COMPORTAMENTO ALIMENTARE

- **Obiettivo della regolazione dell'assunzione dei nutrienti è quello di regolare il contenuto totale di energia (prevalentemente riserve adipose).**

- **Contenuto di energia e peso corporeo NON indicano lo stesso concetto in quanto il peso corporeo è determinato non solo dai grassi, proteine e carboidrati ma anche da acqua e sali minerali.**

- **Il contenuto energetico (in condizioni fisiologiche) è mantenuto stabile intorno ad un valore di riferimento (specifico per ogni individuo) grazie a sistemi di controllo che garantiscono l'omeostasi.**

Il sistema di controllo consiste in una complessa rete neuroendocrina che rileva molteplici segnali periferici e li integra a livello centrale. La risposta corticale (comportamento) è influenzata anche da fattori ambientali.

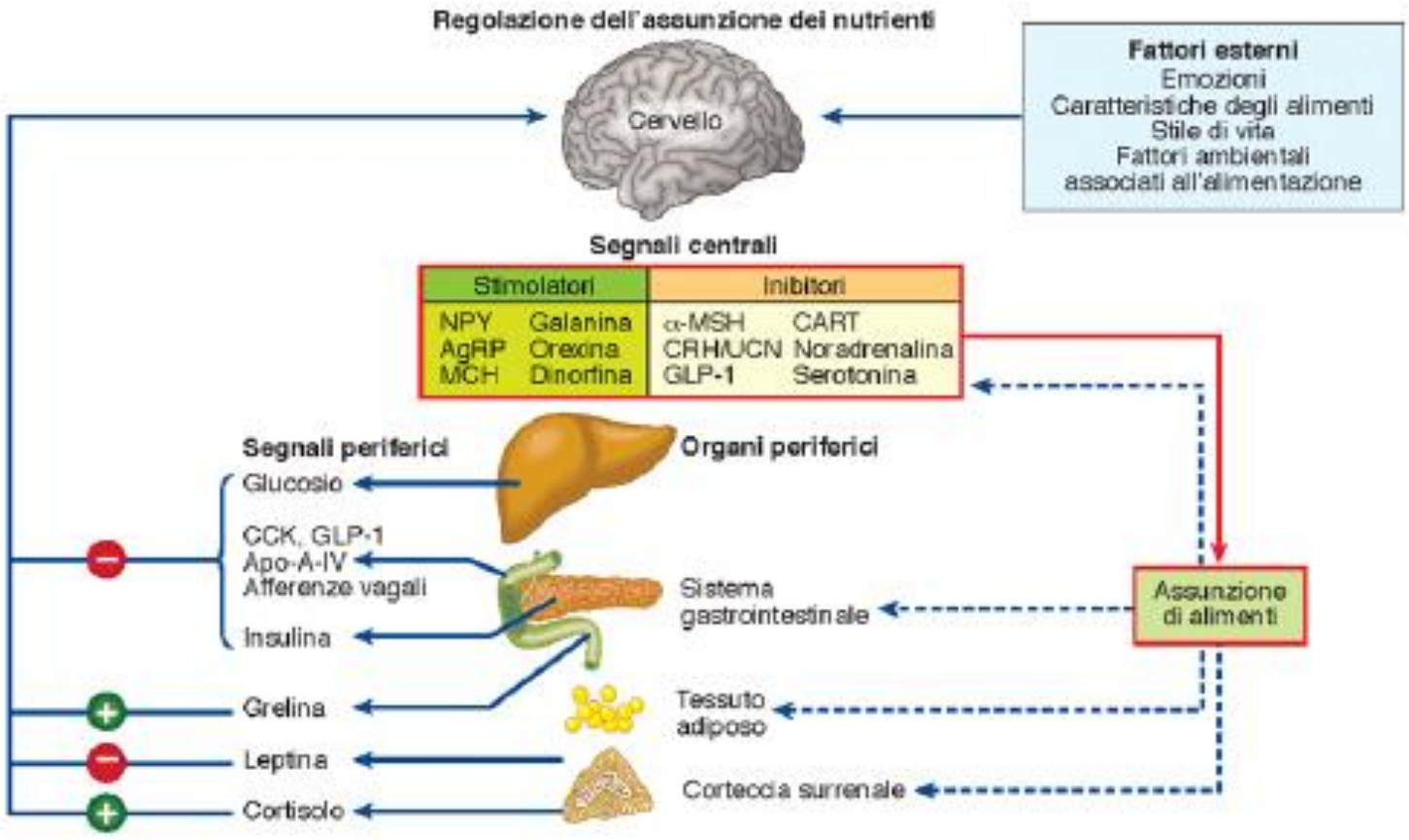
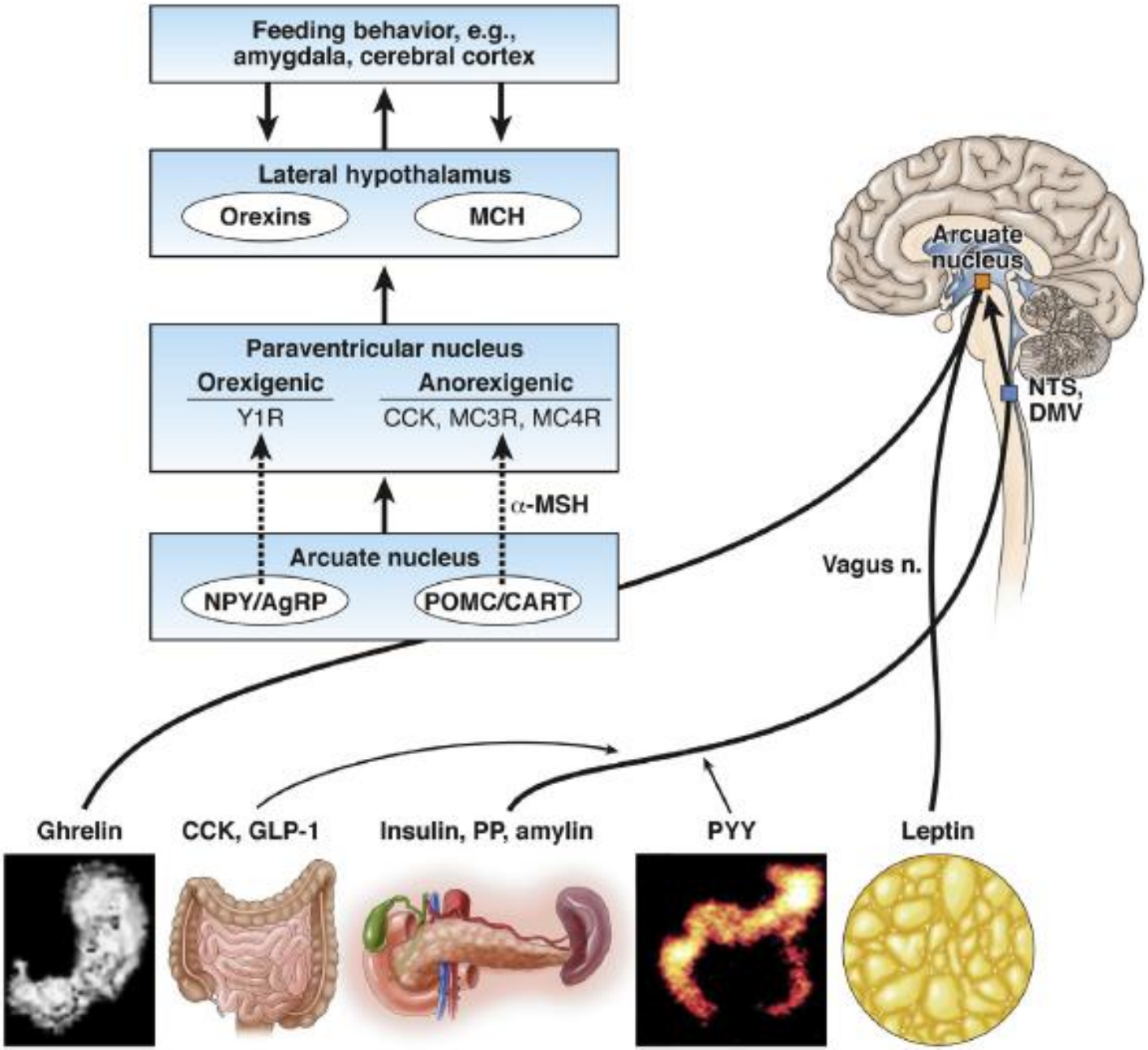


Figura 50.5 Regolazione dell'assunzione dei nutrienti. NPY: neuro peptide Y; AgRP: proteina correlata con l'agouti; MCH: ormone concentrante la melatonina; a-MSH: ormone stimolante i melanociti; CART: trascritto regolato dalla cocaina e dall'amfetamina; CRH/UCN: fattore di rilascio della corticotropina/urocortina; GLP-1: peptide simile al glucagone-1; CCK: colecistochinina; Apo-A-IV: apolipoproteina A-IV;


Feeding behavior, e.g., amygdala, cerebral cortex
Lateral hypothalamus
Orexins
MCH
Paraventricular nucleus
Orexigenic
Y1R
Anorexigenic
CCK, MC3R, MC4R
α-MSH
Arcuate nucleus
NPY/AgRP
POMC/CART
Arcuate nucleus
NTS, DMV
Vagus n.
Ghrelin
CCK, GLP-1
Insulin, PP, amylin
PYY
Leptin

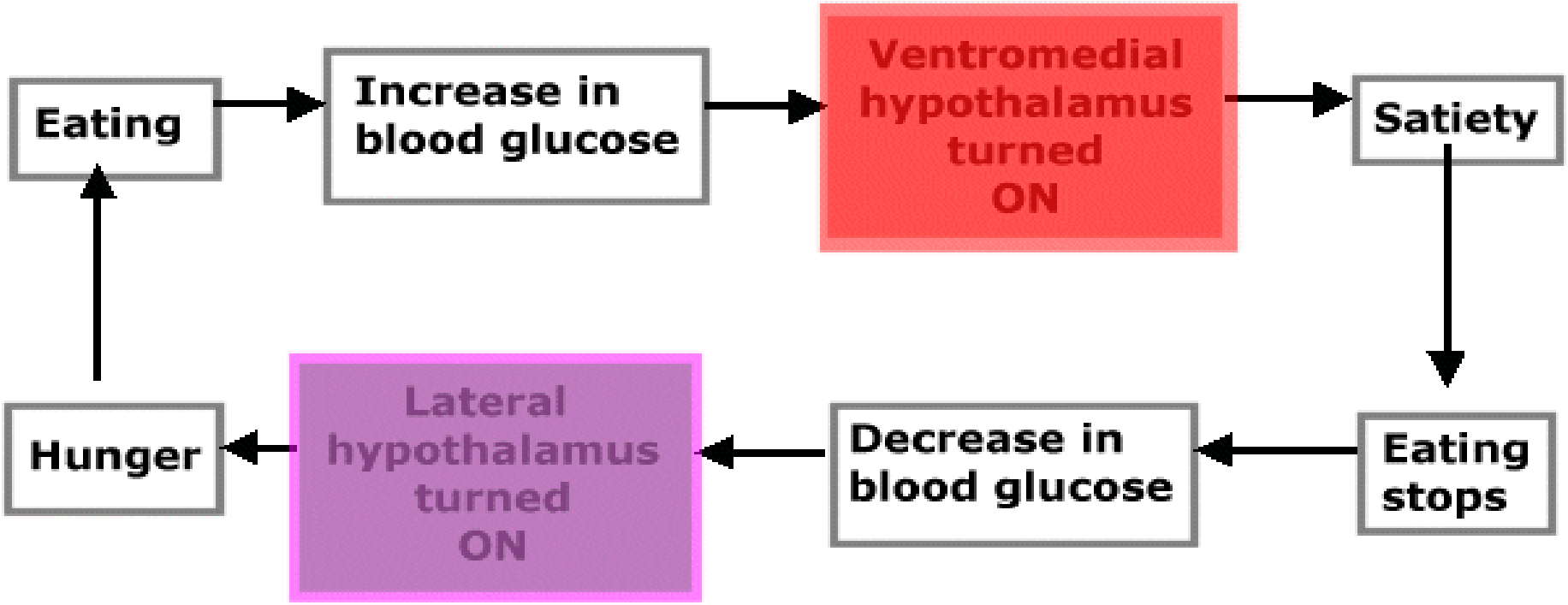
Il comportamento umano è coordinato per compiere azioni volontarie. Le aree celebrali coinvolte in questi comportamenti coordinati fanno parte dei SISTEMI INTEGRATIVI CENTRALI

I S.I.C possono essere suddivisi in grandi categorie
Ad esempio i **sistemi motivazionali** (responsabili del soddisfacimento dei bisogni), **sistemi che governano l'apprendimento e la memoria**, **sistemi che governano la comunicazione** (linguaggio scritto e parlato), etc

- La **motivazione** = processo di attivazione dell'organismo finalizzato alla realizzazione di un determinato scopo in relazione alle condizioni ambientali.

- Distinguiamo fra:
  - **Motivazioni primarie** (collegate con i bisogni fisiologici).
  - **Motivazioni secondarie** (connesse con i processi di apprendimento culturale).

Esempio di una motivazione primaria: la fame



MECCANISMI NEUROFISIOLOGICI DELLA MOTIVAZIONE E DELLA RICOMPENSA

La motivazione nasce dall'azione combinata di diverse aree cerebrali (corteccia, amigdala, ipotalamo e alcuni centri troncoencefalici)

Comportamenti innati come mangiare e bere possono essere guidati da fattori edonistici: la sensazione di piacere che ne deriva

rinforza il comportamento

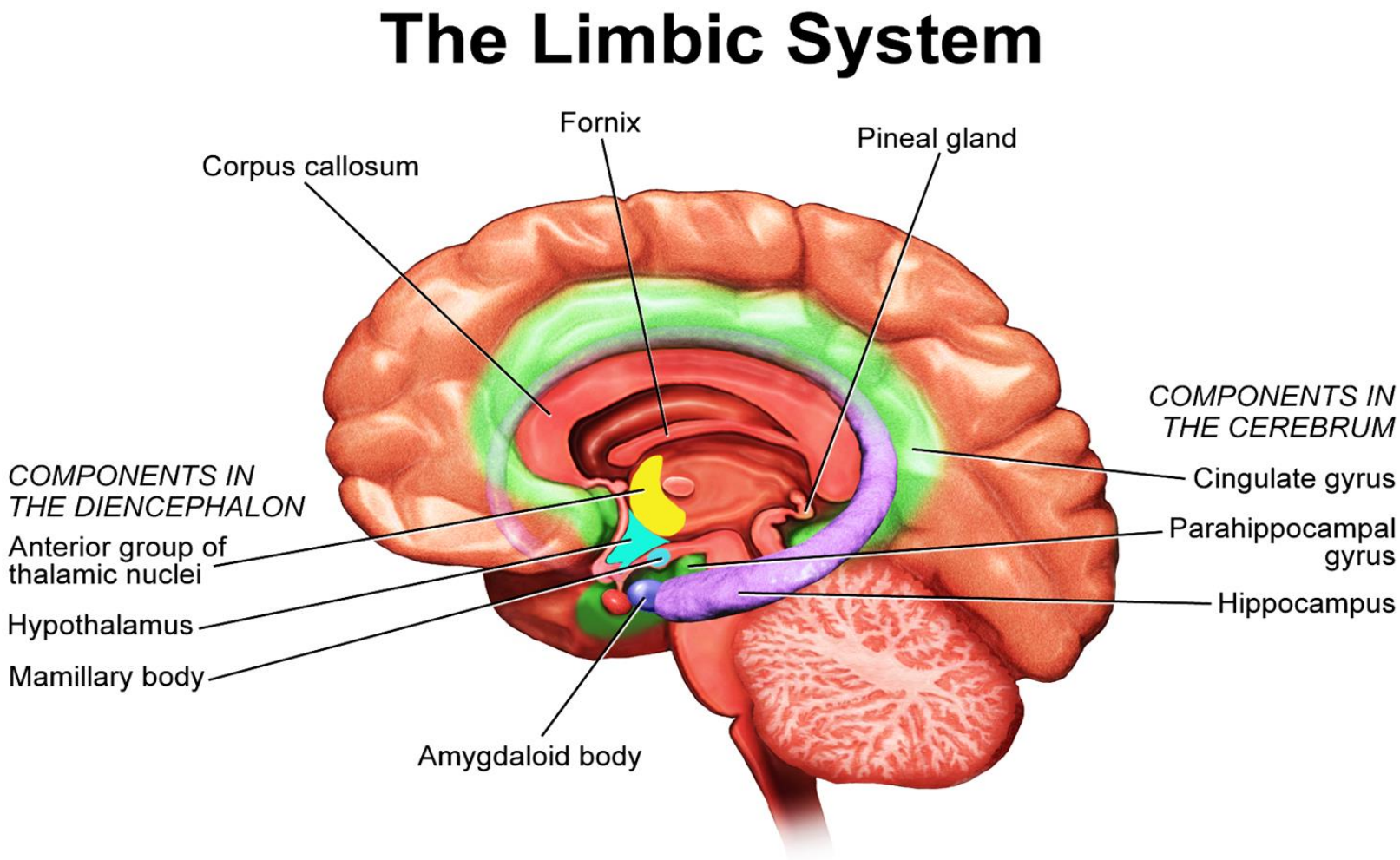
al punto che esso è messo in atto anche in assenza di necessità.

