica fibra**
- inducono **potenziali d'azione complessi**

➤ **Fibre muscoidi (mossy fibers)**

- Origine: **ponte, midollo spinale e altri nuclei del tronco encefalico**
- collaterali → **nuclei profondi**
- sinapsi con **cellule dei granuli** → **fibre parallele** → **Purkinje**

I circuiti intrinseci del cervelletto



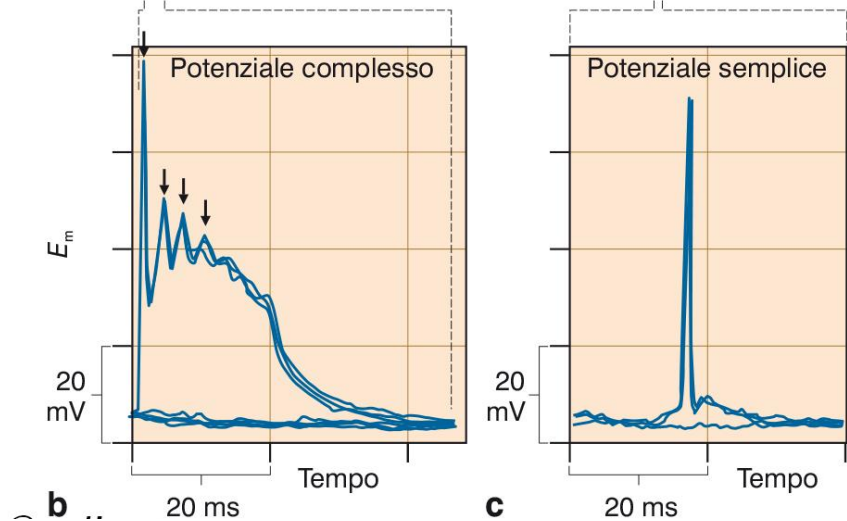
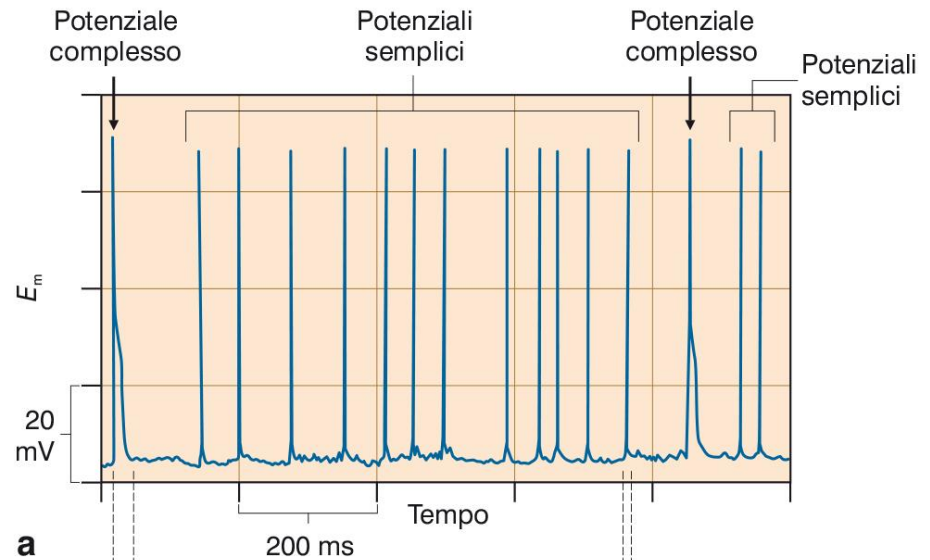
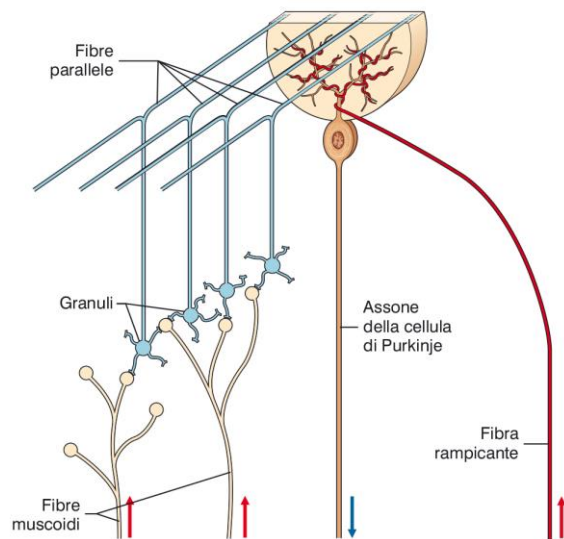
Cellule dei granuli

- inviano assoni verso lo **strato molecolare**
- gli assoni si dividono in due rami → **fibre parallele**

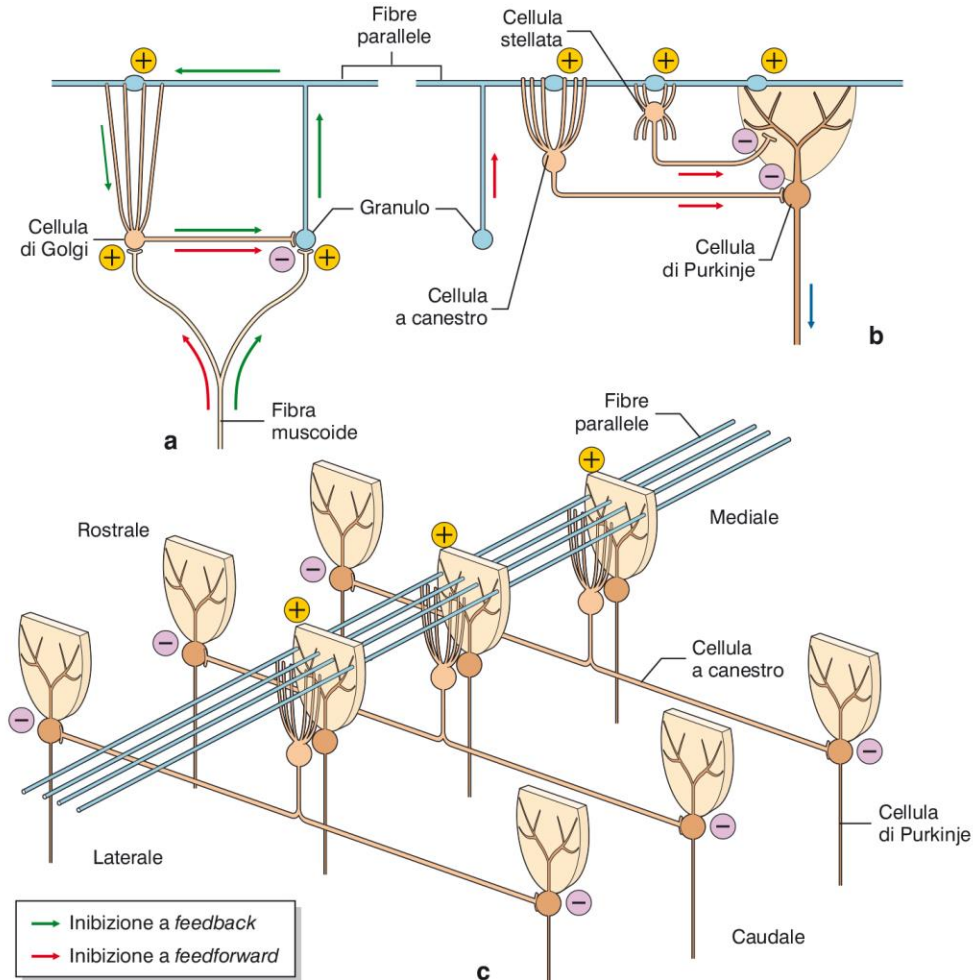
Sinapsi con le cellule del Purkinje

- i dendriti delle **cellule di Purkinje** attraversano il piano delle fibre parallele
- ogni Purkinje riceve **migliaia di sinapsi dai granuli** (circa 200.000) e ogni fibra parallela contatta numerose cellule di Purkinje
- queste sinapsi sono **deboli**
→ sono necessari **molti input simultanei** per generare un **potenziale d'azione semplice**

I potenziali d'azione semplici e complessi della cellula di Purkinje



Interneuroni inibitori dei circuiti corticali del cervelletlo



➤ Strato dei granuli:

