

# NEUROSCIENZE



## LA SCIENZA DEL CERVELLO

UNA INTRODUZIONE PER GIOVANI STUDENTI

British Neuroscience Association  
European Dana Alliance for the Brain  
Società Italiana di Neuroscienze

Il presente manuale è stato preparato ed edito da Richard Morris (Università di Edimburgo) e da Marianne Fillenz (Università di Oxford) grazie alla British Neuroscience Association ed alla European Dana Alliance for the Brain. Il progetto grafico è a cura di Jane Grainger (Grainger Dunsmore Design Studio, Edimburgo). Siamo debitori, per il loro contributo, ai nostri colleghi della Divisione di Neuroscienze, in particolare a Victoria Gill, e agli altri del gruppo di neuroscienze di Edimburgo. Un grazie anche ai membri del Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Oxford, in particolare a Colin Blakemore, e all'aiuto dato da tutti gli altri colleghi di altre istituzioni il cui nome è elencato nella quarta di copertina.

La **British Neuroscience Association (BNA)** è l'ordine professionale del Regno Unito che rappresenta i neuroscienziati e che si prodiga per una miglior conoscenza della fisiologia e della patologia del Sistema Nervoso. I suoi membri comprendono scienziati esperti, titolari di cattedre universitarie o di incarichi in Istituti di Ricerca ma anche studenti neolaureati. Le riunioni annuali della BNA, che si svolgono solitamente in primavera, costituiscono la sede in cui vengono presentati gli studi più recenti. Molti gruppi locali, sparsi in tutto il paese, tengono spesso dei seminari e organizzano attività per un pubblico non esperto, quali visite nelle scuole o mostre nei musei locali. Per ulteriori informazioni è possibile consultare il sito: <http://www.bna.org.uk/>

Lo scopo dell' **European Dana Alliance for the Brain (EDAB)** è quello di informare il vasto pubblico e i dirigenti di vari settori sull'importanza della ricerca sul cervello. EDAB si prefigge di migliorare la conoscenza circa i possibili benefici, pubblici e privati, delle neuroscienze e di diffondere la conoscenza del funzionamento del cervello e delle sue malattie in modo scientifico e al contempo divulgativo. Milioni di persone di ogni età sono colpite da malattie neurologiche e psichiatriche che creano un notevole impatto sull'economia nazionale. Per cercare di superare questo problema, nel 1997, settanta fra i maggiori neuroscienziati europei hanno sottoscritto una Dichiarazione di Intenti sull'importanza delle neuroscienze e sui fini raggiungibili da parte della ricerca con lo scopo di migliorare la conoscenza delle malattie cerebrali. Da allora, molti altri scienziati si sono aggiunti al gruppo, che attualmente rappresenta 24 nazioni europee. L'EDAB conta più di 125 membri. Per ulteriori informazioni è possibile consultare il sito: <http://www.edab.net/>

La **Società Italiana di Neuroscienze (SINS)** ha come scopo principale quello di favorire l'approfondimento delle conoscenze del Sistema Nervoso e dei processi che sono alla base del comportamento, tramite un comune sforzo di ricercatori che operano anche in campi diversi e la facilitazione dell'integrazione delle ricerche, anche al fine di giovare alla salute dell'uomo. Essa è inoltre impegnata nel promuovere l'informazione e la formazione culturale e scientifica nel campo delle Neuroscienze. Il sito internet è all'indirizzo: <http://www.sins.it>

Edizione Inglese di: The British Neuroscience Association  
The Sherrington Buildings  
Ashton Street  
Liverpool L69 3GE  
UK  
Copyright International Brain Research Organization  
(IBRO) 2005

Questo manuale è protetto da copyright. Ad eccezione di risoluzioni statutarie diverse o di accordi a favore di importanti finalità collettive, è vietata la riproduzione anche parziale senza l'autorizzazione scritta della IBRO

Edizione italiana a cura del Comitato per la Promozione delle Neuroscienze. Via Fleming 22, 34127 Trieste, con la collaborazione del Centro interdipartimentale BRAIN (*Basic Research And Integrative Neuroscience*) dell'Università di Trieste, Italia

Seconda edizione italiana: 2010  
ISBN: 978-88-90483-80-6

# Neuroscienze: la Scienza del Cervello

1	Il Sistema Nervoso	P2
2	Neuroni e potenziale d'azione	P4
3	Messaggeri chimici	P7
4	Droghe e cervello	P9
5	Tatto e dolore	P11
6	Visione	P14
7	Movimento	P19
8	Sviluppo del Sistema Nervoso	P22
9	Dislessia	P25
10	Plasticità neurale	P27
11	Memoria e apprendimento	P30
12	Stress	P35
13	Cervello e sistema immunitario	P37
14	Sonno	P39
15	Neuroimmagini	P41
16	Reti neurali e menti artificiali	P44
17	Se le cose non vanno per il giusto verso	P47
18	Neuroetica	P52
19	Formazione e professione	P54
20	Letture di approfondimento e ringraziamenti	P56

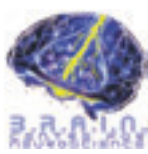


Un organo stupefacente che pesa circa 1.5 kg ed è formato da miliardi di piccole cellule è situato dentro la nostra testa. Esso ci consente di percepire il mondo attorno a noi, di pensare e di parlare. Il cervello umano è l'organo più complesso dell'intero corpo e, verosimilmente, l'oggetto più complesso al mondo. Questo manuale serve da introduzione alla sua conoscenza.

In questo manuale verranno descritte le nostre attuali conoscenze sul funzionamento del cervello e quanto ancora ci sia da imparare sull'argomento. Lo studio del cervello ha coinvolto scienziati e medici di varie specialità, che vanno dalla biologia molecolare alla psicologia sperimentale, attraverso discipline quali l'anatomia, la fisiologia e la farmacologia. Gli interessi condivisi hanno condotto ad una nuova disciplina chiamata **neuroscienze - la scienza del cervello**.

Il cervello può fare molto ma non tutto. E' costituito da cellule nervose - i suoi mattoni - che sono connesse fra loro in forma di reti. Queste reti sono in costante stato di attivazione elettrica e chimica. Il cervello può vedere e percepire. Può avvertire dolore e le sue reazioni chimiche lo aiutano nel controllarne gli spiacevoli effetti. Possiede numerose aree dedicate a coordinare i nostri movimenti al fine di espletare azioni complesse. Un cervello in grado di fare queste e molte altre cose non nasce completamente formato ma si sviluppa gradualmente: prenderemo in considerazione alcuni dei principali processi genetici coinvolti nel suo sviluppo. Il malfunzionamento di uno o più di questi processi, può causare condizioni quali, a esempio, la dislessia. Esistono inoltre somiglianze tra il modo in cui si sviluppa il cervello e i meccanismi che compaiono più tardivamente, responsabili delle modificazioni delle connessioni tra le cellule: si tratta di un processo definito plasticità neurale. Si ritiene che la plasticità stia alla base dell'apprendimento e della memoria. Il nostro cervello può ricordare i numeri telefonici e ciò che abbiamo fatto il Natale scorso. Purtroppo, soprattutto per un cervello che ricorda le ricorrenze familiari, non mangia e non beve. E' quindi un po' limitato. Ma subisce lo stress, come facciamo noi tutti, modificando alcuni meccanismi ormonali e molecolari che possono condurre ad un'ansia eccessiva, come quella che provano molti di noi all'approssimarsi di un esame. C'è un momento in cui il sonno è importante, così gli lasciamo godere il riposo di cui necessita. Sfortunatamente, il cervello può anche ammalarsi o subire traumi.

Nuove tecniche come gli elettrodi in grado di esplorare la superficie di una cellula, le immagini ottiche, le apparecchiature per le scansioni cerebrali e i chip al silicio contenenti reti neurali artificiali, stanno oggi cambiando il volto delle neuroscienze. Vi presenteremo queste novità considerando anche alcune delle loro implicazioni etiche e sociali.



# Il Sistema Nervoso



Il Sistema Nervoso Centrale dell'uomo composto dal cervello e dal midollo spinale

## Struttura di base

**Il sistema nervoso è costituito dal cervello, dal midollo spinale e dai nervi periferici. E' composto da cellule nervose, dette neuroni, e da cellule di sostegno dette cellule gliali.**

Esistono tre tipi principali di neuroni. **I neuroni sensitivi** sono associati a recettori specializzati per rilevare e per rispondere ai vari stimoli dell'ambiente interno ed esterno. I recettori sensibili ai cambiamenti di luminosità e di suono o agli stimoli meccanici e chimici, sottendono le modalità sensoriali della visione, dell'udito, del tatto, del gusto e dell'olfatto. Quando stimoli cutanei meccanici, termici o chimici superano una data intensità, possono danneggiare i tessuti e attivare un'insieme particolare di recettori, detti nocicettori, che innescano sia i riflessi di difesa che la sensazione di dolore (vedi capitolo 5 - Tatto e Dolore). **I motoneuroni**, che controllano l'attività dei muscoli, sono responsabili di tutte le forme di comportamento, compreso il linguaggio. Interposti tra i neuroni sensitivi e i motoneuroni vi sono gli **interneuroni** che costituiscono il gruppo più numeroso (nel cervello umano). Gli interneuroni mediano i riflessi semplici ma sono anche implicati nelle funzioni cerebrali superiori. **Le cellule gliali**, a lungo ritenute avere una semplice funzione di sostegno dei neuroni, sono ora note per il loro importante contributo allo sviluppo del sistema nervoso e al suo funzionamento nell'adulto. Benché molto più numerose, esse non trasmettono informazioni come i neuroni.

L'architettura dei neuroni consiste in un corpo cellulare e in due serie di strutture aggiuntive dette "processi". Una di queste strutture è costituita dagli assoni; il loro compito è quello di trasmettere l'informazione da un neurone ad altri neuroni connessi con il primo. L'altra struttura è costituita dai dendriti che hanno il compito di ricevere l'informazione trasmessa dagli assoni di altri neuroni. Entrambe queste formazioni entrano a far parte di strutture di contatto specializzate chiamate sinapsi (vedi Capitoli 2 - Il potenziale d'azione e 3 - I messaggeri chimici). I neuroni sono organizzati in catene complesse e reti che costituiscono le vie attraverso le quali l'informazione viene trasmessa all'interno del sistema.

Il cervello e il midollo spinale sono connessi ai recettori sensitivi e ai muscoli tramite lunghi assoni che formano i nervi periferici. Il midollo spinale ha due funzioni: è la sede dei riflessi elementari quali quello di estensione del ginocchio e di retrazione di un arto da uno stimolo calorico o puntorio, ma anche di riflessi più complessi costituendo una sorta di autostrada tra corpo e cervello sulla quale le informazioni viaggiano in entrambe le direzioni.

La struttura di base del sistema nervoso è la stessa in tutti i mammiferi. Ciò che distingue il cervello dell'uomo è la sua dimensione relativamente grande in rapporto a quella del corpo. Ciò è dovuto all'enorme incremento del numero degli interneuroni nel corso dell'evoluzione, che ha dato all'uomo un'incommensurabile capacità di risposta agli stimoli.

## Anatomia del Cervello

Il cervello è composto dal tronco encefalico e dagli emisferi cerebrali.

Il tronco encefalico comprende il rombencefalo, il mesencefalo e parte del diencefalo (letteralmente "in mezzo ai due emisferi"). Il rombencefalo è un prolungamento del midollo spinale. Contiene reti neurali che costituiscono i centri di controllo delle funzioni vitali come quelli per la regolazione della respirazione e della pressione sanguigna. Tra le diverse reti neurali ve ne sono alcune la cui attività controlla tali funzioni.

Dal tetto del rombencefalo si distacca il cervelletto, che gioca un ruolo centrale nel controllo della coordinazione motoria (vedi Capitoli 7 - Il movimento e 9 - La dislessia).

Il mesencefalo contiene vari nuclei di neuroni: tutti proiettano verso gli emisferi cerebrali, anche se ciascuno sembra usare in modo preferenziale un particolare tipo di messaggero chimico. Si ritiene che questi nuclei siano in grado di modulare l'attività di altri neuroni posti in altri centri cerebrali superiori, in grado di mediare funzioni quali il sonno, l'attenzione

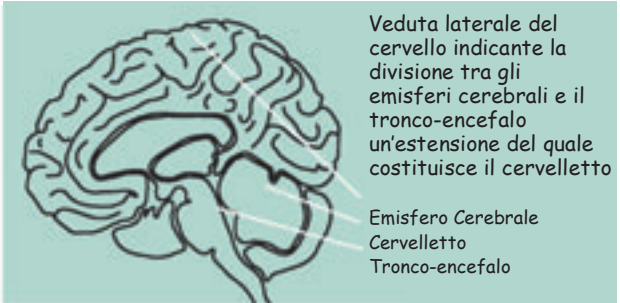


Il cervello umano visto da sopra, da sotto e di lato.

o il meccanismo di punizione-ricompensa. Il diencefalo, che si continua ancora anteriormente al tronco dell'encefalo, comprende due aree principali, denominate **talamo** e **ipotalamo**: il talamo invia gli impulsi provenienti dai sistemi sensoriali alla corteccia che, a sua volta, invia messaggi di ritorno al talamo. Questa modalità di andata-ritorno delle connessioni cerebrali è molto interessante: l'informazione non viaggia dunque in un sol senso. L'ipotalamo controlla svariate funzioni come la fame e la sete e regola anche il rilascio degli ormoni coinvolti nelle funzioni sessuali.

Gli **emisferi cerebrali** comprendono una zona centrale, i **gangli della base**, e un ampio e sottile strato di neuroni circostante che forma la materia grigia della corteccia cerebrale. I gangli della base giocano un ruolo centrale nell'avvio e nel controllo dei movimenti (vedi Capitolo 7 - Il movimento). Contenuta nello spazio limitato del cranio, la corteccia cerebrale è ripiegata molte volte su se stessa per fornire la superficie più vasta possibile allo strato neuronale. La corteccia è l'area cerebrale maggiormente sviluppata nell'uomo, quattro volte più che nel gorilla. Viene suddivisa in molte aree più piccole, ciascuna distinguibile per diversità di strati e connessioni. Le funzioni di molte di queste aree sono note, come quelle dell'area visiva, uditiva e olfattiva, o dell'area sensitiva cui giungono le afferenze cutanee (detta area somoestesica) e di diverse aree motorie. Le vie che vanno dai recettori sensitivi alla corteccia e quelle dalla corteccia ai muscoli si incrociano. Per questo, i movimenti del lato destro del corpo sono controllati dalla parte sinistra della corteccia e vice versa. Allo stesso modo, la parte sinistra del corpo manda segnali sensitivi all'emisfero destro cosicché, a esempio, i suoni che provengono dall'orecchio sinistro raggiungono principalmente la corteccia destra. Ciò nonostante, le due metà del cervello non lavorano separatamente, in quanto la corteccia cerebrale destra e quella sinistra sono collegate da un largo fascio di fibre detto **corpo calloso**.

La corteccia cerebrale è necessaria per le azioni volontarie, per il linguaggio e per le funzioni superiori come il pensiero e la memoria. Molte di queste funzioni vengono compiute da entrambi gli emisferi mentre alcune sono lateralizzate ad uno soltanto. Sono state identificate alcune aree coinvolte in alcune funzioni superiori come quella del linguaggio che è lateralizzata a sinistra nella maggior parte delle persone. C'è però ancora molto da imparare, soprattutto riguardo ad alcuni argomenti affascinanti come la coscienza. Lo studio delle funzioni corticali è quindi una delle aree più interessanti e produttive delle neuroscienze.



Veduta laterale del cervello indicante la divisione tra gli emisferi cerebrali e il tronco-encefalo un'estensione del quale costituisce il cervelletto

Emisfero Cerebrale  
Cervelletto  
Tronco-encefalo



Sezione frontale del cervello indicante il talamo e l'ipotalamo

Talamo  
ipotalamo

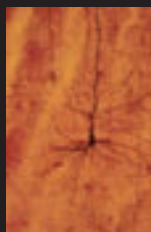


Sezione frontale del cervello indicante i gangli della base e il corpo calloso

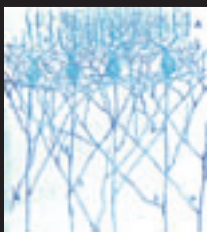
Emisfero Cerebrale  
Corpo Calloso  
Gangli della base



Il padre delle moderne neuroscienze, Ramon y Cajal, al suo microscopio nel 1890.



La prima immagine di Cajal di un neurone e dei suoi dendriti.



Disegno di Cajal rappresentante i neuroni del

# Neuroni e potenziale d'azione

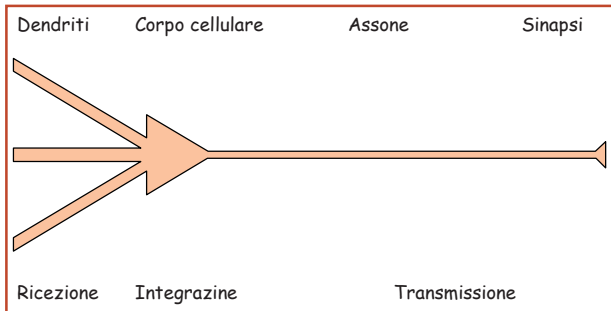


Che siano sensoriali o motori, piccoli o grandi, i neuroni hanno tutti in comune il fatto che la loro attività è sia elettrica che chimica. I neuroni cooperano e competono l'uno con l'altro nel regolare lo stato complessivo del sistema nervoso, all'incirca nello stesso modo in cui gli individui di una società collaborano e competono nel prendere una decisione comune. I segnali chimici giunti ai dendriti dagli assoni con cui sono a contatto vengono trasformati in segnali elettrici, che si sommano o si sottraggono ai segnali elettrici che vengono ricevuti da tutte le altre sinapsi, determinando così la decisione di propagare o meno il segnale risultante verso una nuova destinazione. In questo caso, i potenziali elettrici viaggiano lungo l'assone verso le sinapsi poste sui dendriti del neurone adiacente ed il processo si ripete.

## Il neurone dinamico

Come descritto nel capitolo precedente, un neurone è composto da dendriti, un corpo cellulare, un assone e terminazioni sinaptiche.

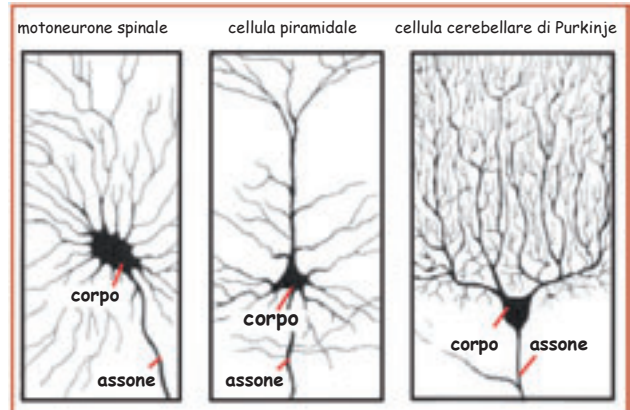
Questa struttura riflette la suddivisione delle funzioni di ricezione, integrazione e trasmissione in parti diverse. Possiamo dire che il dendrite riceve, il corpo cellulare integra e l'assone trasmette: questo concetto è detto polarizzazione, poiché si suppone che l'informazione che i neuroni elaborano vada in una sola direzione.



### Il concetto chiave del neurone

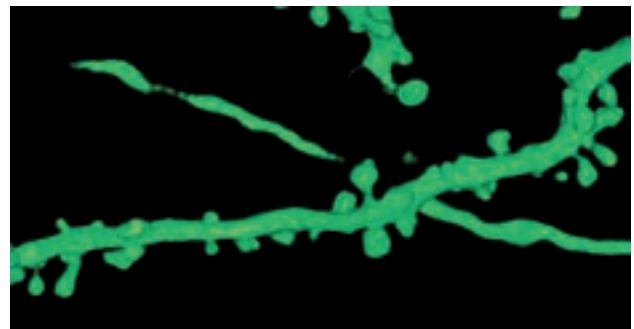
Come ogni altra struttura, il neurone deve essere delimitato da qualcosa. La parete esterna dei neuroni è una membrana costituita da sostanza grassa, avvolta attorno ad un citoscheletro costituito da bacchette di proteine tubulari e filamentose che si estendono anche nei dendriti e negli assoni. La struttura risultante assomiglia ad un tessuto teso ed avvolto intorno all'intreccio dei tubi di un telaio. Le diverse parti di un neurone sono in continuo movimento, con un processo di riassetto che riflette la loro stessa attività e quella dei neuroni circostanti.

I dendriti cambiano forma, creando nuove connessioni ed eliminandone altre, e l'assone aumenta o diminuisce le sue terminazioni se il neurone intende comunicare con i suoi consimili a voce più alta o più bassa.



Tre diversi tipi di neuroni

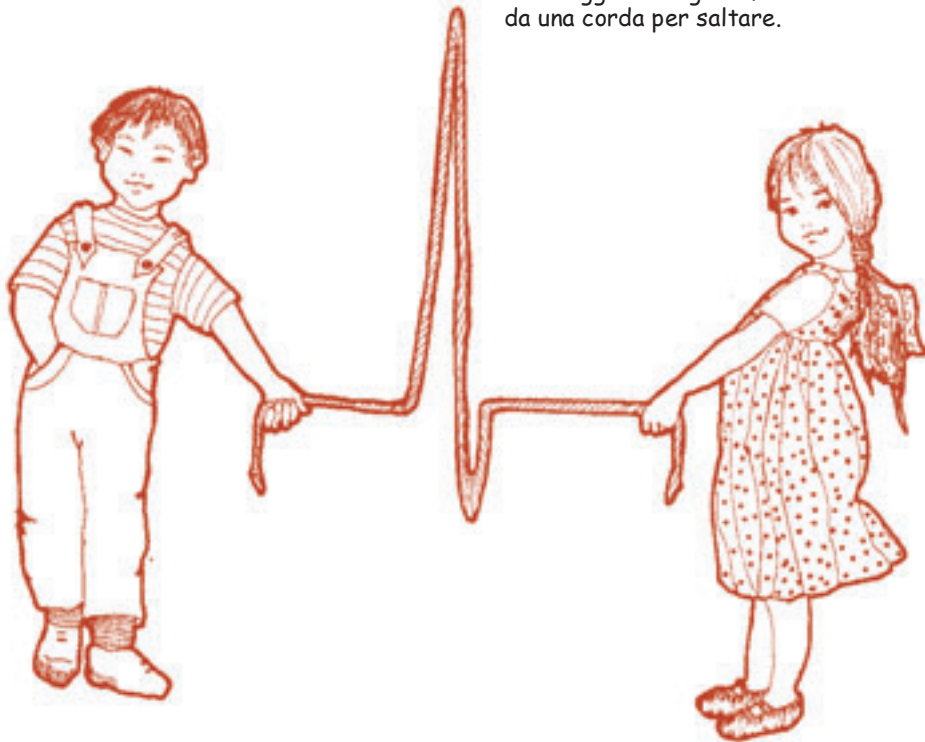
All'interno dei neuroni si trovano vari compartimenti costituiti da proteine prodotte principalmente nel corpo cellulare che vengono trasportate lungo il citoscheletro. Delle piccole protuberanze, dette spine dendritiche, fuoriescono dai dendriti e costituiscono il luogo in cui gli assoni creano la maggior parte delle loro connessioni in ingresso. Le proteine trasportate verso le spine sono importanti per creare e mantenere la connettività neuronale. Queste proteine sono costantemente rinnovate, venendo sostituite con nuove proteine quando hanno svolto il loro compito. Questo processo ha bisogno di energia per essere svolto: all'interno delle cellule esistono dei veri e propri generatori di energia (i mitocondri) che permettono all'insieme di funzionare. Le estremità degli assoni reagiscono inoltre ad alcune molecole dette fattori di crescita che vengono assorbiti e trasportati al corpo cellulare, dove influenzano l'espressione dei geni neuronali e, conseguentemente, la produzione di nuove proteine che consentono al neurone di far crescere dendriti più lunghi o di modificare in maniera dinamica la propria forma e la propria funzione. Le informazioni, il nutrimento e i messaggeri scorrono in ogni istante da e verso il corpo centrale.



Le piccole protuberanze verdi costituiscono le spine dendritiche che sporgono dai dendriti di un neurone. A questo livello si trovano localizzate le sinapsi.

## Ricevere e decidere

Sul lato ricevente della cellula, i dendriti hanno stretti contatti con gli assoni provenienti da altri neuroni. Ciascun contatto avviene alla minuscola distanza di circa 20 miliardesimi di metro. Un dendrite può ricevere contatti da una, alcune o persino centinaia di altre cellule neuronali. Questi punti di giunzione sono detti **sinapsi**, che in greco antico significa "unire assieme". La maggior parte delle sinapsi nella corteccia



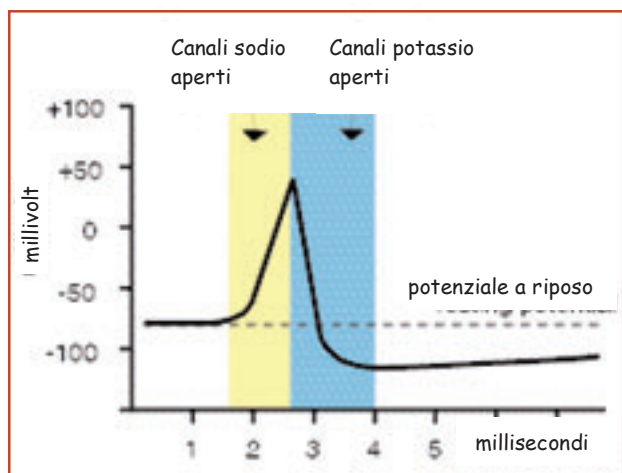
cerebrale è situata sulle spine dendritiche che fuoriescono come piccoli microfoni in cerca di segnali molto deboli. La comunicazione fra le cellule nervose attraverso questi contatti puntiformi è detta **trasmissione sinaptica** e coinvolge un processo chimico che verrà descritto nel prossimo capitolo. Quando i dendriti ricevono un messaggero chimico che è stato emesso da un assone ed ha superato la distanza di giunzione, all'interno della spina dendritica si genera una minuscola corrente elettrica. Generalmente si tratta di correnti che si apprestano ad entrare nella cellula, e sono dette **eccitatorie**; se invece si tratta di correnti che si dirigono verso l'esterno della cellula, sono dette **inibitorie**. Tutte queste onde positive e negative di corrente si accumulano nei dendriti e diffondono poi verso il corpo cellulare. Se non sono sufficientemente intense, queste correnti sono destinate a dissolversi e non portano ad alcun effetto. Se, al contrario, l'intensità di queste correnti supera un certo valore soglia, il neurone trasmetterà un messaggio ad altri neuroni.

Il neurone è pertanto una sorta di calcolatore in miniatura che esegue addizioni e sottrazioni senza sosta. Ciò che viene aggiunto e sottratto sono i messaggi che provengono da altri neuroni. Alcune sinapsi producono eccitazione, altre inibizione, ed il modo in cui questi segnali costituiscono la base per le sensazioni, i movimenti ed il pensiero dipendono molto da com'è fatta la rete in cui i neuroni sono situati.

## Il potenziale d'azione

Per portare il messaggio da un neurone all'altro, il segnale deve anzitutto percorrere la distanza dal corpo cellulare alla terminazione assonica attraverso l'intero assone. Come fanno i neuroni a far sì che questo avvenga? La risposta consiste nell'utilizzare l'energia immagazzinata come variazioni fisiche e chimiche e nel sommarne la forza per ottenere un risultato utile. Gli assoni trasmettono impulsi elettrici detti **potenziali d'azione** che viaggiano lungo le fibre nervose come l'onda formata da una corda per saltare.

Ciò avviene in quanto le membrane assonali contengono **canali ionici** che si aprono e si chiudono lasciando passare gli ioni carichi elettricamente. Alcuni canali lasciano passare ioni sodio ( $\text{Na}^+$ ), altri ioni potassio ( $\text{K}^+$ ). Quando i canali si aprono, gli ioni  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$  fluiscono, spinti dal gradiente chimico ed elettrico, all'interno o verso l'esterno della cellula, in risposta alla **depolarizzazione elettrica** della membrana.



Il potenziale d'azione

Quando il potenziale d'azione ha inizio nel corpo cellulare, i primi canali ad aprirsi sono quelli  $\text{Na}^+$ . Un flusso di ioni sodio si precipita dentro la cellula ed entro un millisecondo si viene a stabilire un nuovo equilibrio. In un batter d'occhio, il voltaggio transmembranario si modifica di circa 100 mV, passando da un valore negativo all'interno della membrana (circa -70 mV) ad uno positivo (circa +30 mV). Questa variazione fa aprire i canali  $\text{K}^+$ , consente al flusso di ioni potassio di uscire dalla cellula in modo quasi altrettanto rapido di quello degli ioni  $\text{Na}^+$  che erano entrati, provocando il ritorno del potenziale di membrana all'interno della cellula alla negatività originale. Il potenziale di membrana si esaurisce in un tempo inferiore a quello necessario per accendere e spegnere un interruttore. Va notato che soltanto pochi ioni attraversano la membrana cellulare e la concentrazione citoplasmatica di ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  non cambia significativamente durante il verificarsi del potenziale d'azione. Nel lungo tempo, tuttavia, gli ioni sono mantenuti in equilibrio dalle **pompe ioniche**, il cui compito è quello di espellere l'eccesso di ioni sodio. Il meccanismo è comparabile a ciò che avviene quando, per una piccola falla nello scafo, si sgotta con un secchio per mantenere in equilibrio la pressione esterna dell'acqua impedendo alla barca di affondare.

Il potenziale d'azione è un fenomeno elettrico, anche se complesso. Le sottili fibre nervose si comportano come conduttori elettrici (anche se in modo molto meno efficace di un unico grosso cavo): il potenziale d'azione generato in un punto crea un gradiente di voltaggio tra la membrana attiva e quella a riposo ad essa adiacente. In questo modo il potenziale d'azione si propaga attivamente come un'onda di depolarizzazione da un capo all'altro della fibra nervosa.

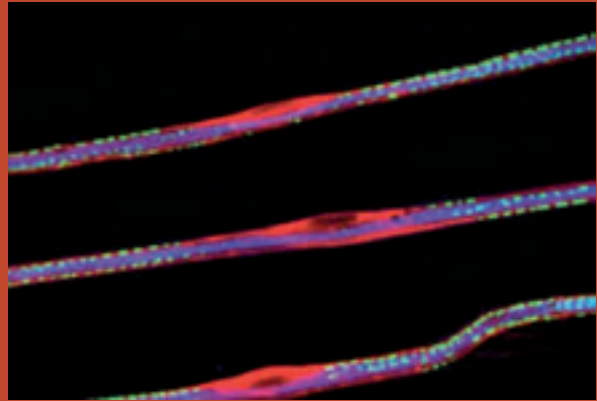
Una metafora utile per comprendere la conduzione del potenziale d'azione è quella dello spostamento delle scintille lungo una girandola pirotecnica dopo che è stata accesa ad una estremità. L'innesco scatena una rapida serie di scintille (che equivalgono al flusso di ioni attraverso la membrana dell'assone nel sito di origine del potenziale d'azione), ma la successiva propagazione delle scintille è molto più lenta. La caratteristica stupefacente della fibra nervosa è che, dopo un breve periodo silente (**periodo refrattario**) la membrana recupera la sua capacità di produrre scintille, rendendo l'assone di nuovo pronto a trasmettere un nuovo potenziale d'azione.

Molte di queste conoscenze sono note da 60 anni e si basano su mirabili esperimenti condotti su alcune creature marine che hanno neuroni ed assoni giganti. Le grandi dimensioni di queste cellule hanno consentito agli scienziati di introdurre al loro interno sottili elettrodi per misurarne le variazioni del voltaggio elettrico. Una moderna tecnica di registrazione, detta **patch-clamping** permette oggi ai neuroscienziati di studiare il passaggio degli ioni attraverso i rispettivi canali in tutti i tipi di neuroni, ottenendo misure molto accurate dei potenziali in cervelli molto simili ai nostri.

## Isolare gli assoni

Lungo molti assoni, il potenziale d'azione si trasmette con una certa facilità ma non molto velocemente, mentre in altri salta letteralmente lungo il nervo. Ciò si verifica in quanto lunghe porzioni dell'assone sono avvolte da una sostanza lipidica isolante, composta dalla membrana stirata delle cellule gliali, la **guaina mielinica**.

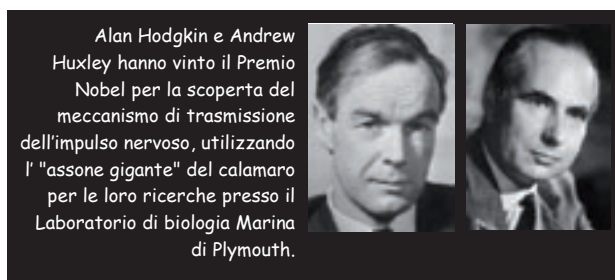
## Frontiere della ricerca



Le fibre nervose qui sopra (quelle viola costituiscono gli assoni) sono contenute dalle cellule di Schwann (in rosso) che isolano la conduzione elettrica del nervo dall'ambiente circostante. I colori sono dovuti a sostanze fluorescenti che evidenziano un nuovo complesso proteico di recente scoperto, la disgregazione del quale causa una malattia ereditaria che provoca un'atrofia muscolare.

Nuovi studi descrivono le proteine che compongono la guaina mielinica. Questo strato isolante serve ad impedire che le correnti ioniche si disperdano all'esterno, ma lascia tuttavia scoperte piccole zone di membrana dove si concentrano i canali ionici  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . Questi agglomerati di canali ionici fungono da amplificatori che scatenano e mantengono il potenziale d'azione come se saltasse realmente lungo il nervo a velocità anche molto elevata. Nelle fibre mieliniche, infatti, il potenziale d'azione può raggiungere la velocità di 100 metri al secondo!

Il potenziale d'azione ha la proprietà caratteristica di essere di tipo **tutto-o-nulla**: quello che varia non è la sua dimensione, ma la sua frequenza di scarica. Per questo, l'unico modo in cui una singola cellula può codificare la potenza o la durata di uno stimolo è tramite la variazione di frequenza del potenziale d'azione. Gli assoni più rapidi possono condurre il potenziale d'azione fino a frequenze di 1000 al secondo.



Alan Hodgkin e Andrew Huxley hanno vinto il Premio Nobel per la scoperta del meccanismo di trasmissione dell'impulso nervoso, utilizzando l'"assone gigante" del calamaro per le loro ricerche presso il Laboratorio di biologia Marina di Plymouth.





# Messaggeri chimici



Il potenziale d'azione è trasmesso lungo l'assone ad un sito specializzato, la sinapsi, dove l'assone entra in contatto con i dendriti di altri neuroni. La sinapsi è composta dalla terminazione nervosa presinaptica separata da un sottile spazio dalla componente postsinaptica, spesso localizzata su una spina dendritica. Le correnti elettriche responsabili della propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone non possono superare lo spazio intersinaptico. La trasmissione attraverso di esso avviene per mezzo di messaggeri chimici detti neurotrasmettitori.

Il trasmettitore chimico, impacchettato in vescicole sferiche, è disponibile al rilascio nella giunzione sinaptica

## Stoccaggio e rilascio

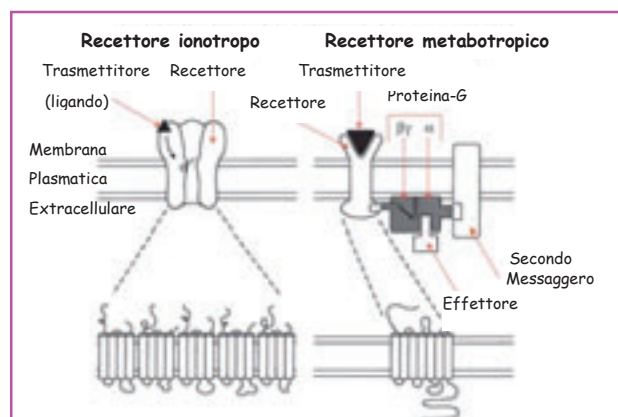
I neurotrasmettitori sono immagazzinati all'estremità dell'assone in sacchetti sferici detti vescicole sinaptiche. Alcune vescicole servono per l'accumulo mentre altre, più vicine alla terminazione nervosa, servono per il rilascio del trasmettitore. L'arrivo del potenziale d'azione provoca l'apertura dei canali ionici e l'ingresso nella cellula del calcio ( $Ca^{++}$ ) che attiva degli enzimi operanti su varie proteine presinaptiche dai nomi esotici quali "trappola", "tagmina" e "brevina"; nomi adatti a personaggi di un moderno romanzo di avventura scientifica. I neuroscienziati hanno da poco scoperto che si tratta di proteine vaganti che marciano e intrappolano altre proteine, causando la fusione delle vescicole con la membrana, provocandone l'apertura e il conseguente rilascio del messaggero al suo esterno.

Il messaggero diffonde poi attraverso lo spazio, ampio 20 nanometri, della **fessura sinaptica**. Le vescicole si riformano dopo che le loro membrane sono state di nuovo inglobate nella terminazione nervosa, e nuovamente riempite di neurotrasmettitore che verrà successivamente rilasciato in un continuo processo di riciclo. Non appena attraversato lo spazio sinaptico, il che avviene nel tempo sorprendentemente rapido di meno di un millisecondo, il mediatore interagisce con strutture molecolari specializzate, dette **recettori**, posti sulla membrana del neurone adiacente. Anche le cellule gliali se ne stanno in agguato nei pressi della fessura sinaptica. Alcune possiedono dei micro-

aspiratori pronti all'uso, chiamati **trasportatori**, il cui compito è quello di riassorbire il trasmettitore dallo spazio sinaptico, in modo da liberare la via prima dell'arrivo del successivo potenziale d'azione. Nulla va sprecato: le cellule gliali metabolizzano il trasmettitore e lo rimandano indietro per essere di nuovo stoccato nelle vescicole della terminazione nervosa e nuovamente riutilizzato. Le cellule gliali "spazzine" non sono l'unico mezzo per eliminare il neurotrasmettitore dalla sinapsi: a volte è il neurone stesso a ripompare direttamente indietro le molecole nella terminazione mentre altre volte il trasmettitore viene frammentato nello spazio sinaptico da altre sostanze chimiche.

## Messaggeri che aprono i canali ionici

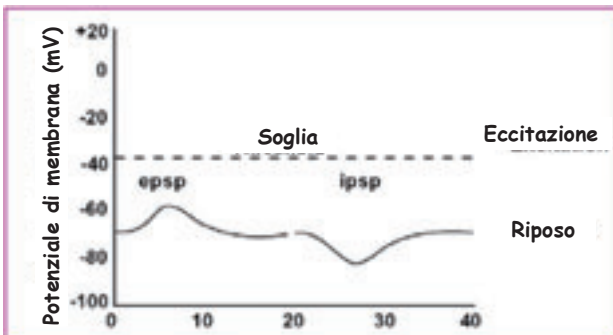
L'interazione tra neurotrasmettitore e recettore è molto simile a quella fra **chiave e toppa**. L'adesione del trasmettitore (la chiave) al recettore (la toppa), causa generalmente l'apertura di un canale ionico; questo recettore è detto **ionotropo** (vedi Figura). Se il canale permette il passaggio di ioni positivi ( $Na^+$  o  $Ca^{++}$ ), l'ingresso di correnti positive provoca un'eccitazione ed un'oscillazione del potenziale di membrana detta potenziale postsinaptico eccitatorio (epsp). Su di un neurone convergono molte sinapsi, alcune attive, altre no, in diversi istanti. Se la somma dei vari epsp raggiunge la soglia di scarica, si libera un nuovo potenziale d'azione e il segnale viene trasferito all'assone del neurone successivo, come illustrato nel capitolo precedente.



Gli ioni (come il  $Na^+$  e il  $K^+$ ), passano attraverso il canale dei recettori ionotropi (a sinistra) che è costituito da cinque sub-unità disposte circolarmente. I recettori metabotropici (a destra) non possiedono invece canali, ma sono coniugati con la proteina-G all'interno della membrana cellulare che consente il passaggio dell'informazione.