Numerose strutture cerebrali sono coinvolte in questo meccanismo:
Area del setto, ipotalamo laterale, substantia nigra, nucleo accumbens, area tegmentale ventrale (VTA) e fascicolo mediale del proencefalo.

Queste strutture fanno parte del **sistema limbico e dei gangli della base**

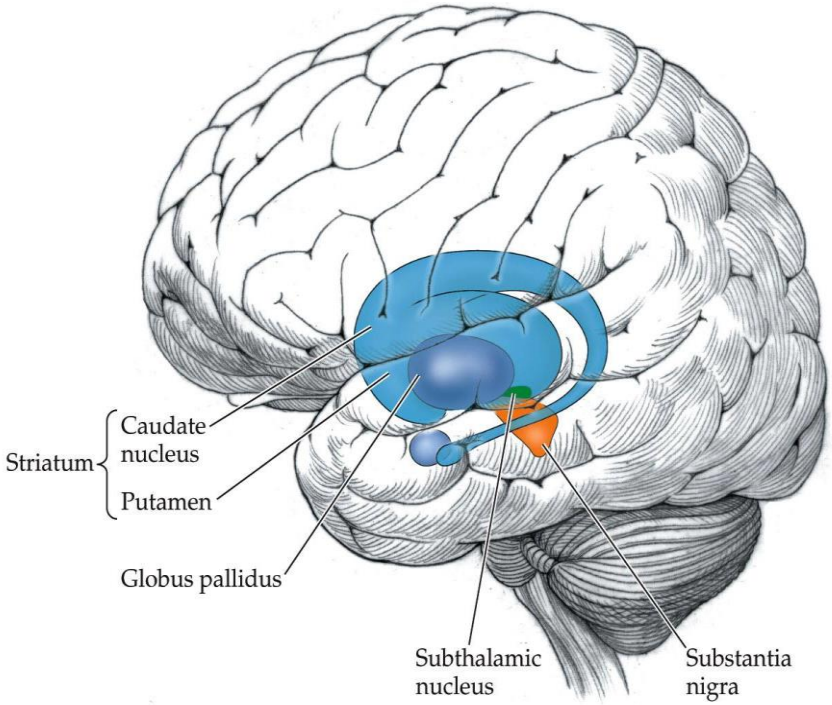
Sistema limbico:

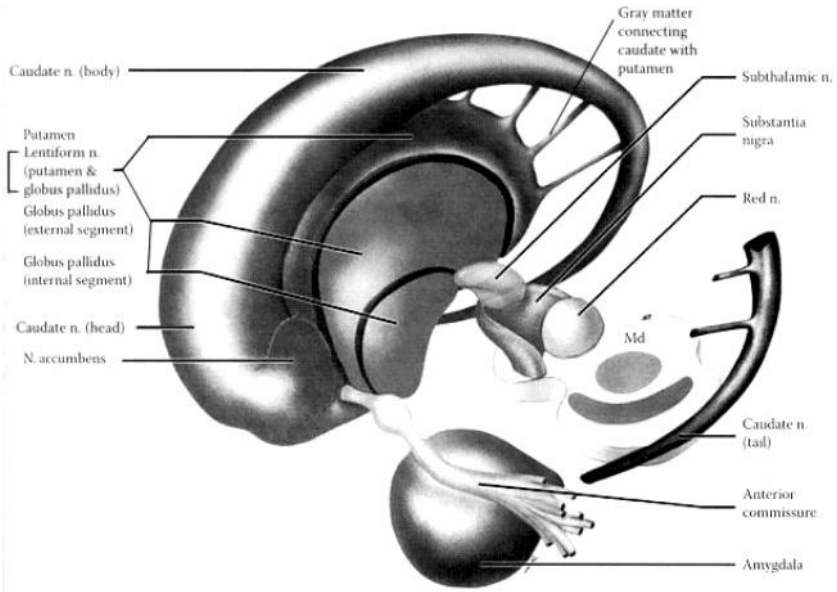
giro del cingolo, giro paraippocampale, ippocampo, nuclei del setto, corpi mmamillari dell'ipotalamo, nuclei talamici anteriori e amigdala.



gangli della base

(a) Striato (ulteriormente suddiviso in nucleo caudato, putamen e nucleus accumbens);
(b) **globus pallidus** (composto di un segmento esterno e uno interno);
(*c*) **nucleo subtalamico**;
(*d*) **substantia nigra**.





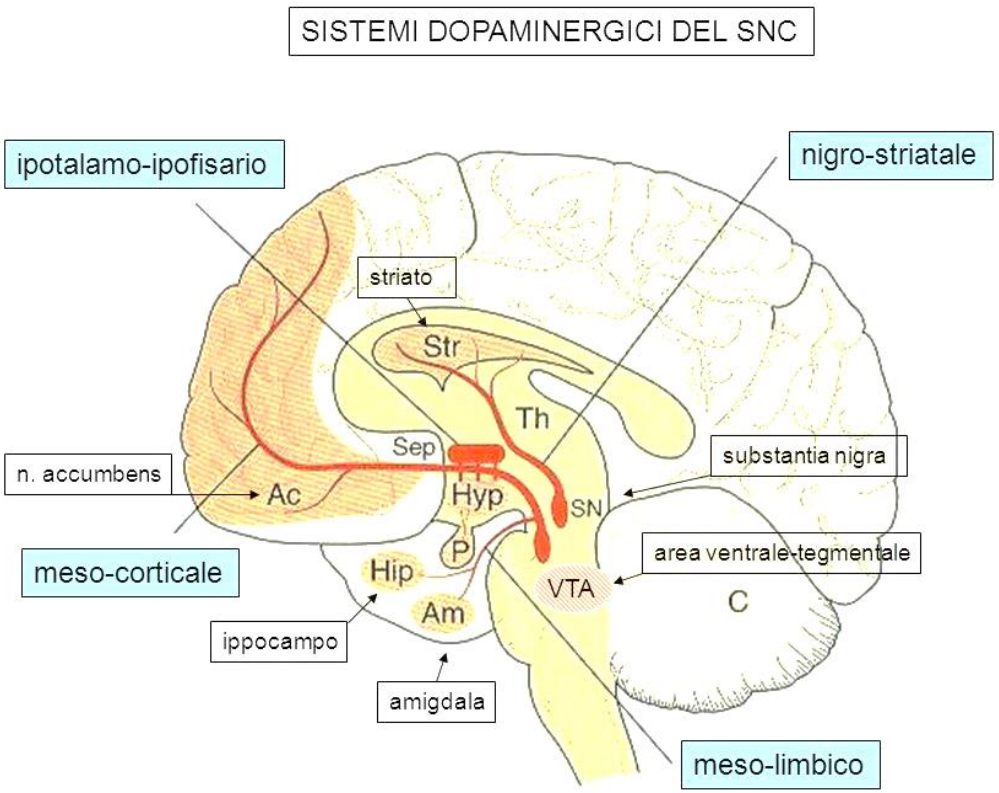
Basal Ganglia -Nuclei: Medial View Md = Midbrain

Biological Psychology 6e, Figure 11.18

© 2010 Sinauer Associates, Inc.

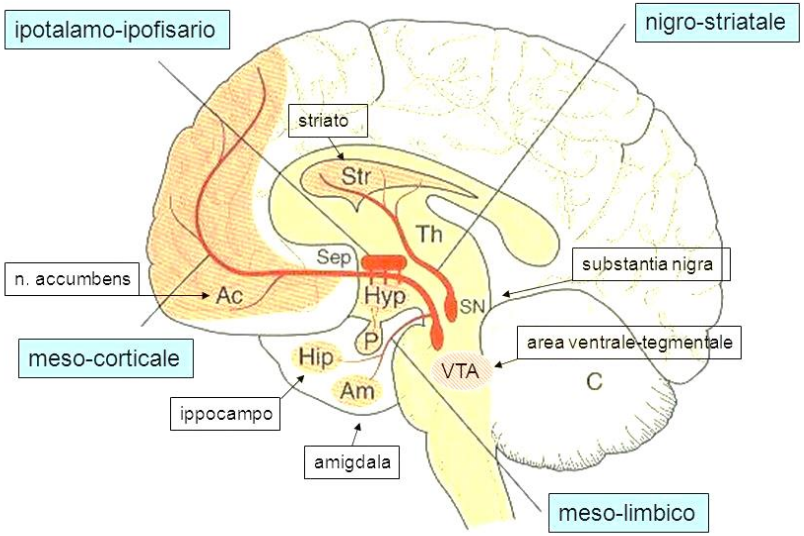
Area del setto, ipotalamo laterale, substantia nigra, nucleo accumbens, area tegmentale ventrale (VTA) e fascicolo mediale del proencefalo. fanno parte del sistema limbico e dei gangli della base **e comprendono i**

Sistemi dopaminergici centrali



I neuroni dopaminergici formano un sistema di neuromodulazione che ha origine nella substantia nigra, nell'area tegmentale ventrale (VTA), e nell'ipotalamo. Questi sono collegati tramite assoni ad ampie zone del cervello attraverso quattro percorsi principali

SISTEMI DOPAMINERGICI DEL SNC

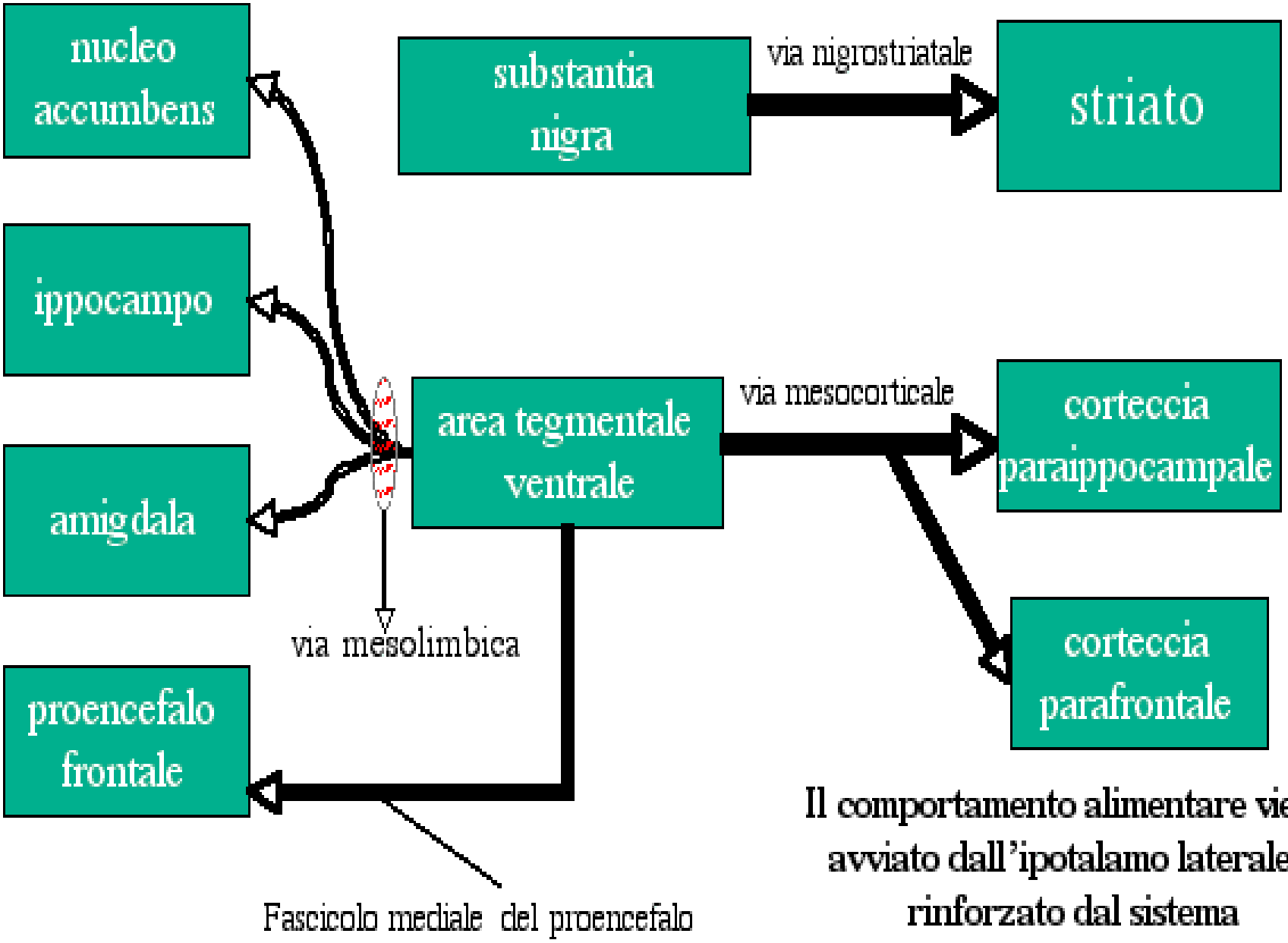


:La Via Mesolimbica collega l'area tegmentale ventrale al nucleus accumbens attraverso l'amigdala e l'ippocampo (entrambi al centro del sistema della ricompensa nel cervello). Si pensa che questa via controlli il comportamento e in modo particolare produca delirio ed allucinazioni quando iperattiva. È anche la via che regola il senso di gratificazione, coinvolto quindi nei fenomeni di dipendenza.

La Via Nigrostriatale, che controlla i movimenti, va dalla substantia nigra al striato.

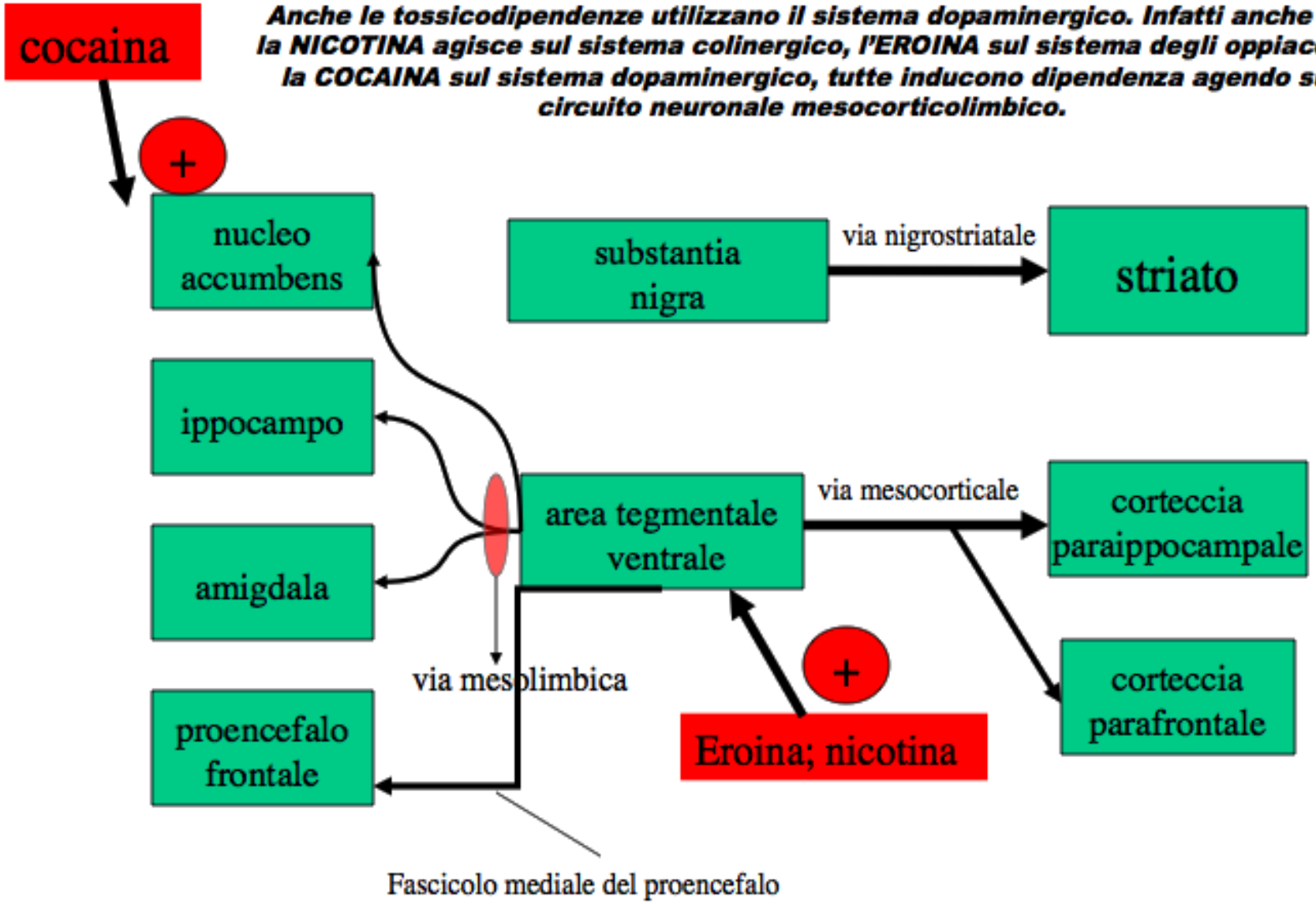
La Via Mesocorticale collega l'area tegmentale ventrale del mesencefalo alla corteccia pre-frontale; per il controllo di emozioni e sentimenti.