Cellula di Golgi riceve inputs eccitatori

- da mossy fibers
- da cellule dei granuli
- inibisce le cellule dei granuli
- limita la durata dei segnali eccitatori trasmessi alle Purkinje

➤ Strato molecolare:

1. **Basket cells**

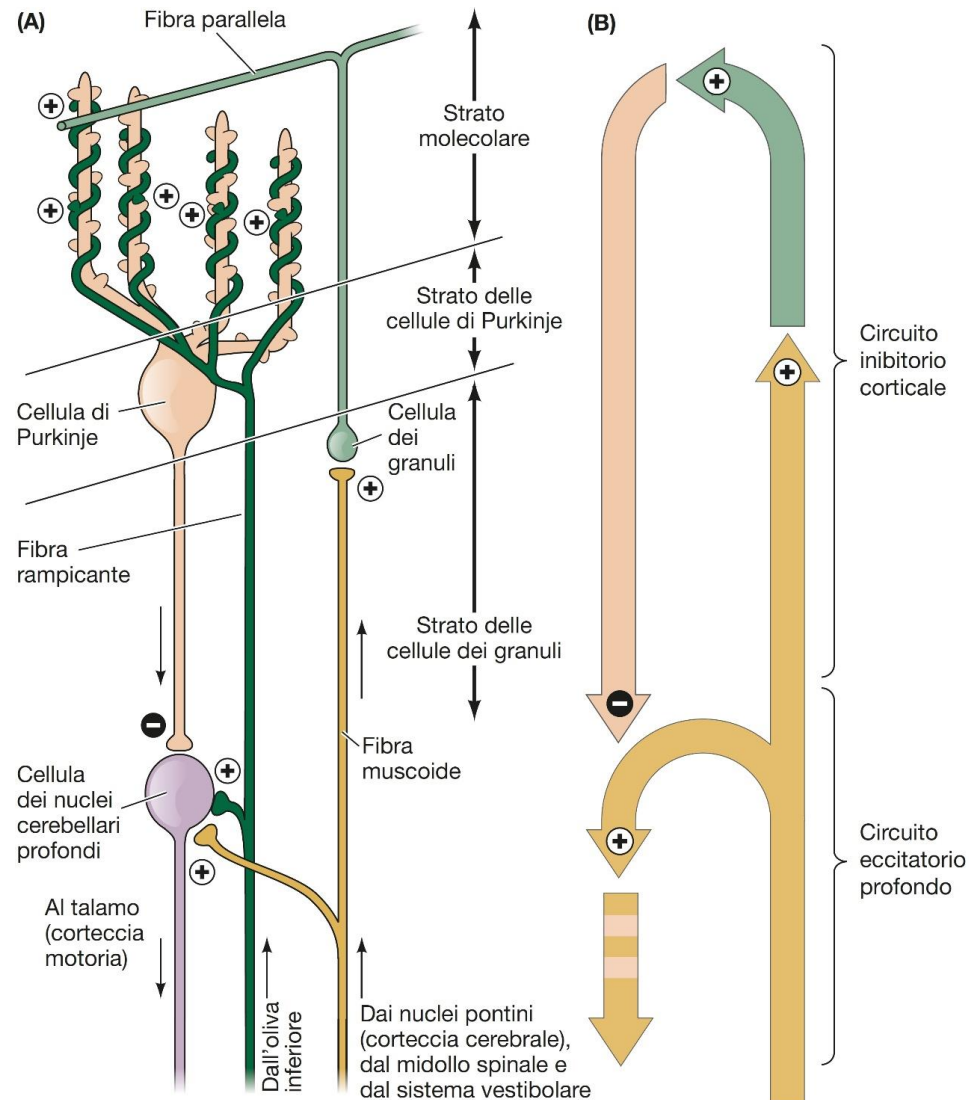
2. **Cellule stellate**

- ricevono input eccitatori dai granuli
- inibiscono le Purkinje (**feedforward inhibition**)

➤ L'assone delle basket cells decorre trasversalmente alle fibre parallele
→ non inibiscono le Purkinje poste lungo lo stesso fascio ma quelle situate lateralmente (**inibizione laterale**)
→ aumenta il contrasto e la precisione del segnale di output

Ruolo del cervelletlo nel controllo temporale del movimento

- Il cervelletlo contribuisce alla **sequenza corretta di attivazione muscolare**:
- **inizio del movimento**
 - attivazione **muscoli agonisti**
 - inibizione **muscoli antagonisti**
 - **fine del movimento**
 - inibizione **agonisti**
 - attivazione **antagonisti**



Ruolo del cervelletto nel controllo temporale del movimento

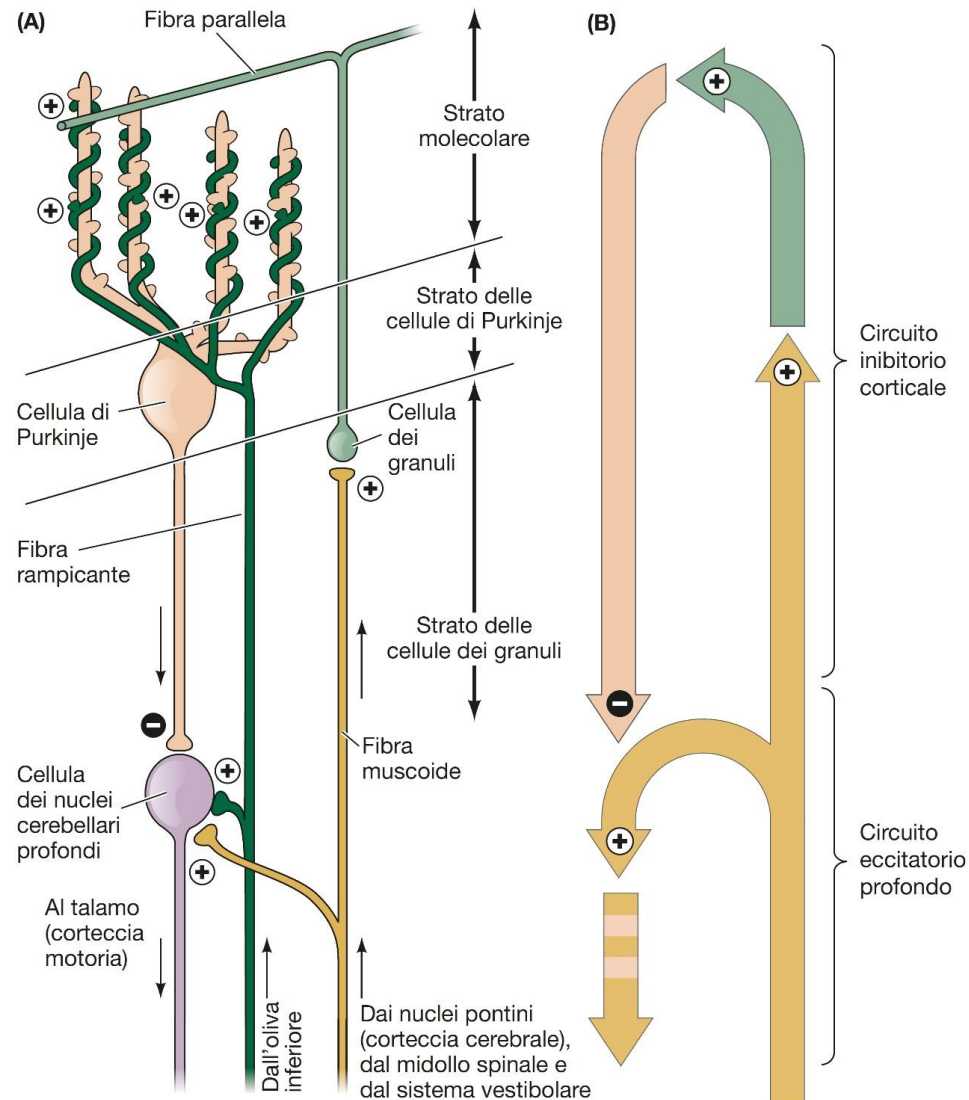
- Quando la **corteccia motoria** invia un comando al midollo spinale, manda un segnale anche al cervelletto: corteccia → nuclei pontini → fibre muscoidi → cervelletto

Le **fibre muscoidi** inviano **collaterali eccitatorie ai nuclei cerebellari profondi** generano un **output rapido facilitatorio** verso i circuiti motori