Il principale neurotrasmettitore eccitatorio cerebrale è il **glutammato**. L'estrema precisione dell'attività nervosa richiede che l'eccitazione di alcuni neuroni sia accompagnata dalla soppressione dell'attività in altri. Questo è possibile grazie al fenomeno dell'**inibizione**. Nelle **sinapsi inibitorie**, l'attivazione dei recettori porta all'apertura di canali ionici che consentono l'ingresso di ioni carichi negativamente che causano un'alterazione del potenziale di membrana detta potenziale postsinaptico inibitorio (ipsp) (vedi Figura), che ostacola la depolarizzazione e l'avvio di un potenziale d'azione nella cellula successiva. Esistono due neurotrasmettitori inibitori: il **GABA** e la **glicina**.

La trasmissione sinaptica è un processo molto rapido: il tempo che intercorre tra l'arrivo di un potenziale d'azione alla sinapsi e la generazione di un epsp nel neurone successivo è pari a 1/1000 di secondo. Diversi neuroni devono sincronizzare il rilascio del glutammato entro un breve spazio temporale per far sì che gli epsp del neurone successivo si sommino e diano l'avvio a un nuovo impulso; anche l'inibizione, per risultare efficace nel bloccare la trasmissione, deve agire in tempi ristretti.



Il potenziale sinaptico eccitatorio (epsp) comporta una variazione del potenziale di membrana da -70 mV ad un valore prossimo a 0 mV. Il potenziale sinaptico inibitorio (ipsp) ha l'effetto opposto.

## Messaggeri modulatori

Le ricerche per identificare i neurotrasmettitori eccitatori ed inibitori hanno rivelato l'esistenza di molti altri composti chimici che vengono rilasciati dalle cellule nervose. Molti di essi influiscono sui meccanismi neuronali, interagendo con diversi gruppi di proteine di membrana, dette **recettori metabotropici**. Questi recettori non contengono canali ionici, non sono strettamente localizzati nella regione sinaptica e, cosa più importante di tutte, non causano l'avvio di un potenziale d'azione. Si ritiene che questi recettori siano dei regolatori o modulatori della vasta gamma di processi chimici che avvengono all'interno del neurone e, per questo motivo, il meccanismo d'azione dei recettori metabotropici è definito **neuromodulazione**.

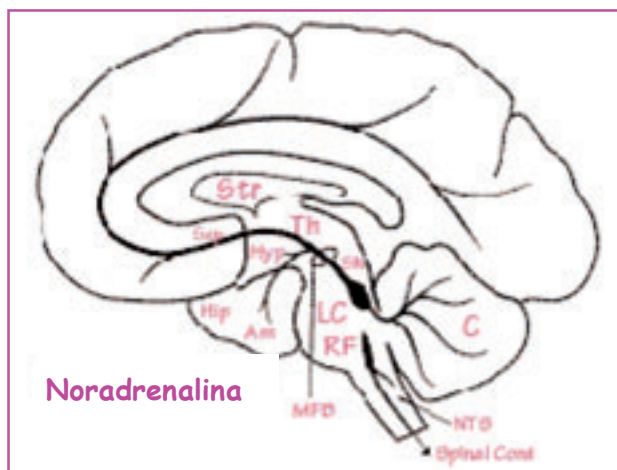
I recettori metabotropici si trovano generalmente riuniti in complessi agglomerati che mettono in comunicazione l'esterno della cellula con gli enzimi preposti al metabolismo cellulare situati al suo interno. Quando un recettore metabotropico riconosce e lega un neurotrasmettitore, attiva le molecole ponte chiamate **proteine G** ed altri enzimi legati alla membrana. Il legame del trasmettitore al sito di riconoscimento metabotropico è comparabile all'azione svolta da una chiave di accensione: non apre la porta agli ioni di membrana, come fanno i recettori

ionotropi, ma mette in azione i secondi messaggeri intracellulari, scatenando una sequenza di eventi biochimici (vedi Figura). Si accende allora il motore del metabolismo del neurone che comincia a funzionare. Gli effetti della neuromodulazione consistono in modificazioni dei canali ionici, dei recettori, dei trasportatori e persino dell'espressione genica. Si tratta di cambiamenti inizialmente lenti ma più durevoli di quelli indotti dai trasmettitori eccitatori e inibitori e i loro effetti si ripercuotono ben oltre la sinapsi: pur non dando luogo a potenziali d'azione, hanno importanti effetti sull'andamento degli impulsi nelle reti neurali.

## Identificare i messaggeri

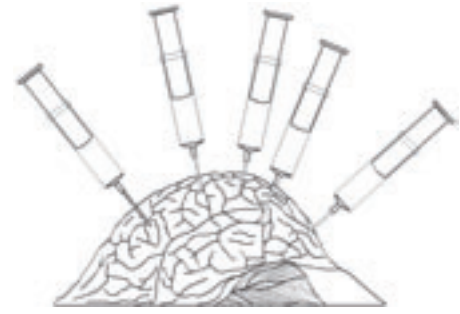
Fra i molti messaggeri che agiscono sui recettori accoppiati alle proteine G vi sono l'**acetilcolina**, la **dopamina** e la **noradrenalina**. I neuroni che rilasciano questi trasmettitori, non solo hanno effetti diversi sulle cellule ma possiedono anche un'organizzazione strutturale complessa in quanto, pur essendo pochi, proiettano diffusamente in tutto il cervello (vedi Figura): nel cervello dell'uomo vi sono soltanto 1600 neuroni noradrenergici, che inviano i loro assoni in tutte le aree cerebrali e nel midollo spinale. Questi trasmettitori non veicolano precise informazioni sensoriali, ma regolano finemente alcuni nuclei neuronali per ottimizzarne la prestazione.

La noradrenalina viene rilasciata in risposta agli eventi nuovi o stressanti, e serve ad organizzare le risposte dell'individuo a queste sfide. Le reti hanno infatti la necessità di "sapere" se l'organismo è sotto stress. La dopamina, agendo sui centri cerebrali associati alle emozioni positive, rende gratificanti per l'animale parecchie situazioni (vedi Capitolo 4). L'acetilcolina, invece, sembra avere entrambi gli effetti: agisce sia sui recettori ionotropi che su quelli metabotropici. È stato il primo trasmettitore a venire scoperto che utilizza un meccanismo ionico per inviare segnali dai motoneuroni alle fibre muscolari striate, attraverso la giunzione neuromuscolare. Può anche fungere da neuromodulatore, come quando vogliamo focalizzare l'attenzione su qualcosa, modulando finemente i neuroni nel compito di cogliere solo le informazioni rilevanti.



Le cellule secernenti noradrenalina sono situate nel locus coeruleus (LC). I loro assoni proiettano in tutto il mesencefalo, all'ipotalamo (Hyp), al cervelletto (C) e alla corteccia cerebrale.

# Droghe e cervello



Molte persone sembrano avere una continua voglia di alterare il proprio stato di coscienza con le droghe: alcuni assumono farmaci stimolanti per stare svegli e ballare tutta la notte, altri prendono sedativi per calmare i nervi o persino sostanze che consentano loro di sperimentare nuovi stati di coscienza o dimenticare i guai della vita quotidiana. Tutte le diverse droghe interagiscono in vario modo con i neurotrasmettitori e con gli altri messaggeri chimici cerebrali. In molti casi, fanno deragliare i sistemi preposti al piacere e alla ricompensa e ai processi psicologici che sottendono la fame e la sete, il comportamento sessuale, e persino l'apprendimento e la memoria.

## Assuefazione e dipendenza

Alcune droghe o farmaci che, portati dal flusso ematico, agiscono a livello cerebrale, possono avere un valore irrinunciabile, come gli anti-dolorifici, mentre l'uso di sostanze per uso voluttuario ha finalità molto diverse che spesso possono condurre a problemi di abuso. Chi le usa può facilmente divenirne **fruitore abituale** o persino **dipendente**: ciò significa che andrà incontro agli spiacevoli sintomi fisici e psichici dell'astinenza quando ne interromperà l'assunzione. La dipendenza può condurre alla necessità di procurarsi in ogni modo la sostanza anche se questo può comportare un danno per il lavoro, la salute e la famiglia. In casi estremi l'utilizzatore può essere persino indotto a delinquere per procurarsi le sostanze.

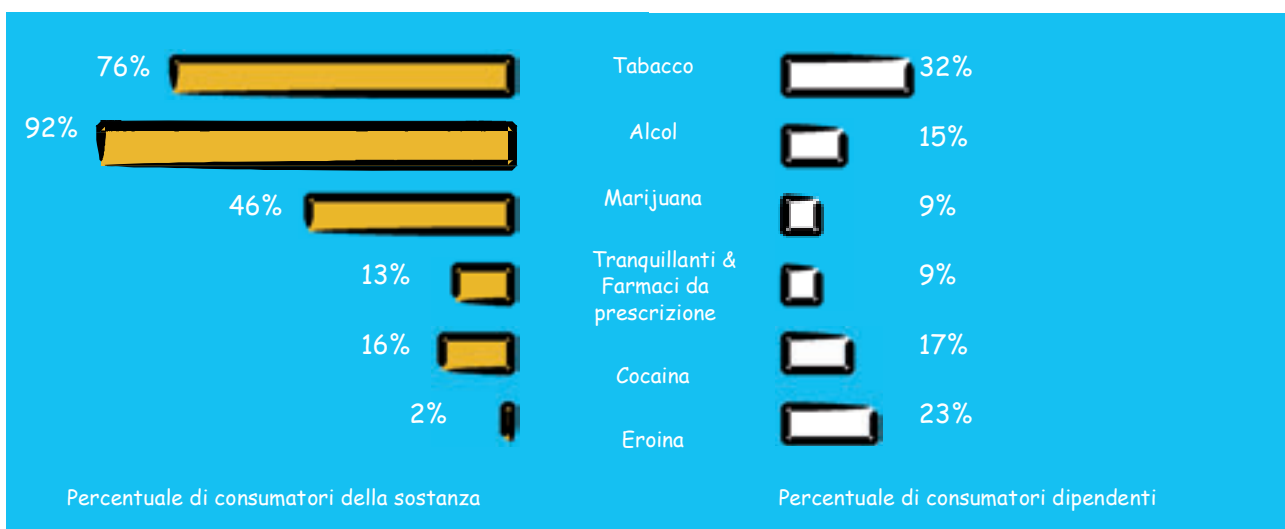
Per fortuna, non tutti coloro che assumono sostanze a scopo voluttuario ne divengono dipendenti. Le diverse sostanze presentano un diverso rischio di dipendenza: alto nel caso di **cocaina, eroina e nicotina**, basso per **alcol, cannabis, ecstasy e amfetamine**. Quando si sta

sviluppando la dipendenza, il corpo e il cervello si adattano lentamente alla costante presenza della sostanza, ma non è noto quali cambiamenti avvengano esattamente a livello cerebrale. Anche se il sito d'azione di eroina, amfetamina, nicotina, cocaina e cannabis è sostanzialmente diverso, tutte queste sostanze condividono la capacità di promuovere il rilascio di **dopamina** in determinate aree cerebrali. Non è necessario ipotizzare l'esistenza di un vero e proprio meccanismo del "piacere", anche se si ritiene che il rilascio di dopamina sia un'importante tappa nella via finale comune della "gratificazione" a livello cerebrale, e rappresenta il segnale che induce l'individuo a continuare ad assumere la sostanza.

## Droghe: meccanismo d'azione e rischi dell'assunzione

### Alcol

L'**alcol** agisce sul sistema dei neurotrasmettitori cerebrali deprimendo gli stimoli eccitatori ed inibendo l'attività neuronale. La sua azione passa attraverso uno stadio di rilassatezza e di buon umore, per poi procedere verso la sonnolenza e la perdita di coscienza. Per questo la polizia adotta misure severe verso chi guida dopo aver bevuto e si fa molta informazione al riguardo. Molti diventano aggressivi e violenti dopo aver bevuto, e circa un bevitore su dieci diviene un alcolista. L'assunzione cronica di alcol danneggia l'organismo, in particolare il fegato e può causare danni cerebrali permanenti. Il bere in gravidanza mette a rischio di avere figli con danno cerebrale e basso QI. Più di 25.000 persone muoiono ogni anno in Italia per malattie causate dall'alcol.





"Teschio con sigaretta accesa" di Vincent Van Gogh, 1885.

## Nicotina

La **nicotina** è la sostanza attiva presente in tutti i derivati del tabacco che agisce sui recettori cerebrali dell'acetilcolina stimolando i normali meccanismi dell'attenzione. Non stupisce quindi l'affermazione dei fumatori che la sigaretta li aiuti a concentrarsi ed abbia anche un effetto rilassante. La nicotina dà però una forte dipendenza e molti fumatori incalliti continuano a fumare soltanto per evitare gli spiacevoli sintomi dell'astinenza, mentre la sensazione di piacere è ormai scomparsa da tempo. Anche se non sembrano esserci effetti deleteri a livello cerebrale, il fumo di tabacco è estremamente dannoso per i polmoni e la lunga esposizione ad esso può causare tumori polmonari ed altre malattie cardiache e respiratorie: più di 90 mila persone muoiono ogni anno in Italia per malattie legate al fumo di sigaretta.

## Cannabis

La **cannabis** costituisce un vero e proprio rompicapo, in quanto agisce su quei sistemi cerebrali che impiegano trasmettitori chimici molto simili ad essa e che sono deputati al controllo muscolare e alla regolazione della percezione dolorifica. Impiegata con prudenza e sotto controllo medico, la cannabis può essere un farmaco efficace. Si tratta comunque di una sostanza tossica che può avere un effetto piacevole e rilassante e che può provocare uno stato onirico in cui la percezione dei suoni, dei colori e del tempo è debolmente alterata. Non sono mai stati registrati decessi da sovradosaggio, anche se alcuni soggetti riferiscono di aver provato degli spiacevoli attacchi di panico dopo il consumo di quantità ingenti della sostanza. In Italia, quasi un terzo degli studenti di scuola media superiore ha fatto almeno una volta uso di cannabis. Alcuni ritengono sia giusto legalizzarla, sottolineando così la differenza tra il consumo di essa e quello di altre droghe assai più dannose. Purtroppo, come per la nicotina, il fumo è il modo più efficace per l'assunzione e tramite esso si veicolano le stesse sostanze tossiche contenute nella sigaretta e nel tabacco.

Anche i fumatori di cannabis tendono a sviluppare pneumopatie e sono a rischio di tumore polmonare, benché tale correlazione non sia stata ancora del tutto dimostrata. Circa un utilizzatore su dieci sviluppa dipendenza, cosa di cui sono ben consci gli spacciatori. Un uso intenso e prolungato interferisce con la capacità di guida e con attività che richiedano concentrazione; alcuni studi hanno dimostrato che i consumatori di cannabis non sono in grado di svolgere compiti mentali complessi. Benché ancora da dimostrare, esistono delle evidenze che l'utilizzo da parte di soggetti giovani e suscettibili possa slantizzare una schizofrenia (p. 51).

## Amfetamine

Le **amfetamine** sono composti di sintesi comprendenti "dexedrina", "speed" ed "ecstasy", un derivato della metamfetamina. Agiscono a livello cerebrale causando il rilascio di due neurotrasmettitori naturali: la dopamina (che spiega gli effetti di allerta e di piacere causati dalle amfetamine) e la serotonina (che si ritiene responsabile del senso di benessere e dello stato onirico che può anche includere fenomeni allucinatori). Dexedrina e speed stimolano soprattutto il rilascio di dopamina, l'ecstasy quello di serotonina. Anche il più potente allucinogeno d-LSD agisce sui meccanismi serotoninergici cerebrali. Le amfetamine sono energici psicostimolanti e possono essere dannose, soprattutto ad alte dosi. Studi su animali hanno dimostrato che l'ecstasy può causare una riduzione prolungata, forse permanente, delle cellule produttrici di serotonina. Questo giustificerebbe anche la "depressione di metà settimana" sperimentata da chi assume ecstasy nel fine settimana. Ogni anno, dozzine di giovani muoiono dopo aver assunto ecstasy. Dopo l'assunzione di dexedrina e di speed possono verificarsi episodi dissociativi di tipo schizofrenico. Alcuni assumono speed ritenendo che possa essere d'aiuto durante un esame, ma non è così.

## Eroina

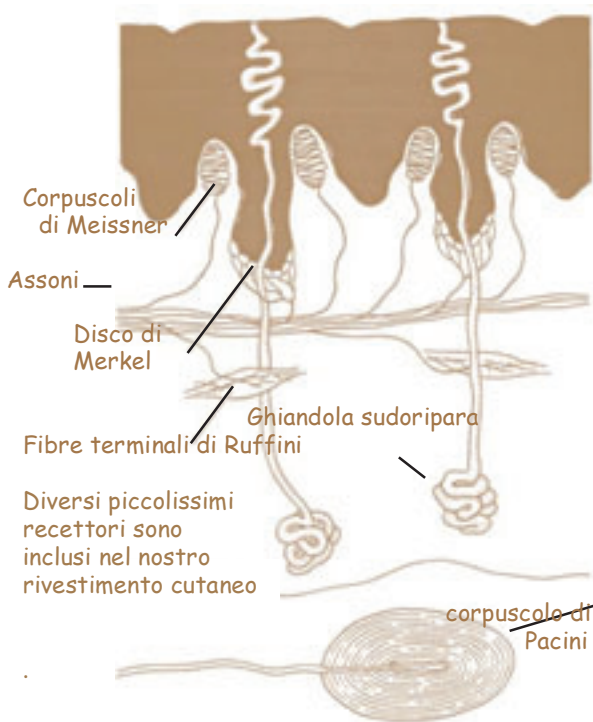
L'**eroina** è un composto chimico di sintesi derivato dalla morfina, estratta dall'oppio. Come la cannabis, potenzia il sistema cerebrale che utilizza i neurotrasmettitori naturali noti come endorfine, importanti nel controllo del dolore: i farmaci che mimano la loro azione sono molto utili nella pratica medica. L'eroina, iniettata o fumata, provoca un'immediata sensazione di piacere, verosimilmente dovuta all'effetto delle endorfine sui meccanismi di ricompensa. Dà una forte dipendenza e, quando questa si sviluppa, la sensazione di piacere svanisce rapidamente e viene sostituita dalla pressante "necessità" di assumere la sostanza. L'eroina è una droga molto dannosa che ha rovinato la vita a molte persone e che può causare la morte per arresto respiratorio anche a dosaggi molto modesti.

## Cocaina

La **cocaina** è un altro derivato chimico vegetale che può dare intense sensazioni di piacere ed agisce come un potente psicostimolante. Come le amfetamine, aumenta la disponibilità di dopamina e di serotonina a livello cerebrale ma, come l'eroina è una droga molto dannosa. Chi ne è intossicato, specie se si tratta della forma fumabile chiamata "crack", può diventare violento ed aggressivo oltre a correre un alto rischio di morte da sovradosaggio. La dipendenza è elevata e l'alto costo della sostanza spinge spesso a delinquere chi la assume.

# Tatto e Dolore

Il tatto è un senso speciale (una stretta di mano, un bacio, una carezza) e ci fornisce il nostro primo contatto con il mondo. Schiere di recettori in tutto il nostro corpo sono sintonizzati sulle diverse modalità della sensibilità somatica: tatto, temperatura, posizione del corpo ed altre ancora, come la sensazione di dolore. La capacità discriminativa varia tra le diverse zone della superficie corporea ed è particolarmente sviluppata in sedi come i polpastrelli delle dita. Anche l'esplorazione attiva è molto importante, come evidenziano le interazioni con il sistema motorio. Il dolore serve da avvertimento e da difesa da potenziali danni per il nostro corpo. Ha un forte impatto emozionale ed è soggetto a importanti meccanismi di controllo sia a livello somatico che cerebrale.



## Tutto inizia nella cute

Incorporati negli strati del derma della nostra pelle, sotto la superficie, vi sono molti tipi di piccoli recettori che prendono nome dagli scienziati che per primi li hanno identificati al microscopio. I corpuscoli di Pacini e di Meissner, i dischi di Merkel e le terminazioni di Ruffini rilevano i vari aspetti della sensibilità tattile. Tutti sono dotati di canali ionici che si aprono in risposta alle sollecitazioni meccaniche che scatenano i potenziali d'azione rilevabili sperimentalmente con sottili elettrodi. Alcuni anni fa sono stati condotti dei mirabolanti esperimenti da parte di scienziati che hanno inserito degli elettrodi nella propria cute per registrare il potenziale di un singolo nervo. Da questi e da altri esperimenti su animali anestetizzati, oggi sappiamo che i primi due

tipi di recettori si adattano in fretta e rispondono alle variazioni rapide dello stimolo (senso di **vibrazione**). I dischi di Merkel rispondono bene alle stimolazioni costanti della cute (senso di **pressione**), mentre le terminazioni di Ruffini rispondono alle variazioni lente.

Un concetto importante circa i recettori somatosensitivi riguarda il **campo recettivo**. Si tratta di quella zona di cute entro cui un recettore risponde. I corpuscoli di Pacini hanno un campo recettivo molto più ampio di quelli di Meissner. Insieme, questi e gli altri tipi di recettori ci assicurano di poter avvertire gli stimoli sull'intera superficie corporea. Una volta rilevato uno stimolo, i vari recettori mandano impulsi lungo i nervi sensitivi che formano le radici posteriori del midollo spinale. Gli assoni che collegano i recettori tattili al midollo spinale sono grosse fibre mielinizzate che veicolano l'informazione dalla periferia alla corteccia cerebrale in modo estremamente rapido. Il freddo, il caldo e il dolore sono invece rilevati da sottili assoni con terminazioni "nude" che trasmettono il segnale molto più lentamente. I recettori termici mostrano anche il fenomeno dell'**adattamento** (vedi l'esperimento nel riquadro). Esistono delle stazioni di relé a livello del midollo e nel talamo, che proietta infine all'area sensitiva primaria della corteccia, la **corteccia somatosensitiva**. I nervi si incrociano sulla linea mediana cosicché il lato destro del corpo è rappresentato nell'emisfero sinistro e il lato sinistro nell'emisfero destro.

Un esperimento sull'adattamento alla temperatura



È un esperimento semplicissimo. Occorre una barra metallica lunga circa un metro, come un porta asciugamani, e due bacinelle d'acqua, una calda e una fredda. Mettete la mano sinistra in una bacinella e la destra nell'altra e tenetele entrambe immerse per almeno un minuto. Togliete quindi le mani dall'acqua, asciugatele velocemente ed afferrate la barra metallica. Le due estremità della barra vi sembreranno avere temperatura diversa. Perché?

Le afferenze somatiche sono "mappate" in modo sistematico sulla corteccia somatosensitiva in modo da formare una **rappresentazione della superficie corporea**. Alcune parti del corpo, come la punta delle dita e la bocca, hanno una maggiore densità di recettori e, in misura corrispondente, un maggior numero di nervi sensitivi. Altre zone, come la schiena, possiedono un minor numero di recettori e di nervi. Ciò nonostante, nella corteccia somatosensitiva, la densità neuronale

è uniforme. Per questo motivo la 'mappa' della superficie corporea sulla corteccia risulta molto distorta. Se esistesse realmente, quello che viene definito **homunculus sensitivo**, sarebbe una persona dall'aspetto grottesco.

Ciascuno può verificare la diversa sensibilità nelle varie parti del corpo con il **test di discriminazione dei due punti**. Sagomate ad U dei fermagli da carta, in modo che alcuni abbiano le estremità distanti 2-3 cm, altri molto più vicine. Quindi, con una benda sugli occhi, chiedete ad un amico di toccare varie parti del vostro corpo con le punte dei fermagli. Sentite una punta o due? Sentite a volte una punta quando, in realtà, siete stato toccato con due? Perché?



L'homunculus. L'immagine corporea è rappresentata sulla superficie della corteccia somatosensoriale in proporzione al numero di recettori presenti nelle singole parti del corpo. Si ottiene una figura molto distorta.

## Il fascino discreto della discriminazione

La capacità di percepire dettagli fini varia enormemente nelle diverse parti del corpo ed è massimamente sviluppata sulla punta delle dita e sulle labbra. La cute è abbastanza sensibile da percepire un punto in rilievo alto meno di un centesimo di millimetro, come accade alle persone non vedenti che leggono il Braille. Un settore molto attivo di ricerca indaga come i diversi recettori contribuiscano a compiti diversi come il discriminare tessuti differenti o identificare la forma di un oggetto.

Il tatto non è un senso passivo che risponde solo a ciò che riceve. Esso è anche coinvolto nel **controllo attivo del movimento**. I neuroni della corteccia motoria che controllano i muscoli del braccio che fanno muovere le dita ricevono afferenze sensoriali dai recettori tattili posti sulla punta delle dita. Come meglio potreste riconoscere un oggetto che non facendolo scivolare sul palmo della mano mettendo così in rapida comunicazione il sistema sensitivo con quello motorio? Il dialogo incrociato tra i due sistemi inizia già alla prima stazione, posta a livello del midollo spinale, con l'invio di un segnale propriocettivo di ritorno ai motoneuroni, e prosegue a

tutti i successivi livelli del sistema somatosensitivo. La corteccia sensitiva primaria e quella motoria primaria sono situate l'una accanto all'altra a livello cerebrale.

L'**esplorazione attiva** è cruciale per il tatto. Immaginate di dover discriminare sottili differenze di tessuto, come quelle tra materiali diversi o a granulosità differente. Quali di queste condizioni ritenete possa dar luogo alla discriminazione più fine?

- Posare la punta delle dita sui campioni in esame?
- Sforare i campioni con la punta delle dita?
- Avere un'apparecchiatura che faccia scorrere i campioni sulle vostre dita?

Il risultato di questi esperimenti apre la questione su dove le informazioni sensitive rilevanti vengano analizzate a livello cerebrale. Le neuroimmagini funzionali suggeriscono che l'identificazione tattile di sostanze o di oggetti coinvolga diverse regioni corticali. Le tecniche di visualizzazione cerebrale stanno iniziando a fornire immagini della **plasticità corticale** mostrando come la rappresentazione corporea a livello della corteccia somatosensoriale possa variare con l'esperienza. I lettori non vedenti che utilizzano il Braille, ad esempio, hanno una maggior rappresentazione corticale del dito indice che impiegano per la lettura, mentre i chitarristi hanno una più ampia rappresentazione corticale delle dita della mano sinistra.

## Il dolore

Benché venga spesso classificato con il tatto come un altro componente della sensibilità cutanea, quello del dolore è in realtà un sistema con funzioni molto diverse ed un'organizzazione anatomica molto differente. Le sue caratteristiche principali sono che è spiacevole, che varia grandemente da un individuo all'altro e che, in modo sorprendente, le informazioni veicolate dai recettori doloriferi forniscono scarsi dati sulla natura dello stimolo (esiste infatti poca differenza tra il dolore dovuto ad un'abrasione e quello causato dalla puntura di un ago). Gli antichi Greci consideravano il dolore come un'emozione piuttosto che come una sensazione.

Registrazioni da singole fibre sensitive in animali indicano risposte a stimoli che causano o costituiscono potenziali minacce di danno tessutale: forti stimoli meccanici (come un pizzicotto), calore intenso e svariati stimoli chimici. Questi esperimenti non ci dicono però nulla circa la nostra esperienza soggettiva.

Tecniche biomolecolari ci hanno svelato la struttura e le caratteristiche di un certo numero di **nocicettori**. Essi comprendono recettori che rispondono al calore sopra i 46°C, all'acidità tissutale e, ancora una volta sorprendentemente, alla componente attiva del peperoncino. I geni responsabili della risposta agli stimoli meccanici intensi non sono ancora stati identificati ma è certo che esistono. Due classi di fibre periferiche afferenti rispondono a stimoli nocicettivi: fibre mieliniche relativamente rapide, dette **fibre Aδ**, e fibre amieliniche lente e molto sottili, le **fibre C**. Entrambi i tipi entrano nel midollo spinale, dove formano sinapsi con diversi neuroni che proiettano alla corteccia cerebrale attraverso vie ascendenti parallele, una delle quali trasmette la localizzazione del dolore (come avviene per la sensibilità tattile), l'altra è invece responsabile del suo carattere emozionale.



Le vie ascendenti del dolore provenienti da una zona del midollo spinale (in basso) raggiungono varie aree del tronco e della corteccia compreso il cingolo anteriore (ACC) e l'insula.

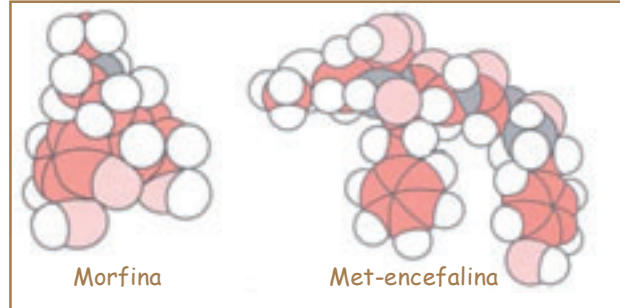
Questa seconda via proietta ad aree diverse dalla corteccia somatosensitiva, fra le quali la **corteccia cingolata anteriore** e la **corteccia dell'insula**. In esperimenti di neuroimmagini rilevate sotto ipnosi, è stato possibile separare la pura sensazione del dolore dalla sua qualità di 'fastidio'.

I soggetti, con le mani immerse in acqua bollente, tanto da provare dolore, sono stati sottoposti ad una suggestione ipnotica di aumentata o diminuita intensità del dolore o del fastidio da questo provocata. Utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET), si è visto che durante i cambiamenti di percezione dell'intensità del dolore avveniva un'attivazione della corteccia somatosensitiva, mentre l'esperienza di fastidio era accompagnata da attivazione della corteccia cingolata anteriore.

## Vivere senza dolore?

Considerando il nostro desiderio di evitare le fonti di dolore, come il dentista, potreste credere che vivere senza dolore sarebbe un bene. Non è così. Una delle funzioni chiave del dolore è insegnarci ad evitare situazioni che provocano dolore. I potenziali d'azione nelle vie nocicettive che giungono al midollo spinale evocano riflessi automatici di difesa, come quello di allontanamento, e ci forniscono anche informazioni per imparare ad evitare situazioni pericolose.

Un'altra funzione chiave del dolore è l'inibizione dell'azione: il riposo dopo un danno tissutale consente infatti la guarigione. Naturalmente, in alcune situazioni, è importante che l'azione e la reazione di fuga non vengano inibite. Per questo l'evoluzione ha favorito i processi fisiologici che possono sia inibire che aumentare il dolore. Il primo di questi meccanismi modulatori ad essere scoperto è stato il rilascio di **analgesici endogeni**. Per il verosimile rilascio di tali sostanze, in condizioni potenzialmente traumatiche, come durante una battaglia, la percezione del dolore viene soppressa in misura sorprendente. Esperimenti su animali hanno mostrato che la stimolazione elettrica di zone cerebrali quali il grigio periacqueduttale causa un innalzamento della soglia del dolore per mediazione di una via discendente dal mesencefalo al midollo spinale.



In questo processo sono coinvolti numerosi trasmettitori chimici tra cui gli oppioidi endogeni come la **met-enkefalina**. Essi agiscono sugli stessi recettori cui si lega la morfina, soppressore del dolore.

Il fenomeno opposto di incremento della percezione dolorifica è detto **iperalgisia**. Esso causa un abbassamento della soglia e un aumento dell'intensità del dolore. A volte si avverte come un ampliamento della zona dolente o persino dolore in assenza di stimoli nocicettivi. Questo può costituire una grave condizione clinica. L'iperalgisia coinvolge sia i recettori periferici che fenomeni più complessi a vari livelli delle vie nocicettive ascendenti. Questi comprendono l'interazione chimica fra stimoli eccitatori e inibitori. L'iperalgisia osservabile negli stati di dolore cronico deriva da un aumento degli stimoli eccitatori e da una depressione di quelli inibitori. Questo è per lo più dovuto a mutamenti nella risposta dei neuroni che elaborano le informazioni percettive. Modificazioni importanti si verificano nelle molecole dei recettori che mediano l'azione dei neurotrasmettitori. Ma nonostante i grandi progressi nella comprensione dei meccanismi cellulari dell'iperalgisia, il trattamento clinico del dolore cronico è ancora del tutto inadeguato..

## Frontiere della ricerca



La Medicina Tradizionale Cinese impiega l'"agopuntura" per alleviare il dolore. Si utilizzano aghi sottili, inseriti nella cute in punti particolari siti lungo i "meridiani". Gli aghi vengono poi ruotati o fatti vibrare dal terapeuta. Questa tecnica è certamente in grado di alleviare il dolore ma, fin'ora, nessuno ne sa spiegare il motivo.

Quarant'anni fa, in Cina, è stato istituito un laboratorio di ricerca per scoprire come funziona l'agopuntura. I risultati emersi indicano che lo stimolo elettrico ad una data frequenza di vibrazione innesca il rilascio di oppioidi endogeni detti endorfine, quali la met-enkefalina, mentre lo stimolo ad un'altra frequenza attiva un sistema sensibile alle dinorfine. Questi studi hanno condotto allo sviluppo di un'economica macchina per agopuntura (a sinistra) che può essere usata a scopo analgesico invece dei farmaci. Due elettrodi vengono posizionati in corrispondenza dei punti "Hegu" della mano (a destra), ed un altro nel sito dolente.

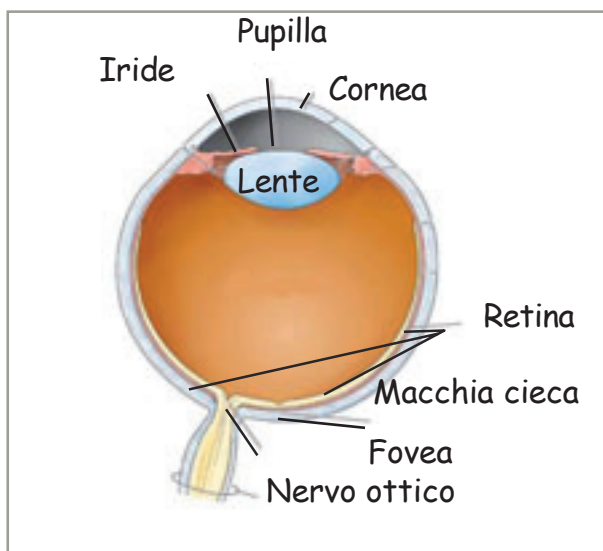
# Visione



Gli esseri umani sono una specie altamente dipendente dal senso della vista, che usano per valutare il mondo circostante. Come gli altri primati hanno gli occhi rivolti in avanti ed usano la vista per percepire gli stimoli ambientali che provengono da parti lontane dal corpo. La luce è una forma di energia elettromagnetica che entra nell'occhio ed agisce sui fotorecettori posti sulla retina che avviano i processi attraverso cui vengono generati impulsi nervosi che percorrono le reti neurali dedicate alla visione, il cervello visivo. Esistono percorsi separati che raggiungono il mesencefalo e la corteccia cerebrale mediando diverse funzioni: la rilevazione e la rappresentazione del movimento, le forme, i colori ed altri caratteri distintivi del mondo visibile. Alcuni di questi meccanismi, ma non tutti, sono accessibili alla nostra coscienza. Nella corteccia, i neuroni di aree visive distinte sono specializzati in diversi tipi di funzioni visive.

## Luce negli occhi

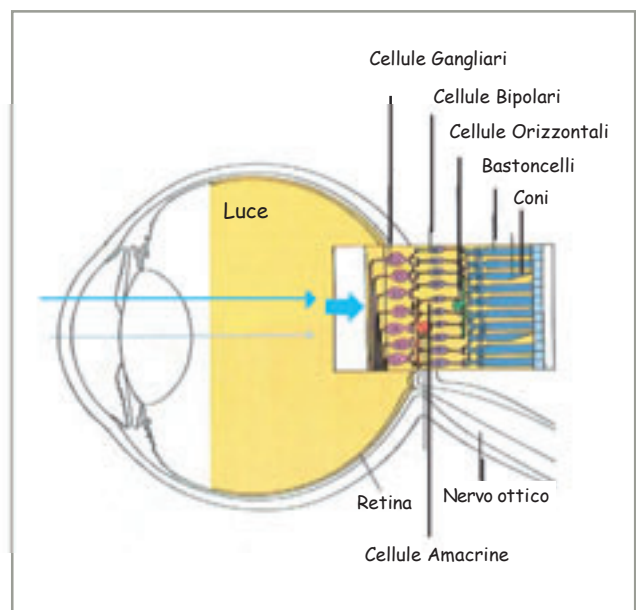
La luce entra nell'occhio attraverso la pupilla e viene fatta convergere, dalla cornea e dal cristallino, sulla retina, che si trova sulla parete posteriore dell'occhio. La pupilla è circondata dall'iride, pigmentata, che può espandersi o contrarsi, rendendo la pupilla più grande o più piccola al variare della quantità di luce incidente. Si è soliti supporre che l'occhio si comporti come una macchina fotografica, che crea una sorta di "immagine" del mondo, ma questa è una metafora fuorviante sotto molti punti di vista. Anzitutto, non esistono immagini visive statiche, dato che gli occhi si muovono in continuazione. Inoltre, se un'immagine formatasi sulla retina venisse inviata come tale al cervello, sarebbe



Schema dell'occhio umano. La luce che entra nell'occhio è messa a fuoco dal cristallino (lente) sulla retina, che si trova in fondo. I suoi recettori rilevano l'energia luminosa e, con un processo di trasduzione, generano i potenziali d'azione che viaggiano poi lungo il nervo ottico.

allora necessario avere un altro omino dentro la testa, che possa osservare la seconda immagine! Per evitare la metafora di una serie infinita di persone dentro la testa che guardano senza capire cosa stiano guardando, occorre considerare il vero problema che il cervello visivo deve risolvere, ovvero come usare i messaggi criptati provenienti dagli occhi per interpretare il mondo visibile e prendere decisioni su di esso.

Quando la luce converge sulla retina, i 125 milioni di fotorecettori posizionati sulla sua superficie rispondono alla sua presenza generando minuscoli potenziali elettrici. Questi segnali passano per via sinaptica in una rete cellulare posta nella retina, attivando le **cellule gangliari retiniche** i cui assoni si uniscono a formare il **nervo ottico** che emerge dalla parete posteriore dell'occhio. Gli assoni entrano nel cervello, dove trasmettono i potenziali d'azione alle diverse regioni visive con differenti funzioni.



La retina. La luce attraversa le fibre che danno origine al nervo ottico e una complessa rete di cellule (bipolari, amacrine, ecc.) per arrivare ai bastoncelli e ai coni che si trovano nella sua parte posteriore

Questa prima parte del meccanismo della visione è ben conosciuta. I fotorecettori più numerosi, detti **bastoncelli**, sono circa 1000 volte più sensibili alla luce degli altri, molto meno numerosi, detti **coni**. In maniera approssimativa, si può dire che di notte vediamo con i bastoncelli e di giorno con i coni. Esistono tre tipi di coni, sensibili a diverse lunghezze d'onda della luce. Dire che i coni provocano la visione a colori è molto semplicistico, essi sono però essenziali per questo scopo. Se vengono sovraesposti alla luce di un solo colore, i pigmenti dei coni si adattano in modo da percepire subito dopo quel colore in minor misura anche se per breve tempo (vedi riquadro Sperimento sull'adattamento ai colori).

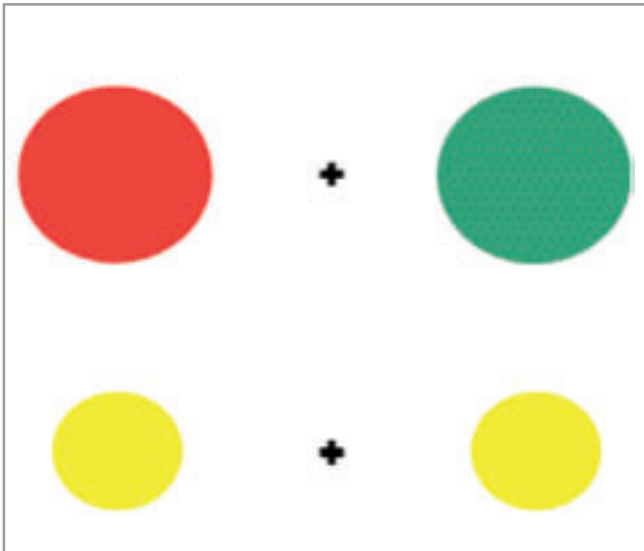


Negli ultimi 25 anni, si sono fatte importanti scoperte sul processo di **fototrasduzione** (la conversione della luce in segnali elettrici nei bastoncelli e nei coni), sulle basi genetiche della cecità ad alcuni colori (dovuta alla mancanza di alcuni pigmenti), sul funzionamento delle connessioni retiniche e sulla presenza di due diversi tipi di cellule gangliari. Circa il 90% di queste cellule sono molto piccole, mentre un altro 5% è costituito da cellule più grandi, dette di tipo M, o **magnocellulari**. Vedremo in seguito come le anomalie nelle cellule di tipo M possano essere all'origine di alcune casi di dislessia (Capitolo 9).