La Via tubero-infundibolare collega l'ipotalamo alla ghiandola pituitaria. Controlla il rilascio di ormoni come la somatotropina (ormone della crescita) e il PIF (Prolactin Inhibiting Factor ovvero fattore inibente la prolattina).



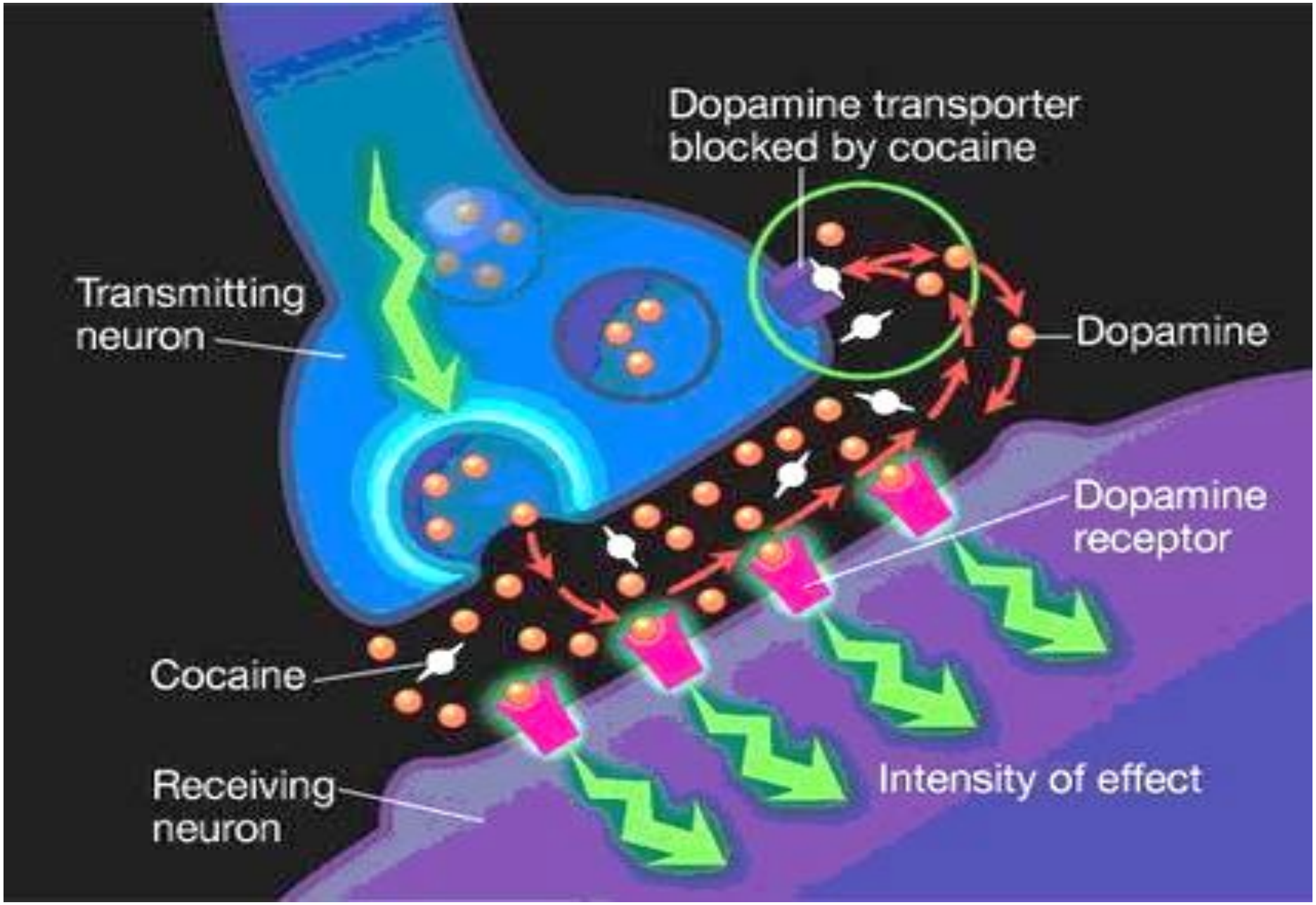
Il comportamento alimentare viene avviato dall'ipotalamo laterale e rinforzato dal sistema dopaminergico

Anche le tossicodipendenze utilizzano il sistema dopaminergico. Infatti anche se la NICOTINA agisce sul sistema colinergico, l'EROINA sul sistema degli oppiacei e la COCAINA sul sistema dopaminergico, tutte inducono dipendenza agendo sul circuito neuronale mesocorticolimbico.



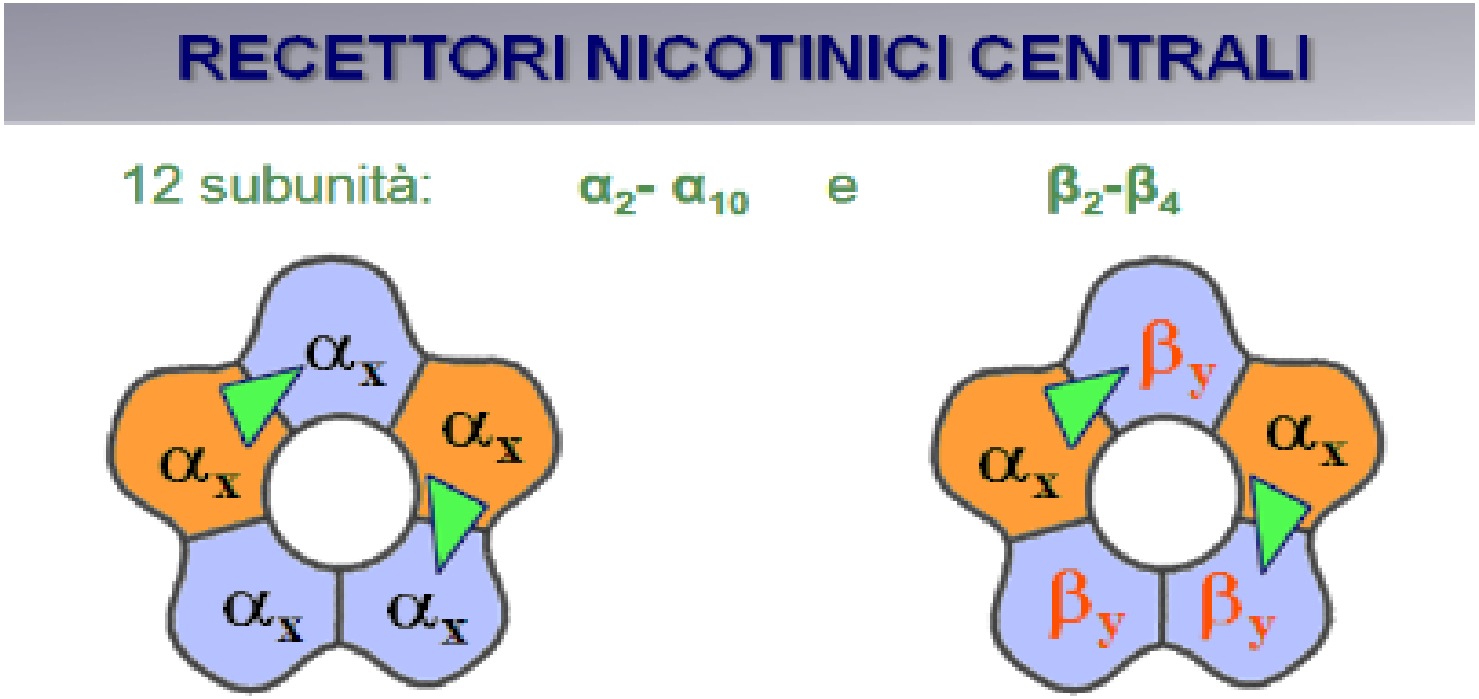
NICOTINA ed EROINA attivano neuroni dopaminergici del VTA (che possiedono recettori nicotinici e per gli oppiacei

la COCAINA invece agisce potenziando l'effetto della dopamina impedendone il re-uptake

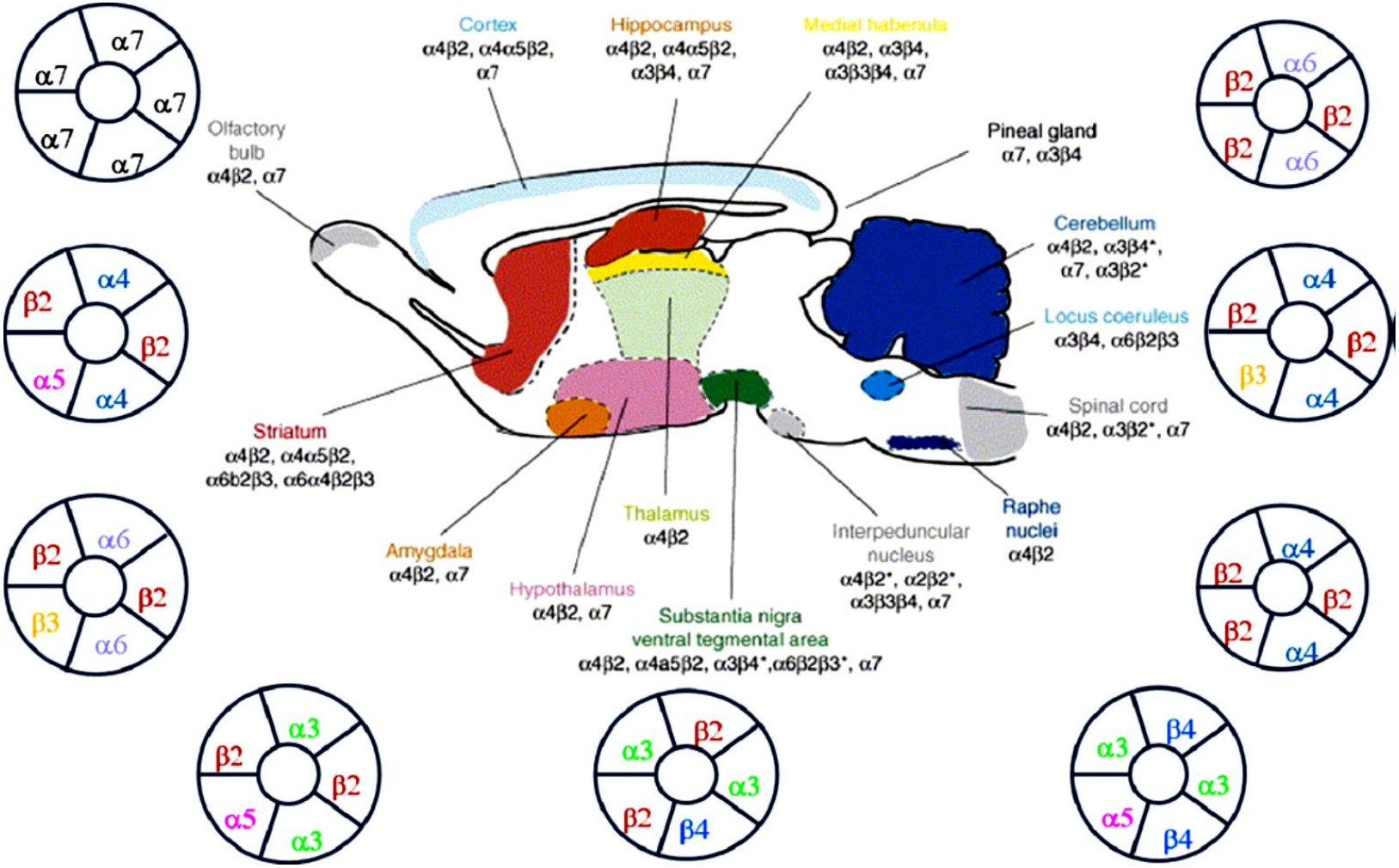

Dopamine transporter
blocked by cocaine
Transmitting
neuron
Dopamine
Dopamine
receptor
Cocaine
Receiving
neuron
Intensity of effect

- Nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) il recettore nACh è costituito dall'assemblamento di 5 subunità: al momento sono state individuate 2 subunità per il recettore nicotinico neuronale, la subunità alfa (α) presente in 9 diverse isoforme (indicate come α2, α3 … α10), e la subunità beta (β) con 3 diverse isoforme, da β2 a β4 (fig. 3).

- Le possibili combinazioni tra le diverse isoforme dei due tipi di subunità danno luogo a molteplici tipologie di recettori nicotinici, che possono essere omologhi se formati da un solo tipo di subunità, oppure eterologhi, se formati dalla combinazione di entrambe.



Modello di recettori nACh omologhi ed eterologhi


Cortex
α4β2, α4α5β2, α7
Hippocampus
α4β2, α4α5β2, α3β4, α7
Medial habenula
α4β2, α3β4, α3β3β4, α7
Olfactory bulb
α4β2, α7
Pineal gland
α7, α3β4
Cerebellum
α4β2, α3β4*, α7, α3β2*
Locus coeruleus
α3β4, α6β2β3
Spinal cord
α4β2, α3β2*, α7
Striatum
α4β2, α4α5β2, α6b2β3, α6α4β2β3
Thalamus
α4β2
Amygdala
α4β2, α7
Hypothalamus
α4β2, α7
Substantia nigra
ventral tegmental area
α4β2, α4a5β2, α3β4*,α6β2β3*, α7
Interpeduncular nucleus
α4β2*, α2β2*, α3β3β4, α7
Raphe nuclei
α4β2
α7 α7 α7 α7
β2 α6 β2 α6
β2 α4 β2 α4
β2 α4 β2 β3
β2 α6 β2 β3
β2 α4 β2 β2
β2 α3 β2 α5
α3 β2 α3 β2
α3 β4 α3 α5
β4

IL RECETTORE NICOTINICO ETEROMERO ED OMOMERO

- Alta affinità (nM)
- Si desensibilizza lentamente

- Bassa affinità (μM)
- Rapida attivazione e desensibilizzazione

I recettori nACh sono ampiamente rappresentati anche sui neuroni dopaminergici localizzati nei circuiti centrali di gratificazione, in quell'insieme cioè di aree cerebrali denominate "sistema mesolimbico" deputate alla mediazione degli effetti di rinforzo positivo, e quindi "gratificanti", della nicotina e della maggior parte delle altre sostanze d'abuso. Si ipotizza che i recettori nicotinici maggiormente implicati negli effetti gratificanti e nella dipendenza da nicotina siano il recettore eteromero α4β2 e quello omomerico α7

COME VIENE REGOLATA L'ASSUNZIONE DI CIBO ?