➤ **Feedback inibitorio ritardato**

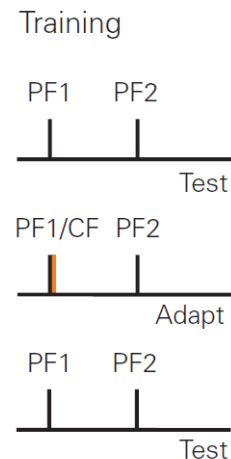
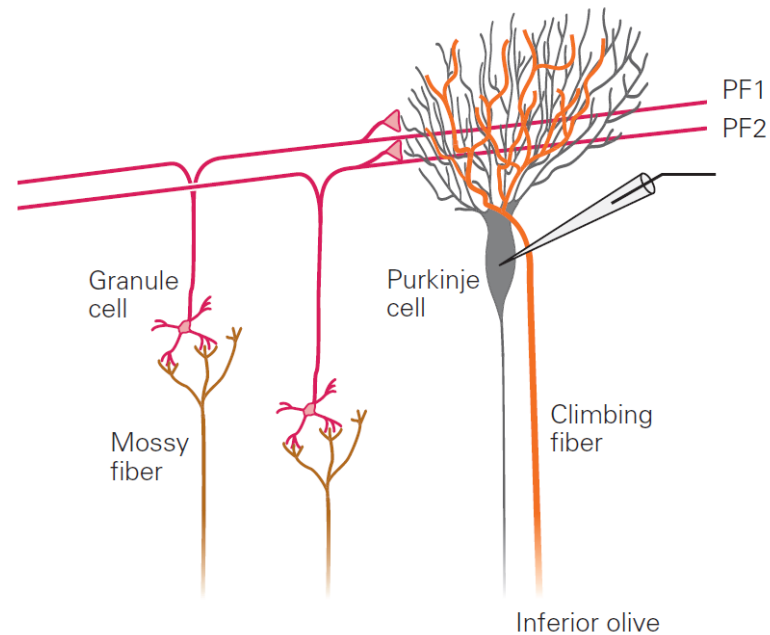
Le stesse fibre muscoidi attivano **cellule dei granuli** → **fibre parallele** → **cellule del Purkinje**

Le **cellule del Purkinje** inibiscono i **nuclei profondi** con un **ritardo temporale** → questo meccanismo **termina o modula il segnale motorio iniziale**

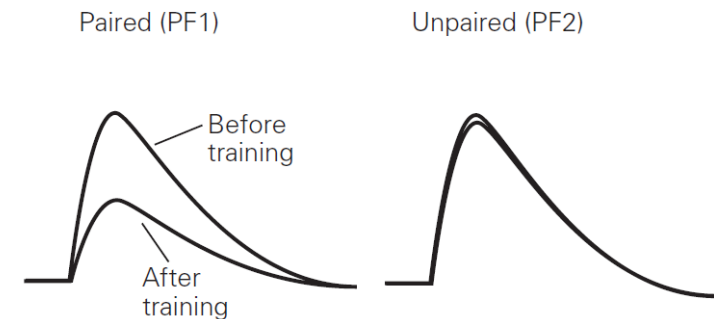


Plasticità sinaptica cerebellare e apprendimento motorio

- Negli anni '70, **David Marr** e **James Albus**, attraverso modelli matematici della funzione cerebellare, proposero che il **cervelletto fosse coinvolto nell'apprendimento delle abilità motorie**.
- Insieme a **Masao Ito**, suggerirono che le **fibre rampicanti (climbing fibers)** modificano la risposta delle cellule di Purkinje agli input delle **mossy fibers**
- Evidenze sperimentali successive hanno supportato questa Teoria: le climbing fibers inducono **depressione a lungo termine (long-term depression, LTD)** nelle sinapsi tra **fibre parallele e le cellule di Purkinje**, solo quelle attivate contemporaneamente.



Parallel fiber EPSPs recorded in Purkinje cell



LTD cerebellare

➤ La **long-term depression (LTD)** nel cervelletto fu descritta da **Masao Ito e Masanobu Kano** negli anni '80.

➤ La LTD cerebellare è **associativa**: si verifica solo quando parallel fibers e climbing fibers sono attive simultaneamente.

➤ Parallel fibers

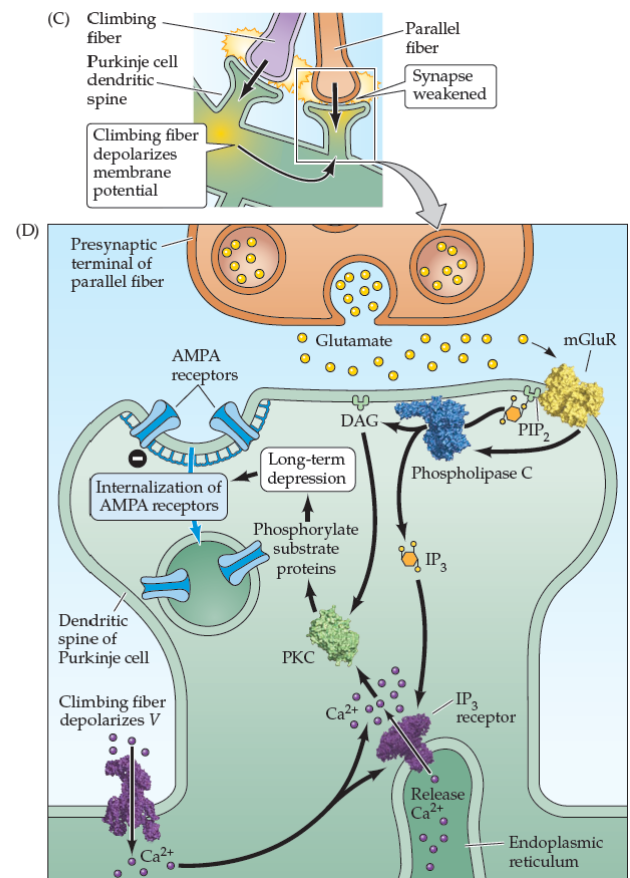
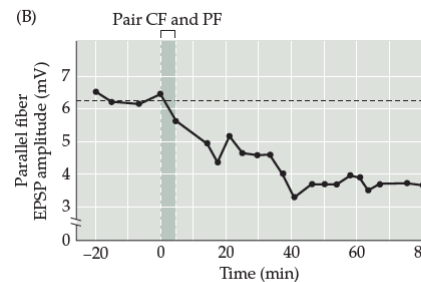
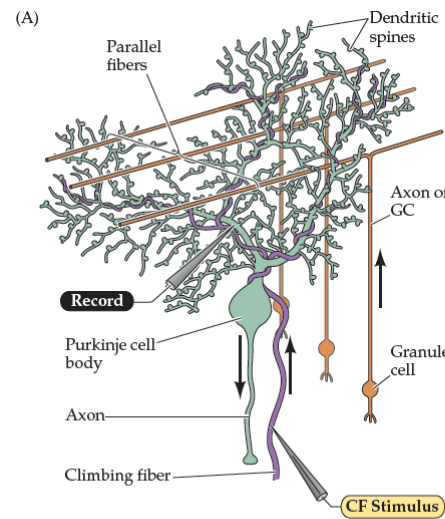
Glutammato →

- **AMPA receptors** → lieve depolarizzazione
- **mGluR1 receptors** → produzione di **IP₃ + DAG**

➤ Climbing fibers

Glutammato →

- **AMPA receptors** → forte depolarizzazione
- ingresso **Ca²⁺** attraverso canali **voltage-dipendenti**