Un esperimento sull'adattamento ai colori

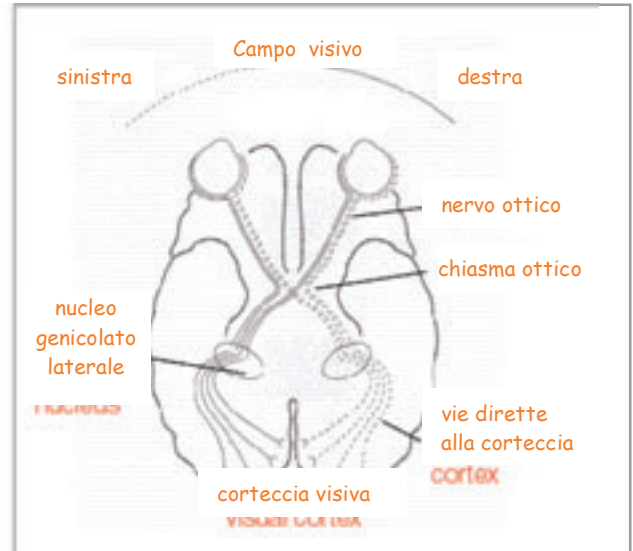
Fissa lo sguardo sulla piccola croce che si trova in mezzo ai due cerchi più grandi, per almeno 30 secondi. Poi trasferisci lo sguardo sulla croce più in basso. I due cerchi "gialli" sembreranno di colori diversi. Sai spiegarcelo?



### Passi ulteriori nel processo visivo

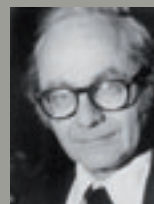
I due **nervi ottici** entrano nel cervello. Le fibre di ciascun nervo si incrociano in una struttura detta **chiasma ottico**; la metà di esse passa dal lato opposto e si unisce alla metà delle fibre dell'altro nervo che non si è decussata. Questi fasci di fibre, insieme, costituiscono i **tratti ottici**, che contengono fibre provenienti da ambedue gli occhi e che si dirigono (passando tra l'intrico di cellule e sinapsi) di una struttura chiamata **nucleo genicolato laterale** verso la corteccia cerebrale. Qui si formano le "rappresentazioni interne" dello spazio visibile che ci circonda. In modo analogo a quanto avviene per il tatto (Capitolo 5), la parte sinistra del mondo visibile viene rappresentata nell'emisfero destro, e la parte destra nell'emisfero sinistro. La rappresentazione interna si forma a partire dalle informazioni provenienti da ciascun occhio: le cellule delle aree visive poste nella parte posteriore del cervello (dette **V1**, **V2**, ecc.) possono quindi reagire in risposta ad un'immagine che provenga indifferentemente da un occhio o dall'altro. Questa capacità è detta **binocularità**.

La corteccia visiva è costituita da numerose aree, ciascuna dedicata ad uno degli aspetti del mondo visibile quali la forma, il colore, il movimento, la distanza, ecc.



Le vie nervose che dall'occhio conducono al cervello.

Le sue cellule sono organizzate in colonne. Un concetto importante circa la capacità reattiva delle cellule è quello di **campo recettivo**: la porzione di retina in cui le cellule rispondono ad un tipo specifico di immagine. In **V1**, dove avviene il primo stadio dell'elaborazione corticale, i neuroni rispondono meglio alla visione di linee o margini con un particolare orientamento. È stato scoperto che tutti i neuroni che compongono ogni singola colonna rispondono maggiormente a linee o margini con un specifico **orientamento**, mentre la colonna adiacente risponde meglio a linee o margini con un orientamento leggermente diverso dal precedente, e così via in tutta la superficie di **V1**. Questo significa che le cellule della corteccia visiva hanno un'organizzazione intrinseca per l'interpretazione del mondo, che non è però un'organizzazione statica. La varietà di direzioni alla quale una singola cellula può essere reattiva viene modificata dall'esperienza, attraverso i segnali che provengono dall'occhio destro o dall'occhio sinistro. Come per tutti i sistemi sensoriali, la corteccia visiva manifesta anch'essa quella capacità che viene detta **plasticità**.



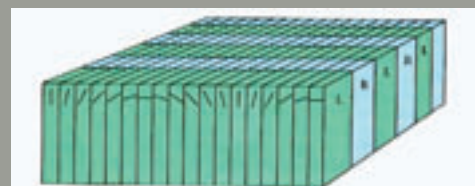
David Hubel



Torsten Wiesel



Le registrazioni elettriche delle cellule della corteccia visiva (a sinistra) da parte di David Hubel e Torsten Wiesel ha rivelato alcune stupefacenti proprietà di queste cellule, come l'orientamento selettivo, l'ordinata organizzazione colonnare e la plasticità dell'intero sistema. Queste scoperte hanno portato all'assegnazione del Premio Nobel.

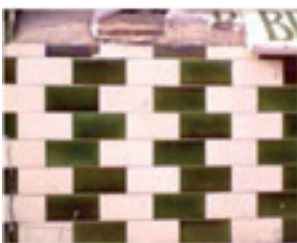


## Frontiere della ricerca

Un cieco può vedere? Certamente no. Tuttavia, la scoperta di diverse aree visive cerebrali ha dimostrato che alcune abilità visive si verificano anche in assenza di consapevolezza. Persone che abbiano subito un danno della corteccia visiva primaria (V1) riferiscono di non poter vedere gli oggetti nel loro campo visivo ma, quando richiesti di afferrare gli oggetti che dicono di non vedere, vi riescono con precisione. Questo curioso ed affascinante fenomeno è noto come "cecità corticale" ed è verosimilmente dovuto a connessioni parallele tra gli occhi ed altre zone di corteccia.

Il non rendersi conto di ciò che si vede è un fatto comune anche nei soggetti normali. Se state chiacchierando mentre guidate, la vostra attenzione è assorbita dalla conversazione, pur tuttavia vi fermate ai semafori ed evitate gli ostacoli. Questa capacità rappresenta una sorta di cecità corticale funzionale.

L'intricato insieme di circuiti della corteccia visiva è uno dei grandi rompicapo dei neuroscienziati. Differenti tipi di neuroni sono disposti in sei strati corticali, connessi a formare precisi circuiti locali che solo ora iniziamo a comprendere. Alcune connessioni sono eccitatorie, altre inibitorie. Qualche neuroscienziato ha avanzato l'ipotesi che esistano dei **microcircuiti corticali canonici**, come i circuiti integrati all'interno di un computer. Non tutti sono d'accordo. Si ritiene che i circuiti di un'area visiva abbiano notevoli somiglianze con quelli di un'altra, ma potrebbero esserci sottili differenze che riflettono i diversi modi in cui ciascuna informazione elementare del cervello visivo fornisce un'interpretazione dei diversi aspetti del mondo visivo. Gli studi sulle illusioni ottiche hanno inoltre fornito spunti circa il tipo di processi che potrebbero avvenire passo a passo nell'analisi visiva.



La forma di questo famoso muro di un caffè di Bristol (a sinistra) è rettangolare, anche se non sembra. La disposizione degli elementi raffigurati crea un'illusione dovuta a complesse interazioni eccitatorie ed inibitorie dei neuroni decodificanti linee e bordi. Il triangolo di Kanizsa (a destra) in realtà non esiste, ma ciò non ci vieta di percepirlo! Il sistema visivo "decide" che c'è un triangolo bianco sopra gli altri elementi del disegno.

## Decisione e Indecisione

Una funzione chiave della corteccia cerebrale è la capacità di sintetizzare ed elaborare informazioni sensoriali provenienti da fonti diverse. La possibilità di **prendere una decisione** è parte essenziale di questa capacità. Questa parte del processo ha a che fare con il pensiero e con il confronto con elementi già noti, ed è detta "processo cognitivo". I dati sensoriali disponibili debbono essere valutati ed elaborati per formulare la scelta che meglio si adatti alla circostanza (ad esempio, muoversi o restare fermi).



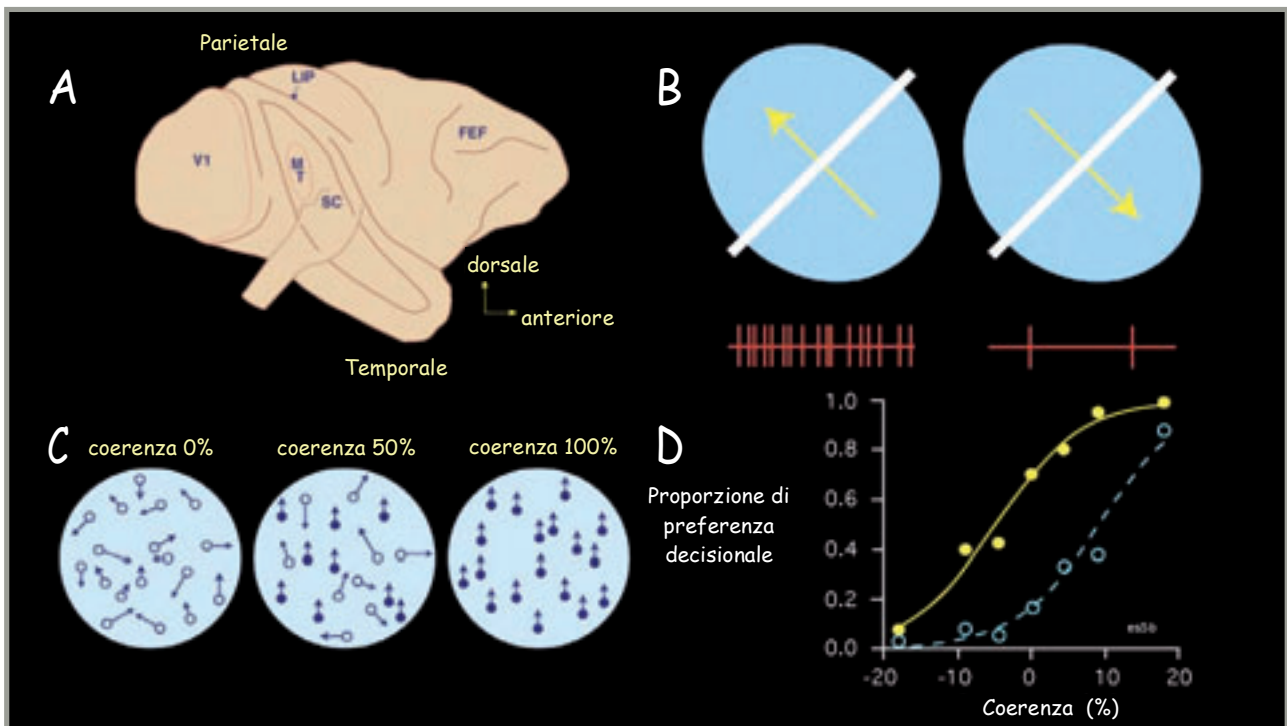
Solo macchie bianche e nere? All'inizio è difficile identificare il profilo dell'immagine. Ma dopo aver saputo che si tratta di un cane dalmata, la figura "emerge". Il cervello visivo usa le sue nozioni interne per interpretare la scena percepita.

Esistono decisioni difficili che richiedono un ragionamento complesso ed altre che possono essere semplici ed automatiche. Persino le decisioni più semplici possono però coinvolgere la collaborazione fra informazioni sensoriali e ciò che già si sa. Un modo per cercare di comprendere le basi neurali del processo di decisione potrebbe essere quello di registrare l'attività dei neuroni di una persona durante le sue normali attività quotidiane. Potremmo immaginare di essere in grado di registrare, con una precisione di un millisecondo, l'attività di ognuno dei  $10^{11}$  neuroni del cervello. In questo modo, non solo avremmo una quantità ingestibile di dati, ma anche il compito di doverli interpretare, il che complica ulteriormente le cose. Per capirne il motivo, si pensi un istante al perché le persone compiono determinate azioni. Una persona che vediamo camminare in una stazione ferroviaria potrebbe trovarsi là per prendere un treno, incontrare qualcuno che sta arrivando, o persino per fare dei graffiti sui vagoni. Senza sapere quali siano le sue intenzioni, potrebbe risultare difficile interpretare le correlazioni fra qualsiasi modalità di attivazione nel suo cervello ed il suo comportamento.

Per questo motivo, ai neuroscienziati piace valutare il comportamento in situazioni tenute sotto un **preciso controllo sperimentale**. Questo può essere ottenuto mettendo a punto un compito specifico, assicurandosi che i soggetti lo eseguano al meglio delle loro possibilità dopo un intenso allenamento, e tenere infine sotto controllo l'esecuzione del compito. Il compito meglio configurato per capire cosa sta succedendo deve avere la caratteristica di essere sufficientemente complesso da essere interessante, ma anche abbastanza semplice da offrire la possibilità di essere eseguito. Un buon esempio è costituito dal processo decisionale sulle caratteristiche di due stimoli visivi - generalmente non più di due - che comporta una semplice risposta (ad esempio, quale sorgente luminosa è più intensa, o quale la più estesa). Benché si tratti di un compito semplice, per eseguirlo viene attivato un ciclo completo del processo decisionale. L'informazione sensoriale viene acquisita ed analizzata; vi sono risposte corrette e sbagliate per la decisione che viene presa; si può pensare di assegnare una ricompensa a seconda che il compito venga eseguito in maniera corretta o meno. Questo tipo di ricerca è una sorta di "fisica della visione".

## Decisioni su Movimento e Colori

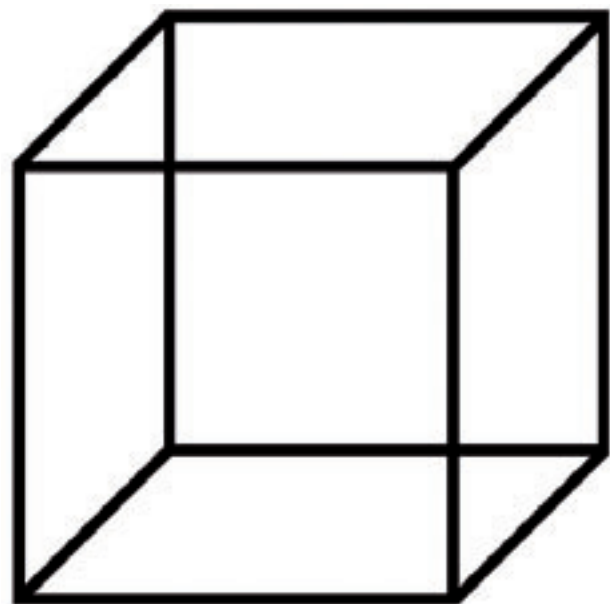
Un argomento attuale e di grande interesse è come i neuroni siano coinvolti nel prendere decisioni sulla **visione del movimento**. Sapere se un oggetto si sta muovendo o no, ed in quale direzione, è importante per gli esseri umani e per tutti gli altri esseri viventi. Il movimento relativo indica generalmente che un oggetto è differente dagli altri che gli stanno attorno. Le regioni del cervello visivo che sono coinvolte nell'elaborazione delle informazioni sul movimento possono essere identificate come regioni anatomicamente distinte esaminando i percorsi delle fibre e le connessioni fra le varie aree cerebrali mediante tecniche di "neuroimmagine" nell'uomo (vedi Capitolo 14) o registrando l'attività di singoli neuroni negli altri animali.



Percezione del movimento. A. Vista laterale di cervello di scimmia con la corteccia visiva primaria (VI) a sinistra e l'area MT (chiamata anche V5) dove si trovano i neuroni che percepiscono gli oggetti in movimento. B. Attività elettrica (potenziali d'azione: linee verticali) di un neurone che percepisce uno stimolo (barra bianca) che si muove da sud-est a nord-ovest, ma non in direzione opposta. C. Stimoli utilizzati negli esperimenti sulla percezione del movimento, dove i cerchietti si muovono in tutte le direzioni (0% di coerenza) o in una sola direzione (100% di coerenza). D. La capacità della scimmia di indicare la direzione più probabile aumenta con la coerenza del loro movimento (linea gialla). La microstimolazione elettrica delle colonne di diverso orientamento sposta la linea della stima della direzione (linea blu).

L'attività elettrica dei neuroni in una di queste aree, detta area **MT** o anche **V5**, è stata registrata nella scimmia mentre eseguiva un semplice compito di decisione sul percorso di un insieme di punti in movimento. La maggior parte dei punti veniva fatta muovere in maniera casuale in diverse direzioni, mentre solo alcuni si spostavano costantemente in una stessa direzione - verso l'alto, verso il basso, a destra o a sinistra. L'osservatore doveva giudicare quale fosse la direzione del movimento preferenziale di tutto l'insieme. Il compito poteva essere reso molto semplice, aumentando la percentuale di punti che si muovevano uniformemente, o più difficile riducendo questa percentuale. Il risultato di questo esperimento è che l'attività delle cellule in V5 riflette accuratamente l'intensità del segnale fornito dal movimento uniforme. I neuroni in quest'area rispondono selettivamente a particolari direzioni di movimento, aumentando sistematicamente ed accuratamente la loro attività quando aumenta la percentuale di punti che si spostano nella direzione preferenziale delle cellule neuronali.

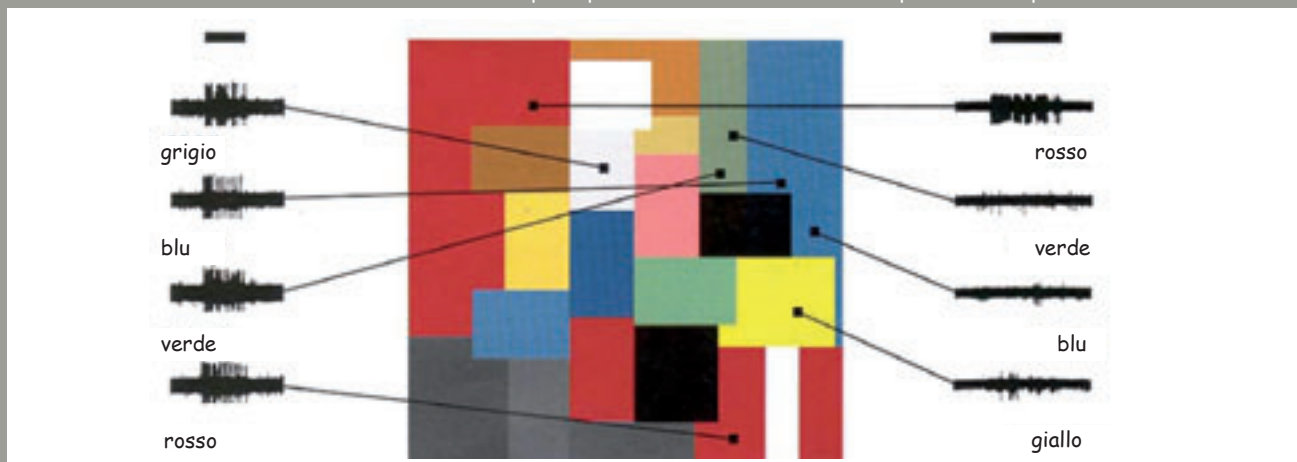
Sorprendentemente, alcuni neuroni **singoli** riescono ad identificare il movimento dei puntini come fa un osservatore, sia esso una scimmia o un essere umano, compiendo una scelta decisionale. La microstimolazione di questi neuroni attraverso l'elettrodo che si usa normalmente per la registrazione può persino influenzare il giudizio della scimmia sullo spostamento relativo. Questo è insolito, poiché un gran numero di neuroni è sensibile alla osservazione del movimento e ci si potrebbe aspettare che la decisione sia basata sull'attività di molti neuroni anziché soltanto di pochi. Le decisioni relative al colore procedono in maniera simile (vedi riquadro *Frontiere della Ricerca*).



Il cubo di Necker è un'immagine percettivamente reversibile. L'immagine sulla retina non cambia, ma il cubo può essere visto con l'angolo in alto a sinistra sia vicino all'osservatore che in profondità. A volte, ma raramente, può essere anche visto come una serie di linee che si incrociano su una superficie piana. Esistono molti tipi di figure reversibili, alcune delle quali sono state utilizzate per esplorare i segnali nervosi che vengono coinvolti quando il cervello visivo prende decisioni su quale configurazione sia dominante in ogni movimento.

## Frontiere della ricerca

Cellule sensibili ai colori. Alcuni neuroni mostrano attività elettriche diverse a seconda della lunghezza d'onda della luce. Alcuni rispondono meglio alle onde lunghe, altri a quelle corte. Si potrebbe pensare che ciò sia sufficiente a percepire i colori, ma non è sempre così. Si paragoni l'attività della cellula a sinistra con quella della cellula a destra. Qual è la differenza? Sotto è riportata una rappresentazione di uno sfondo colorato chiamato Mondrian (dall'artista Peter Mondrian). Può essere illuminato con differenti combinazioni di onde lunghe, medie e corte, così che ogni pannello colorato rifletta esattamente la stessa miscela luminosa: ciò nonostante si continuerebbero a percepire colori diversi a causa della presenza dei pannelli circostanti.



**Sinistra.** La cellula a sinistra, registrata in V1, risponde più o meno allo stesso modo in tutti i casi. Non "percepisce" i colori: semplicemente risponde alle identiche miscele di lunghezze d'onda riflesse da ciascun pannello.

**Destra.** Una vera cellula sensibile ai colori dell'area V4 risponde bene a un'area del Mondrian che viene percepita rossa, ma molto meno agli altri pannelli. La diversità di risposta si verifica anche quando la stessa tripletta di lunghezze d'onda è riflessa da ciascun pannello. V4 può quindi essere la parte del cervello che consente di percepire i colori, anche se alcuni neuroscienziati ritengono che non sia l'unica.

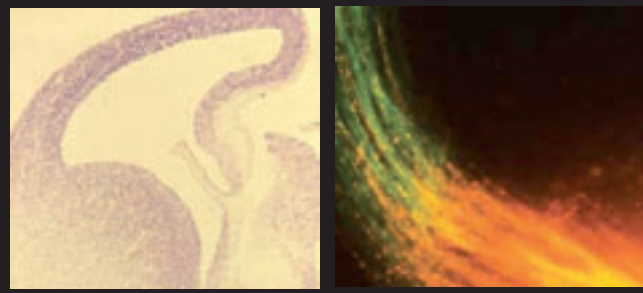
## Vedere per Credere

L'area V5 fa qualcosa di più della sola ricognizione del movimento di uno stimolo visivo, essa registra anche la percezione del movimento. Usando alcuni trucchi visivi per far sembrare che un gruppo di puntini si stia spostando in una direzione muovendo opportunamente i puntini circostanti, fornendo dunque l'illusione del movimento, si osserva che i neuroni corrispondenti all'area dell'illusione inviano segnali differenti se lo spostamento illusorio è percepito verso sinistra o verso destra. Se il movimento è completamente casuale, i neuroni che normalmente preferiscono lo spostamento verso destra si attiveranno un po' di più se l'osservatore riferisce che il movimento casuale dei puntini sembra andare complessivamente verso destra (e viceversa). Le differenze fra le decisioni neuronali di "movimento verso destra" o "verso sinistra" riflettono il giudizio dell'osservatore sulla modalità del moto, non la natura assoluta del moto che viene presentato.

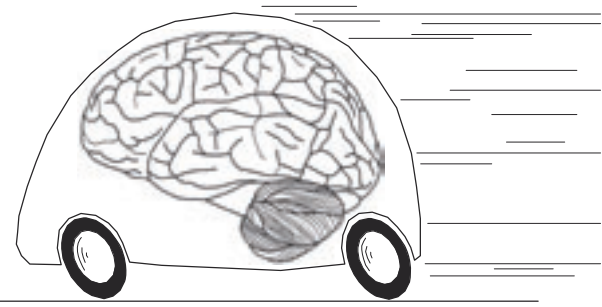
Altri esempi di decisione o indecisione visiva includono le reazioni alla percezione di oggetti ambigui, come il cosiddetto **cubo di Necker** (vedi Figura). Con questo tipo di stimolo, l'osservatore è posto in uno stato forzato di indecisione e fluttua continuamente fra un'interpretazione e l'altra. Un simile conflitto interiore si può sperimentare guardando un gruppo di linee verticali con l'occhio sinistro mentre con l'occhio destro si guardano delle linee orizzontali. La percezione risultante è detta **rivalità binoculare**, poiché l'osservatore riferisce inizialmente di vedere soprattutto linee verticali, poi orizzontali e poi nuovamente verticali. Di nuovo, i neuroni in diverse aree della corteccia visiva reagiscono diversamente quando la percezione dell'osservatore cambia da orizzontale a verticale e viceversa.

Il nostro mondo visibile è affascinante. La luce ci permette di apprezzare il mondo intorno a noi, dai semplici oggetti alle opere d'arte che ci abbagliano ed incantano. Milioni e milioni di neuroni, che vanno dal fotorecettore retinico che risponde ad un puntino luminoso al neurone in area V5 che decide se qualcosa nel mondo visibile si sta muovendo sono coinvolti con diversi ruoli. Tutto ciò avviene apparentemente senza sforzo nel nostro cervello. Non siamo ancora in grado di capire tutto questo, ma i neuroscienziati ci stanno lavorando e progrediscono a grandi passi.

Colin Blakemore ha contribuito alla comprensione di come il sistema visivo si sviluppi, compiendo studi pionieristici con culture cellulari per studiare le interazioni fra porzioni diverse delle vie nervose nel cervello dell'embrione (a sinistra). A destra sono mostrati assoni (colorati in verde) che scendono dalla corteccia verso altre fibre (colorate in arancione) e che "si stringono la mano" prima di salire verso la corteccia.



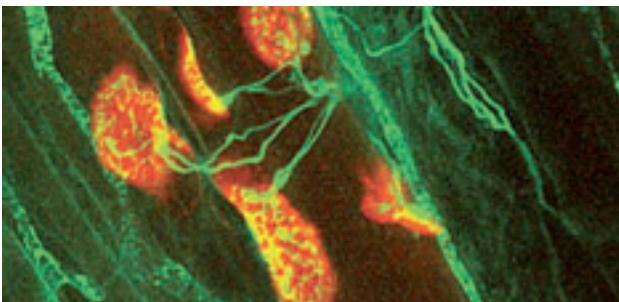
# Movimento



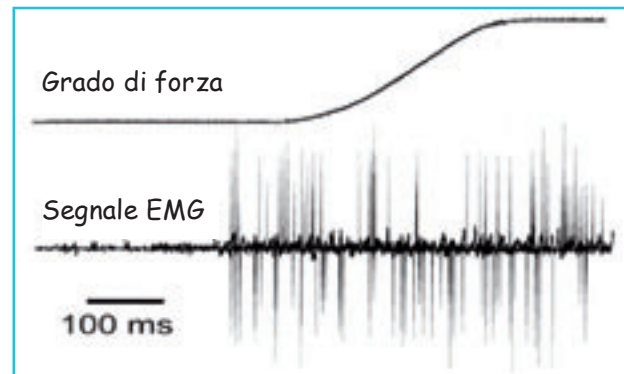
Pensate di afferrare una palla. Può sembrare facile ma, anche per eseguire il movimento più semplice, il cervello deve compiere degli importanti passaggi. Diamo tutto per scontato, ma è necessario una pianificazione: la palla sarà pesante o leggera? Da quale direzione proviene e a quale velocità? Ci vuole coordinazione: come possiamo atteggiare automaticamente le braccia per afferrare e qual è il modo migliore? C'è poi l'esecuzione: le braccia sono al posto giusto e le dita si chiudono nel momento esatto? I neuroscienziati sanno che sono molte le aree cerebrali coinvolte. L'attività neurale in queste aree forma una lunga catena di comandi, una gerarchia motoria, dalla corteccia cerebrale e dai gangli della base fino al cervelletto e al midollo spinale.

## La giunzione neuromuscolare

All'estremo inferiore della gerarchia motoria, nel midollo spinale, centinaia di cellule specializzate, i motoneuroni, aumentano la loro frequenza di scarica. I loro assoni proiettano ai muscoli, dove attivano le fibre muscolari contrattili. I rami terminali degli assoni di ogni motoneurone formano particolari **giunzioni neuromuscolari** con un numero limitato di fibre di ciascun muscolo (vedi Figura sottostante). Ogni potenziale d'azione di un motoneurone causa il rilascio di un neurotrasmettitore dalla terminazione nervosa e genera un potenziale d'azione nella fibra muscolare corrispondente. Ciò provoca il rilascio di ioni  $Ca^{2+}$  dai depositi intracellulari di ogni fibra muscolare che, a sua volta, innesca la contrazione delle fibre stesse, producendo forza e movimento.



Per far contrarre i muscoli, i nervi formano dei contatti specializzati con le singole fibre alla giunzione neuromuscolare. Molteplici fibre nervose si dirigono ad ogni fibra muscolare ma, per la competizione tra i vari neuroni, vengono tutte eliminate tranne una. Questa fibra può allora rilasciare il suo neurotrasmettitore (l'acetilcolina) attivo sui recettori molecolari specializzati della "placca motoria" (colorata in rosso). L'immagine è stata ripresa con un microscopio con focale.



Registrazione dell'attività elettrica di un muscolo (attività elettro-miografica o EMG).

Gli eventi elettrici nei muscoli del braccio possono essere registrati anche attraverso la cute mediante un amplificatore. Questa registrazione elettromiografica (**EMG**) misura il livello di attività in ciascun muscolo (vedi Figura soprastante).

Il midollo spinale gioca un ruolo importante nel controllo muscolare attraverso svariate vie riflesse, tra le quali figurano i riflessi di allontanamento, che ci proteggono dal contatto con oggetti appuntiti o incandescenti, e i riflessi di stiramento, importanti per il mantenimento della postura. Il noto "riflesso rotuleo", di percussione del ginocchio col martelletto è un esempio di riflesso di stiramento alquanto speciale che coinvolge solo due tipi di neuroni: quelli sensitivi che segnalano la lunghezza del muscolo e che sono connessi attraverso sinapsi ai motoneuroni che provocano il movimento. Questi riflessi, unitamente ad altri più complessi, formano i circuiti spinali che organizzano comportamenti più o meno evoluti, come i movimenti automatici degli arti durante il cammino o la corsa, che prevedono una stimolazione ed un'inibizione coordinata dei motoneuroni.

I motoneuroni sono la **via finale comune** diretta ai muscoli che muovono le nostre ossa. Il cervello ha però un grande problema nel controllare l'attività di queste cellule: quali muscoli deve muovere per compiere una data azione, di quanto e in che ordine?

## Il vertice della gerarchia: la corteccia motoria

All'estremità opposta della gerarchia motoria, nella corteccia cerebrale, un enorme numero di calcoli deve essere eseguito, da parecchie decine di migliaia di cellule, per ciascuna componente del movimento. Questi calcoli assicurano che il movimento sia compiuto con abilità e precisione. Tra la corteccia cerebrale e i




Le varie aree cerebrali coinvolte nel controllo del movimento.

motoneuroni del midollo spinale, alcune aree cruciali del tronco encefalico assemblano le informazioni riguardanti gli arti e i muscoli che salgono dal midollo spinale con quelle che discendono dalla corteccia cerebrale.

La **corteccia motoria** è una sottile striscia di tessuto che corre sulla superficie del cervello, proprio al davanti della corteccia somatosensitiva (vedi pag. 12). Qui è rappresentata l'intera immagine corporea: i nervi che causano i movimenti degli arti (attraverso le connessioni con i motoneuroni del midollo spinale) hanno una distribuzione topografica. Utilizzando un elettrodo di registrazione, in questa zona di corteccia si possono trovare neuroni che scaricano a circa 100 millisecondi prima di trasmettere l'impulso ai muscoli. Ciò che viene codificato nella corteccia motoria è da tempo oggetto di dibattito: le cellule corticali codificano le azioni che una persona intende compiere o inviano semplicemente impulsi ai singoli muscoli che debbono essere contratti per eseguire l'azione? La risposta è in realtà molto diversa: i singoli neuroni non soddisfanno nessuna delle due ipotesi. Esiste invece un **codice di popolazione** in cui le azioni vengono specificate dalla scarica di un insieme di neuroni.

Davanti alla corteccia motoria sono situate le aree premotorie implicate nella pianificazione delle azioni, nella preparazione dei circuiti spinali e nell'elaborazione dei processi che stabiliscono una connessione tra l'osservazione di un movimento e la comprensione di un gesto. Tra le nuove scoperte va annoverata quella dei **neuroni specchio** che, nella scimmia, si attivano sia quando l'animale vede sia quando esegue un movimento di una mano. I neuroni specchio sono importanti sia nell'imitazione che nella comprensione delle azioni. Dietro la corteccia motoria, nella corteccia parietale, numerose altre aree sono sede della rappresentazione spaziale del corpo e degli stimoli visivi e uditivi provenienti dall'ambiente. Esse sembrano avere una mappa di dove si trovano i nostri arti e di dove siano posti gli stimoli interessanti. Un danno di queste aree,



Un esperimento sul movimento

Chi ti muove? Fai questa prova con un amico. Solleva con il palmo della mano destra un libro abbastanza pesante. Solleva poi il libro dalla mano destra con la sinistra. L'obiettivo è tenere ferma la mano destra! Sembrerebbe facile. Ora prova di nuovo, tenendo la mano immobile, mentre il tuo amico solleva il libro dal tuo palmo. In pochi vi riescono. Non preoccuparti, occorrono molte prove per riuscire anche solo ad avvicinarsi al risultato conseguito quando hai eseguito l'esperimento da solo.

L'esperimento dimostra che le aree sensorimotorie del tuo cervello conoscono meglio ciò che fai interamente da solo rispetto a ciò che apprendi quando sono altri ad attivare il tuo movimento.



come ad esempio dopo un ictus, può provocare l'incapacità di afferrare un oggetto o persino la negligenza di una parte dell'ambiente circostante. I pazienti affetti da **negligenza parietale** non vedono gli oggetti posti da un lato (spesso alla propria sinistra) e a volte ignorano persino la parte sinistra del proprio corpo.

## I gangli della base

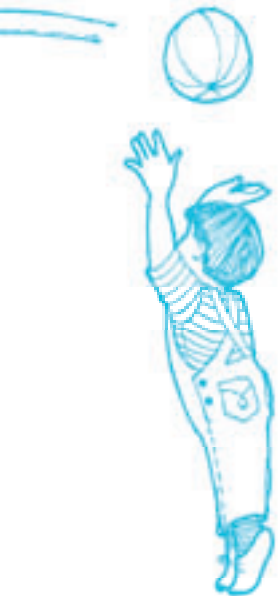
I **gangli della base** sono un insieme di aree interconnesse situate nella profondità degli emisferi cerebrali. Esse sono cruciali per dare l'avvio al movimento, anche se non è per nulla chiaro come

"...I neuroni specchio saranno per la psicologia ciò che il DNA è stato per la biologia: forniranno una cornice unificatrice per consentire la spiegazione delle facoltà mentali che sono finora rimaste inaccessibili alla sperimentazione. Essi costituiscono il grande balzo in avanti nell'evoluzione del cervello dei primati". V.S. Ramachandran

esse agiscono in questo senso. I gangli della base sembrano agire come una sorta di filtro, che seleziona le informazioni fra l'enorme numero di impulsi che riceve dalla metà anteriore della corteccia (dalle aree sensitive, motorie, prefrontali e limbiche). Gli impulsi in uscita dai gangli della base tornano alle aree motorie corticali.

Un disturbo del movimento molto diffuso, il **morbo di Parkinson**, è caratterizzato da tremore e difficoltà ad iniziare il movimento, come se il filtro selettivo dei gangli della base fosse bloccato. Il problema consiste nella degenerazione dei neuroni nell'area cerebrale detta **substantia nigra** (perché appare nera) i cui lunghi assoni efferenti rilasciano il neurotrasmettitore **dopamina** a livello dei gangli della base (vedi il riquadro *Frontiere della ricerca*). L'esatta distribuzione degli assoni dopaminici sui neuroni dei gangli della base è molto intricata, il che suggerisce una complessa interazione fra vari neurotrasmettitori. La terapia farmacologica con L-Dopa, che il cervello converte in dopamina, ripristina i livelli del neurotrasmettitore e consente di nuovo il movimento (vedi Capitolo 16).

I gangli della base sono ritenuti importanti anche per l'apprendimento motorio, consentendo la scelta di azioni che portano ad una gratificazione.

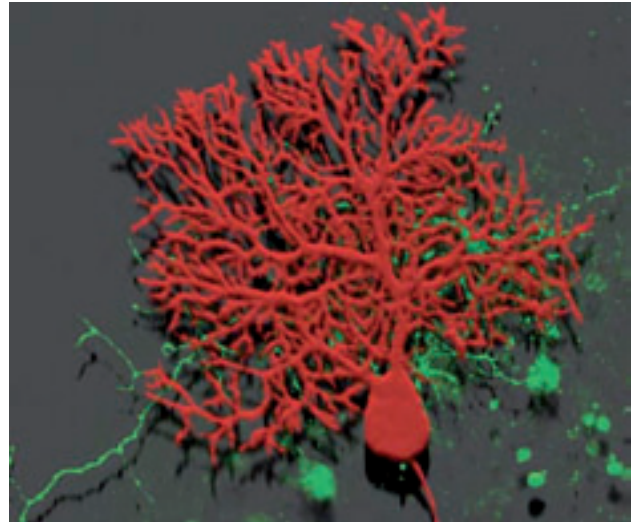


## Il cervelletto

Il **cervelletto** è cruciale per i movimenti abili e coerenti. È una splendida macchina neuronale la cui intricata architettura cellulare è stata mappata con gran precisione. Come i gangli della base, è strettamente collegato con le aree corticali deputate al controllo motorio, ma anche con le strutture del tronco encefalico. Un danno al cervelletto porta a movimenti poco coordinati, perdita di equilibrio, parola abburattata e difficoltà cognitive. Vi sembra familiare? L'alcol ha un effetto notevole sul cervelletto.

Il cervelletto è fondamentale anche per l'apprendimento motorio e per l'adattamento. Quasi tutte le azioni volontarie si fondano su un fine controllo dei circuiti motori e il cervelletto provvede al loro aggiustamento ottimale, come ad esempio alla loro temporizzazione. La sua struttura corticale è molto regolare e sembra essersi evoluta per coordinare le varie informazioni provenienti dalle aree sensitive, motorie, spinali e del tronco. L'acquisizione di abilità motorie dipende da un meccanismo di apprendimento cellulare detto depressione a lungo termine (LTD) che riduce la forza di alcune connessioni sinaptiche (vedi il capitolo Plasticità). Esistono numerose teorie sul funzionamento del cervelletto: molte ritengono che generi un "modello" di come funziona il sistema motorio, una sorta di realtà virtuale del nostro corpo dentro la nostra testa. Il modello è costruito utilizzando la plasticità sinaptica che è intrinseca nelle sue intricate reti. Ora provate ad afferrare nuovamente la palla e capirete come tutti i livelli della gerarchia motoria sono coinvolti in questo gesto: dalla pianificazione dell'azione in rapporto al bersaglio visivo, alla programmazione dei movimenti degli arti, fino agli aggiustamenti posturali riflessi delle braccia.

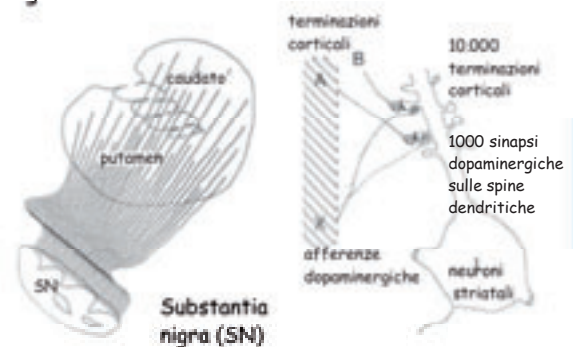
A tutti questi stadi è necessario integrare le informazioni sensitive nel flusso di segnali diretti ai muscoli.



Una cellula di Purkinje del cervelletto che mostra l'estesa 'ramificazione' del suo albero dendritico. Essa serve per ricevere la miriade di impulsi necessari per la precisa ed abile pianificazione dei movimenti che stiamo imparando.