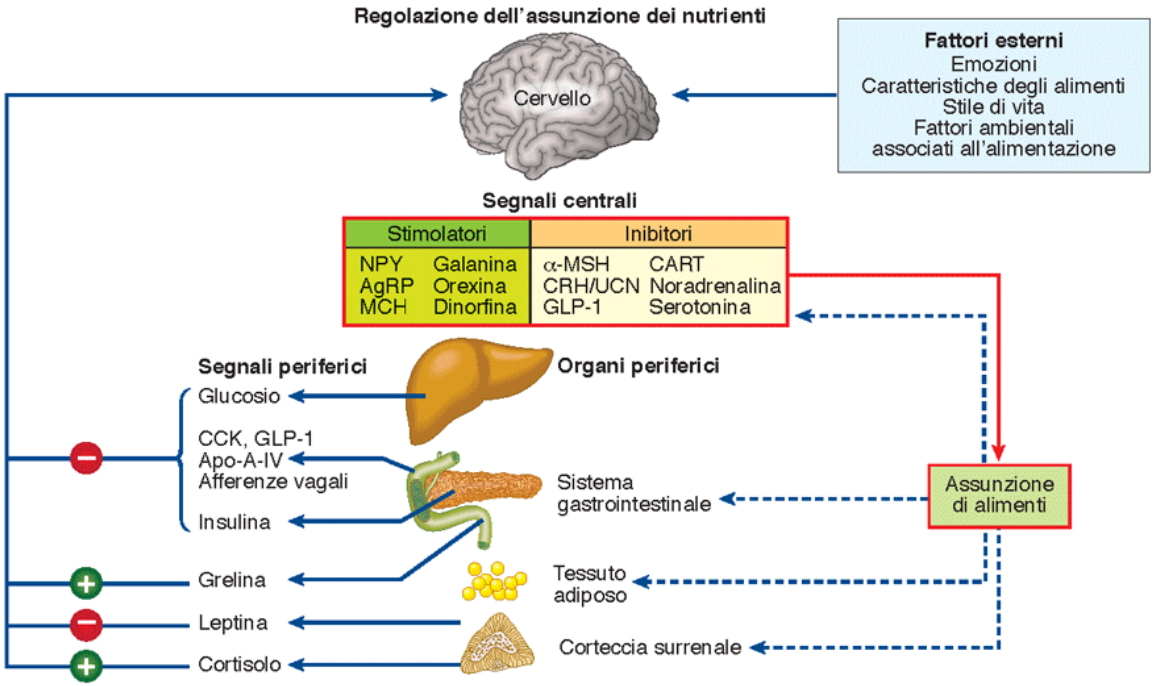


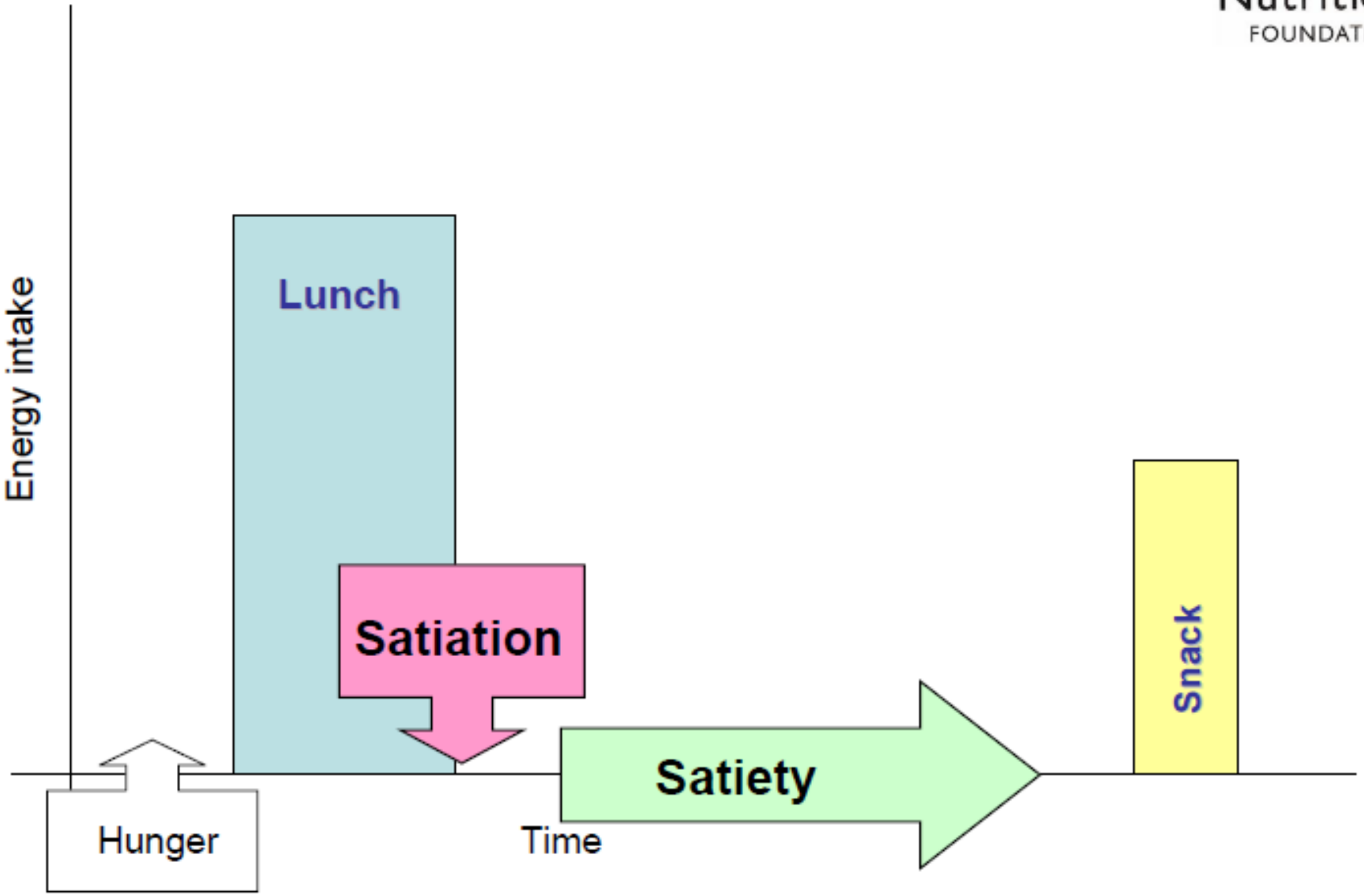
Figura 50.5 Regolazione dell'assunzione dei nutrienti. NPY: neuro peptide Y; AgRP: proteina correlata con l'agouti; MCH: ormone concentrante la melatonina; **a**-MSH: ormone stimolante i melanociti; CART: trascritto regolato dalla cocaina e dall'amfetamina; CRH/UCN: fattore di rilascio della corticotropina/urocortina; GLP-1: peptide simile al glucagone-1; CCK: colecistochinina; Apo-A-IV: apolipoproteina A-IV;

Carbone, Cicirata, Aicardi
Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
EdiSES

Definitions of Terms

- **Appetite** – sum total of processes influencing eating
- **Hunger -**conscious sensation reflecting a mental urge to eat. Can be traced to changes in physical sensations in parts of the body. Can be strong cognitive influence
- **Fullness** – conscious sensation concerning state of repletion, usually focussed on the stomach
- **Satiation** (intra-meal satiety) – controls meal termination (meal size). Rapid signalling from taste, stomach, upper intestine..
- **Satiety** (post-prandial satiety). Inhibition of eating, modulation of hunger in post-ingestive period.

What are satiation and satiety?

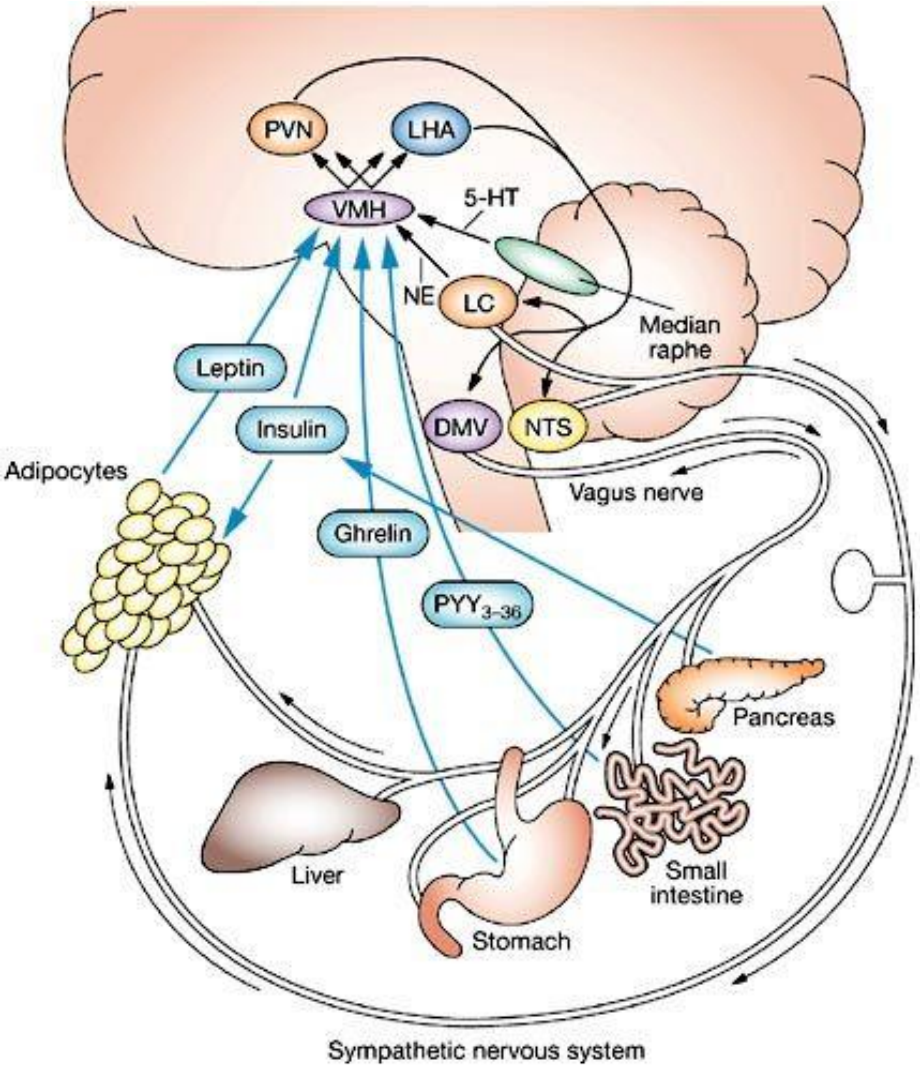


Satiation and satiety

BRITISH Nutrition FOUNDATION

- Satiation – prompts the termination of eating
- Satiety – fullness that persists after eating

- Both are important in controlling energy intake
  - Satiation – amount consumed at one sitting
  - Satiety – length of time until next eating occasion



Fame:

I principali segnali che avviano il comportamento alimentare sono:

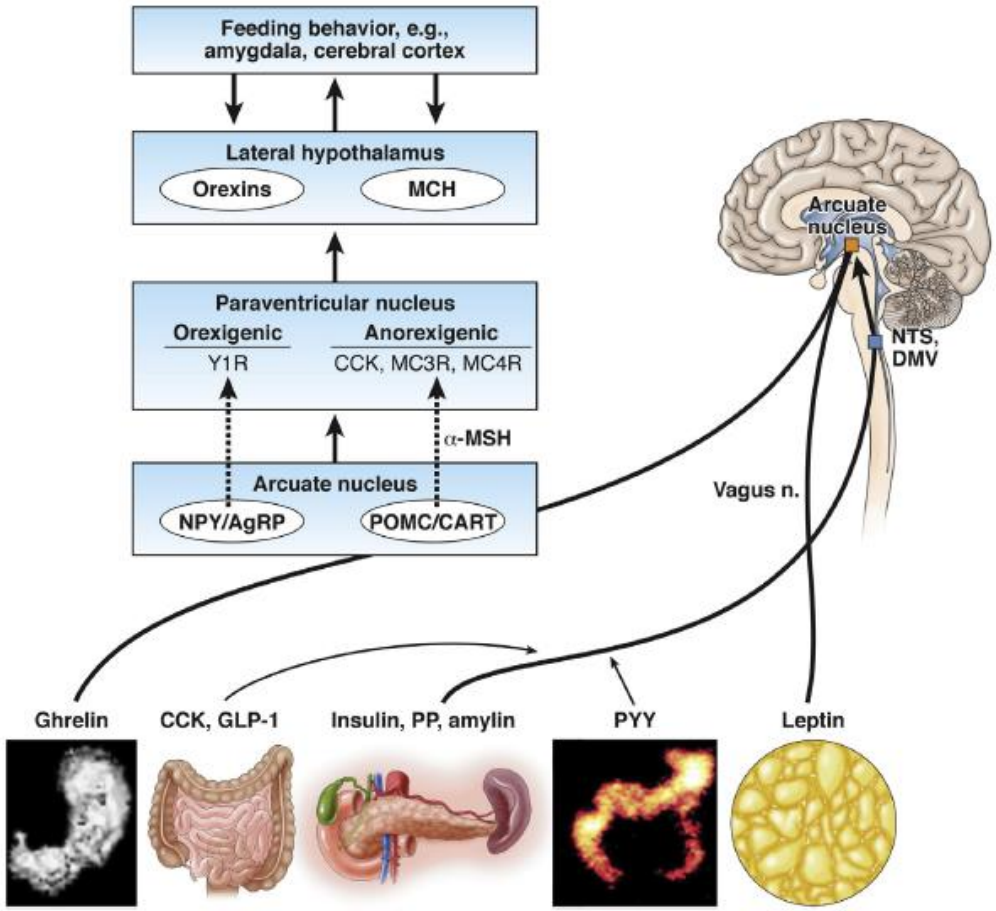
- stato di riempimento gastrico (nervo vago);
- Secrezione di grelina;
- Segnali metabolici (ipoglicemia)

Sazietà:

Stomaco ed intestino inviano informazioni post-ingestive utilizzando stimoli meccanici (distensione) ed osmotici, che sono in relazione alla quantità di cibo ingerito.

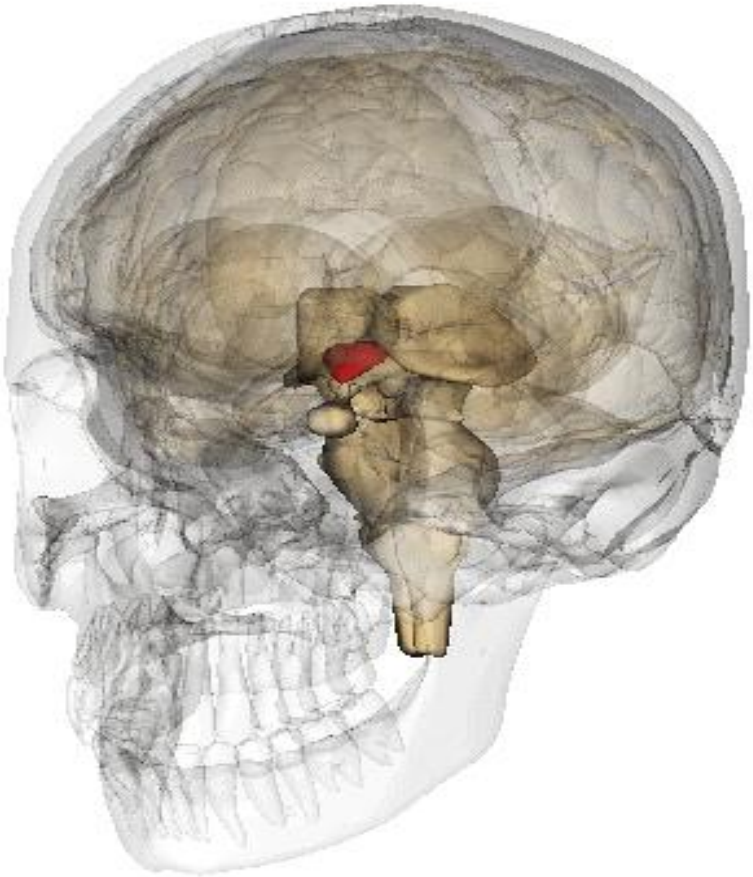
Successive informazioni (di medio termine) sono «controllate» da ormoni prodotti dall'apparato digerente (GLP-1, CCK, PYY). Questi ormoni hanno anche la funzione di regolare la digestione e l'assorbimento dei nutrienti.

La fase finale (post-assorbitiva; sazietà a lungo termine) è controllata dall'insulina, dalla concentrazione plasmatica di glucosio ed ammino acidi e dall'ossidazione dei nutrienti nel fegato

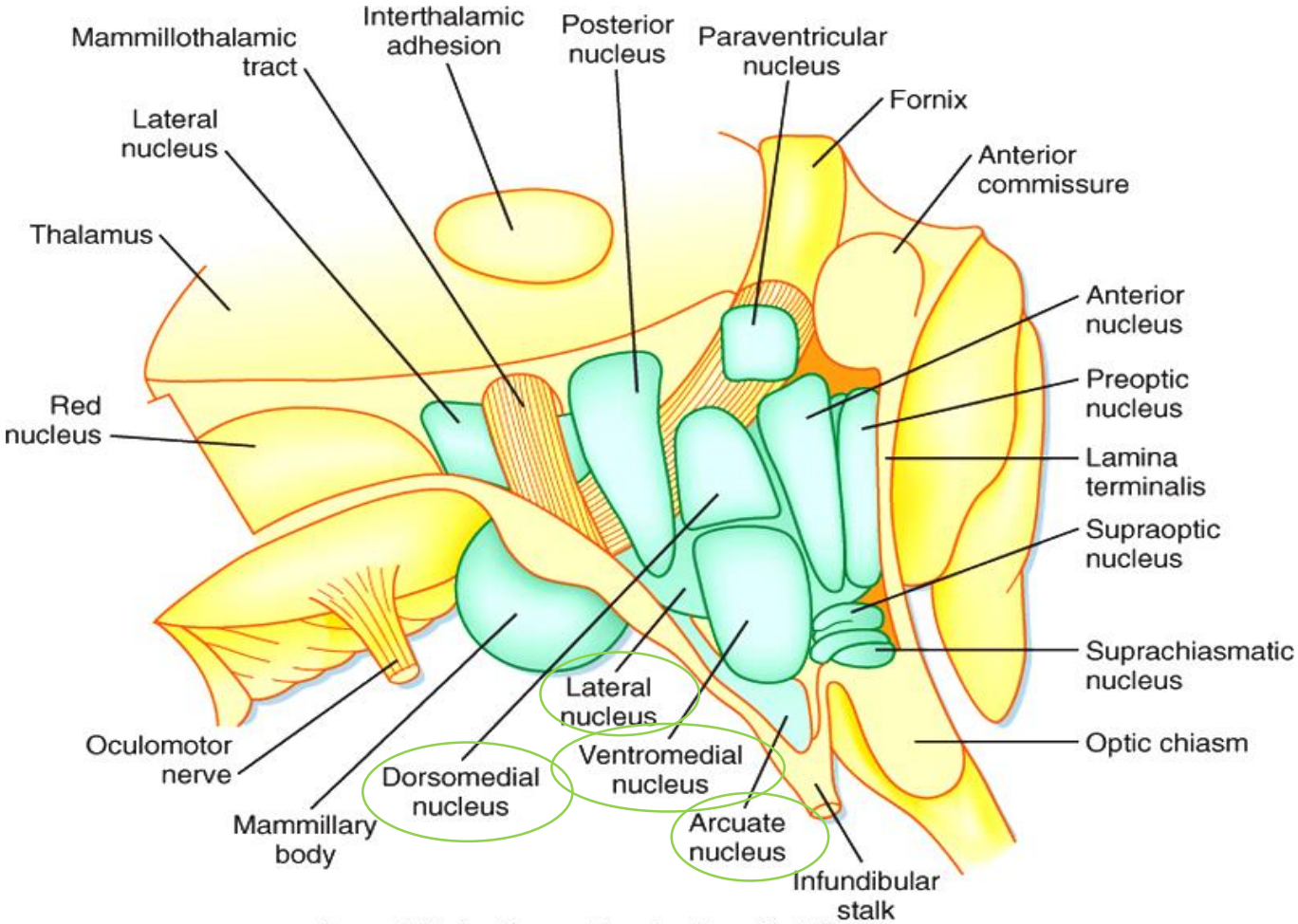


Il comportamento alimentare è influenzato anche dalle riserve energetiche dell'organismo (leptina)

- IPOTALAMO E CONTROLLO DELL'OMEOSTASI ENERGETICA



Nell'uomo pesa circa 4 grammi, rappresenta meno dell' 1% del volume cerebrale, è localizzato nella porzione ventrale del diencefalo ed è costituito da un insieme di nuclei disposti simmetricamente attorno al III ventricolo.