Coincidence detection: IP₃ + Ca²⁺

→ rilascio di Ca²⁺ dai **depositi intracellulari**

→ **attivazione sinergica di PKC**

Meccanismo di espressione della LTD

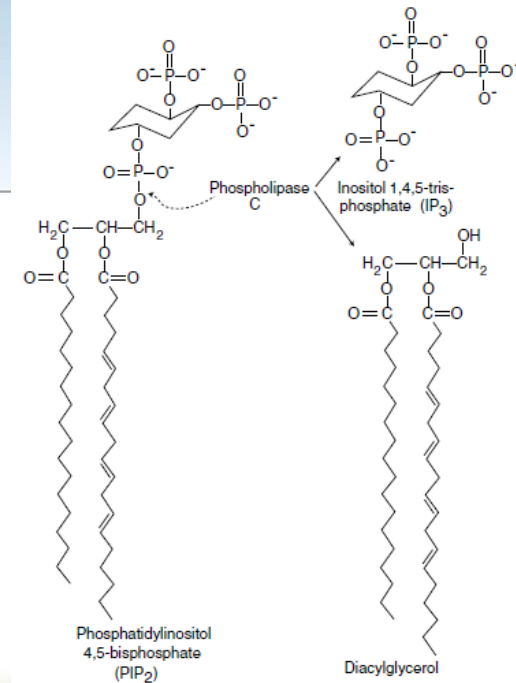
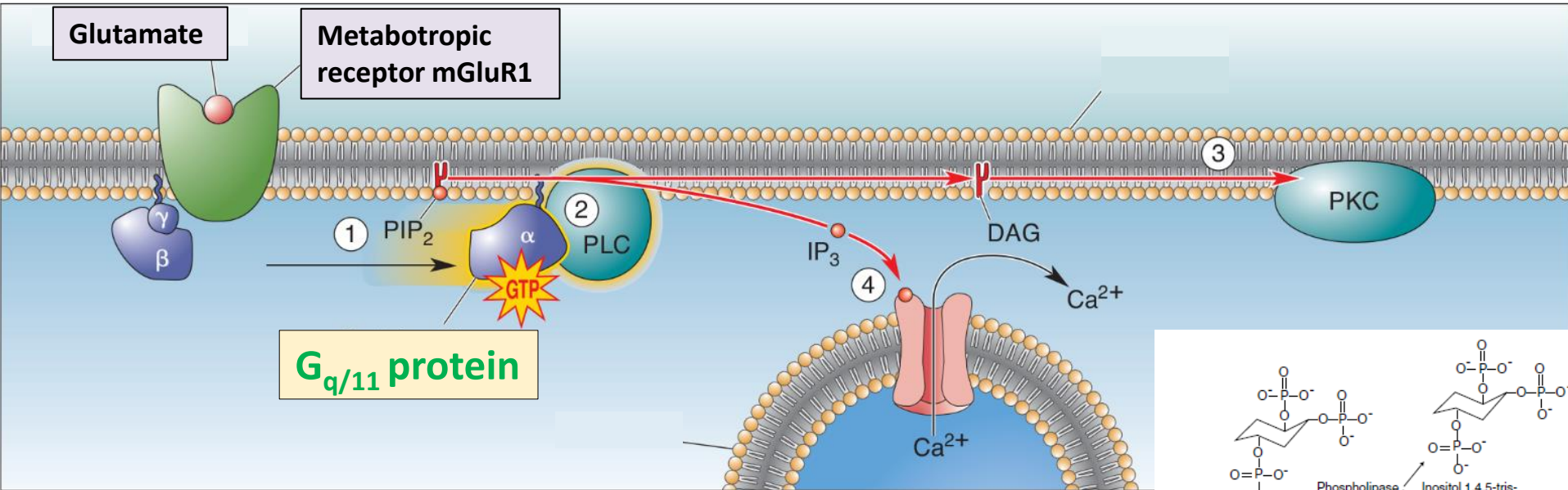
PKC fosforila i recettori AMPA

→ **endocitosi clatrina-dipendente dei recettori AMPA**

↓ **numero di recettori AMPA alla sinapsi**

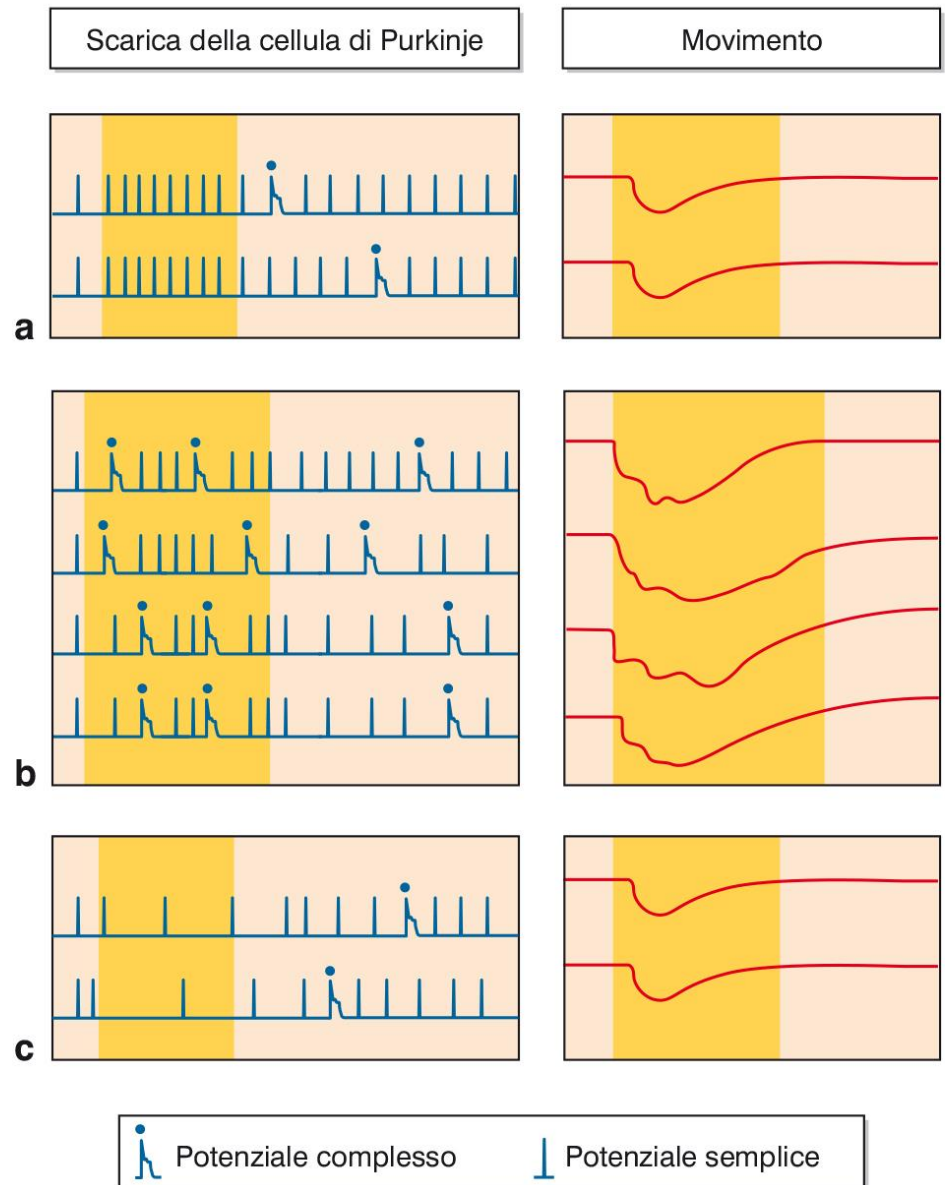
indebolimento della sinapsi parallel fiber–Purkinje (LTD)

Metabotropic receptors



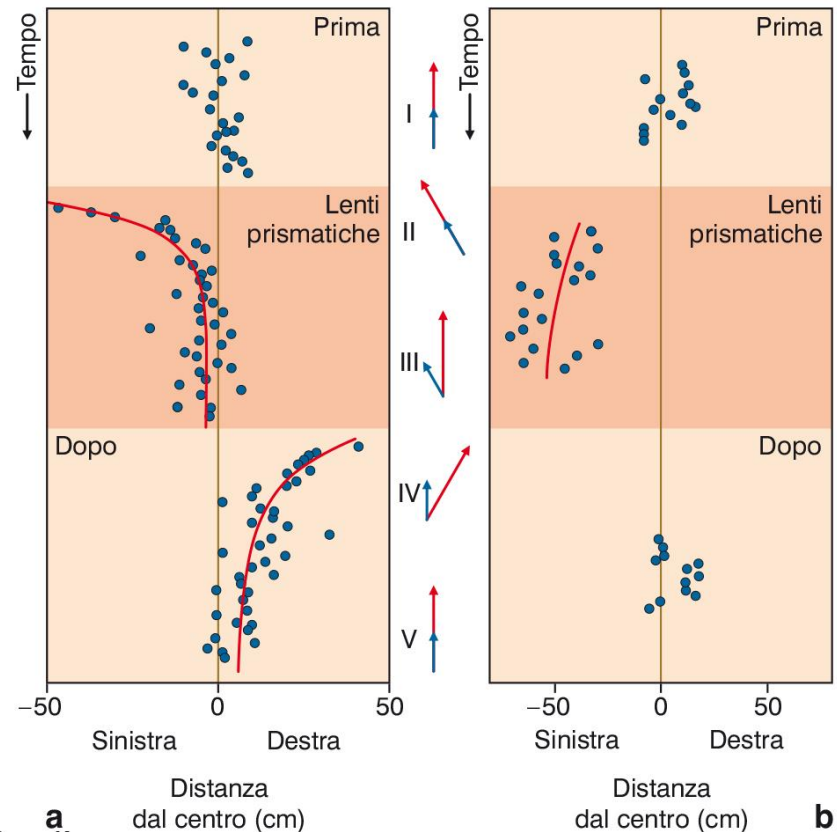
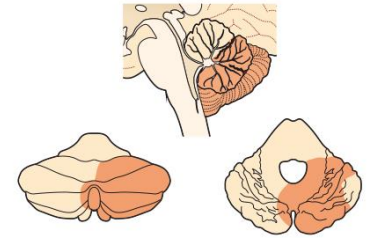
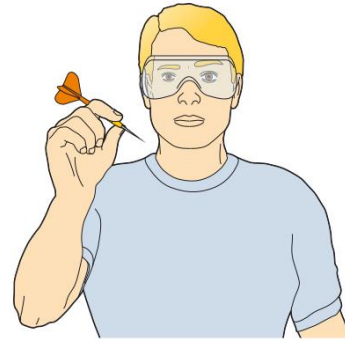
Plasticità sinaptica cerebellare e apprendimento motorio