## Frontiere della ricerca

### Gangli della base



La chimica dell'azione e del comportamento coinvolge anche il neurotrasmettitore dopamina, rilasciato dai neuroni dei gangli della base, dove agisce sui recettori metabotropici (Capitolo 3) sia come stimolo all'azione che come segnale di ricompensa dopo un'azione adeguata. Una scoperta interessante è che il rilascio di dopamina è maggiore quando la ricompensa è inattesa, ovvero i neuroni dopaminergici scaricano di più durante l'apprendimento, quando è utile dare un rinforzo al sistema motorio per aver trasmesso il giusto segnale. I movimenti possono venire allora collegati in sequenza tramite il rilascio in successione di scariche di dopamina. In seguito, quando le sequenze motorie divengono abituali, il sistema funziona liberamente senza il compenso della dopamina. A questo punto, se i movimenti sono stati ben temporizzati, entra in gioco il cervelletto.

# Sviluppo del Sistema Nervoso



La struttura di base del cervello è teoricamente identica in ciascuna persona e apparentemente simile in tutti i mammiferi. E' in gran parte geneticamente determinata ma i fini dettagli delle sue connessioni sono influenzati dall'attività elettrica cerebrale, soprattutto nei primi momenti di vita. La sua complessità è tale che siamo ancora molto distanti dal comprendere appieno lo sviluppo del cervello anche se, in epoca recente, chiari indizi sono emersi a seguito della rivoluzione genetica.

## Prendi un uovo fertilizzato e segui le istruzioni

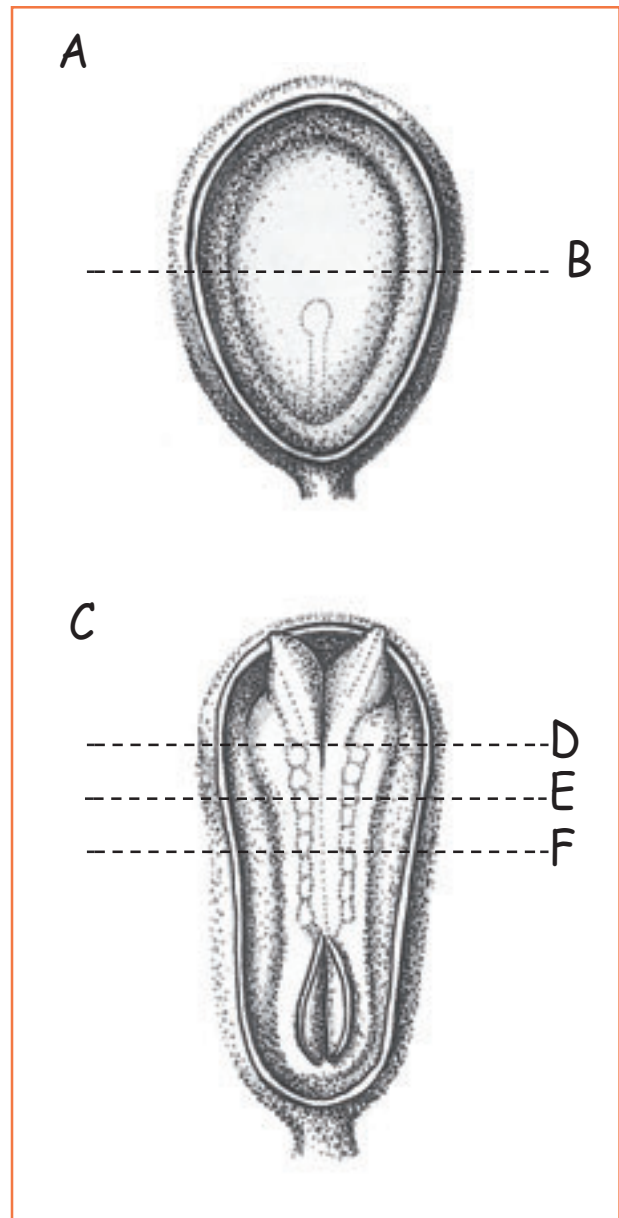
Il corpo umano e il cervello si sviluppano da un'unica cellula, l'uovo fertilizzato. Ma come accade? Il principio cardine della biologia evolutiva è che il **genoma è un insieme di istruzioni** per creare gli organi del corpo, non una carta copiativa. Il genoma è composta da circa 40.000 geni che orchestrano tale processo. Portare a termine queste istruzioni è un po' come l'arte cinese di piegare la carta, dove un numero limitato di modi di piegatura produce una struttura che potrebbe essere rappresentata solo da molti disegni. A partire dall'embrione, un numero relativamente piccolo di istruzioni genetiche è in grado di produrre un'enorme varietà di cellule e connessioni cerebrali durante lo sviluppo.

Sorprendentemente, condividiamo molti dei nostri geni con il moscerino della frutta, la **Drosophila**. E' proprio grazie agli studi sul moscerino della frutta che è stata individuata la maggior parte dei geni fondamentali per lo sviluppo del sistema nervoso dell'uomo. I neuroscienziati che studiano lo sviluppo cerebrale esaminano molti animali (**pesce zebra, rana, pulcino e topo**) ciascuno dei quali offre dei vantaggi nell'esame di particolari eventi molecolari o cellulari. L'embrione di pesce zebra è trasparente e consente di osservare al microscopio ogni sua cellula durante lo sviluppo. Il topo si riproduce in fretta e il suo genoma è stato quasi del tutto mappato e sequenziato. Pulcini e rane sono meno utili ma i loro grandi embrioni permettono manipolazioni microchirurgiche per esaminare cosa succede quando alcune cellule migrano in posizioni anomale.

## Primi passi...

Il primo passo nello sviluppo cerebrale è la divisione cellulare. Un altro punto chiave è la differenziazione cellulare, quando le singole cellule smettono di dividersi ed assumono caratteristiche specifiche come quelle dei neuroni o delle cellule gliali. La differenziazione causa una riorganizzazione spaziale. Diversi tipi di neuroni migrano in diverse sedi in un processo detto di formazione della trama.

Il primo evento saliente nella formazione della trama avviene durante la terza settimana della gestazione umana, quando l'embrione è formato solo da un doppio



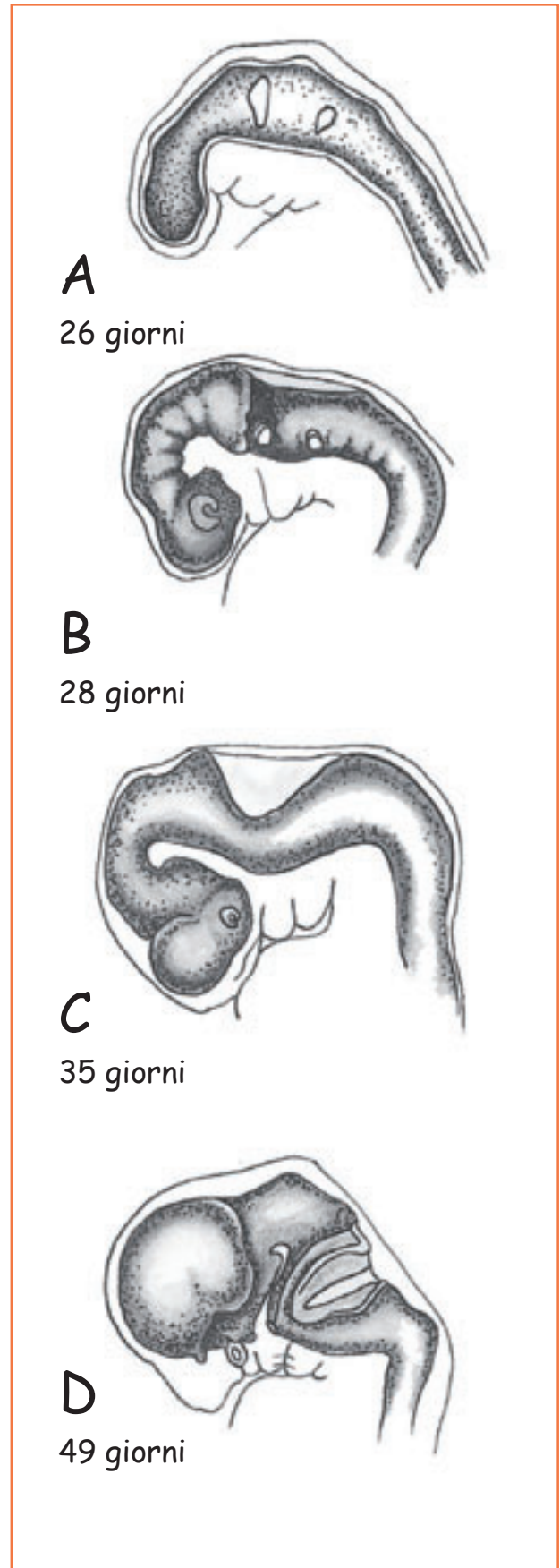
La placca neurale si ripiega nel tubo neurale. A. Un embrione umano a 3 settimane dal concepimento. B. La placca neurale forma la superficie superiore (dorsale) dell'embrione. C. Pochi giorni dopo, si sviluppano le ampie pliche frontali (anteriori). La placca neurale rimane aperta ad entrambe le estremità ma si chiude nel mezzo. D, E, F. Vari livelli dell'asse cranio-caudale che mostrano i diversi stadi di chiusura del tubo neurale.



foglietto di cellule in divisione. Un gruppetto di cellule sulla superficie superiore del doppio foglio contiene le istruzioni per formare l'intero cervello e il midollo spinale. Queste cellule compongono una struttura a forma di racchetta da tennis detta **placca neurale**, la cui parte anteriore darà origine al cervello mentre la parte posteriore diverrà il midollo spinale. I segnali che dirigono queste cellule provengono dal foglietto sottostante che darà origine allo scheletro e ai muscoli assiali dell'embrione. Le diverse regioni esprimono diversi insiemi di geni che determinano lo sviluppo delle varie aree cerebrali, il telencefalo, il mesencefalo e il romboencefalo, con distinte funzioni e diversa architettura cellulare.

### Si continua arrotolandosi

Una settimana dopo, la placca neurale si arrotola in forma di tubo, si approfonda e viene avvolta da quella che sarà la futura epidermide. Nelle settimane seguenti si verificano ulteriori profondi cambiamenti compresi mutamenti di forma, divisioni, migrazioni e adesioni cellulari. Il tubo neurale, ad esempio, si piega fino a che la regione cefalica si trova ad angolo retto rispetto a quella del tronco. Questo rimodellamento prosegue a



La morfogenesi del cervello umano fra (A) 4 settimane e (D) 7 settimane dopo il concepimento. Le diverse regioni si espandono e si formano varie pliche lungo l'asse cranio-caudale.

livelli sempre più raffinati, fino a conferire un' **identità individuale** ai nuovi neuroni. Le cose possono però andar male. Una mancata chiusura del tubo neurale causa la **spina bifida**, una condizione solitamente limitata al tratto finale del midollo spinale che, benché invalidante, non costituisce un rischio per la vita. D'altro canto, la mancata chiusura del tratto craniale può esitare nella completa mancanza di un cervello, una condizione nota come **anencefalia**.

## Impara il tuo posto nella vita

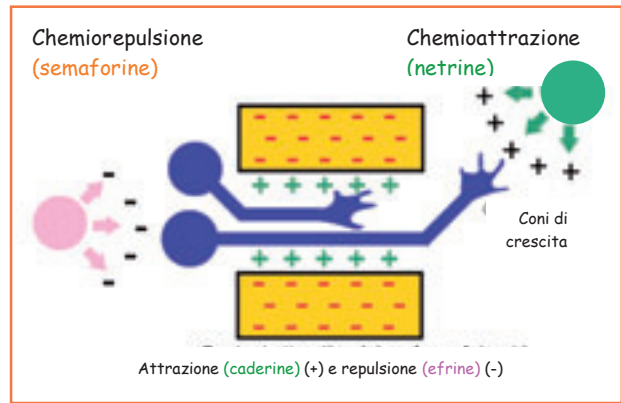
Il principio sottostante la formazione della trama è che le cellule imparano la loro posizione rispetto agli assi principali del sistema nervoso: antero-posteriore e supero-inferiore. Di fatto, ogni cellula calcola la propria posizione rispetto a queste coordinate ortogonali come chi legge una mappa desume la propria posizione misurandone la distanza da punti definiti. Come ciò avvenga a livello molecolare è dovuto al fatto che l'embrione costruisce, nel tubo neurale, un numero di regioni **polarizzate** che secernono molecole che fungono da segnale. Queste molecole diffondono poi lontano dalla sorgente a formare un **gradiente** di concentrazione che dipende dalla distanza. Un esempio di questo meccanismo posizione-dipendente è dato dall'asse supero-inferiore (dorsoventrale) del midollo spinale. La parte inferiore del tubo neurale esprime una proteina dal nome fantasioso, **porcospino veloce (sonic hedgehog)**, che va lontano dal pavimento della placca e agisce sulle cellule dell'asse dorsoventrale in dipendenza della loro distanza. Quando la placca si chiude, il porcospino veloce induce l'espressione di un gene che codifica un particolare tipo di interneurone. Più in là, la diminuita concentrazione di porcospino veloce induce l'espressione di un altro gene che codifica per i motoneuroni.

## Resta dove sei o sappi dove vai

Una volta che un neurone ha acquisito la sua identità individuale e smette di dividersi, estende il suo assone tramite un'estremità allargata detta **cono di crescita**. Come un'abile guida alpina, il cono di crescita è specializzato per districarsi tra i vari tessuti utilizzando le sue capacità per scegliere il sentiero più favorevole. Così facendo, trascina l'assone dietro di sé, come un cane con un guinzaglio estensibile. Una volta raggiunto il bersaglio, il cono di crescita perde la sua capacità di movimento e forma una **sinapsi**. La **guida assonale** è un formidabile mezzo di navigazione, accurato per brevi e lunghe distanze, ma è anche un processo unitario che non solo seleziona con grande precisione la cellula bersaglio ma, per giungere ad essa è in grado di districarsi attraverso altri coni di crescita diretti verso bersagli diversi. Lungo il percorso, apposite tracce che attraggono (+) o respingono (-) i coni di crescita, li aiutano a trovare la via, anche se i meccanismi molecolari responsabili della regolazione dell'espressione di queste tracce sono ancora poco conosciuti.

## Scolpiti dall'attività elettrica

Benché un alto grado di precisione nella disposizione spaziale e nella connettività neurale sia dovuto a fattori estrinseci, la connessione più tardiva di alcune parti del sistema nervoso è soggetta ad un **riassetto attività-dipendente**, come nella potatura degli assoni e nella morte neurale. Questi processi potrebbero apparire degli sprechi, ma non è possibile né desiderabile formare un cervello completo e perfetto solo costruendo. Si dice che l'evoluzione sia "una manipolatrice" - ma è anche una scultrice. Ad esempio,



Vari tipi di tracce guida disponibili per i neuroni (in blu) quando espandono i loro assoni e i coni di crescita (con le punte dal lato craniale). Sia le tracce vicine che quelle distanti possono attirare (+) o respingere (-) i coni di crescita. Sono illustrati alcuni esempi di molecole traccia.

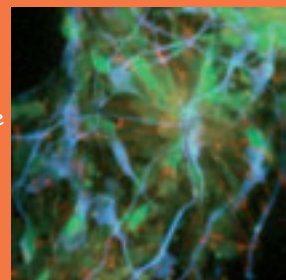
una mappatura punto a punto tra i neuroni visivi e il cervello, indispensabile per la visione nitida, è in parte raggiunta per l'influenza dell'**attività elettrica** della retina. Un numero inizialmente esuberante di connessioni viene scolpito durante un **periodo critico**, dopo il quale la struttura di base del sistema visivo si completa, che corrisponde a circa otto settimane di età nelle scimmie e forse a un anno nell'uomo. Una domanda interessante è se un programma di sviluppo così precoce possa essere riattivato in caso di perdita neurale patologica (come nella malattia di Alzheimer o di Parkinson) o di un danno midollare che provochi una paralisi. In quest'ultimo caso, gli assoni possono essere stimolati alla ricrescita ma rimane ancora da chiarire come far sì che si riconnettano in modo appropriato.

## La rivoluzione genomica

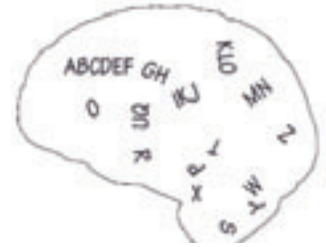
Stiamo rapidamente costituendo un catalogo completo dei geni necessari per costruire un cervello. Grazie al potere prodigioso dei metodi di biologia molecolare, siamo in grado di provare le funzioni dei geni modulando la loro espressione, dove e quando vogliamo nel corso dello sviluppo. Il maggior impegno è ora quello di scoprire la gerarchia del controllo genetico che converte un foglietto di cellule in un cervello funzionante. E' questa una delle grandi sfide delle neuroscienze.

## Frontiere della ricerca

Le cellule staminali sono cellule che possono mutare in qualsiasi altro tipo di cellula. Alcune di esse, le cellule staminali embrionali, proliferano nei primissimi stadi dello sviluppo. Altre si trovano nel midollo osseo e nel cordone ombelicale che unisce il bambino alla madre. I neuroscienziati stanno cercando di scoprire se le cellule staminali possano essere utilizzate per riparare i neuroni danneggiati nel cervello adulto. La maggior parte degli esperimenti viene attualmente condotta su animali, ma la speranza è quella di potere, in futuro, riparare aree cerebrali danneggiate da malattie come il morbo di Parkinson.



# Dislessia

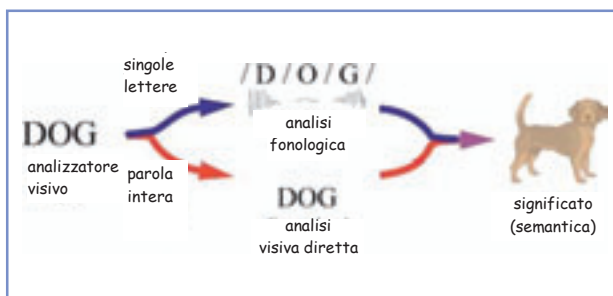


Vi ricordate quanto è stato difficile imparare a leggere? Al contrario della capacità di parlare, le cui origini sono evolutivamente antichissime, la lettura e la scrittura sono relativamente recenti. Migliaia di anni fa, diverse società umane in diverse parti del mondo compresero che migliaia di parole potevano essere formate da un ristretto numero di fonemi (nella lingua italiana sono 30) e che questi potevano essere rappresentati da un numero ancor più piccolo di grafemi. Imparare questi simboli richiede tempo, ed alcuni studenti incontrano notevoli difficoltà. Questo non è dovuto a mancanza di intelligenza, ma al fatto che il cervello trova difficile impraticarsi nella lettura. Più di una persona su dieci può essersi trovata in questa condizione, conosciuta oggi con il termine neurologico di dislessia evolutiva.

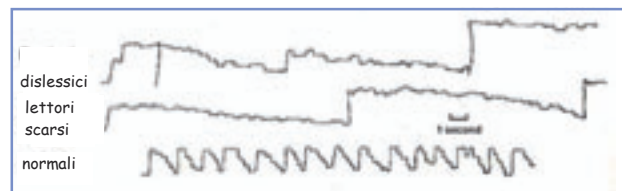
La dislessia è molto comune. I bambini che ne soffrono non riescono a capire il perché trovino difficoltà di lettura sebbene siano altrettanto intelligenti dei loro compagni e ne provano sconforto. Molti perdono la fiducia in se stessi, tanto da divenire frustrati, ribelli, aggressivi e persino delinquenti. In molti casi però i dislessici mostrano notevoli doti in altri ambiti (sport, scienza, aritmetica, attività commerciali o artistiche) purché i problemi con la lettura non abbiano causato loro la perdita dell'autostima. Capire le basi biologiche della dislessia non è dunque importante di per sé, ma è anche utile a prevenire condizioni di infelicità.

## Imparare a leggere

La lettura dipende dall'abilità di riconoscere i grafemi nel loro giusto ordine (l'ortografia della lingua che il bambino sta imparando) e di ascoltare i fonemi nel loro ordine corretto. Tali abilità presuppongono la capacità di ricavare la struttura fonemica, che consente di tradurre i simboli nei suoni corrispondenti. La maggior parte dei dislessici, tuttavia, è lenta ed imprecisa nell'analizzare le caratteristiche ortografiche e fonologiche delle parole. L'abilità nel mettere in sequenza parole e suoni in maniera accurata dipende da meccanismi sia visivi che uditivi.

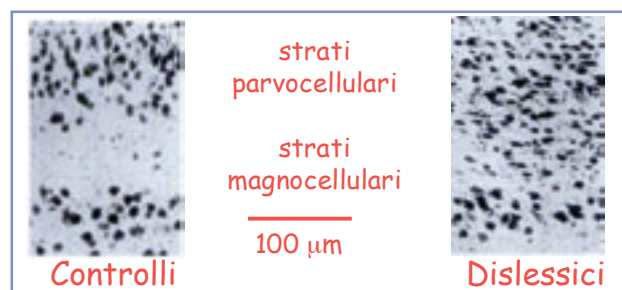


Per le parole inconsuete (e tutte lo sono quando si inizia a leggere), le lettere devono essere prima identificate e poi messe nel giusto ordine. Questo processo non è così semplice come sembra, perché gli occhi fanno piccoli movimenti di inseguimento passando da una lettera alla successiva. Le singole lettere vengono identificate istante per istante quando l'occhio le fissa, ma la loro sequenza è determinata dal movimento dell'occhio quando ciascuna lettera viene guardata. Quello che l'occhio vede fissando deve essere integrato con i segnali provenienti dai movimenti oculari; molti dislessici hanno problemi proprio con questa integrazione visuomotoria.



Movimenti oculari durante la lettura. I movimenti alto-basso del tracciato corrispondono a sinistra-destra.

Il controllo visivo dell'oculomozione è governato da una rete di neuroni di grandi dimensioni nota come **sistema magnocellulare** (magno = grande). Questa rete, che si dipana dalla retina attraverso la corteccia cerebrale e il cervelletto fino ai motoneuroni dei muscoli oculari, è specializzata nel rispondere in modo particolare agli stimoli che si muovono ed è quindi importante per seguire un bersaglio in movimento. Una caratteristica importante di questo sistema è quella di generare segnali motori durante la lettura, quando gli occhi scorrono sulle lettere che dovrebbero invece fissare. Questo **segnale di errore del movimento** è rinviato al sistema dell'oculomozione per riportare gli occhi sul bersaglio. Un ruolo cruciale nella fissazione di ogni lettera successiva è svolto dal sistema magnocellulare, che ne determina quindi la sequenza.



Preparati istologici del nucleo genicolato laterale mostrano la disposizione regolare delle cellule parvo e magnocellulari in un soggetto normale e irregolare in uno dislessico.

I neuroscienziati hanno scoperto che il sistema visivo magnocellulare è parzialmente inefficiente in molti dislessici. Ciò risulta dall'osservazione diretta del tessuto cerebrale (vedi Figura); la sensibilità del sistema visuomotorio nei dislessici è inoltre inferiore a quella dei soggetti che leggono normalmente e le risposte elettriche cerebrali agli stimoli motori sono anomale. Le neuroimmagini hanno poi rivelato alterati schemi di attivazione funzionale nelle aree deputate alla visione del movimento (vedi Capitolo 15). Nei dislessici il controllo oculare è meno efficiente; spesso essi lamentano che le lettere sembrano spostarsi quando provano a leggere. Questa confusione visiva è probabilmente dovuta al fallimento da parte del sistema magnocellulare di stabilizzare gli occhi come avviene invece nei buoni lettori.

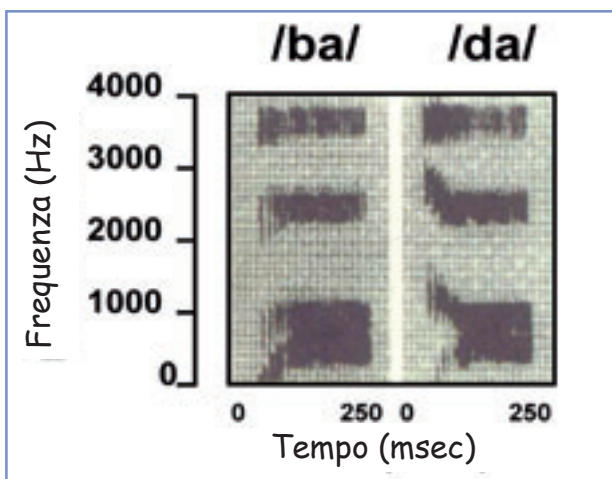
## Mettere i suoni nel giusto ordine

Molti dislessici hanno anche problemi nel mettere i fonemi nel loro giusto ordine e tendono a sbagliarne la pronuncia (ad esempio, "talovo" anziché "tavolo") e non sono bravi negli scioglilingua. Quando leggono sono più lenti e meno accurati nel tradurre le lettere nei corrispondenti fonemi. Le loro difficoltà fonologiche, come quelle visive, sono probabilmente radicate in una ridotta capacità delle facoltà uditive di base.

Noi distinguiamo la pronuncia delle lettere (ovvero i **fonemi**), individuandone le sottili differenze nella frequenza e nell'intensità del suono che li caratterizza. La distinzione di queste modulazioni acustiche è resa possibile da un sistema di grandi neuroni uditivi che rilevano i cambiamenti di frequenza e di intensità dei suoni. Vi è una crescente evidenza del fatto che questi neuroni non si sviluppano nei dislessici tanto quanto nei buoni lettori e che i confini che separano fonemi simili, come "b" e "d", sono più difficili da distinguere per loro (vedi Figura).

Molti dislessici mostrano uno sviluppo ridotto di alcune cellule cerebrali, che va oltre le difficoltà visive ed uditive che hanno nella lettura. Si tratta di neuroni che formano reti estese a tutto il cervello e che sono specializzate nel rilevare le variazioni temporali. Tutte le cellule hanno le stesse molecole di superficie che riconoscono e creano connessioni con altre cellule ma che possono, al contempo, renderle vulnerabili all'attacco di anticorpi.

Il sistema magnocellulare fornisce un cospicuo flusso di informazioni al cervelletto (vedi Capitolo 7). Alcuni dislessici sono piuttosto maldestri e la loro grafia è



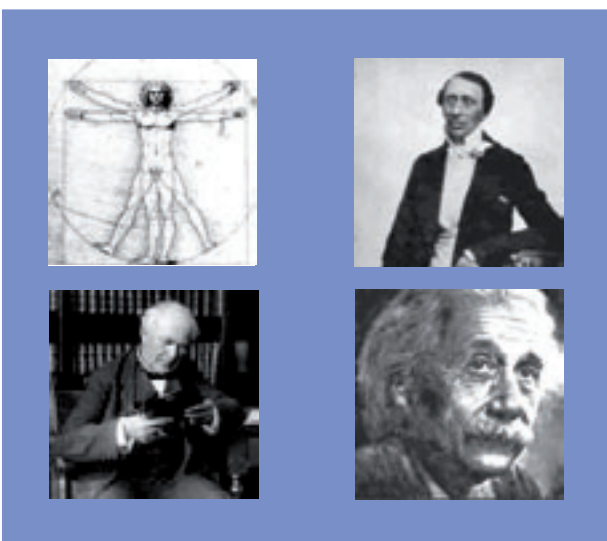
spesso imprecisa. Le neuroimmagini (vedi pag. 41) e gli studi del metabolismo cerebellare indicano che la sua funzione può essere ridotta nei dislessici, e ciò potrebbe essere alla base delle difficoltà di scrittura. Alcuni neuroscienziati ritengono che il cervelletto sia coinvolto non solo nell'esecuzione dei movimenti utili nella scrittura e nella verbalizzazione, ma persino in alcuni aspetti della programmazione cognitiva. Se tale ipotesi fosse corretta, le disfunzioni del cervelletto potrebbero condizionare la capacità di imparare a leggere, scrivere e parlare.

## Che cosa si può fare?

In base alle diverse ipotesi eziologiche, esistono vari trattamenti per la dislessia. Alcuni si fondano sull'ipotesi magnocellulare, ma altri distinguono diverse forme di dislessia, note come superficiale o profonda, che richiedono forme di trattamento diverse. Tutti i trattamenti si basano però sulla diagnosi precoce.

Non sempre gli scienziati sono concordi e quale sia il miglior trattamento per la dislessia costituisce uno dei punti di tale disaccordo. Recentemente è stato ipotizzato che sia un problema di percezione uditiva a spingere alcuni dislessici ad apprendere i fonemi in modo sbagliato, usando i normali meccanismi di plasticità cerebrale. Si pensa che sia possibile correggere i bambini incoraggiandoli a giocare con giochi elettronici dai suoni così rallentati da rendere più chiara la separazione fra i fonemi. I suoni possono poi venire gradualmente accelerati. Si ritiene che questo metodo sia molto efficace, ma sono ancora in corso studi indipendenti. Ciò che è interessante di questa idea dal punto di vista scientifico è che i processi di un cervello assolutamente normale interagiscano con un'anomalia genetica precoce provocando un effetto esagerato. Si tratta di un esempio calzante di interazione fra geni e ambiente.

È importante sottolineare che i dislessici possono avere capacità persino migliori dei buoni lettori in compiti percettivi quali la discriminazione dei colori e nella percezione globale, non frammentata, delle forme. Questo fornisce una possibile spiegazione del perché molti dislessici siano più inclini a fare associazioni a largo raggio, anche del tutto inattese, e possiedano generalmente un "pensiero olistico". Basti ricordare che **Leonardo da Vinci**, **Hans Christian Andersen**, **Edison**, **Einstein** e molti altri artisti ed inventori creativi erano dislessici.



# Plasticità neurale



Nel corso della nostra vita, il nostro cervello si modifica continuamente. Questa capacità di modificazione è detta plasticità, in analogia con i modelli di plastilina le cui componenti interne possono venire continuamente rimodellate. Non il cervello nella sua totalità, ma i singoli neuroni possono venire modificati per diversi motivi: durante lo sviluppo in età giovanile, in risposta ad un trauma e durante l'apprendimento. Esistono vari meccanismi di plasticità, il più importante dei quali è la plasticità sinaptica, ovvero la possibilità dei neuroni di modificare la loro capacità di comunicare l'uno con l'altro.

## Plasmare il nostro futuro

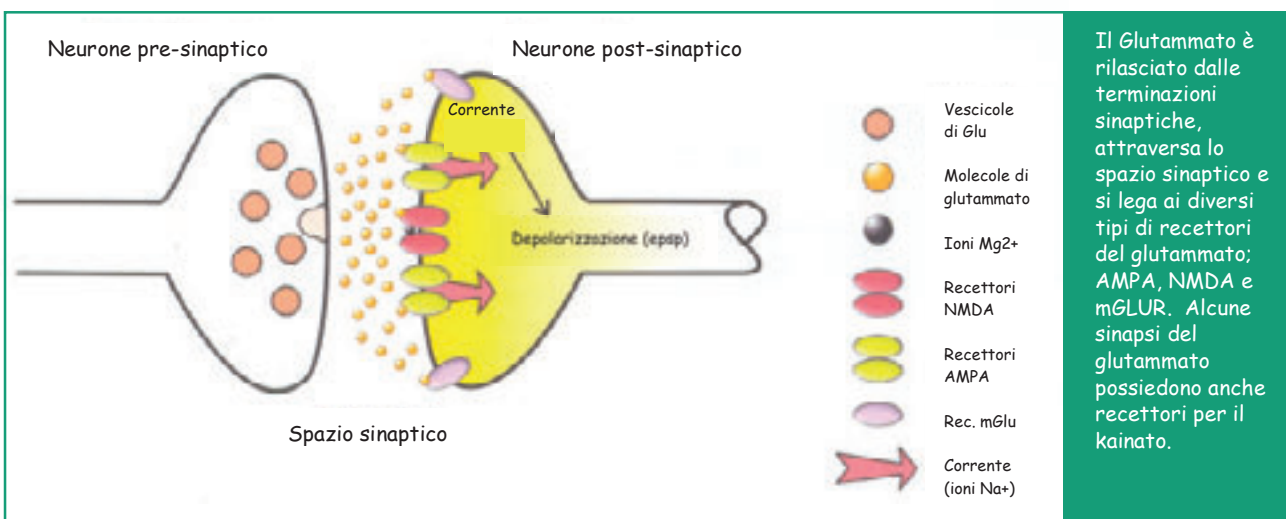
Come abbiamo visto nel precedente capitolo, le connessioni fra neuroni nei primi anni di vita necessitano di una fine regolazione. Quando interagiamo con l'ambiente, le connessioni sinaptiche iniziano a cambiare: ne vengono create alcune nuove, quelle utili vengono rafforzate mentre quelle usate di rado si indeboliscono fino anche a scomparire. Le sinapsi attive e quelle che si modificano attivamente vengono mantenute, le altre vengono potate. Il principio secondo cui plasmiamo il futuro del nostro cervello è una sorta di **se non lo usi lo perdi**.

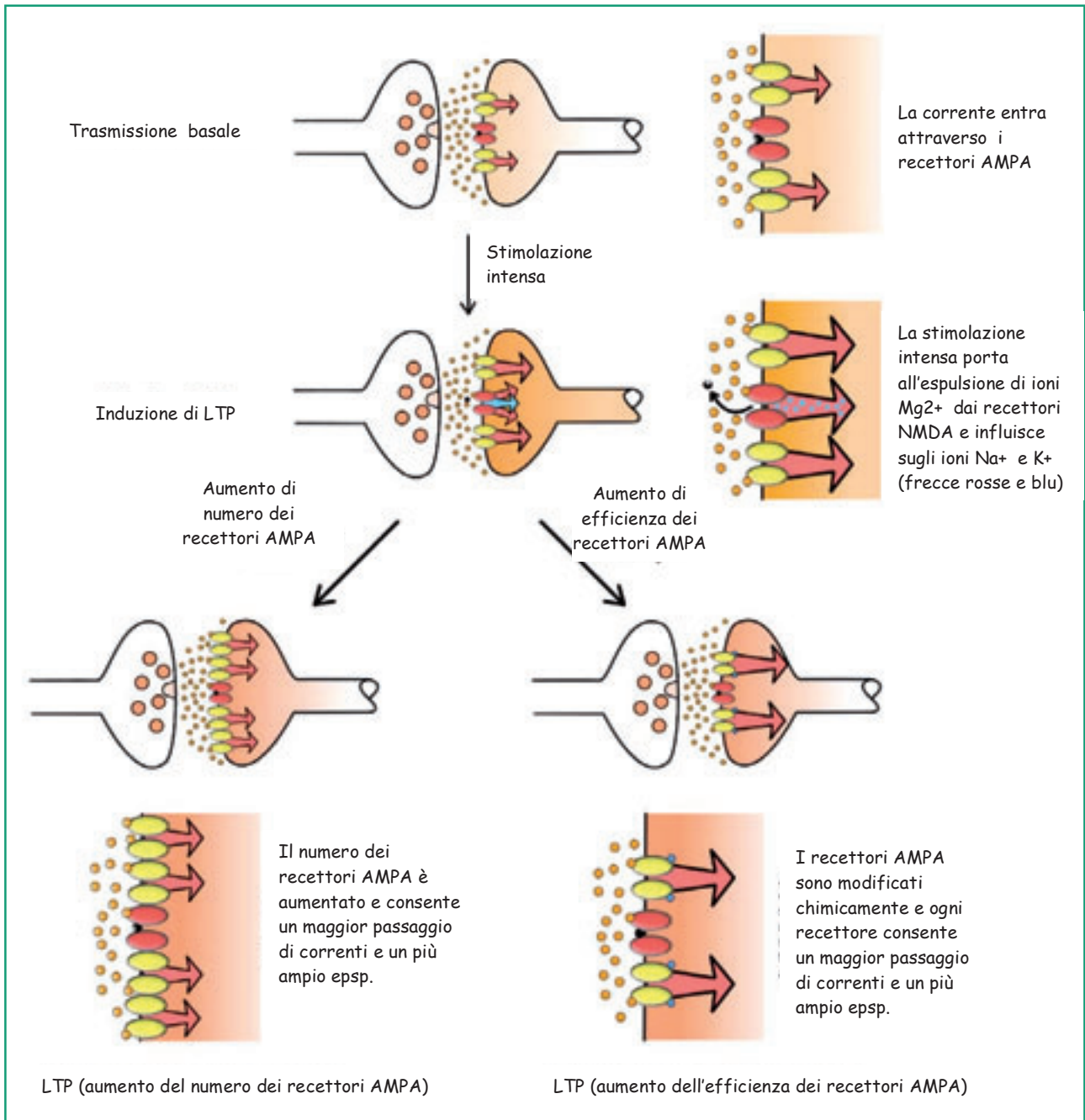
La trasmissione sinaptica presuppone il rilascio di un neurotrasmettitore chimico che attiva specifiche molecole proteiche dette recettori. La normale risposta elettrica al rilascio del neurotrasmettitore è la misura della **forza sinaptica**. Essa può variare e il cambiamento può durare pochi secondi, alcuni minuti o persino tutta la vita. I neuroscienziati sono particolarmente interessati ai cambiamenti di lunga durata della forza sinaptica che possono essere causati da brevi periodi di attività neuronale, e principalmente da due processi detti **potenziamento a lungo termine (LTP)**, che aumenta la forza sinaptica, e **depressione a lungo termine (LTD)**, che la diminuisce.

## Il sapore della plasticità

Il glutammato è un amminoacido presente in molti organi utilizzato per la costruzione delle proteine. E' anche conosciuto come un esaltatore del sapore con il nome di monoglutammato di sodio. E' inoltre il neurotrasmettitore attivo nelle sinapsi più plastiche del nostro cervello, ovvero quelle che manifestano LTP e LTD. I recettori per il glutammato, che si trovano soprattutto sul versante post-sinaptico, sono presenti in quattro varietà: tre sono recettori ionotropici detti **AMPA, NMDA e kainato**. Il quarto tipo è metabotropico ed è detto **mGluR**. Benché tutti rispondano allo stesso neurotrasmettitore, hanno però funzioni molto diverse. I recettori ionotropici usano i canali ionici per generare un potenziale post-sinaptico eccitatorio (epsp) mentre i recettori metabotropici, modulano la dimensione e la natura della loro risposta, come avviene nelle attività neuromodulatrici precedentemente descritte (pag. 8). Tutti i tipi rivestono importanza per la plasticità sinaptica, ma i recettori AMPA e NMDA sono quelli meglio conosciuti e che vengono spesso ritenuti come responsabili della **memoria molecolare**. Molte delle nostre conoscenze sono state rese possibili dai lavori pionieristici volti alla sintesi di nuovi farmaci in grado di agire su questi recettori per modificarne l'attività (vedi riquadro a pag. 29).

I recettori AMPA agiscono più rapidamente. Una volta che il glutammato si è legato a questi recettori, essi aprono rapidamente i loro canali ionici per produrre un potenziale eccitatorio postsinaptico transitorio (epsp, descritto nel Capitolo 3). Il glutammato resta legato ai recettori AMPA soltanto per una frazione di secondo e, quando si distacca e viene allontanato dalla sinapsi, i canali ionici si chiudono e il potenziale elettrico ritorna al suo stato di quiete. Questo è ciò che accade quando i neuroni nel nostro cervello si inviano rapidamente informazioni l'uno con l'altro.





I recettori NMDA (in rosso) sono le macchine molecolari per l'apprendimento. Il trasmettitore viene rilasciato sia durante l'attività basale che nell'induzione di LTP (in alto a sinistra). Il sito dove  $Mg^{2+}$  (circoletto nero, in alto a destra) blocca il canale  $Ca^{2+}$  è all'interno della membrana cellulare e viene spiazzato da un'intensa depolarizzazione (diagramma successivo in basso). Questo accade quando i neuroni debbono cambiare le loro connessioni con altri neuroni. LTP può venire espresso sia come un grande numero di recettori AMPA (recettori gialli, in basso a sinistra) sia come recettori AMPA più efficienti (in basso a destra).