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

E' suddiviso in quattro regioni: 1) area preottica (nuclei preottici mediale e laterale); 2) regione sopraottica o anteriore (N. paraventricolare, N. sopraottico, N. anteriore e N. soprachiasmatico); 3) regione intermedia o tuberale (N. arcuato, N. dorsomediale, N. ventromediale, N. laterale); 4) regione posteriore o mamillare (corpi mamillari e N. posteriore)

L'IPOTALAMO REGOLA L'OMEOSTASI

Rappresenta il principale centro di comunicazione tra il sistema nervoso e il sistema endocrino.

- ✓ Controlla il sistema nervoso autonomo
- ✓ Regola il rilascio di ormoni dalla neuroipofisi (post) e dall'adenoipofisi
- ✓ Influenza comportamenti come la sazietà, la fame e la sete, le emozioni e il comportamento sessuale (ipotalamo anteriore). SISTEMI MOTIVAZIONALI
- ✓ Regola il bilancio idrosalino
- ✓ Genera e regola il ritmo circadiano (nucleo soprachiasmatico) e i cicli sonno/veglia
- ✓ Regola la temperatura corporea

IPOTALAMO- INPUTS:

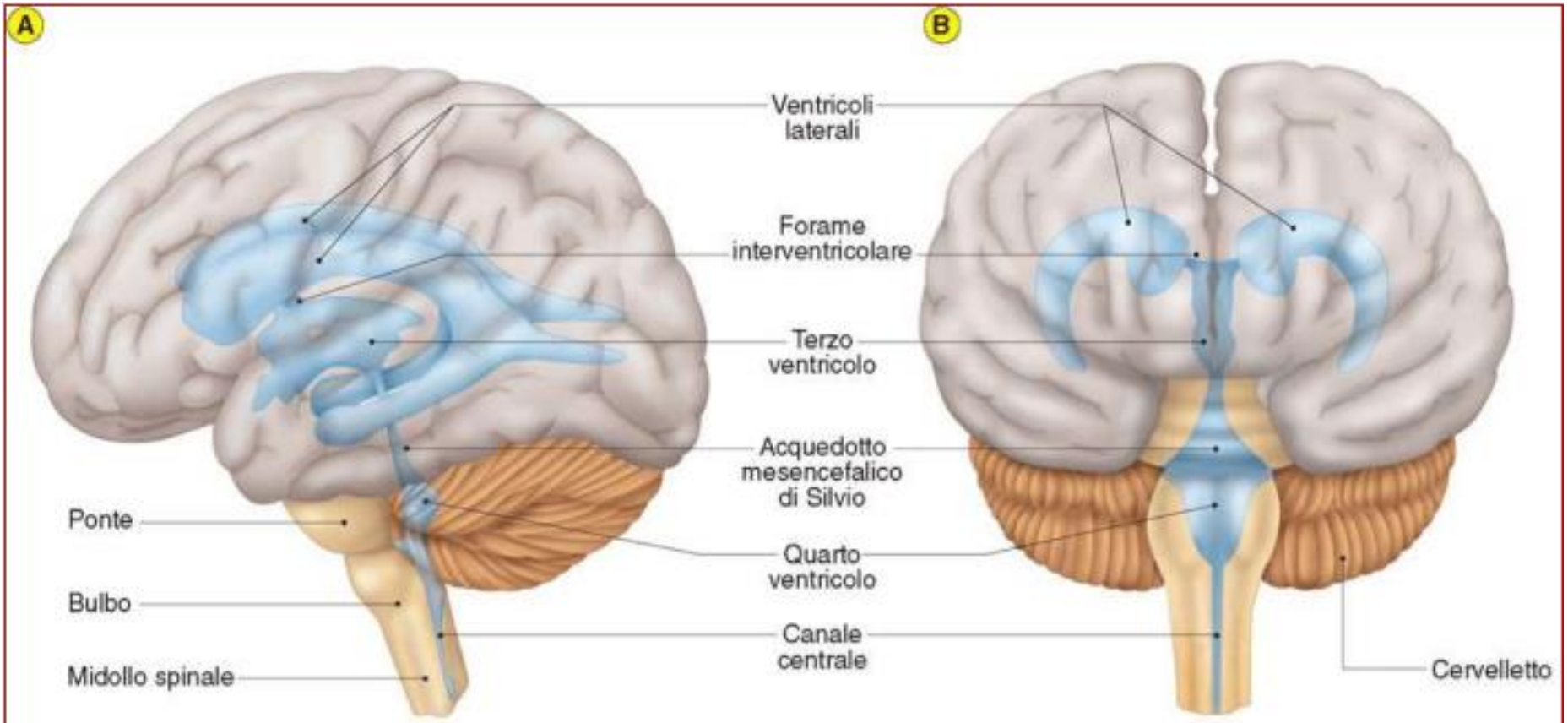
- **informazioni umorali:**
  - **Organi circumventricolari**: non c'è barriera ematoencefalica, possono controllare sostanze presenti nel sangue che normalmente non entrano in contatto nei tessuti nervosi

- **informazioni nervose:**
  - **Nucleo del tratto solitario**: informazioni sensoriali viscerali trasportate dal vago
  - **Formazione reticolare**: riceve numerosi input dal midollo spinale.
  - **Retina**: alcune fibre del nervo ottico vanno al nucleo soprachiasmatico
  - **Sistema limbico e olfattivo**: l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia olfattiva proiettano all'ipotalamo e regolano comportamenti come il mangiare e la riproduzione

IPOTALAMO-OUTPUTS:

- **Segnali nervosi:**
  - **al sistema autonomo:** l'ipotalamo laterale proietta al midollo allungato e al midollo spinale: nuclei vagali parasimpatici e un gruppo di cellule che discendono al sistema simpatico del midollo spinale. Controlla la frequenza cardiaca, la vasocostrizione, la digestione, la sudorazione, la respirazione, la formazione reticolare encefalica, i nervi cranici
  - **sistemi integrativi centrali**: sete, fame/sazietà, comportamento sessuale, sonno/veglia

- **Segnali endocrini a/attraverso l'ipofisi:**
  - **neuroipofisi** (posteriore) **ossitocina** e **vasopressina;**
  - **adenoipofisi** rilascio di **releasing factors**, i quali a loro volta inducono la secrezione dei rispettivi ormoni (ACTH, TSH, LH, FSH..) da parte dell'ipofisi.



Ventricoli encefalici. **A**) Veduta laterale. **B**) Veduta anteriore.

Le caratteristiche morfologiche e ultrastrutturali dei taniciti suggeriscono un ruolo come cellula barriera ,stabilendo rapporti tra ventricoli e vasi capillari e tra ventricoli e neuroni in posizione sub-ependimale, potendo trasportare sostanze nei due sensi e modificare i rapporti spaziali reciproci laddove costituiscono la parete della cavità ventricolare regolando la diffusione di sostanze tra liquor e liquido interstiziale del tessuto nervoso. Sono un anello di fusione fondamentale tra sistema nervoso e apparato endocrino

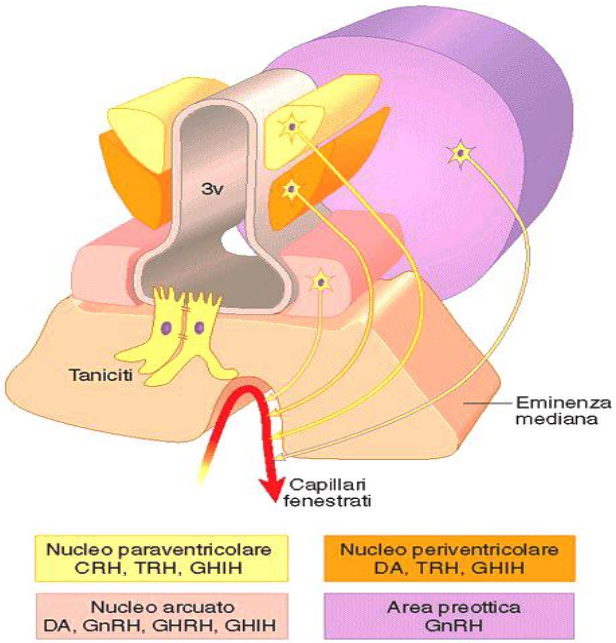
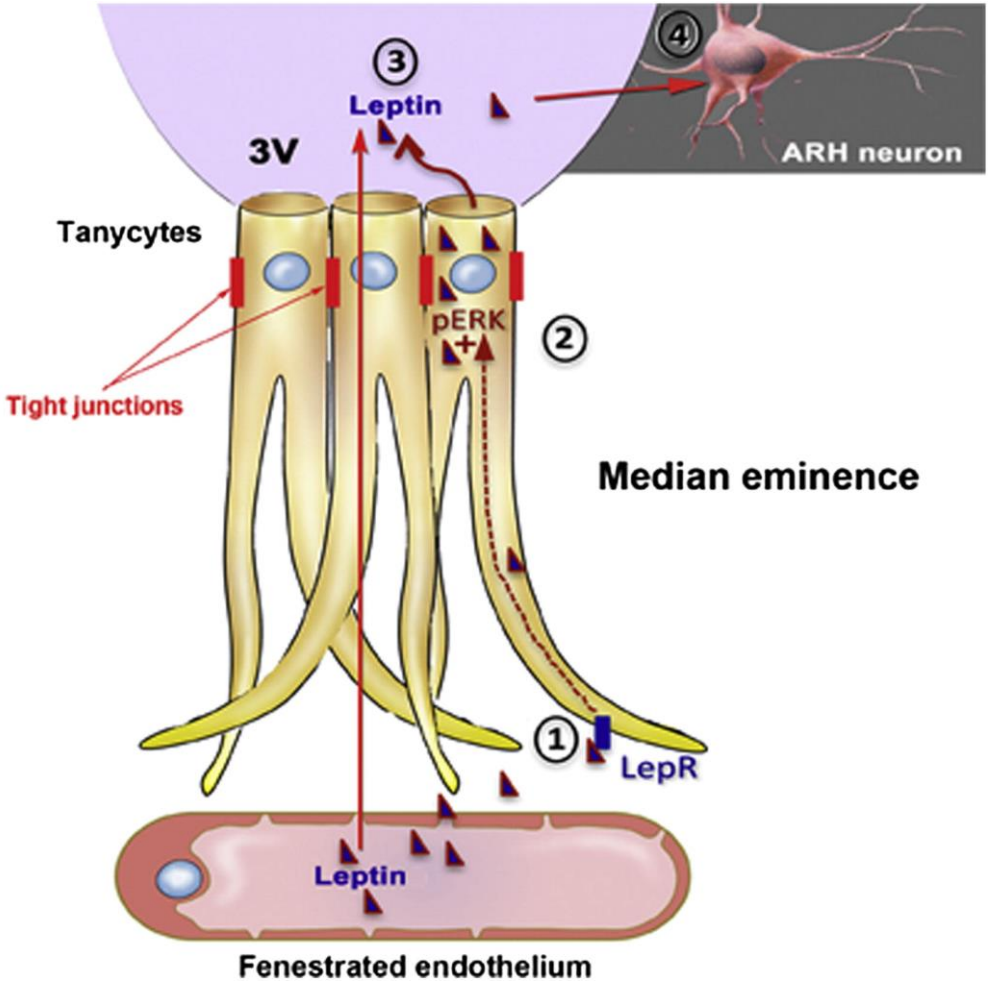


Figura 21.5 Visione topografica della localizzazione dei neuroni endocrini parvicellulari ipotalamici e delle loro proiezioni all'eminenza mediana (3v: terzo ventricolo).

Carbone, Cicirata, Aicardi
Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
EdiSES



I **taniciti** sono cellule ependimali localizzate in alcune zone del cervello che sono prive della barriera ematoencefalica barriera ematoencefalica. Sono divisi in 4 sottotipi principali: α-1,α-2, β-1 e β-2

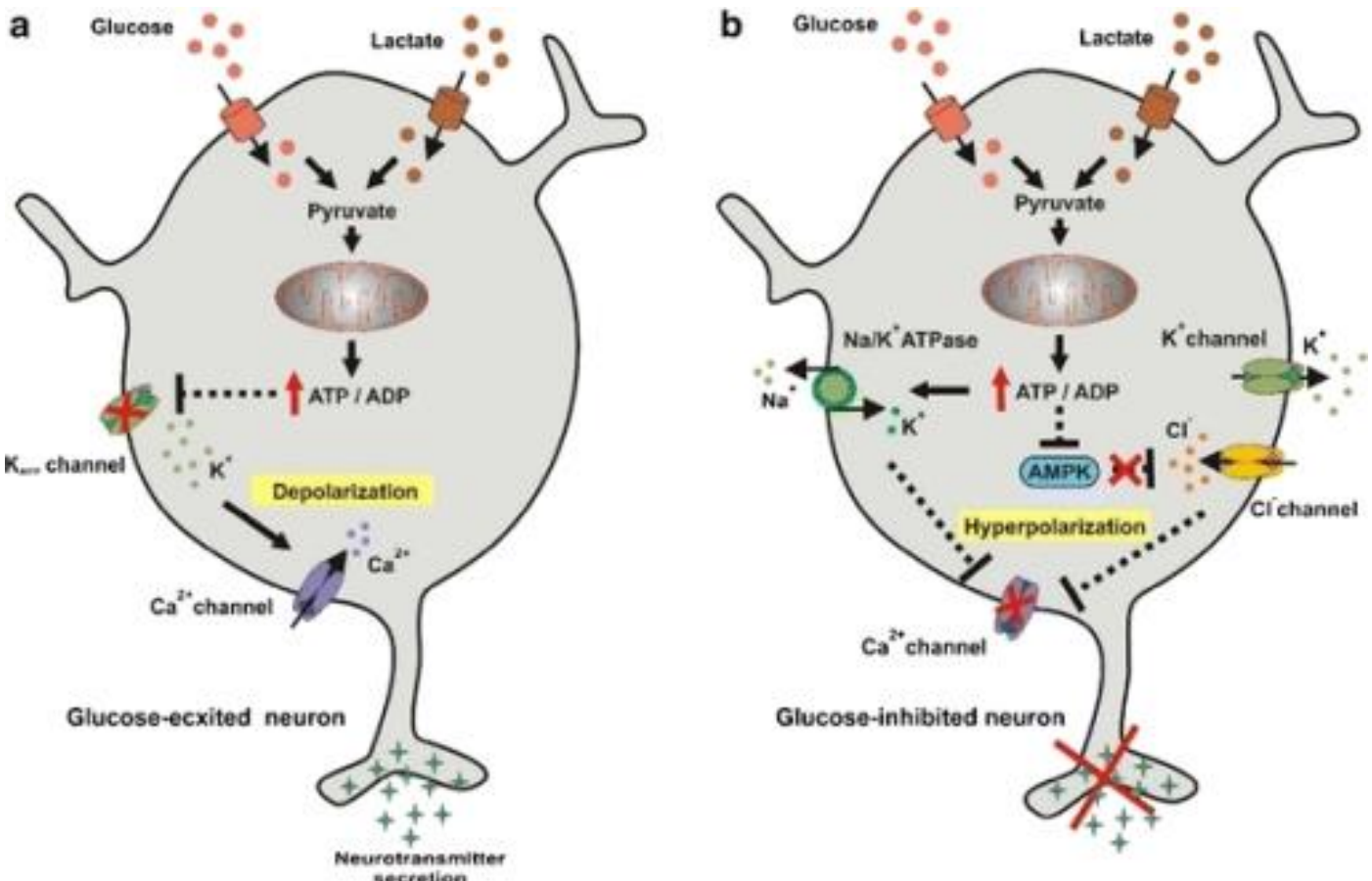
Ipotalamo come sensore del glucosio

A livello di alcuni nuclei ipotalamici sono presenti neuroni che reagiscono ai cambiamenti dei livelli di glucosio.