- Secondo Marr e Albus, la modulazione della forza sinaptica tra **fibre parallele e cellule di Purkinje** permette di **correggere i movimenti degli occhi e degli arti**.
- Durante un **movimento impreciso**, le climbing fibers trasmettono un **segnale di errore motorio**.
- Questo segnale induce la **depressione delle sinapsi** delle fibre parallele coinvolte nell'errore.
- Con la ripetizione dei movimenti, gli input paralleli che trasmettono il **comando motorio errato vengono progressivamente soppressi**.
- Si stabilisce quindi un **pattern di attività più appropriato delle cellule di Purkinje**.



Plasticità sinaptica cerebellare e apprendimento motorio

- Ad esempio, il cervelletto è coinvolto nell'apprendimento dei movimenti degli arti che richiedono coordinazione occhio-mano.
- L'adattamento può essere dimostrato facendo indossare **prismi che deviano lateralmente il campo visivo**.
- Durante il lancio delle freccette, se il campo visivo è spostato verso destra dai prismi:
 - il **primo lancio cade a sinistra del bersaglio**, proporzionalmente alla deviazione ottica.
 - Con la **ripetizione dei lanci**, il soggetto si **adatta progressivamente** alla distorsione visiva.
 - **Quando i prismi vengono rimossi**, i lanci cadono a destra del bersaglio, di un valore simile all'errore iniziale.
- *Pazienti con lesioni della corteccia cerebellare o dell'oliva inferiore mostrano grave difficoltà o incapacità di adattarsi a questo compito.*



Attività cerebellare durante il movimento

- Sia le cellule di Purkinje sia i neuroni dei nuclei profondi sono **tonicamente attivi a riposo**.
- L'attività cambia (aumenta o diminuisce) durante i movimenti.
- Ad esempio, flettere ed estendere il polso, genera **pattern dinamici di attività** nelle cellule di Purkinje e nei neuroni dei nuclei profondi.
- L'attività di queste cellule **segue l'andamento del movimento**.

(A) Purkinje cell

At rest



Wrist flexion and extension

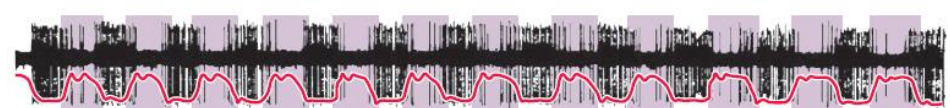


(B) Deep nuclear cell

At rest



Wrist flexion and extension



Patologie cerebellari

Ruolo del cervelletto nel movimento

- Il cervelletto **modula e coordina i movimenti in corso**.
- Confronta il movimento programmato con quello realmente eseguito.
- Se rileva errori, invia **segnali correttivi ai neuroni motori superiori** per migliorare precisione e fluidità.

Danno cerebellare

- Lesioni o malattie del cervelletto compromettono questo sistema di correzione degli errori.
- I movimenti risultano **imprecisi e non coordinati**.

Atassia cerebellare

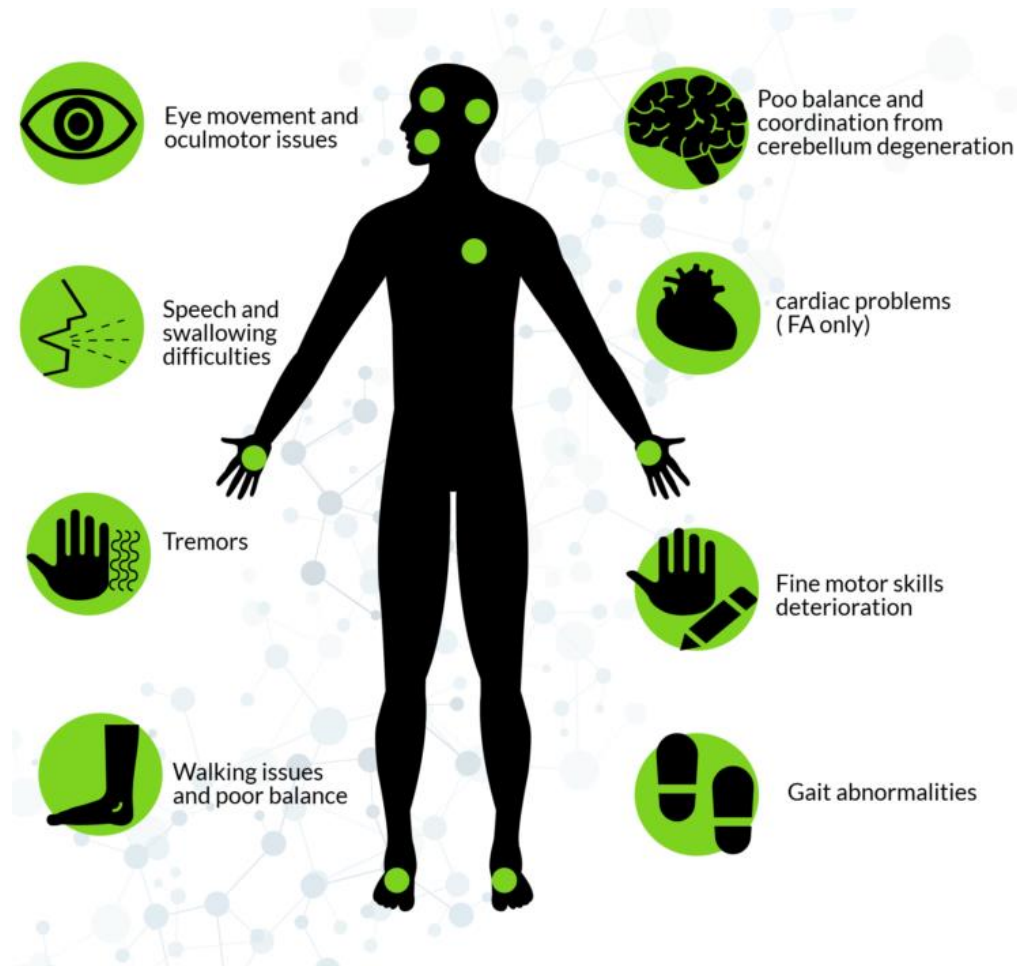
Segno clinico principale delle patologie cerebellari.

Caratterizzata da:

- movimenti **scattosi e frammentati**
- perdita della **fluidità dei movimenti multiarticolari**
- difficoltà nella **coordinazione motoria**

Episodic ataxias (EAs)

- **EAs are neurological conditions affecting movement:** patients experience spells of poor coordination and imbalance (ataxia) lasting from several seconds to several hours. They can be progressive.
- **They are rare,** with an incidence of 1 per 100,000
- **There are 8-10 different types of EA.** All are hereditary, though different types have different genetic causes.