## I recettori NMDA: macchine molecolari per dare il via alla plasticità.

Il glutammato si lega anche ai recettori NMDA post-sinaptici. Questi costituiscono gli apparati molecolari che danno luogo alla plasticità sinaptica. Se la sinapsi viene attivata lentamente, i recettori NMDA vengono scarsamente o per nulla coinvolti perché, mano a mano che i recettori NMDA aprono i loro canali ionici, questi vengono saturati da un altro ione presente nella sinapsi, il magnesio ( $Mg^{2+}$ ). Quando invece la sinapsi viene attivata da un treno di impulsi che giungono molto rapidamente al neurone, i recettori NMDA avvertono immediatamente lo stimolo eccitatorio. Questa aumentata attività sinaptica causa un'ampia depolarizzazione del neurone post-sinaptico che espelle gli ioni  $Mg^{2+}$  dai canali ionici dei recettori NMDA con un processo di repulsione elettrica. I recettori NMDA diventano immediatamente in grado di

avviare la comunicazione sinaptica in due diversi modi: il primo, trasportando ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  che attivano la depolarizzazione, proprio come i recettori AMPA; il secondo, consentendo al calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) di entrare nel neurone. In altre parole, i recettori NMDA percepiscono l'attività neuronale intensa e inviano un segnale al neurone sotto forma di un picco  $\text{Ca}^{++}$ . Questo picco è molto breve e non dura più di un secondo mentre il glutammato si lega ai recettori NMDA. Il  $\text{Ca}^{++}$  è una molecola cruciale che segnala al neurone quando i recettori NMDA sono stati attivati.



Apparecchiatura usata per monitorare i deboli voltaggi elettrici rilevabili nelle sinapsi.

All'interno del neurone, il  $\text{Ca}^{2+}$  si lega alle proteine più vicine alla sinapsi dove sono stati attivati i recettori NMDA. Molte di queste proteine sono fisicamente legate ai recettori NMDA dei quali costituiscono l'apparato molecolare. Alcuni sono enzimi attivati dal  $\text{Ca}^{2+}$  che causano modificazioni chimiche di altre proteine all'interno o vicine alla sinapsi. Queste modificazioni chimiche costituiscono i primi stadi della formazione della memoria.

## I recettori AMPA: la macchina molecolare per stivare ricordi

Se l'attivazione dei recettori NMDA dà l'avvio alla plasticità sinaptica neuronale, che cosa esprime il cambiamento in termini di forza? Potrebbe darsi che venga rilasciato un altro trasmettitore chimico. Si è abbastanza sicuri che vi sia un insieme di meccanismi che coinvolgono i recettori AMPA a livello post-sinaptico. Ciò può verificarsi in vari modi. Uno potrebbe consistere nel rendere i recettori AMPA più efficienti, facendo ad esempio passare una maggior quantità di corrente nel neurone durante l'attivazione. Un secondo modo potrebbe essere quello di inserire un maggior numero di recettori AMPA all'interno della sinapsi. In entrambi i casi si otterrà un epsp più ampio (il fenomeno LTP). Al contrario, una riduzione dell'efficienza o del numero dei recettori AMPA può dar luogo a un LTD. La bellezza di questo meccanismo di induzione di LTP o di LTD sta nella sua semplice eleganza: può verificarsi dentro un'unica spina dendritica e modificare quindi la forza sinaptica in maniera molto localizzata. È il modo in cui la memoria potrebbe realmente venir costituita: un argomento su cui si tornerà nel prossimo capitolo.

## Esercitare il cervello

Le variazioni del funzionamento dei recettori AMPA non sono l'unico accadimento. Quando la memoria diviene più duratura, nel cervello si verificano anche delle modifiche strutturali. Le sinapsi con più recettori AMPA, in seguito all'induzione del LTP, modificano la loro forma e possono aumentare di dimensioni, oppure possono emettere nuove sinapsi dendritiche in modo che il lavoro di una sinapsi possa venire svolto da due. Al contrario, le sinapsi che perdono i recettori AMPA in seguito all'induzione di LTD impallidiscono e muoiono. La struttura fisica del nostro cervello si modifica in risposta all'attività cerebrale. Il cervello ama l'attività: quella mentale ovviamente! Proprio come i nostri muscoli divengono più forti quando ci impegniamo nell'attività fisica, così sembra che le nostre connessioni sinaptiche divengano più numerose e meglio organizzate quanto più le usiamo.

## Mente e memoria


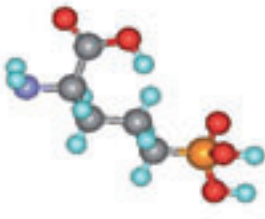
La capacità di apprendere è molto influenzata dal nostro stato emotivo: tendiamo a ricordare eventi associati a situazioni particolarmente felici, tristi o dolorose. Impariamo inoltre meglio se prestiamo attenzione! Questi stati mentali implicano il rilascio di neuromodulatori quali l'acetilcolina (durante l'attenzione elevata), la dopamina, la noradrenalina e gli ormoni steroidei come il cortisolo (durante eventi inattesi, stress ad ansia). I modulatori agiscono sui neuroni in diversi modi, molti dei quali causano modificazioni nel funzionamento dei recettori NMDA. Altri modi d'azione includono l'attivazione di geni specifici associati al processo di apprendimento. Le proteine codificate da questi geni aiutano a stabilizzare il fenomeno LTP facendolo durare di più.

## Il medico interno

La plasticità sinaptica ha un altro ruolo critico nel funzionamento cerebrale: può aiutare il cervello a riprendersi da un trauma. Se, ad esempio, i neuroni che controllano particolari movimenti vengono distrutti, come avviene per un ictus o per un grave trauma cranico, non tutto è inevitabilmente perduto. In molti casi i neuroni persi non ricrescono. Altri neuroni invece si adattano, a volte, ad assumere un ruolo funzionalmente simile a quello delle cellule perse, formando reti neurali alternative. Si tratta di un processo di riapprendimento che mette in luce alcune capacità di recupero del cervello.

Jeffery Watkins

il farmacologo che ha trasformato lo studio della trasmissione eccitatoria cerebrale sintetizzando farmaci come l'AP5 (sotto) che agisce su specifici recettori del glutammato.

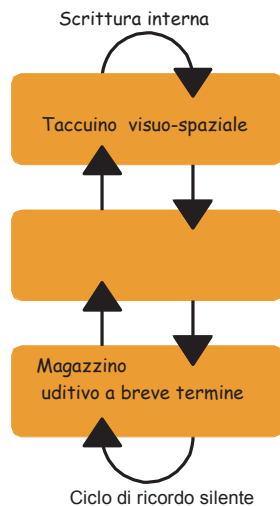
# Memoria e Apprendimento



I ricordi sono il centro della nostra individualità. Quello che ciascuno di noi ricorda è diverso da ciò che ricorda chiunque altro, anche nel caso si tratti di esperienze in comune. Comunque, ognuno di noi, a modo proprio, ricorda eventi, fatti, emozioni e sentimenti, a volte per un breve periodo di tempo, a volte per tutta la vita. Per ricordare, il cervello ha molti sistemi con differenti caratteristiche, mediati da reti neuronali diverse. Si ritiene che la formazione di nuovi ricordi dipenda dalla plasticità sinaptica (come descritto nel capitolo 10), ma siamo ancora del tutto incerti circa i meccanismi di richiamo delle informazioni. Anche se noi tutti ci lamentiamo della nostra memoria, nella maggior parte dei casi essa è abbastanza buona, e tende a diminuire solo nella vecchiaia o in alcuni stati patologici. Cercare di migliorare la memoria potrebbe sembrare positivo ma così facendo si correrebbe il rischio di ricordare anche ciò che sarebbe meglio dimenticare.

## L'organizzazione della memoria

Tutte le informazioni che abbiamo appreso non sono convogliate per essere immagazzinate in un'unica area del cervello. La memoria a breve termine (o **memoria di lavoro**) mantiene le informazioni in uno stato attivo di coscienza. Il deposito più grande che le tiene immagazzinate è detto **memoria a lungo termine**.



Il sistema della memoria di lavoro a breve termine del cervello

## La memoria a breve termine

Il cervello ha un sistema in grado di utilizzare molto accuratamente piccole quantità di informazioni, come una lavagna sulla quale scrivere nomi e numeri di telefono che ci servono solo per poco tempo

Possiamo utilizzare questo sistema per ricordare una conversazione abbastanza a lungo da comprenderne il senso, per eseguire calcoli aritmetici a mente e per ricordare dove abbiamo lasciato le chiavi un istante prima. Il punto di forza del sistema è la sua affidabilità, una caratteristica che si paga con una capacità limitata di capienza e di durata. Si dice spesso che la memoria a breve termine dia la possibilità di ricordare  $7 \pm 2$  elementi: questo è il motivo per cui la maggioranza dei numeri di telefono sono di 7 o 8 cifre. E' però essenziale ricordarli accuratamente. Si può dimostrare la capienza e la limitata persistenza della memoria a breve termine con un semplice esperimento da fare con gli amici.



Un esperimento sulla memoria a breve termine

Un test semplice per la memoria a breve termine o memoria di lavoro è quello del "numero di lettere". Occorrono almeno due persone, anche se funziona meglio in molti di più. Una persona scrive, senza che gli altri la vedano, una serie di parole, iniziando con una di due lettere (per esempio XT), facendo attenzione a non scrivere parole di senso compiuto, proseguendo poi con parole di due, tre, quattro lettere e così via (per esempio QVHKZ per una sequenza di 5 lettere o DWCUKQBPSZ per una sequenza di 10 lettere). Dopo aver preparato l'elenco di parole, la persona legge agli altri, una alla volta, le sequenze scritte. Dopo circa 5 secondi, gli altri cercano di riscrivere a memoria la stessa sequenza di lettere, cominciando con la sequenza più facile di due lettere, e proseguendo con le sequenze più lunghe. La maggior parte delle persone riesce a ricordare perfettamente sequenze fino a 7 o 8 lettere, poi cominciano gli errori. Pochissimi riescono a ricordare 10 lettere correttamente. La capacità della memoria a breve termine è stata perciò descritta come "il numero magico 7 più o meno 2".

Un **sistema esecutivo centrale** controlla il flusso di informazioni, aiutato da due altri magazzini di memoria. Uno di essi è un **magazzino fonologico**, che opera un **ciclo di ricordo silente**: è la parte del cervello che si usa per dire le cose a se stessi. Anche leggendo parole o numeri l'informazione è trascritta usando un codice fonologico e immagazzinata per breve tempo in questo sistema a due compartimenti. C'è anche un **taccuino visivo** che trattiene l'immagine di un oggetto abbastanza a lungo da poterla elaborare con l'occhio della mente.

La memoria a breve termine è situata nei **lobi frontali e parietali**. Gli studi di neuroimmagine (vedi pag. 41) che impiegano la PET e la fMRI indicano che le aree della memoria a breve termine sono generalmente

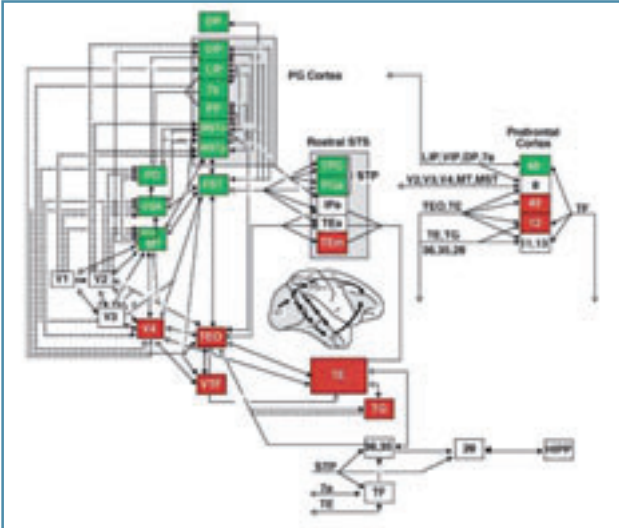


lateralizzate nel lobo frontale e parietale sinistro, dove interagiscono con le reti neurali deputate al linguaggio, alla pianificazione e al prendere decisioni. Per tutte queste attività e' essenziale una buona memoria a breve termine. La lavagna visiva e' nell'emisfero destro (vedi riquadro a fine capitolo).

Come si e' evoluta la memoria a breve termine? Gli animali, compresa la maggior parte dei mammiferi, probabilmente non ha lo stesso sistema di memoria dell'uomo e certamente questa non si e' evoluta per consentire ai primi ominidi di ricordare i numeri di telefono! Studi su bambini individuano un ruolo fondamentale della memoria a breve termine nell'apprendimento del linguaggio, suggerendo che questo sistema di memoria si e' evoluto con la capacita' di parlare. La precisione richiesta per conservare la traccia delle parole e il loro ordine in una frase e' essenziale per elaborarne il corretto significato.

## Memoria a lungo termine

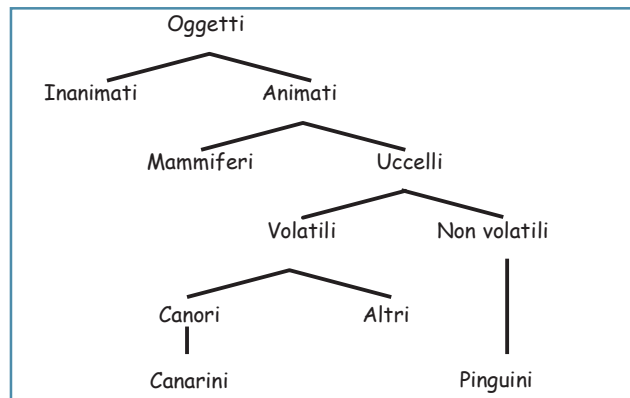
Anche la memoria a lungo termine e' suddivisa in diversi sistemi localizzati in reti neuronali sparse. Le diverse reti eseguono compiti molto differenti. In senso lato, l'informazione arriva al sistema sensitivo per poi passare ad altre vie efferenti che provvedono ad una elaborazione sempre piu' specializzata del segnale. Ad esempio, le informazioni che giungono dal sistema visivo attraverso la "via ventrale", dalla corteccia striata al lobo temporale mediale, tramite una serie di reti che elaborano la forma, il colore, l'identita' dell'oggetto e se esso sia o meno gia' noto, fanno si' che si venga a formare una memoria di quel particolare oggetto e di quando e come sia gia' stato visto.



La cascata delle aree cerebrali attraverso cui l'informazione visiva e' dapprima elaborata a livello percettivo e poi memorizzata

Ci sono molti modi di considerare questa cascata di processi analitici. Ci sono zone della corteccia che desumono una **rappresentazione percettiva** di cio' che vediamo, che viene usata per rappresentare e poi per riconoscere quel che ci circonda e che e' riflessa dalla nostra capacita' di riconoscere sui giornali persone note come i politici. Strettamente correlato ad essa e' il sistema della **memoria semantica**, ovvero il vasto archivio di conoscenze accumulate riguardo al mondo. Tutti noi sappiamo che Parigi e' la capitale della Francia,

che il DNA codifica l'informazione genetica come una sequenza di coppie di basi azotate e cosi' via. Il punto cruciale e' che tutti i fatti sono organizzati in categorie. Questo e' essenziale per il meccanismo del ricordo, quando il processo di ricerca puo' spostarsi lungo i diagrammi ad albero del magazzino per trovare ogni cosa in modo efficiente. Se la memoria semantica fosse organizzata come ciascuno di noi ordina le cose nella propria soffitta (praticamente a caso), avremmo dei grossi problemi a ricordare qualunque evento. Per fortuna, il cervello divide le informazioni in categorie, cosi' come fanno i bravi insegnanti che ci aiutano a scuola ad apprendere concetti complessi, rendendo i loro allievi in grado di costruire senza sforzo strutture decisionali.



Le nostre conoscenze sugli animali sono organizzate secondo una struttura ad albero. Non sappiamo ancora come le reti neuronali facciano cio'.

Ma impariamo anche delle **abilita'** e delle **sensazioni emozionali** riguardo alle cose. Una cosa e' sapere che un piano e' un piano, un'altra e' saperlo suonare. Saper andare in bicicletta e' utile, ma lo e' altrettanto conoscere i pericoli della strada. Le abilita' vengono apprese attraverso l'esercizio volontario e costante, mentre l'apprendimento emotivo e' molto piu' rapido. Spesso deve essere veloce, soprattutto per le cose di cui impariamo ad aver paura. Entrambi sono tipi di apprendimento **condizionato**, in cui sono coinvolte aree cerebrali specializzate, i **gangli della base** e il **cervelletto**, per l'apprendimento di abilita', e l'**amigdala** per quello emotivo. Altri animali apprendono delle abilita', importanti per la loro sopravvivenza.



Gli scimpanze sono in grado di catturare le termiti usando una bacchetta. I giovani scimpanze lo imparano osservando i loro genitori.

## Errori di memoria e localizzazione della memoria episodica

L'ultimo tipo di sistema di memoria nel cervello è detto memoria **episodica**. È il sistema nel quale si mantiene il ricordo delle esperienze personali. Ricordare gli eventi è diverso dall'imparare i fatti del mondo per un motivo molto importante: gli eventi accadono una sola volta. Se avete dimenticato quello che avete mangiato a colazione oggi (forse no) o cosa sia accaduto lo scorso Natale (possibile), o tutto quello che vi è successo il primo giorno di scuola (probabile), non potete ritornare su nessuno di questi eventi come se fosse una lezione in classe. Questo sistema dimentica velocemente perché deve farlo.

Si è capito molto del funzionamento della memoria episodica studiando pazienti neurologici che, in seguito ad un infarto cerebrale, ad un tumore cerebrale o ad infezioni virali come l'encefalite herpetica, a volte presentano carenze specifiche di questo tipo di memoria. Lo studio attento di questi pazienti è stato il modo più utilizzato per dedurre l'organizzazione anatomica di questo e di altri sistemi di memoria.

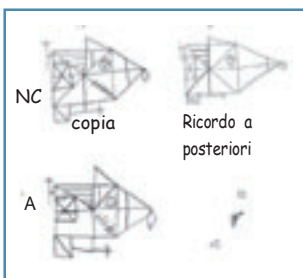
**"Non e' tanto la lesione che ci interessa quanto, studiare come attraverso una lesione o una patologia la funzione normale si mette a nudo."**  
(Sir Henry Head - neurologo del 20° secolo).

Le persone affette da una condizione nota come **amnesia** non riescono a ricordare di aver incontrato altre persone appena mezz'ora prima. Non possono ricordare se hanno mangiato di recente o se lo hanno solo desiderato, o persino le semplici necessità della vita quotidiana come il posto in cui hanno appoggiato da poco qualcosa in casa propria. Facendo vedere loro un disegno complicato - come quello nella casella - sono in grado di copiarlo accuratamente ma non riescono a riprodurlo bene come altre persone se devono ridisegnarlo a memoria appena 30 minuti dopo. Spesso non riescono a ricordare le cose avvenute prima di ammalarsi (amnesia retrograda). Queste persone mancano delle strutture di tempo e posizione, e la loro vita è stata descritta, da un paziente amnesico a lungo studiato, come una condizione di continuo "risveglio da un sogno".

La stessa persona mantiene comunque le proprietà linguistiche, il significato delle parole ed una memoria a

breve termine bastante a sostenere una conversazione sensata.

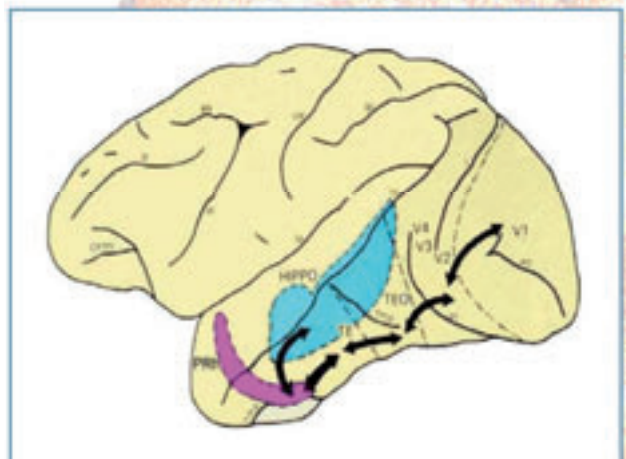
Il devastante isolamento della sua vita non viene svelato fino a quando qualcuno non ripete esattamente la stessa conversazione con lui qualche minuto dopo.



I pazienti amnesici (A) possono anche vederci molto bene e copiare accuratamente disegni complessi come questo, ma non possono ricordarli a lungo come i soaetti normali (NC)

Incredibilmente, i pazienti amnesici possono imparare alcune cose che non riescono a ricordare consciamente! Si possono insegnare loro delle abilità motorie o a leggere molto velocemente al contrario.

Imparare a leggere velocemente al contrario richiede un po' di tempo. Questo è vero sia per chi è amnesico che per chi non lo è ma, mentre chi non lo è ricorda di aver appreso questa capacità, gli amnesici non lo ricorderebbero. Questo rappresenta una sorprendente dissociazione della loro attenzione cosciente. Gli amnesici sono certamente consci mentre stanno imparando, ma poi non si rendono conto di aver imparato. Non riescono a recuperare questa coscienza dal passato. Il danno che causa questa condizione disabilitante può avvenire in svariati circuiti cerebrali: le aree del diencefalo chiamate **corpi mammillari** (nell'ipotalamo) ed il **talamo** sembrano essere cruciali per la memoria, così come una struttura del lobo temporale mediale detta **ippocampo**. Il danno di queste regioni sembra coinvolgere principalmente la formazione della memoria semantica ed episodica.



Per la memoria episodica sono molto importanti due strutture: la corteccia peririnale (PRH) che media il senso della familiarità verso il passato e l'ippocampo (HIPPO) che codifica i fatti e i luoghi

## Altri sistemi di memoria

Danni in diverse sedi cerebrali hanno ripercussioni sui diversi sistemi di memoria. Alcune condizioni degenerative, come la demenza semantica (una forma di malattia di Alzheimer), possono provocare curiose disfunzioni della memoria detta appunto semantica. Inizialmente, i pazienti cui vengono mostrati dei disegni di oggetti o di animali, sono abbastanza abili nel denominarli. Col progredire della malattia, divengono invece insicuri nella denominazione e spesso commettono errori. Ciò conferma come le informazioni relative a fatti ed oggetti siano organizzate per categorie, e come le entità animate siano immagazzinate in una categoria ben distante da quella delle entità inanimate.

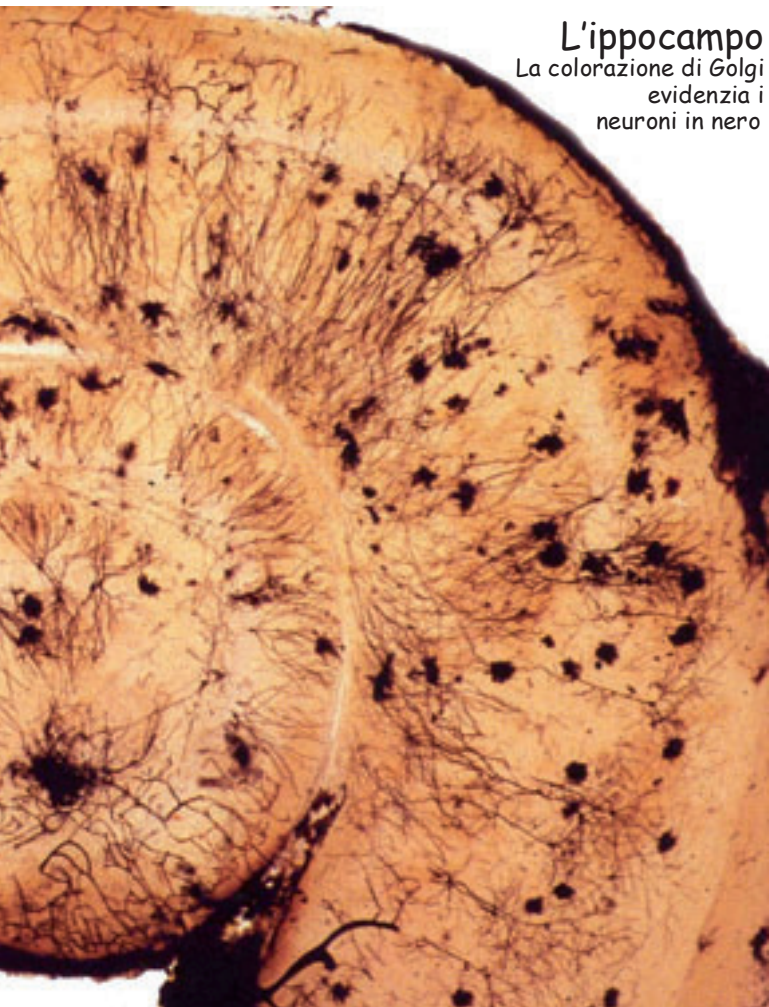
## Neurobiologia della memoria

Lo studio accurato dei pazienti neurologici ci aiuta a capire dove sono situate le funzioni cerebrali, ma scoprire come esse funzionino in termini di neuroni e di trasmettitori chimici richiede attente ricerche su animali di laboratorio.

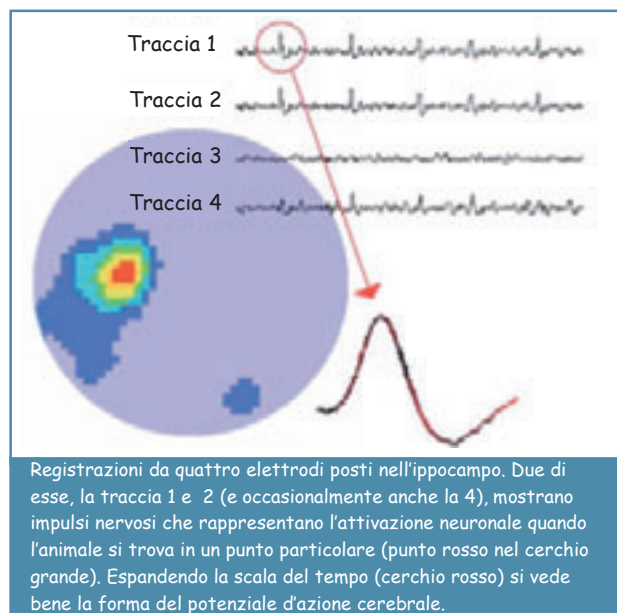
I neuroscienziati ritengono attualmente che molti dei fini meccanismi di regolazione delle connessioni neuronali, attivi durante lo sviluppo cerebrale, siano utilizzati anche durante le fasi iniziali dell'apprendimento. L'attaccamento che si sviluppa fra un neonato e la madre è stato studiato nei pulcini analizzando il processo di **imprinting**. Oggi sappiamo come origina questo processo di apprendimento nel cervello

dei pulcini e conosciamo i trasmettitori chimici che agiscono sui recettori preposti alla fissazione dell'immagine della madre. Questa "immagine" è molto precisa, e fa sì che il pulcino seguirà la propria madre e non quella di un altro. Gli animali giovani hanno inoltre bisogno di scoprire quali cibi siano commestibili, assaggiandone delle piccole quantità alla volta e scoprendone il sapore più o meno gradevole. Non si tratta solamente di una generica predisposizione ma di un'attivazione dei meccanismi di apprendimento modulati dallo sviluppo. A valle dei recettori attivati durante l'imprinting o l'assaggio del cibo, una cascata di secondi messaggeri chimici trasmette il segnale alle cellule cerebrali dove vengono attivati i geni per la produzione delle proteine predisposte a fissare la memoria.

Le **cellule di posizione** costituiscono un'altra importante scoperta. Si tratta di neuroni dell'ippocampo che producono potenziali d'azione solo quando un animale sta esplorando un luogo a lui familiare. Cellule diverse codificano diverse parti dell'ambiente circostante, cosicché una popolazione di cellule riesce a mappare un'intera area. Altre cellule in una zona attigua del cervello elaborano la direzione in cui l'animale si sta muovendo. L'uso combinato di queste due aree (la mappa dello spazio ed il senso della direzione) aiutano l'animale ad imparare a trovare la sua strada in giro per il mondo. Questo è chiaramente molto importante per gli animali, per trovare cibo ed acqua e tornare poi alla tana, al nido, o a qualunque altra dimora sia più adatta alla sopravvivenza. Questo sistema di apprendimento di navigazione è in relazione sia con il sistema della memoria semantica sia con quello della memoria episodica. Gli animali acquisiscono una rappresentazione stabile di dove sono le cose nel loro territorio (così come gli umani acquisiscono una conoscenza dei fatti nel loro mondo). Questa mappa dello spazio fornisce uno schema di memoria entro cui ricordare gli eventi (ad esempio, dov'è stato visto per l'ultima volta un predatore). Le cellule di posizione elaborano dunque qualcosa di più della posizione: possono aiutare gli animali a ricordare dove un evento è accaduto.

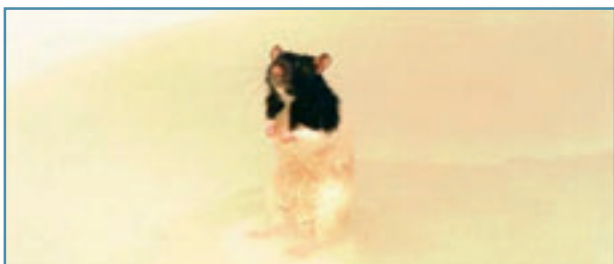


**L'ippocampo**  
La colorazione di Golgi evidenzia i neuroni in nero



Come si formano queste mappe e gli altri elementi della memoria? Un punto di vista emergente ipotizza il coinvolgimento della plasticità sinaptica basata sui recettori NMDA. Nel capitolo precedente si è visto come l'attivazione della plasticità neuronale cambia la forza delle connessioni in una rete di neuroni e che questo è il modo in cui vengono immagazzinate le informazioni. La funzione di apprendimento delle mappe spaziali viene inibita quando un farmaco in grado di bloccare i recettori NMDA giunge all'ippocampo.

Ad esempio, topi e ratti possono essere allenati a nuotare in una vasca piena d'acqua alla ricerca di una piattaforma sommersa sulla quale trovare riposo. Per riuscire a trovarla, usano le cellule di posizione e quelle che indicano la direzione della testa e fissano nella memoria l'esatta posizione della piattaforma utilizzando il meccanismo di plasticità dovuto ai recettori NMDA. In questo esperimento sono stati utilizzati anche animali a cui sono stati soppressi geneticamente i recettori NMDA nell'ippocampo. Questi animali apprendono con difficoltà ed hanno anche cellule di posizione poco precise. Nel capitolo precedente è stato illustrato come le variazioni della trasmissione sinaptica sono espresse attraverso alterazioni dei recettori eccitatori AMPA. Ancora non si sa se questo sia vero anche per la memoria; si tratta di un argomento di ricerca molto attuale.



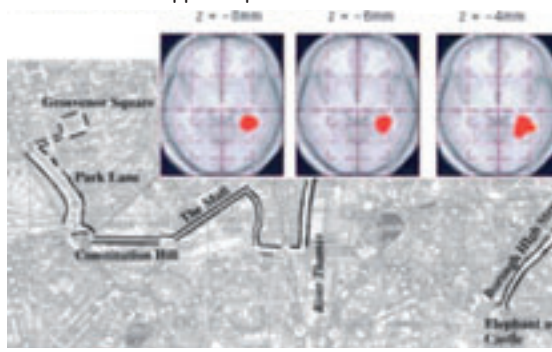
Il ratto ha nuotato attraverso la piscina fino alla piattaforma sommersa su cui si è messo per riposare.

## Possiamo migliorare la memoria?

Tutti noi crediamo che sarebbe bello migliorare la capacità o la durata della nostra memoria. Le persone anziane spesso si lamentano della loro mancanza di memoria. Migliorare la memoria richiederebbe comunque un prezzo da pagare. Una buona memoria è in realtà frutto di un equilibrio fra il ricordare e il dimenticare. Se volessimo aumentarla, avremmo poi difficoltà a dimenticare tutte le cose banali che ci sono accadute durante il giorno e che non ci serve ricordare. La regola dello "yin e yang" di una buona memoria consiste nel ricordare ed organizzare nel cervello le cose che servono, ma nel dimenticare le cose che si ritengono poco importanti. Non sembra che si potrà mai avere una pillola che possa magicamente aumentare la memoria, almeno nelle persone sane. L'evoluzione si è premurata di fornirci un sistema ottimamente bilanciato. Le forme di grave perdita di memoria possono però essere alleviate da farmaci che migliorano il funzionamento dei recettori NMDA e AMPA, o da farmaci che stimolano la cascata dei segnali dei secondi messaggeri chimici che sono stati identificati negli studi sull'apprendimento di giovani animali. Sarebbe auspicabile trovare un modo per bloccare sul nascere malattie neurodegenerative che colpiscono la memoria, come il morbo di Alzheimer. Oggi, una delle avventure più interessanti delle neuroscienze, per gli scienziati delle università, degli istituti di ricerca e delle compagnie farmaceutiche, è lavorare su progetti di questo tipo. Tutte le nazioni sviluppate tendono rapidamente all'invecchiamento della popolazione e le cure che potrebbero aiutare gli anziani a condurre più a lungo una vita indipendente sarebbero di grande utilità. Nel contempo, alcuni scienziati ritengono che, oltre alla cura farmacologica sarebbe utile una progettazione cognitiva. Gli organi di informazione non parlano di progettazione cognitiva tanto quanto dei nuovi farmaci, ma questa non è certo

## Frontiere della ricerca

I tassisti che immaginano un percorso mostrano una attivazione dell'ippocampo e delle zone circostanti



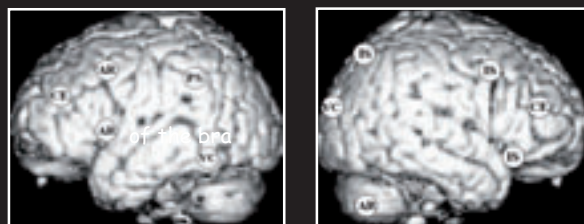
I tassisti di Londra devono conoscere la città molto bene prima di essere autorizzati ad esercitare in città. Quando i ricercatori hanno sottoposto a scansione il cervello dei tassisti di Londra chiedendo loro di immaginare il tragitto tra Marble Arch e Elephant and Castle, hanno notato una forte attivazione nella corteccia paraippocampale destra (area rossa). L'analisi strutturale del cervello dei tassisti ha mostrato cambiamenti nelle dimensioni relative di alcune parti dell'ippocampo, probabilmente collegate a quante zone della città essi sono in grado di ricordare, anche se potrebbero essere in gioco diversi altri fattori.

meno importante. L'idea è di trarre frutti da quanto si è appreso su come le informazioni vengono codificate, immagazzinate, consolidate (il processo di "fissazione") e poi recuperate. Prestare attenzione, allungare le sessioni di apprendimento, fare frequenti richiami di memoria, costituiscono alcuni esempi di come favorire il processo di "fissazione". Alcuni pazienti anziani con problemi di memoria utilizzano un diario scritto detto "Neurofoglio", che trovano abbastanza utile e che ricorda loro la prossima cosa che devono fare, consentendo loro di strutturare la giornata svolgendo compiti che altrimenti rischierebbero di dimenticare. Un altro fattore importante è il saper riconoscere i differenti principi operativi della memoria episodica e della memoria procedurale: non si impara mai a fare qualcosa sentendone soltanto parlare, anche se questo agisce sulla memoria episodica. Chiunque voglia imparare a fare qualcosa deve fare spesso pratica, come gli studenti dei corsi di musica si sentono ripetere in continuazione.

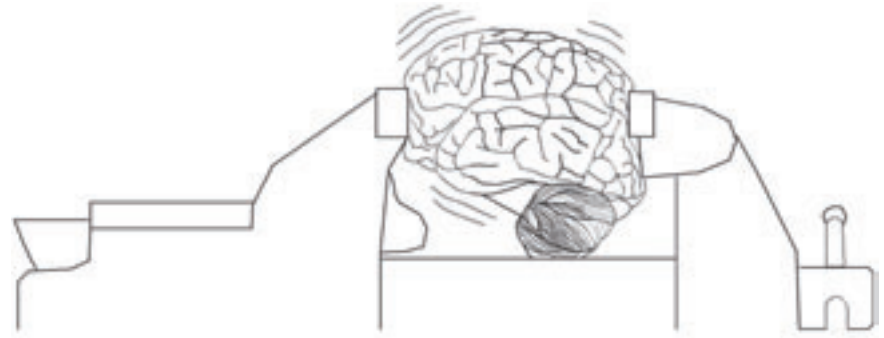
Alan Baddeley ha sviluppato l'idea della memoria di lavoro che consiste in una serie di sistemi differenti che interagiscono fra loro



Il magazzino fonologico, il taccuino visuo-spaziale e le regioni decisionali sono localizzate in parti diverse del cervello.



# Stress



Lo stress colpisce anche le persone all'apparenza più tranquille. Tutti lo sperimentiamo: durante un esame, una gara sportiva, quando bisticciamo con un amico o affrontiamo un avversario. Perché si prova questa spiacevole sensazione e quali ne sono le cause? Ha un'utilità? Cosa succede se le cose vanno male? I neuroscienziati cominciano ora a capire come il cervello genera e coordina le risposte chimiche allo stress.

## Cos'è lo stress? Perché è utile?

Lo stress è di difficile controllo: non indica tanto l'essere sotto pressione (e non sempre tale condizione è fonte di stress), quanto una sorta di errato confronto fra ciò che ci si aspetta accadrà e ciò che realmente sta accadendo. Molte sfide da affrontare sono di natura **psicologica** e riflettono le difficoltà di interazione con gli altri quando si è impegnati nella buona riuscita degli studi, si compete per far parte di una squadra sportiva o per un posto di lavoro. Altre forme di stress sono di natura **fisica**, come le malattie acute o i traumi da incidenti stradali. La maggior parte delle cause di stress è eterogenea: dolore e malattie si accompagnano a preoccupazione e a tensione.

Lo stress è un processo fondamentale che colpisce ogni organismo, dai semplici batteri agli eucarioti più complessi quali i mammiferi. Negli unicellulari e nelle singole cellule umane, si sono evolute molecole in grado di fornire sistemi di protezione alla cellula medesima rispetto ad eventi inattesi provenienti dall'esterno e dalle loro conseguenze. Le **proteine heat-shock** sono ad esempio particolari molecole atte a guidare le proteine danneggiate là dove possano essere riparate o distrutte senza pericolo, al fine di proteggere la cellula da tossine o mal funzionamenti. Negli organismi complessi come l'uomo, i sistemi dello stress si sono evoluti come processi altamente sofisticati in grado di fronteggiare sfide straordinarie, usando i mezzi di protezione cellulare come se fossero muri di cinta.

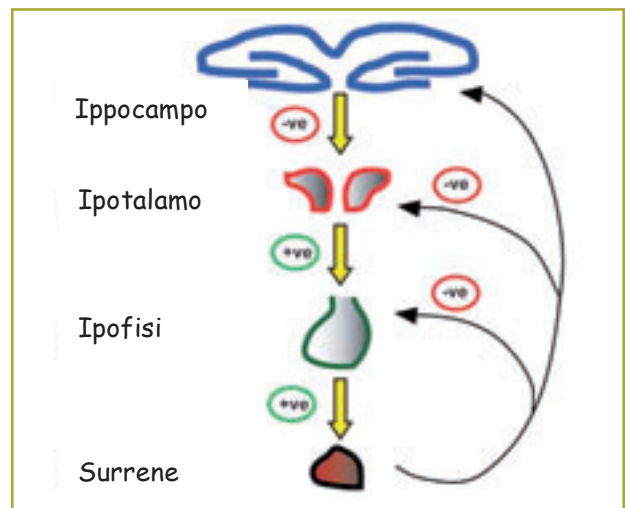
## Stress e cervello

La risposta ad una condizione di stress viene coordinata dal cervello. L'allerta cognitiva interagisce con i segnali somatici dello stress a livello del flusso sanguigno quali ormoni, nutrienti e molecole infiammatorie, e con informazioni provenienti dai nervi periferici che regolano gli organi vitali e le sensazioni. Il cervello integra tale processo e produce una serie di risposte specifiche e graduate che ci vengono spiegate dalla **neuroendocrinologia**. Gli ormoni circolanti sono regolati dal cervello per permettere all'organismo di far fronte allo stress.