Neuroni "eccitati dal glucosio" (GE, 0-5 mM; HGE, 5-20 mM): aumentano la frequenza di scarica all'aumentare della concentrazione di glucosio e v.v.. Sono abbondanti nel VMN, ARC, e PVN

Neuroni "inibiti dal glucosio " (GI, 0-5 mM; HGI, 5-20 mM)): aumentano la frequenza di scarica quando diminuisce la concentrazione di glucosio e v.v.. Sono maggiormente presenti in LH, ARC (mediano) e PVN.

Neuroni che rispondono a variazioni della concentrazione del glucosio sono presenti in altre aree : substantia nigra, locus coeruleus, neocorteccia, ippocampo e NTS.



PROCESSING: CONVERTING CHANGES IN GLUCOSE INTO CHANGES IN NEURONAL ELECTRICAL ACTIVITY

(a) Models of glucose- excited neurons inspired by the pancreatic b-cell

(i) The canonical b-cell model

(ii) Elements of the b-cell model shape excitability and glucose responses of glucose-excited neurons

(b) Glucose sensing without intracellular glucose metabolism

(i) Electrogenic glucose entry (SGLT)

(ii) Glucose receptors: specific non-transporting detectors of extracellular glucose **(SGLT3/ SLC5A4), (T1R2/T1R3)**

(iii) Hypothalamic astrocytes as primary detectors of glucose changes?

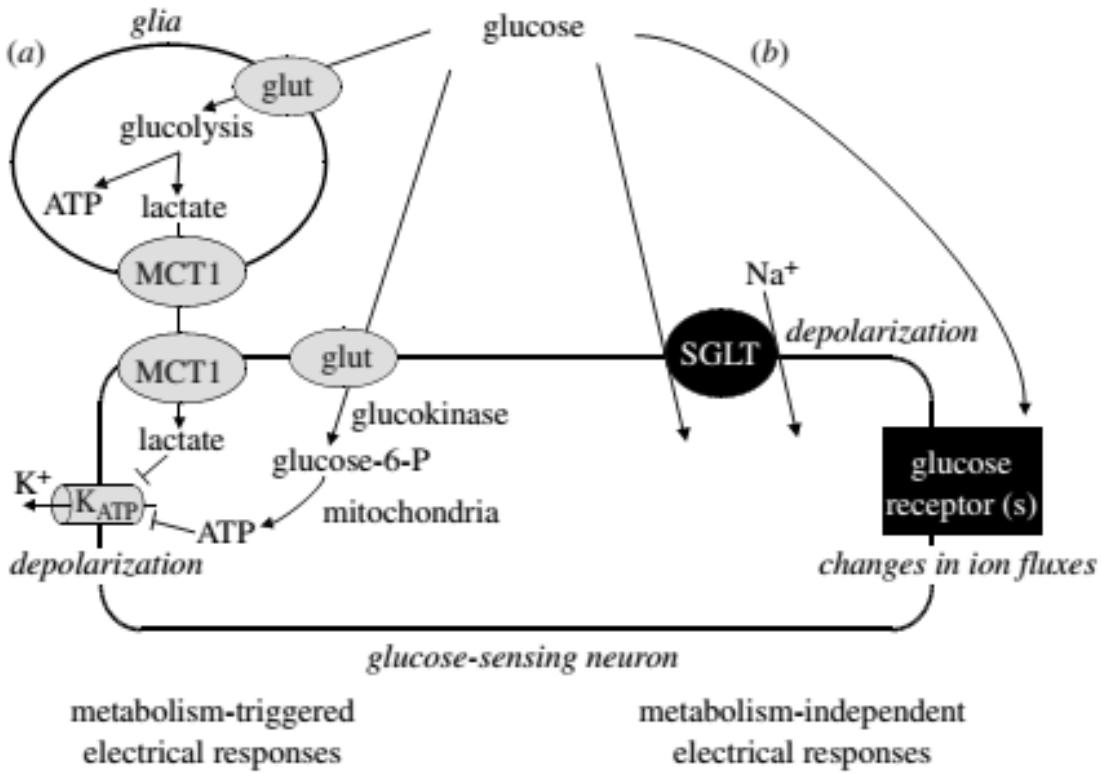


Figure 2. Multiple pathways are likely to be involved in the modulation of the electrical activity of hypothalamic neurons by glucose. (*a*) Glucose, acting as an energy substrate, can alter neuronal electrical activity by influencing energy metabolism inside neurons and glia. (*b*) Glucose, acting as an extracellular signalling messenger, can also activate specific glucose receptors that control membrane ion fluxes, or can itself be transported by electrogenic transporters. Which of these general mechanisms is dominant in different glucose-sensing neurons remains to be determined. See text for details.

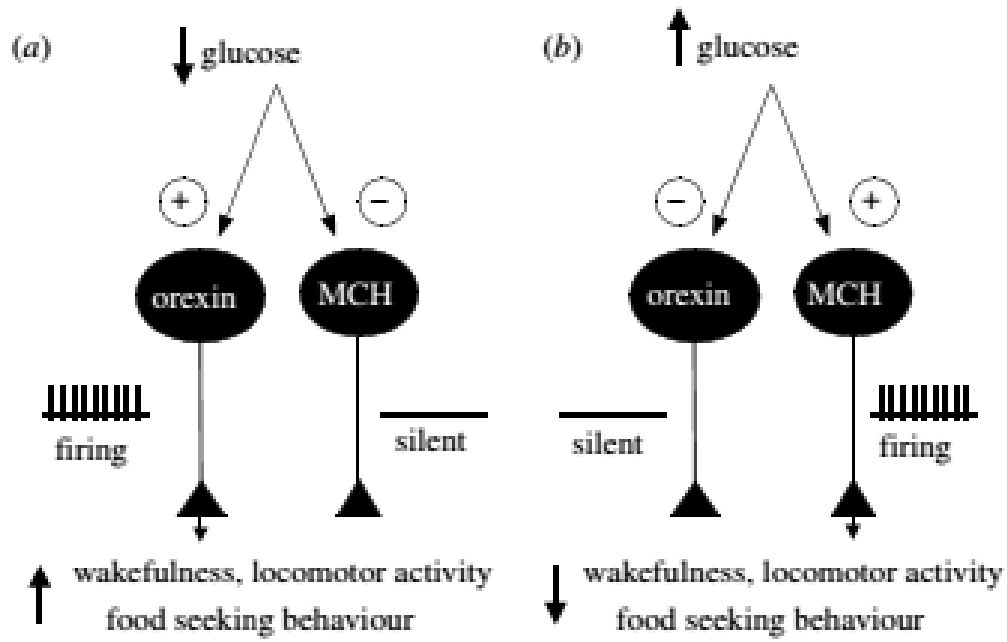
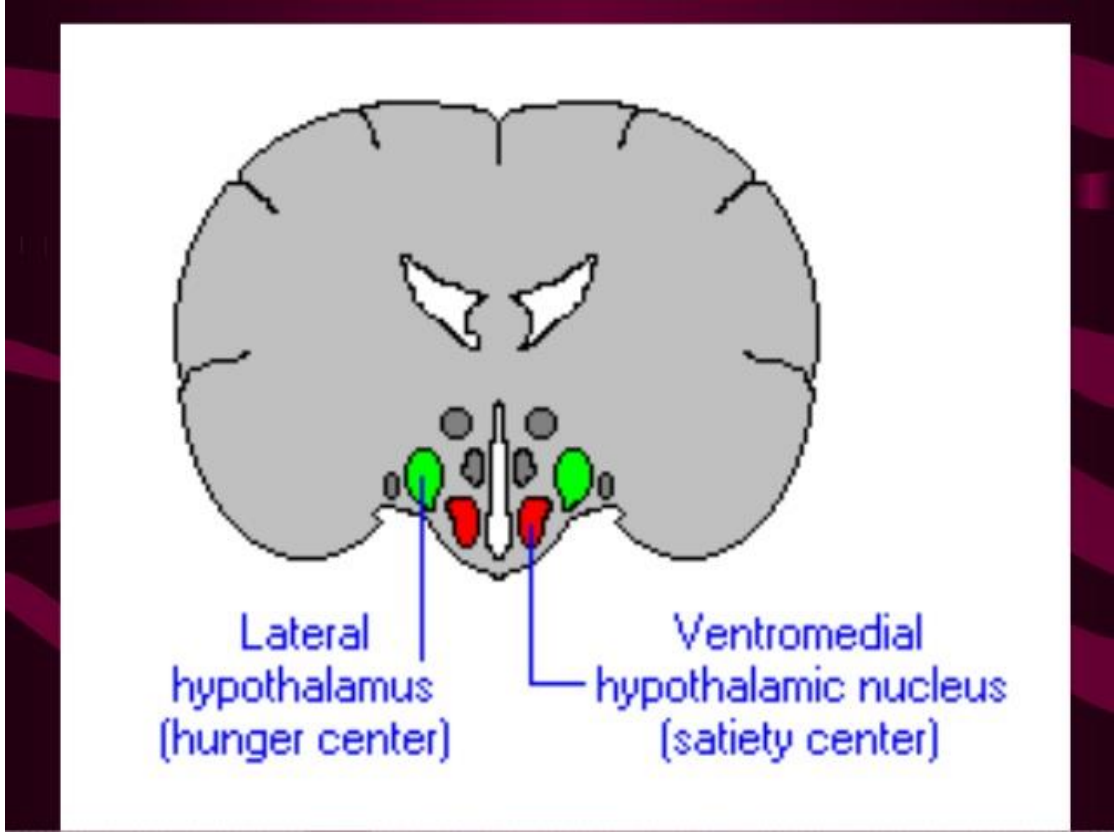


Figure 1. Model for how actions of glucose on neurons of the lateral hypothalamus may regulate sleep and feeding behaviour. (*a*) When body energy resources are low, extracellular glucose concentration falls. This increases the electrical activity of orexin neurons (which are inhibited by glucose), but suppresses the excitability of MCH neurons. Consequent increased release of orexin and decreased release of MCH stimulates wakefulness, appetite and activity, leading to foraging and feeding. (*b*) When body energy supplies are high, elevated extracellular glucose inhibits orexin neurons and activates MCH neurons, leading to increased sleepiness, and decreased metabolism and activity. See test for details.

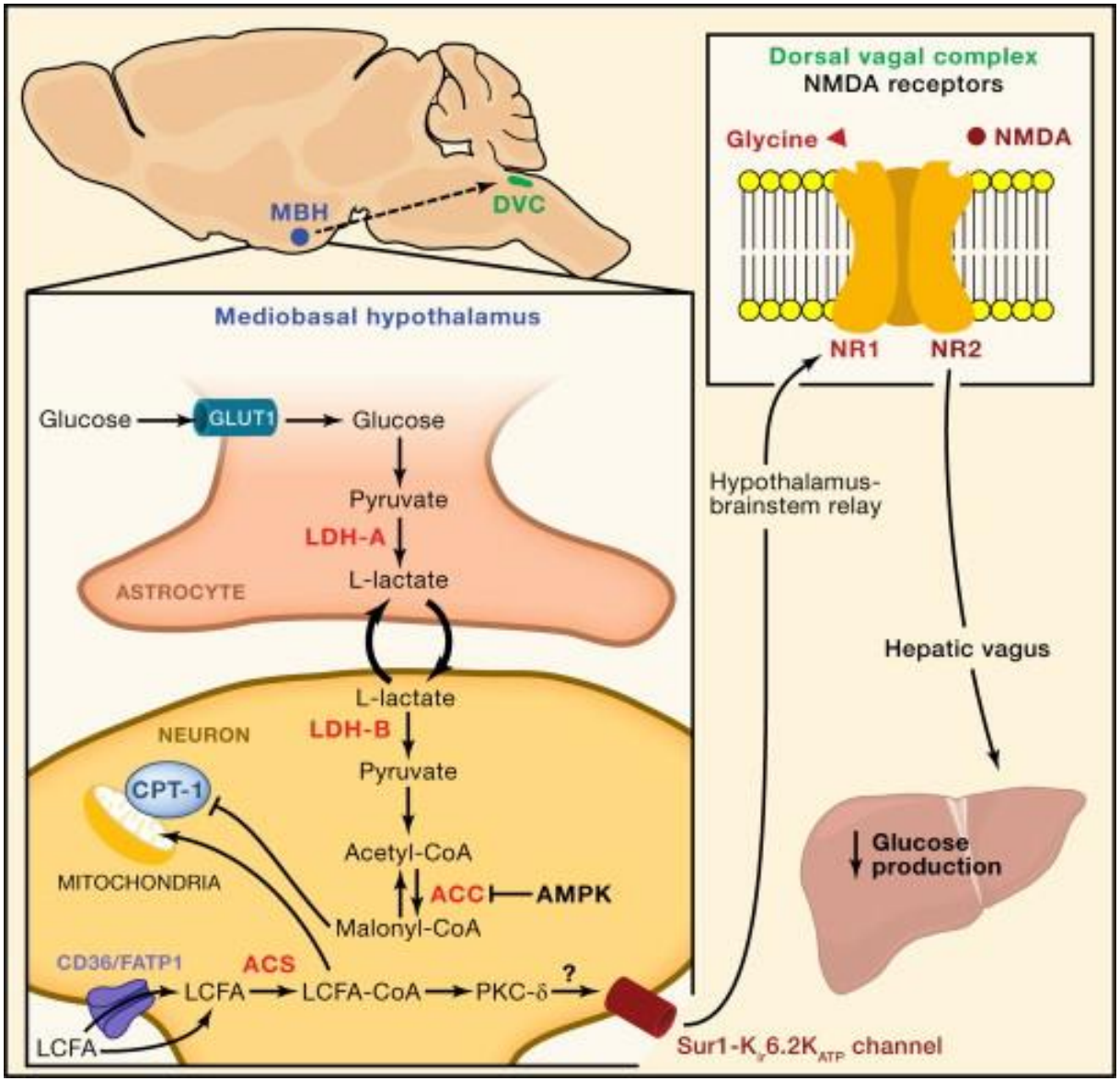


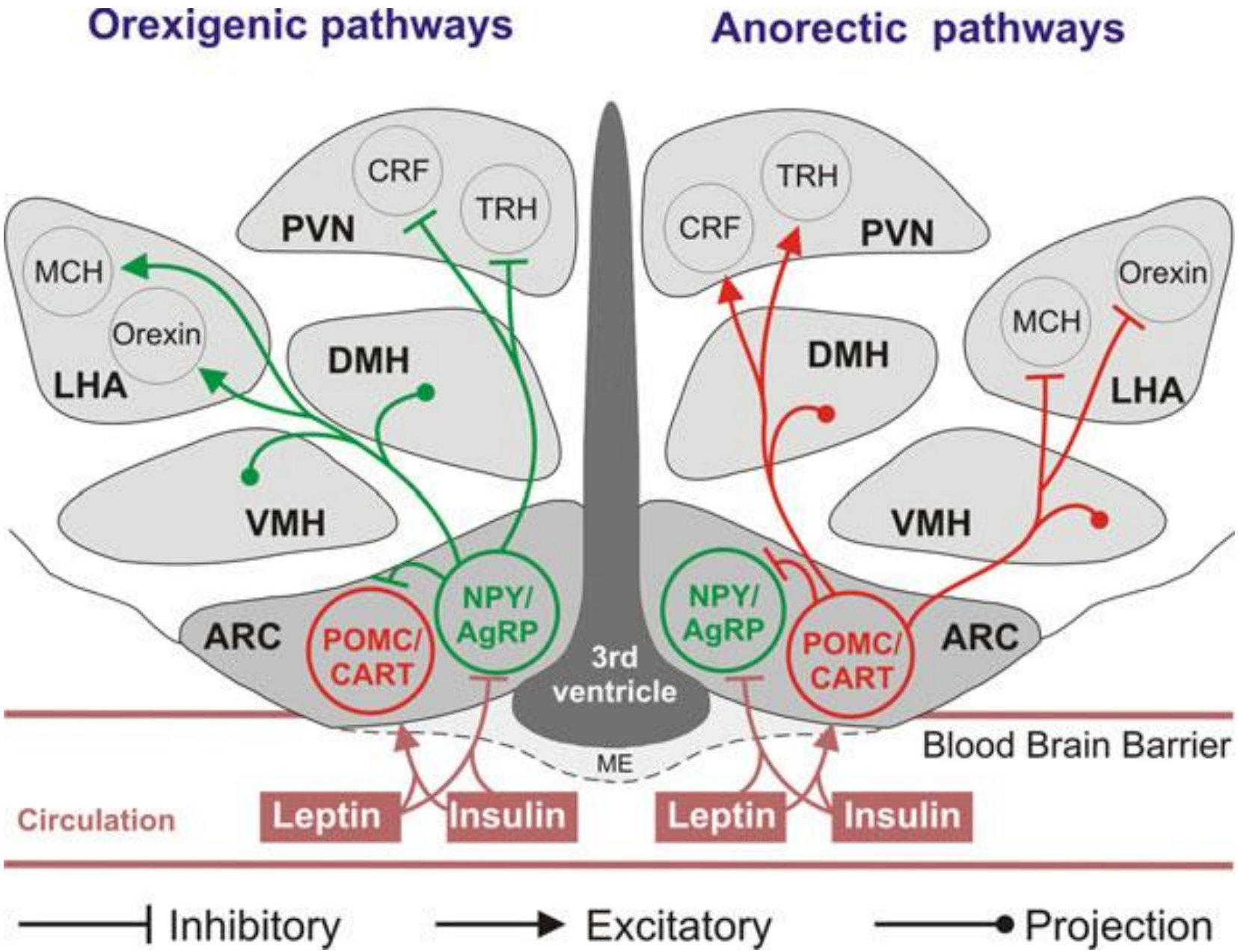
Le due popolazioni di neuroni sono differentemente distribuite nei diversi nuclei