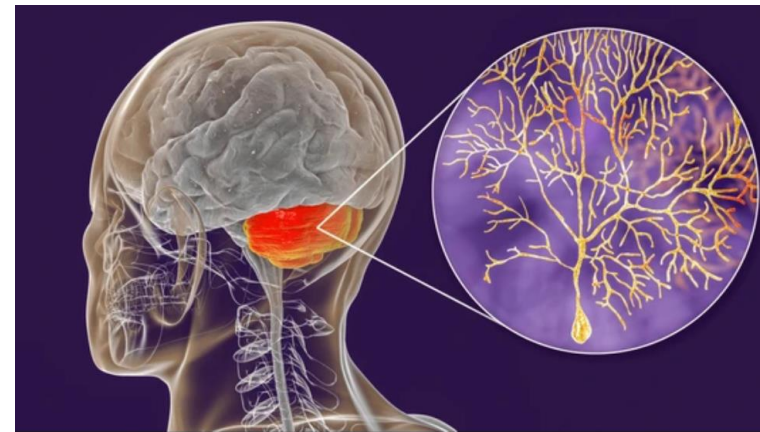
Episodic ataxias (EAs)

	GENE	PROTEIN	INHERITANCE	OMIM	EA PHENOTYPE	ONSET AGE	ATTACK DURATION	MYOKYMIA	NYSTAGMUS	TINNITUS	EPILEPSY	CHRONIC ATAXIA	OTHER FEATURES	ACETAZOLAMIDE RESPONSE
Primary EAs														
EA1	KCNA1	Kv1.1	AD	160120 176260	Brief attacks, interictal myokymia	Child (<age 20)	Secs-Mins	Yes	No	+/-	+/-	+/-	+/-cramps, stiffness, deafness	Variable
EA2	CACNA1A	Cav2.1	AD	108500 601011	Long attacks, interictal nystagmus	Child, adult	Mins-hours (days)	No	Yes	No	+/-	+/-	Migraine (50%)	Yes
EA3	Locus 1q42	Unknown	AD	606554	Like EA1 plus tinnitus	Child, adult	Mins	Yes	+/-	Yes	+/-	No		Yes
EA4	Linkage excluded EA1 & 2	Unknown	AD	606552	Like EA2, no nystagmus	Adult	Hours	No	No	No	+/-	No		
EA5	CACNB4	Cav2.1	AD	613855 601949	Like EA2	Adult	Hours	No	Yes	No	Yes	No		Yes
EA6	SLC1A3	EAAT1	AD	612656 600111	Like EA2	Child, adult	Hours	No	Yes	No	+/-	+/-	+/-migraine, alternating hemiplegia	Yes
EA7	Maps 19q13	Unknown	AD	611907	Like EA2, no nystagmus		Hours	No	No	No	No	No		
EA8	UBR4	Unknown	AD	616055 609890	Overlap with EA1 and EA2	Age 2	Mins-hours	+/-	+/-	No	No	No	Intention tremor	No
EA9?	FGF14	Fibroblast growth factor 14	AD	601515 609307	Like EA2 with tremor, may be brief	Child, adult	Secs-days	No	Yes	No	No	Yes	Vertigo, tremor	Yes
EA9?	SCN2A	Nav1.2	AD	182390 607743		Infant, child	Mins-hours	No	No	No	Yes	No	Neonatal seizures	Variable
EA10?	CACNA1G	VGCC	AD	604065		Adult	Up to months	No	No	No	No	Yes	Facial numbness, movement-induced vertigo, bilateral vestibulopathy	No

Episodic ataxias type 1 and 2

	GENE	PROTEIN	INHERITANCE	OMIM	EA PHENOTYPE	ONSET AGE	ATTACK DURATION	MYOKYMIA	NYSTAGMUS	TINNITUS	EPILEPSY	CHRONIC ATAXIA	OTHER FEATURES	ACETAZOLAMIDE RESPONSE
Primary EAs														
EA1	KCNA1	Kv1.1	AD	160120 176260	Brief attacks, interictal myokymia	Child (<age 20)	Secs-Mins	Yes	No	+/-	+/-	+/-	+/-cramps, stiffness, deafness	Variable
EA2	CACNA1A	Cav2.1	AD	108500 601011	Long attacks, interictal nystagmus	Child, adult	Mins-hours (days)	No	Yes	No	+/-	+/-	Migraine (50%)	Yes

- EA2 is the most common subtype followed by EA1.
- They are both classical **channelopathies**, caused by mutations in the ion channels **KCNA1** and **CACNA1A**, respectively.
- These channels are highly expressed in the **cerebellum** and their mutation can cause cerebellar atrophy.



Biology of Episodic Ataxia Type 1

A Brief Overview

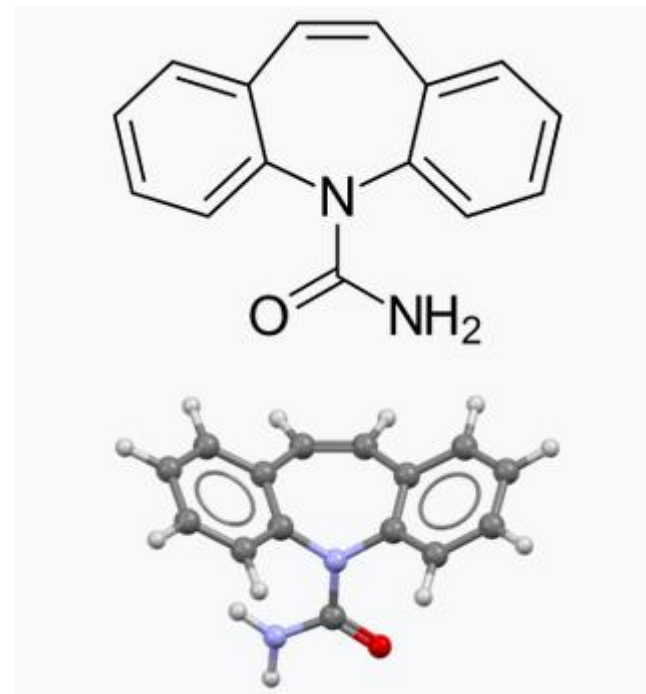
Clinical features - Episodic ataxia type 1 (EA1)

- The onset is typically in **early childhood**.
- It is characterized by **brief episodes** of ataxia (seconds to minutes), often associated with **dysarthria** (slurred speech) and a **coarse tremor**. The frequency ranges from multiple episodes per day to monthly occurrences.
- The episodes are typically precipitated by physical and emotional **stress**, startle or sudden movements.
- Almost all patients experience **interictal myokymia** (twitching) of the face or limb muscles, detected clinically or via electromyography.



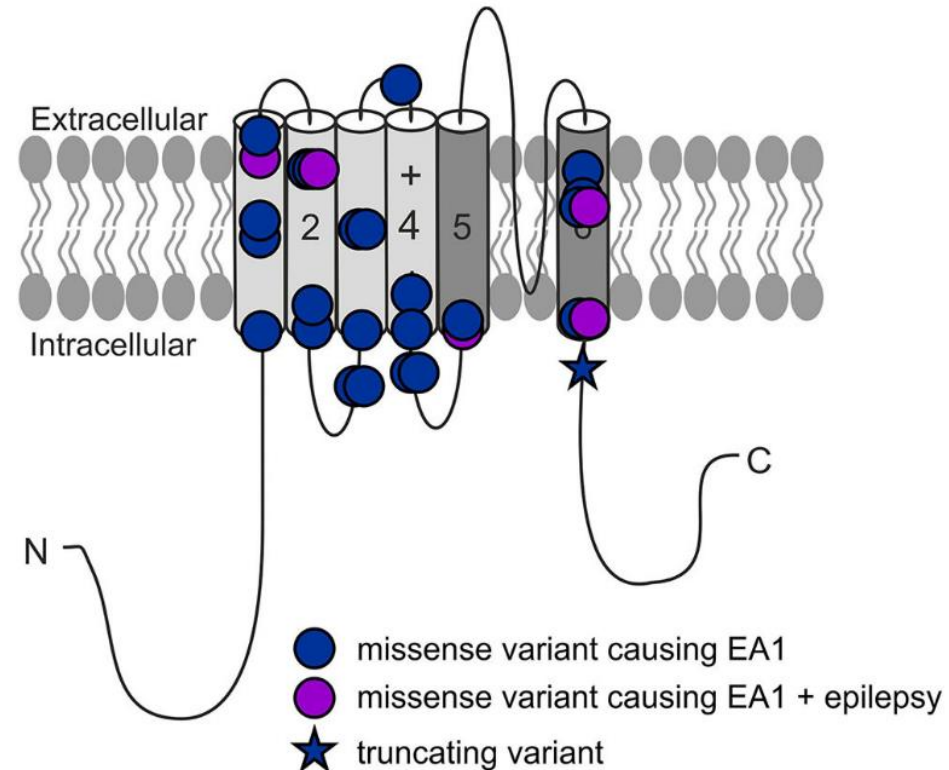
Management - Episodic ataxia type 1 (EA1)

- Anti-seizure medications can diminish attacks, including **carbamazepine**, which is the treatment of choice.
- Other drugs (phenytoin, lamotrigine, valproic acid, acetazolamide and benzodiazepines) may also be effective.
- Medication response is highly variable, and severe drug-resistant phenotypes are encountered.