## Attacco o fuga?

La risposta più semplice da individuare è l'attivazione immediata di quello che è chiamato **sistema nervoso simpatico**. Sottoposto ad uno stimolo stressogeno e formulata una risposta adeguata, il cervello attiva prontamente le vie nervose che partono dai centri di controllo del tronco cerebrale: si ha così il rilascio di noradrenalina in diverse sedi e di adrenalina dalle ghiandole surrenali (situate proprio sopra il rene). Il duplice rilascio sottende la risposta di **attacco-fuga**, la classica e pronta reazione necessaria in situazioni di pericolo. Tutti possiamo riconoscere l'**iniziale sensazione di formicolio, la sudorazione, l'aumento dell'attenzione, le pulsazioni rapide, l'incremento della pressione sanguigna** e il generico **senso di paura** che proviamo nei momenti immediatamente successivi ad una situazione stressante. Questi sintomi sono causati dai recettori situati nei vasi sanguigni (dove causano la loro costrizione e il conseguente aumento della pressione ematica) e nel cuore (dove provocano un aumento dei battiti e la sensazione di palpitazione). I recettori cutanei danno poi luogo al raddrizzamento dei peli (pelle d'oca) e quelli intestinali causano quella disagiata sensazione addominale che si prova in situazioni stressanti. Tali sintomi sono preparatori all'attacco o alla fuga e incrementano l'apporto sanguigno agli organi vitali, ai muscoli e al cervello.

## L'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico



L'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico (HPA). L'ipotalamo controlla il rilascio degli ormoni da parte dell'ipofisi che agisce sulle ghiandole surrenali. Ai vari livelli dell'asse opera un meccanismo inibitorio retroattivo del rilascio ormonale.

La seconda risposta neuroendocrina allo stress consiste nell'attivazione di un circuito creberosomatico detto **asse HPA**, che connette fra loro **ipotalamo, ipofisi, surrene e ippocampo** trasportando ormoni specializzati attraverso il torrente ematico.

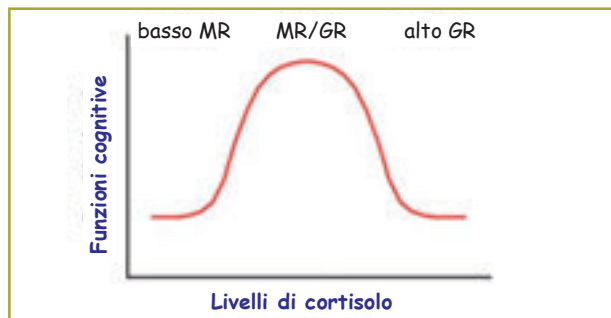
L'ipotalamo è la zona chiave per la regolazione dell'assetto ormonale: riceve fibre dalle aree del cervello che elaborano le informazioni emotive, inclusa l'amigdala, e dalle regioni del tronco cerebrale che controllano le risposte nervose del simpatico ed integra le informazioni per produrre una risposta ormonale che stimola la stazione successiva, ovvero l'ipofisi. A sua volta, essa mette in circolo un ormone detto **adrenocorticotropina (ACTH)**. L'ACTH stimola il surrene a secernere il cortisolo.

Il **cortisolo** è l'ormone steroideo chiave per capire la fase successiva della risposta allo stress. Esso innalza il livello ematico degli zuccheri e di altri metaboliti come gli acidi grassi, spesso a spese delle proteine, che vengono scisse in sostanze energetiche di pronto consumo (una sorta di "barretta al cioccolato" istantanea per muscoli e cervello!). Il cortisolo, come l'adrenalina innalza la pressione sanguigna e, in parole povere, fa sentire meglio! Se doveste fare un a solo ad un concerto, non vorreste certo essere assillati da altre preoccupazioni, ma vorreste fare del vostro meglio pensandoci il meno possibile: il cortisolo inibisce anche altri fenomeni quali la crescita, la digestione, l'infiammazione e persino la guarigione delle ferite e le pulsioni sessuali, tutte cose che si possono fare meglio in altri frangenti! L'ultimo stadio del circuito è il meccanismo di **retroazione del cortisolo sul cervello**. La più alta densità di recettori per il cortisolo è sita nell'ippocampo, struttura chiave per l'apprendimento e la memoria ma il cortisolo agisce anche sull'amigdala, che elabora la paura e l'ansia (con l'effetto di attivarla per consentire l'apprendimento della paura), e di disattivare l'ippocampo (per assicurare che le risorse non vengano sprecate considerando aspetti non necessari all'apprendimento). Il cortisolo è la chiave di volta della capacità di concentrarsi.

LO STRESS E' INEVITABILE: TUTTI NOI LO SPERIMENTIAMO. PUO' ESSERE DI NATURA PSICOLOGICA, FISICA O (DI SOLITO) ENTRAMBE.

## La storia dei due recettori per il cortisolo e dell'ippocampo ridotto.

L'ippocampo ha molti recettori per il cortisolo, di due tipi diversi, chiamati **basso MR** e **alto GR**. Il basso MR viene attivato dai livelli normali di cortisolo circolante a livello dell'asse HPA e mantiene nella norma il metabolismo generale e i processi cerebrali. Quando tuttavia i livelli di cortisolo iniziano ad aumentare, soprattutto al mattino, l'alto GR inizia progressivamente ad attivarsi. In situazioni di stress, i livelli di cortisolo aumentano molto e attivano questi recettori, mentre l'ippocampo è inibito da un programma geneticamente controllato. Rappresentando graficamente il processo si ottiene una **curva a campana** che mette in relazione lo stress con il funzionamento cerebrale: poco stress fa bene, un po' di più fa meglio, ma troppo fa male!



La curva a campana dello stress. Poco stress può migliorare le cose, ma troppo le peggiora.

## Depressione, iperattività e meccanismi dello stress

In alcune malattie cerebrali croniche è presente un eccessivo livello plasmatico di cortisolo. In particolare, nella depressione grave, si ha un'iperproduzione di cortisolo: studi recenti indicano che anche l'ippocampo appare di dimensioni ridotte. Questi dati hanno portato gli psichiatri a ritenere la **depressione maggiore** come una condizione di stress prolungato. Non è per nulla dimostrato che l'aumento del cortisolo sia la causa primaria di questa malattia piuttosto che la conseguenza di un grave scompenso psicologico e dello stress ad esso conseguente. I pazienti, tuttavia, traggono giovamento dall'inibizione della produzione o dell'azione del cortisolo, soprattutto nei casi in cui gli antidepressivi classici sono inefficaci. Gli antidepressivi spesso servono a normalizzare l'iperattività dell'asse HPA, in parte regolando la densità dei recettori MR e GR a livello cerebrale, soprattutto nell'ippocampo. I neuroscienziati sperano di poter mettere a punto trattamenti più efficaci per i disturbi da stress che agiscono riaggiustando il sistema di controllo retroattivo e riducendo l'eccessiva risposta ormonale.

## Stress e invecchiamento

L'invecchiamento cerebrale si accompagna ad una generale diminuzione delle funzioni superiori che varia notevolmente da individuo a individuo: alcuni (buon invecchiamento), mantengono buone capacità cognitive mentre altri no (cattivo invecchiamento). E' possibile fornire una spiegazione a livello molecolare? I livelli di cortisolo solo più alti nel cattivo invecchiamento che in quello buono. L'aumento del cortisolo precede il declino delle capacità mentali, che sono associate alla diminuzione, osservabile nelle scansioni cerebrali, delle dimensioni dell'ippocampo. Esperimenti su cavie hanno dimostrato che tenendo basso dalla nascita, o anche da un'età intermedia, il livello dell'ormone dello stress, si previene la comparsa dei disturbi di memoria tipici dei soggetti non trattati. Sembra che gli individui con un'eccessiva risposta ormonale allo stress (non quelli più stressati, ma quelli che rispondono di più agli stimoli stressogeni), siano quelli che con l'età mostrano una maggior compromissione della memoria ed altri disturbi cognitivi. Se questo valesse anche per gli esseri umani, si potrebbero sviluppare farmaci antidepressivi che mantengono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrenale sotto controllo. Lo stress è una componente rilevante della vita moderna. C'è ben altro in questa storia, ma per raccontarlo dobbiamo introdurre il sistema immunitario.

# Cervello e sistema immunitario



Fino a pochi anni fa, si riteneva che il cervello fosse un "organo immunologicamente privilegiato" e che non venisse interessato dalle risposte immuni o da quelle infiammatorie. La "barriera ematoencefalica" lo protegge, in una qualche misura, dagli accadimenti esterni. Non si tratta di una vera e propria barriera, ma di uno strato di cellule endoteliali specializzate e di vasi sanguigni cerebrali che impediscono il passaggio dal sangue al cervello delle molecole più grandi e delle cellule immunitarie. Questa visione del cervello come di un organo privilegiato è però drasticamente cambiata nell'ultimo decennio, in seguito agli studi sulle interazioni tra cervello e sistema immunitario. La neuroimmunologia è attualmente un fiorente campo di ricerca.

## Le difese somatiche

Il sistema immunitario è la nostra prima linea di difesa contro gli invasori: virus, batteri e lieviti, dai più comuni e meno pericolosi, come quelli di un banale raffreddore, fino a quelli più aggressivi e pericolosi come l'HIV, la meningite o la tubercolosi.

I nostri meccanismi di difesa funzionano in molti modi. Uno di essi agisce nei tessuti infettati, traumatizzati o infiammati e causa edema, dolore, alterazioni del flusso sanguigno e rilascio di molecole infiammatorie in situ. L'attivazione del sistema

immunitario innesca l'azione dei leucociti, dei macrofagi e delle proteine di fase acuta che si recano nel sito dell'aggressione per identificare, per uccidere e per rimuovere i patogeni. La risposta in fase acuta causa inoltre i sintomi che tutti conosciamo: febbre, dolore, sonnolenza, perdita di appetito, apatia. Ogni risposta serve a combattere l'infezione, risparmia energie e favorisce la guarigione ma, se attivata troppe volte o troppo a lungo, può risultare dannosa: per questo deve venire attentamente controllata.

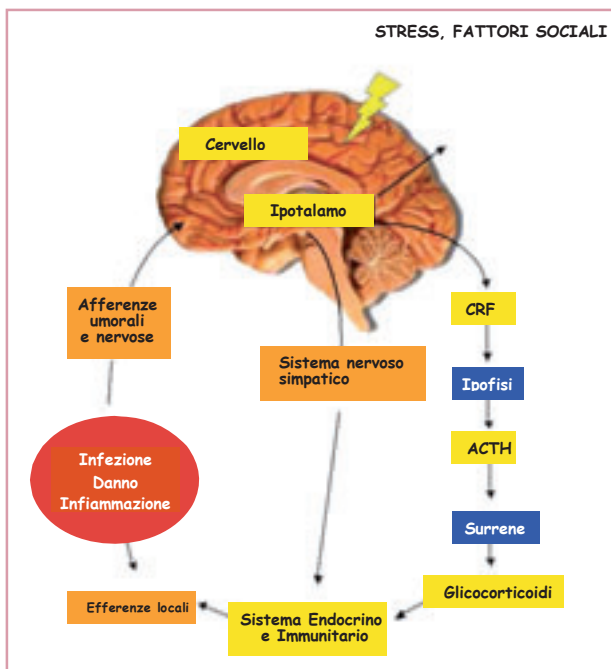
## Cervello e risposte di difesa

La visione del cervello come organo immunologicamente privilegiato ha ormai lasciato il posto ad una concezione molto diversa delle sue relazioni con il sistema immunitario. Oggi sappiamo che il cervello è in grado di rispondere ai segnali provenienti dal sistema immunitario e dai tessuti lesionati. Le vecchie credenze sono state superate. Numerosi studi hanno rivelato che il cervello è in grado di esibire una vasta gamma di risposte immunitarie ed infiammatorie ed è quindi un importante regolatore del sistema immunitario e della risposta in fase acuta. Molte risposte alle malattie, quali la febbre (temperatura corporea), il sonno e la fame sono regolate soprattutto dall'ipotalamo. Il cervello riceve, dai tessuti lesionati o infettati, segnali che possono essere di natura nervosa (attraverso i nervi sensitivi) o umorale (attraverso gli ormoni circolanti).

I segnali nervosi sembrano essere trasmessi dalle fibre C (che trasportano anche gli stimoli dolorifici - vedi Capitolo 5) e dal nervo vago a provenienza dal fegato, sito chiave per la produzione delle proteine della fase acuta. Non è del tutto nota la natura dei principali segnali circolanti diretti al cervello, ma si ritiene che coinvolga le prostaglandine (che vengono inibite dall'aspirina) e le proteine del complemento (una cascata di proteine fondamentali per sopprimere le cellule patogene). Ma il segnale forse più importante è dato da un gruppo di proteine scoperte negli ultimi 20 anni, note col nome di citochine.

## Molecole di difesa: le citochine

Le citochine sono le nostre molecole protettrici. Oggi ne conosciamo più di un centinaio e se ne scoprono continuamente di nuove. Queste proteine vengono normalmente prodotte in piccole quantità, ma si attivano velocemente in reazione ad un danno: comprendono gli interferoni, le interleuchine, i fattori di necrosi tumorale e le chemochine. Molte vengono prodotte a livello del tessuto lesionato e agiscono sulle cellule circostanti, mentre altre entrano nel flusso ematico e portano segnali ad organi distanti provocando la risposta alle malattie e alle infezioni.



Molti meccanismi cerebrali si uniscono per coordinare il cervello e il sistema immunitario.



L'attivazione della produzione di citochine è dovuta a batteri e virus, danno cellulare o altre minacce per la sopravvivenza della cellula quali tossine o scarsità di ossigeno. Il cervello regola la produzione delle citochine: tramite l'invio di segnali nervosi ai tessuti (soprattutto attraverso il sistema nervoso simpatico) o di segnali ormonali (come il cortisolo dalla surrenale), può attivare o inibire le citochine.

Le citochine sono molecole proteiche con molte possibilità di azione in particolare sul sistema immunitario. La maggior parte di esse attiva il sistema immunitario e i fattori chiave dell'infiammazione causando edema, modificazioni del flusso sanguigno locale e rilascio di secondi mediatori che agiscono su molti organi, compreso il fegato, dove stimolano le proteine di fase acuta. Benché le citochine condividano molti meccanismi d'azione, sono tuttavia fra loro molto dissimili: alcune sono anti-infiammatorie e inibiscono i processi pro-infiammatori; molte agiscono localmente sulle cellule vicine al sito di produzione, altre vengono invece immesse in circolo, come gli ormoni.

## Stress e sistema immunitario

Tutti sappiamo che stress e preoccupazioni possono abbassare le nostre difese e causare delle malattie. Solo ora iniziamo però a capire non solo come lo stress possa interessare direttamente il cervello attivando l'asse HPA (vedi capitolo precedente), ma anche come sia in grado di influenzare in modo indiretto il sistema immunitario attraverso meccanismi cerebrali. L'influenza sul sistema immunitario e la suscettibilità alle malattie dipendono dal tipo di stress e dalla modalità di risposta; alcune persone addirittura ci marciano. Quello che inibisce le nostre risposte di difesa è lo

stress che non siamo in grado di gestire, come gli eccessi lavorativi o le grandi tragedie. L'esatto meccanismo che lega lo stress al sistema immunitario non è ancora del tutto chiaro, ma sappiamo che un fattore importante è l'attivazione dell'asse **ipotalamo-ipofisi-surrenalico**. Una delle principali risposte cerebrali allo stress è l'aumentata produzione di una proteina ipotalamica detta **fattore rilasciante la corticotropina (CRF)** che, compiuto un breve tragitto fino all'ipofisi, stimola il rilascio di un altro ormone, **fattore rilasciante l'adrenocorticotropina (ACTH)** che, immesso in circolo, raggiunge il surrene dove provoca la secrezione di ormoni steroidi (nell'uomo il **cortisolo**), che sono tra i più efficaci soppressori della funzione immunitaria e dell'infiammazione. Il processo appare essere tuttavia più complesso: vi sono infatti in gioco altri fattori nervosi e ormonali ed è noto che uno stress moderato può invece far aumentare la funzionalità immunitaria.

## Risposte cerebrali autoimmuni e infiammatorie

Studi recenti hanno dimostrato che molte molecole di difesa quali le citochine giocano un ruolo attivo nella genesi di alcune malattie neurologiche come la sclerosi multipla, l'ictus e la malattia di Alzheimer. Sembra che un'iperproduzione a livello cerebrale di tali molecole, in particolare di alcune citochine, possa danneggiare i neuroni. Si stanno attualmente sviluppando diverse nuove strategie terapeutiche per le malattie cerebrali, basandosi sul rationale di inibire le molecole autoimmuni e quelle infiammatorie. Tra le nuove neuroscienze, la neuroimmunologia potrebbe fornire alcuni importanti indizi per nuovi possibili trattamenti per alcune gravi malattie neurologiche.



# Sonno

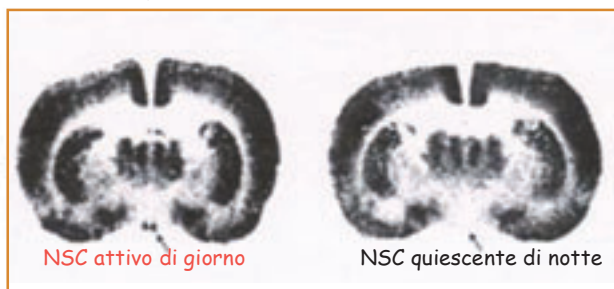


Ogni notte ci ritiriamo nella nostra camera, ci corichiamo e scivoliamo nello stato di incoscienza del sonno. Molti di noi dormono per circa 8 ore, il che significa che passiamo circa un terzo della nostra vita dormendo, in parte sognando. Se cerchiamo di evitare di dormire per impiegare questo tempo prezioso in altre attività, quali tirar tardi a una festa o passare la notte sui libri per preparare un esame, il nostro corpo e il nostro cervello subito ci ammoniscono che non dovremmo. Possiamo farcela per un po' ma non troppo a lungo. Il ciclo sonno/veglia è una delle tante attività ritmiche del corpo e del cervello. Perché esistono, quali parti del cervello coinvolgono e come avvengono?

## Il ritmo della vita

Il ciclo sonno-veglia è un ritmo endogeno che diviene gradualmente parte del ritmo nicotemurale nei primi anni di vita. E' ciò che viene detto un **ritmo circadiano** (dal latino 'circa' = attorno, e 'dies' = giorno). E' importante in tutto l'arco della vita: i neonati dormono per brevi periodi sia durante il giorno che la notte, i bambini spesso fanno un sonnellino nel pomeriggio, mentre gli adulti, solitamente, dormono solo la notte. Il sonno è salutare: si dice che Winston Churchill, Primo Ministro britannico durante la II Guerra Mondiale, facesse spesso brevi sonnellini di cinque minuti, a volte persino durante le riunioni di governo!

Il normale ciclo sonno-veglia nell'arco delle 24 ore è in parte controllato da un gruppetto di cellule dell'ipotalamo, poste proprio sopra il chiasma ottico a formare il **nucleo soprachiasmatico**. Questi neuroni, che hanno la particolarità di formare molte sinapsi tra i loro stessi dendriti in modo da sincronizzare la loro frequenza di scarica, fanno parte dell'orologio biologico cerebrale. Nell'uomo funziona ad un ritmo leggermente più lento delle 24 ore, ma viene tenuto in registro dagli stimoli visivi che comunicano quando è giorno e quando è notte. Sappiamo questo in quanto, volontari che hanno partecipato ad esperimenti sul sonno vivendo in caverne buie per lunghi periodi, senza indicazioni relative all'ora della giornata, hanno assunto ritmi di attività a **ciclo-libero** della durata di circa 25 ore.



NSC attivo di giorno

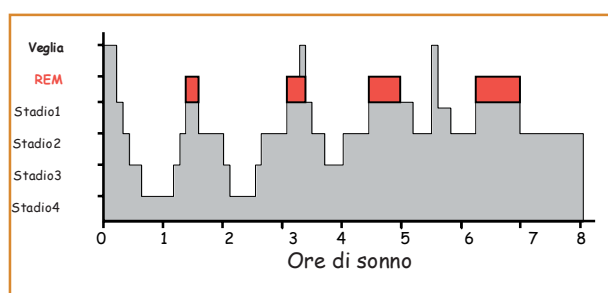
NSC quiescente di notte

Il nucleo soprachiasmatico (NSC) è l'orologio personale del cervello.

## Gli stadi del sonno

Il sonno non è un processo passivo come sembra. Se si esegue una registrazione elettrica di un soggetto in un laboratorio per lo studio del sonno (dotato di comodi letti!), l'elettroencefalogramma (EEG) che si ottiene dimostra il succedersi di stadi distinti. Quando siamo svegli, il nostro cervello mostra un'attività elettrica di bassa ampiezza. Quando ci addormentiamo, l'EEG diviene inizialmente piatto ma, in seguito, mostra un graduale aumento di ampiezza e diminuzione di attività mano a mano che si passa attraverso i vari stadi del sonno. Questi stadi sono detti di **sonno-lento**. Il motivo del cambiamento dell'attività elettrica non è ancora del tutto ben compreso. Si ritiene che le cellule cerebrali, diventando irresponsive ai normali stimoli, si sincronizzino gradualmente fra loro. L'inibizione attiva dei neuroni che controllano i movimenti dei muscoli scheletrici porta alla perdita del tono muscolare ma, fortunatamente, quelli che presiedono al controllo cardio-respiratorio continuano a funzionare normalmente!

Durante la notte passiamo ripetutamente attraverso i vari stadi del sonno. In uno di questi l'EEG diviene simile a quello di veglia e gli occhi si muovono in entrambe le direzioni sotto le palpebre abbassate. Si tratta dello stadio dei cosiddetti **movimenti rapidi oculari (REM = rapid eyes movements)** stadio in cui compaiono anche i sogni. Se veniamo risvegliati durante il sonno REM, quasi sempre ricordiamo il contenuto del sogno. Ciò avviene anche per coloro che ritengono di non sognare mai (fate la prova con un vostro familiare!). La maggior parte di noi ha da 4 a 6 brevi episodi di sonno REM ogni notte. I bambini hanno più sonno REM e persino gli animali mostrano di averlo.



Una normale notte di sonno di 8 ore consiste in un ciclo di vari stadi di sonno, con brevi periodi di sonno REM (in rosso) che si verificano circa 4 volte per notte

## La privazione di sonno

Alcuni anni fa, Randy Gardner, un ragazzo americano, decise di provare ad entrare nel Guinness dei Primati restando sveglio per il periodo di tempo più lungo mai registrato. Il suo intento era di rimanere 264 ore senza dormire, e ce la fece! Si trattò di un esperimento attentamente controllato dai medici della Marina

Militare Americana, che è altamente sconsigliabile ripetere! Sorprendentemente ne uscì bene. I suoi problemi più evidenti (oltre a sentirsi molto stanco) furono la difficoltà a parlare, l'incapacità a concentrarsi, la perdita di memoria e la comparsa di allucinazioni. Fisicamente rimase in ottime condizioni e non diede mai segni di follia o di distacco dalla realtà. Alla fine dell'esperimento mostrò qualche ripercussione, dormendo quasi quindici ore la notte successiva e qualche ora in più anche le altre notti. Questo e molti altri esperimenti similari hanno persuaso i ricercatori che a trarre vantaggio dal sonno è il cervello più che il corpo. A simili conclusioni si è giunti anche conducendo studi controllati sugli animali.

## Perché dormiamo?

Molti argomenti nel campo delle neuroscienze restano un enigma e il sonno è uno di questi. Alcuni studiosi argomentano che il sonno sia utile agli animali per stare lontano dai pericoli rimanendo immobili. Ma ci deve essere certamente ben altro. Gli studi di privazione di sonno ci fanno pensare che il sonno REM e alcune fasi del sonno-lento, che avvengono nelle prime 4 ore ogni notte, siano ristoratrici per il cervello. Forse lo aiutano a ripristinare le sue funzioni ottimali ed il momento migliore per farlo, in analogia con una barca tirata a riva, è quando non si stanno elaborando le informazioni sensoriali, o non si è attenti e vigili o non si debbono controllare le azioni. Le ricerche ci suggeriscono che il sonno è anche il momento in cui si consolidano gli apprendimenti del giorno prima, un processo essenziale per la memoria.

## Come funzionano i ritmi?

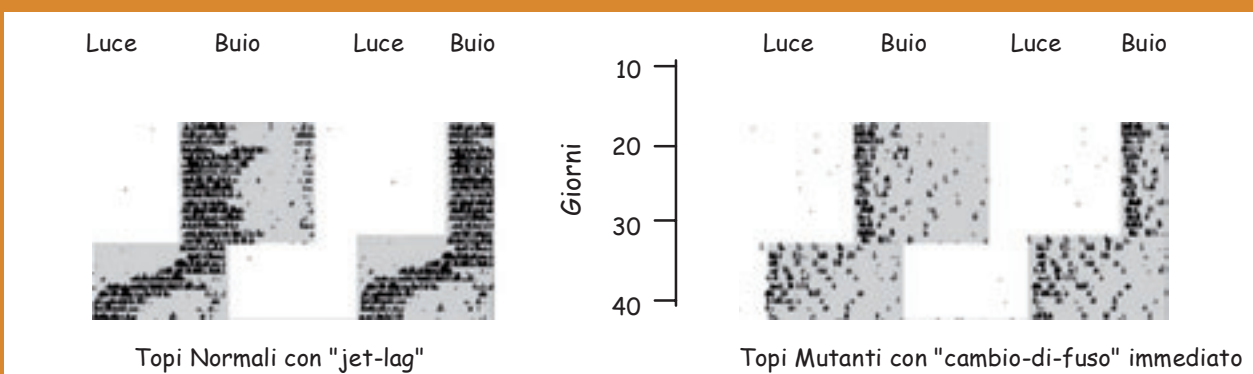
Molto si è appreso sulle basi neurali delle attività ritmiche come il sonno registrando l'attività dei neuroni in varie aree cerebrali durante la transizione tra i diversi stadi del sonno stesso. Queste osservazioni hanno portato alla scoperta di un sistema attivatore sito nel tronco encefalico che comprende diversi neuromodulatori, tra cui l'adenosina, in una



sorta di **reazione molecolare a catena** che ci accompagna attraverso i vari stadi del sonno. I meccanismi di sincronizzazione consentono ai circuiti neurali di passare da una stadio all'altro.

Un balzo in avanti è stato reso possibile dalla neurogenetica. Sono stati identificati svariati geni che, come le ruote dentate e gli ingranaggi di un orologio, sono le componenti molecolari del nostro segnapassi del ritmo. Gran parte degli studi sono stati condotti sulla **Drosophila** (il moscerino della frutta) in cui sono stati trovati due geni - **PER** e **TIM** - che producono proteine che interagiscono fra loro per regolare la propria sintesi. La sintesi delle proteine e del mRNA inizia al mattino presto, le proteine si accumulano, si legano fra loro e questo legame blocca la sintesi. La luce diurna aiuta a degradare le proteine il cui livello scende di conseguenza ad un punto in cui i geni che codificano PER e TIM ripartono nuovamente. Questo ciclo continua a ripetersi ed avviene persino se i neuroni sono coltivati in vitro. L'orologio biologico dei mammiferi, uomo compreso, funziona in modo molto simile a quello del moscerino. Dato che i ritmi circadiani sono molto antichi in termini di evoluzione, forse non sorprende che molecole identiche possano regolare l'orologio in organismi tanto diversi.

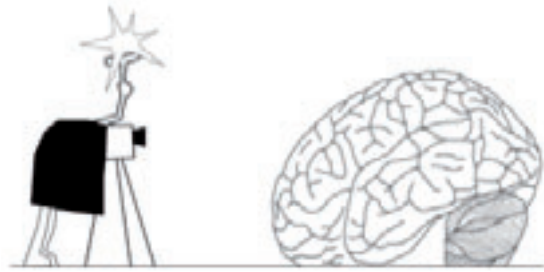
## Frontiere della Ricerca



Topi senza jet-lag!

Per comprendere meglio i meccanismi molecolari dei ritmi circadiani, i neuroscienziati hanno modificato geneticamente dei topi in cui i geni espressi nel nucleo soprachiasmatico erano "soppressi". Questi topi VIPR2 vivono bene e mostrano una alternanza dei ritmi notturni e diurni come i topi normali. I puntini neri dei diagrammi soprastanti indicano i momenti di attività dei topi - un ritmo diurno con attività notturna (aree grigie). Quando l'ora di spegnimento della luce viene di colpo posticipato di 8 ore (circa al 25° giorno), i topi normali mostrano il "jet-lag" e impiegano alcuni giorni per modificare il loro ritmo di attività. I topi mutanti si adattano immediatamente. Questo tipo di studi ci aiuta a comprendere i meccanismi molecolari attraverso cui la luce attiva i geni segnapassi dei ritmi circadiani.

# Neuroimmagini



I frenologi credevano di poter capire il cervello guardando i bernoccoli sulla superficie del cranio. Se questo ci sembra oggi fuorviante, l'ambizione di capire il cervello osservando il cranio dall'esterno ha incuriosito molti nel corso dei secoli. Oggi possiamo farlo davvero - grazie all'avvento delle moderne tecniche di visualizzazione cerebrale. I tomografi moderni usano una gran varietà di metodi per fornirci splendide immagini di strutture cellulari e nervose, del flusso ematico e del metabolismo energetico del cervello, e delle variazioni dell'attività neuronale che avvengono quando compiamo varie operazioni.

## La strada verso le moderne tecniche

Nel tentativo di stabilire una corrispondenza tra struttura e funzione, neurologi e neuropsicologi che correlano ogni stranezza della mente e del comportamento con le misurazioni delle strutture cerebrali post-mortem, hanno appreso molto sul cervello: è stato così che le aree legate alla parola sono state identificate da Broca. Questo approccio ha consentito molti successi, ma ha anche dei limiti. Non si può formulare semplicemente l'assunto che la perdita di una funzione in seguito ad una lesione in un'area specifica del cervello rappresenti la funzione propria di quell'area. Una disfunzione può, ad esempio, essere dovuta al fatto che quell'area si ritrova isolata o disconnessa da altre regioni con le quali normalmente comunica. E' anche possibile che aree del cervello indenni possano prendersi carico delle funzioni che in circostanze normali vengono svolte da aree ora danneggiate: si tratta del fenomeno noto come plasticità. Solo poche lesioni patologiche sono inoltre confinate in una precisa area funzionale. Potrebbe infine passare molto tempo fra lo studio clinico di un paziente in vita e lo studio del cervello post-mortem.

Le tecniche di visualizzazione delle strutture cerebrali (neuroimmagini) cominciarono ad essere ideate circa 40 anni fa. Il recente sviluppo dei metodi di visualizzazione funzionale da parte dei fisici medici ha destato particolare attenzione. Tali metodi consentono letteralmente di vedere all'interno del cranio e indagare così il cervello umano mentre pensa, impara o sogna.



## Come funziona

Le tecniche elettrofisiologiche per rilevare l'attività neuronale sono basate sulle variazioni del potenziale di membrana dei neuroni attivati. Le tecniche di visualizzazione del cervello sfruttano l'osservazione delle variazioni del metabolismo energetico necessario per attivare i neuroni.

Il gradiente elettrochimico che sposta gli ioni all'interno e all'esterno del neurone (e che è all'origine del potenziale sinaptico e del potenziale d'azione) ha bisogno di energia per funzionare. Il glucosio e l'ossigeno vengono rilasciati nel cervello attraverso la circolazione cerebrale. Grazie alla **giunzione neurovascolare**, si ha un aumento locale del flusso sanguigno cerebrale nelle aree attive, che si verifica molto rapidamente. I moderni apparati per le neuroimmagini misurano queste variazioni del flusso sanguigno cerebrale locale e le utilizzano come indice dell'attività neurale.

La prima tecnica funzionale sviluppata è stata la **Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)**. Questa procedura richiede di iniettare al soggetto dei traccianti radioattivi che sono legati ad un composto di interesse biologico (come un farmaco che si lega al recettore di un neurotrasmettitore). Una serie di anelli di rilevatori circonda la testa del soggetto e registra l'istante e la posizione delle emissioni gamma che vengono prodotte dall'isotopo nucleare mentre attraversa il cervello e decade. La PET può essere utilizzata per produrre delle mappe di variazioni locali nel flusso sanguigno cerebrale (CBF). Queste misurazioni hanno portato all'individuazione delle funzioni cerebrali sensoriali, motorie e cognitive negli esseri umani. La PET ha però diversi svantaggi, il maggiore dei quali è la necessità di iniettare un tracciante radioattivo. Ciò implica che non tutti possono sottoporsi ad un'indagine PET (come i bambini e le donne in gravidanza), ed il numero di misurazioni che possono essere fatte durante una sessione è limitato.

In seguito è stata sviluppata una tecnica completamente differente, chiamata **Immagine di Risonanza Magnetica (MRI)**, che ha il vantaggio di essere assolutamente "non invasiva" e di non richiedere l'uso di sostanze radioattive.



A sinistra: i profitti ricavati dalla E.M.I. per la vendita dei dischi dei Beatles contribuirono allo sviluppo della prima macchina per visualizzare il cervello. Questi ed altri strumenti hanno consentito ai neuroscienziati di guardare dentro il cervello in modo nuovo. A destra: una moderna macchina per la MRI. Il soggetto è disteso su un pianale che viene fatto scorrere all'interno degli anelli magnetici. L'acquisizione delle immagini può richiedere da 30 minuti a un'ora.

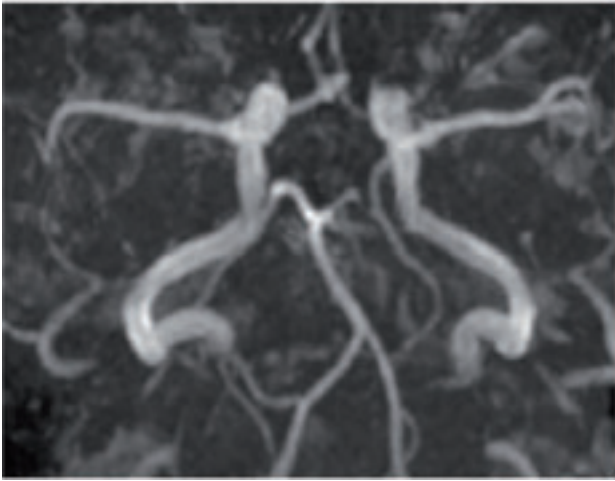
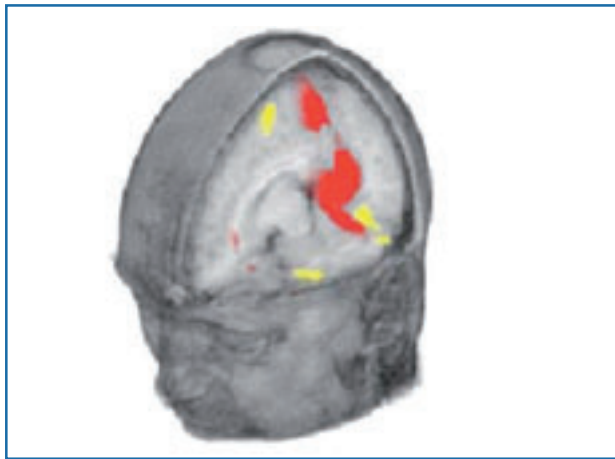


Immagine dei vasi sanguigni del cervello. Le variazioni del flusso ematico possono essere riconosciute e utilizzate come indice di attività neuronale.



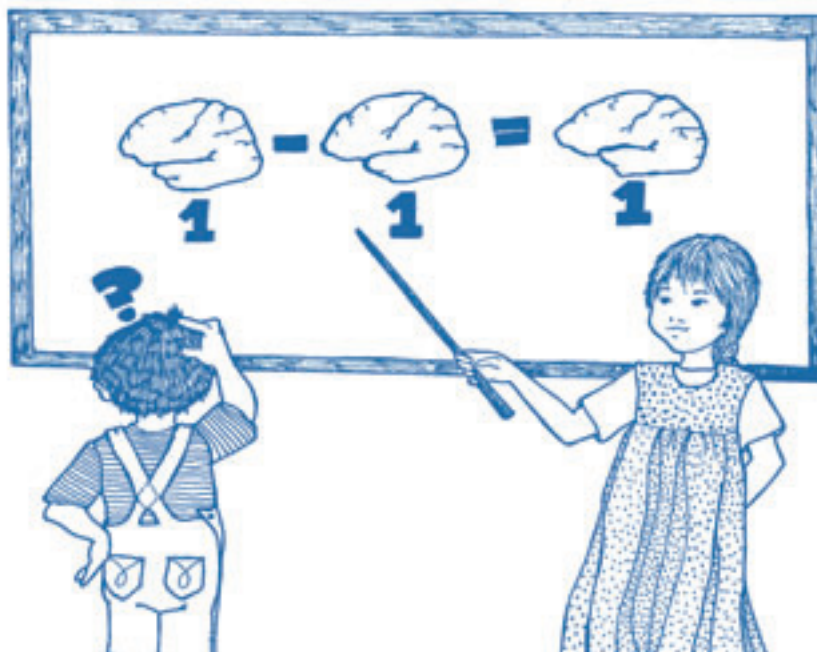
Grazie al computer, le immagini ottenute dalle scansioni PET e MRI mostrano esattamente dove, nel cervello, si sono verificate variazioni di flusso sanguigno.

Questo consente di sottoporre all'esame persone di ogni età. La MRI può essere usata per produrre immagini molto particolareggiate delle strutture cerebrali, ed il recente sviluppo di un'ulteriore tecnica detta **Immagine di Tensore di Diffusione (DTI)** consente di ottenere ricostruzioni minuziose delle fibre di sostanza bianca che connettono le regioni cerebrali.

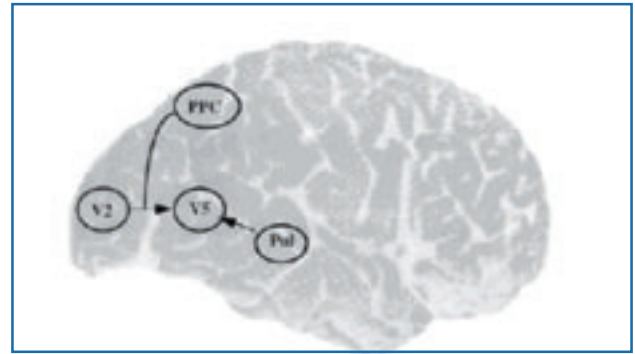
Una delle applicazioni più entusiasmanti della tecnologia MRI è il metodo chiamato **Immagine di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI)**. Questa tecnica è basata sulle differenti proprietà magnetiche dell'ossiemoglobina e della desossiemoglobina nel sangue (per questo il segnale della fMRI è detto **BOLD (blood oxygenation level dependent = dipendente dal livello di ossigenazione del sangue)**). L'aumento dell'attività neuronale causa un movimento di ioni che attiva pompe ioniche che richiedono consumo d'energia provocando un aumento del metabolismo energetico e del consumo di ossigeno; questo porta ad un aumento dell'emoglobina deossigenata e ad un calo del segnale di magnetizzazione. L'aumentato consumo di ossigeno è seguito, dopo pochi secondi, da un incremento locale del flusso sanguigno cerebrale. Tale incremento supera quello del consumo di ossigeno; si ha dunque un aumento relativo della quantità di ossiemoglobina e, conseguentemente, dell'entità del segnale. L'esatto meccanismo che porta all'aumento del flusso sanguigno cerebrale non è ancora chiaro, ma si ritiene che sia dovuto ad un segnale legato ad un neurotrasmettitore.

## Come si fa

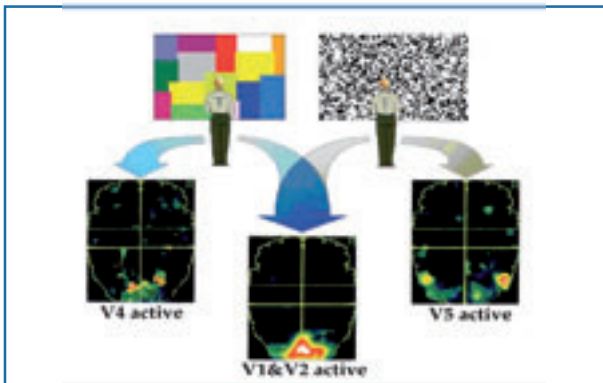
Probabilmente siete molto bravi a sottrarre i numeri; ma avete mai provato a sottrarre i cervelli? Non c'è dubbio che il ragazzo della vignetta sia confuso. Sottrarre immagini del cervello a due e a tre dimensioni è un fattore critico per l'analisi dei dati. La maggior parte degli studi di fMRI consiste nel misurare il segnale BOLD mentre un soggetto è impegnato in un compito strettamente controllato. Durante la scansione, si rileva la risposta comportamentale a diversi stimoli da parte di un soggetto disteso all'interno del tubo magnetico. Gli stimoli possono essere visivi, proiettati su uno schermo visibile al soggetto, o uditivi, che giungono attraverso delle cuffie. È possibile indagare fenomeni complessi come la percezione, l'apprendimento, la memoria, il pensiero e la pianificazione.