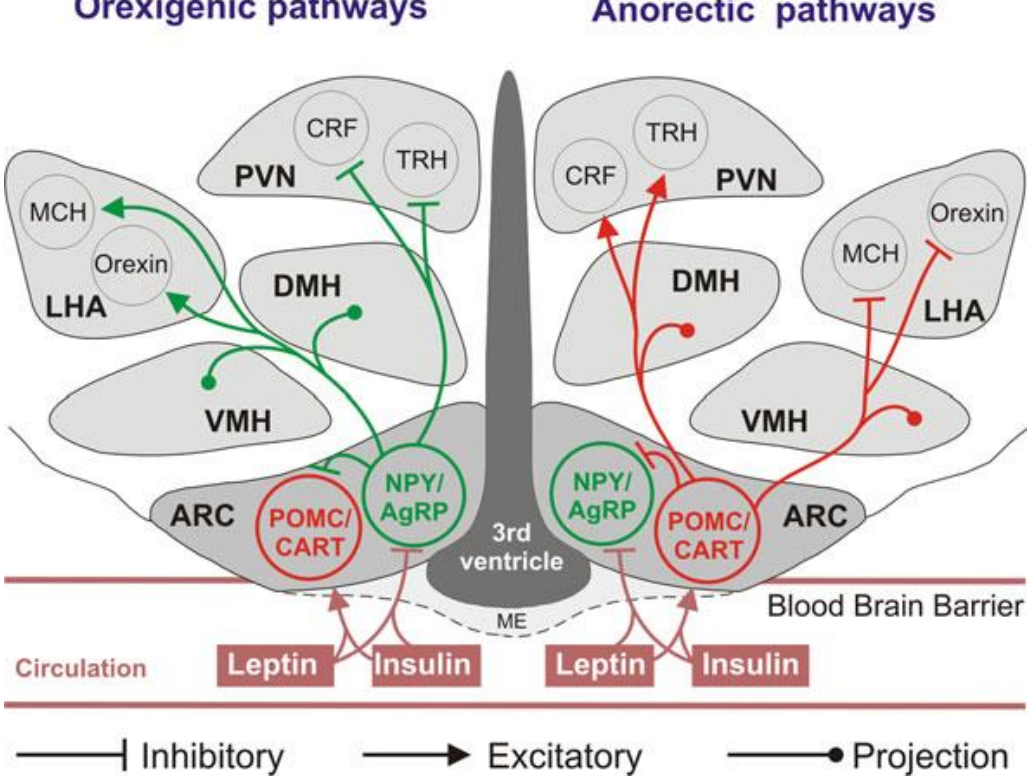
A livello di LHA il 30-40 % (della popolazione di neuroni) è glucosio–inibita mentre solo un 5 % è glucosio stimolata

A livello di VMH il 40-45% è glucosio stimolata.

Lipid sensing neurons




Orexigenic pathways
Anorectic pathways
CRF
TRH
PVN
MCH
Orexin
LHA
DMH
VMH
ARC
POMC/
CART
NPY/
AgRP
3rd
ventricle
ME
Blood Brain Barrier
Circulation
Leptin
Insulin
Inhibitory
Excitatory
Projection



Il NUCLEO ARCUATO (ARC)

Neuroni NPY e AGRP (agouti gene-related protein): sono entrambi potenti stimolatori dell'alimentazione).

Neuroni POMC (pro-oppio melanocortina) e CART (trascritto cocaina e anfetamina regolato): inducono risposta anoressica

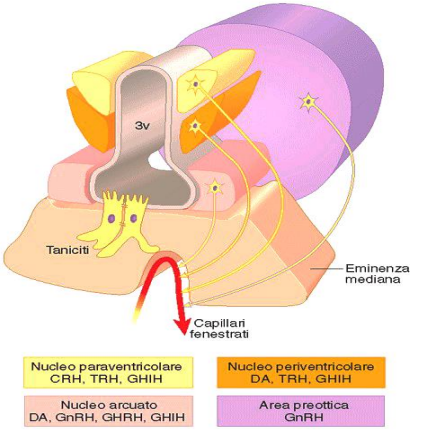


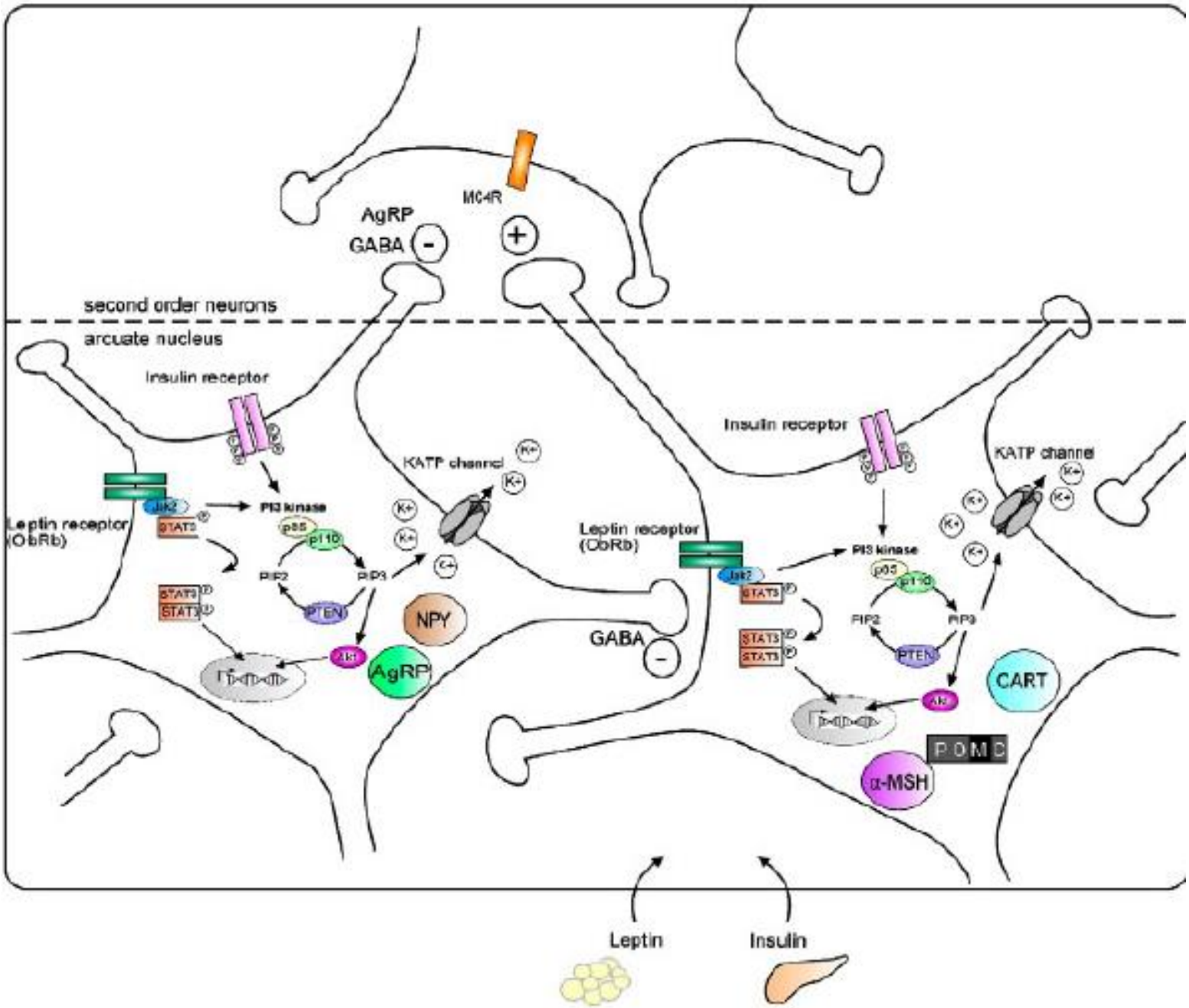
Figura 21.5 Visione topografica della localizzazione dei neuroni endocrini parvicellulari ipotalamici e delle loro proiezioni all'eminenza mediana (3v: terzo ventricolo).

Carbone, Cicirata, Aicardi
Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati
EdiSES

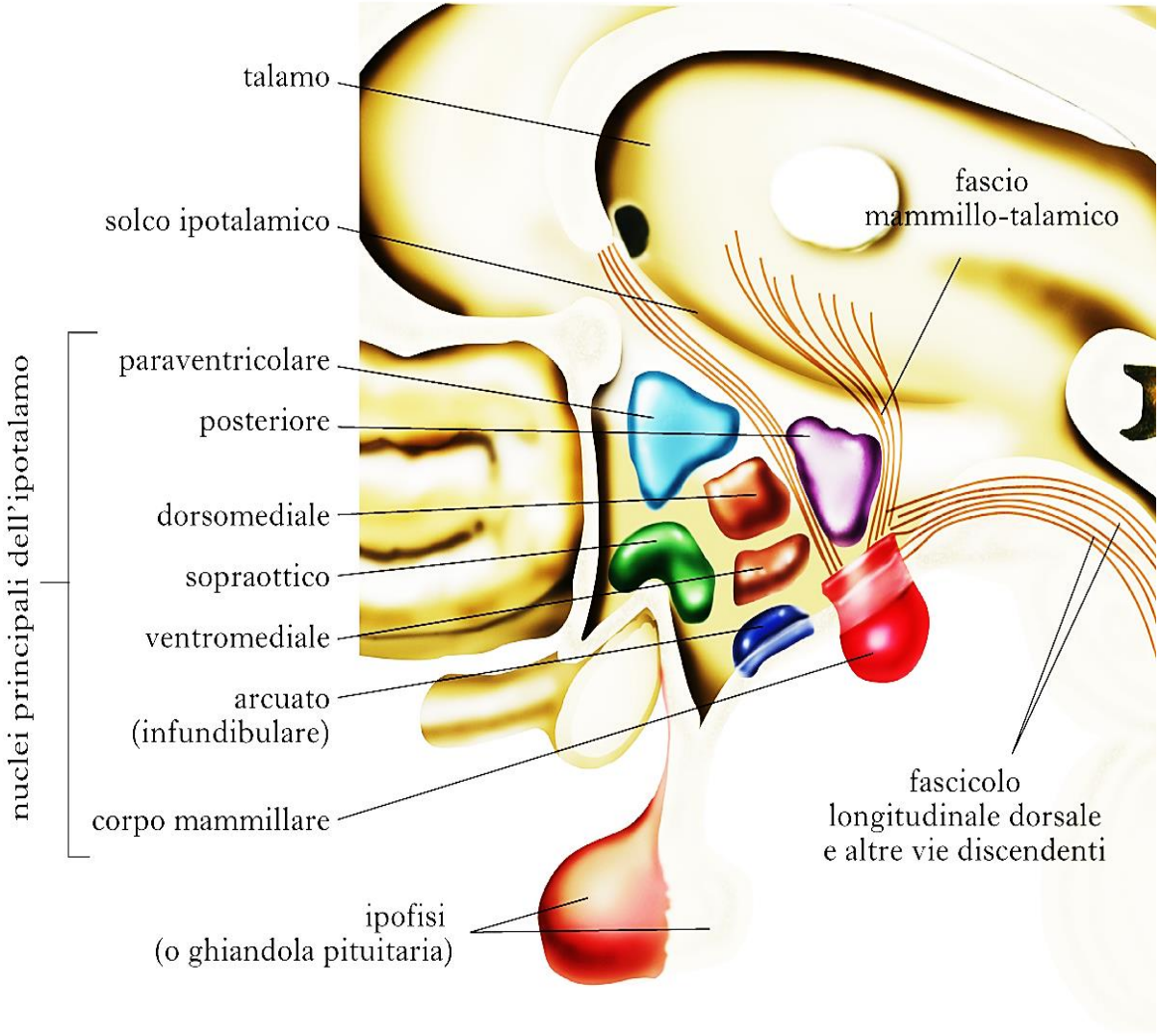
Le popolazioni di neuroni dell'ARC interagiscono tra di loro ed hanno connessioni con altre regioni dell'ipotalamo: Nucleo paraventricolare (PVN), nuclei ipotalamici dorsomediali (DMH), nucleo ipotalamico ventromediale (VMH) ed ipotalamo laterale (LH).

I capillari di questa regione (eminenza mediana) mancano di giunzioni serrate per cui a questo livello alcune sostanze (messaggeri) presenti nel circolo possono superare la barriera emato-encefalica e raggiungere quindi I neuroni ipotalamici. In aggiunta sostanze (glucosio) possono attraversare la barriera e raggiungere l'ARC dal fluido cerebro-spinale presente nel terzo ventricolo attraverso l'ependima.