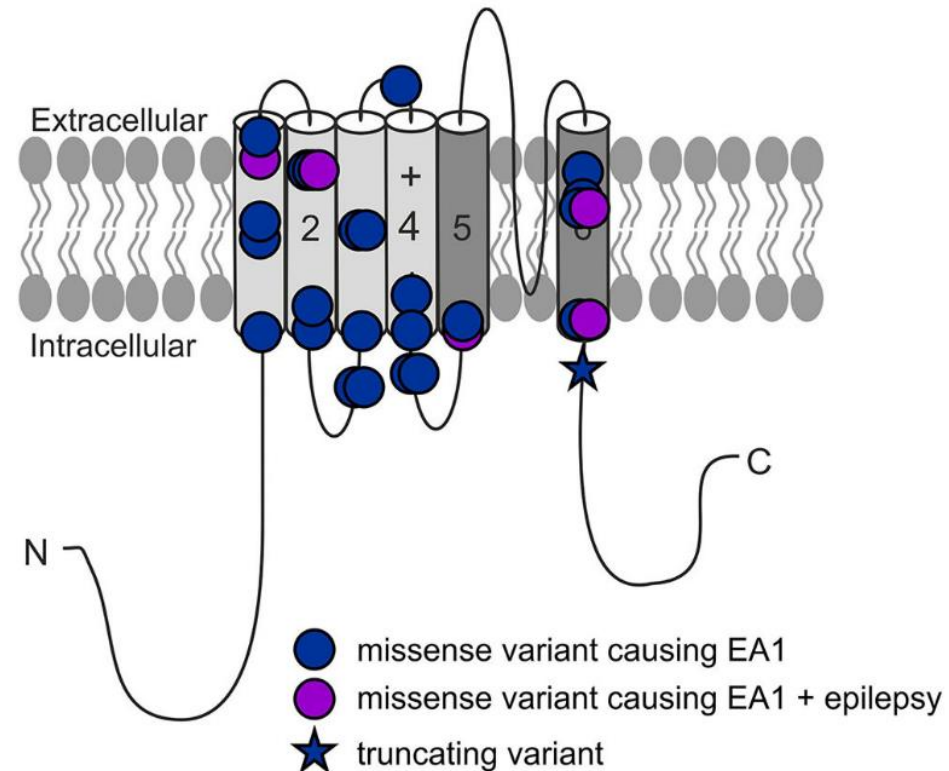
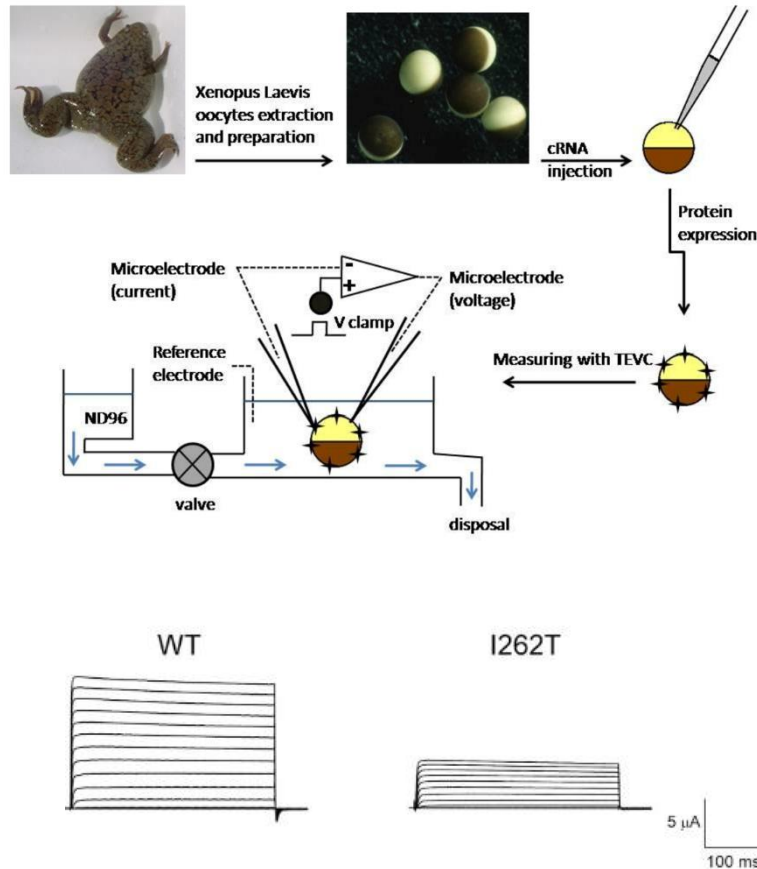


Pathophysiology - Episodic ataxia type 1 (EA1)

- EA1 follows an **autosomal dominant** inheritance pattern.
- It is **monogenic: KCNA1**.
- **KCNA1** encodes for a **voltage-gated potassium channel (K_v1.1)**, which **reduces neuronal excitability** under physiological conditions.
- To date, **63 KCNA1 loss-of-function** mutations have been reported → they lead to **excessive neuronal excitability**.

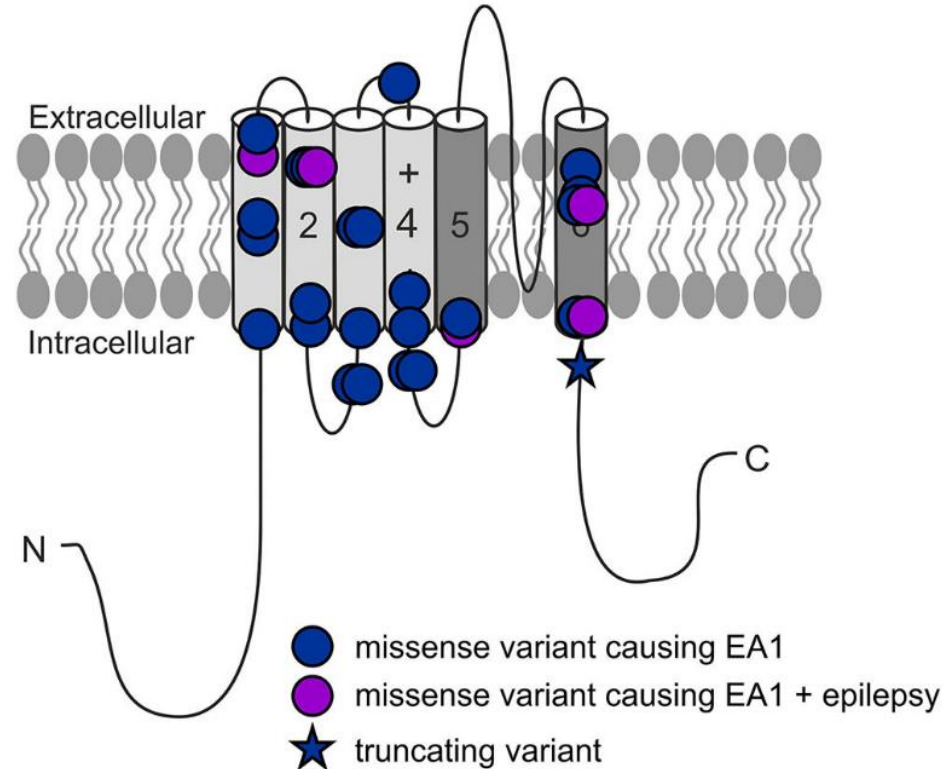
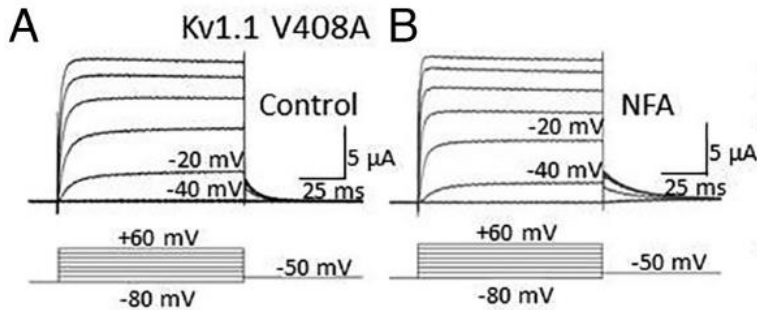
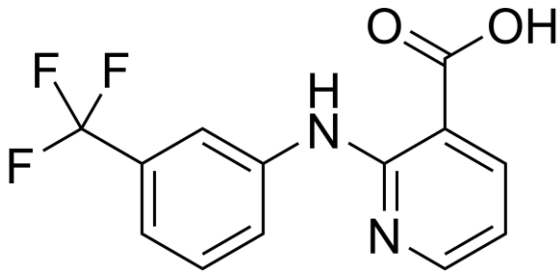