Spesso vengono ideati due compiti molto simili da eseguire l'uno dopo l'altro: l'idea è che uno di essi dovrebbe coinvolgere il processo cerebrale che interessa allo sperimentatore mentre l'altro no. Le immagini cerebrali ottenute in successione vengono poi sottratte l'una dall'altra per ottenere un'immagine bidimensionale nella quale i pixel descrivono il modo in cui le variazioni dell'attività sono specificamente associate all'esecuzione di un preciso processo cerebrale. Queste immagini sono raccolte da un computer per ottenere un'effettiva sottrazione di immagini tridimensionale (vedi la vignetta nella pagina precedente). Recenti sviluppi della tecnica (noti come protocollo fMRI "ad eventi") consentono di rilevare brevi pensieri o eventi cerebrali di durata fino ad uno o due secondi). Per vedere se le variazioni del segnale durante l'esecuzione di un compito sono statisticamente significative, si utilizzano metodi molto sofisticati di analisi dei dati. Un programma di analisi di larghissima diffusione, che ha standardizzato l'elaborazione dei



L'attivazione dell'area V5 avviene con la percezione del movimento. Le informazioni a quest'area provengono dall'area V2 della corteccia cerebrale e dal Pulvinar (Pul) un nucleo cerebrale profondo. La corteccia parietale posteriore (PPC) controlla il flusso di informazioni. L'analisi delle connessioni attive consente di elaborarne il relativo contributo.



A una persona dentro lo scanner può essere mostrata una grande varietà di immagini. Tutte "accenderanno" le aree visive primarie della corteccia cerebrale: la V1 e la V2. L'utilizzo di opportune tecniche di sottrazione ha svelato che l'analisi dei colori (a sinistra) viene effettuata nell'area V4, mentre quella del movimento (di punti casuali che si spostano sullo schermo, a destra) attiva l'area V5.

dati delle immagini, è noto come "mappatura statistica parametrica" (SPM). Le mappe di SPM sono rese intuitive con l'uso dei colori: le zone più "calde" sono colorate in giallo, quelle più "fredde" in blu e in nero.

Gli scienziati che si occupano di neuroimmagini dicono che un'area "si accende" quando si compiono determinate funzioni. Se una persona guarda una scacchiera che cambia in continuazione, si osservano sostanziali attivazioni nella corteccia visiva primaria. L'uso di elementi in movimento o colorati e di altri stimoli appositamente disegnati per attivare aree diverse del sistema visivo hanno fornito una grande quantità di informazioni sull'organizzazione del sistema visivo umano. Studi simili sono stati eseguiti per altri aspetti sensoriali. Questo modo di pensare "per localizzazioni" ha consentito inoltre di individuare le aree coinvolte nei diversi aspetti della lettura, come la trascrizione di una parola scritta in un codice fonologico, l'unione di fonemi in una parola, l'estrazione del significato delle parole, e così via. Sono stati studiati anche gli aspetti dell'apprendimento, e si sono potute distinguere le aree cerebrali coinvolte nell'anticipazione e nella percezione del dolore.

Con l'avanzare della ricerca, sono spuntate molte nuove sorprese. Un esempio recente è dato dalla mancata attesa attivazione del lobo

temporale mediale nei compiti di memoria a lungo termine. Nuovi paradigmi d'indagine, come l'uso della realtà virtuale, stanno rivelando solo ora un'attivazione di questo lobo nei processi mnemonici, unitamente ad altre aree come la corteccia frontale ed il precuneo. Grazie anche alle nuove scoperte della neuropsicologia e delle neuroimmagini, la varietà delle aree coinvolte ha cambiato la nostra comprensione dei sistemi cerebrali di memoria. Si stanno inoltre sviluppando nuove tecniche matematiche (note come **connettività effettiva**) per osservare il modo in cui l'attività neuronale di diverse regioni del cervello interagisca e si correli durante lo svolgimento di compiti complessi. Tutte queste osservazioni ci permettono di apprezzare come le aree del cervello funzionino come una squadra e non semplicemente come "punti critici" isolati. La speranza è che queste nuove tecniche, con magneti di maggiore intensità che forniscano immagini ancora più precise, ci possano un giorno raccontare le dinamiche delle reti neurali che dialogano l'una con l'altra nel controllo ininterrotto della percezione, del pensiero e dell'azione.

## Frontiere della ricerca



Nikos Logothetis è un giovane ricercatore che ha prodotto contributi importanti alla comprensione delle relazioni fra l'attività dei neuroni cerebrali e i segnali rilevati negli esperimenti di brain imaging. Esperimenti recenti nei quali la registrazione elettrica dell'attività cerebrale è stata associata alla fMRI hanno mostrato una correlazione fra attività sinaptica e il segnale BOLD maggiore di quanto non si abbia per le scariche di potenziali d'azione. Il segnale BOLD è quindi un indice di attività sinaptica cerebrale più realistico di quanto sia la produzione di potenziali d'azione. Ciò ha importanti applicazioni per l'interpretazione del segnale BOLD in termini di localizzazione delle funzioni.

# Reti neurali e menti artificiali



Il cervello è fatto di sostanza molle. I neuroni, i vasi sanguigni ed i ventricoli pieni di liquido sono composti da membrane lipidiche, proteine e da una gran quantità d'acqua. Puoi comprimerlo con le dita, tagliarlo con un bisturi, inserirvi degli elettrodi e guardarvi il sangue pulsare. Gli studi sul cervello sembrano fermamente ancorati alla biologia e alla medicina. C'è tuttavia un altro modo di immaginare il cervello che ha attirato l'attenzione di matematici, fisici, ingegneri ed informatici, che pensano al cervello scrivendo equazioni, creando modelli al computer ed apparecchi elettronici che simulano i veri neuroni.

Il cervello è un organo adattativo: è in grado di leggere una scrittura che non abbiamo mai visto prima e capire il discorso di un perfetto sconosciuto, riesce a tollerare che qualcosa non vada, funziona abbastanza bene per tutta la durata della vita anche se le sue cellule muoiono e, anche in tarda età, è capace di apprendere nuove procedure. I robot di oggi sono molto bravi ad eseguire i compiti per i quali sono stati progettati, come costruire parti di automobile, ma sono poco tolleranti quando qualcosa non funziona.

Il cervello è costituito da **reti neuronali** altamente interconnesse. I neuroni hanno bisogno di energia e le reti hanno bisogno di spazio. Il nostro cervello contiene approssimativamente 100 miliardi di cellule nervose, 3,2 chilometri di "cavi", un milione di miliardi di connessioni, il tutto in un volume di capienza pari a circa 1,5 litri ma dal peso di solo 1,5 chilogrammi e dal consumo pari ad appena 10 watt. Se provassimo a costruire un cervello simile usando circuiti di silicio, consumerebbe circa 10 megawatt, la potenza necessaria ad alimentare un'intera cittadina. Tanto per peggiorare le cose, il calore prodotto da questo cervello al silicio lo farebbe fondere! Per poter costruire macchine simili al cervello, occorre scoprire come esso possa operare in maniera tanto efficiente ed economica, ed impiegare gli stessi suoi principi.

Il tuo cervello ha 100.000.000.000 di cellule e 3.200.000 chilometri di cavi, con 1.000.000.000.000.000 di connessioni sinaptiche, tutto in un volume di 1,5 litri e del peso di 1,5 kg. Ciò nonostante, consuma più o meno quanto una lampadina!



## Costruire circuiti cerebrali al silicio

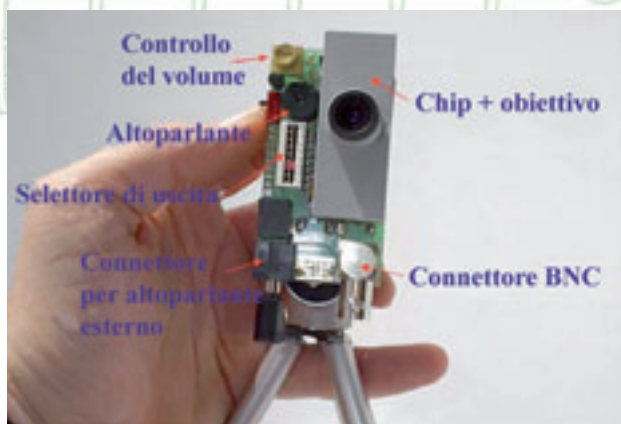
Il **costo energetico** della trasmissione dei segnali da un neurone all'altro è stato uno dei fattori critici per l'evoluzione del cervello. Circa il 50-80% di tutto il consumo energetico del cervello è impiegato per la conduzione dei potenziali d'azione lungo le fibre nervose e per la trasmissione sinaptica. Il resto è utilizzato per la costruzione e la manutenzione delle strutture. Questo è vero tanto per il cervello di un'ape quanto per il nostro. Tuttavia, se comparato alla velocità di un computer digitale, l'impulso nervoso è molto lento - solo qualche metro al secondo. In un processore seriale come un computer digitale, questo renderebbe il lavoro impossibile. I cervelli biologici però sono costruiti come reti parallele: la maggior parte dei neuroni è connessa direttamente con migliaia di altri. Per fare questo, il cervello sfrutta tutto il suo volume tridimensionale ripiegando i fogli di cellule nei solchi e impacchettando le connessioni in fasci. Le connessioni fra un numero anche modesto di neuroni al silicio è all'opposto limitata dalla natura bidimensionale dei circuiti e delle schede elettroniche: la comunicazione diretta fra di essi è quindi assai limitata. Sfruttando l'elevatissima velocità degli apparati elettronici, gli impulsi provenienti da più neuroni al silicio possono essere "moltiplicati", consentendo il trasporto di più informazioni lungo lo stesso cavo. In questo modo, gli ingegneri informatici iniziano ad emulare la connettività delle reti biologiche.

Per ridurre il consumo ed aumentare la velocità delle reti, gli ingegneri, ispirati dal modello neurologico, hanno adottato un **sistema analogico** anziché **digitale**. Carter Mead, uno dei "guru" della Silicon Valley in California, ha coniato il termine "progettazione neuromorfa" per descrivere l'applicazione della neurobiologia alla tecnologia. Anziché codificare le informazioni digitalmente in termini di "0" e "1", come fanno i computer, i circuiti analogici codificano mediante continue variazioni di voltaggio, così come fanno i neuroni sottosoglia (Capitolo 3). Le operazioni possono allora avvenire con un minor numero di passi, sfruttando la fisica di base dei circuiti al silicio. La computazione analogica esegue facilmente le operazioni elementari di calcolo quali somme, sottrazioni, esponenziali ed integrali, che sono invece tutte molto complicate per le macchine digitali. Quando i neuroni, siano essi biologici o di silicio, calcolano e "prendono una decisione", trasmettono, lungo l'assone, la risposta ai neuroni bersaglio. La codifica dei picchi di potenziale è energeticamente svantaggiosa, e per essere efficiente deve massimizzare la quantità di informazioni rappresentata da un treno di picchi riducendone la **ridondanza**. L'efficienza energetica può anche essere aumentata usando un numero di neuroni attivi il più piccolo possibile. Questo metodo è detto **codifica rarefatta** e fornisce agli ingegneri un altro importante principio di progettazione delle reti neurali artificiali.

## Una retina al silicio

È già stata costruita una semplice versione artificiale di rete biologica, che consiste in una retina al silicio che cattura la luce e adatta la propria risposta alle variazioni delle condizioni di luce incidente. Questa retina è connessa a due neuroni di silicio che, come i veri neuroni della corteccia visiva, hanno il compito di estrarre le informazioni sull'orientamento delle linee ed i bordi di contrasto dell'immagine retinica.

I neuroni di questo prototipo sono detti **integratori-emettitori** e sono largamente usati dai progettisti neuromorfici. Il loro nome deriva dal fatto che essi codificano gli stimoli in ingresso come "somma" di voltaggi sinaptici ed "emettono" un potenziale d'azione solo se il voltaggio raggiunge una determinata soglia. I neuroni al silicio sono composti da transistor ma, invece di usarli come interruttori e portare i voltaggi a saturazione come nei sistemi digitali convenzionali, eseguono il loro lavoro a livelli sotto soglia. A tali livelli, funzionano in maniera più simile alle membrane cellulari dei neuroni veri. Ulteriori transistor forniscono la conduttanza attiva necessaria per emulare i flussi di corrente voltaggio e tempo-dipendenti dei veri canali ionici. Questo piccolo sistema visivo è un prototipo di un sistema artificiale molto più elaborato che è ancora in fase di sviluppo, ma è sufficiente ad illustrare come un segnale molto rumoroso dell'ambiente possa essere elaborato velocemente per produrre una semplice decisione. Questo sistema al silicio riesce a fare ciò per cui è stato progettato, cioè stabilire quale sia l'orientamento di una linea in un'immagine, e i neuroscienziati stanno già per collaudare apparecchiature e a scopo didattico. L'aspetto più importante è che le reti artificiali operano nel mondo reale, in tempo reale e utilizzano pochissima energia.



Fotocamera montata davanti ad una retina al silicio

## Reti neurali artificiali

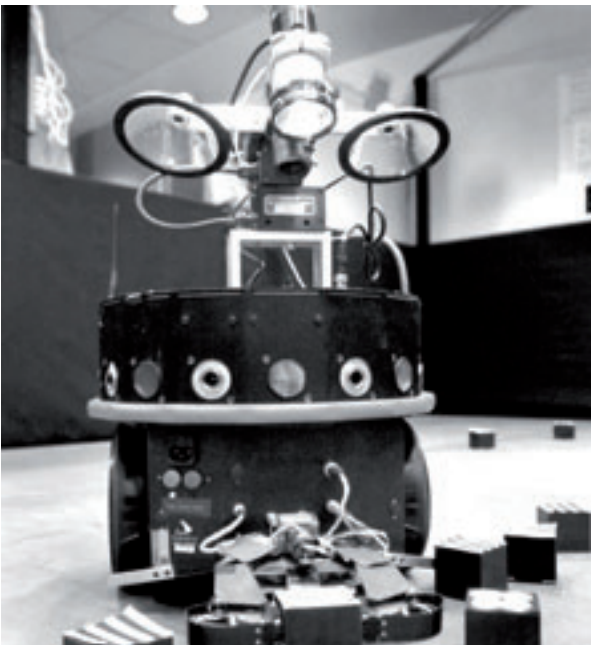
Le Reti Neurali Artificiali (ANN) vengono utilizzate per studiare l'apprendimento e la memoria. Di solito funzionano su computer digitali convenzionali e consistono in un certo numero di unità semplici di elaborazione che sono altamente interconnesse in una rete. Il tipo più semplice di ANN è un **associatore anterogrado**, con interconnessione a strati in ingresso e in uscita. Modificando l'intensità delle connessioni fra gli strati si genera una memoria associativa in modo che, quando si presenta un segnale d'ingresso, viene richiamato il segnale immagazzinato ad esso associato (vedi **Riquadro del rompicapo matematico** a pagina seguente). Un tipo più complesso di ANN è la **rete neurale ricorsiva**, che consiste di unità interconnesse in un singolo strato che agiscono sia da ingresso che da uscita. Può apparire strano, ma questo adattamento consente alla rete di immagazzinare sequenze di informazione anziché solo alcuni segnali. La decodifica di questa sorta di **rete autoassociativa** è ottenuta ricercando ricorsivamente la sequenza immagazzinata. Si è visto che in una rete di 1000 unità si possono richiamare circa 150 sequenze prima che gli errori nel processo di richiamo diventino rilevanti.

La somiglianza delle ANN con quelle cerebrali consiste nel modo in cui entrambe immagazzinano ed elaborano le informazioni. I 'contenuti' elaborati risiedono nella rete stessa. Non hanno sedi proprie per la memoria come i computer digitali, in cui il processore aritmetico e gli indirizzi di memoria sono separati, ma possiedono invece un **magazzino indirizzabile di contenuti**. In una ANN, la diversa intensità delle connessioni permette di immagazzinare l'informazione, così come il variare della forza sinaptica consente l'apprendimento. Le ANN non sono programmate per eseguire alcuna procedura specifica: ogni 'neurone' al suo interno è 'muto', e risponde semplicemente in base alla somma delle intensità all'ingresso, anche se può venire allenato per specifiche prestazioni. Le **modalità di apprendimento** delle reti modificano l'intensità delle connessioni neuronali; un esempio è dato dal confronto tra il segnale in uscita, provocato da un dato segnale in entrata, e la sequenza che si desiderava ottenere. Qualunque 'errore' nel confronto viene poi utilizzato per regolare l'intensità delle connessioni ed ottenere un segnale d'uscita più simile a quello desiderato. La rete riduce quindi l'errore gradualmente, anche se lentamente.

Gli errori sono importanti: nessun apprendimento è possibile se non si commettono errori. Questa è una caratteristica da non trascurarsi. Una rete super allenata che non commette mai errori finisce col rispondere solo ad un tipo di segnale. Queste reti vengono dette metaforicamente **della nonna** in riferimento ad ipotetiche cellule cerebrali che si attiverebbero solo alla vista della nonna senza mai sbagliare! Ciò non sarebbe in realtà molto utile, perché ogni elemento da imparare richiederebbe una specifica rete. Al contrario, l'aspetto pregevole delle ANN sta nella loro capacità di **generalizzare** i segnali d'ingresso cui non sono mai state esposte: osservano le relazioni, colgono le associazioni, scoprono le regolarità delle sequenze, commettono dei giusti errori, proprio come un vero cervello, e possono evocare una sequenza anche quando il segnale d'ingresso è rumoroso o incompleto. Si tratta di proprietà molto importanti per un cervello biologico, che anche le ANN debbono possedere.

## Il paradosso della moderna tecnologia di calcolo

Il paradosso delle attuali ANN è che esse sono simulate matematicamente su computer digitali: questo limita la loro applicazione nelle situazioni reali. Le simulazioni richiedono infatti tempo e le ANN non sono in grado di operare in tempo reale. Esse sembrano invece adatte per guidare un'automobile o pilotare un velivolo, perché non vengono disturbate dal rumore di segnale e continuano a funzionare anche se alcune loro parti si guastano. I sistemi esperti che vengono impiegati nei piloti automatici sono però computer digitali su cui operano programmi deterministici convenzionali e, per sicurezza, necessitano di continue verifiche manuali. Se, su un aeroplano, le cose vanno davvero male, questi sistemi non possono risolvere nulla. Il pilota umano deve intervenire. Gli algoritmi attuali di apprendimento per le ANN sono troppo lenti per questo tipo di emergenze. Se i neuroni al silicio potessero davvero imparare, cosa che ora non avviene, allora molti di questi problemi potrebbero essere risolti. Solo accrescendo la comprensione del nostro cervello potremo riuscire a costruire reti neurali più sofisticate in grado di ottenere prestazioni simili a quelle umane.



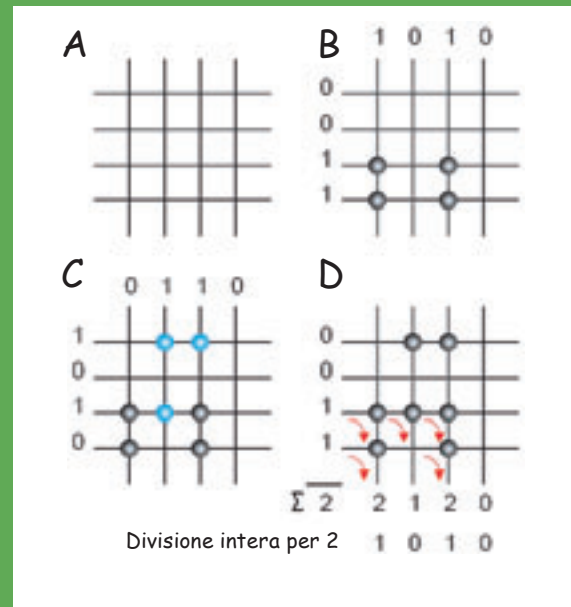
NOMAD è un irrequieto ma intelligente progenitore delle future macchine pensanti. E' alto due piedi ed ha un torace cilindrico con "occhi", "orecchie", "mani" prensili e sensori che lo aiutano a muoversi. Ciò che rende NOMAD diverso dalla maggior parte dei robot è che funziona senza regole codificate o istruzioni. Possiede un cervello simulato da un computer con 10.000 cellule nervose e più di un milione di connessioni che gli consentono di percepire e reagire all'ambiente. Può gestire situazioni nuove e imparare dai suoi errori mentre si muove in un ambiente semplice fatto da pochi cubi colorati. Alcuni dei cubi hanno strisce e conducono l'elettricità, così da essere "gustosi". Altri hanno cerchi e non conducono l'elettricità: sono, quindi, meno "gustosi". Osservando i cubi e "assaggiandoli" con i sensori elettrici delle sue dita, NOMAD impara a trascurare i cubi con i cerchi a favore di quelli con le strisce.



### Rompicapo matematico

Una memoria distribuita con contenuto indirizzabile

Immaginate una serie di linee orizzontali che si incrociano con quattro verticali e "interruttori" nei punti di intersezione (A). Questa matrice è una memoria. Le informazioni le vengono presentate sotto forma di numeri binari, come 0011 e 1010. Stabiliamo che gli interruttori siano aperti (on) quando un 1 incontra un 1 (B, punti grigi). Questa disposizione segnala la presenza di una coppia di 1. La matrice può immagazzinare altri numeri oltre a quelli precedenti, come 1010 e 0110 (C, punti azzurri). Lo stato finale della matrice ha 7 interruttori on. Se ora si presenta nuovamente il primo numero - 0011 - alla matrice finale e si fa in modo che la corrente sia indotta nei fili verticali ogni volta che un interruttore è on, la corrente uscirà dalle linee verticali verso il basso (D, frecce rosse), generando il numero 2120. Questo non è il numero inizialmente appaiato a 0011 ma, se si divide 2120 per la quantità di 1 nel numero usato come richiamo ( $0+0+1+1 = 2$ ) e considerando solo gli interi (cioè non i valori decimali), si ottiene 1010. Quindi la matrice ha "ricordato" che 0011 si accompagnava a 1010 anche se un altro messaggio è stato immagazzinato dopo il primo.



Questo è il tipo di memoria che si pensa abbia il nostro cervello. Essa non immagazzinerebbe le informazioni in posti specifici, come accade in un computer. Le informazioni, invece, sarebbero distribuite nella rete e immagazzinate come variazioni delle connessioni sinaptiche, così da poter essere recuperate in riferimento al proprio contesto. Il problema è che questo tipo di memoria si satura molto presto, specialmente quando ci sono solo 4 fili. Una matrice con 1000 paia di fili può comunque immagazzinare una grande quantità di coppie sovrapposte senza troppe interferenze.



# Se le cose non vanno per il giusto verso...

Il cervello è un organo delicato. Un incidente può causare un trauma cranico che rende il cervello malato e incapace di funzionare normalmente. Le affezioni cerebrali possono dare una stupefacente varietà di sintomi, spesso difficili da comprendere. La diagnosi delle affezioni cerebrali richiede le competenze cliniche di un neurologo o di uno psichiatra così come sofisticate indagini biomediche e di neuroimmagine. La ricerca sulle malattie cerebrali richiede competenze ancora più vaste. Alcune condizioni, come l'epilessia o la depressione, sono molto comuni persino tra i bambini e gli adolescenti. Altre forme, come la schizofrenia, sono meno comuni o sono proprie solo dell'età anziana, anche se non meno invalidanti, come la malattia di Alzheimer. Altre ancora hanno un'importante componente genetica e sollevano la difficile questione se sia auspicabile che ciascuno di noi sappia di essere portatore di mutazioni predisponenti allo sviluppo di tali patologie.

## Segnali disorganizzati: l'epilessia

Durante una **convulsione** (o crisi epilettica), il paziente perde conoscenza e può cadere a terra, irrigidirsi e tremare. Quando si riprende, può accorgersi di essersi morsicato la lingua o di aver perso le urine e può rimanere per un po' confuso o sonnolento. Molti bambini sono affetti da epilessia ma spesso le crisi vanno scomparendo con l'età. Sfortunatamente, alcuni possono invece presentare crisi settimanali o quotidiane.

Cosa non funziona? Durante la convulsione i neuroni presentano un aumento di scarica dei potenziali d'azione e subito dopo un periodo di ridotta eccitabilità. Questo processo ciclico è modulato da neurotrasmettitori inibitori (GABA) ed eccitatori (glutammato). Anche quando la riduzione dell'eccitabilità è incompleta, la convulsione può essere scatenata dal reclutamento dei neuroni contigui. Questo reclutamento può essere circoscritto (e causare una convulsione parziale) o diffondersi all'intera corteccia (dando luogo ad una convulsione generalizzata). Durante una **convulsione generalizzata**, il normale ritmo alfa dell'elettroencefalogramma (EEG) viene sostituito da onde di attività elettrica ampie, lente e sincrone in entrambi gli emisferi cerebrali (vedi disegno sullo sfondo).

Le convulsioni isolate sono abbastanza comuni, mentre quelle ricorrenti (**epilessia**) sono meno frequenti ma più problematiche e la loro causa è ancora ignota. Nei pazienti che soffrono di epilessia, le crisi possono essere provocate da stanchezza, digiuno, ipoglicemia, assunzione di alcol o fissazione di luci intermittenti (schermi televisivi), per cui devono essere molto prudenti.

Lo sfondo mostra un EEG durante una crisi epilettica

La ricerca neuroscientifica ha dato due importanti contributi per migliorare la qualità di vita dei pazienti con epilessia. In primo luogo, grazie alla comprensione della trasmissione eccitatoria, siamo ora in grado di sintetizzare farmaci in grado di sopprimere l'attività critica senza abbassare la normale attività cerebrale. I vecchi farmaci agivano piuttosto come sedativi, mentre quelli moderni sono molto più selettivi. In secondo luogo, i progressi nella qualità delle neuroimmagini hanno reso possibile localizzare con sufficiente accuratezza la zona di insorgenza della crisi. Nei casi gravemente disabilitanti è a volte possibile, per il neurochirurgo, asportare il tessuto cerebrale danneggiato ottenendo una diminuzione nella frequenza delle crisi e un ridotto rischio di diffusione al tessuto sano. La terapia chirurgica dell'epilessia è a volte ritenuta un po' drastica, ma occorre sottolineare come sia spesso risolutiva.

## Cefalea ed emicrania

Molte persone sono spesso soggette a **cefalea**. Solitamente è dovuta a tensione muscolare e non è nulla di cui doversi preoccupare. A volte però, soprattutto se il mal di testa insorge molto rapidamente o è associato ad un'eruzione cutanea o a vomito, potrebbe esistere una grave causa scatenante. In questo caso il dolore non è di origine cerebrale, ma deriva dall'irritazione o dallo stiramento delle **meningi** che avvolgono il cervello.



La causa più comune di cefalea è l'emicrania. Con il mal di testa (spesso limitato ad una metà del capo), il soggetto si sente male, trova fastidiose le luci forti o i rumori, e sperimenta l'**aura emicranica**, che consiste nel vedere luci lampeggianti o linee frastagliate. L'aura, di solito, precede il dolore.

Sembra verosimile che l'emicrania abbia inizio nella zona del cervello che elabora la sensazione dolorifica proveniente dai vasi sanguigni cerebrali, poiché le neuroimmagini mostrano un'aumentata attività in queste regioni all'inizio della crisi. In seguito si ha un breve incremento dell'afflusso sanguigno locale (che è responsabile della visione delle luci lampeggianti), subito seguito da un decremento, (che si traduce in una debolezza momentanea).

Nell'ultimo decennio si è avuta una rivoluzione nel trattamento degli attacchi emicranici, a seguito del miglioramento della nostra comprensione dei

recettori della **serotonina (5-HT)**. È stata scoperta una nuova classe di farmaci che attiva un particolare sottogruppo di questi recettori. Questi farmaci, i **triptani**, sono molto efficaci nell'arrestare la crisi emicranica al suo esordio. Si tratta di uno dei molti modi in cui la ricerca ha dato un grosso contributo al miglioramento della qualità di vita di milioni di persone nel mondo.

## Carburante insufficiente: l'ictus

Quando una persona sviluppa un'improvvisa debolezza in una metà del corpo, la causa di ciò è solitamente un ictus nella metà opposta del cervello. Anche la sensibilità, l'equilibrio e il linguaggio possono venirne interessati. A volte queste anomalie migliorano con il passare del tempo, spesso fino a rientrare almeno in apparenza nella norma, ma l'ictus rimane pur sempre la causa più frequente di morte e di invalidità. L'ictus può variare per forma e dimensioni e le sue sequele dipendono molto dalla zona cerebrale colpita.

Ciò che è andato storto ha a che vedere con l'interruzione dell'**apporto energetico** necessario al cervello per funzionare. I neuroni e la glia hanno bisogno di carburante per lavorare e sopravvivere. Questo carburante viene erogato attraverso i quattro principali vasi sanguigni che riforniscono il cervello. Il carburante più importante è costituito dall'ossigeno e dai carboidrati sotto forma di glucosio che insieme forniscono la materia prima per la costituzione dell'**ATP**, fonte energetica di tutte le cellule (vedi Capitoli 2 and 3), necessaria per veicolare il flusso di ioni che sta alla base dell'attività elettrica dei neuroni. Circa due terzi dell'energia di un neurone alimenta un enzima detto Na/K ATPasi che ristabilisce il gradiente ionico del sodio e del potassio dopo il verificarsi del potenziale d'azione.

In quello che è detto un **attacco ischemico transitorio (TIA)**, viene a mancare l'apporto sanguigno ad una parte del cervello e il rifornimento di ATP viene interrotto. I neuroni non possono ripristinare il loro gradiente ionico e quindi non possono più condurre i potenziali d'azione. Se, ad esempio, l'apporto sanguigno alla corteccia motoria dell'emisfero sinistro viene bloccato, il braccio e la gamba destra restano paralizzati. Se l'ostruzione si risolve in fretta, i neuroni possono nuovamente produrre ATP, ricaricare le loro membrane e la funzione torna nella norma. Fortunatamente, dopo un TIA non rimane alcun danno permanente.

Un **ictus** è più grave. Se l'apporto sanguigno viene interrotto per un lungo periodo, può verificarsi un danno irreversibile. In mancanza di ATP, le cellule non possono mantenere l'omeostasi, si gonfiano ed esplodono. I neuroni possono anche depolarizzarsi spontaneamente e rilasciare neurotrasmettitori potenzialmente tossici come il glutammato. Anche le cellule gliali, che solitamente eliminano il glutammato in eccesso attraverso una pompa ATP-dipendente, smettono di lavorare. In assenza di energia, la vita delle cellule cerebrali diviene molto precaria.

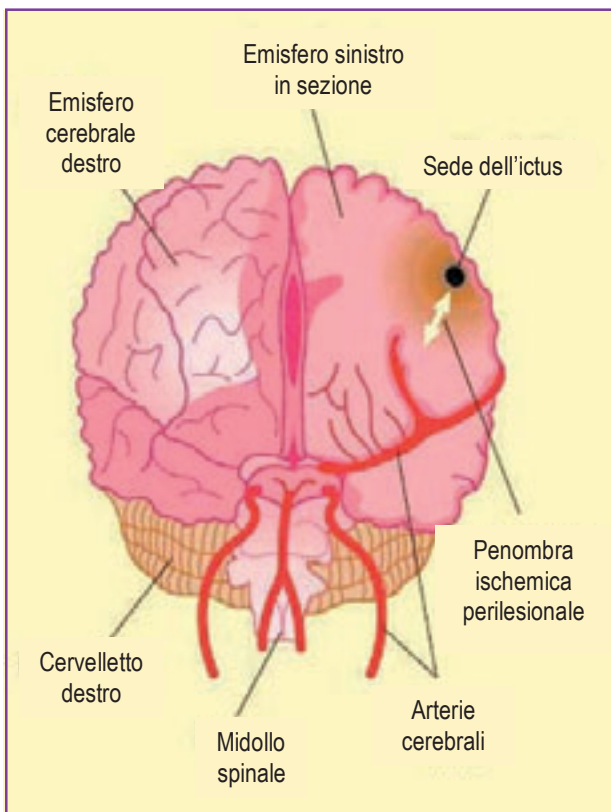
Studiando attentamente cosa avviene in corso di ictus, i neuroscienziati sono stati in grado di mettere a punto nuove terapie. La gran parte degli ictus è dovuta a **coaguli di sangue** che occludono i vasi e il trattamento con un farmaco "anti-coagulante" detto **attivatore tissutale del plasminogeno (TPA)** può sciogliere il coagulo e ristabilire il flusso sanguigno. Se somministrato immediatamente, il TPA può avere un effetto drammatico sugli esiti. Sfortunatamente, non è semplice attuare una somministrazione precoce del farmaco, perché spesso non è neppure ovvio ai familiari del paziente ciò che sta accadendo.

Un'altra terapia innovativa è data da una classe di farmaci che bloccano alcuni neurotrasmettitori, tra cui il glutammato, che si accumula a livelli tossici in corso di ictus. Questi farmaci possono bloccare i recettori stessi del glutammato piuttosto che il segnale intracellulare da esso attivato. Molti di questi farmaci sono in fase di sviluppo anche se nessuno di essi ha ancora trovato un utile impiego nell'ictus.

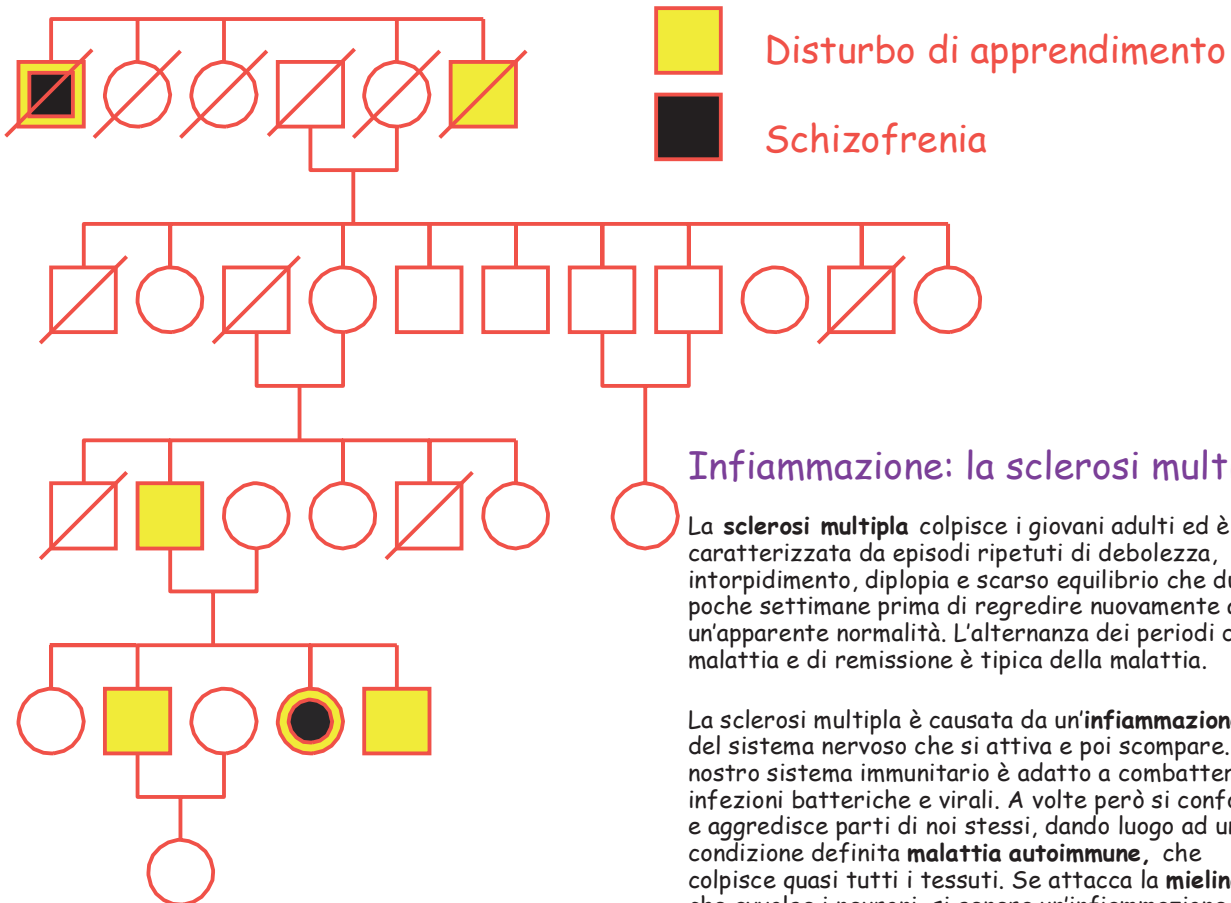
## Malattie genetiche

I medici hanno sempre classificato e diagnosticato le patologie cerebrali a seconda della regione colpita. In molti casi, il nome della malattia descrive ciò che non va e la zona cerebrale colpita, spesso attenendosi all'etimologia latina o greca, come nel caso della "aprassia parietale". Nell'ultimo decennio, l'esplosione delle conoscenze genetiche ha completamente cambiato le cose. Per molte malattie ereditarie il problema sta altrove.

Alcuni ereditano un disturbo del controllo fine dei movimenti che li rende sempre più instabili col passare del tempo. Oggi conosciamo l'esatto difetto genetico che causa questa affezione detta, con nome che rispecchia la maniera classica di denominare le malattie, atassia spinocerebellare. Molte altre patologie vengono oggi classificate secondo la causa e i test genetici sono divenuti di prassi nel sospetto di malattie genetiche. La diagnosi viene posta ora con maggior rapidità e con maggior certezza di prima.



Il disegno mostra il danno cerebrale in un ictus e la zona di penombra circostante a rischio di danno.



Albero genealogico indicante le generazioni di una famiglia affette da disturbo di apprendimento e da schizofrenia. Queste affezioni possono anche saltare una generazione.

**La malattia di Huntington** è una forma degenerativa associata a movimenti involontari abnormi che prende nome dal medico che la descrisse per primo. È dovuta alla mutazione di una proteina codificata da uno dei geni più grandi del genoma umano, la **huntingtina**. Le forme ad insorgenza precoce di **malattia di Parkinson** (una malattia che provoca rallentamento motorio, rigidità, tremore ed instabilità posturale) sono dovute a modificazioni del gene che codifica per la **parkina**. Oltre ad essere d'aiuto nella diagnosi, i test genetici sono utili per stabilire, nei familiari dei pazienti, il rischio di sviluppare la malattia o di trasmetterla ai propri figli.

Tuttavia, anche se la rivoluzione genetica ha molto cambiato il modo in cui i medici trattano le malattie del sistema nervoso, siamo solo all'inizio di un lungo viaggio di scoperta. Lo stesso difetto genetico può causare malattie differenti in persone diverse, mentre alterazioni genetiche diverse possono provocare malattie molto simili. Il comprendere cosa sta alla base di queste differenze e come il nostro patrimonio genetico interagisce con l'ambiente in cui viviamo e che costruiamo attorno a noi è una delle grandi sfide future dell'era genomica in cui viviamo.

**Punto in discussione**  
Se scopriste di essere a rischio di sviluppare una malattia genetica, vorreste saperlo con certezza? Sarebbe giusto identificare il gene in epoca prenatale e ricorrere all'aborto di coloro che svilupperanno la malattia? Cosa ne sarebbe di tutti gli anni utili e produttivi che si vivrebbero prima che la malattia si manifesti?

### Inflammatione: la sclerosi multipla

La **sclerosi multipla** colpisce i giovani adulti ed è caratterizzata da episodi ripetuti di debolezza, intorpidimento, diplopia e scarso equilibrio che durano poche settimane prima di regredire nuovamente ad un'apparente normalità. L'alternanza dei periodi di malattia e di remissione è tipica della malattia.

La sclerosi multipla è causata da un'**inflammatione** del sistema nervoso che si attiva e poi scompare. Il nostro sistema immunitario è adatto a combattere le infezioni batteriche e virali. A volte però si confonde e aggredisce parti di noi stessi, dando luogo ad una condizione definita **malattia autoimmune**, che colpisce quasi tutti i tessuti. Se attacca la **mielina** che avvolge i neuroni, si genera un'inflammatione localizzata che provoca la **demielinizzazione**. Dopo qualche tempo l'inflammatione regredisce, la mielina viene ricostituita e tutto ritorna nella norma. Non è chiaro quali siano i fattori scatenanti l'inflammatione e molte persone presentano solo un singolo episodio molto breve, mentre altre tendono ad avere episodi ricorrenti che colpiscono parti diverse del cervello.