Meccanismo d'azione dei segnali di adiposità a livello centrale



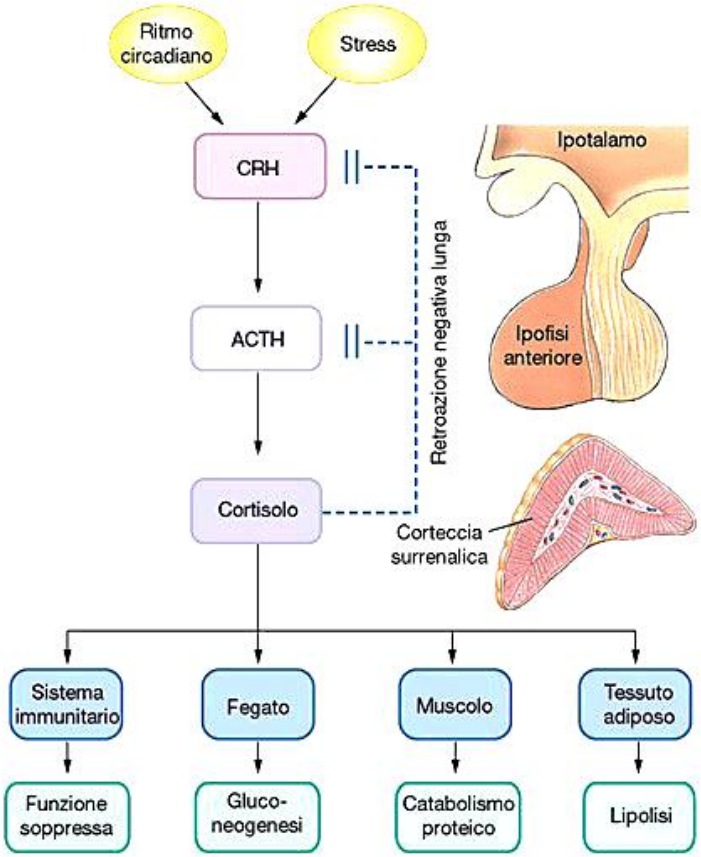
NUCLEO PARAVENTRICOLARE



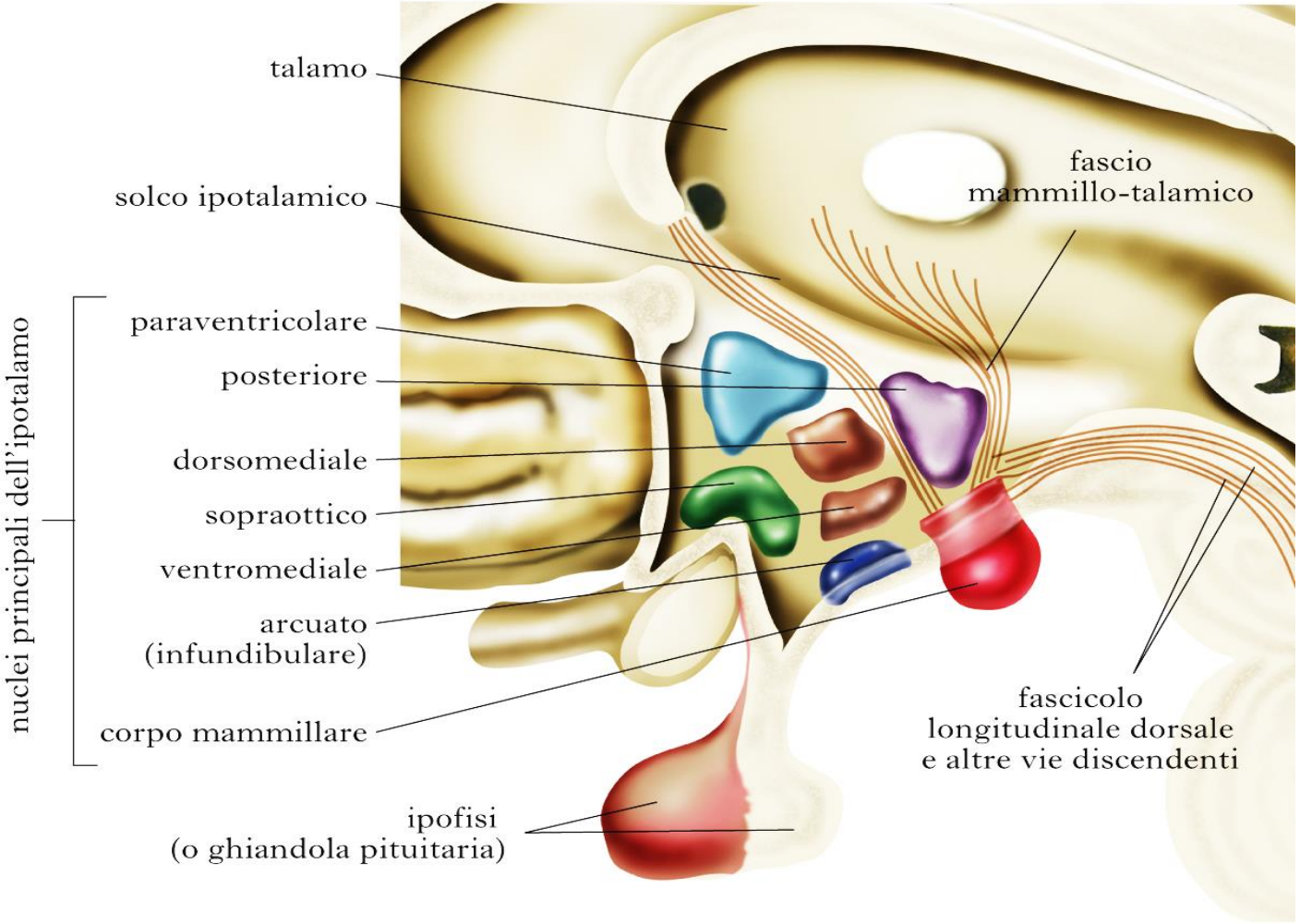
Il nucleo paraventricolare è uno dei nuclei dell'ipotalamo responsabili della secrezione di ormoni in circolo. Questi ormoni comprendono vasopressina e ossitocina. I Neuroni paraventricolare secernono anche l'ormone di liberazione della corticotropina (CRH) ed il TRH. La funzione del nucleo paraventricolare si estende a molti dei sistemi di regolazione omeostatica dell'organismo .

IL NUCLEO PARAVENTRICOLARE (PVN)

E' un centro d'integrazione situato lateralmente all'apice del terzo ventricolo.
In esso convergono vie neuronali che influenzano l'omeostasi energetica. In esso giungono terminazioni assoniche di neuroni NPY/AGRP e POMC/CART provenienti dall'ARC e terminazioni di neuroni contenenti oressina provenienti dall'ipotalamo laterale (LHA).
Contiene anche numerose terminazioni contenenti neurotrasmettitori che agiscono sull'appettito: serotonina, noradrenalina, galanina e peptidi oppioidi

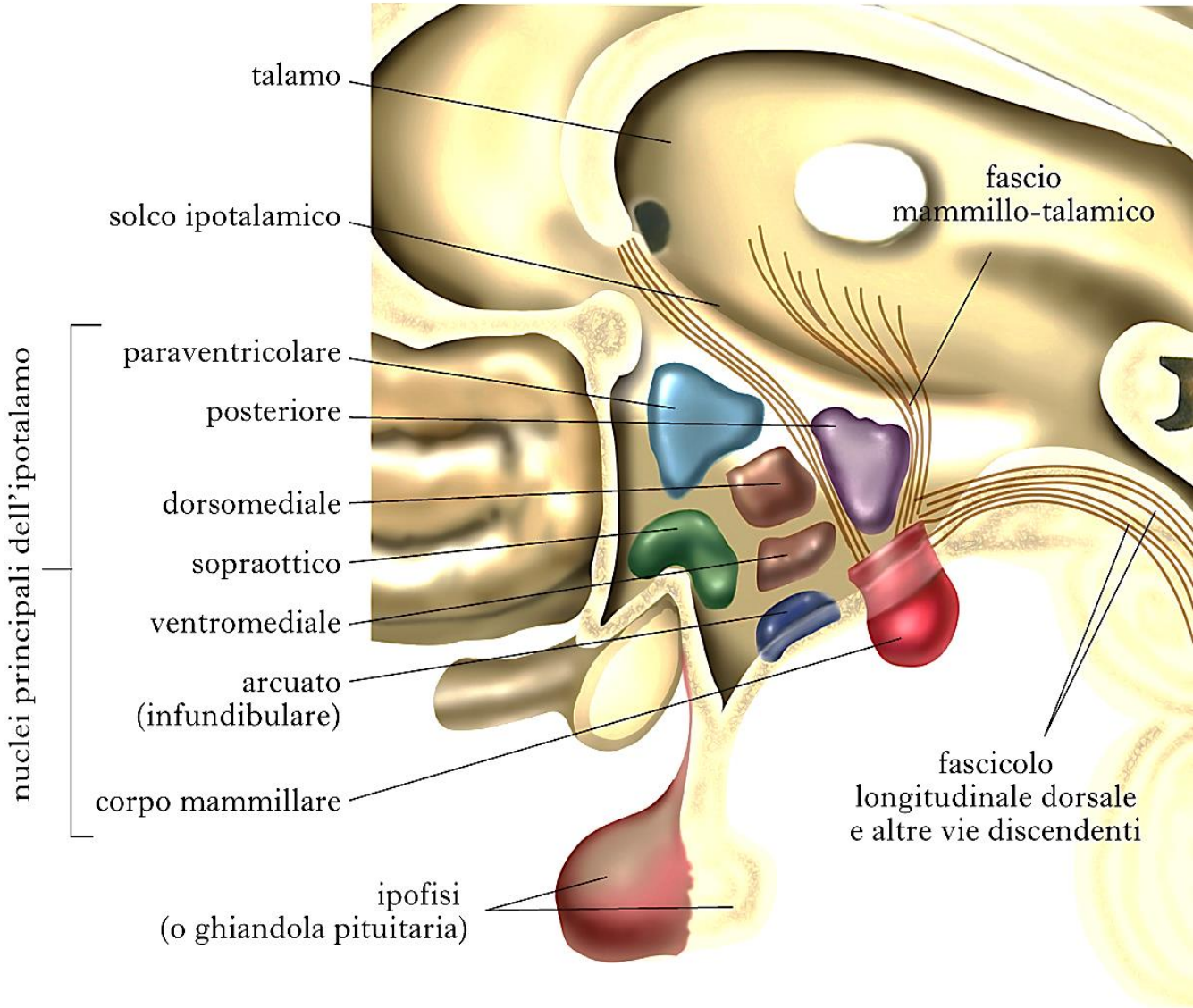


NUCLEO DORSOMEDIALE



Localizzato dorsalmente all'VMH possiede connessioni con PVN, ipotalamo laterale. I neuroni dell'DMH contengono recettori per l'insulina e per la leptina. Inoltre in questo centro sono presenti terminazioni provenienti dai neuroni ARC NPY/AGRP. Si ritiene che il DMH ed il PVN operano come unità funzionale coinvolta nel processo di inizio e mantenimento dell'alimentazione.

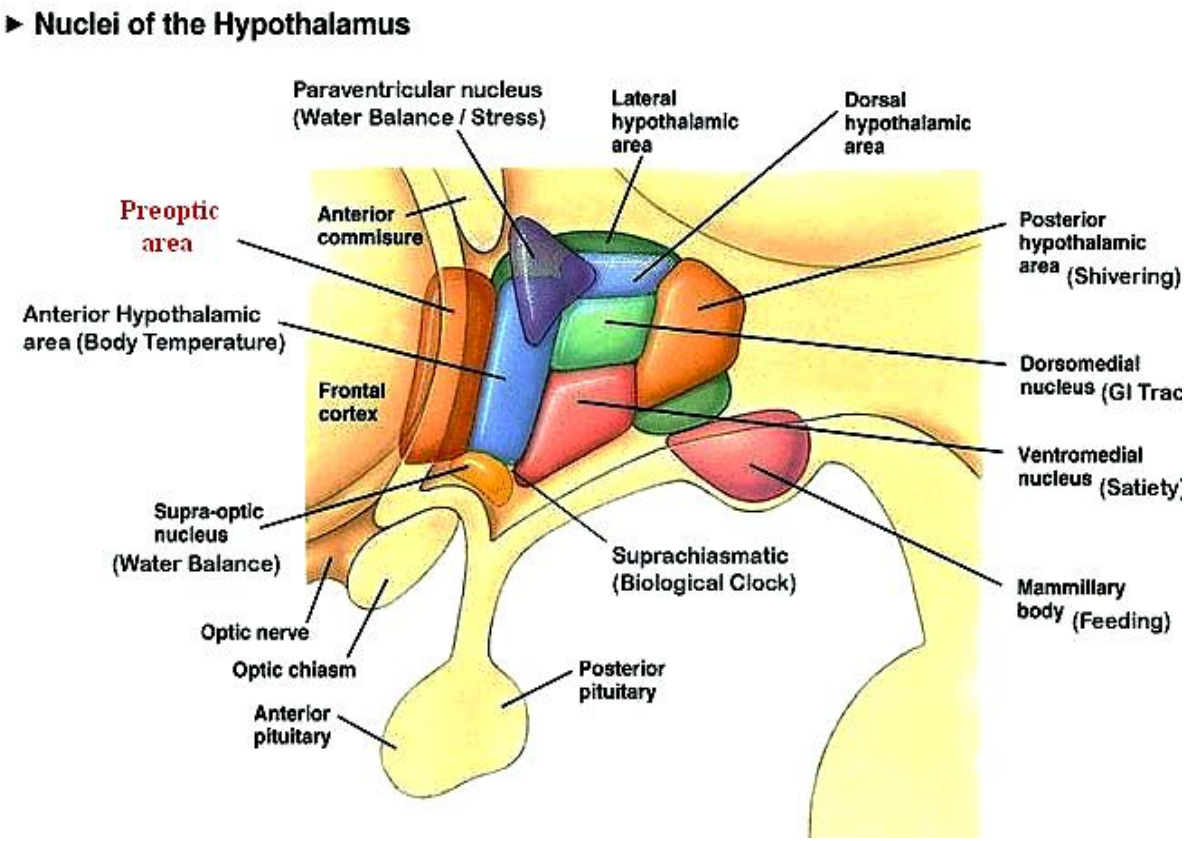
NUCLEO VENTROMEDIALE



E' il più grande dei nuclei ipotalamici ed è stato considerato a lungo il "Centro della Sazietà". La stimolazione del VMH inibisce l'appetito mentre la sua distruzione causa iperalimentazione ed obesità. I neuroni dell'VMH contengono i recettori per la leptina.

L'VMH ha connessioni neuronali con il PVN, il DMH.

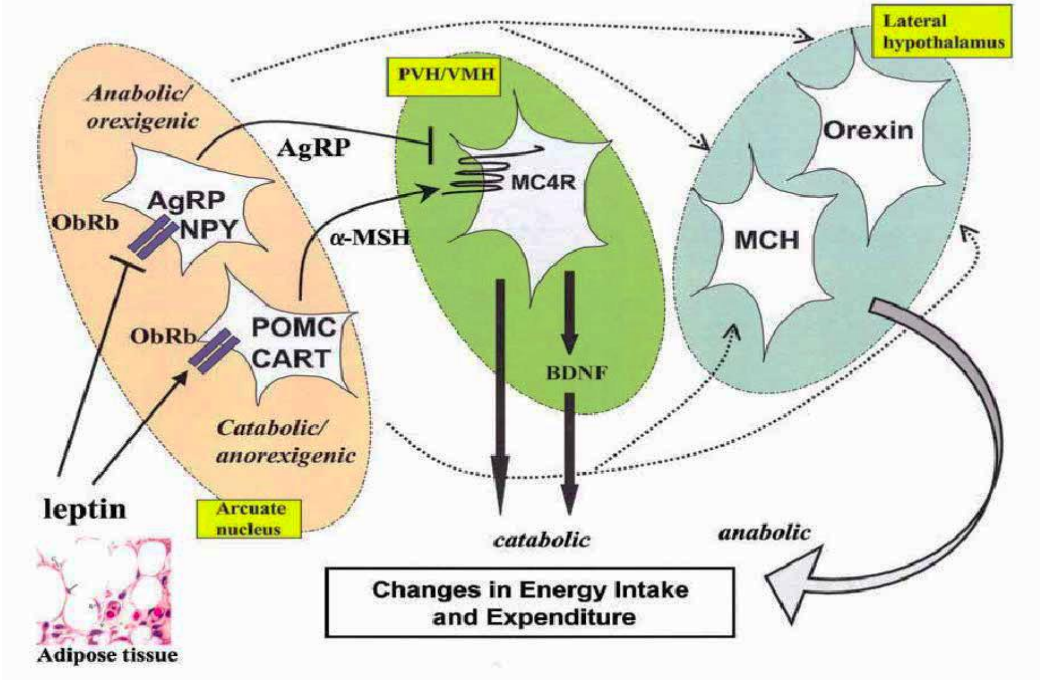
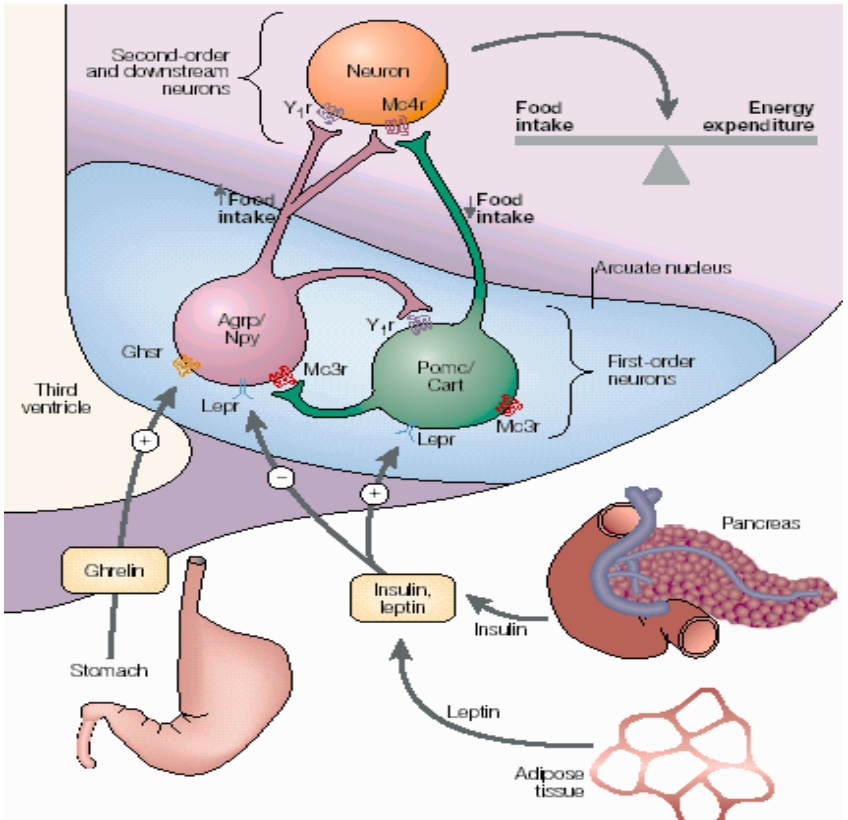
IPOTALAMO LATERALE (LHA)



Contiene neuroni che esprimono oressina ed MCH (ormone concentrante la melatonina). Sono presenti terminazioni NPY che sinaptano con le cellule che esprimono oressina ed MCH. LHA è stato considerato a lungo il "centro della fame"; la sua stimolazione determina aumento dell'appetito mentre la sua distruzione causa perdita dell'appetito e riduzione del peso corporeo.

LHA riceve terminazioni nervose dal NTS. Queste fibre sono coinvolte nella regolazione della funzione dei neuroni che esprimono oressina. L'NTS è localizzato a livello di midollo allungato e riceve segnali (gusto, distensione gastrica, livello ematico di glucosio) attraverso fibre vagali. Anche la colecistochinina (CKK), segnale di sazietà, invia all'NTS segnali via nervo vago. Infatti sulle terminazioni sensoriali del vago sono presenti recettori di tipo CCKA. Nell'NTS sono anche presenti neuroni che rispondono alle variazioni di concentrazione ematica di glucosio.

CENTRO DELLA FAME



CENTRO DELLA SAZIETA'