Pathophysiology - Episodic ataxia type 1 (EA1)



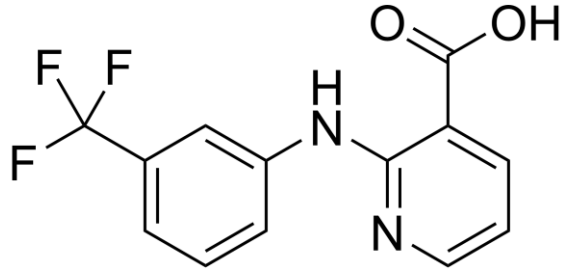
Precision medicine for episodic ataxia type 1 (EA1)

Niflumic acid (NFA)

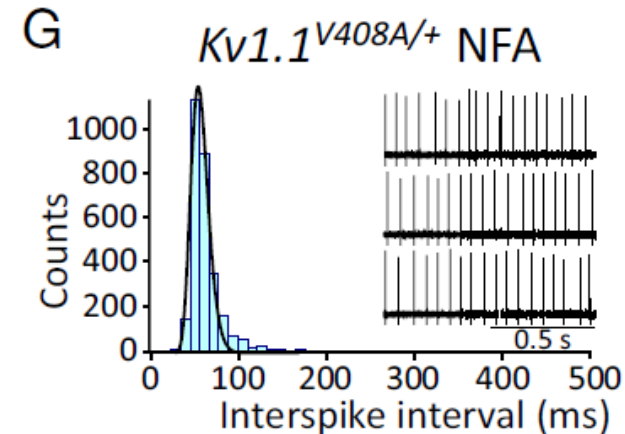
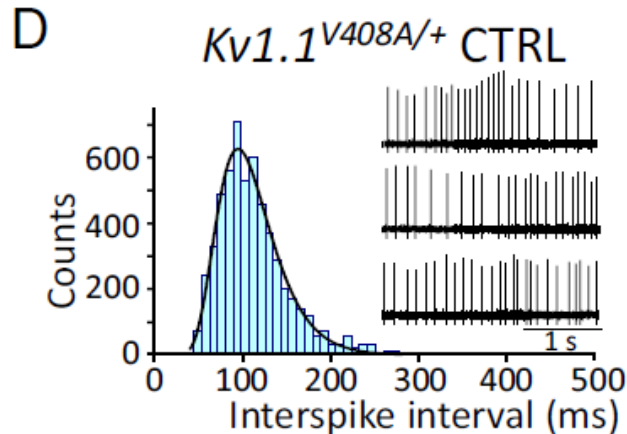
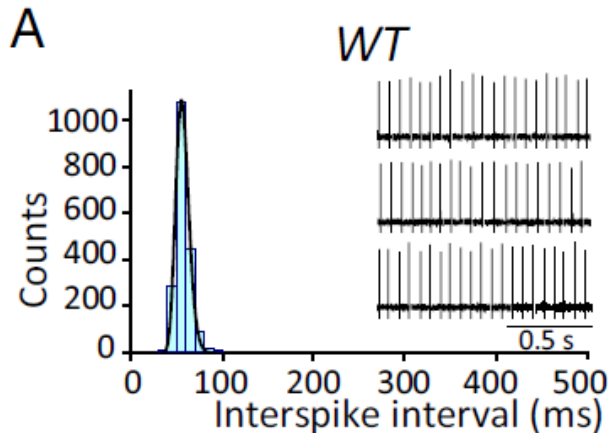
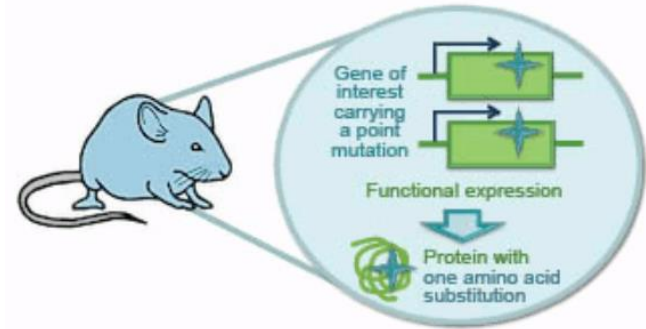


Precision medicine for episodic ataxia type 1 (EA1)

Niflumic acid (NFA)



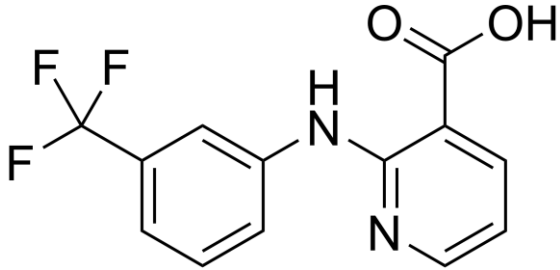
Point Mutant Mouse (hetero- and homozygous)



NFA restores the precision of electrical activity in Purkinje cells, which is crucial for motor coordination.

Precision medicine for episodic ataxia type 1 (EA1)

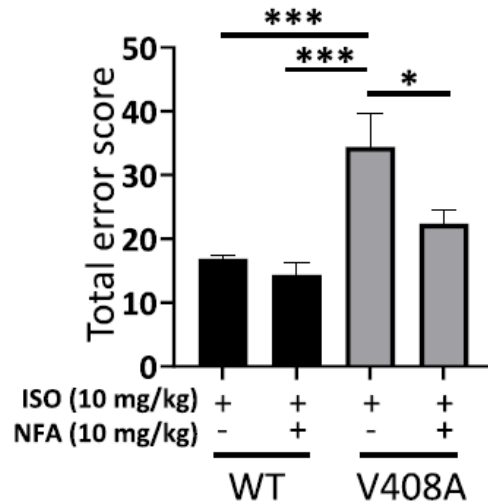
Niflumic acid (NFA)



WT mouse



A Narrow beam



V408A KI mouse



Preclinical flow chart for episodic ataxia 1

- Does the mutation result in increased or decreased activity of the ion channel?

- ❖ *This is assessed through electrophysiology on the isolated channel.*



- Develop a mouse model carrying the same mutation found in patients.



- Does the mutated channel affect brain function at the level of neuronal networks?

- ❖ This is examined through electrophysiology on brain slices (or other preparations).



- Does the mutated channel reproduce the ataxic behaviors observed in humans?

- ❖ This is investigated through behavioral studies in mice.



The efficacy of rational drugs can be screened at each of these levels.

Riassumendo

➤ Vie afferenti

- Dal SNC: tratto **cortico-pontocerebellare, olivo-cerebellare, vestibolo-cerebellare, reticolo-cerebellare**
- Dalla periferia: **fasci spinocerebellari dorsale e ventrale**

➤ Unità funzionale cerebellare

- **Corteccia cerebellare**
- **Nuclei cerebellari profondi**

➤ La corteccia cerebellare e i nuclei profondi ricevono:

- input **eccitatori** da **fibre muscolari** → controllo dell'esecuzione e della sequenza del movimento
- input **eccitatori** da **fibre rampicanti** → segnali di errore e **apprendimento motorio**

➤ Vie efferenti

- **Cellule di Purkinje (inibitorie)** → nuclei profondi (+ vestibolari)
- **Nucleo del fastigio** → tronco encefalico (controllo postura)
- **Nuclei interposti** → talamo / nucleo rosso (controllo dei movimenti)
- **Nucleo dentato** → talamo → corteccia motoria (pianificazione del movimento)

➤ Clinica

Le patologie cerebellari causano **alterazioni della coordinazione motoria (atassia)**.