Non conoscendo cosa causi l'inflammatione nella sclerosi multipla, non siamo neppure in grado di arrestarla completamente. Sappiamo, tuttavia, che gli attacchi possono diventare di minore durata somministrando farmaci come gli **steroidi** che assopiscono il sistema immunitario. Nei pazienti con gravi forme di sclerosi multipla, si ritiene che possa essere utile assopire in modo permanente alcune parti del sistema immunitario utilizzando farmaci quali l'**azatioprina** o il **β-interferone**, anche se esistono ancora molti dubbi al riguardo.

Il sistema immunitario può aggredire anche le giunzioni di connessione tra nervi e muscoli, causando una malattia detta **miastenia gravis**, oppure può attaccare i nervi alla loro emergenza dal midollo spinale, dando luogo alla condizione denominata **sindrome di Guillain Barré**.



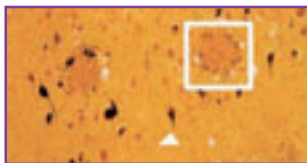
Jacqueline du Pré, una notissima musicista affetta da sclerosi multipla

## Neurodegenerazione: il morbo di Alzheimer

È il nostro cervello che ci fa essere ciò che siamo: come reagiamo in differenti situazioni, di chi ci innamoriamo, ciò che temiamo, cosa ricordiamo. Questo aspetto fondamentale della natura umana si perde quando scivoliamo in quel disturbo degenerativo noto come malattia di Alzheimer. Si tratta di una forma di **demenza**, una perdita globale delle nostre facoltà che colpisce circa il 5% dei 65enni e il 25% degli ultra-85enni. È una malattia crudele che di solito inizia con un disturbo di memoria e prosegue con la perdita della personalità, fino alla morte. Per i parenti è un'esperienza terribile vedere i loro cari perdersi in questa maniera; negli ultimi stadi di malattia, i malati non li riconoscono più e necessitano di aiuto anche per le attività quotidiane come lavarsi, vestirsi e mangiare. Di conseguenza, anche la vita di chi li accudisce viene drammaticamente sconvolta.

"Papà in questi giorni non sa chi io sia. Sembra proprio non riconoscermi più. Si arrabbia e si spaventa per la minima cosa: non penso capisca cosa sta succedendo attorno a lui. All'inizio sembrava solo essere smemorato e perdeva tutte le cose. Poi è peggiorato. Non voleva andare a dormire, sembrava non sapere che ore fossero e neppure dove si trovasse. Ora ha perso anche il controllo degli sfinteri e deve essere aiutato per mangiare e per vestirsi. Non ce la faccio."

Cosa c'è che non va? Quando insorge la malattia di Alzheimer, le cellule cerebrali muoiono: la corteccia si assottiglia e i ventricoli (gli spazi cerebrali pieni di liquido) si allargano. In vita, la diagnosi viene di solito posta sulla base dei rilievi clinici e può essere confermata solamente post-mortem quando, all'esame microscopico del cervello, si rileva la perdita cellulare, la diffusa e anomala deposizione di **proteina amiloide**, addensata in piccole placche degenerative, e l'intricato groviglio di proteine bastoncellari che sono dei normali costituenti delle cellule cerebrali, i **grovigli fibrillari**. La moderna ricerca sta cercando di migliorare la diagnosi in vita mediante l'utilizzo di nuovi test neuropsicologici, atti a rilevare i disturbi cognitivi negli stadi precoci di malattia e a distinguerli, ad esempio, dai sintomi depressivi.



La colorazione del tessuto nervoso indica le placche di amiloide (nel riquadro) e i grovigli neurofibrillari (freccia).

È stata di nuovo la genetica a darci una mano nel cominciare a comprendere la malattia, indicandoci le mutazioni dei geni che codificano per il **precursore della proteina amiloide** (da cui è prodotta l'amiloide) e della **presenilina** (che codifica gli enzimi che catabolizzano il precursore della proteina). Ereditare una particolare variante del gene dell'**apolipoproteina E (apoE)** denominata **apoE-4** costituisce un fattore di rischio per la malattia. I fattori genetici non narrano tuttavia l'intera storia: anche i fattori ambientali come le tossine o altri fattori come i traumatismi cerebrali possono giocare un ruolo importante. I fattori genetici sono tuttavia così importanti da averci condotto a

selezionare animali da laboratorio geneticamente modificati che mostrano i segni della malattia. Gli studi su questi animali vanno interpretati con molta cautela e non sopravvalutati, anche se possono aiutarci a capire le basi biologiche del processo patologico.

Ancora non esistono terapie in grado di arrestare la progressione della malattia di Alzheimer, anche se si prosegue la loro strenua ricerca sugli animali di laboratorio. È noto che le cellule nervose che utilizzano l'**acetilcolina** come trasmettitore chimico sono particolarmente vulnerabili alla malattia. I farmaci che stimolano l'azione dell'acetilcolina residua, bloccando l'effetto degli enzimi che normalmente degradano questo neurotrasmettitore, hanno un modesto effetto terapeutico sia nei modelli animali che nei casi clinici. Questi farmaci, tuttavia, nulla possono per rallentare la progressione di questa ancora incurabile malattia. La strada per sconfiggerla definitivamente sembra essere quella di mettere insieme le tracce genetiche, capire il legame tra la chimica del cervello e le funzioni psichiche e approfondire i meccanismi del danno cellulare.

## Il disturbo depressivo

Potrebbe risultare sorprendente apprendere che la depressione e la neurodegenerazione possono essere strettamente apparentate, ma è ormai noto che i gravi depressi mostrano una perdita di cellule cerebrali.



Il disturbo depressivo è molto diverso dal sentimento di tristezza che tutti noi, di tanto in tanto, sperimentiamo. Si tratta infatti di una grave condizione clinica in cui l'umore diviene depresso per settimane o mesi e alla fine prevale su tutto, fino al punto che chi ne soffre vuole solo morire e

può persino tentare il suicidio. I malati mostrano altri sintomi caratteristici: sono disturbato, diminuzione dell'appetito, perdita di concentrazione, di memoria e di interesse nella vita. Per fortuna è una malattia curabile. I **farmaci antidepressivi**, che potenziano gli effetti dei neuromodulatori come la **serotonina** e la **noradrenalina** possono rapidamente (nel giro di alcune settimane)

guarire questo disturbo. Anche la psicoterapia può risultare efficace e una terapia farmacologica e psicologica combinata può risultare particolarmente efficace. Questa condizione è molto comune: 1 persona su 5 può soffrire, durante la propria vita, di un qualche grado di depressione.

Essere gravemente e cronicamente depressi ha un effetto di disequilibrio sul controllo degli ormoni



Vincent Van Gogh, il pittore impressionista, soffriva di una grave depressione

dello stress come il cortisolo, il cui rilascio ha un effetto benefico nelle situazioni acute di stress (Capitolo 12). Gli ormoni dello stress, tuttavia, quando vengono attivati cronicamente, possono danneggiare le cellule cerebrali, particolarmente a livello dei lobi frontale e temporale. Si è recentemente scoperto che i farmaci antidepressivi favoriscono l'integrità delle cellule cerebrali e aumentano il tasso di produzione di nuovi neuroni nell'ippocampo. In questo modo sono fino ad un certo punto in grado di proteggere il cervello dagli effetti tossici dello stress e persino di farli divenire una risorsa.

## La schizofrenia

Un altro disturbo psichiatrico che unisce alterazioni cerebrali chimiche e strutturali è la **schizofrenia**. Si tratta di una malattia progressiva e potenzialmente molto invalidante che colpisce 1 persona su 100, inizia nella prima età adulta e rovina più vite del cancro.

I sintomi chiave della schizofrenia sono il **delirio** (strane credenze o idee bizzarre che sono spesso di tipo persecutorio) e le **allucinazioni** (disturbi della percezione per cui il soggetto prova sensazioni anormali come udire voci quando nessuno parla). Spesso si associa una perdita progressiva delle capacità cognitive, delle relazioni sociali e della capacità lavorativa.

La malattia viene spesso misconosciuta: non ha niente a che vedere con la "personalità multipla" con cui viene spesso confusa. I pazienti non sono mai violenti e spesso sono timorosi piuttosto che pericolosi. Esistono chiari fattori genetici nella genesi della malattia ma, come per altre condizioni, anche l'ambiente e le condizioni di stress sono molto importanti. Nonostante tutte le evidenti alterazioni psichiche, la schizofrenia è comunque una malattia cerebrale. E' noto da tempo che i ventricoli cerebrali dei pazienti con schizofrenia sono più ampi e che la funzionalità dei lobi frontali è diminuita.

"Dapprima non capivamo cosa stesse accadendo a nostra figlia Sue. Aveva iniziato bene l'Università e aveva affrontato facilmente gli esami del primo anno. Poi è cambiata: era sempre tranquilla ed appartata quando stava a casa, insolitamente quieta per il suo carattere. Non usciva più con gli amici e più tardi abbiamo scoperto che non andava più nemmeno a lezione e restava a letto tutto il giorno. Poi, un giorno ci disse di aver ricevuto un messaggio importante tramite la televisione che le rivelava che aveva poteri particolari e che il satellite controllava i suoi pensieri con la telepatia. Rideva senza motivo e subito scoppiava a piangere. Era chiaro che qualcosa non andava per niente. Diceva che poteva udire voci tutte intorno che raccontavano tutto ciò che faceva. Risultò essere affetta da schizofrenia.

La prima volta rimase ricoverata per circa due mesi. Ora assume regolarmente dei farmaci. Benché adesso stia molto meglio (non ha più strane idee sui satelliti) non dimostra di avere grande interesse nelle cose. Ha dovuto interrompere gli studi universitari e anche se ha lavorato per un periodo in un negozio vicino, è stata poi licenziata in seguito ad un nuovo ricovero di due settimane. Non è più la stessa di prima."

I farmaci che bloccano i **recettori della dopamina** sono utili a ridurre la frequenza e la gravità dei sintomi, ma non portano alla guarigione della malattia. Le ricerche più nuove suggeriscono che, attivando sperimentalmente i recettori con sostanze tipo amfetamina, è possibile rilevare un anomalo rilascio di dopamina nei pazienti con schizofrenia. C'è però ancora molto da scoprire su questa condizione: i rilievi autoptici suggeriscono l'esistenza di anomalie di connessione neuronale durante le fasi di sviluppo ed evidenziano un malfunzionamento di altri neurotrasmettitori come il glutammato.

I nostri sforzi per comprendere la natura della malattia mentale rappresentano l'**ultima grande frontiera** delle neuroscienze mediche. Organizzazioni come il Medical Research Council e la Wellcome Trust hanno messo la malattia mentale come primo punto nella loro agenda della programmazione delle ricerche per il prossimo decennio. Un importante progetto si sta concentrando sia sulle conoscenze genetiche che sulle attrezzature per le neuroimmagini per studiare questa malattia in modo prospettico nelle famiglie a rischio (vedi riquadro). Il colmare il divario tra "molecolare e clinico" resta una delle sfide più affascinanti della ricerca.

## Frontiere della ricerca



## Uno studio prospettico sulla schizofrenia

La maggior parte degli studi sulle malattie neurologiche e psichiatriche sono condotti su persone già affette dalla patologia. Un gruppo di ricercatori scozzesi ha utilizzato dati genetici per studiare i membri di famiglie a rischio di sviluppare schizofrenia. Neuroimmagini, test delle funzioni mentali ed esame obiettivo sono stati eseguiti ad intervalli regolari per valutare la possibilità di identificare segni prognostici di malattia incipiente. Questo tipo di studio potrà dimostrarsi molto utile per la messa a punto di nuovi trattamenti.

# Neuroetica



C'era una volta, tanto tempo fa (come spesso iniziano le fiabe), una netta distinzione tra scienza e tecnologia. Gli scienziati perseguivano sfrenatamente il sentiero della ricerca della verità, indipendentemente da dove potesse condurre, senza alcun'altra ricompensa che "il piacere della scoperta". Gli ingegneri e i tecnici utilizzavano i frutti degli sforzi della scienza per cambiare il mondo in cui si viveva. Per quanto affascinante possa sembrare questa distinzione, è sempre stata ed è tuttora una favola. Oggi gli scienziati sono sempre più consapevoli dell'importanza del contesto sociale in cui operano e di come tale contesto influenzi i loro studi.

Le questioni relative all'impatto delle neuroscienze sulla società vanno sotto il comune denominatore di **neuroetica**, punto di intersezione tra **neuroscienze**, **filosofia** ed **etica**. Essa si occupa di come le scoperte sul cervello influiscano sul nostro considerarci esseri umani (comprese le basi neurali della morale), delle implicazioni nelle politiche sociali (come il potere dell'educazione nei bambini) e di come la ricerca stessa debba essere condotta (come l'etica della sperimentazione sugli animali o l'uso dell'inganno riguardo ad altri esseri umani). Riguarda inoltre come i neuroscienziati dovrebbero rivolgersi al vasto pubblico per comunicare ciò che fanno e condividere le opinioni su ciò che dovrebbero fare.



"PENSARE AL CERVELLO RIGUARDA TUTTI NOI, E' LETTERALMENTE CIO' CHE CI RIEMPIE A TESTA"

Zach Hall, Università della California

## Il contesto sociale

Anche se alcuni neuroscienziati ritengono che le loro idee siano separate dalla realtà sociale, è raro che ciò avvenga. Nel secolo XVII, Cartesio usò una metafora idraulica (mutuata dall'ingegneria idraulica che aveva visto usare nei giardini dei castelli francesi) per spiegare come gli "umori" del cervello muovessero i muscoli. All'inizio del XX secolo, nell'era dell'industrializzazione, i neurofisiologi descrissero le complesse reti cerebrali come "un telaio incantato" o, più tardi, come una gigantesca "centralina telefonica". Oggi, alla soglia del XXI secolo, abbondano le metafore informatiche, come la fantasiosa speculazione che "la corteccia cerebrale operi in modo non dissimile da internet". Queste metafore sono in parte scorciatoie per aiutare a veicolare idee complesse, ma anche concetti che sono realmente radicati in sofisticate teorie sul cervello.

Ciò che i neuroscienziati possono fare (e fanno) è affrontare i problemi scientifici separatamente da quelli del quotidiano. Spesso si tratta di una fuga in un mondo astratto e stereotipato in cui avviene qualcosa di molto simile ad una religiosa ricerca della verità. Sia che si indaghino le correnti ioniche che consentono la propagazione del potenziale d'azione, o come vengano rilasciati ed agiscono i mediatori chimici, o come l'attività delle cellule della corteccia visiva rappresenti gli aspetti del mondo visibile, la maggior parte dei problemi delle neuroscienze vengono affrontati in maniera isolata.

Ma il mondo reale non è poi così distante. Una volta noto come funzionano i trasmettitori chimici, è logico immaginare dei **farmaci intelligenti** che possano aiutarci a ricordare meglio. Altri potrebbero pensare di progettare **neurotossine** (agenti nervini) in grado di bloccare le funzioni vitali, come alcuni inibitori enzimatici che non sono altro che potenziali agenti utilizzabili in una guerra biologica.

Se fosse disponibile un farmaco che ti aiutasse a superare un esame, lo prenderesti? C'è qualche differenza con un atleta che utilizza gli steroidi per migliorare la sua prestazione o una persona che assume antidepressivi?

Dilemmi etici meno fantasiosi circondano il **futuro delle neuroimmagini**. Queste tecniche, ad esempio, renderanno presto possibile, con appropriate procedure di verifica, distinguere i veri ricordi di una persona da quelli falsi.

La variabilità della risposta è oggi troppo grande, ma i giudici potrebbero un giorno disporre di tecniche di neuroimmagine (una sorta di impronta digitale cerebrale) in grado di aiutare a stabilire l'attendibilità di una testimonianza. Questo solleva interessanti domande su cosa dovrebbe essere la **privacy mentale**.

Le nuove scoperte sul cervello mettono continuamente in discussione la nostra **percezione del sé**. Le teorie più accreditate sull'evoluzione del cervello comprendono quelle sulla **coscienza sociale**. Esiste una crescente consapevolezza che morale e coscienza siano legate al cervello emozionale che elabora i segnali di ricompensa e punizione: un'ipotesi che alcuni definiscono come **etica evoluzionistica**. Il sapere di più su questo argomento potrebbe risultare in un'immensa fonte di benessere ed aiutarci ad essere più attenti ai nostri reciproci sentimenti. Costruire questa ipotesi all'interno della nostra attuale primitiva teoria della plasticità neurale, può avere anche una ripercussione sull'educazione, ben al di là delle finalità accademiche più immediate che spesso costituiscono l'unico tema di dibattito.

E' altrettanto importante notare come i neuroscienziati non siano concordi sugli sviluppi futuri dei loro studi. Per alcuni neurobiologi molecolari la verità ultima è celata nei costituenti molecolari del sistema nervoso, indagabili con nuove tecnologie proteomiche e genomiche che promettono esaustive spiegazioni in grado di risolvere i problemi affrontati da altri neuroscienziati. Questo è il **procedimento riduzionista**, le cui infiorescenze filosofiche e tecnologiche sono spesso celebrate dall'informazione mediatica. Ma è giustificabile una tale fiducia nel riduzionismo? O esistono livelli descrittivi superiori di mente e cervello che non sono riducibili in tal modo? Esistono delle **proprietà emergenti** che derivano dall'organizzazione cerebrale? **I neuroscienziati interazionisti** credono fermamente in un modo di procedere diverso e si battono per un approccio più eclettico alle moderne neuroscienze, che indaghi anche la loro interazione con le scienze sociali. Non si tratta di argomenti di facile discussione, ma la questione circa quali ricerche sia necessario intraprendere, costituisce materia su cui la società dovrebbe essere consultata. Dopo tutto, la ricerca è finanziata con i soldi dei contribuenti.

### Qualche esempio concreto di neuroetica

Alcuni aspetti di neuroetica vanno affrontati con qualcosa in più che il **buonsenso**. Supponiamo che le neuroimmagini di un soggetto volontario per un esperimento rivelino in modo inaspettato un'anomalia cerebrale come un tumore. Oppure immaginiamo che una persona sottoposta ad un'indagine neurogenetica venga scoperta essere portatrice di una mutazione che la rende suscettibile ad una malattia neurodegenerativa. In ciascuno dei due casi, è bene informare il soggetto? Il buonsenso suggerisce di passare la responsabilità all'interessato dopo avergli chiesto il consenso a comunicargli o meno qualunque importante informazione medica scoperta nel corso dell'indagine sperimentale.

Il **consenso informato** è però una strana questione. Supponiamo che un ricercatore stia conducendo una sperimentazione su una nuova terapia per l'ictus in cui farmaco attivo e placebo debbano essere somministrati in cieco entro poche ore dall'evento. Esistono valide ragioni scientifiche per intraprendere questo protocollo randomizzato. Non possiamo però sapere in anticipo chi andrà incontro ad un ictus e sarebbe quindi impossibile, per la persona colpita, accordare un consenso informato. Se ciò esclude i pazienti dal partecipare

alla sperimentazione, ciò risulterebbe in un danno a lungo termine per loro stessi e per i pazienti futuri. Anche i parenti non sarebbero in grado di dare facilmente il consenso nel poco tempo a loro disposizione. Sarebbe meglio abbandonare il consenso informato e sostituirlo con una dichiarazione di rinuncia? Siamo decisamente su un terreno scivoloso.

Un altro aspetto importante della neuroetica riguarda la **sperimentazione animale**. Gli animali non sono in grado di dare il consenso informato. Per alcuni di noi, la sola idea di sperimentare su animali risulta fastidiosa. Per altri è invece insensato non avvalersi degli animali per incrementare le nostre conoscenze sul sistema nervoso, sano e malato che sia. Si tratta di argomenti non facili da discutere spassionatamente, ma è importante farlo e farlo con rispetto.

In molti paesi europei, la sperimentazione animale è regolata da norme molto rigide. I ricercatori debbono frequentare corsi e superare esami che attestino la loro conoscenza delle norme e la loro competenza nell'assicurare che non vengano inferte inutili sofferenze all'animale. La regola delle tre R - **ridurre, raffinare e rimpiazzare** - è largamente accettata come buon principio cui gli scienziati biomedici debbono attenersi. Tutti aderiscono volentieri, all'interno dei vincoli della legge, e ciò permette un vasto, se non unanime, pubblico consenso. Molte nuove scoperte derivano dalle tecniche di rimpiazzo, come le colture tessutali e i modelli computazionali, anche se queste non possono del tutto sostituire gli studi sul cervello vivente dai quali possono derivare molte nuove scoperte e nuove terapie per le malattie neurologiche e psichiatriche. L'impiego della L-DOPA nel trattamento della malattia di Parkinson, ad esempio, deriva da uno studio sul cervello di ratto insignito del Premio Nobel. Le nuove tecniche danno infine nuove opportunità per la cura delle malattie sia dell'uomo che degli animali.

### Basta dirlo...

Il fatto che i paesi in cui gli scienziati più si adoperano per comunicare con il vasto pubblico siano anche quelli in cui esiste meno fiducia nella scienza, costituisce un vero rompicapo. La correlazione non si identifica però con la causa ed è improbabile che lo sforzo per coinvolgere il pubblico nel dibattito circa l'impatto della scienza sulla società, e il crescente senso di responsabilità nel far questo, siano la causa di questa crescente sfiducia. Si tratta piuttosto del fatto che il pubblico interessato sta diventando sempre più esigente, sempre più scettico rispetto a nuovi "farmaci miracolosi", e sempre più consapevole dei lenti e spesso incerti progressi della scienza. Far diminuire la sfiducia non è comunque un buon motivo per favorire un ritorno alla cieca ignoranza.

Un motivo per coinvolgere nel dibattito i giovani e quanti altri sono interessati alle neuroscienze è che i neuroscienziati non sono ancora d'accordo sui principi basilari del loro campo di studi. Anziché focalizzarsi su singole scoperte, i mezzi di comunicazione dovrebbero fornire l'idea della **scienza come processo**. Un processo complicato da incertezze e discussioni.

La **neuroetica** è un nuovo campo d'indagine. E' ironico che sia stato proprio Richard Feynman, un fisico teorico, ad aver descritto il motivo per occuparsi di scienza come "il piacere della scoperta". Ed è stato sempre Feynman a gettarsi a capofitto nello studio per cercare di scoprire perché la navetta spaziale americana Challenger era esplosa subito dopo il decollo. L'impatto della scienza sulla società riguarda quindi tutti noi.

# Formazione e professione



Quando molti studenti pensano alla carriera scientifica, immaginano solo camici bianchi e laboratori. Speriamo invece, con questo manuale, di aver dato l'idea che esistono molti aspetti diversi delle neuroscienze e che la ricerca sul cervello riguarda, sotto molti aspetti, la vita delle persone. Dal laboratorio, all'ospedale, a molti altri ambiti, vi sono, in questo campo, molte interessanti opportunità.

## Laurea e Dottorato in Neuroscienze

In alcune Università si tengono corsi di Laurea in Neuroscienze. Sono Corsi di Laurea Magistrale, della durata di due anni, ai quali si accede dopo una Laurea triennale. Esistono anche molti corsi di Dottorato che richiedono una Laurea Magistrale in biologia, farmacia, medicina o psicologia. È importante avere buone conoscenze di genetica e di biologia molecolare. Spesso, per accedere a questi corsi, e in particolare a quelli di Dottorato, è necessario avere dei requisiti specifici o superare un esame. Per saperne di più, si può consultare il sito internet delle Università che si vorrebbero frequentare oppure il sito della Società Italiana di Neuroscienze (<http://www.sins.it/>) o quello della Federation of European Neuroscience Societies (<http://fens.mdc-berlin.de/>).

## Medicina

In Italia, quello in Medicina è un Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico. Esistono Facoltà di Medicina in molte Università e da alcuni anni l'accesso è a numero programmato (si accede dopo il superamento di un esame di ammissione). Dopo il conseguimento della Laurea è possibile iscriversi alle Scuole di Specializzazione in neurologia, neurochirurgia, o psichiatria. Anche l'accesso alle scuole di Specializzazione è a numero programmato e qui la competizione è ancora maggiore, dato l'esiguo numero di posti disponibile. Tuttavia, il conseguimento di una Specializzazione medica è ricco di soddisfazioni e di prospettive di carriera.

**"Il privilegio di chi lavora nell'Università è la libertà di idee. Nessun giorno è uguale. Ogni giorno si apprende qualcosa di nuovo e tutti i giorni si debbono affrontare nuove sfide".**

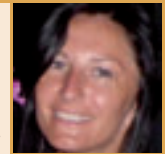
Maria Fitzgerald, Professore all'Università di Londra.

**"Il fascino era, ed è ancora, nella prospettiva della scoperta, nell'essere piacevolmente sorpreso da essa e nel potersi sentire partecipi del risultato".**

Richard Ribchester, Neurofisiologo all'Università di Edimburgo.

Joanna Jarmolowska,

Scuola di Dottorato in Neuroscienze, Università di Trieste



*"Le Neuroscienze coniugano tra loro diverse discipline scientifiche, il che mi ha dato la possibilità di applicare la mia Laurea in Psicologia (unita ad una sana dose di passione) per approfondire lo studio del sistema nervoso intraprendendo un nuovo percorso di formazione universitaria nel Dottorato in Neuroscienze. Spero che questo mio nuovo cammino educativo mi dia gli strumenti necessari per diventare una brava neuroscienziata"*

Alberto Della Mora,

Studiante di Neuroscienze  
Università di Trieste



*"Sono affascinato dalle neuroscienze, in particolare da quelle cognitive. Attualmente sono coinvolto nello studio delle connessioni cortico-corticali, mediante co-registrazione TMS/EEG. In futuro voglio continuare a lavorare in questo campo, perchè ritengo affascinante l'ipotesi che il cervello umano possa studiare se stesso. Dopo la Laurea, vorrei entrare nel Dottorato del centro BRAIN (Basic Research And Integrative Neuroscience) dell'Università di Trieste e trascorrere un lungo periodo all'estero"*





## L'industria farmaceutica

Vengono continuamente scoperti e sviluppati nuovi farmaci e il cervello costituisce un bersaglio critico dei trattamenti farmacologici. L'industria farmaceutica e le istituzioni accademiche da essa supportate conducono ciascuna le proprie ricerche. Molte impiegano personale universitario offrendo la possibilità di esperienze in campo industriale per lo sviluppo di abilità e pratica di laboratorio. I laureati di molte facoltà scientifiche, compresa Medicina, vengono assunti volentieri, soprattutto se hanno esperienza di laboratorio.

## Ricerca in Neuroscienze

Nel campo della ricerca esistono molte opportunità. Il campo comprende argomenti che vanno dalle neuroimmagini e dagli studi comportamentali, fino alla neuropsicologia e alla genetica molecolare. I ricercatori universitari sono sempre disponibili ad incoraggiare e ad aiutare gli studenti meritevoli a trovare il percorso più adatto a loro nell'ambito degli studi accademici.

## L'industria informatica

Dedicarsi alle neuroscienze non è così ovvio per chi intende intraprendere una carriera nel campo dell'informatica. Ciò nonostante, si osserva un sempre maggiore interesse nei meccanismi computazionali di "tipo cerebrale", interesse che è destinato a crescere con lo sviluppo della rete web, così come le applicazioni delle neuroscienze in campo non strettamente medico.

## L'insegnamento

Le neuroscienze non costituiscono una materia di studio nelle scuole superiori. I laureati in neuroscienze potranno tuttavia insegnare biologia, oltre a possedere molte altre competenze, che sono sempre valide per la carriera di insegnante.

## L'informazione scientifica

Dal giornalismo, alla radio, alla televisione, una carriera nel campo delle scienze dell'informazione è sempre ambita e ricca di soddisfazioni. Esistono molte opportunità per intraprendere la strada della comunicazione scientifica. La scienza è in continua evoluzione e le nuove scoperte necessitano di essere diffuse sia a scopo educativo che divulgativo. La scienza del cervello non fa eccezione. C'è grande interesse da parte del pubblico, ben riconosciuto dai media, verso le nuove scoperte che hanno un grosso impatto sociale. Con un buon retroterra scientifico, conseguito nel corso degli studi universitari, è molto più facile comunicare scoperte complesse in modo accurato sia ad altri scienziati che al vasto pubblico.

## Scienza e arte

Scienza ed arte non sono in contrasto fra loro. Una forma che sappia catturare l'immaginazione è fondamentale per presentare soggetti scientifici ad un vasto pubblico. I musei e le gallerie spesso incoraggiano e finanziano collaborazioni creative tra scienziati ed artisti.



# Ringraziamenti

Siamo debitori a molte persone che ci hanno cortesemente fornito parti del testo e immagini incluse in questo manuale. Speriamo che l'elenco sottostante sia esaustivo e ci scusiamo con tutti coloro che ci hanno fornito il loro aiuto ma il cui contributo non è stato menzionato. Per i disegni del manuale: Maddelena Miele e Robert Filipkowski. Per le illustrazioni di copertina: Peter Brophy, Beverley Clark, Michael Hausser, David Linden, Richard Ribchester. Per il frontespizio: Peter Somogyi, Elaine Snell, Lisa Cokayne-Naylor. Per il Cap. 1 (Il Sistema Nervoso): Marina Bentivoglio, Nobel Forum. Per il Cap. 2 (Il potenziale d'azione): Tobias Bonhoeffer, Peter Brophy, Eric Kandel, Nobel Forum. Per il Cap. 3 (Messaggeri chimici): Marianne Fillenz, Per il Cap. 4 (Farmaci e cervello): Leslie Iversen. Per il Cap. 5 (Tatto e dolore): Susan Fleetwood-Walker, Han Jiesheng, Donald Price. Per il Cap. 6 (La visione): Colin Blakemore, Andy Doherty, Bill Newsome, Andrew Parker. Per il Cap. 7 (Il movimento): Beverley Clark, Tom Gillingwater, Michael Hausser, Chris Miall, Richard Ribchester, Wolfram Schultz. Per il Cap. 8 (Lo sviluppo del Sistema nervoso): Andrew Lumsden. Per il Cap. 9 (La dislessia): John Stein. Per il Cap. 10 (Plasticità neurale): Graham Collingridge, Andrew Doherty; Kathy Sykes. Per il Cap. 11 (Apprendimento e Memoria): Ted Berger, Livia de Hoz, Graham Hitch, Eleanor Maguire, Andrew Doherty, Leslie Ungerleider, Fareneh Vargha-Khadem. Per il Cap. 12 (Lo stress): Jonathan Seckl. Per il Cap. 13: (Cervello e sistema immunitario): Nancy Rothwell. Per il Cap. 14 (Sonno e Ritmi circadiani): Anthony Harman. Per il Cap. 15 (Neuroimmagini): Mark Bastin, Richard Frackowiak, Nikos Logothetis, Eleanor Maguire, Lindsay Murray, Elisabeth Rounis, Semir Zeki. Per il Cap. 16 (Reti neurali e menti artificiali): Rodney Douglas, Gerry Edelman, Jeff Krichmar, Kevan Martin. Per il Cap. 17 (Se le cose non vanno per il verso giusto): Malcolm Macleod, Eve Johnstone, Walter Muir, David Porteous, Ian Reid. Per il Cap. 18 (Neuroetica): Colin Blakemore, Kenneth Boyd, Stephen Rose, William Saffire. Per il Cap. 19 (Studio e Formazione) Yvonne Allen (BNA), Victoria Gill.

La British Neuroscience Association è un organismo non-profit registrato come CHARITY No. 264450. Coord. Trad. internazionale Dr Duncan Banks (d.banks@open.ac.uk), The Open University, UK (BNA website manager).

Traduzione italiana a cura di **M. Vittoria Meraviglia (Università di Milano-Bicocca)** con la collaborazione di **Piero Paolo Battaglini e Gabriele Garbin (BRAIN, Università di Trieste)**, **Mara Fabri e Chiara Pierpaoli (Università Politecnica delle Marche, Ancona)**, **Lisa Gherardini (CNR, Pisa)** e **Yuri Bozzi (Università di Trento)**.

## Letture di approfondimento

Ci sono molti libri affascinanti per continuare a leggere di scienze e neuroscienze. Fra di essi consigliamo:



V.S. Ramachandran, (Sandra Blakeslee) **La donna che morì dal ridere**  
Mondadori, 2003  
ISBN: 9788804517757

Un'affascinante narrazione del dolore da arto fantasma e di altri disturbi del sistema nervoso.



Oliver Sacks, **L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello**  
Adelphi, 2001  
ISBN: 9788845916250

Un racconto preciso e divertente degli effetti dei danni cerebrali sulla mente.



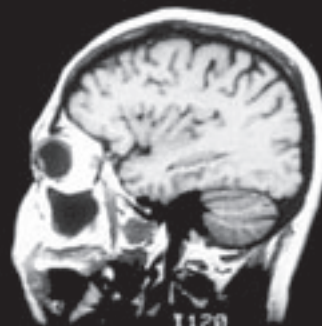
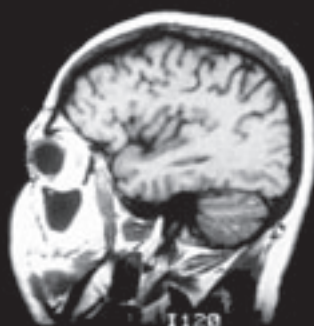
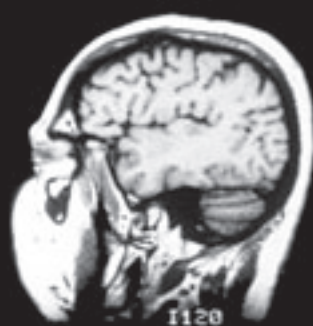
Jean-Dominique Bauby, **Lo scafandro e la farfalla**  
TEA Ponte alle Grazie, 1997  
ISBN: 978-88-7818-530-2

La storia personale e commovente delle conseguenze di un ictus.



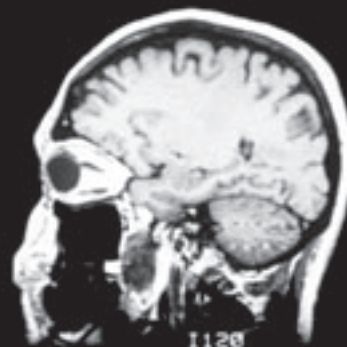
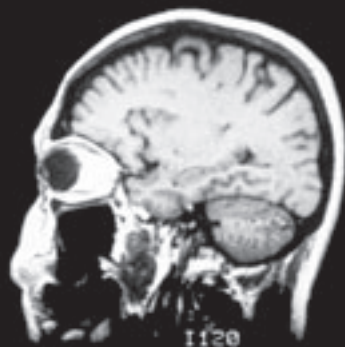
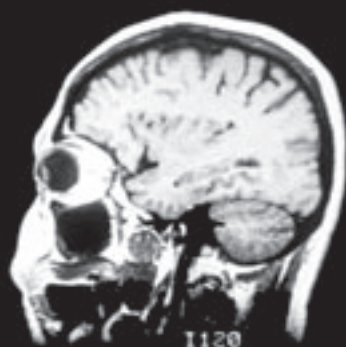
Richard P. Feynman, **"Sta scherzando Mr. Feynman!" Vita e avventure di uno scienziato curioso**  
Zanichelli, 2007  
ISBN: 8808066274

L'eccentrico fisico suonatore di bonghi. Un eroe per tutti i giovani scienziati.



*“L’uomo dovrebbe sapere che è dal cervello, e dal cervello soltanto,  
che nascono il piacere, la gioia e il riso,  
così come il dispiacere, il dolore e la paura.  
Tramite esso, in particolare, pensiamo, vediamo,  
udiamo e distinguiamo il brutto dal bello,  
il male dal bene,  
ciò che è gradito da ciò che è sgradito”*

Ippocrate - V Secolo A.C.



#### Supporto finanziario

Questo progetto è stato sostenuto dalla British Neuroscience Association, Neurology & GI Centro di Eccellenza per la Ricerca Farmacologica, GlaxoSmithKline e dal Centro per le Neuroscienze dell'Università di Edimburgo. Gli autori sono loro grati per il generoso contributo.

La stampa dell'edizione italiana è stata realizzata grazie ai contributi della Fondazione CRTrieste e della Fondazione Benefica Kathleen Foreman Casali.

Fondazione  
FONDAZIONE CRTRIESTE 

 Le Fondazioni Casali

Fondazione Benefica Kathleen Foreman Casali

# DENTRO IL CERVELLO

## CORTECCIA CEREBRALE

sottile strato di neuroni alla base della percezione e del pensiero cosciente. Immagazzina informazioni e formula piani d'azione. Se tutte le sue pieghe venissero stirate, avrebbe le dimensioni di un campo da tennis.



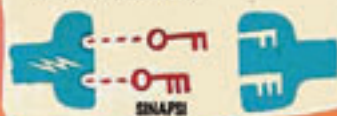
**VISIONE:** le informazioni visive raggiungono le cellule sensibili alla luce che si trovano nella retina, in fondo all'occhio e, tramite il nervo ottico, giungono alla corteccia visiva primaria, nel lobo occipitale. Il sistema visivo costruisce l'immagine dell'oggetto elaborandone le informazioni sulla forma, il colore, la profondità tramite vie nervose diverse. Il cervello possiede anche una quarta via, per la elaborazione del movimento degli oggetti.



## CELLULE E SINAPSI

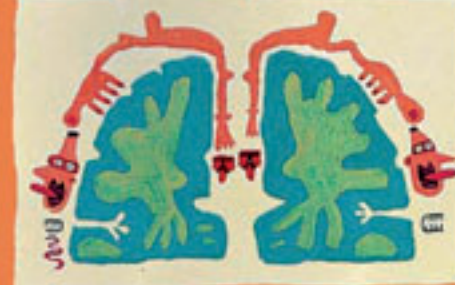
Il cervello umano contiene un numero di neuroni  $10^{11}$  volte superiore a quello delle stelle della via lattea, organizzati in strutture in grado di immagazzinare ed elaborare informazioni. Le cellule gliali fungono da sostegno ai neuroni. I neuroni ricevono i messaggi attraverso numerosi rami, i dendriti, e li ritrasmettono tramite una lunga fibra, detta assone, a livello di piccole giunzioni, dette sinapsi. Qui neurotrasmettitori diversi stimolano i neuroni in vario modo.

Molti farmaci neurotropi agiscono stimolando o bloccando i neurotrasmettitori



## CORTECCIA SOMATOSENSORIALE

elabora le sensazioni tattili, termiche e dolorifiche. Le parti del corpo da cui provengono le sensazioni tattili sono rappresentate nelle diverse aree della corteccia somatosensoriale in forma di un "omuncolo" le cui proporzioni riflettono la diversa sensibilità delle parti del corpo.



## MEMORIA



la memoria è un insieme di luoghi, eventi, immagini e abilità. Diversi tipi di memoria sono situati in diverse aree cerebrali. La memoria di lavoro consente di tenere in mente dati volatili per svolgere compiti complessi, quali costruire e comprendere il linguaggio. Il lobo frontale è fondamentale per questo compito. La memoria dichiarativa permette la comprensione del linguaggio, del mondo, dell'esperienza passata e... della matematica. Il suo funzionamento avviene mediante l'ippocampo (e altre strutture limbiche), ma i ricordi stanno nella corteccia.

## CERVELLETTA

controlla il movimento e la postura agglustando le efferenze del sistema motorio. È coinvolto nei movimenti oculari, in quelli degli arti e nell'apprendimento di nuovi movimenti.

## MOVIMENTO

la corteccia motoria pianifica tutti i nostri movimenti. Collabora con il cervelletto per la loro modulazione fine e con i misteriosi gangli della base. Uno dei compiti dei gangli della base è quello di organizzare l'ordine delle sequenze motorie. Per il mantenimento della postura, gli stimoli provenienti dalla cute, dai muscoli e dall'orecchio interno vengono integrati nel tronco dell'encefalo con il coordinamento della corteccia motoria.

## GANGLI DELLA BASE

una serie di centri, con connessioni multiple, ancora non del tutto chiarite, con la corteccia e il sistema limbico. Sono coinvolti nelle risposte motorie complesse e nella genesi delle sensazioni di benessere.

Adattato da: "La vita segreta del cervello". Edito da: NEW SCIENTIST



SPIKE GERRELL.